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]

[はじめに] 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。

[方法] 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。

[結果] 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, $r=0.444$, $p<0.005$; $r=0.307$, $p<0.05$)。

[結論] 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が示唆され,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　渡辺内科クリニック
小野久米夫　上毛大橋クリニック
野島美久　群馬大学大学院 生体統御内科学

第8回 腎循環器病研究会
平成18年10月21日発表

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 Ca×P product (mg^2/dl^2)	47.2±15.4
i-PTH (pg/ml)	165.7±141.5

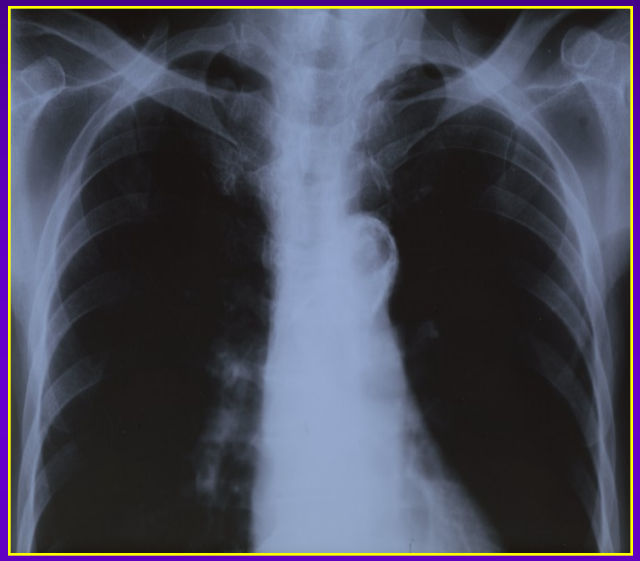
- **頚動脈エコー**：超音波診断装置(GE横河メディカルLOGIQ 400 PRO Series)を用いて,

  6.7MHz高周波プローベで,両側総頚動脈・内頚動脈分岐部から0.5, 1, 2cm近位・遠位のPlaque-freeな6ヵ所の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。

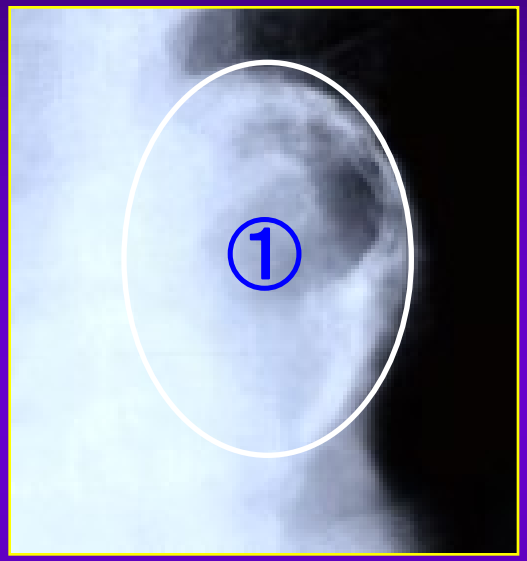
- **baPWVとABPIの測定**：コーリンメディカルテクノロジー社製フォルムPWV/ABIを用いて上腕・足首脈波伝播速度(baPWV)および上下肢血圧比(ABPI)を測定した。

