

主論文の要旨

**Increased Monocyte/Lymphocyte Ratio as Risk
Marker for Cardiovascular Events and Infectious
Disease Hospitalization in Dialysis Patients**

日本人透析導入患者における末梢血の単球/リンパ球比率高値は
心血管イベントと感染症入院のリスク上昇と関連する

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

武藤 玲子

【緒言】

末期腎不全患者の治療成績は著明に改善し、長期生存が期待できるようになったが、一般集団と比較すると死亡率や入院率は依然として高い。透析患者の死亡原因の第1位である心血管イベント(CVD: Cardiovascular disease)は救命率が上昇しているが、非CVD、特に第2位の感染症はあまり改善していない。欧米ではカテーテル感染が主な感染の原因であるが、日本人透析患者はカテーテル使用が少ないにも関わらず感染症による死亡率が高い。我々は先行研究において、日本人透析患者における末梢血液中の好中球とリンパ球の比率(NLR: Neutrophil/lymphocyte ratio)がCVDの予測因子となり得ることを報告した。しかし、CVDと感染症の予測因子はまだない。

近年、CVDと感染症は共通のリスクを持ち、両方の発症率を上昇させる悪循環を形成する可能性が注目されている。さらに、末梢血液中の単球とリンパ球はそれぞれ、単球由来のマクロファージの増加は動脈硬化の進展に関わり、リンパ球の低下は栄養障害の指標になるという報告より、単球とリンパ球の比率(MLR: Monocyte/lymphocyte ratio)は、CVDや感染症のより鋭敏な予測因子になり得ることが示唆されている。

よって本研究では、日本人透析導入患者において、MLR高値はCVDと感染症入院に関連するかを検討することを目的とした。

【対象及び方法】

研究デザインは前向き観察研究である。本研究は本学倫理委員会にて承認されている(No. 2012-0241)。全患者よりインフォームドコンセントが得られている。対象患者は、2007年6月から2014年12月に愛知県の2施設で血液透析または腹膜透析を導入した75歳未満の172人である。そのうち、血液検査項目において白血球分画のデータを有する132人を解析した。患者の年齢や性別、既往等はカルテ記録より抽出し、透析導入から1ヵ月以内の血液検査項目(白血球分画、アルブミン、クレアチニン、C-reactive protein等)を収集した。CVDは心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患と定義した。主要アウトカムはCVDまたは感染症入院とした。2014年12月末まで、患者死亡、他クリニックへの転院、腎移植の有無をフォローした。対象患者は中央値より高いMLR(high-MLR群)、低いMLR(low-MLR群)の2群に分けた。無イベント期間と相対リスク(RRs: Relative risks)はそれぞれKaplan-Meier曲線とCoxモデルを用いて解析した。p値は0.05未満を統計学的に有意とした。統計解析はJMP Pro version 15.0.0(SAS Campus Drive, Cary, NC, USA 27513)を用いた。

【結果】

患者特徴をTable1に示す。対象患者の年齢は58.7±11.7歳、男性は91人(68.9%)、MLRは中央値0.35(0.27 - 0.46)であった。

CVDと感染症のアウトカムをTable2に示す。観察期間は中央値48.7ヵ月(1-113ヵ月)であった。観察期間においてCVDは84、そのうち狭心症29、末梢血管疾患19、脳血管疾患15、突然死9、その他12であった。感染症は87、そのうち肺炎29、壊疽

11、腸炎 11、敗血症 9、その他 27 であった。

Figure1 に MLR と透析導入後初回の CVD 発生との Kaplan-Meier 曲線を示す。透析導入後初回の CVD 発生までの期間は、全 CVD、突然死を除いた CVD のいずれにおいても、high-MLR 群は low-MLR 群より短かった (Figure 1a 突然死を除いた CVD: log-rank test = 5.59, P = 0.018, Figure1b 全 CVD: log-rank test = 5.18, P = 0.023)。透析導入後初回の CVD 発生の RRs は、年齢、性別、糖尿病で調整し high-MLR 群は low-MLR 群より高かった (RRs 2.43; 95%CI, 1.22-4.84) (Table 3)。

Figure2 に MLR と透析導入後初回の感染症入院との Kaplan-Meier 曲線を示す。透析導入後初回の感染症入院までの期間は high-MLR 群は low-MLR 群より短かった (log-rank test = 4.16, P = 0.04)。透析導入後初回の感染症入院の RRs は、年齢、性別、糖尿病で調整し high-MLR 群は low-MLR 群より高かった (RRs 1.98; 95%CI, 1.02-3.83) (Table 4)。

Figure3 に全観察期間における累積 CVD と感染症入院期間を示す。全観察期間における累積 CVD は high-MLR 群は low-MLR 群より多かった (18.6 events per 100 person-years at risk [pyr] versus 11.1 events per 100 pyr)。全観察期間における感染症入院期間は high-MLR 群は low-MLR 群より長かった (6.3 days per pyr versus 2.8 days per pyr)。

【考察】

NLR 上昇は CVD、感染症、炎症性疾患、いくつかの癌腫において予後不良予測因子である。我々は 2014 年に日本人透析患者において NLR 高値が CVD の予測因子となり得る報告をした。本研究において我々は、日本人透析導入患者において導入時の MLR 高値は、CVD と感染症入院の両方のリスク上昇と関連していることを見出した。この結果より MLR は、透析患者における CVD と感染症のリスク予測因子として有用であると考えられた。

今回の解析では、NLR 高値は CVD と感染症入院のリスク上昇と統計学的有意差を持って関連を示さなかった。この原因としてはまず、対象患者数と観察期間の違いが挙げられる。対象患者は、2014 年の報告では 87 人であるのに対し今回の研究では 132 人と多く、観察期間は、2014 年の報告では中央値 38.7 ヶ月であるのに対し今回の研究では中央値 48.7 ヶ月と長かった。次に、好中球と単球の働きの違いが挙げられる。好中球と単球はともに骨髄の造血幹細胞、前駆細胞由来であるが、好中球は急性の炎症に対する最初の防御を行うのに対して、単球は各組織でマクロファージへ分化し、さまざまな複合的因子によって恒常性、免疫、組織修復等に関わる。よって、長期におけるリスクは好中球より単球の方が反映しやすいと考えた。

本研究の限界として、患者数とイベント数が限られること、交絡因子があり得ること、MLR は 1 回のみの計測であること、MLR とイベントの因果関係を明らかにできていないことが挙げられ、さらなる研究が必要である。

【結語】

日本人透析導入患者において導入時の MLR 高値は、CVD や感染症入院のリスクの予測因子となり得ることが示唆された。