

血液透析患者のCaスコアと生命予 後との関連性について

渡辺内科クリニック 透析センター

○金田輝・切通慎太郎・捧竜成・田村秀樹
齊藤浩次・石川ひろみ・栗原研二・渡辺幸康
前橋赤十字病院 リウマチ腎臓内科 渡辺嘉一

研究目的

腎不全患者の血管石灰化は一般患者に比べて著明であることは周知の事実である。我々は2006年腎循環器病研究会において、FGF-23の臨床研究の黎明期から血液透析患者の血清FGF-23は血管石灰化に強く関連する可能性があると発表してきた。今回、我々は、この事実を証明すべく、さらに検討を加えてみた。2013年、当院に導入された64列マルチスライスCTを用いて、冠動脈石灰化スコア(Caスコア)を測定し、透析患者のCaスコアと血中FGF-23、また、最近注目を集めている α -Klotho蛋白、VitD関連物質、Mgとの関連性を検討し、約4年半にわたる観察期間において、それらマーカーと血液透析患者の生命予後との関連性をプロスペクティブに検討した。

対象患者（観察期間2014.4.22～2018.9.13）

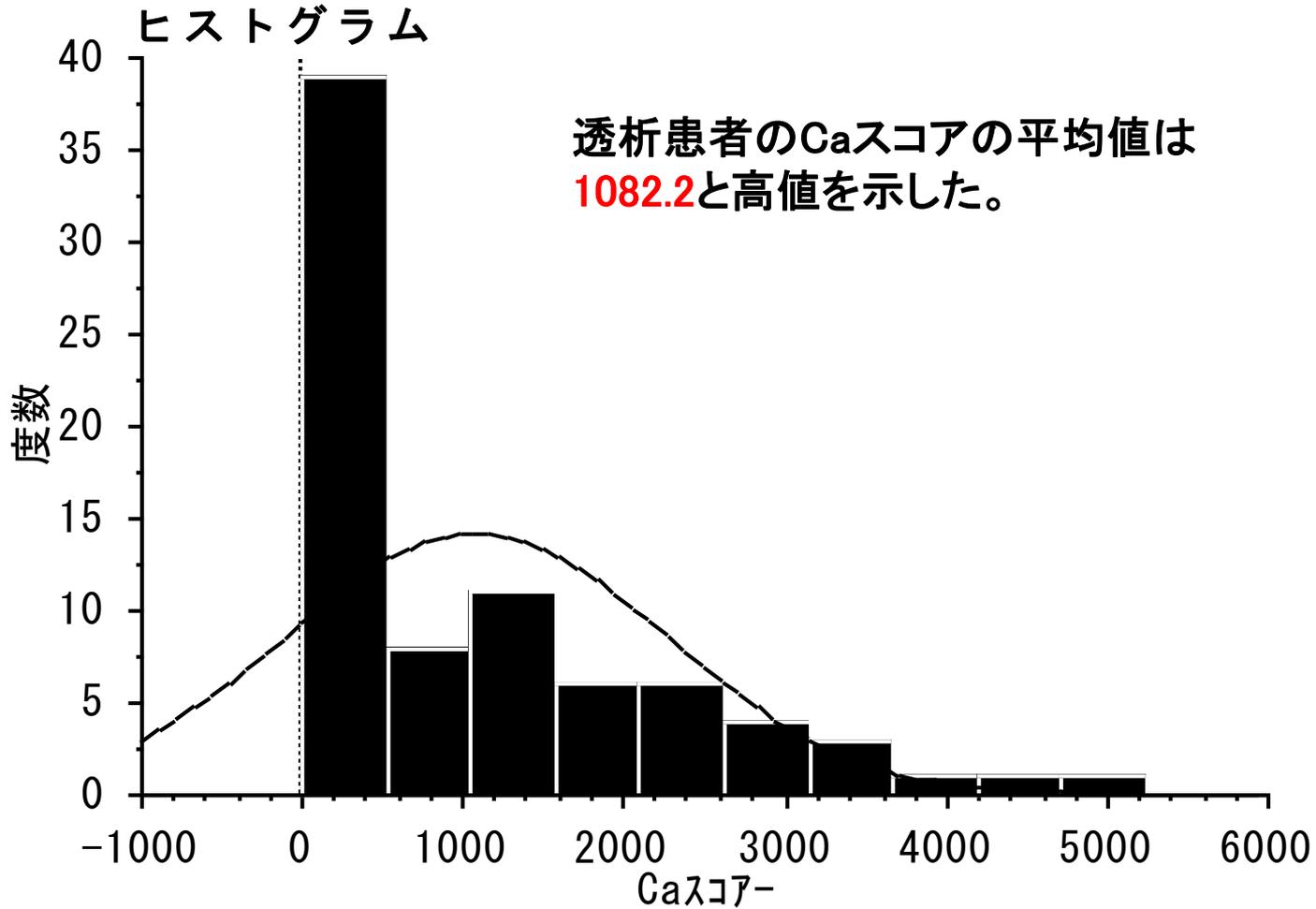
症例数	80例
平均年齢	63.9歳
性別	男性57例/女性23例
平均透析期間	5.4年
糖尿病	39例(48.8%)
高血圧	76例(95.0%)
虚血性心疾患	26例(32.5%)
脳血管障害	10例(12.5%)
喫煙歴	50例(62.5%)

