

学位論文抄録

The predictive role of serum calprotectin on mortality in hemodialysis patients with high phosphoremia

(血液透析患者において血清 calprotectin は高リン血症群の生命予後予測因子となる)

神吉 智子

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻腎臓内科学

指導教員

向山 政志 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻腎臓内科学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: The inflammatory mediator calprotectin (CPT, myeloid-related protein 8/14) is known as an endogenous ligand contributing to pathophysiology in inflammatory diseases. Serum CPT reportedly became a potential biomarker in these conditions, though there is no report predicting the prognosis in hemodialysis patients. The aim of this study is to investigate the predictive role of serum CPT on mortality in hemodialysis patients.

Methods: We conducted a multicenter, observational cohort study of 388 Japanese subjects undergoing hemodialysis. Serum CPT levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The potential associations between serum CPT and clinical variables were cross-sectionally examined. Multivariate Cox regression was used to estimate the association between serum CPT, high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), white blood cell (WBC) count and mortality. Median follow-up was 6.6 years.

Results: The median CPT level was 6,108 ng/ml (median in healthy subjects, 2,800) at baseline. Serum CPT positively correlated with WBC count ($p=0.54$, $P<0.001$) and hs-CRP values ($p=0.35$, $P<0.001$). In multivariate analysis, hs-CRP was an independent predictor of all-cause mortality after adjusting confounding factors (middle vs. low: hazard ratio [HR] 2.09, 95% confidence interval [CI] 1.23–3.66; high vs. low: 2.47, 1.40–4.47). In the analysis by stratum of phosphate levels, elevated CPT levels were significantly associated with all-cause mortality in the highest tertile (18.1; 3.15–345.9) among the high-phosphate group, but not among the low-phosphate group.

Conclusions: Serum CPT would become a potential predictive marker on mortality in hemodialysis patients with high-phosphate levels.

学位論文抄録

[目的]

炎症メディエーターcalprotectin (CPT, myeloid-related protein 8/14)は、toll-like receptor 4 (TLR4)シグナルを増強して病態悪化に寄与する内因性リガンドとして知られている。血清 CPT は炎症性疾患における強力なバイオマーカーになりうるとの報告があるが、血液透析患者の予後予測についての報告はない。今回、血液透析患者の予後に対する血清 CPT の意義を検討した。

[方法]

県内 5 施設の維持血液透析患者 388 名を対象に多施設共同コホート研究を実施した。血清 CPT は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)で測定した。観察開始時の血清 CPT と各臨床パラメータとの関連を横断的に解析した。また多変量 Cox 回帰分析により血清 CPT、high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP)、および白血球数と死亡率との関連を前向きコホート研究 (2012 年から 6.6 年間 [中央値]) で検討した。

[結果]

観察開始時の血清 CPT は中央値 6,108 ng/ml (健常者の中央値 2,800 ng/ml)であった。血清 CPT は白血球数($p=0.54$, $P<0.001$)および hs-CRP ($p=0.35$, $P<0.001$)と正相関を示した。血清 CPT、hs-CRP、白血球を 3 分位に分け、総死亡のハザード比(HR)を多変量解析で検討したところ、hs-CRP のみが有意な死亡予後予測因子であった (middle vs. low: HR 2.09, 95% confidence interval [CI] 1.23-3.66; high vs. low: 2.47, 1.40-4.47)。血清リン値で層別化して分析すると、高リン血症群において血清 CPT 高値は有意な死亡予後予測因子であった (high vs. low: HR 18.1, 95% CI 3.15-345.9)。一方で、低リン血症群では死亡率との関連は認められなかった。

[考察]

血液透析患者において、血清 CPT 高値は高リン血症群において死亡予後を予測したことから、既知の炎症指標である hs-CRP とは異なる意義を有することが示唆された。

[結論]

血清 CPT は、血液透析患者の高リン血症群において生命予後予測マーカーとなる可能性がある。