

血液透析患者の α -Klotho蛋白と心臓・血管の構造変化との関連性について

渡辺内科クリニック 検査・透析センター

○新井綾夏・岸部伊吹規・斉藤浩次・芳野響一・
道園ルリ子・切通慎太郎・西川瑞基・
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

血液透析患者における動脈硬化の進展は生命予後に対する重要なリスクファクターである。

以前、我々は、日本透析医学会において、血液透析患者における心臓と血管の形態変化との関連性について、詳細に報告した。

今回、我々は、頸動脈エコー・心エコーを施行し、血中 α -Klotho蛋白と心臓と血管の形態変化と硬さとの関連性について、詳細に検討し、長寿遺伝子である α -Klothoと心臓血管の構造変化との関係について、どのような関連性があるかを検討した。

対象患者（観察期間2014.4.22～2022.11.5）

	HD	非HD(外来腎機能正常)
症例数	96例	23例
平均年齢	63.6歳	66.9歳
性別	男性67例/女性29例	男性11例/女性12例
平均透析期間	5.1年	—
糖尿病	47例(49.0%)	2例(8.7%)
高血圧	88例(91.7%)	18例(78.3%)
虚血性心疾患	25例(26.0%)	0例(0%)
脳血管障害	12例(12.5%)	1例(4.4%)
喫煙歴	56例(58.3%)	10例(43.5%)

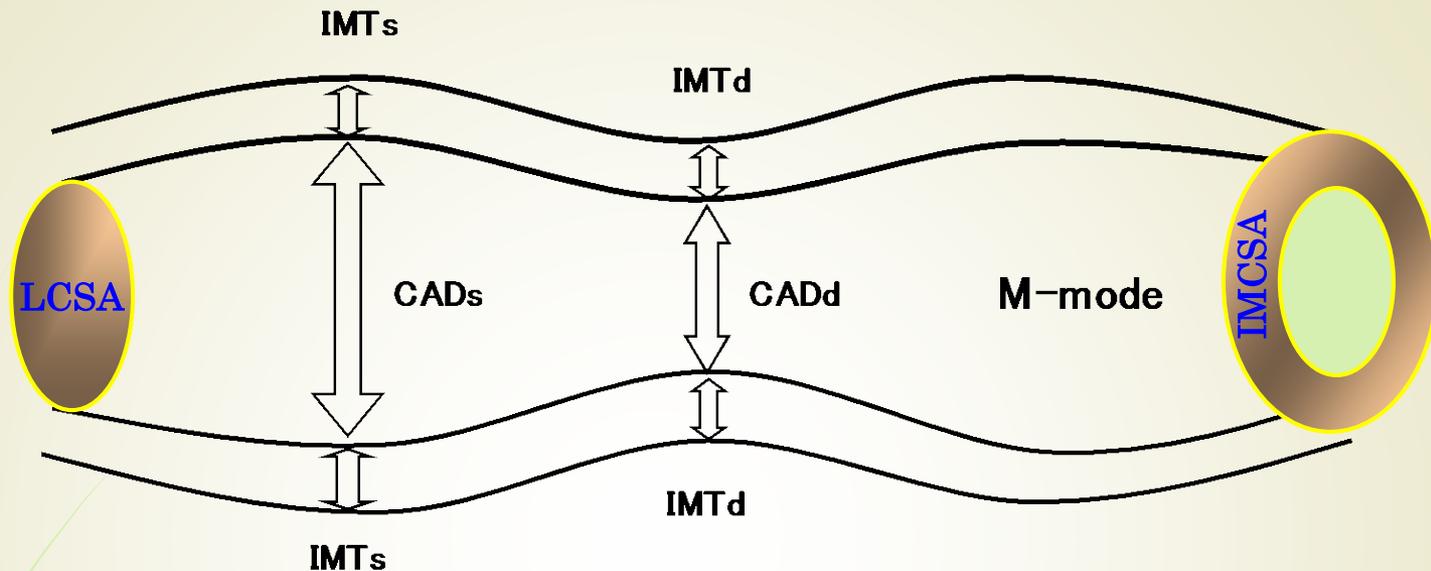
方法. 1

- **心エコー検査**: 各種左室の一般計測と心機能を評価した。また, Devereuxらの式から, 左室心筋重量係数(LVMI)を求め, 左心室の相対的壁肥厚度(LVRWT)を $(IVST+PWT)/LVDd$ により計算した。
- **頸動脈エコーによる頸動脈の構造の検討**: 6.7MHz高周波プローベにて, SelzerおよびLondonらの方法を参考にして, 頸動脈分岐部から2cm近位の総頸動脈において, 各種計測を施行した。CADは血管径の指標, IMTは血管厚の指標, LCSAは血管腔横断面積の指標, IMCSA/BSAは血管壁横断面積の指標を検討した。また, Max-IMTは総頸動脈における最大のIMTをもって定義した。

