

氏 名 住田 圭一  
 学位の種類 博士 (医学)  
 学位記番号 博甲第 8705 号  
 学位授与年月 平成 30年 3月 23日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 審査研究科 人間総合科学研究科  
 学位論文題目 Constipation and Chronic Kidney Disease  
 (便秘と慢性腎臓病の関連についての検討)

主 査 筑波大学教授 博士 (医学) 西山 博之  
 副 査 筑波大学教授 博士 (人間・環境学) 森川 一也  
 副 査 筑波大学准教授 博士 (医学) 鈴木 英雄  
 副 査 筑波大学准教授 博士 (医学) 鈴木 浩明

## 論文の内容の要旨

住田圭一氏の博士学位論文は、便秘と慢性腎臓病の関連を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

### (目的)

著者はまず便秘と心血管疾患の関連についての先行研究を概観し、新たな国民病ともいわれる慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease、以下 CKD) においても便秘がその危険因子になり得るとの仮説を立てている。本論文の目的は、便秘と CKD 発症との関連性を明らかにすることであると述べている。

### (方法)

著者は、2004年10月から2006年9月の間に、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate、以下 eGFR) が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上であった全米の退役軍人 3,504,732 例を対象とし、約7年間の観察期間を設けた過去起点コホート研究を行っている。主たる要因となる便秘の存在は ICD-9 による疾患コード (60 日以上の間隔を空けて少なくとも 2 回以上) および便秘薬の使用 (1 回 30 日以上) の処方、60-365 日の間隔を空けて少なくとも 2 回以上) から定義し、異なる種類の便秘薬の処方数により便秘の重症度 (なし: 便秘薬なし、軽度: 1 種類以上の便秘薬、中等度/高度: 2 種類以上の便秘薬) も定義している。観察期間中の CKD (25%以上の eGFR 低下かつ eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) および末期腎不全 (透析導入あるいは腎移植) の新規発症、eGFR の変化率 (<-10, -10<-5, -5<-1, -1<-0, ≥0 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年) をそれぞれアウトカムと設定し、要因とアウトカムとの関連については、Cox 回帰分析 (CKD および末期腎不全) や多項ロジスティック回帰分析 (eGFR 変化率) を用いた多変量解析によって検討を行っている。多変量解析に用いられた調整因子は以下の通りであった: 年齢、性別、人種、ベースライン eGFR、併存疾患 (糖尿病、高血圧、虚血性心疾患、うっ血性心不全、脳血管疾患、末梢血管疾患、消化性潰瘍、リウマチ性疾患、悪性腫瘍、うつ病、肝疾患、肺疾患、後天性免疫不全症候群、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、慢性下痢)、body mass index、収縮期血圧、拡張期血圧、社会

経済因子（平均年収、婚姻状況、自宅から病院までの距離、在宅ストレス度、教育レベル、雇用状況、貧困レベル）、病気の重症度（年間の病院受診回数、ベースライン期間での累積入院日数）、医療の質（インフルエンザワクチンの接種の有無）、内服薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬／受容体拮抗薬、スタチン、抗うつ薬、非オピオイド系鎮痛薬、オピオイド系鎮痛薬）。さらに、層別解析（年齢、性別、人種、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患、うっ血性心不全、eGFR、年収）、傾向スコアにより患者背景をマッチさせた解析、競合リスクモデル（死亡を競合リスクイベント）を用いた解析、多重代入法により欠損データを補完した解析などによる、感度分析も行っている。

#### （結果）

患者全体の平均年齢は 60.0 歳、93.2%が男性で、24.7%に糖尿病合併が認められていた。便秘のある患者は全体の約 7%（253,441 例）存在していた。著者は、上記全ての交絡因子を調整した後も、便秘のある患者では、便秘のない患者に比べ、CKD と末期腎不全の発症リスクがそれぞれ 13%（ハザード比 [95%信頼区間]：1.13 [1.11-1.14]）と 9%（ハザード比 [95%信頼区間]：1.09 [1.01-1.18]）高く、eGFR 低下速度がより速くなること（eGFR 変化率  $-1 < 0$  に対する  $< -10$ ,  $-10 < -5$ ,  $-5 < -1$  [mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年]の各オッズ比 [95%信頼区間]：1.17 [1.14-1.20], 1.07 [1.04-1.09], 1.01 [1.00-1.03]）を主たる結果として示している。さらに、より重症な便秘の患者ほど、これら腎イベントのリスクが高まることも明らかにし、様々な感度分析によっても同様の結果が得られることを証明している。

#### （考察）

著者は得られた結果について、腸内細菌叢の乱れや下剤の影響を含めた、病態学的さらに臨床的な観点から幅広く考察を行っている。また、便秘を有する患者（特に重症な便秘を有する患者）において腎機能の推移に留意すべき点や、腸腎連関に着目した更なる研究の重要性など、本論文の臨床的意義についても述べている。一般化可能性の問題や未知の交絡因子の存在など、観察研究の限界についても認識したうえで、本研究の結果からは便秘と CKD 発症の間には独立した関連が認められたと結論付けている。

## 審査の結果の要旨

#### （批評）

本論文は、便秘が慢性腎臓病の発症に関連することを示した世界で初めての報告である。350 万人以上の大規模データという利点を最大限に活かし、多くの統計手法による解析がなされており、信頼に足る結果が得られている。慢性腎臓病の新規発症や進展予防を目指した便秘治療の妥当性など、将来的な介入研究へも繋がり得る新規性かつ独創性の高い研究成果であると考えられる。研究結果は既に腎臓領域における一流誌（J Am Soc Nephrol: IF 8.966）にも受理されており、学位論文として十分値し得ると判断した。

平成 29 年 12 月 22 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。