

氏名・(本籍)	三浦 健 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1110 号
学位授与の日付	令和 6 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	<b>The predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling after Renal Transplantation</b> (腎移植による左室リバースリモデリングの予測因子の検討)

論文審査委員	(主査) 長谷川 仁志 教授
	(副査) 羽渕 友則 教授      脇 裕典 教授

# 学位論文内容要旨

## The predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling after Renal Transplantation (腎移植による左室リバースリモデリングの予測因子の検討)

申請者氏名 三浦 健

### 研究目的

主に透析を受けている末期腎不全は、左室肥大や左室機能障害を特徴とする尿毒症性心筋症を伴うことが多い。それには左室に対する容量負荷（循環血漿量過多、貧血、動静脈シャント）や圧負荷（高血圧症、大動脈弁狭窄症、動脈硬化）、尿毒症物質（高リン血症などの電解質異常、副甲状腺ホルモン高値などの内分泌異常）、交感神経系の活性化など多くの因子が関わっている。そして、維持透析患者は早期の心血管イベントのリスクが高いという報告がある。そういった末期腎不全に対しての腎移植は、左室肥大を退縮させ左室機能を改善させる、いわゆる左室リバースリモデリング（LVRR）をもたらすことが知られている。しかし、そのLVRRは腎移植のレシピエント全てにみられるわけではない。そして、LVRRをもたらす詳細なメカニズムは未だ不明である。そのため、本研究は腎移植後のLVRRのメカニズムを探り、それに寄与する因子を明らかにすることを目的とした。

### 研究方法

本研究は2012年7月から2022年11月の間に秋田大学医学部附属病院で腎移植を行った88名のレシピエントを対象とした。除外基準によって、左室リモデリングを伴った64名で最終解析を行った。左室リモデリングについては、左室重量係数（LVMI）が男性115 g/m<sup>2</sup>以上、女性95 g/m<sup>2</sup>以上と定義した。全ての患者は秋田大学医学部附属病院の外来に通院し、1～2か月ごとに1年間観察を行った。患者が外来を受診する度に家庭血圧の記録を持参するようにした。また、腎移植前（移植前2週間以内）、腎移植1か月後、6か月後、12か月後に心エコー検査を施行した。また、腎移植前と腎移植6か月後に<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィを施行した。移植後12か月後のLVMIが20%以上低下した群をレスポonder群とし、20%以上低下しなかった群をノンレスポonder群とした。

### 研究成績

27名（42%）がレスポonder群に、37名（58%）がノンレスポonder群に分類された。ベースラインにおいて、年齢や性別、体重、Body mass index（BMI）、体表面積、腎不全の基礎疾患、糖尿病や高血圧の合併、血清ヘモグロビン値、透析期間、先行的腎移植の割合などで両群に有意差を認めなかった。ただし、レスポonder群はノンレスポonder群と比較して有意にベースラインのLVMIが高く（152±32 vs. 127±24 g/m<sup>2</sup>, p<0.001）、有意にベースラインの心拍数が低かった（71±15 vs. 78±11 beats/min, p<0.05）。腎移植後に収縮期血圧および拡張期血圧がレスポonder群で有意に低下（-27±21 mmHg, p<0.0001, -13±13 mmHg, p<0.0001, respectively）した一方で、ノンレスポonder群では有意差は見られなかった。心エコー検査では、レスポonder群において、移植前と比較して移植12か月後に左室駆出率が有意に改善（65.0±5.3% to 68.5±6.1%, p<0.001）していたが、ノンレスポonder群で有意な改善を認めなかった。<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィでは、Washout率についてはレシピエント全体で見ると有意な低下（18.0±9.2 vs 12.7±8.8, p<0.05）を認めたが、レスポonder群とノンレスポonder群に分類した場合に有意差は認めなかった。後期相心縦隔比においても有意差は見られなかった。腎移植1か月後の推算糸球体濾過量（eGFR）はレスポonder群で有意に高かった（46.0±16.3 vs 36.6±12.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, p<0.05）。一方、腎移植12か月後のeGFRにおいては両群に有意差を認めなかった。LVMI変化率と臨床変数との相関を見てみると、腎移植前のLVMIで強い負の相関を認めた（coefficient -0.44; 95% CI: -0.62 to -0.22; p<0.001）。加えて、ベースラインの低体重および低BMI、腎移植1か月後および12か月後の高いeGFR、移植後の収縮期血圧および拡張期血圧の改善はLVMI低下に相関する因子であった。多変量解析では、ベースラインのBMI（coefficient=2.07; SE=0.56; p<0.001）、LVMI（coefficient=-0.35; SE=0.08; p<0.0001）、腎移植1か月後のeGFR（coefficient=-0.44; SE=0.16; p<0.01）がLVMI変化率に対する独立した予測因子であった。

