

京都大学	博士（医学）	氏名	末海美穂
論文題目	Minor Elevation in C-reactive Protein Levels Predicts Incidence of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness among Hemodialysis Patients（透析患者における C-reactive protein の軽微な高値と ESA 低反応性の発生について）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>腎性貧血は透析患者における重要な合併症であるが、ESA製剤の開発により患者の予後は劇的に改善した。しかし、透析患者の5-10%は高用量のESA投与に反応しない「ESA低反応性」を示す。ESA低反応性は、透析患者の心血管疾患や死亡に関わるため、早期に対処する必要がある。近年ESA低反応性の原因として慢性炎症が疑われている。血液透析患者では、しばしば無症候性のCRP値の微弱陽性を呈するが、CRP値とESA低反応性の発生との関連に関しては明らかにされていない。そこで、本研究では、CRP値と研究開始4ヶ月および12ヶ月までのESA低反応性の発生との関連について検討を行った。本研究は、Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS)第2-4期のデータを用いたコホート研究である。ベースラインでESA低反応性のない、また活動性出血、感染症のない2,956名の血液透析患者を対象とした。CRP値で患者を4群(normal (CRP<0.1mg/dL)、mild(0.1≤CRP<0.3mg/dL)、moderate(0.3≤CRP<1.0mg/dL)、severe (1.0≤CRP mg/dL))に分類し、normal群をreferenceとして4群間の比較を行った。主要アウトカムは4ヶ月および12ヶ月までのESA低反応性の発生割合とし、ESA低反応性をESA高用量(rHuEPO 9000IU/週、darbepoetin-α 60μg/週以上)投与にも関わらずHb 10g/dL以上とならない貧血と定義した。CRP値とESA低反応性の発生割合との関連について対数リンク関数を用いた一般化線形モデルを用いて調整リスク比を推定した(調整変数;年齢、性別、BMI、喫煙、透析歴、透析時間、血管アクセスの種類、薬剤投与(ESA、RAS阻害薬)、血液データ(WBC、Hb、フェリチン、リン、iPTH、Alb、Cr、T-chol、尿酸)、合併症(高血圧、糖尿病、高脂血症、脳・心・末梢血管疾患、癌、COPD、慢性肝炎))。</p> <p>ESA低反応性は、開始4ヶ月後までに134名(4.8%)、12ヶ月後までに300名(12.4%)の患者に発生した。moderate群およびsevere群では、normal群に比較し4ヶ月までのESA低反応性の発生割合は有意に高かった(moderate群:adjusted RR 1.6、95%信頼区間(95%CI) 1.0-2.6、severe群:adjusted RR 2.5、95%CI 1.5-4.1)。また、12ヶ月までの発生割合においても同様の結果が得られた(moderate群:adjusted RR 1.4、95%CI 1.0-1.8、severe群:adjusted RR 1.6、95%CI 1.1-2.4)。</p>			

本研究は、CRP 0.3 mg/dL以上の高値群と将来のESA低反応性の発生が関連することを示した。本研究で用いたJDOPPSデータは4ヶ月毎に患者情報を記録しており、CRP値とESA低反応性の縦断的評価を可能とした点で意義深い。また、測定可能な交絡要因で調整後も関連を認めたことから、慢性炎症を惹起する潜在性のリスク要因が存在し、CRPはこの未測定要因の有用なサロゲートマーカーであることを示唆した。今後さらに、慢性炎症に対する早期介入がESA低反応性の発症を予防できるかを、明らかにする必要がある。

（論文審査の結果の要旨）

Erythropoiesis-stimulating agent (ESA)により透析患者の予後は改善したが、5-10%はESA投与に反応しない「ESA低反応性」を示す。ESA低反応性のリスク要因の1つとして慢性炎症があり、本研究では、JDOPPS(Japan Dialysis Outcome and Practice Patterns Study)2-4期の血液透析患者2,956名を対象として、CRP値とESA低反応性の関連について検討した。

CRP値を4群(normal: CRP<0.1、mild: 0.1≤CRP<0.3、moderate: 0.3≤CRP<1.0、severe: 1.0≤CRP mg/dL)に分類し、対数リンク関数を用いた一般化線形モデルで調整リスク比を推定した。

結果、CRP 0.3mg/dL以上の群は、normalの群と比較し、4ヶ月までのESA低反応性の発生割合が有意に高く(moderate:RR 1.6(1.0-2.6)、severe:RR 2.5(1.5-4.1))、12ヶ月までの発生割合も高かった(moderate: RR 1.4(1.0-1.8)、severe: RR 1.6(1.1-2.4))。

以上の研究は、CRP高値とESA低反応性の発生との関連の解明に貢献する。CRP値が潜在的な慢性炎症のサロゲートマーカーとして将来のESA低反応性を予測し、早期介入に寄与する可能性が示唆された。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成28年2月29日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降