

学位論文の要旨

Clinical significance of a novel reticulocyte-based erythropoietin resistance index in HD patients: A retrospective study

(末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度を用いたエリスロポエチン反応性指標
と血液透析患者の生命予後に関する検討)

September, 2022

(2022年9月)

Eiko Ueda

植田 瑛子

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 病態制御内科学

(Doctoral Supervisor: Kouichi Tamura, Professor)

(指導教員：田村功一 教授)

学位論文の要旨

Clinical significance of a novel reticulocyte-based erythropoietin resistance index in HD patients

(末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度を用いたエリスロポエチン反応性指標と血液透析患者の生命予後に関する検討)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1744-9987.13772>

1. 序論

血液透析患者の貧血は心血管疾患と関連し生命予後不良であり、また患者の生活の質を低下させるため、適切な管理が必要である。血液透析患者の腎性貧血治療の主体は erythropoiesis stimulating agent (ESA) 投与であるが、ESA への反応性には個人差があり、10-30%程度の血液透析患者が ESA 低反応性であるとされている (Weir, 2021)。ESA 反応性指標として近年の報告では erythropoietin resistance index (ERI) が汎用されており、体重あたりの ESA 投与量を血中ヘモグロビン濃度で除した値である (Lopez-Gomez et al., 2008)。多くの観察研究で ERI 高値が血液透析患者の全死亡・心血管死亡と関連することが報告されている (Eriguchi et al., 2015)。しかし、従来の ERI は長期的な造血指標である血中ヘモグロビン濃度を用いて算出するため、ESA 刺激により産生された新規ヘモグロビンのみに注目することができない。末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度は、新規に発生したヘモグロビン合成のみを反映する短期的造血指標である。今回我々は、末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度を用いた算出する新規 ERI を考案し ($ERI_{\Delta RetHb}$)、血液透析患者の生命予後との関連を分析した。

2. 実験材料と方法

対象は、先行研究 (Kuji et al., 2015) において末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度を測定した血液透析患者 102 例とした (平均年齢 68.7 歳, 平均透析期間 80.2 ヶ月)。研究デザインは後ろ向きコホート研究であり、 $ERI_{\Delta RetHb}$ と 3 年間の生命予後の関連を分析した。 $\Delta RetHb$ および

$ERI_{\Delta RetHb}$ をそれぞれ以下のように定義した。

$$\Delta RetHb \text{ (mg/dL)} = \text{ESA 投与後の末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度 (mg/dL)} \\ - \text{ESA 投与前の末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度 (mg/dL)}$$

$$ERI_{\Delta RetHb} = [\text{ESA 投与量} (\mu\text{g/月}) / \text{体重 (kg)}] / 10^{\Delta RetHb \text{ (mg/dL)}}$$

先行研究のデータから, ESA 投与量・体重・ESA 投与前後の末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度のデータを抽出し, 上記の定義式に基づき各患者の ΔRetHb および $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ を算出した. $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ の四分位数により対象を 4 群に分類し, 患者特性を比較した.

各 $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ 四分位群間の生存曲線を Kaplan-Meier 法で比較した. また単変量 Cox 回帰分析および多変量 Cox 回帰分析により, $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ と全死亡の関連を調べた. 本研究対象患者における従来 ERI (ERI_{Hb}) の予後予測能を調べるため, $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ の代わりに ERI_{Hb} を代入して単変量および多変量 Cox 回帰分析を実施した. 本研究は公立大学法人横浜市立大学臨床研究審査委員会にて承認を受けて実施した (承認番号: B170700021) .

3. 結果

$\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ が最も高い第 4 四分位群は, 他の四分位群と比較して有意に高齢で, 自己動静脈内シャント以外のバスキュラーアクセス保有率が高く, ESA 投与量が多く, 血中ヘモグロビン濃度が低値であった. 平均 28.8 ヶ月の観察期間中に, 102 人中 13 人 (12.7%) が死亡した. Kaplan-Meier 法で, $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ 四分位群間の生存曲線に有意差を認め (Log-rank $p=0.023$), 第 4 四分位群で他の四分位群よりも有意に死亡率が高いことが示された. 単変量 Cox 回帰分析で, $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ は全死亡の有意な予測因子であった (ハザード比 2.71, 95%信頼区間 1.65-4.48, $p<0.001$) . 血中ヘモグロビン濃度, ESA 投与前の末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度, ESA 投与後の末梢血中網状赤血球ヘモグロビン濃度はいずれも全死亡の予測因子とならなかったが, ΔRetHb は死亡の有意な予測因子であった (ハザード比 0.994, 95%信頼区間 0.987-1.000, $p=0.047$) . 潜在的交絡因子で調整した多変量 Cox 回帰分析で, $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ は全死亡の独立した予測因子であることが示された (ハザード比 9.82, 95%信頼区間 1.50-64.4, $p=0.02$) . ERI_{Hb} は単変量 Cox 回帰分析で全死亡と有意に関連したが, 多変量 Cox 回帰分析では全死亡の独立予測因子とならなかった.

4. 考察

今回新たに考案した $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ は, 維持血液透析患者の全死亡の有意な独立予測因子であることが示された. ERI_{Hb} は多変量 Cox 回帰分析で全死亡の独立予測因子とならなかったこと, 3年後の全死亡の予測に関する ROC 曲線下面積が $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ が ERI_{Hb} をわずかに上回ったことから, $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ の生命予後予測能は ERI_{Hb} の予測能よりも改善した可能性がある.

$\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ は, 算出過程において ESA 刺激に応じて生じたヘモグロビン産生を ΔRetHb として定量しているため, ERI_{Hb} よりも真の ESA 反応性を表すと考えられる. また $\text{ERI}_{\Delta \text{RetHb}}$ は網状赤血球指標であるため数日以内のヘモグロビン産生のみを反映することから, 失血や分解によるヘモグロビン喪失の影響や, 過去に一過性に生じたヘモグロビン産生障害の影響

響を最小化し、現存するヘモグロビン産生障害にフォーカスできる可能性がある。またリアルタイムな指標であるため、鉄利用障害を始めとする ESA 反応性低下を来す病態の早期発見や、治療介入による ESA 反応性の変化を評価する上で有用である可能性がある。

引用文献

Eriguchi R., Taniguchi, M., Ninomiya, T., Hirakata, H., Fujimi, S., Tsuruya, K., Kitazono, T. (2015), Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study, *J Nephrol*, 28(2), 217-25

Kuji, T., Toya, Y., Fujikawa, T., Kakimoto-Shino, M., Nishihara, M., Shibata, K., Tamura, K., Hirawa, N., Satta, H., Kawata, S., Kouguchi, N., Umemura, S. (2015), Acceleration of iron utilization after intravenous iron administration during activated erythropoiesis in hemodialysis patients: a randomized study, *Ther Apher Dial*, 19(2), 131-7

López-Gómez, JM., Portolés, JM., Aljama, P. (2008), Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality, *Kidney Int Suppl*, 111, S75-81

Weir, MR. (2021), Managing Anemia across the Stages of Kidney Disease in Those Hyporesponsive to Erythropoiesis-Stimulating Agents, *Am J Nephrol*, 52(6), 450-466

論文目録

I 主論文

Clinical significance of a novel reticulocyte-based erythropoietin resistance index in HD patients: A retrospective study

Ueda, E., Fujikawa, T., Toya, Y., Kuji, T., Kakimoto-Shino, M., Kawai, Y., Kawano, T., Azushima, K., Wakui, H., Tamura, K.:

雑誌名 : Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2021