The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	心拍変動による血液透析患者の予後の予測に関する研究
Author(s)	木田, 奈々美
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/67028
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（木田　奈々美）	
論文題名	心拍変動による血液透析患者の予後の予測に関する研究

論文内容の要旨

［目的(purpose)］ 血液透析患者は心脳血管有害事象が多く、高リスク群の患者を鑑別することが重要な課題であるが、その簡便な方法は報告されていない。24時間心電図は、不整脈以外にも心拍変動を評価することが可能である。心拍変動は自律神経の指標であり、時間領域の指標に、 SDNN（Standard Deviation of the NN(RR) Interval）とSDANN（Standard Deviation of Sequential Five-Minute R-R Interval Means）がある。血液透析患者は、自律神経活動は健常人と比し低値であるといわれている。本研究では、血液透析患者に対し心拍変動が脳血管有害事象発生の予測因子となるかについて検討した。さらに、血液透析患者における糖尿病合併の有無が、心拍変動に与える影響を調べることで、患者リスクの層別化を明らかにすることを目的とした。

［方法ならびに成績(method/result)］ 2009年9月～2011年3月までの期間、血液透析患者101名に対し、24時間心電図を施行し、不整脈のほか心拍変動の指標として、SDANN、SDNNを調べた。患者背景として、年齢、性別、透析歴のほか、Body mass index(BMI)、降圧薬の有無、透析開始前後の血圧、除水量を調べた。血液透析治療前後に採血を行い、貧血の指標としてHb、生化学項目に、アルブミン、血清Na、K、Caを測定した。24時間心電図測定後、2013年12月31日まで前向き観察研究を行った。エンドポイントは、心脳血管有害事象の有無とした。追跡可能であった90例に対して、心脳血管有害事象の有無に影響を及ぼす因子を検討した。統計ソフトはSPSSを使用し、表記は平均±標準偏差とした。連続変数にはt検定を用いて比較を行い、名義尺度のデータはχ2乗検定を行い分析した。カプランマイヤ分析を使用し、生存分析を行った。単変量解析と多変量解析を行い、危険因子を解析した。結果は5%未満を有意差とした。

平均観察期間は、32.0±11.7ヶ月(1-49ヶ月)であり、観察期間中、心脳血管有害事象が33例(36.7%)発症した。次に、SDNNとSDANNを中央値で2群に分け、患者背景因子、心脳血管有害事象発生の有無との相関を調べた。SDNN低値群(23例51.1%)は、高値群(10例22.2%)に比して有意に多くの心脳血管有害事象の発生を認めた($p<0.001$)。SDANN低値群(24例52.3%)は、高値群(9例20.5%)に比して有意に多くの脳血管有害事象の発生を認めた($p<0.001$)。SDANN低値群は糖尿病合併患者(29例65.9%)が有意に多かった($p<0.01$)。カプランマイヤ分析により、イベントフリー生存率を解析した。SDNNが高値群は、低値群に比して有意に生存率が高かった(Log-rank, P=0.0003)。SDANNが高値群は、低値群に比して有意に生存率が高かった(Log-rank, p=0.0008)。コックスハザード分析において、SDNNが独立した心脳血管有害事象の発生予測因子となった(p＝0.02, HR;0.57(0.36-0.89))。

次に、糖尿病患者、非糖尿病患者をそれぞれ抽出し、心脳血管有害事象の発生と、患者背景因子の関係について解析を行った。糖尿病患者44名を抽出し、その心脳血管有害事象の発生は22例(50.0%)であった。SDNN、SDANNと心脳血管有害事象の発生に、有意差を認めなかった。非糖尿病患者46名を抽出し、心脳血管有害事象の発生は11名であった(23.9%)。SDNN(p=0.05)とSDANN(p=0.01)の低値群は、高値群に比し心脳血管有害事象の発生率が高かった。

