

第8回 腎循環器病研究会(2006年10月21日経団連会館)において研究発表:
「血液透析患者の血清FGF-23は動脈硬化と有意に関連する」

渡辺幸康¹ 小野久米夫² 野島美久³

渡辺内科クリニック¹ 上毛大橋クリニック² 群馬大学大学院 生体統御内科学³

FGF-23は近年, P・VitD代謝を司る新たな代謝調節因子として同定され,腎不全患者ではその血中濃度の上昇が報告されている。また,近年, Ca・P代謝異常が腎不全患者の血管石灰化のメカニズムに密接に関与することが注目されている。しかし, FGF-23と血管石灰化との関連性についての検討はほとんどなされていない。そこで,われわれは血液透析(HD)患者のFGF-23と動脈硬化との関連性について検討した。

HD群60例(男性41例,女性19例)について,血清FGF-23濃度を測定し,各種動脈硬化マーカーとの関連性を検討した。

HD群の血清FGF-23濃度は大動脈石灰化係数(AACI)($r=0.538$, $p<0.0001$)・

baPWV($r=0.286$, $p<0.05$)と正相関を示し, AACI・baPWVを従属変数とした重回帰分析でFGF-23は有意な独立変数として示された(それぞれ, $r=0.444$, $p<0.005$; $r=0.307$, $p<0.05$)。HD患者のFGF-23は血管石灰化および血管壁硬化の新たなマーカーになりうることを示唆され,腎不全患者のCa・P代謝と血管石灰化の病態解明につながる新たな光を投げかける可能性が示唆される。

血液透析患者の血清FGF-23は 動脈硬化と有意に関連する

渡辺幸康

小野久米夫

野島美久

渡辺内科クリニック

上毛大橋クリニック

群馬大学大学院 生体統御内科学

研究目的

FGF-23は近年, P・VitD代謝を司る新たな代謝調節因子として同定され, **腎不全患者**ではその**血中濃度の上昇**が報告されている。また, 近年, **Ca・P代謝異常**が**腎不全患者の血管石灰化**のメカニズムに密接に関与することが注目されている。しかし, **FGF-23**と**血管石灰化**との関連性についての検討はほとんどなされていない。そこで, われわれは**血液透析(HD)患者のFGF-23**と**動脈硬化**との関連性についてフォーカスをあて検討した。

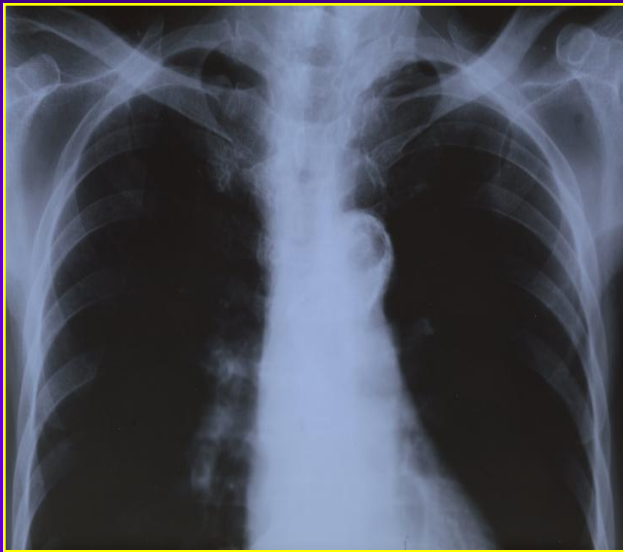
Patient characteristics

| | HD (n=60) |
|--|--------------|
| Age (years) | 65.0±10.7 |
| Sex (Male/Female) | 41/19 |
| BMI (kg/m ²) | 21.3±2.8 |
| DM/non DM | 27/33 |
| HT/non HT | 58/2 |
| IHD/non IHD | 40/20 |
| Duration of HD (years) | 5.2±5.2 |
| Mean BP (mmHg) | 117.4±18.8 |
| PP (mmHg) | 70.4±19.1 |
| HR (beat/min) | 68.8±11.6 |
| CTR (%) | 51.0±5.8 |
| ba PWV (cm/s) | 2052.3±556.8 |
| ABPI | 1.10±0.15 |
| IMT (mm) | 0.71±0.15 |
| AACI (%) | 4.77±4.6 |
| HS-CRP (mg/dl) | 0.751±2.21 |
| Fibrinogen (mg/dl) | 291.6±109.5 |
| Cr (mg/dl) | 8.72±2.97 |
| kt/V | 1.01±0.21 |
| Ht (%) | 31.5±4.6 |
| Alb (g/dl) | 3.78±0.43 |
| TG (mg/dl) | 96.0±40.2 |
| T-CHOL (mg/dl) | 150.4±40.5 |
| HDL-CHOL (mg/dl) | 49.5±15.5 |
| LDL-CHOL (mg/dl) | 81.6±32.5 |
| Corrected Ca (mg/dl) | 9.65±0.78 |
| P (mg/dl) | 4.89±1.54 |
| Corrected CaxP product (mg ² /dl ²) | 47.2±15.4 |
| i-PTH (pg/ml) | 165.7±141.5 |

