

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 23 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860695

研究課題名(和文) M I A 症候群における新しいバイオマーカーの探索；ペントラキシン3の可能性

研究課題名(英文) Plasma PTX3 levels as a useful biomarker for assessing mortality risk in Japanese hemodialysis patients with nutritional risk

研究代表者

宮本 哲 (MIYAMOTO, Tetsu)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：30611305

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：維持血液透析患者380名を対象とした前向き観察研究を行い血漿PTX3濃度と生命予後との関連を検討したところ高PTX3(>6.29 ng/ml)は栄養リスクがある患者群(GNRI<91.2)においてのみ生命予後の独立した予測因子であった。以上より血漿PTX3は栄養リスクのある日本人維持血液透析患者においてバイオマーカーとして利用できる炎症マーカーである可能性が示唆された。さらに、CRPやIL-6を同時に測定することでより正確に予後不良患者を予測できると考えられた。また、同じ炎症マーカーでもCRPはアルブミンとの負相関が強くPTX3は体格指標との関連が強いという栄養指標との関連の違いが判明した。

研究成果の概要(英文)：In this multicenter prospective cohort study comprising 380 maintenance hemodialysis patients, we investigated the effect of plasma PTX3 levels on all-cause mortality, with a particular focus on nutritional risk. In patients in the high nutritional risk group (GNRI<91.2), a significant correlation was evident between high PTX3 levels (> 6.29 ng/mL) and mortality risk. Plasma PTX3 levels may be a useful biomarker for assessing mortality risk in Japanese hemodialysis patients, especially those with high nutritional risk. Concurrent measurement of other inflammatory markers such as CRP and IL-6 is expected to improve the predictive power of PTX3. Furthermore, the association between CRP and nutritional risk calculated on the basis of GNRI depends on albumin levels, yet PTX3 had a strong association with anthropometric parameters.

研究分野：腎臓内科

キーワード：ペントラキシン3 栄養リスク 血液透析 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

維持血液透析患者では蛋白質エネルギー障害 (protein energy wasting; PEW) ・血管石灰化・貧血・酸化ストレス・インスリン抵抗性などの病態が互いに関与し悪循環を形成し、虚血性心疾患を始めとした動脈硬化性疾患の高い発症率につながっている。特に、腎不全患者に高頻度(約30%)で認められる低レベルの持続性炎症反応はこれらの病態すべてに関与し悪循環の中心的役割を果たしていると考えられている。特に PEW を合併した透析患者(MIA 症候群)は合併のない患者と比較すると心血管病の発症率が高く生命予後が著しく悪い。MIA 症候群のリスク評価、早期診断は透析患者の診療に大いに寄与すると考えられる。そこで、栄養障害・心血管病に関連した血中炎症マーカーの開発は、PEW およびそのハイリスク患者のスクリーニング・病態把握に有用であり早期の治療介入・生命予後改善につながると期待される。

透析患者の心血管疾患予後との関連を示す循環血液中の炎症指標としてはC反応性蛋白(CRP)をはじめ複数の報告があるが、我々は近年同定されたペントラキシン-3 (PTX3)に注目した。PTX3 はCRPと同様ペントラキシンスーパーファミリーに属する新しい急性相蛋白で、生体内ではパターン認識受容体として働き炎症反応・液性自然免疫反応に関与する。循環血液中 PTX3 濃度は血液透析患者において心血管死との関連が報告されている。PTX3 はCRP と異なり肝臓以外の炎症反応が存在する局所で直接誘導されるため血管の炎症をより鋭敏に反映する指標として期待されており、急性心筋梗塞後の予後や心血管イベント発症の予知因子としての可能性が指摘されている。

2. 研究の目的

維持血液透析患者において(1)血中PTX3 と栄養障害との関連を横断的に検討し、さらに(2)血中PTX3 が虚血性心疾患の予後に及ぼす影響を前向きに検討する。

3. 研究の方法

(1) 維持血液透析患者382名(平均年齢66歳、女性38%、糖尿病36%、平均透析期間10.1年)において、栄養指標スクリーニング法として用いられている Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI = $1.489 \times$ 血清アルブミン(g/dL) + $41.7 \times$ 理想体重比、理想体重比 > 1 の場合は1として計算)と血漿PTX3濃度(ELISA法で測定)の関連を横断的に調べCRPと比較検討した。血漿PTX3濃度(ELISA法)と生命予後との関連をCox比例ハザードモデルを用いて検討した。

(2) 維持血液透析患者で冠動脈病変を有し冠動脈ステント留置術を予定している症例を対象とし冠動脈造影当日に空腹時採血を行う。PCI 施行 8 カ月後の確認冠動脈造影時にも血漿採取を行う。初回登録時から 5 年間虚血性心疾患関連の入院回数および予後を観察する。血漿中 PTX3 濃度を ELISA 法で測定し、PTX3 濃度およびその経時的変化と冠動脈病変予後との関連を前向きに検討する。

4. 研究成果

(1) 透析患者における血中PTX3と栄養障害、生命予後との関連の検討

PTX3濃度は透析期間・HDLコレステロールと正相関し、GNRI・BMI・中性脂肪と負の相関を認めた。多変量解析においてPTX3(OR1.12、95%CI 1.05-1.29、 $p < 0.001$)・CRP(OR1.22、95%CI 1.02-1.51、 $p = 0.02$)とともにGNRIによる栄養障害リスクの独立した予測因子であった(表1)。しかし、GNRIを規定する項目との関連を検