［総括(conclusion)］ 心拍変動が低値である血液透析患者は、心脳血管有害事象の発生を有意に多く認め、24時間心電図から簡便に測定できる心拍変動が、心脳血管有害事象の予測因子となる可能性が示された。また、特に非糖尿病患者においてその有用性が高いと考えられた。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　木田　奈々美　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教　授	山本　浩文
	副 査　教　授	中谷　敏
	副 査　教　授	木原　進士
	副 査　特任教授	松浦　成昭

論文審査の結果の要旨

本論文は、心脳血管有害事象のリスクが高いとされる血液透析患者に対し、予後予測が可能であるかを解明するために、24時間心電図によって心拍変動を測定し、前向き研究をおこなったものである。

諸言では、本研究の背景として、血液透析患者に心脳血管有害事象が高率で起こる理由について概説している。次に、24時間心電図で得られる心拍変動について説明をしたのち、心拍変動について現在までの研究知見と未解明な点について述べ、本研究の意義と目的を示している。血液透析患者は、慢性的な溢水状態により心負荷が大きくなり、心血管系に構造的・機能的な異常をきたしやすい。また酸化ストレス、炎症、カルシウム・リン代謝異常など、透析患者に特有の因子が血管硬化の促進に関与しており、心脳血管有害事象の発生リスクが高い。その一方で、簡便な予後予測についての十分な報告はされていない。心拍変動は、糖尿病、肥大型心筋症患者において低下していると報告されており、予後予測に利用されている。非透析患者を対象とした先行研究では、陳旧性心筋梗塞後の患者の予後や、不整脈による突然死と心拍変動に関して多くの知見が発信されている。血液透析患者は、健常人に比し心拍変動が低下しており、血液透析導入前の慢性腎臓病の段階であっても、心拍変動は低下しているとの報告もあるが、予後との関連について十分とは言えない。

本研究では、101名の血液透析患者に対し、2009年9月～2011年3月の期間、24時間心電図による心拍変動の測定と、採血を行った。主要エンドポイントは、心脳血管有害事象の発生とし、2013年12月31日まで前向き観察研究を行った。心拍変動の指標には、予後予測に用いられることが多い standard deviation of the N-N interval (SDNN) とstandard deviation of sequential 5-minute N-N interval means (SDANN) を測定した。

結果では、90名の患者が観察可能であった。観察期間中、心脳血管有害事象が33例発症し、SDNNとSDANNを中央値で2群に分け、患者背景因子、心脳血管有害事象発生の有無との相関を調べたところ、SDNN低値群、SDANN低値群ともに、高値群に比して有意に心脳血管有害事象の発生を認めた。また、SDANN低値群は糖尿病合併患者が有意に多かった。

カプランマイヤ分析により、イベントフリー生存率を解析した結果、SDNN高値群、SDANN高値群ともに低値群に比して有意に生存率が高かった。さらに、コックスハザード分析において、SDNNが血液透析患者において、独立した心脳血管有害事象の発生予測因子であることが示された。

次に、糖尿病患者、非糖尿病患者をそれぞれ抽出し、心脳血管有害事象の発生と、患者背景因子、測定データとの相関について解析を行った。糖尿病患者44名を抽出したところ、その心脳血管有害事象の発生は22例であった。本群ではSDNN、SDANNと心脳血管有害事象の発生に、有意差を認めなかった。非糖尿病患者46名を抽出したところ、心脳血管有害事象の発生は11名であった。本群ではSDNNとSDANNの低値群が、高値群に比し心脳血管有害事象の発生率が有意に高かった。

結語では、24時間心電図から簡便に得られる心拍変動を測定することにより、血液透析患者の心脳血管有害事象発生の予測が可能であり、特に非糖尿病患者でその有用性が高いことを述べている。

本研究は、他の心臓超音波検査などの検査との比較がされていないなどの限界はあるが、心脳血管有害事象のリスクの高い血液透析患者に対し、心拍変動の測定がリスクの層別化を行うことに有用であることを初めて明らかとした研究であり、今後高齢化や、糖尿病性腎症患者が増加する透析治療に寄与するところが大きい。

以上より、学位に値すると判定した。