Aortic arch calcification index (AACI) measurements

Chest X-ray



The area of aortic arch cross section



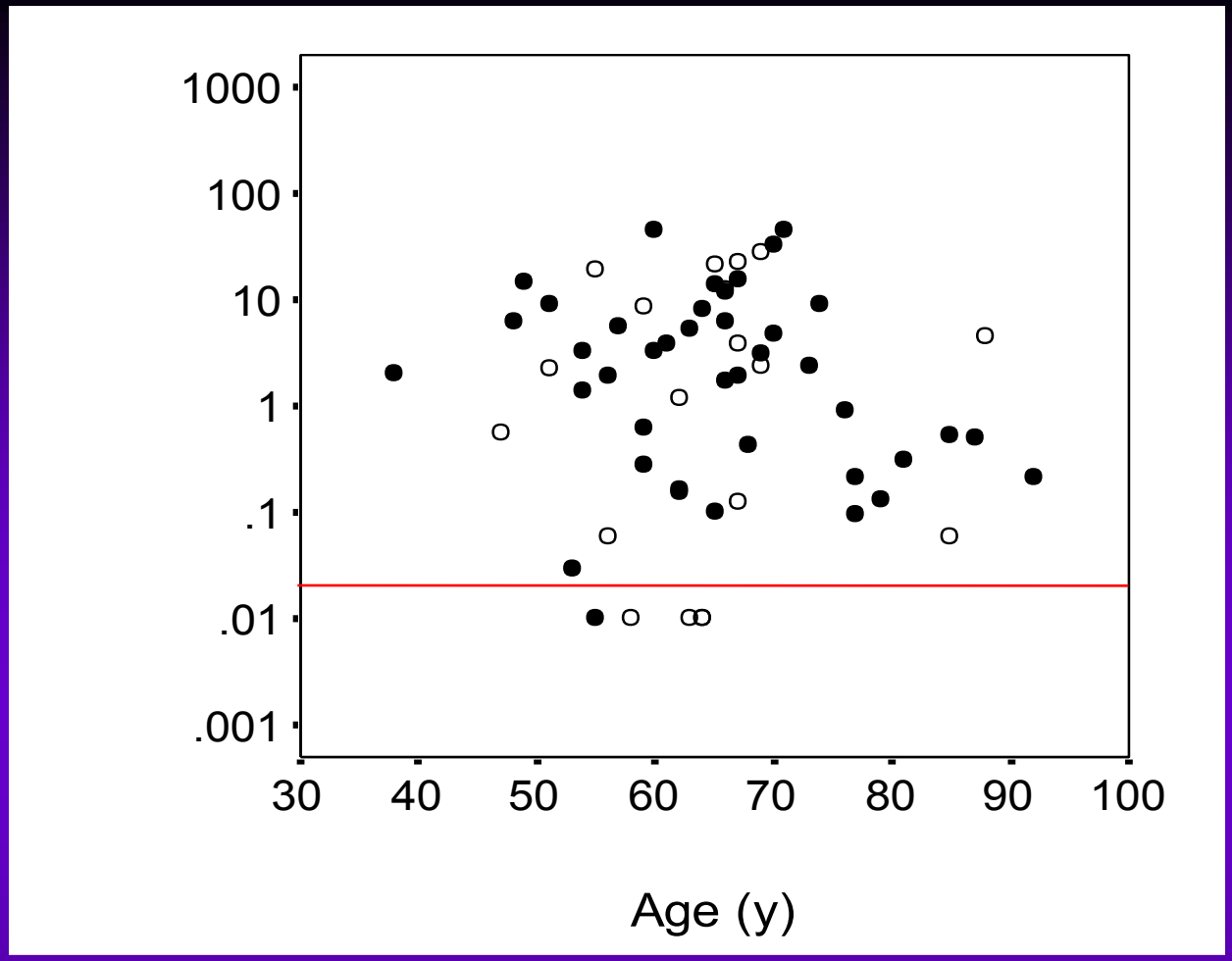
The area of calcification in the aortic arch

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).

AACI=(②/①)×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 Jounal 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.

