

血液透析患者の下肢CT石灰化スコアと Pentosidine・sRAGE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

- 芳野響一・岸部伊吹規・新井綾夏・斉藤浩次・切通慎太郎・増田樹・
島立竣介・西川瑞基・道園ルリ子・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

我々は、第54回日本透析医学会シンポジウムにおいて、低esRAGE-高Pentosidin は透析患者の動脈硬化・生命予後を悪化させることを報告した。また、さらに第46回群馬県透析懇話会において、下肢CT石灰化スコア60%以上の群は60%未満の群に比べて生命予後は有意に悪いことを示した。そこで、今回我々は下肢CT石灰化スコアと血中PentosidineおよびsRAGEとの関連性について詳細に検討してみた。

対象患者（観察期間2020.10.31～2021.11.6）

症例数	70例
平均年齢	66.8歳
性別	男性41例/女性29例
平均透析期間	5.0年
足病変	5例（7.1%）
糖尿病	33例（47.1%）
高血圧	65例（92.9%）
虚血性心疾患	7例（10.0%）
脳血管障害	12例（17.1%）
喫煙歴	36例（51.4%）

下肢CT石灰化スコアの測定

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SCENARIO EX edition)を用いて、透析患者の下肢単純CTを施行した。両側の総腸骨動脈、外腸骨動脈、浅大腿動脈、膝窩動脈、後脛骨動脈の長さの総合計(L)を測り、両下肢の石灰化領域の長さの総合計(C)を計測した。そして、 $C \div L \times 100(\%)$ を計算し、その値を下肢石灰化スコアと定義した。

下肢CT石灰化スコアの計算方法



方法

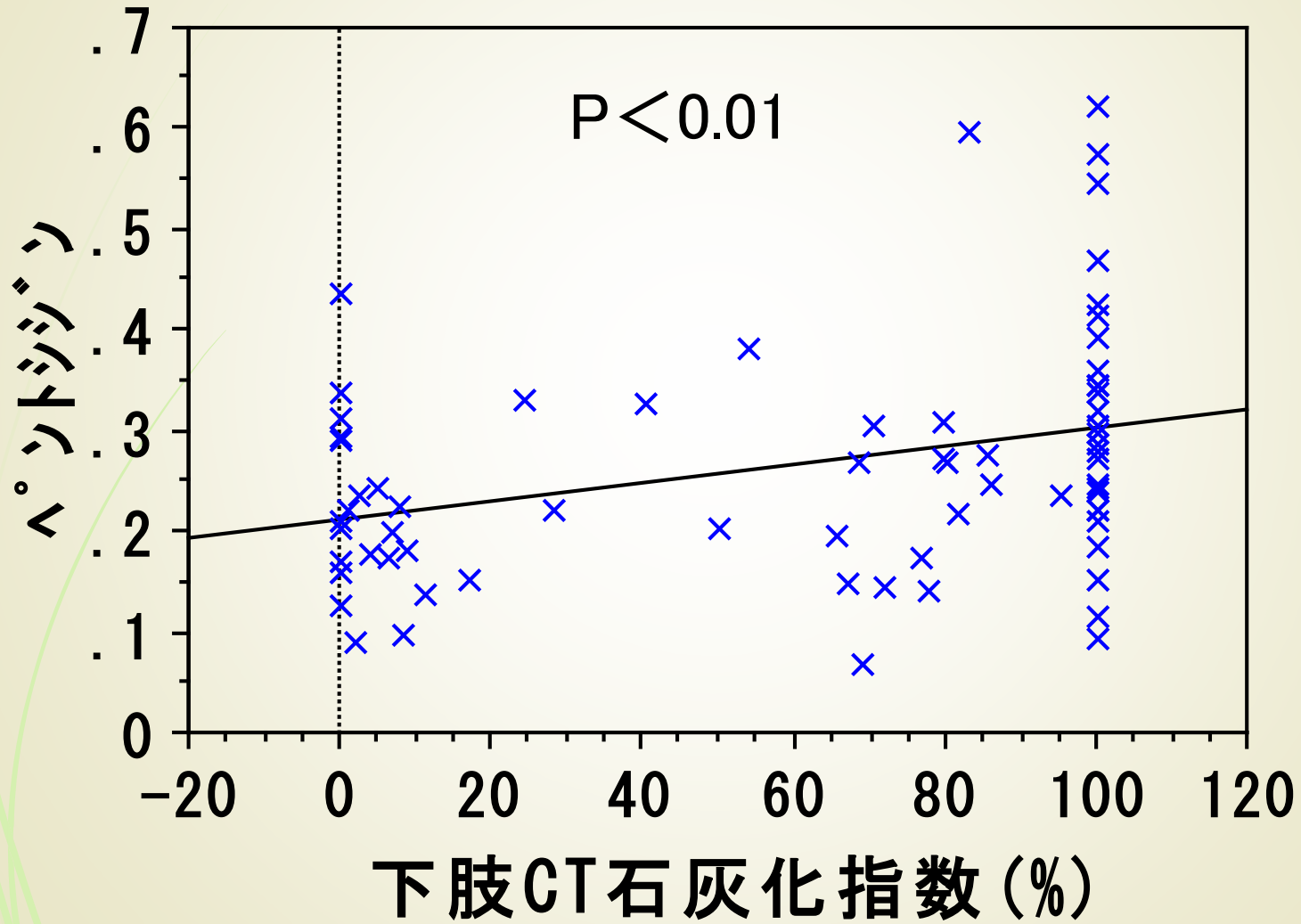
【ペントシジンの測定】血中ペントシジン濃度の測定はFSKペントシジンELISAキット（FSK伏見製薬株式会社）を用いて測定した。