方法

【Caスコアの測定】全身用X線CT診断装置64列/128マルチスライスCT(日立製作所SCENARIA EX edition)を用いて、透析患者のAgatstonスコアをカルシウム定量化アプリケーションを使用し測定した。得られたCaスコアをもとに、Caスコア<10、11-399、 ≥ 400 の3群に分けて、検討した。

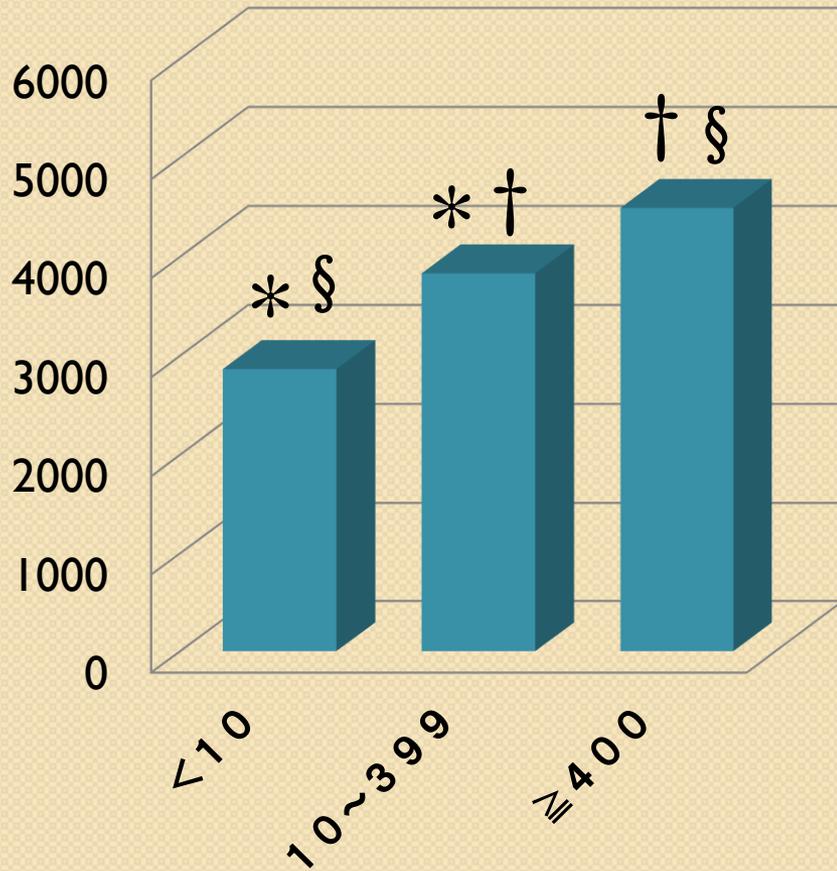
【血液・生化学検査】血清intact FGF-23、可溶性 α -Klotho蛋白質濃度はサンドイッチEIA法で測定し、また、1,25(OH) $_2$ VitD、25(OH)VitD、Mg濃度、その他の血液・生化学検査はBMLにて検査した。

