

氏 名 ふじおか はやと
藤岡 勇人

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博乙第96号

学位授与年月日 令和5年1月25日

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第4項該当

学位論文題目

Impact of geriatric nutritional risk index and modified creatinine index combination on mortality in hemodialysis patients
(血液透析患者におけるGeriatric Nutritional Risk Indexとmodified Creatinine Indexの組み合わせによる生命予後予測に関する研究)

論文審査委員

(主査)	教授	戸邊 一之
(副査)	教授	西丸 広史
(副査)	教授	中條 大輔
(副査)	教授	田村 了以
(紹介教員)	教授	絹川 弘一郎

論 文 要 旨

論 文 題 目

Impact of geriatric nutritional risk index and modified creatinine index
combination on mortality in hemodialysis patients
(血液透析患者におけるGeriatric Nutritional Risk Indexとmodified Creatinine
Indexの組み合わせによる生命予後予測に関する研究)

氏 名 藤岡 勇人

- 備考 ① 論文要旨は、2,000字程度とする。
② A4判とする。

〔目的〕

慢性腎臓病患者は栄養不良と慢性炎症を併発していることが多く、両者は相乗的に末端臓器機能障害や動脈硬化性疾患を進行させる。これは炎症性サイトカインなどが栄養障害、慢性炎症、動脈硬化を惹起して、それぞれがお互いに悪循環を形成するMalnutrition-inflammation-atherosclerosis症候群と理解されている。さらに血液透析患者では尿毒症や透析療法における副次的作用として食事摂取量の減少や体蛋白質の異化亢進と同化の抑制、透析でのアミノ酸の喪失も加わってより栄養状態は悪化しやすく、この栄養障害はProtein-energy wasting (以下PEW) として理解されている。PEWは血液透析患者の死亡やQuality of lifeの低下との関連が示されている。

PEWはBody mass index (以下BMI) や血清アルブミン濃度 (以下Alb) 、筋肉量などの評価項目を含めて診断されるが、この煩雑な診断方法に対して、簡便に栄養状態を算出する数式モデルでも提唱されている。Geriatric nutritional risk index (以下GNRI) はBMIと血清アルブミン値から算出するモデルで、内性蛋白質 (Visceral protein) の評価に重点を置いている。別の数式モデルである修正クレアチニン指数 (Modified creatinine index、以下CI) は、血清クレアチニン濃度 (以下Cr) 、つまり骨格筋量であり体性蛋白質 (Somatic protein) の評価に重点を置いている。いずれの指標の低下も血液透析患者の全死亡や心血管死の独立した危険因子であることが示されている。しかし、これら2つの指標の焦点は独立していることから、両指標の組み合わせは、血液透析患者の予後予測にさらに価値ある影響を与えるだろうと仮定して、検討を行った。

〔方法並びに成績〕

2011年2月から2017年1月までに当院および関連透析施設において維持血液透析を継続した患者を対象に後ろ向きに検討した。GNRIは $[14.89 \times \text{Alb}(\text{g/dL})] + \{41.7 \times [\text{透析後の目標体重}(\text{kg}) / \text{標準体重}(\text{kg})]\}$ (標準体重は身長(m)²×22) で算出した。CIは $16.21 + 1.12 \times (\text{男性の場合 } 1, \text{女性の場合 } 0) - 0.06 \times [\text{年齢}(\text{歳})] - 0.08 \times [\text{血清尿素窒素濃度 (以下BUN) のKt/V}] + 0.009 \times [\text{Cr}(\mu\text{mol/L})]$ 、BUNのKt/VはDaugirdas法で算出した。観察開始時のGNRIとCIを算出して、全死亡、心血管死、感染症死、悪性腫瘍死との関連を検討した。

183名の患者 (平均年齢68±12歳、男性98名、平均血液透析継続期間97±89ヶ月) の平均GNRIは91.2±10.9で、平均CIは男性22.2±2.5、女性19.6±2.2であった。平均5.5年の追跡期間中に、70例が死亡した (心血管死28例、感染症死21例、悪性腫瘍死11例) 。患者をGNRIの中央値91.6で2群に分けると、低い群 (GNRI < 91.6, n = 90) は高い群と比べて5年生存率は有意に低く (45% vs 76%, p<0.001) 、潜在的交絡因子を含む3つの多変量解析モデル全てにおいてハザード比は有意に上昇していた (全てにおい

