

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	山下 和臣
学位授与の条件	学位規則第4条第1・②項該当		
論文題目			
Effect of FGF23 in maintenance hemodialysis patients （維持透析患者における FGF23 の影響）			
①Addition of novel biomarkers for predicting all-cause and cardiovascular mortality in prevalent hemodialysis patients （維持透析患者の新規バイオマーカー追加での全死亡死、心血管死予測）			
②Oral iron supplementation with sodium ferrous citrate reduces the serum intact and c-terminal FGF23 levels of maintenance hemodialysis patients （クエン酸第一鉄ナトリウムによる経口鉄補充は維持透析患者の iFGF23 と cFGF23 を低下させる）			
論文審査担当者			
主 査	教授 田中 純子	印	
審査委員	教授 松原 昭郎		
審査委員	准教授 中野 由紀子		
〔論文審査の結果の要旨〕			
【研究背景】			
維持透析患者において予後を予測するバイオマーカーは重要であるが、欧米からの報告がほとんどであり、死亡率や透析方法が異なる日本の透析患者での検討は充分なされていない。日本の透析患者において従来の危険因子に FGF23 を含む 5 つのバイオマーカーを追加する事で予後予測能が改善するか否かを検討した。			
FGF23 高値は透析患者の予後不良因子であることが報告されている。また鉄欠乏では骨細胞で FGF23 転写が刺激され血清 FGF23 が上昇する。鉄欠乏状態の維持透析患者へのクエン酸第 2 鉄投与で鉄が充足され、血清リン、FGF23 が低下することは報告されているが、クエン酸第 1 鉄投与で同様に血清 FGF23 が低下するか否かを検討した。			
【方法】			
維持透析患者 307 名に対して 2012 年 9 月週初めの透析開始前に NT-proBNP, hsCRP, iFGF23, cystatin C, B2MG 及び各種マーカーを測定し、その後 2 年間追跡した。			
また鉄欠乏状態の維持透析患者 31 名に 1 日 50mg のクエン酸第 1 鉄を 3 か月投与し、ベースラインと 3 か月後に iFGF23, cFGF23 を含む採血を行い前後で比較検討した。			
【結果】			
2 年間の追跡期間内の全死亡は 66 名のうち心血管死は 25 名であった。従来の危険因子（年齢、糖尿病、血清アルブミン）に NT-proBNP あるいは NT-proBNP, hsCRP, B2MG を追加すると追跡期間内全死亡予測の C-statistic が 0.776 から 0.820($P<0.05$)あるいは 0.833($P<0.01$)へ改善した。年齢に NT-proBNP, hsCRP を追加すると追跡期間内心血管死予測の C-statistic が 0.757 から 0.862($P<0.05$)へ改善した。FGF23 と cystatin C の追加では予後予測能の改善は認めなかった。			
3 か月のクエン酸第 1 鉄補給で血清鉄、TSAT、フェリチンは有意に増加し、iFGF23, cFGF23 は有意に減少したが、iFGF23/cFGF23 比に変化は認めなかった。ESA index, CRP は有意に減少し、血清アルブミン、GNRI は有意に増加したが血清リン、補正カルシウム、iPTH は変化がみられなかった。			

【考察】

NT-proBNP は週初めの透析開始前の採血の影響で従来の報告より高値ではあったが、透析患者の予後予測の強力なマーカーであることが明らかとなった。従来の予測因子にこれらのバイオマーカーを追加した予測モデルは予後予測能を改善させた。今回 FGF23 と cystatin C では予後予測の改善がみられなかった。糖尿病患者では FGF23 が低値であるとの報告もあり、糖尿病や人種差の影響も一因であると考えられた。cystatin C に関しては透析導入前や透析開始時では予後不良因子であるが、今回尿量 100ml/日未満の患者が 77.9%を占め腎機能が根絶した維持透析患者では予後予測改善がみられなかった可能性がある。

透析患者への静注鉄剤投与は酸化ストレスを惹起し、FGF23 を上昇させたとの報告がある。クエン酸第 2 鉄はリン吸着及び一部腸管で還元され吸収されるが、FGF23 の低下はリン低下、鉄充足の影響が考えられている。クエン酸第 1 鉄にはリン吸着作用がほとんどみられず、今回の検討では鉄充足が FGF23 低下に最も寄与した。またクエン酸第 1 鉄投与は安全性も問題なく、iFGF23, cFGF23 とも減少しその比に変化がみられなかったことから、骨細胞での FGF23 産生を抑制した可能性が考えられる。

【結語】

血液透析患者において、従来の危険因子に NT-proBNP, hsCRP, β 2MG を追加した予測モデルは 2 年間の追跡期間中の全死亡の予測に有用であった。また、年齢に NT-proBNP と hsCRP を追加した予測モデルは 2 年間の追跡期間中の心血管死亡の予測に有用であった。これらの予測モデルを用いることで、日本人維持透析患者の予後を推測することが可能となり、治療選択に有用であると考ええる。

鉄欠乏状態の透析患者への短期間経口クエン酸第 1 鉄投与は血清カルシウム、リン、iPTH に影響なく鉄を充足し、血清 iFGF23, cFGF23 を減少させた。

以上より審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

学力確認の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	山下 和臣
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・②項該当		
<p>論文題目</p> <p>Effect of FGF23 in maintenance hemodialysis patients （維持透析患者における FGF23 の影響） Addition of novel biomarkers for predicting all-cause and cardiovascular mortality in prevalent hemodialysis patients （維持透析患者の新規バイオマーカー追加での全死亡死、心血管死予測） Oral iron supplementation with sodium ferrous citrate reduces the serum intact and c-terminal FGF23 levels of maintenance hemodialysis patients （クエン酸第一鉄ナトリウムによる経口鉄補充は維持透析患者の iFGF23 と cFGF23 を低下させる）</p>			
<p>試問担当者</p> <p>主 査 教授 田中 純子 印</p> <p>審査委員 教授 松原 昭郎</p> <p>審査委員 准教授 中野 由紀子</p>			
<p>〔学力確認の結果の要旨〕</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記 3 名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成 30 年 1 月 4 日の第 72 回広島大学研究科発表会（医学）及び平成 30 年 1 月 4 日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 最適モデル非生存群でのカットオフ値の感度、特異度、算出方法 2 全死亡に最も関与する因子及び実臨床での治療介入の実際 3 心血管死のリスクに糖尿病が残らない理由 4 統計方法、各モデルの関連、HCV との関連 5 欧米との透析方法の違い 6 FGF23 の説明及び鉄との関連 7 クエン酸第 1 鉄投与での hsCRP 低下の機序 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試問した結果、本学大学院博士課程を修了して学位を授与される者と同等以上の広い学識を有することを全員一致で確認した。</p> <p>なお、本人は平成 19 年 8 月 28 日に施行した学位審査に伴う外国語試験（英語）に合格している。</p>			