血液透析患者のCaスコアのヒストグラム



Caスコア群間の比較

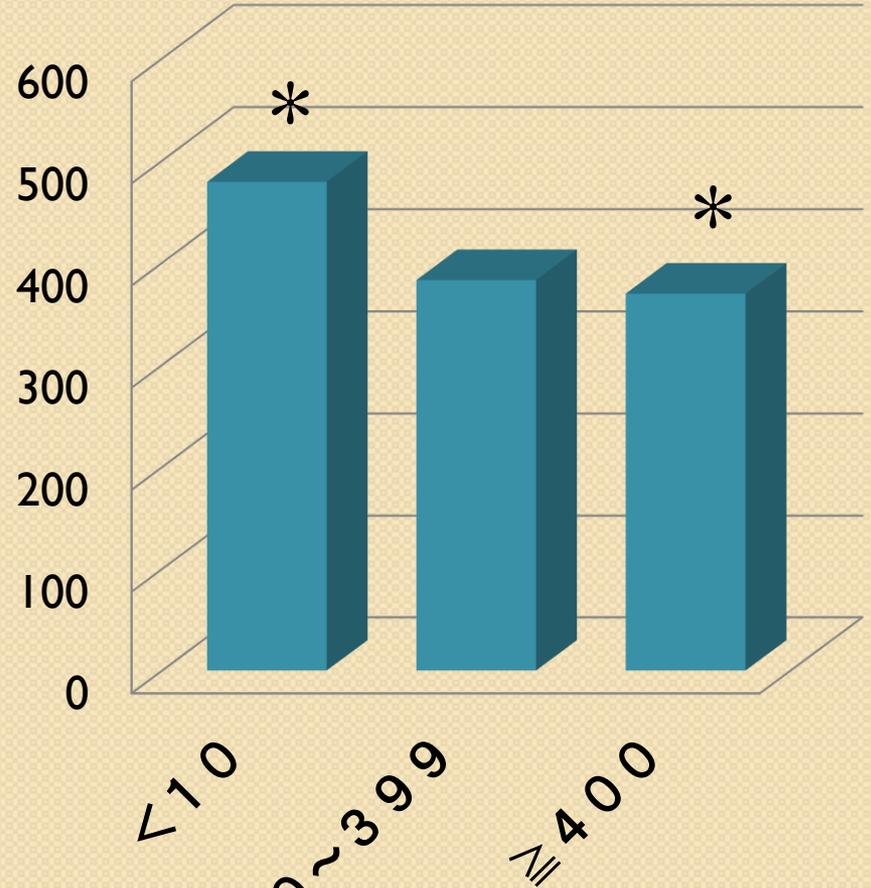
FGF-23



* P<0.05

† P<0.01

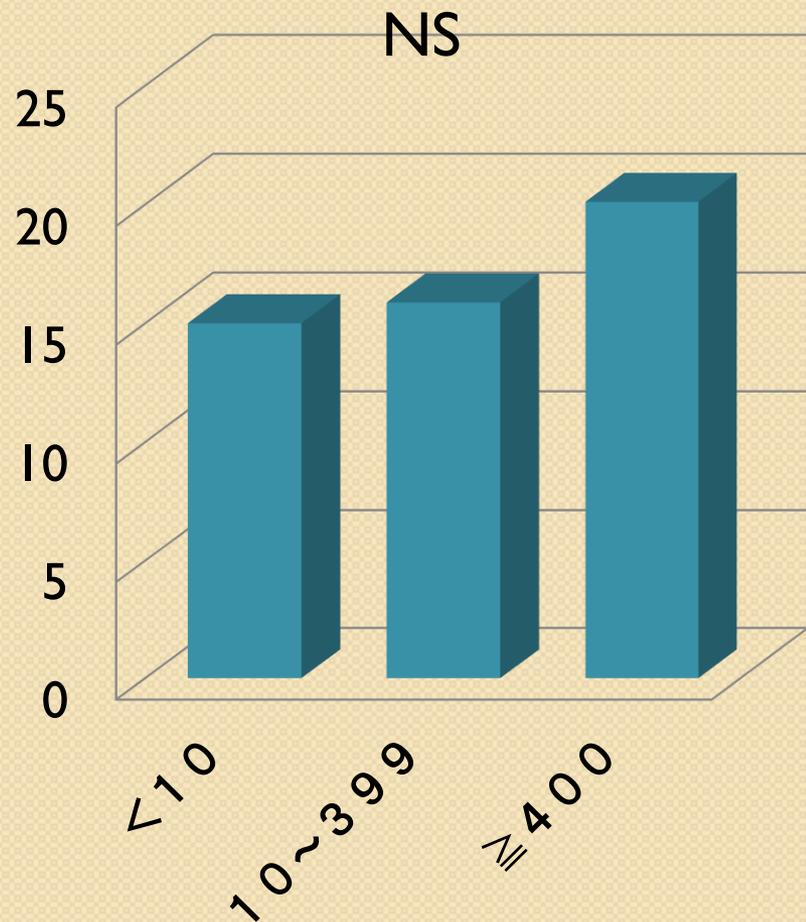
α -Klotho



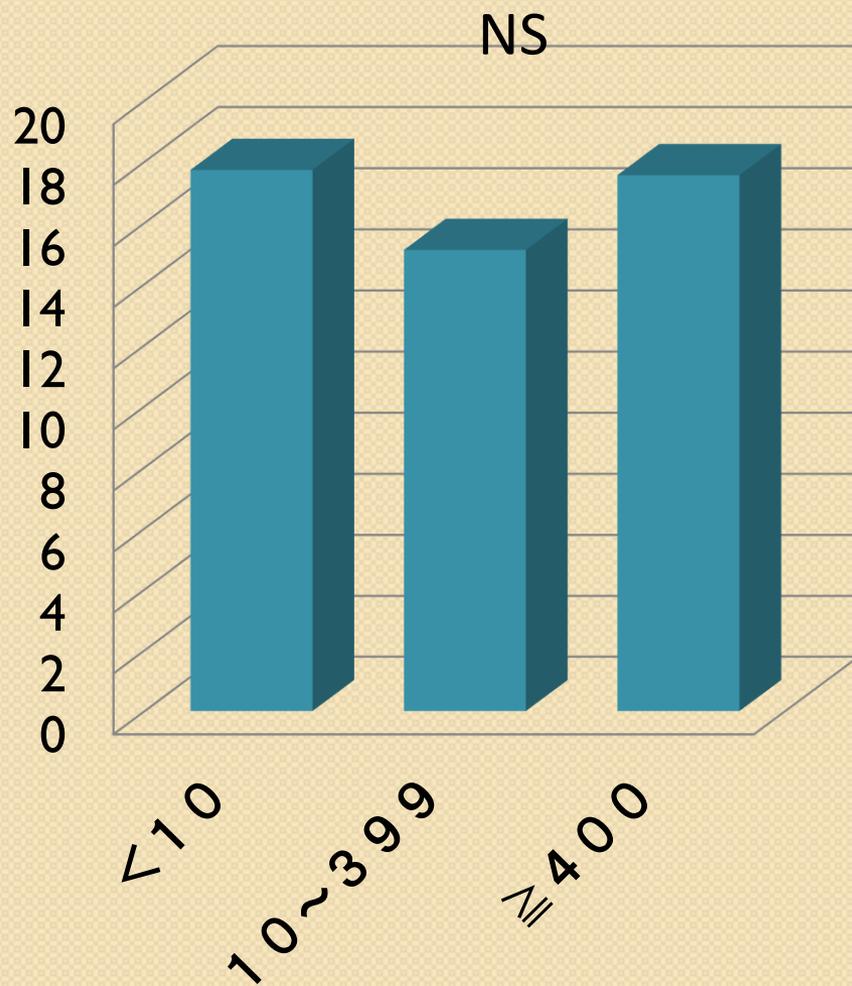
§ P<0.001

Caスコア3群間の比較

1,25(OH)₂VitD

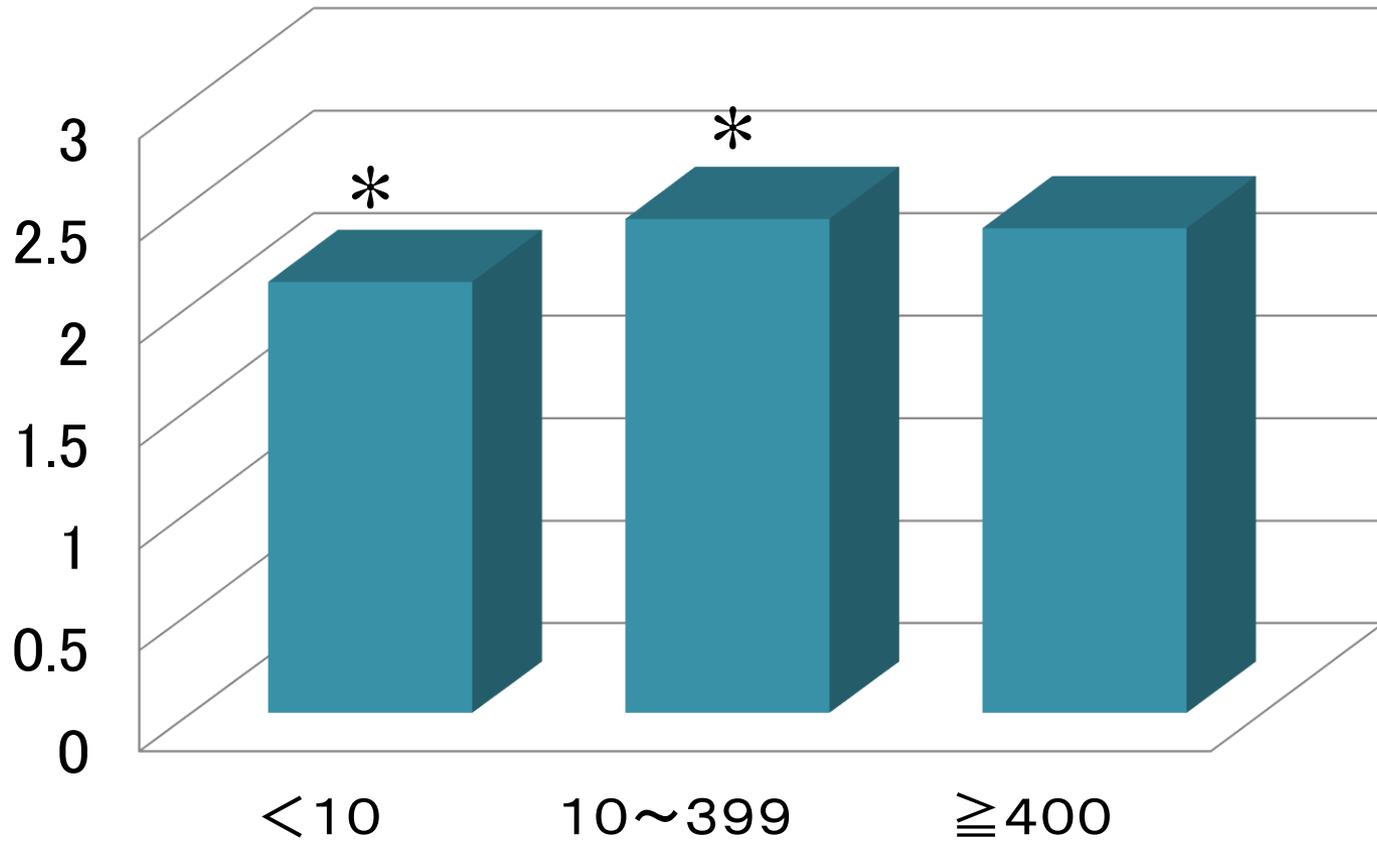


25(OH)VitD



Caスコア3群間の比較

Mg



* P<0.05

Caスコア重症度に関連する因子; 単変量有意差検定分析

	Caスコア			
	Group I : <10 (n=10)	Group II : 11-399 (n=24)	Group III : ≥400 (n=46)	P
年齢	56.0±12.7*	64.3±15.0	65.4±11.2*	P<0.05*
性別 (男性 1 女性 0)	10 (12.5)*	24 (30.0)	46 (57.5)*	P<0.05*
透析歴 (年)	2.8±2.3*	3.4±4.6*	6.9±6.9*	P<0.05*
喫煙歴	4	14	32	0.2
糖尿病	5	9	25	0.4
高血圧	8	23	45	0.1
虚血性心疾患	1	7	18	0.1
脳血管障害	0	2	8	0.1