### 結論

腎移植は圧負荷の改善、腎機能の改善を通してLVRRをもたらす。そして、腎移植前のBMIと腎移植1か月後のeGFRはLVRRの予測因子になりうる。

# 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

## The predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling after Renal Transplantation (腎移植による左室リバースリモデリングの予測因子の検討)

主査 長谷川 仁志  
申請者 三浦 健

### 要旨

本研究は腎移植後の Left Ventricular Reverse Remodeling（以下 LVRR）のメカニズムを探り、それに寄与する因子を明らかにすることを目的としている。2012年7月から2022年11月の間に秋田大学医学部附属病院で腎移植を行った88名のレシピエントを対象とした。左室リモデリング（左室重量係数（LVMI）が男性 115 g/m<sup>2</sup>以上、女性 95 g/m<sup>2</sup>以上と定義）を伴った64名で解析を行った。腎移植前、腎移植1か月後、6か月後、12か月後に心エコー検査を、腎移植前と腎移植6か月後に<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィを施行した。移植後12か月後のLVMIが20%以上低下した群をレスポonder群とし、20%以上低下しなかった群をノンレスポonder群とした。

27名（42%）がレスポonder群に、37名（58%）がノンレスポonder群に分類された。ベースラインにおいて、年齢や性別、体重、Body mass index（BMI）、体表面積、腎不全の基礎疾患、糖尿病や高血圧の合併、血清ヘモグロビン値、透析期間などで両群に有意差を認めなかった。レスポonder群はノンレスポonder群と比較して有意にベースラインのLVMIが高く（152±32 vs. 127±24 g/m<sup>2</sup>, p<0.001）、有意にベースラインの心拍数が低かった（71±15 vs. 78±11 beats/min, p<0.05）。心エコー検査では、レスポonder群において、移植前と比較して移植12か月後に左室駆出率が有意に改善（65.0±5.3% to 68.5±6.1%, p<0.001）していたが、ノンレスポonder群で有意な改善を認めなかった。<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィでは、Washout率についてはレシピエント全体で見ると有意な低下（18.0±9.2 vs 12.7±8.8, p<0.05）を認めたが、レスポonder群とノンレスポonder群に分類した場合に有意差は認めなかった。腎移植1か月後の推算糸球体濾過量（eGFR）はレスポonder群で有意に高かった（46.0±16.3 vs 36.6±12.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, p<0.05）。LVMI変化率と臨床変数との相関を見てみると、腎移植前のLVMIで強い負の相関を認めた（coefficient -0.44; 95% CI: -0.62 to -0.22; p<0.001）。加えて、ベースラインの低体重および低BMI、腎移植1か月後および12か月後の高いeGFR、移植後の収縮期血圧および拡張期血圧の改善はLVMI低下に相関する因子であった。多

変量解析では、ベースラインのBMI（coefficient=2.07; SE=0.56; p<0.001）、LVMI（coefficient= -0.35; SE=0.08; p<0.0001）、腎移植1か月後のeGFR（coefficient=-0.44; SE=0.16; p<0.01）がLVMI変化率に対する独立した予測因子であった。

以上から、腎移植は圧負荷の改善、腎機能の改善を通してLVRRをもたらすこと、腎移植前のBMIと腎移植1か月後のeGFRはLVRRの予測因子になりうるということが解明された。

### 1) 斬新さ

末期腎不全に対する腎移植は、左室肥大を退縮させ左室機能を改善させるLVRRをもたらすことが知られている。しかし、そのLVRRは腎移植のレシピエント全てにみられるわけではなく、その詳細なメカニズムは未だ不明である。本研究は腎移植後のLVRRのメカニズムを探り、それに寄与する因子を明らかにすることを目的としており、斬新な研究である。

### 2) 重要性

これからの高齢社会において、腎移植と予後改善についてはこれまで以上にニーズが高まっている。心機能の改善は、長期予後を左右するものであり、今後の本研究結果はこの分野の将来の発展に向けて重要性は高い。

### 3) 研究方法の正確性

本研究の評価は、いずれも確立された方法であり、正確に統計解析している。

### 4) 表現の明瞭さ

これまでの課題の解決するための研究目的、方法、結果、考察、さらには研究結果解釈の留意点を簡潔、明瞭に記載している。

以上述べたきたように、本論文は学位を教授するのに十分値する研究と判定された。