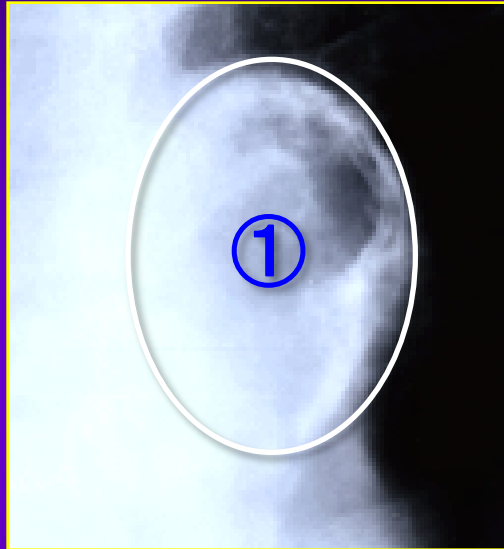
- **頚動脈エコー**: 超音波診断装置(GE横河メディカル LOGIQ 400 PRO Series)を用いて,
6.7MHz高周波プローブで,両側総頸動脈・内頸動脈分岐部から**0.5, 1, 2cm**近位・遠位の**Plaque-free**な**6カ所**のfar wallで頚動脈内膜中膜複合体を測定し,**平均した値**を**IMT**とした。もし, Plaqueが認められた場合,その部位は測定に入れず, Plaque-freeな部位のみのIMTの平均とした。
- **baPWVとABPIの測定**: コーリンメディカルテクノロジー社製**フォルムPWV/ABI**を用いて上腕・足首脈波伝播速度(**baPWV**)および上下肢血圧比(**ABPI**)を測定した。