BUN	53.5±12.6	54.8±13.1	58.5±15.8	0.4
Cr	9.8±2.3	9.1±3.3	10.5±3.0	0.2
平均血圧	116.5±28.7	114.5±17.2	113.8±22.7	0.9
心拍数	71.5±6.6	70.4±12.6	72.0±11.7	0.8
Ht	35.6±7.7	33.9±5.5	32.8±4.6	0.3
Alb	3.8±0.4	3.7±0.3	3.8±0.4	0.9
LDL-CHOL	84.0±21.6	81.1±27.3	82.9±32.0	0.96
CRP	0.4±0.9	0.4±0.5	0.4±1.1	0.9
補正Ca×P	26.9±9.8	25.8±6.9	27.3±7.5	0.7
i-PTH	289.9±237.4	213.7±170.5	235.8±192.4	0.6
1,25(OH)2VitD	15.0±6.7	15.9±9.9	20.1±10.6	0.1
25(OH)VitD	17.7±8.0	15.1±6.0	17.6±7.5	0.3
Mg	2.1±1.0*	2.4±0.5*	2.4±0.8	0.6
FGF-23	4945.1±6752.2* §	5681.2±12524.1*†	13322.3±2109.1*† §	P<0.05*
α-Klotho	479.2±133.8*	383.0±127.1	369.8±139.4*	P<0.05*

*: P<0.05

† : P<0.01

§ : P<0.001

