

氏名（本籍）	田原 敬
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 9943 号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	透析導入期患者の予後予測因子としての血清 free IL-18 の検討 ～茨城県内の透析導入患者コホート研究から～
主査	筑波大学教授 医学博士 川上 康
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 渋谷 和子
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 鈴木 浩明
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 杉山 雄大

## 論文の内容の要旨

田原敬氏の博士学位論文は、透析患者の感染症罹患リスクの予測因子に遊離型 interleukin-18(IL-18)が有用であることを検討し新知見として示したものである。

（目的）感染症は本邦の透析患者の死亡原因の約2割を占め、年々増加傾向にある。透析患者は一般人口よりも感染症に罹患するリスクが高く、また感染症による死亡率も高い。そのため透析患者の感染症に対する対策が、透析患者の予後改善に重要である。透析患者の中で感染症リスクの高い患者を選別できれば、積極的な感染症予防対策を実施することで透析患者の生命予後を改善させられる。著者は、透析患者の感染症リスクの予後予測因子として、interleukin-18 (IL-18) に着目した。IL-18は肝臓の Kupffer Cell よりインターフェロン  $\gamma$  を誘導する因子として同定されたサイトカインであり、Th1型免疫応答を介した interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) の産生に関与するが、Th2型免疫応答にも関与し、感染防御における免疫機構に根源的な役割を果たすことが知られている。また、IL-18の生理学的活性の評価には遊離型の free IL-18 を測定することが重要であるが、過去に透析患者の予後予測因子として血清 free IL-18 を検討した報告はない。そのため、著者は free IL-18 の感染症罹患リスク指標としての有用性を検討するために茨城県内の透析導入患者コホート研究として透析導入期の血清 free IL-18 と導入期臨床所見、生命予後、感染症発症を含む依存症発症との関連について検討した。

（対象と方法）著者の研究は、「茨城県内の透析導入患者コホート研究」を基盤とした二次研究である。茨城県内の透析導入患者コホート研究は、茨城県で新規に透析を導入された患者を対象とした多施設共同前向きコホート研究である。対象は、茨城県内の透析導入患者コホート研究の血液サンプルバンクから無作為に抽出した295例である。血清 total IL-18濃度(以下血清 total IL-18値)、血清 IL-18 binding protein 濃度(以下血清 IL-18BP値)の各測定値から、質量作用の法則に従って血清 free IL-18濃度

(以下血清 free IL-18 値) を算出している。血清 free IL-18 高値群と低値群の、導入時の臨床学的データを比較している。また、累積死亡また入院イベント累積発症について生存時間解析を行い、血清 free IL-18 低値群と高値群の Kaplan-Meier 曲線を比較している。

(結果) 血清 total IL18 値の平均は  $550.2 \pm 344.6$  pg/ml、IL-18 BP 値の平均は  $18198.3 \pm 823.9$  pg/ml、free IL-18 値の平均は  $160.7 \pm 98.3$  pg/ml であった。血清 free IL-18 低値群と高値群の各臨床学的パラメータを比較し、2 群間に有意な差を認めなかった。血清 free IL-18 値と連続変数をとる臨床学的パラメータを単相関分析で比較し、有意な差を認めなかった。血清 free IL-18 低値群と高値群の累積死亡の Kaplan-Meier 曲線を比較し、累積死亡率は有意に血清 free IL-18 低値群 ( $142.0$  pg/ml 未満) が高率であった。(log-rank 検定 :  $p=0.04$ )。血清 free IL-18 低値群と高値群の入院イベント累積発症の Kaplan-Meier 曲線を比較し、全入院イベントの累積発症率は有意に free IL-18 低値群 ( $130.2$  pg/ml 未満) が高率であった。(log-rank 検定 :  $p < 0.01$ )。血清 free IL-18 低値群と高値群の感染症イベント累積発症の Kaplan-Meier 曲線を比較し、感染症イベントの累積発症率は有意に free IL-18 低値群 ( $109.9$  pg/ml 未満) が高率であった。(log-rank 検定  $p < 0.01$ )。また、他の入院イベントの累積発症を血清 free IL-18 低値群と高値群で比較し、脳血管障害、虚血性心疾患の累積発症率が血清 free IL-18 低値群で高率であった。死因として、感染症が 10 例、悪性腫瘍が 6 例、脳血管障害が 5 例、心筋梗塞が 4 例、腎不全が 3 例、心不全が 2 例であった。血清 free IL-18 低値群と高値群の死因と関連した累積死亡について比較し、心筋梗塞関連の累積死亡率が血清 IL-18 低値群 ( $137.8$  pg/ml 未満) で高率であった。(log-rank 検定  $p < 0.01$ )。

(考察) 血清 free IL-18 と生命予後、感染症を含めた入院イベントとの関連について検討した。本研究における透析導入時の血清 free IL-18 値は、過去に報告されている慢性腎不全保存期や血液透析期の血清 free IL-18 値と比較してより高値であり、著者は腎機能障害による影響、尿毒症下の持続的な免疫刺激による影響が、透析導入時の血清 free IL-18 高値に関連していると考察している。透析導入時の血清 free IL-18 低値が、透析導入後の感染症発症と関連していた。IL-18 は感染防御の際の免疫応答において重要な働きをするサイトカインであり、感染症に対して保護的な役割を果たす。血清 free IL-18 低値群の患者は、透析導入時の高度の尿毒症の影響にある状況で血清 free IL-18 値の低下をきたしており、活動性感染症の状況でも血清 IL-18 の分泌低下をきたしている可能性がある。また血清 free IL-18 低値群の患者は、尿毒症による慢性的な持続免疫刺激がもたらす免疫老化により感染症に対する免疫防御反応が機能せず、感染症発症のリスクが高くなる可能性がある。本研究結果から、血清 free IL-18 値が低値である患者を感染症高リスク患者として選定可能となり、積極的な感染症予防対策をするべき患者を明らかにできる。

## 審査の結果の要旨

(批評) 著者の研究で、血清 free IL-18 低値が透析導入患者の生命予後不良、感染症発症の予後予測因子であることが示された。著者が示した知見から、血清 free IL-18 値により選定される感染症発症高リスク群の患者に対して積極的な予防管理を行うことで、患者の予後改善につながる可能性があり、透析導入患者の予後に貢献しうる論文として高く評価できる。

令和 3 年 1 月 8 日、専門委員会において、論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。