方法. 2

- 頸動脈エコーによる頸動脈の硬さの検討: 頸動脈分岐部から2 cm近位の総頸動脈において,血管の硬さの指標であるEP (pressure strain elastic module), YEM (Young's Elastic Modulus), β -stiffness index, 同時に収縮期血圧(SBP), 拡張期血圧(DBP), 平均血圧(Mean BP), 脈圧(PP; pulse pressure), 心拍数(HR)を測定した。
- α -Klotho 蛋白の測定: 可溶性 α -Klotho蛋白質濃度はサンドイッチEIA法で測定した。
- 統計解析: “Stat View” version 5.0で,分散分析・T検定及び回帰分析を行い,2指標間の相関はピアソンの相関係数を用いて検討し,各群間の有意差検定は2群間ではカイ2乗検定・t検定を行った。次に, α -Klotho蛋白を従属変数とした重回帰分析を行った。

図 1 . 頸動脈の構造の指標



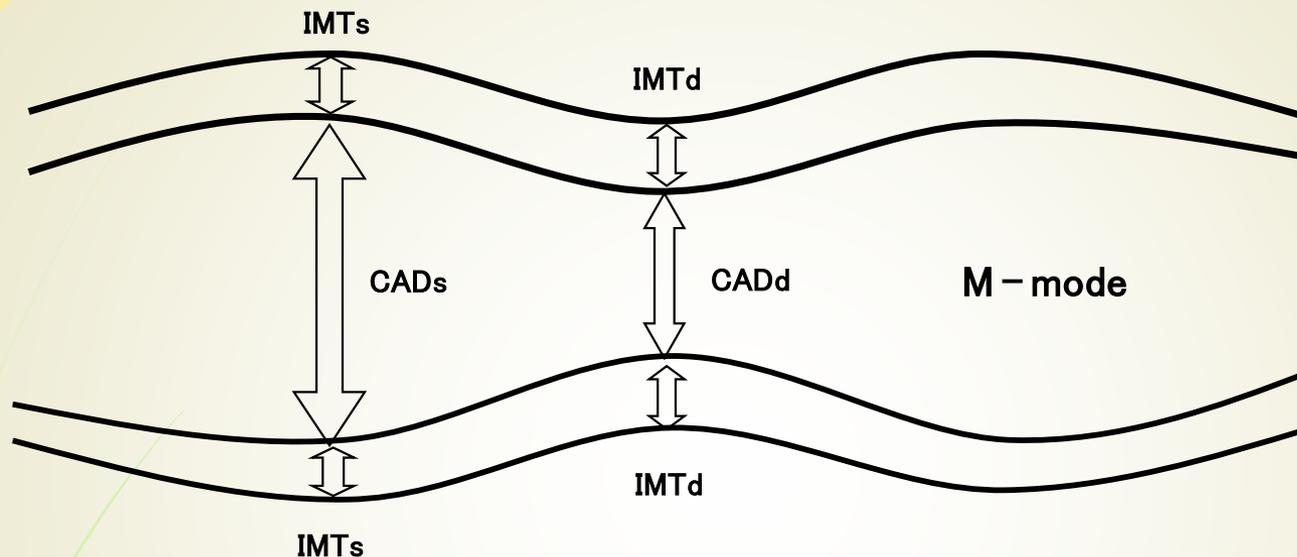
$$\textcircled{\text{LCSA}} = \pi \left(\frac{\text{CADd}}{2} \right)^2 = \frac{\pi}{4} (\text{CADd})^2 \quad (\text{mm}^2)$$

$$\textcircled{\text{IMCSA}} = \pi \left[\left(\frac{\text{CADd}}{2} + \text{IMTd} \right)^2 - \left(\frac{\text{CADd}}{2} \right)^2 \right] \quad (\text{mm}^2)$$

$$\textcircled{\text{intima-media cross-sectional area/BSA}} = \text{IMCSA/BSA} \quad (\text{mm}^2/\text{m}^2)$$

Abbreviations are: IMTs, intimal-medial thickness at systole; IMTd, intimal-medial thickness at diastole; CADs, Internal end-systolic common carotid artery dimension; CADd, Internal end-diastolic common carotid artery dimension; LCSA, lumen cross-sectional area; IMCSA, intima-media cross-sectional area; BSA, body surface area