Caスコア重症度に関連する因子; 多変量ロジスティック回帰分析

	Caスコア				
	Group1対Group2		Group1対Group3		尤度比検定P値
	オッズ比	P値	オッズ比	P値	
性別 (男性1 女性0)	54.9	0.16	281.2	0.053	0.054
透析歴	1.16	0.43	1.39	0.061	<0.01†
喫煙歴	0.22	0.60	0.056	0.32	0.40
糖尿病	0.26	0.35	1.90	0.66	<0.05*
平均血圧	0.99	0.78	0.98	0.57	0.79
心拍数	0.95	0.36	0.98	0.75	0.45
Ht	0.95	0.74	0.82	0.24	0.11
Alb	0.05	0.24	0.016	0.11	0.20
LDL-CHOL	0.998	0.92	1.002	0.94	0.93
CRP	0.50	0.45	0.52	0.48	0.74
補正Ca × P	0.91	0.51	0.84	0.22	0.23
i-PTH	0.99	0.094	0.99	0.51	0.093
1,25(OH)2VitD	0.994	0.95	1.034	0.74	0.51
25(OH)VitD	1.011	0.94	1.096	0.50	0.33
Mg	2.315	0.36	2.091	0.43	0.64
FGF-23	1	0.15	1.000	<0.05*	<0.005 §
α-Klotho	0.98	<0.05*	0.98	<0.05*	<0.005 §

