

氏名	石井 塁
(ふりがな)	(いしい るい)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成27年1月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Association between absolute blood eosinophil count and CKD stages among cardiac patients (心血管疾患症例における血中好酸球の絶対数と慢性腎臓病ステージの関連について)
論文審査委員	(主) 教授 花 房 俊 昭 教授 寺 崎 文 生 教授 浮 村 聡

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 《背景と目的》

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の存在は、心血管疾患のリスクを増加することが報告されている。一方、動脈硬化性心血管疾患では、腎障害が進行しやすいことが知られている。コレステロール塞栓症は、粥腫のコレステリン結晶が飛散し、末梢の微小血管に塞栓を生じる疾患であり、重症の動脈硬化に合併しやすく、腎不全や中枢神経障害など重篤な病態形成につながる。一方、コレステロール塞栓が生じて、臨床的には血中好酸球増多や尿中蛋白排泄の増加といった比較的的特異的な検査所見を認めるのみのことが多い。そのため、剖検ではカテーテル検査を施行した症例の25~30%でコレステロール塞栓症を認めるとの報告がある一方、臨床的にコレステロール塞栓症と診断される頻度は0.15%と低い。高度の動脈硬化性疾患を有する患者では、臨床上診断されているよりも多

くで、コレステロール塞栓症を原因とする腎障害をきたしている可能性がある。血中好酸球は、コレステロール塞栓症のみならず、薬剤アレルギーや血液透析など様々な要因に反応して増加する可能性があるが、これまで、心血管症例において好酸球数と腎機能を検討した報告はない。今回我々は、循環器内科に入院した心血管疾患患者における CKD と血中好酸球の絶対数(absolute eosinophil count: AEC) との関連について検討した。

## 《方 法》

本研究は大阪医科大学の倫理委員会により承認された。2011年11月から2014年1月の間に循環器内科に入院した心血管疾患患者のうち、本研究に対して informed consent が得られ、検討に十分なデータを有している 1022 名を検討対象とした。採血は、早朝空腹時、カテーテル検査前に施行し、血清および血漿検体は使用まで - 80°C で保存した。推定糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)は、日本腎臓病学会が作成した推算式を用いて計算した。本研究では CKD の病期は、蛋白尿は指標に用いず、eGFR レベルと透析を要するか否かでステージ 1 から 5 に分類した。好酸球増多は、AEC が 500/ $\mu$ L 以上と定義した。データは平均値±標準偏差または中央値(四分位範囲)で表記した。2変数の相関は Spearman 解析を用いた。群間比較は ANOVA または Kruskal- Wallis 検定を用いた。解析は IBM SPSS statistics version 22.0 (SPSS, Chicago, IL)を用いた。

## 《結 果》

### 患者背景

本研究に登録された 1022 症例を、AEC で 88/ $\mu$ L 未満、88/ $\mu$ L 以上 155/ $\mu$ L 未満、155/ $\mu$ L 以上 238/ $\mu$ L 未満、238/ $\mu$ L 以上でそれぞれ第 1 から第 4 四分位に分類した。より高い AEC 四分位ほど年齢が若く(P=0.023)、男性の割合が高かった (P=0.001)。CKD ステージ 5 の 49 症例のうち、36 症例(73.5%)が維持透析症例であった。患者の背景疾患としては、より高い AEC 四分位において虚血性心疾患の割合が高かった (P<0.001)。内服薬は、より高い AEC 四分位ほどアンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮

抗薬を内服している割合が高かった ( $P=0.017$ )。抗凝固薬の内服は四分位間で差を認めなかったが、抗血小板薬の内服はより高い AEC 四分位ほど割合が高かった。好酸球増多は 29 症例(2.8%)に認め、好酸球増多の有無で比較すると、好酸球増多群では男性の割合が高かった。性別毎で検討した好酸球増多と虚血性心疾患には関連性を認めなかった。

#### CKD ステージでの AEC 四分位と好酸球増多の有病率について

より高い CKD ステージの症例は、AEC の最高四分位の割合が高く ( $P<0.001$ )、好酸球増多の有病率が高かった ( $P=0.007$ )。CKD ステージ 5 の症例において、透析の有無で AEC 四分位および好酸球増多の有病率の差は認めなかった。