【sRAGEの測定】血中SRAGE濃度の測定はBioVendor R&D社製のヒトsRAGE（終末糖化産物の可溶性受容体）測定用サンドイッチELISAキットを用いて測定した。

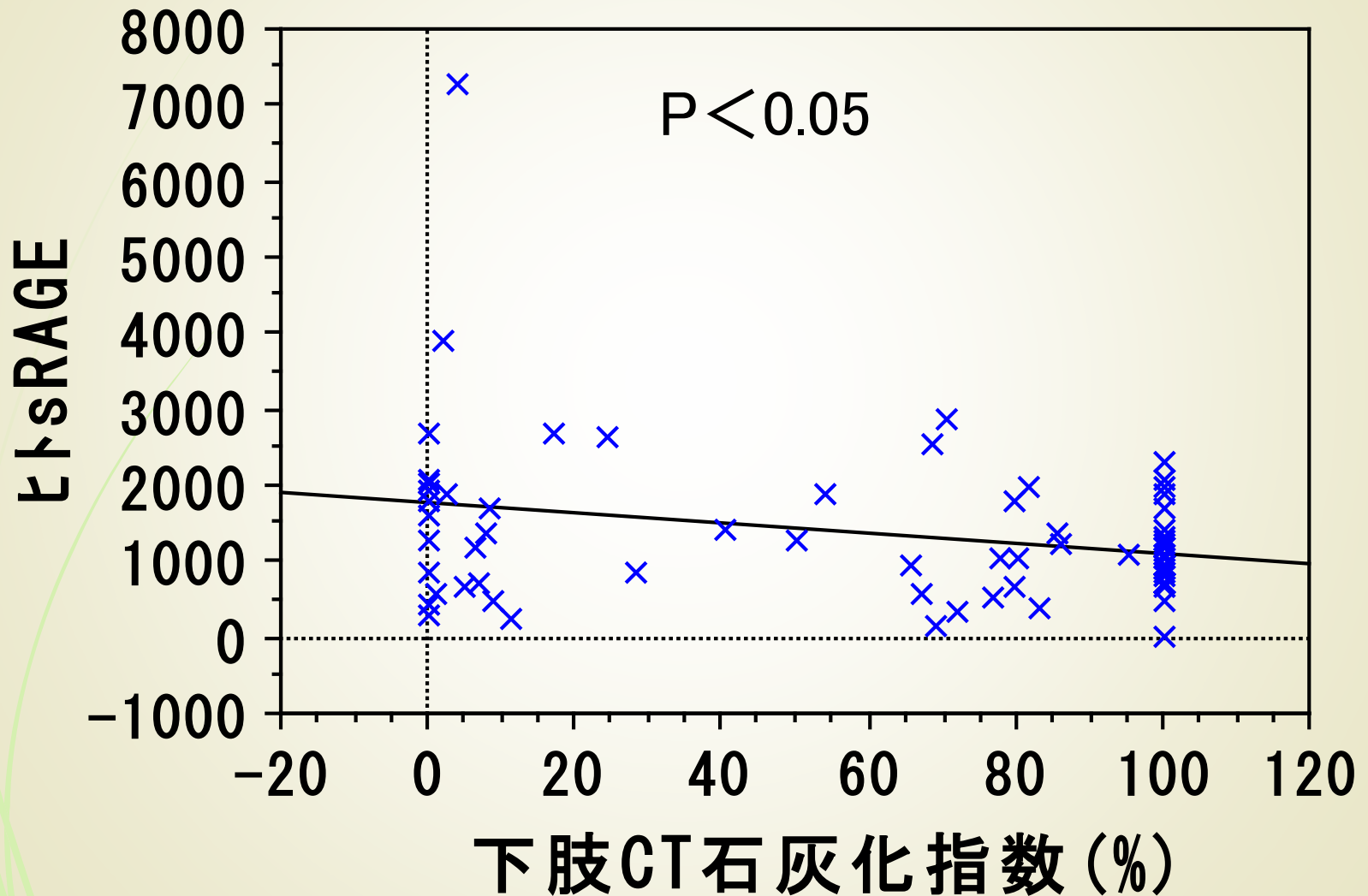
統計学的処理

- ▶ Stat View統計解析ソフトを用いて、分散分析・T検定及び回帰分析を行い、統計学的有意差検定を実施した。
- ▶ 有意差は、 $P < 0.05$ 以下をもって、有意であると判定した。