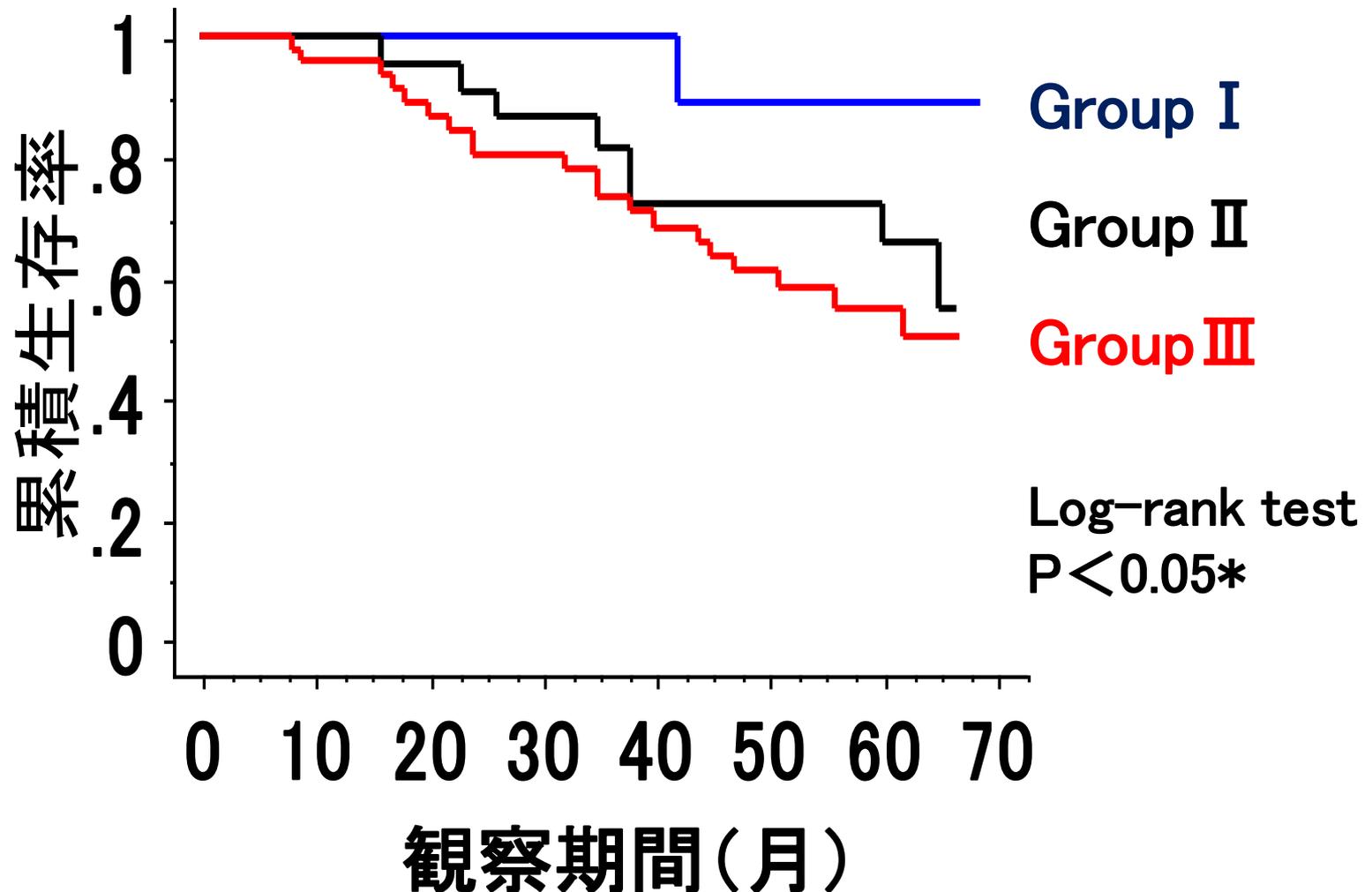
*: P<0.05

†: P<0.01

§ P<0.005

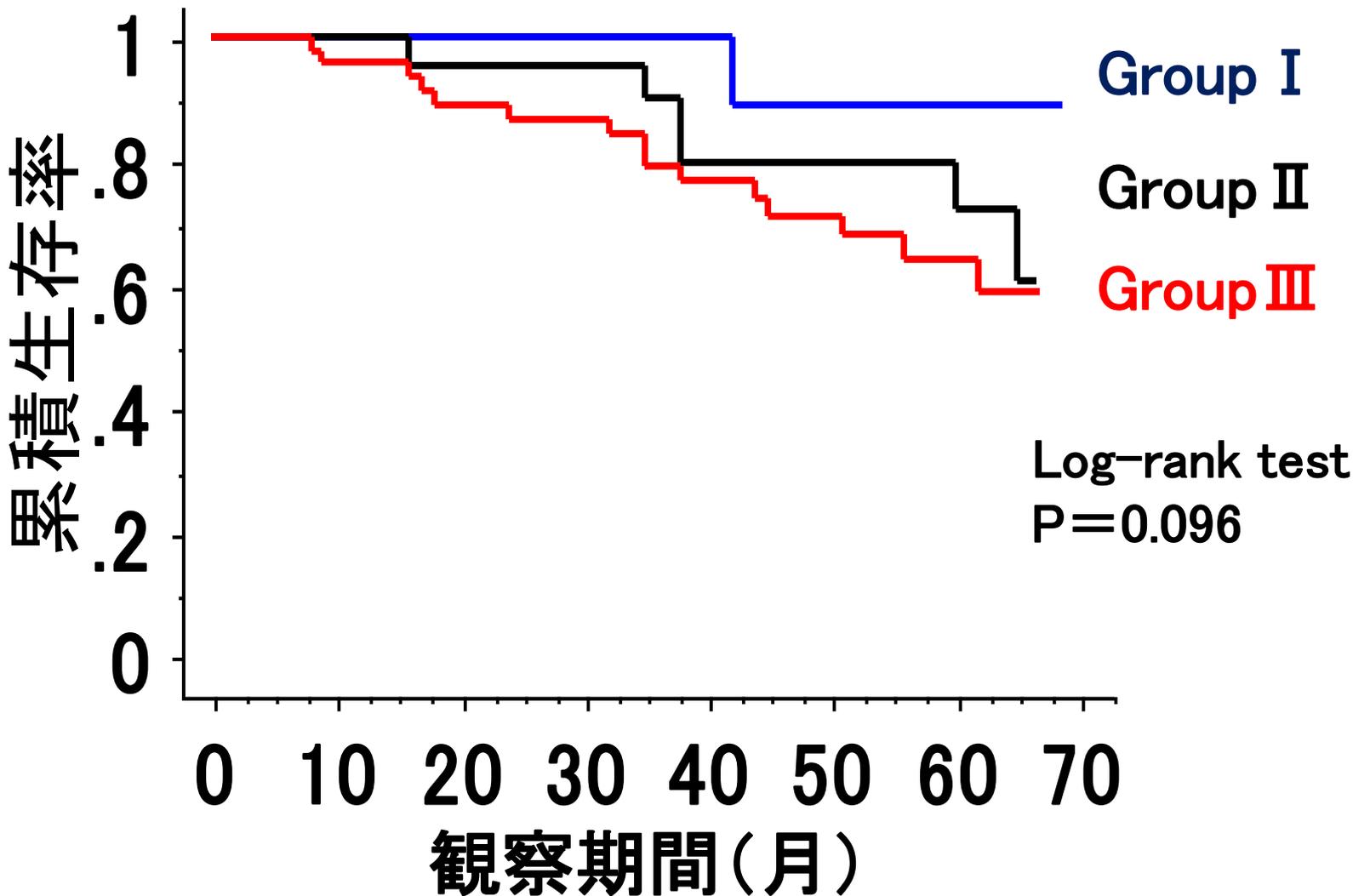
Caスコア群別総死亡Kaplan-Meier 累積生存率曲線

N=80、発生数29、
打ち切り数51



Caスコア群別心血管系死亡Kaplan-Meier 累積生存率曲線

N=80、発生数22、
打ち切り数58



Caスコアを層別化した単変量総死亡Cox比例ハザード

	単変量総死亡Cox比例ハザード	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P
年齢	1.046 (1.011 to 1.082)	<0.01†
性別 (男性1 女性0)	1.804 (0.823 to 3.952)	0.14
透析歴	0.996 (0.938 to 1.058)	0.89
喫煙歴	1.783 (0.844 to 3.766)	0.13
糖尿病	1.437 (0.684 to 3.022)	0.34
高血圧	2.831 (0.620 to 12.924)	0.18
虚血性心疾患(0)	0.441 (0.210 to 0.929)	<0.05*
脳血管障害(0)	0.540 (0.201 to 1.452)	0.22
BUN	0.992 (0.968 to 1.017)	0.54
Cr	0.852 (0.752 to 0.965)	<0.05*
平均血圧	1.002 (0.984 to 1.020)	0.85
心拍数	1.019 (0.989 to 1.050)	0.22
Ht	1.020 (0.949 to 1.096)	0.59
血清フェリチン	1.003 (1.000 to 1.005)	<0.05*
Alb	0.249 (0.094 to 0.660)	<0.01†
グリコアルブミン	0.989 (0.931 to 1.050)	0.71
LDL-CHOL	0.998 (0.985 to 1.012)	0.78
CRP	1.399 (1.106 to 1.770)	<0.01†
補正Ca×P	1.003 (0.952 to 1.057)	0.90
i-PTH	0.999 (0.996 to 1.001)	0.24
1,25(OH)2VitD	1.046 (1.007 to 1.087)	<0.05*
25(OH)VitD	0.982 (0.930 to 1.038)	0.52