図2. 頸動脈の硬さの指標



◎ EP (pressure strain elastic module) = $PP \times CADd / CADs - CADd / 7.6$

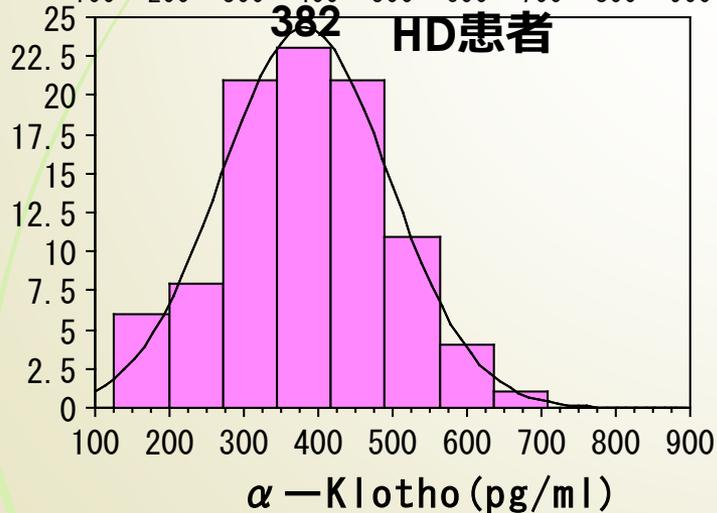
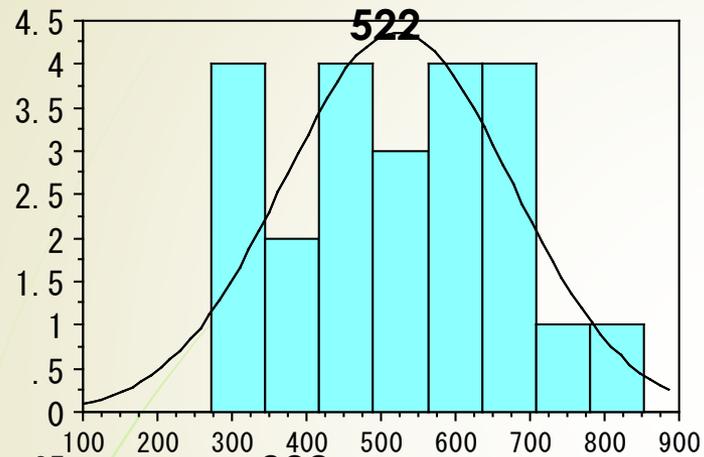
◎ YEM (Young's Elastic Modulus) = $EP \times CADd / 2 IMTs$

◎ β stiffness index = $\ln (Ps/Pd) \times CADd / CADs - CADd$

Abbreviations are: IMTs, intimal-medial thickness at systole; IMTd, intimal-medial thickness at diastole; CADs, Internal end-systolic common carotid artery dimension; CADd, Internal end-diastolic common carotid artery dimension; PP, pulse pressure; Ps, systolic blood pressure; Pd, diastolic blood pressure

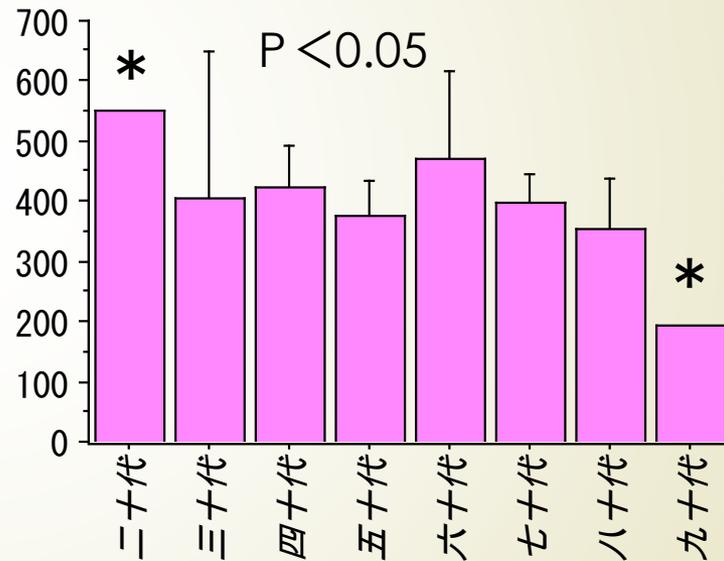
α -Klotho 蛋白のヒストグラム

非HD腎機能正常者



α -Klotho (pg/ml)

