

氏 名 坂井 智行

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士乙第430号

学位授与の要件 学位規則第4条第2項

学位授与年月日 平成29年 9月13日

学位論文題目 Prolonged respiratory disorder predicts adverse prognosis in infants with end-stage kidney disease.

(遷延する呼吸障害は末期腎不全の乳児の予後不良因子である)

審査委員 主査 教授 河内 明宏

副査 教授 三浦 克之

副査 教授 醍醐弥太郎

論文内容要旨

※整理番号	434	(ふりがな) 氏名	さかい ともゆき 坂井 智行
学位論文題目	Prolonged respiratory disorder predicts adverse prognosis in infants with end-stage kidney disease. (遷延する呼吸障害は末期腎不全の乳児の予後不良因子である)		
<p>研究の目的</p> <p>腹膜透析は末期腎不全乳児の生命予後の改善に著明な貢献をしてきており、新生児への導入でも、良好な生命予後が期待できるようになってきた。しかし近年では乳児に対する腹膜透析の導入は家族の負担や良好な予後を得られるかは不確実であることから小児腎臓医の間でも必ずしも最善の治療ではないと考える意見もある。乳児期に腹膜透析を導入し長期管理が行われる患者数は世界的にも極めて少数であることから、医療状況や治療方針、経済状況が均一でない国際レジストリのみでしか生命予後に関わる因子は検討されていない。</p> <p>小児末期腎不全の最多の原因をしめる先天性腎尿路異常は肺低形成に伴う重篤な呼吸障害を合併しうる。以前から末期腎不全乳児では腎以外の併発症、特に肺併発症の存在が特に予後不良とされているが、呼吸障害の重症度による生命予後の検討はない。また近年では新生児集中医療の劇的な進歩により、重篤な呼吸障害をもつ乳児でも救命が可能になってきた。出生後も重篤な呼吸障害が遷延する末期腎不全乳児において、予期せず呼吸管理が可能となり、かつ腎代替療法が必要となった場合に医療スタッフは透析導入の是非について判断を求められる。しかし現状では透析導入の適応についての明確な倫理指針はなく、小児腎臓医の間でも統一した意見もない。このため両親の強い希望による暫定的な腎代替療法が開始されることがおこりえる。</p> <p>本研究では呼吸障害の重症度を判断する客観的な臨床指標を定義し、末期腎不全のため乳児期に腹膜透析を開始された患者の生命予後と呼吸障害の有無について調査し、末期腎不全乳児において呼吸障害が長期の生命予後に与える影響を明らかにすることが目的である。</p> <p>方法</p> <p>1990年から2015年に東京都立清瀬小児病院(現:東京都立小児総合医療センター)において2歳未満で腹膜透析を導入された末期腎不全患児を対象に、2015年末の状況を後方視的に調査した。出生後28日以上侵襲的陽圧換気が必要としたものを呼吸障害ありと定義し、呼吸障害の有無で二群にわけ死亡のリスク要因を検討した。主要評価項目を2015年12月末の患者生存とし、追跡不能者のみを打ち切りとした。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

統計手法

呼吸障害の有無による各群の比較には、Kaplan-Meier 曲線と log-rank 検定を用いた。Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて、二群間の生存率についてのハザード比および 95%信頼区間を推定した。調整因子として” 生後 28 日以上遷延する呼吸障害の存在”、” 生後 28 日以内の腹膜透析導入の有無(末期腎不全の重症度の指標)”、” 在胎週数が 32 週未満であること(肺の未熟性の指標)” の 3 項目をもちいた。

結果

対象期間中に 48 例が 2 歳未満で腹膜透析を開始されたが、そのうち 2 例は周産期情報が不明のため除外し、46 例について調査した(追跡期間中央値 9.23 年)。

このうち呼吸障害なし群(Group A)が 38 例、呼吸障害あり群(Group B)が 8 例であった。Group A の生存曲線は Group B と比較して有意な減少を示した。(P < 0.001)

Group A の 5 年生存率は 89.3%で Group B の 5 年生存率は 30.0%であった。

また Group A の 20 年生存率は 86.1%であった。多変量解析では、遷延する呼吸障害のハザード比は 8.32 (95 %信頼区間 2.07-35.48) と著明に死亡リスクと関連していた。Group B の患児のうち 7 人(87.5%)が肺低形成と診断され、そのうち 2 名が肺感染症で死亡し、1 名は繰り返す呼吸器感染のため頻回に入院を要し突然死した。

考察

本研究の結果からは、出生後 28 日以上で侵襲的陽圧換気を必要とする乳児群では、生命予後が非常に不良であることが判明した。一方で、遷延する呼吸障害のない乳児では長期生命予後は良好であることが判明した。既報と同じく、今回の結果では乳児期の腹膜透析導入自体は必ずしもリスクではなく、重篤な呼吸障害が問題であることが示唆された。本研究では単施設での症例検討であるため、医療・経済・社会が均一な条件であること、同一の治療方針であることが本研究の特徴である。一方、日本最多の症例数ではあるが検討には症例数が不十分であることからサブグループ解析等が実施できないこと、既報の他の併発症が生命予後に与える検討ができなかったこと等が本研究の限界である。しかし本研究で定義した明確な呼吸障害の有無を用いることで、肺併発症をもつ末期腎不全乳児における腹膜透析導入の是非を判断する際に、医療スタッフと養育者に生命予後を予測する重要な客観的判断材料を提供できる。

結論

生後 28 日以上遷延する呼吸障害のため侵襲的陽圧換気を実施した既往のある末期腎不全の乳児では生命予後が極めて悪く、腹膜透析を導入すること自体が倫理的に問題となり得るため、養育者に十分な説明を行い積極的治療は差し控えることを考慮すべきである。一方で生後 28 日以上遷延する呼吸障害のない乳児では腹膜透析の導入が考慮されるが、適切な意思決定と集学的治療には過去の治療経験が不可欠であるため腎代替療法の経験が豊富な小児腎センターでの治療が望ましい。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	434	氏名	坂井 智行
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと 本論文では、小児末期腎不全患児において、肺低形成による呼吸障害の客観的尺度を新たに定義し、患児の生命予後に与える影響と、この尺度の有用性について検討をおこない、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 腹膜透析を導入された末期腎不全乳児のうち、生後 28 日以上侵襲的陽圧換気を必要とした群では、生命予後が非常に不良であること。2) 生後 28 日以上、侵襲的陽圧換気を必要としなかった群では、長期生命予後は良好であること。3) 生後 28 日以上の侵襲的陽圧換気の必要性は有意に死亡リスクと関連していること。 <p>以上から、以下のように結論づけている。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 低年齢での腹膜透析導入は、必ずしも生命予後が不良ではなく、遷延する呼吸障害の存在が生命予後に大きく関わる因子である。2) 今回定義した呼吸障害の客観的尺度は呼吸障害を呈する末期腎不全乳児の生命予後を判断する尺度として妥当である。3) 生後 28 日以上の侵襲的陽圧換気を必要とする乳児では生命予後が極めて悪いことが示唆されるため、積極的治療を差し控えることも考慮されるべきである。 <p>(498 文字)</p> <p>本論文は、小児末期腎不全患者の予後について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 541 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 29 年 8 月 28 日)</p>			