Aortic arch calcification index (AACI) measurements

Chest X-ray



The area of aortic arch cross section



The area of calcification in the aortic arch

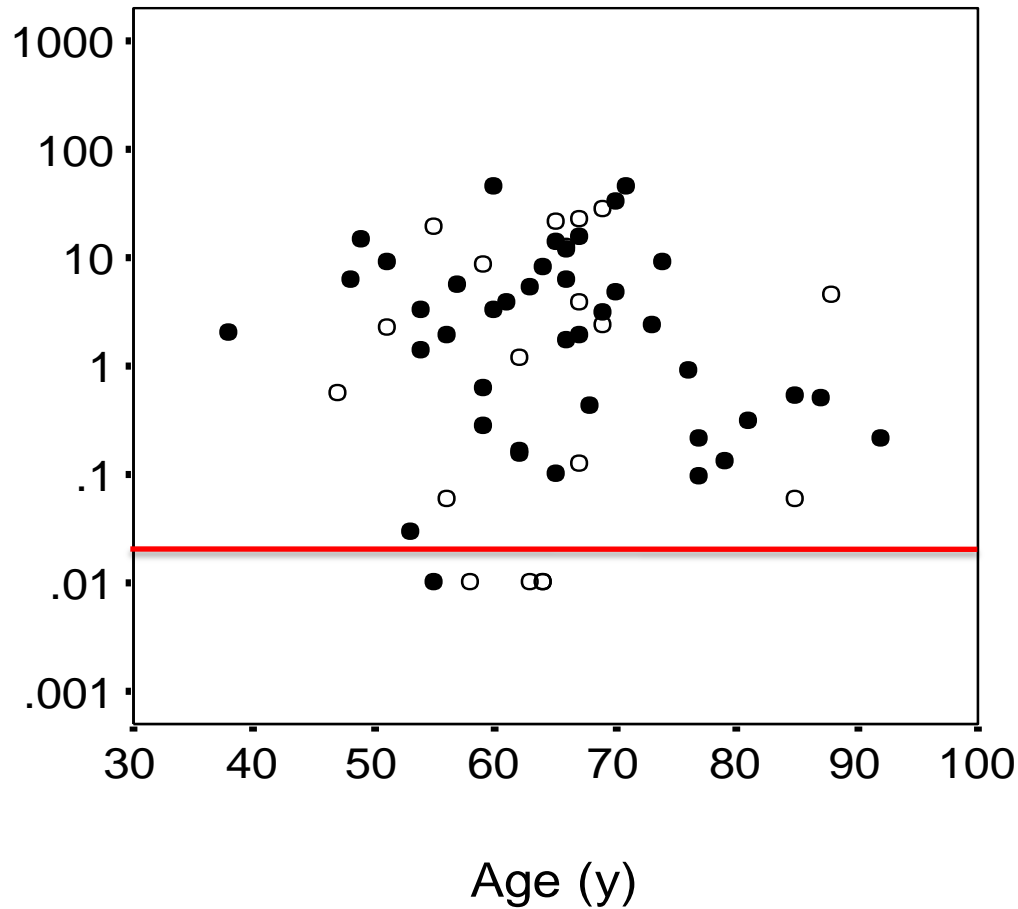


Vascular calcification was estimated by the aortic arch calcification index (AACI) by posterior-anterior view on simple chest X-ray film. We measured the area of aortic arch cross section (①) and the area of calcification in the aortic arch (②) with the use of the beta 4.0.2 of **Scion Image** (Copyright 1997-2000 Scion Corporation, 82 Worman's Mill Ct. Frederick, Maryland, USA).

$$\text{AACI} = (\text{②} / \text{①}) \times 100 (\%)$$

文献：渡辺幸康, 斉藤浩次, 矢野新太郎, 三橋秀基, 清水幸博, 小野久米夫, 野島美久
日本透析医学会雑誌38(7):1325~1336, 2005

■ **FGF-23の測定法** : Yamazakiらが2002年,
The Journal of Clinical Endocrinology &
Metabolismに報告した**キリンビール株式会社**
と共同開発のカイノス社製ELISAキットを
用いて,患者血清中の**intact-FGF-23濃度**を
サンドイッチELISA法で測定した。この方法は
N末端・C末端の両方を認識する全長アッセイ
法である。



Distribution of serum FGF-23 concentrations among HD patients.

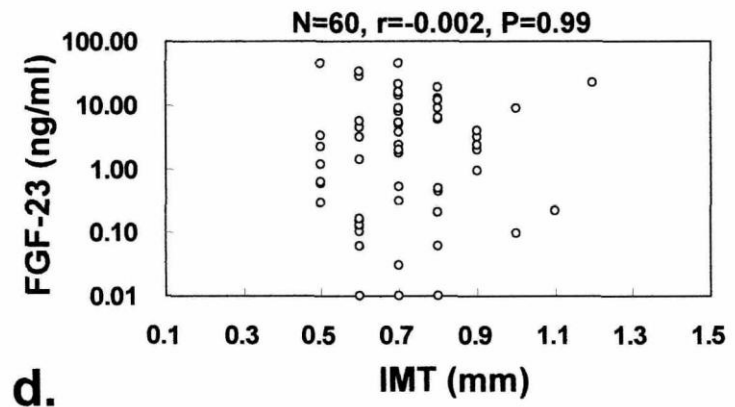
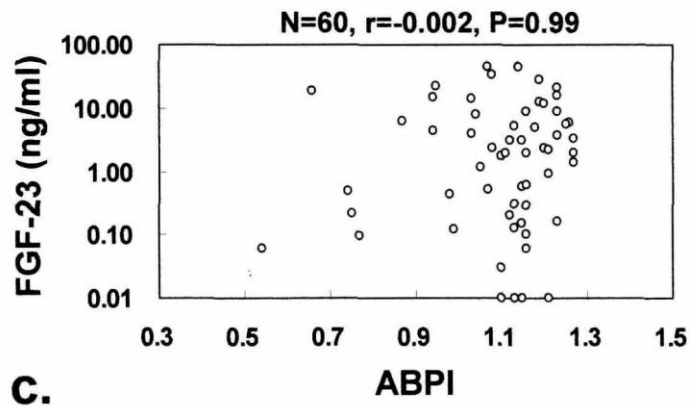
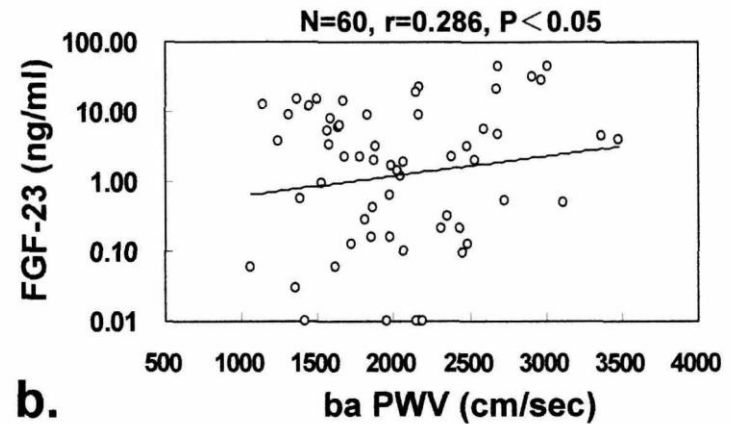
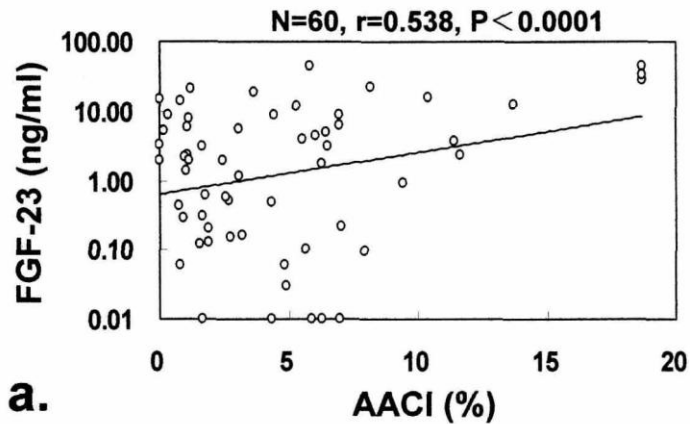
Open circles ○: 19 females, 6.6 ± 9.1 ng/ml