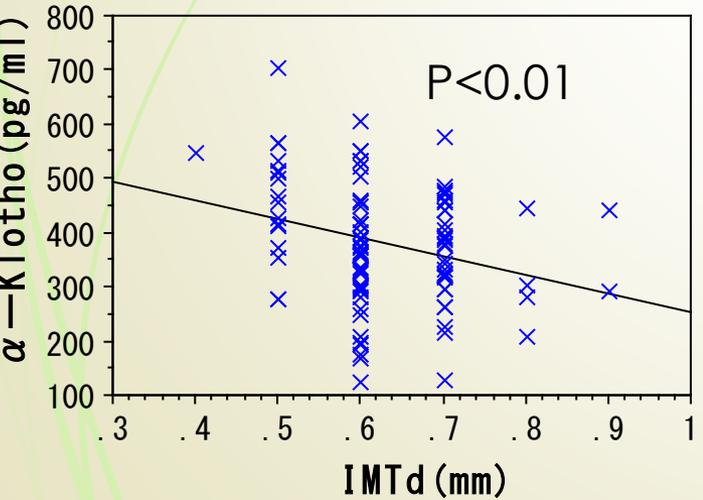
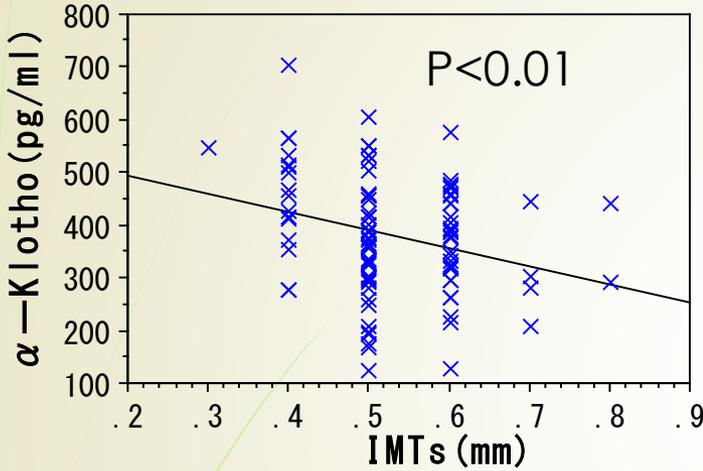
HD患者年代別 α -Klotho 蛋白の値



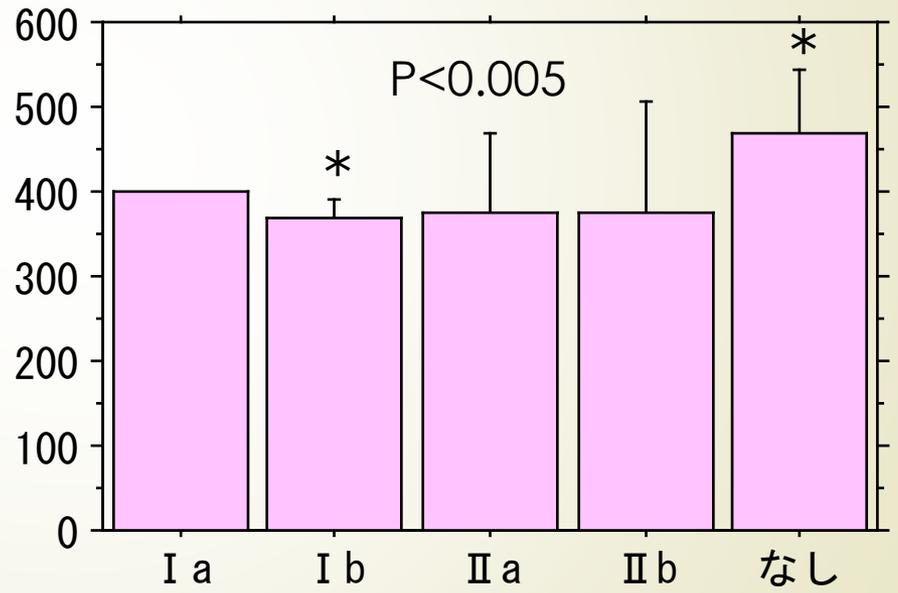
α -Klotho蛋白单回归分析

	α -Klotho蛋白			
	標準回帰係数	標準誤差	t値	P値
年齢	-0.246	0.012	-2.465	P<0.05*
透析歴(年)	-0.017	0.005	-0.166	0.868
SBP(収縮期血圧)	-0.290	0.022	-2.935	P<0.005*
DBP(拡張期血圧)	-0.267	0.012	-2.683	P<0.01*
PP(脈圧)	-0.202	0.016	-2.002	P<0.05*
MeanBP(平均血圧)	-0.263	0.019	-2.642	P<0.01*
CRP	-0.247	0.001	-2.468	P<0.05*
フィブリノーゲン	-0.291	0.088	-2.948	P<0.005*