#### ロジスティック回帰分析

重度の腎機能障害 (CKD ステージ 4 または 5) を従属変数とし、性別、年齢、収縮期血圧、総白血球数を独立変数として、多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、AEC の最高四分位は最低四分位に比較して、オッズ比 1.99 で重度の腎機能障害と有意な相関を認めた ( $P<0.01$ )。次に、様々な条件下で、AEC の最高四分位と重度の腎機能障害の関連について検討した。高血圧症、非糖尿病、非喫煙者、虚血性心疾患では、AEC の最高四分位は重度腎機能障害と有意な相関を示したのに対し、非高血圧症、糖尿病、喫煙者、非虚血性心疾患では、AEC の最高四分位と重度の腎機能障害に関連を認めなかった。糖尿病と喫煙が好酸球数におよぼす影響を検討すると、非喫煙者より過去喫煙者で AEC は高値であり、糖尿病の有無では AEC に差は認めなかった。喫煙の状況および糖尿病の有無で補正した多変量ロジスティック回帰分析を行うと、重度の腎機能障害に対する AEC の最高四分位のオッズ比は、それぞれ 2.07( $P=0.005$ ) および 1.96 ( $P=0.010$ )と有意であった。

#### 《考 察》

本研究では、AEC の最高四分位 ( $238/\mu\text{L}$  以上) および好酸球増多 ( $\text{AEC} \geq 500/\mu\text{L}$ ) を認める症例では、重度の腎機能障害 (CKD ステージ 4 および 5) が有意に高率であった。心臓カテーテル検査前に AEC が高いことが、検査後のコレステロール塞栓症発症の有意

な予測因子であることや、好酸球は、薬剤アレルギーや血液透析で上昇することが知られている。本研究では、AECが高値であるほど抗血小板薬の使用頻度が高かったが、多変量解析では重度の腎機能障害と有意な関連は認めなかった。血液透析症例においてはAECの増加が認められたが、重度の腎機能障害(CKDステージ4または5)の非透析例においてもAECが高値であったことから、重度の腎機能障害例におけるAECの増加には血液透析以外の原因があると考えられる。非血液透析の重度の腎機能障害症例において、AECの増加を示した報告は本研究が初めてである。

今回の研究において、AEC増加の原因は不明であるが、一部の患者では無症候性コレステロール塞栓症が存在する可能性もあると考えられる。しかし、組織学的検討がなされていないため、この点については推測の域を出ない。ただし、コレステロール塞栓症は、生命予後を著しく低下させる疾患であるため、AECの増加を認め、特に左心カテーテル検査および大血管手術を予定している心血管疾患患者においては、コレステロール塞栓症の可能性をも考慮して、診断・治療にあたる必要があると考える。

## 《結 論》

心血管疾患患者において、重度の腎機能障害を有する症例では、非血液透析であっても、血中好酸球数が有意に高値であることが示された。

(様式 甲 6)

## 論文審査結果の要旨

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) と心血管疾患は、互いに関連することが報告されている。コレステロール塞栓症は、腎臓など末梢へのコレステリン塞栓により腎障害などをきたす疾患である。本症は非特異的検査所見を呈する事が多いが、血中好酸球増加を認めると報告されている。しかしこれまで、心血管疾患患者において腎機能と血中好酸球数を検討した報告はない。申請者は、本研究において、心血管疾患で入院した患者における CKD と血中好酸球の絶対数 (absolute eosinophil count: AEC) との関連について、対象患者 1022 名の検討を行っている。その結果、AEC の最高四分位 (238/ $\mu\text{L}$  以上) および好酸球増多 (AEC $\geq$ 500/ $\mu\text{L}$ ) を認める症例では、重度の腎機能障害 (CKD ステージ 4 および 5) を有意に高率に認めた。血液透析症例においては AEC の増加が認められたが、重度の腎機能障害 (CKD ステージ 4 または 5) の非透析例においても AEC が高値であったことから、重度の腎機能障害例における AEC 増加には血液透析以外の原因があると推察している。

非血液透析の重度の腎機能障害患者において、AEC の増加を示した報告は本研究が初めてである。本研究における AEC 増加の原因は特定に至っていないが、一部には無症候性コレステロール塞栓症も含まれている可能性が推察される。コレステロール塞栓症は、生命に重篤な影響をあたえる病態であることから、AEC の増多を認める際には、その一部に本症が含まれている可能性も考慮して、診断・治療にあたる必要があることを指摘した本研究には意義がある。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Heart and Vessels 2014 Oct 18 doi: 10.1007/s00380-014-0590-8

<オンライン掲載> in press