審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	甲　第 1302 号	氏名	森永　潤
審査担当者	主査	古川恭治	
	副主査	足達寿	
	副主査	深水圭	

主論文題目：Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study
（血液透析患者における血中アンジオポエチン様因子２濃度と死亡リスクの関連）

審査結果の要旨（意見）

本研究は血液透析患者を追跡したコホート研究データを基に、慢性炎症指標(ANGPTL2)と死亡アウトカムとの関連を調べている。標準的な解析で ANGPTL2 と死亡との関連を見出すとともに、多数の共変量に基づく死亡リスクによるステージ分類による患者の層別化を行った上で、ANGPTL2 と死亡アウトカムの関連を調べている。その結果、ANGTPL2 と死亡アウトカムの関連性は比較的予後がよい患者で強いことが示唆されていることがわかった。このような多段階解析によって、患者を層別化した上でリスク評価を行うことで、透析患者における慢性炎症のリスクの特徴がより一層明確になり、患者の予後や生活の質の向上につながることが期待できる。本論文の結果や内容は、博士号に十分に値するものと評価できる。

論文要旨

本邦に 30 万人以上存在する維持血液透析患者は、老化フェノタイプの進行により生命予後が不良であるが、この老化病態は全身性の慢性炎症により進展される。本研究では、慢性炎症誘導因子アンジオポエチン様因子 2（ANGPTL2）の血中濃度が血液透析患者の生命予後と関連するかを検討した。

多施設共同前向きコホート研究により 412 名の血液透析患者を 6 年間フォローアップし、ベースライン時の血中 ANGPTL2 濃度と生命予後の関連を検討した。血中 ANGPTL2 濃度は ELISA 法を用いて測定した。ANGPTL2 は解析時に対数変換した。

412 名の登録患者のうち欠損値を含む患者をリストワイズ除去し、残り 395 名を解析対象者とした。死亡イベント数は 92 であった。まず、医学的根拠により選択した変数を調整因子とした Cox 比例ハザードモデルを用い、ベースライン ANGPTL2 濃度と患者死亡アウトカムの関連を検討した結果、ANGPTL2 は性・年齢・透析年数・栄養状態・代謝関連指標・高感度 CRP で調整した後においても有意に患者死亡と関連を認めた [HR: 2.04, 95%CI (1.10, 3.77)]。更に、ANGPTL2 濃度以外の 52 個のベースライン共変量を用い、4 層から成る患者死亡リスクを示す合成変数を作成し、Cox 比例ハザードモデルを用いて層別化調整を行った結果、ANGPTL2 と死亡アウトカムの関連性は比較的予後が良い患者で強かった [HR: 3.06, 95%CI (1.86, 5.03)]。特に、この関連性は若い [HR: 7.99, 95%CI (3.55, 18.01)]、短い透析年数 [HR: 3.99, 95%CI (2.85, 5.58)]、糖尿病なし [HR: 5.15, 95%CI (3.19, 8.32)] の患者において強く認められた。

血液透析患者において血中 ANGPTL2 濃度高値は死亡リスクと関連する。血中 ANGPTL2 濃度は透析患者の老化フェノタイプの進展指標となる可能性がある。