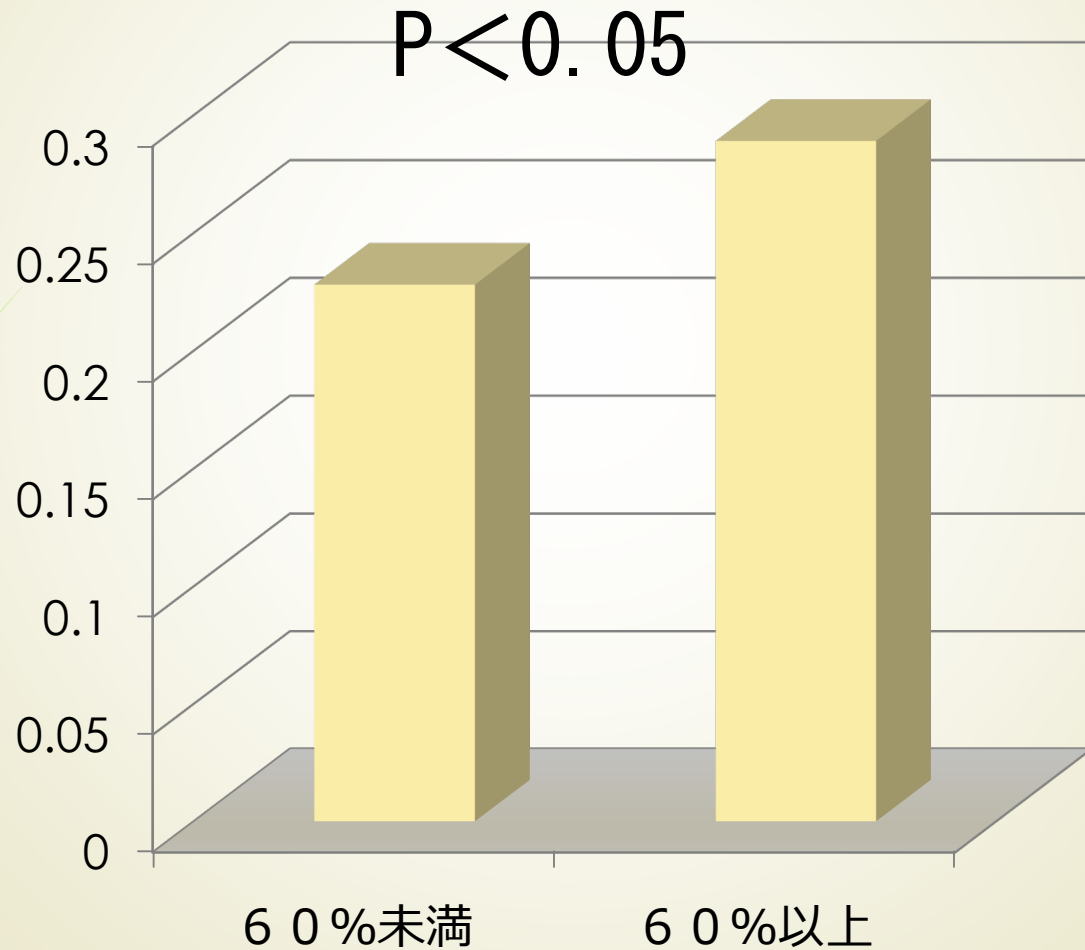
下肢CT石灰化スコアとペントシジンとの関連



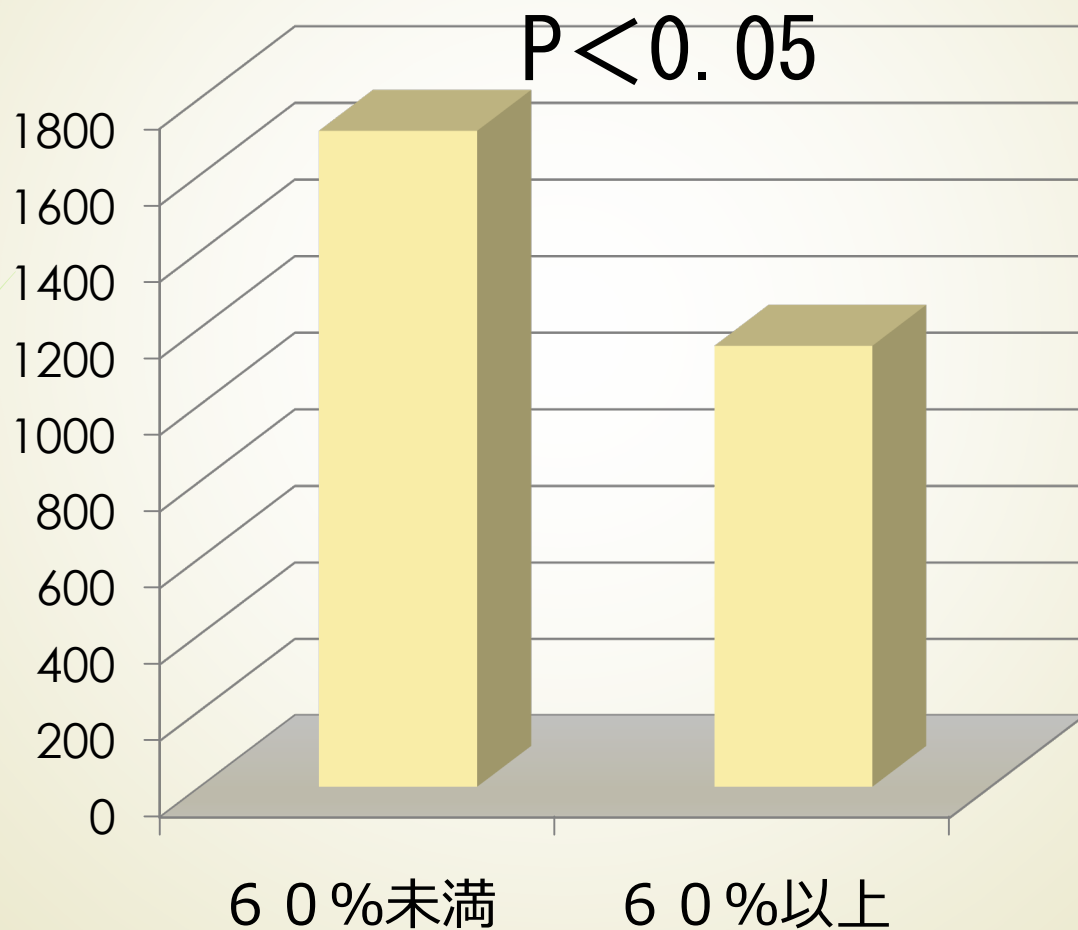
下肢CT石灰化スコアとsRAGEとの関連



下肢CT石灰化スコア群別 ペントシジンの値



下肢CT石灰化スコア群別 sRAGEの値



下肢CT石灰化スコアとの重回帰分析

従属変数: 下肢CT石灰化スコア

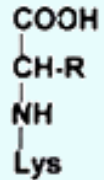
多重R=0.642, P<0.0005

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	t値	p値	
切片	-103.942	51.994	-103.942	-1.999	.0502	
年齢	1.093	.350	.372	3.125	.0028	***
sex	.479	9.344	.006	.051	.9593	
透析歴(年)	3.257	1.080	.341	3.016	.0038	***