討したところ、PTX3はアルブミンとは関連を認めず理想体重比との負相関 ($\rho=-0.32, p<0.001$)を反映して栄養障害リスクの予測因子となっていた一方、CRPに関してはアルブミンとの負相関 ($\rho=-0.30, p<0.001$)がGNRIとの関連を反映していた。以上より、PTX3は身体測定により得られる評価項目との関連が強く、透析患者の栄養状態に関する病態評価に有用な炎症指標である可能性が示唆された。

表1

PTX3を含むモデル

	Odds ratio	95%CI	P-value
Age, > 68 years old	1.56	0.99-2.48	0.06
Sex, female	1.98	1.26-3.13	0.003
Dialysis vintage, per year	0.97	0.98-1.00	0.10
Diabetes Mellitus	0.91	0.91-1.52	0.73
Cardiovascular disease, presence	0.69	0.40-1.16	0.16
PTX3, per ng/mL	1.12	1.05-1.29	0.002

CRPを含むモデル

	Odds ratio	95%CI	P-value
Age, > 68 years old	1.67	1.07-2.68	0.025
Sex, female	2.19	1.40-3.44	< 0.001
Dialysis vintage, per year	0.99	0.96-1.02	0.632
Diabetes Mellitus	0.93	0.56-1.55	0.79
Cardiovascular disease, presence	0.65	0.38-1.09	0.109
CRP, per mg/mL	1.22	1.02-1.50	0.046

次に生命予後との関連を検討した。観察期間の中央値は32ヶ月、観察期間中の総死亡は51名であった。血漿PTX3の中央値は 5.2 (1.7-10.4) ng/mlでPTX3値は透析期間・HDLコレステロールと正相関し、GNRI・BMI・中性脂肪と負の相関を認めた。第2三分位値 (6.29 ng/ml) より高値であった患者群を高PTX3と定義し多変量解析を行うと高PTX3は独立した予後予測因子であった (HR2.73, 95%CI 1.52-4.92, $P=0.001$)。栄養リスクの有無で層別解析を行ったところ栄養リスクがある患者群 (GNRI < 91.2) においてのみPTX3は生命予後を予測した (HR4.53, 95%CI 2.08-10.4, $P<0.001$ 、図2)。高PTX3かつCRP > 0.29mg/dlではHR6.82, 95%CI 3.35-14.2, $P<0.001$)。高PTX3かつIL-6 > 7.7

pg/dl ではHR7.03, 95%CI 2.6-18.6, $P<0.001$ であった。以上より血漿PTX3は栄養リスクのある日本人維持血液透析患者においてバイオマーカーとして利用可能性が示唆された。また、CRPやIL-6を同時に測定することでより正確に予後不良患者を予測できると考えられた。

表2

Parameter	GNRI < 91.2, n=141			GNRI ≥ 91.2, n=239		
	Hazard ratio	95%CI	P-value	Hazard ratio	95%CI	P-value
Age, per 10 years of age	1.38	0.93 - 2.12	0.11	1.52	0.96 - 2.53	0.08
Female, vs male	1.50	0.72 - 3.17	0.28	1.88	0.67 - 4.93	0.22
Dialysis vintage, per 10 years	0.66	0.39 - 1.10	0.11	1.43	0.67 - 2.94	0.34
Diabetes Mellitus, presence	0.80	0.35 - 1.79	0.59	2.27	0.75 - 7.17	0.14
Cardiovascular disease, presence	2.46	1.09 - 5.43	0.03	2.53	0.94 - 7.33	0.07
High PTX3	4.53	2.08 - 10.4	<0.001	1.01	0.31 - 2.77	0.99

(2) 透析患者における血中 PTX3 が虚血性心疾患予後へ及ぼす影響の検討
現在、予後調査を継続中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

Tetsu Miyamoto, Mika Matsumoto, Ueno, Ken Otsuji, Emi Hasegawa, Akihiro Kuma, Yoko Fujimoto, Kenichiro Bando, Yumi furuno, Ryota Serino, Narutoshi Kabashima, Hiroshi Tanaka, Yutaka Otsuji, Masahito Tamura; Association between plasma pentraxin-3 levels and risk of all-cause mortality in Japanese hemodialysis patients with nutritional risk, 52nd ERA-EDTA Congress, May 30th 2015, London, UK
Tetsu Miyamoto, Mika Matsumoto, Hiroshi Tanaka, Emi Hasegawa, Akihiro Kuma, Yoko Fujimoto, Kenichiro Bando, Ryota Serino, Narutoshi Kabashima, Yutaka Otsuji, Masahito Tamura; Plasma Pentraxin-3 Levels are Associated with the Risk of Nutritional Status in Hemodialysis Patients. Kidney Week 2013, American Society of Nephrology, Nov 7th 2013, Atlanta, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮本 哲 (MIYAMOTO Tetsu)
産業医科大学 非常勤医師
研究者番号：30611305

(2) 研究分担者

尾辻豊 (OTSUJI Yutaka)
産業医科大学 教授
研究者番号：30264427

田村 雅仁 (TAMURA Masahito)
産業医科大学病院腎センター
診療教授
研究者番号：40330980