

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	正 印 航
論文審査担当者	主 査 山田 充彦 副 査 駒津 光久・柴 祐司
論文題目 Prognostic Impact of Cardio-renal-anemia Syndrome in Patients at Risk for Heart Failure from the IMPACT-ABI study (心不全リスクを有する患者における予後予測因子としての心腎貧血症候群：IMPACT-ABI サブ解析)	
(論文の内容の要旨)	
【目的】 近年高齢化に伴い、心不全有病率は急激な増加を認めている。高齢者心不全は急性増悪による入院を繰り返し、予後不良であることが知られているが、それを予防するための適切な介入時期、方法については不明である。貧血、慢性腎不全は心不全の増悪要因として良く知られており、それぞれが相互に悪影響を及ぼすことで病状悪化を招くことが示されており、こうした疾患概念は心腎貧血症候群(CRAS)と呼ばれる。CRAS は症候性心不全に関する有用な予後予測因子であることが示されてきた一方で、心不全リスクを有する、あるいは器質的心疾患を有するが心不全症候は有しない心不全リスクステージにおける意義の報告はない。本研究の目的は、慢性腎不全、貧血の合併が、心不全リスクあるいは器質的心疾患を有する無症候性患者（心不全リスクステージ A または B）においても心血管イベントの予測因子となるかを調べることである。	
【方法】 2005 年から 2012 年まで信州大学循環器内科に心血管疾患で入院し、ABI 値を測定した患者 3131 人のうち、心不全リスクのみを有するが心不全症候の無い患者(心不全リスクステージ Stage A)および器質的心疾患を有するが心不全症候の無い患者(心不全リスクステージ Stage B)でかつ非透析患者が本試験に登録された。これらを慢性腎不全、貧血の有無でそれぞれ 4 群に分け、更に両疾患を有する群を RAS(Renal-anemia syndrome)群、その他を非 RAS 群として MACE(心血管死、心不全入院の複合エンドポイント)発生との関係につき調査した。	
【結果】 計 1801 例の患者が登録され、RAS 群が 217 例、非 RAS 群が 1584 例であった。平均年齢は 69.6 ± 10.6 歳で 76%が男性であった。平均左室駆出率は $66.9 \pm 12.3\%$ で、stage A 心不全が全体の 73%を占めた。基本特性として、RAS 群は非 RAS 群と比し、年齢、糖尿病、腹部大動脈瘤、陈旧性脳梗塞の有病率が高値で、脂質異常症の有病率が低値であり、stage A 心不全の割合に差はなかった。Hb 値は RAS 群 11.4 ± 1.1 対非 RAS 群 14.3 ± 1.5 (g/dL)、eGFR 値は 40.2 ± 12.8 対 68.5 ± 17.9 (ml/min/1.73m ²)であった。平均 4.6 年の追跡期間において、129 例で MACE 発生を認め、発生率は RAS 群において有意に高値であった(13%対 6%, $P < 0.001$)。Kaplan-Meier 分析においても RAS 群は非 RAS 群と比し、有意差をもって予後は不良であり(32%対 14%, $P < 0.001$)、4 群間の比較においても同様の結果を示した。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、年齢、性別、従来リスク因子で調整を行った結果、RAS は MACE の発生率と有意な関連性を示した (HR 1.86; 95% CI 1.20-2.89, $P = 0.005$)。	
【考察】 CRAS における各臓器障害の発生機序は複雑且つ多岐に渡るが、慢性腎不全、貧血が先行して心障害を生じる場合に主に以下の機序が考慮される。腎不全による内臓浮腫や酸化ストレス、尿毒症等により生じる慢性炎症及び、貧血による組織低酸素は交感神経、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の賦活化を招き、それにより生じる体液、塩分貯留は心負荷増大による心障害と、更なる慢性炎症を惹起する悪循環を生じる。加えて、アンジオテンシンII、アルドステロンは直接繊維化による	

心筋リモデリングを誘発することが知られている。

高齢化に伴う心不全患者数増大は、医療負担、経済負担共に非常に大きく、我々が直面する喫緊の課題である。重症化を防ぐための効果的な介入手段の確立が望まれるが、現状で貧血、腎不全を合併した心不全患者に対する治療介入の有効性は定まっておらず、その一方で **stage A/B** 心不全リスクステージ患者を対象とした研究も乏しい。本研究において、心不全症候はなく心不全リスクを有する状態のみであっても、**RAS** の合併例は有意な **MACE** の予後予測因子であり、より慎重な観察が必要な患者群であることが示された。更なる調査が必要であるが、今回の結果は、より早期段階でのリスク層別化及び慢性腎不全、貧血への治療介入が、こうした患者の予後改善に繋がる手段の一つとなりうる可能性を示唆するものと考えられた。