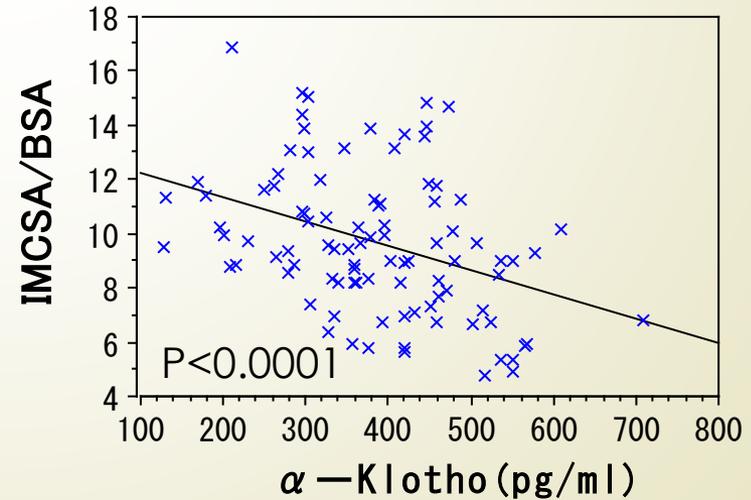
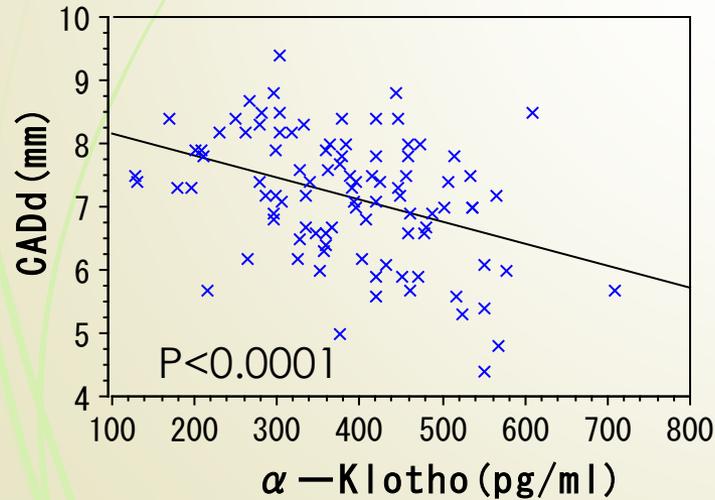
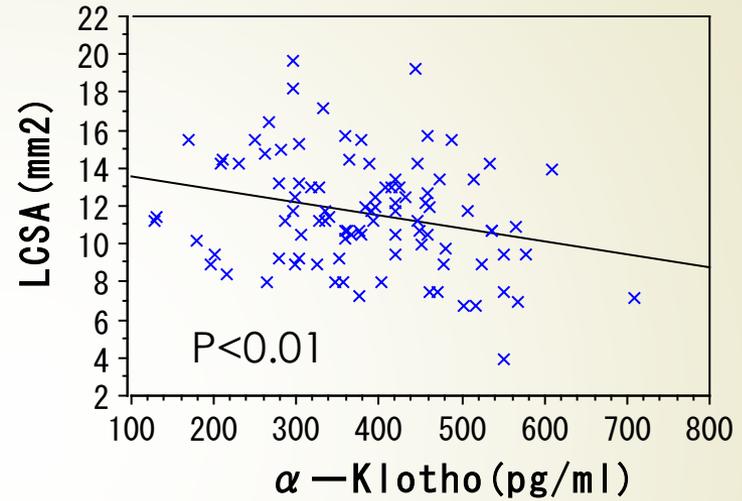
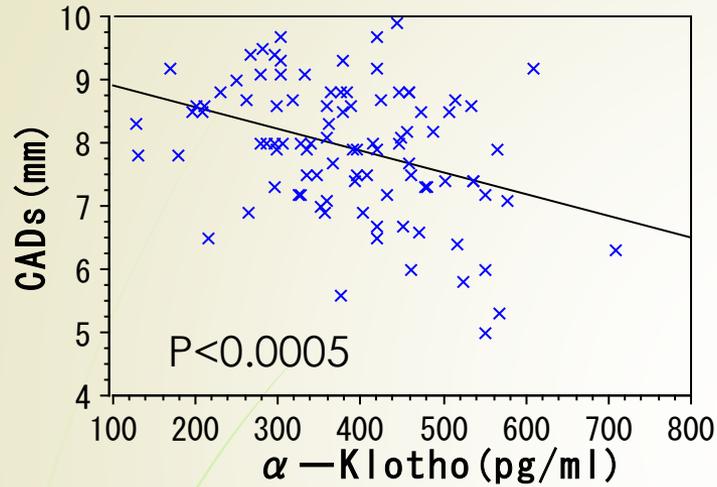
α-Klotho 蛋白と頸動脈プラークとの関連性