Closed circles ●: 41 males, 6.4 ± 10.8 ng/ml, $p=0.93$

Healthy volunteers: 0.029 ± 0.01 ng/ml

Simple and multiple regression analysis of factors affecting serum FGF-23 levels in hemodialysis patients

| Independent variable | Simple regression model | | Multiple regression model | |
|--|-------------------------|---------|---------------------------|--------|
| | <i>r</i> | P | <i>r</i> | P |
| Age (years) | -0.033 | 0.80 | 0.274 | <0.05 |
| Sex (Male/Female) | — | | 0.270 | <0.05 |
| BMI (kg/m ²) | 0.268 | <0.05 | 0.107 | 0.39 |
| DM/non DM | — | | | |
| Duration of HD (years) | 0.274 | <0.05 | 0.319 | <0.05 |
| Mean BP (mmHg) | -0.037 | 0.78 | 0.140 | 0.23 |
| HR (beat/min) | 0.067 | 0.61 | 0.284 | <0.05 |
| HS-CRP (mg/dl) | 0.013 | 0.92 | 0.127 | 0.21 |
| Fibrinogen (mg/dl) | -0.043 | 0.75 | -0.301 | <0.05 |
| Cr (mg/dl) | 0.367 | <0.005 | 0.131 | 0.35 |
| kt/V | -0.203 | 0.12 | -0.193 | 0.11 |
| Ht (%) | 0.100 | 0.45 | -0.079 | 0.47 |
| Alb (g/dl) | 0.193 | 0.14 | 0.065 | 0.60 |
| T-CHOL (mg/dl) | -0.156 | 0.23 | -1.962 | 0.74 |
| TG (mg/dl) | 0.052 | 0.69 | 0.537 | 0.63 |
| HDL-CHOL (mg/dl) | 0.062 | 0.64 | 0.906 | 0.68 |
| LDL-CHOL (mg/dl) | -0.236 | 0.07 | 1.404 | 0.76 |
| Corrected Ca (mg/dl) | 0.343 | <0.01 | 0.389 | <0.001 |
| P (mg/dl) | 0.468 | <0.0005 | 0.448 | <0.001 |
| Corrected CaxP product (mg ² /dl ²) | 0.556 | <0.0001 | — | |
| i-PTH (pg/ml) | 0.383 | <0.005 | 0.192 | 0.15 |
| | | | Multiple R ² | 0.704 |
| | | | Multiple P | <0.001 |



Correlation between serum FGF-23 levels and atherosclerosis markers.