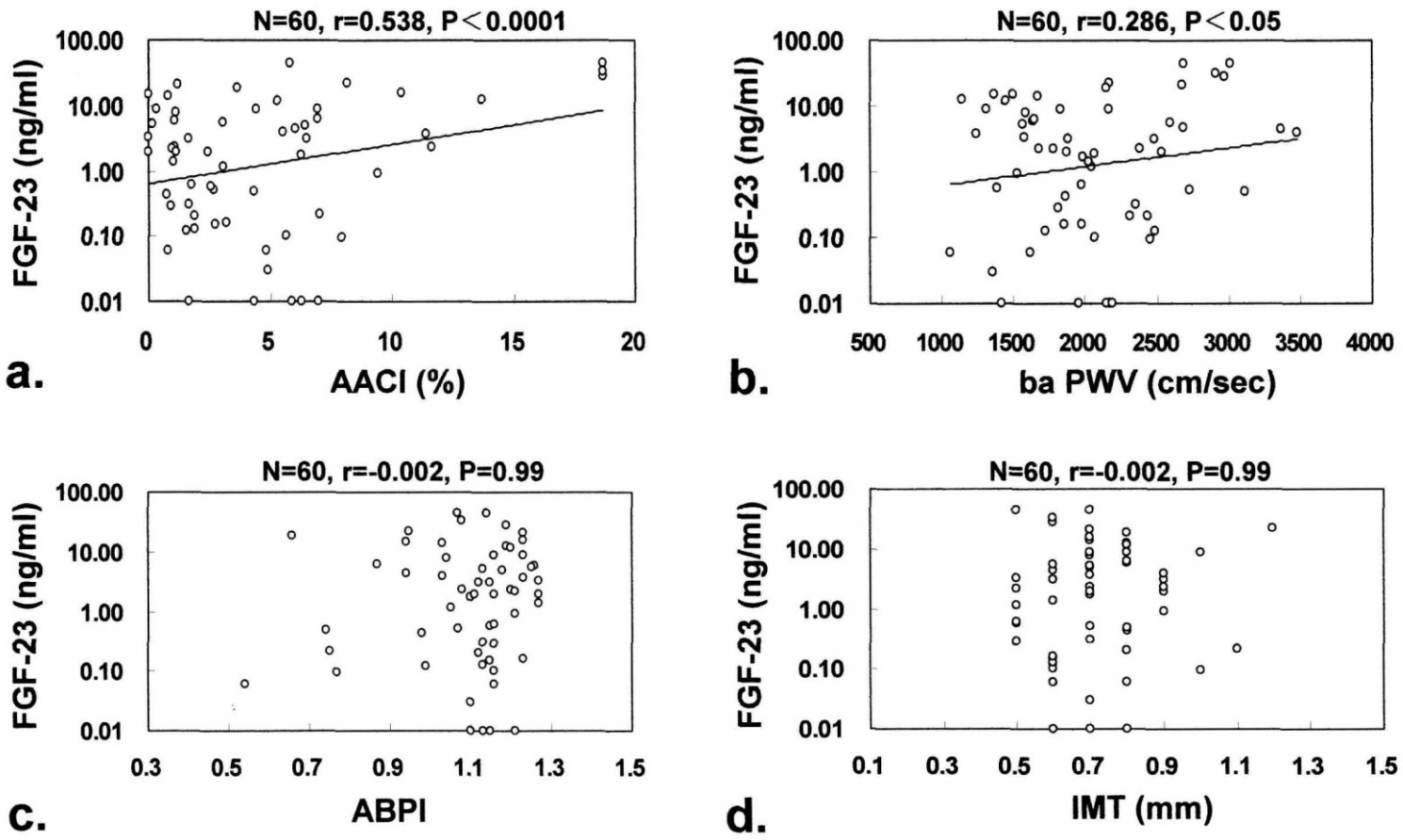
Open circles ○: 19 females, 6.6±9.1 ng/ml

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	
	r	P	*r*	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 Ca×P 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	
	r	P	*r*	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