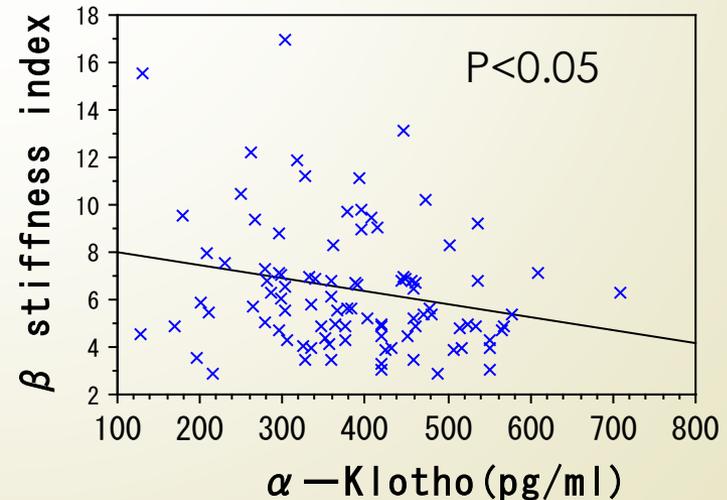
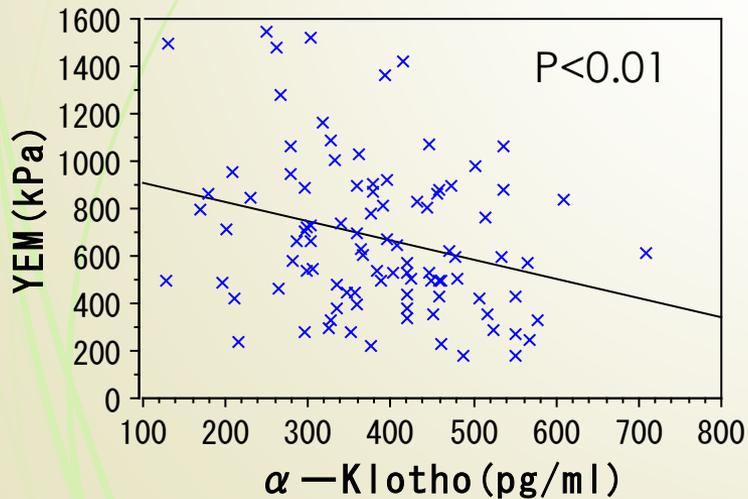
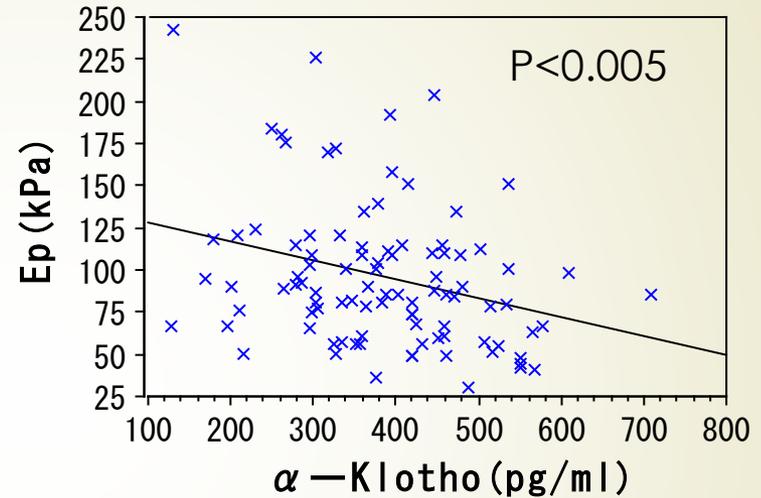
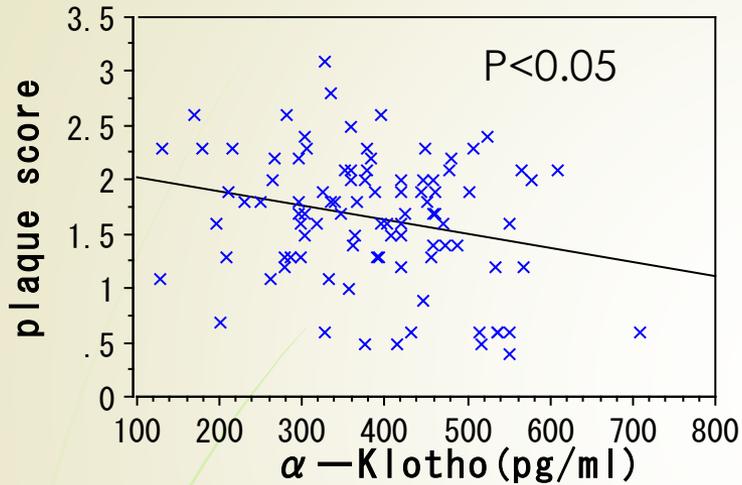
プラーク分類と α-Klotho 蛋白