Mg	1.816 (0.862 to 3.824)	0.12
FGF-23	1.000 (1.000 to 1.000)	0.67
α-Klotho	1.002 (0.999 to 1.005)	0.22

*: P<0.05, †: P<0.01

Caスコアを層別化した多変量総死亡Cox比例ハザード

	多変量総死亡Cox比例ハザード	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P
年齢	0.984 (0.926 to 1.045)	0.59
性別 (男性 1 女性 0)	1.373 (0.226 to 8.360)	0.73
透析歴	0.991 (0.890 to 1.104)	0.87
喫煙歴	0.612 (0.057 to 6.555)	0.68
糖尿病	1.502 (0.235 to 9.587)	0.67
高血圧	254.577 (5.675 to 11420.334)	<0.005†
虚血性心疾患(0)	0.725 (0.172 to 3.059)	0.66
脳血管障害(0)	0.271 (0.032 to 2.283)	0.23
BUN	0.904 (0.829 to 0.986)	<0.05*
Cr	0.809 (0.555 to 1.179)	0.27
平均血圧	1.009 (0.976 to 1.043)	0.59
心拍数	0.996 (0.942 to 1.054)	0.90
Ht	0.931 (0.822 to 1.055)	0.26
血清フェリチン	1.011 (1.004 to 1.017)	<0.005†
Alb	0.319 (0.043 to 2.364)	0.26
グリコアルブミン	1.117 (0.977 to 1.277)	0.10
LDL-CHOL	0.988 (0.965 to 1.013)	0.34
CRP	1.062 (0.582 to 1.938)	0.85
補正Ca × P	1.276 (0.985 to 1.654)	0.065
i-PTH	1.000 (0.996 to 1.004)	0.92
1,25(OH)2VitD	1.139 (1.047 to 1.239)	<0.005†
25(OH)VitD	1.009 (0.876 to 1.161)	0.90
Mg	36.517 (2.060 to 647.406)	<0.05*
FGF-23	1.000 (1.000 to 1.000)	<0.05*
α-Klotho	1.008 (1.002 to 1.014)	<0.05*