て $p < 0.05$)。心血管死と感染症死の5年生存率も低GNRI群で有意に低かった (いずれも $p < 0.05$) が、悪性腫瘍死によるものは有意差がなかった ($p = 0.70$)。

男女別のCI中央値に基づいて患者を2群に分けると、低い群 (男性CI < 22.3 、女性CI < 19.9 、 $n = 91$) の5年生存率は高い群と比べて有意に低く (45% vs 76%, $p < 0.001$)、年齢と性別で補正したハザード比は有意に上昇していた ($p < 0.05$)。GNRIと同様に、心血管死と感染症死はCIが低い群で有意に低く (いずれも $p < 0.05$)、悪性腫瘍死では有意差は無かった ($p = 0.33$)。

全例をGNRIの高低、CIの高低で4群に分けると、高GNRI高CI群は54例、高GNRI低CI群は38例、低GNRI高CI群32例、低GNRI低CI群59例であった。低GNRI低CI群は他3群と比較して5年生存率は有意に低く (32%、すべてにおいて $p < 0.001$)、一方で他の3群の間では有意差はみられなかった (全てにおいて $p > 0.05$)。心血管死および感染症死でも同様の傾向が認められたが、悪性腫瘍死では認められなかった ($p = 0.22$)。Cox比例ハザード比回帰分析でも、log-rank検定の所見と同様の傾向が認められた。

【総括】

本研究では、維持血液透析を受けている患者において、2つの主要な栄養指標であるGNRIとCIの組み合わせが死亡率に及ぼす影響について初めて検討した。低GNRI低CIの患者は、他の3つの患者群よりも5年生存率が低かった。

J-DOPPSレジストリデータを用いて血液透析患者の生存予測能力がGNRIとCIとで同等であることは報告されているが、2つの指標の組み合わせが予後に与える影響については調査されていない。今回の検討ではGNRIとCIは完全に相同ではなく、約40%の患者がどちらか1つの指標のみ低かった。GNRIとCIは異なる栄養状態 (内性栄養と体性栄養) を評価している可能性があり、両指標を独立して評価することの重要性を示している。

本研究においても栄養指標の低下と心血管死、感染症死との関連が認められ、一方で悪性腫瘍死とは関連がみられないことは、既報とも一致する。低GNRI低CI群のみが生存率が低く、ほかの3群では有意差が見られなかったことから、栄養状態の悪化について、低下した指標の方から優先的に介入することで生存率が改善する可能性がある。ただし、栄養サポートによる部分的な予後改善を観察した小規模研究もあるが、透析患者の栄養改善の方法論はまだ確立されておらず、リハビリテーションが体性栄養に及ぼす影響についても、今後の課題として残されている。

本研究は後向きであるため、測定または測定されていない交絡因子がすべて適切に管理されていない可能性がある。また、小さなサンプルコホートである。今回用いた指標の最適なカットオフ値は、依然として議論の余地がある。

