Osaka University Knowledge Archive

Title	Orally Active Vitamin D for Potential Chemoprevention of Posttransplant Malignancy
Author(s)	小尾, 佳嗣
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59835
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【77】

氏　　名	小　尾　佳　嗣（おびよしつぐ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学 位 記 番 号	第　２５９０３　号
学位授与年月日	平成25年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Orally Active Vitamin D for Potential Chemoprevention of Posttransplant Malignancy （移植後悪性腫瘍に対する化学予防としての活性型ビタミンＤの可能性）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　楽木　宏実 （副査） 教　授　祖父江　友孝　　教　授　大薗　恵一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目　的〕

近年、腎移植レシピエントの死亡原因として移植後悪性腫瘍（PTM, post-transplant malignancy）の割合が増加している。1,25(OH)2ビタミンDには様々な経路を介した抗悪性腫瘍効果が知られており、近年では維持透析患者を対象とした観察研究において、活性型ビタミンDの投与を受けている症例では悪性腫瘍関連死のリスクが低いことが報告された。そこで我々は、活性型ビタミンD（AVD, active vitamin D）がPTM発症を抑制できる可能性について、前方視的コホート研究のデータを用いて検討した。

〔方法ならびに成績〕

2007年8月から2008年5月に登録された腎移植レシピエント218名を対象に、2010年11月まで観察を行った。交絡因子と考えられる計25の背景因子からAVDを投与されている確率として傾向スコアを求め、これを用いた Cox比例ハザード回帰分析により、PTM とAVDの関連性を検討した。

ベースラインにおいて、主にステロイド骨粗鬆症の治療目的に92例（42.2%）がAVDの投与を受けており、非投与群に比して有意に移植後年数が長く、腎機能が低下していた。全体としてビタミンD欠乏状態は不良であり、58.7%が不足［血清25(OH)D濃度≥10.0 ng/mL かつ 〈30 ng/mL］、38.1%が欠乏状態［血清25(OH)D濃度 〈15 ng/mL］を呈していた。観察期間中、AVD投与群の5例（5.4%）と非投与群の11例（8.7%）が新規にPTMの診断をうけた。血清25(OH)D濃度とPTMの発生の間には、有意な関連は認められなかった。AVD投与群では非投与群よりPTMの累積発生率が低かったが、統計学的に有意ではなかった（P = 0.034）。ここで両群間の患者背景を調整するため、傾向スコアに基づいたoptimal matchingを行い、全ての背景因子に関して両群間の有意差が消失していることを確認した。マッチングされた患者を用いた生存解析では、AVD投与群では非投与群よりPTMのリスクが有意に低いことが示された(P for log-rank test = 0.344; HR 0.31 [95%CI 0.10-0.97])。さらに感度分析として、層化調整やgreedy matching、Inverse Probability Weighting法を用いた解析を行ったが、いずれの解析においても一貫して同様の結果が得られた。

〔総　括〕
腎移植レシピエントの前向きコホートにおいて、活性型ビタミンD製剤を投与されていた症例は移植後悪性腫瘍のリスクが低いことが示された。ビタミンDが移植後悪性腫瘍を予防し、腎移植レシピエントの予後向上に寄与する可能性があると考えられる。

論文審査の結果の要旨

腎移植レシピエントにおいて、悪性腫瘍のリスクは一般人口の3～5倍に上ると言われており、生命予後の既定因子になりつつあるが、未だに有効な対策は確立されていない。発表者の研究グループは、1,25(OH)$_2$ビタミンDが様々な抗腫瘍効果を持つことに注目し、本邦の腎移植レシピエントの前向きコホートを利用して、ビタミンDと移植後悪性腫瘍との関連を検証した。腎移植レシピエントではビタミンD欠乏状態の頻度が高く、また一般人口と比べた移植後悪性腫瘍の年齢調整罹患率比が約6.4倍に上ることが確認された。さらに傾向スコアで背景因子を調整した場合、活性型ビタミンD製剤投与群では、非投与群に比べて移植後悪性腫瘍の発症率が低く（HR 0.31 [95%CI 0.10-0.97], P=0.044）、活性型ビタミンD製剤が移植後悪性腫瘍を予防する可能性が示された。本研究は、腎移植レシピエントの重要な臨床的問題に対する新しい視点を加え、今後の予後向上に大きく寄与する可能性があり、学位に値するものと認める。