*:P<0.05 †:P<0.005 尤度比検定P<0.005

Caスコアを層別化した単変量心血管系死亡Cox比例ハザード

	単変量心血管系死亡Cox比例ハザード	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P
年齢	1.036 (0.998 to 1.076)	0.061
性別 (男性1 女性0)	1.586 (0.633 to 3.971)	0.32
透析歴	1.021 (0.958 to 1.089)	0.52
喫煙歴	1.531 (0.643 to 3.643)	0.34
糖尿病	1.491 (0.635 to 3.503)	0.36
脳血管障害	0.500 (0.163 to 1.532)	0.22
BUN	1.002 (0.974 to 1.030)	0.90
Cr	0.863 (0.748 to 0.997)	P<0.05*
平均血圧	1.007 (0.985 to 1.029)	0.53
Fe	0.991 (0.973 to 1.009)	0.33
血清フェリチン	1.003 (1.001 to 1.006)	P<0.05*
TSAT	0.996 (0.979 to 1.013)	0.64
Alb	0.362 (0.114 to 1.146)	0.084
グリコアルブミン	0.995 (0.931 to 1.062)	0.87
T-CHOL	0.991 (0.977 to 1.005)	0.19
LDL-CHOL	0.987 (0.968 to 1.006)	0.17
CRP	1.328 (0.972 to 1.814)	0.074
補正Ca×P	0.991 (0.933 to 1.053)	0.77
i-PTH	0.999 (0.997 to 1.002)	0.65
1,25(OH)2VitD	1.017 (0.970 to 1.067)	0.49
25(OH)VitD	0.997 (0.940 to 1.058)	0.93
Mg	1.836 (0.775 to 4.352)	0.17
FGF-23	1.000 (1.000 to 1.000)	0.58
α-Klotho	1.004 (1.000 to 1.007)	P<0.05*

Caスコアを層別化した多変量心血管系死亡Cox比例ハザード

	多変量心血管系死亡Cox比例ハザード	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P
年齢	0.956 (0.885 to 1.033)	0.26
性別 (男性1 女性0)	2.103 (0.203 to 21.746)	0.53
透析歴	1.008 (0.910 to 1.118)	0.87
喫煙歴	0.339 (0.028 to 4.120)	0.40
糖尿病	1.233 (0.202 to 7.516)	0.82
脳血管障害	0.429 (0.052 to 3.548)	0.43
BUN	0.917 (0.842 to 0.999)	P<0.05*
Cr	0.645 (0.409 to 1.018)	0.06
平均血圧	1.004 (0.973 to 1.035)	0.80
Fe	0.978 (0.939 to 1.020)	0.30
血清フェリチン	1.011 (1.004 to 1.018)	P<0.005†
TSAT	1.016 (0.965 to 1.068)	0.55
Alb	0.971 (0.149 to 6.331)	0.98
グリコアルブミン	1.106 (0.913 to 1.340)	0.30
T-CHOL	1.028 (0.954 to 1.106)	0.47
LDL-CHOL	0.951 (0.869 to 1.042)	0.28
CRP	0.578 (0.167 to 1.993)	0.39
補正Ca×P	1.342 (1.003 to 1.797)	P<0.05*
i-PTH	0.998 (0.993 to 1.003)	0.37
1,25(OH)2VitD	1.129 (1.027 to 1.242)	P<0.05*
25(OH)VitD	1.083 (0.936 to 1.249)	0.28
Mg	23.910 (1.162 to 492.113)	P<0.05*
FGF-23	1.000 (1.000 to 1.000)	P<0.05*
α-Klotho	1.010 (1.004 to 1.017)	P<0.005†

*:P<0.05 †:P<0.005 尤度比検定P<0.05

結語

- Kaplan-Meier累積生存率曲線から透析患者の生存率は冠動脈の石灰化の重症度に応じて低下している。
- 冠動脈の石灰化に1,25(OH)₂VitD・FGF-23・ α -Klotho蛋白が強く関連していることが判明した。
- 透析患者の生命予後との関連性において、1,25(OH)₂VitD・FGF-23・ α -Klotho蛋白は有意な注目すべき関連マーカーである。