Simple regression analysis of factors affecting AACI and ba PWV in hemodialysis patients

| Independent variable | Dependent variable | | | |
|---|--------------------|---------|----------|---------|
| | AACI | | ba PWV | |
| | <i>r</i> | P | <i>r</i> | P |
| Age (years) | 0.270 | <0.05 | 0.353 | <0.01 |
| Sex | -0.166 | 0.2053 | 0.154 | 0.2411 |
| Duration of hemodialysis (years) | 0.326 | <0.05 | -0.034 | 0.7948 |
| DM | -0.386 | <0.005 | 0.040 | 0.7593 |
| Mean blood pressure (mmHg) | -0.049 | 0.7088 | 0.413 | <0.005 |
| Pulse pressure (mmHg) | 0.043 | 0.7453 | 0.448 | <0.0005 |
| Kt/V | 0.098 | 0.4555 | -0.174 | 0.1847 |
| Cr (mg/dl) | 0.128 | 0.3296 | -0.299 | <0.05 |
| CRP (mg/dl) | 0.106 | 0.4202 | 0.125 | 0.3403 |
| Fibrinogen (mg/dl) | 0.131 | 0.3190 | -0.103 | 0.4336 |
| Ht (%) | 0.235 | 0.0711 | 0.148 | 0.2602 |
| T-CHOL (mg/dl) | -0.248 | 0.0560 | -0.313 | <0.05 |
| TG (mg/dl) | -0.028 | 0.8315 | -0.348 | <0.01 |
| HDL-CHOL (mg/dl) | 0.092 | 0.4832 | 0.018 | 0.8886 |
| LDL-CHOL (mg/dl) | -0.345 | <0.01 | -0.313 | <0.05 |
| Corrected Calcium×P product (mg ² /dl ²) | 0.146 | 0.2645 | -0.084 | 0.5251 |
| intact PTH (pg/ml) | 0.490 | <0.0001 | -0.122 | 0.3526 |
| FGF-23 (ng/ml) | 0.538 | <0.0001 | 0.286 | <0.05 |

Multiple regression analysis of factors affecting AACI and ba PWV in hemodialysis patients

| Independent variable | Dependent variable | | | |
|---|--------------------|------------------|-------------------|-----------------|
| | AACI | | ba PWV | |
| | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| Age (years) | 0.267 | 0.0981 | 0.319 | 0.0506 |
| Sex | -0.079 | 0.5780 | 0.222 | 0.1251 |
| Duration of hemodialysis (years) | 0.203 | 0.1427 | 0.301 | <0.05 |
| DM | -0.108 | 0.3768 | 0.177 | 0.1536 |
| Mean blood pressure (mmHg) | 0.091 | 0.6509 | 0.297 | 0.1458 |
| Pulse pressure (mmHg) | 0.015 | 0.9423 | 0.151 | 0.4760 |
| Kt/V | 0.028 | 0.8062 | -0.138 | 0.2328 |
| Cr (mg/dl) | -0.004 | 0.9762 | -0.386 | <0.01 |
| HS-CRP (mg/dl) | 0.013 | 0.9073 | 0.055 | 0.6136 |
| Fibrinogen (mg/dl) | 0.180 | 0.1524 | 0.052 | 0.6768 |
| Ht (%) | 0.140 | 0.2093 | 0.151 | 0.1774 |
| T-CHOL (mg/dl) | -1.472 | 0.7977 | 2.650 | 0.6457 |
| TG (mg/dl) | 0.318 | 0.7727 | -0.559 | 0.6130 |
| HDL-CHOL (mg/dl) | 0.546 | 0.8008 | -0.921 | 0.6715 |
| LDL-CHOL (mg/dl) | 0.996 | 0.8290 | -2.289 | 0.6211 |
| Corrected Calcium×P product (mg ² /dl ²) | -0.186 | 0.1971 | 0.050 | 0.7264 |
| intact PTH (pg/ml) | 0.260 | 0.0739 | -0.035 | 0.8049 |
| FGF-23 (ng/ml) | 0.444 | <0.005 | 0.307 | <0.05 |
| Multiple <i>R</i> ² | 0.651 | | 0.648 | |
| Multiple <i>P</i> | <0.0001 | | <0.0001 | |

結語

- HD患者の血清FGF-23濃度は大動脈石灰化係数(AACI)($r=0.538$, $p<0.0001$)・baPWV($r=0.286$, $p<0.05$)と正の相関を示した。
- AACI・baPWVを従属変数とした重回帰分析でFGF-23は有意な独立した因子であることが示された(それぞれ, $r=0.444$, $p<0.005$; $r=0.307$, $p<0.05$)。
- HD患者のFGF-23は血管石灰化および血管壁硬化の新たなマーカーになることが示唆され,腎不全患者のCa・P代謝と血管石灰化につながる重要なファクターである可能性が示唆された。

Possible role of FGF-23 in vascular calcification

- Promote VSMC phenotypic change such as osteoblast or osteoclast like cell
- Suppress the inhibitor proteins to vascular calcification such as MGP, osteopontin, and fetuin-A
- Up-regulate Cbfa1 and Pit-1 in vascular VSMC
- Up-regulate type III Ca-Pi co-transporter in vascular VSMC

Renal failure