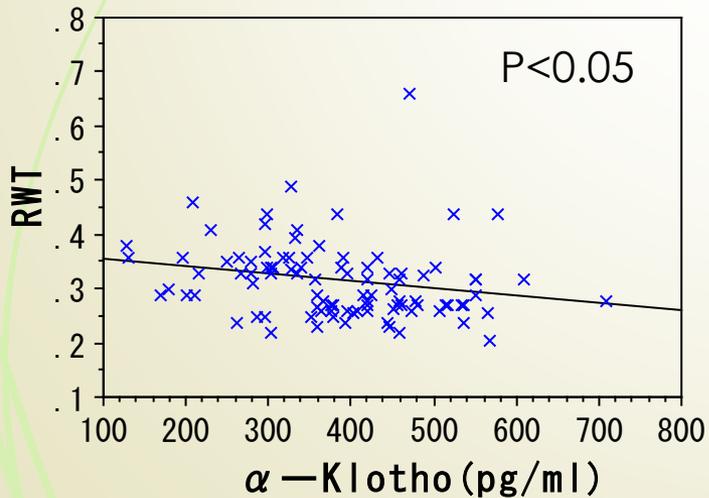
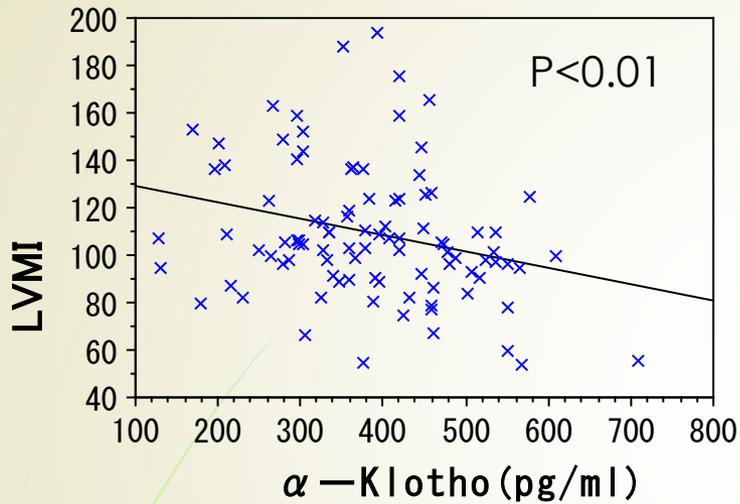
α -Klotho蛋白と頸動脈の構造との関連性



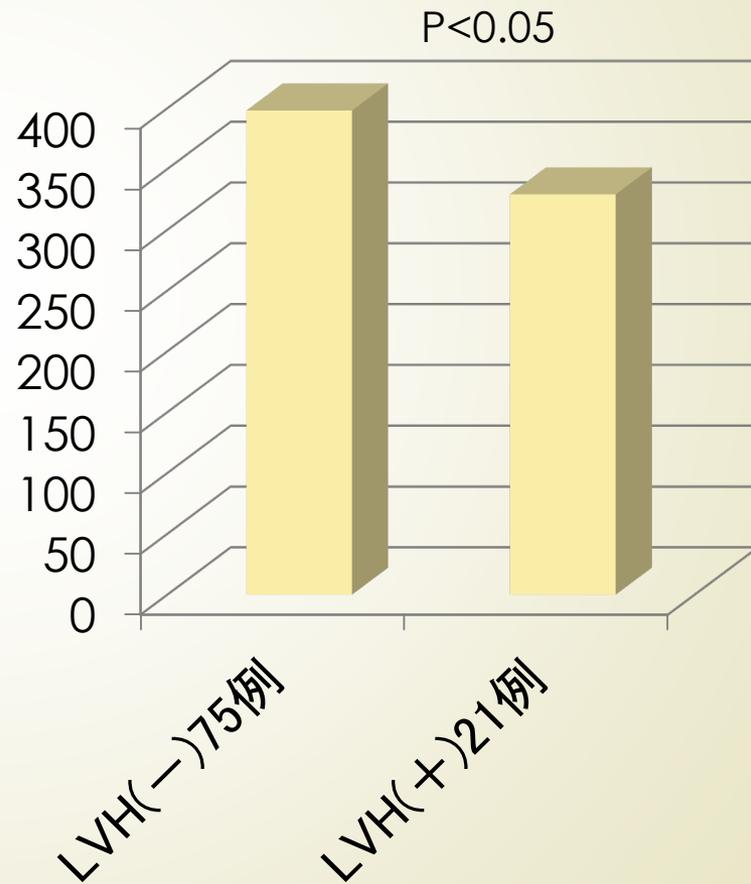
α -Klotho蛋白と頸動脈の弾性・硬さとの関連性



α -Klotho蛋白と心臓肥大との関連性



α -Klotho蛋白



α -Klotho蛋白との重回帰分析

従属変数: α -Klotho蛋白

多重R=0.498, P<0.01**

独立変数	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	P値
年齢	-0.255	1.146	-0.030	-0.223	0.8243
性別	-19.831	27.233	-0.082	-0.728	0.4685
糖尿病	-24.226	22.849	-0.108	-1.060	0.2921
高血圧	25.780	44.083	0.064	0.585	0.5602
CADs(mm)	82.698	70.536	0.758	1.172	0.2443
CADd(mm)	-96.256	76.268	-0.850	-1.262	0.2104
LCSA(mm ²)	2.700	5.854	0.070	0.461	0.6459
IMCSA(mm ²)	-19.025	9.473	-0.449	-2.008	P<0.05*
EP(kPa)	-1.425	1.271	-0.537	-1.121	0.2655
YEM(kPa)	-0.072	0.124	-0.207	-0.581	0.5625
β -stiffness index	34.978	15.829	0.834	2.210	P<0.05*

