The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Association of Time-Updated Anion Gap With Risk of Kidney Failure in Advanced CKD: A Cohort Study
Author(s)	朝比奈, 悠太
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92047
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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	朝比奈　悠太
論文題名 Title	Association of Time-Updated Anion Gap With Risk of Kidney Failure in Advanced CKD: A Cohort Study (進行したCKD患者におけるアニオンギャップと腎予後の関連：コホート研究)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

慢性腎臓病(CKD)患者はCKDの進行に伴い代謝性アシドーシスを合併する。代謝性アシドーシスは高Cl性アシドーシスとアニオンギャップ(AG)アシドーシスに分類されるが、代謝性アシドーシスとCKD進行の関連を検討した既報では両者が区別されていない。CKD患者におけるAGの上昇は主に尿毒症物質の蓄積により生じるが、一部の尿毒症物質は腎障害作用を有することからAGアシドーシスはCKD進行のリスク因子となる可能性がある。そこで本研究ではCKD患者におけるAG高値と腎予後の関連を検証した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

本研究は2009年1月から2018年12月の間に大阪大学医学部附属病院腎臓内科外来に通院歴のある推算糸球体濾過量(eGFR) 10-60 mL/分/1.73m^{2}のCKD患者1,168例を対象とした後方視的コホート研究である。静脈血血液ガス分析から算出されるAGの初回測定日を観察開始日とし、以後、3カ月おきの時系列データを取得した。アウトカムは1)腎代替療法の開始(ESKD)、2)全死亡とした。欠損値はmultiple imputation by chained equation (MICE)とlast observation carried forwardにより補完した。時間依存性変数であるAGとアウトカムの間に種々の時間依存性交絡因子が想定されるため、生存解析は周辺構造モデルにより行った。

観察開始時の平均eGFRは28 mL/分/1.73m^{2}であった。AGの第3四分位点である9.2 mEq/L以上をAG高値と定義した場合、AG高値の頻度はeGFR 30 mL/分/1.73m^{2}未満で著しく増加することが制限付き3次スプライン曲線により観察された。追跡期間3.1年(中央値)の間に317例がESKD、146例が全死亡に至った。eGFRを含む様々な変数を時間依存性変数として調整した周辺構造モデルにおいて、AG高値はESKD(ハザード比 3.04; 95%信頼区間 1.94-4.75)や全死亡(ハザード比 5.56; 95%信頼区間 2.95-10.5)と有意に関連した。この関連はAG高値の定義を変更しても維持された。また、アルブミン、カリウム、リン、pHを用いて算出した補正AGもESKDや全死亡と関連したことから、AGに影響するこれらの因子とは独立してAGがアウトカムと関連することが示唆された。一方、高Cl性アシドーシスはESKDや全死亡と関連しなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

AG高値のCKD患者はESKDや死亡のリスクが上昇していた。pHや重炭酸濃度で調整してもAG高値とESKDとの関連は維持されたことから、AGアシドーシスに対してアルカリ補充によりアシデミアの是正を行うだけではAG高値がもたらし得る腎予後への影響は十分に軽減されない可能性がある。

CKD患者の代謝性アシドーシスに関する各種診療ガイドラインにおいてAGに特化した言及はこれまでない。しかしながら、AGアシドーシスと高Cl性アシドーシスでは病態や治療手段だけでなく予後に与える影響も異なる可能性があり、今後は両者を峻別した臨床エビデンスの蓄積が望まれる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　朝比奈　悠太

		（職）	氏　　名	
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	猪阪 善隆	印
	副　査	大阪大学教授	服部 聡	印
	副　査	大阪大学教授	野々村 祝夫	印

論文審査の結果の要旨

本研究では慢性腎臓病患者におけるアニオンギャップと腎予後や生命予後の関連が検証された。研究デザインは大阪大学医学部附属病院腎臓内科外来に通院歴のある推算糸球体濾過量10-60 mL/分/1.73m^{2}の慢性腎臓病患者1,168例を対象とした後方視的コホート研究で、統計解析では時間依存性交絡因子に対処可能な周辺構造モデルが用いられた。追跡期間3.1年(中央値)において、317例が末期腎不全、146例が死亡に至った。アニオンギャップ高値は末期腎不全(ハザード比 3.04; 95%信頼区間 1.94-4.75)や全死亡(ハザード比 5.56; 95%信頼区間 2.95-10.5)と関連した。

本研究から炭酸水素ナトリウムによってアシデミアを是正しても、アニオンギャップ高値による腎予後への影響は十分に軽減されない可能性が示唆された。慢性腎臓病患者の代謝性アシドーシスに関する各種診療ガイドラインではアニオンギャップは特に言及されていない。本研究は慢性腎臓病の診療に重要な知見をもたらしたと考えられ、学位論文に値する。