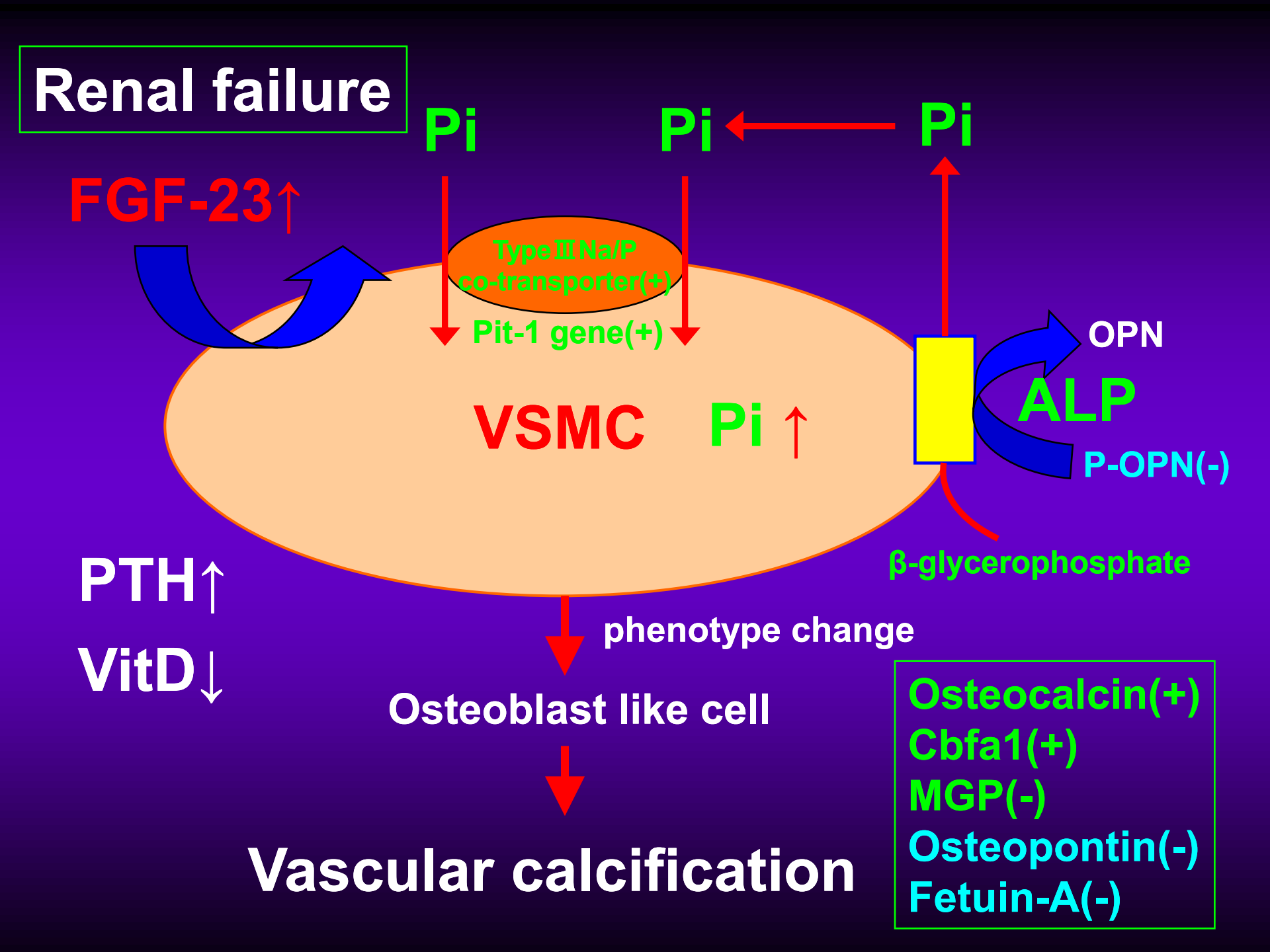
Independent variable	Dependent variable			
	AACI		ba PWV	
	r	P	*r*	P
Age (years)	0.267	0.0981	0.319	0.0506
Sex	-0.079	0.5780	0.222	0.1251
Duration of hemodialysis (years)	0.203	0.1427	0.301	<0.05
DM	-0.108	0.3768	0.177	0.1536
Mean blood pressure (mmHg)	0.091	0.6509	0.297	0.1458
Pulse pressure (mmHg)	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 R^2	0.651		0.648	
Multiple *P*	<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 phenoptypic change such as osteoblast or osteoclast like cell
- Suppress the inhibitor proteins to vascilar 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
Pi
Pi
Pi
FGF-23↑
TypeⅢNa/P
co-transporter(+)
Pit-1 gene(+)
OPN
ALP
P-OPN(-)
VSMC
Pi ↑
β-glycerophosphate
PTH↑
VitD↓
phenotype change
Osteoblast like cell
Vascular calcification
Osteocalcin(+)
Cbfa1(+)
MGP(-)
Osteopontin(-)
Fetuin-A(-)