結語

1. HD患者の α -Klotho蛋白は腎機能正常な非透析患者に比べて低下しており、年代が上がるにつれて低下がみられた。
2. HD患者の α -Klotho蛋白は年齢・血圧・炎症と負の相関を示していた。
3. HD患者の α -Klotho蛋白は頸動脈プラークの進展度に比例して低下していた。
4. HD患者の α -Klotho蛋白は頸動脈の構造変化・弾性変化に比例して低下していた。
5. HD患者の α -Klotho蛋白は心臓肥大に比例して低下していた。
6. α -Klotho蛋白との重回帰分析ではIMCSA/BSAと β -stiffness indexが有意な因子として示された。



図 代表的な尿毒素物質の分子量分布[Vanholder et al. より作成]

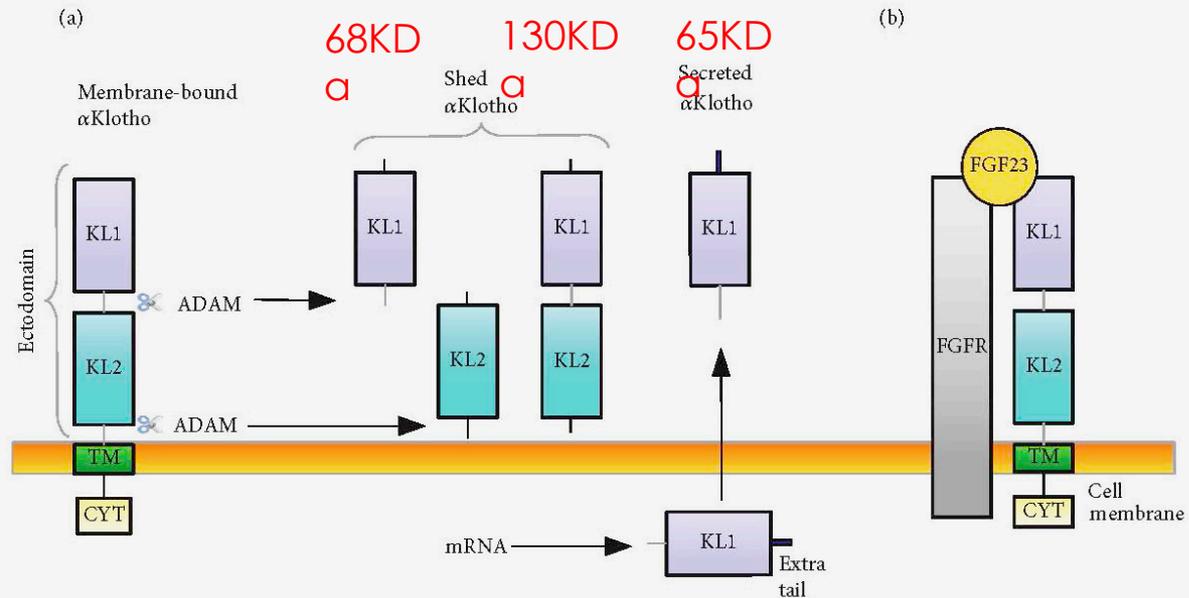


FIGURE 1: The scheme of membrane-bound and soluble (shed and secreted) forms of α Klotho. (a) Membrane-bound α Klotho is created by 3 domains: cytoplasmic (CYT), transmembrane (TM), and ectodomain. The ectodomain has two internal repeats, KL1 and KL2. Membrane-bound α Klotho is subjected to shedding of ectodomain by ADAM 10 or 17 protease in two ways to release three shed α Klotho. The alternative transcriptional termination of *kl* gene expression leads to generation of secreted α Klotho. (b) Membrane-bound α Klotho forms a complex with FGFR to create a high-affinity binding site for FGF23. ADAM, a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein; FGFR, fibroblast growth factor receptor; FGF23, fibroblast growth factor 23.

健常者正常値

- ▶ 高感度TNF- α (52KDa): 0.75~1.66(pg/mL)
- ▶ 高感度IL-6(26KDa): 4.0以下(pg/mL)
- ▶ 高感度IL-1 β (17.5KDa): 10以下(pg/mL)
- ▶ プロカルシトニン(13KDa) : 0.05以下(ng/mL)
- ▶ α 1-MG(33KDa): 男性: 12.5~25.5mg/L、女性: 11.0~19.0mg/L
- ▶ β 2-MG(11.8KDa): 0.8~1.8mg/L
- ▶ プロラクチン(22KDa): 男性3.6~12.8、女性: 6.1~30.5ng/mL
- ▶ FGF-23(32KDa): 19.9~52.9 (pg/mL)、測定範囲3 ~ 800pg/mL
- ▶ α -Klotho(65KDa, 68KDa, 130KDa): 測定範囲93.75 ~ 6,000 pg/mL