学位論文審査の要旨

報告番号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	藤岡 勇人
論文審査委員	職 名 (主査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授 (副査) 教授	氏 名 戸邊 一之 西丸 広史 中條 大輔 田村 了以	
指導（紹介）教員	教 授	絹川 弘一郎	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本語の場合は英訳を付記すること) Impact of geriatric nutritional risk index and modified creatinine index combination on mortality in hemodialysis patients (血液透析患者における Geriatric Nutritional Risk Index と modified Creatinine Index の組み合わせによる生命予後予測に関する研究)			(判定) 合格
(論文審査の要旨)			
〔目的〕 慢性腎臓病患者は栄養不良と慢性炎症を併発していることが多く、両者は相乗的に末端臓器機能障害や動脈硬化性疾患を進行させ予後に大きく影響する。血液透析患者における栄養障害は、Protein-energy wasting (以下PEW) と呼ばれており、食事摂取量の減少や体蛋白質の異化亢進と同化の抑制、透析でのアミノ酸の喪失が加わって生ずる。このPEWは、死亡率やQuality of lifeの低下との関連が示されている。 PEWを評価する方法としては、BMIと血清アルブミン値から算出され「内性蛋白質」(visceral protein)を評価するGeriatric nutritional risk index (以下GNRI) と、「体性蛋白質」(Somatic protein) を評価する修正クレアチニン指数 (Modified creatinine index、以下CI) が報告されている。いずれの指標の低下も血液透析患者の全死亡や心血管死の独立した危険因子であることが示されている。藤岡勇人氏はこれら2つの指標の組み合わせが、血液透析患者の予後の予測に有用であるとの仮説を立て検討を行なった。			
〔方法並びに成績〕 藤岡氏は2011年2月から2017年1月までに富山大学附属病院および関連透析施設において維持血液透析を継続した患者を対象に後ろ向きに検討した。GNRIは $[14.89 \times \text{Alb}(\text{g/dL})] + \{41.7 \times [\text{透析後の目標体重}(\text{kg}) / \text{標準体重}(\text{kg})]\}$ (標準体重は身長(m) 2×22) で算出した。CIは $16.21 + 1.12 \times (\text{男性の場合 } 1, \text{女性の場合 } 0) - 0.06$			

$\times [\text{年齢(歳)}] - 0.08 \times [\text{血清尿素窒素濃度 (以下BUN) のKt/V}] + 0.009 \times [\text{Cr}(\mu\text{mol/L})]$ 、BUNのKt/VはDaugirdas法で算出した。観察開始時のGNRIとCIを算出して、全死亡、心血管死、感染症死、悪性腫瘍死との関連を検討した。

183名の患者（平均年齢 68 ± 12 歳、男性98名、平均血液透析継続期間 97 ± 89 ヶ月）の平均GNRIは 91.2 ± 10.9 で、平均CIは男性 22.2 ± 2.5 、女性 19.6 ± 2.2 であった。平均5.5年の追跡期間中に、70例が死亡した（心血管死28例、感染症死21例、悪性腫瘍死11例）。患者をGNRIの中央値91.6で2群に分けると、低い群（GNRI < 91.6, n = 90）は高い群と比べて5年生存率は有意に低く（45% vs 76%, $p < 0.001$ ）、潜在的交絡因子を含む3つの多変量解析モデル全てにおいてハザード比は有意に上昇していた（全てにおいて $p < 0.05$ ）。心血管死と感染症死の5年生存率も低GNRI群で有意に低かった（いずれも $p < 0.05$ ）が、悪性腫瘍死によるものは有意差がなかった（ $p = 0.70$ ）。

男女別のCI中央値に基づいて患者を2群に分けたところ、低い群（男性CI < 22.3、女性CI < 19.9, n=91）の5年生存率は高い群と比べて有意に低く（45% vs 76%, $p < 0.001$ ）、年齢と性別で補正したハザード比は有意に上昇していた（ $p < 0.05$ ）。GNRIと同様に、心血管死と感染症死はCIが低い群で有意に低く（いずれも $p < 0.05$ ）、悪性腫瘍死では有意差は無かった（ $p = 0.33$ ）。

全例をGNRIの高低、CIの高低で4群に分けると、高GNRI高CI群は54例、高GNRI低CI群は38例、低GNRI高CI群32例、低GNRI低CI群59例であった。低GNRI低CI群は他3群と比較して5年生存率は有意に低く（32%、すべてにおいて $p < 0.001$ ）、一方で他の3群の間では有意差はみられなかった（全てにおいて $p > 0.05$ ）。心血管死および感染症死でも同様の傾向が認められたが、悪性腫瘍死では認められなかった（ $p = 0.22$ ）。Cox比例ハザード比回帰分析でも、log-rank検定の所見と同様の傾向が認められた。

〔総括〕

以上のことから、藤岡氏は本研究において、維持血液透析を受けている患者において2つの主要な栄養指標であるGNRIとCIが独立に死亡率に影響を及ぼし、この2つの指標がともに低い患者群では、他の3つの患者群よりも5年生存率が低いことを初めて明らかにした点は新規性がある。さらに、維持血液透析患者の生命予後における2つの独立した栄養指標の役割を明らかにしたとの理由により臨床的発展性が期待できる。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。