BMI	1.891	.885	.239	2.138	.0367	*
DM	8.280	8.942	.099	.926	.3583	
MeanBP	-.048	.224	-.023	-.213	.8318	
補正Ca×P	.383	.442	.097	.868	.3889	
LDL-CHOL	.171	.125	.145	1.371	.1755	
ペントジーン	91.715	38.942	.258	2.355	.0219	*
ヒトsRAGE	-.012	.004	-.284	-2.706	.0089	**

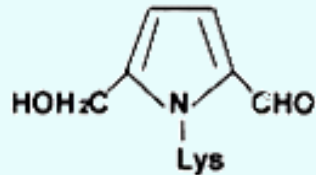
結語

1. HD患者の下肢CT石灰化スコアは血中ペントシジンと有意な正の相関関係が認められた。
2. HD患者の下肢CT石灰化スコアは血中sRAGEと有意な負の相関関係が認められた。
3. HD患者の血中ペントシジン濃度は下肢CT石灰化スコア60%以上の生命予後の悪いグループは60%未満の良いグループに比べて有意に高かった。
4. HD患者の血中sRAGE濃度は下肢CT石灰化スコア60%以上の生命予後の悪いグループは60%未満の良いグループに比べて有意に低かった。
5. HD患者の下肢CT石灰化スコアを従属変数とした重回帰分析において、ペントシジンとsRAGEは有意な独立変数として認められた。
6. HD患者の下肢石灰化・動脈硬化の進展において、ペントシジンとsRAGE、すなわち、酸化ストレスが有意に影響をおよぼしているものと思われた。

ペントシジンはAGEsの代表的指標である



CML : R = H
CEL : R = CH₃



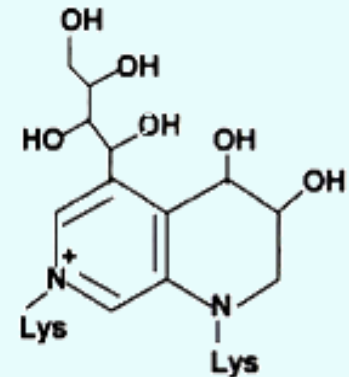
ピラリン

イミダゾピリジニウム環

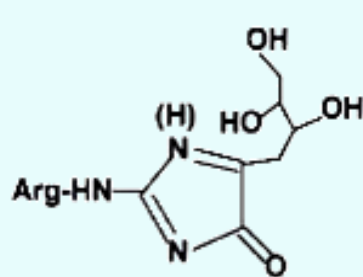


分子量379

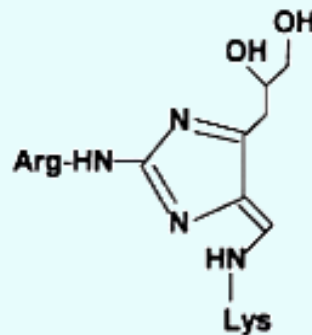
ペントシジン



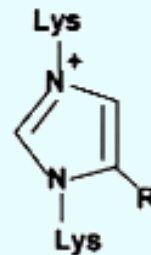
クロスリン



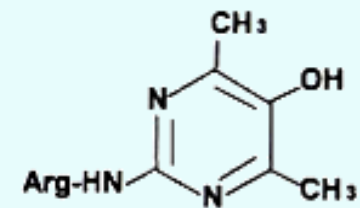
イミダゾロン



ALI



GOLD : R = H
MOLD : R = CH₃

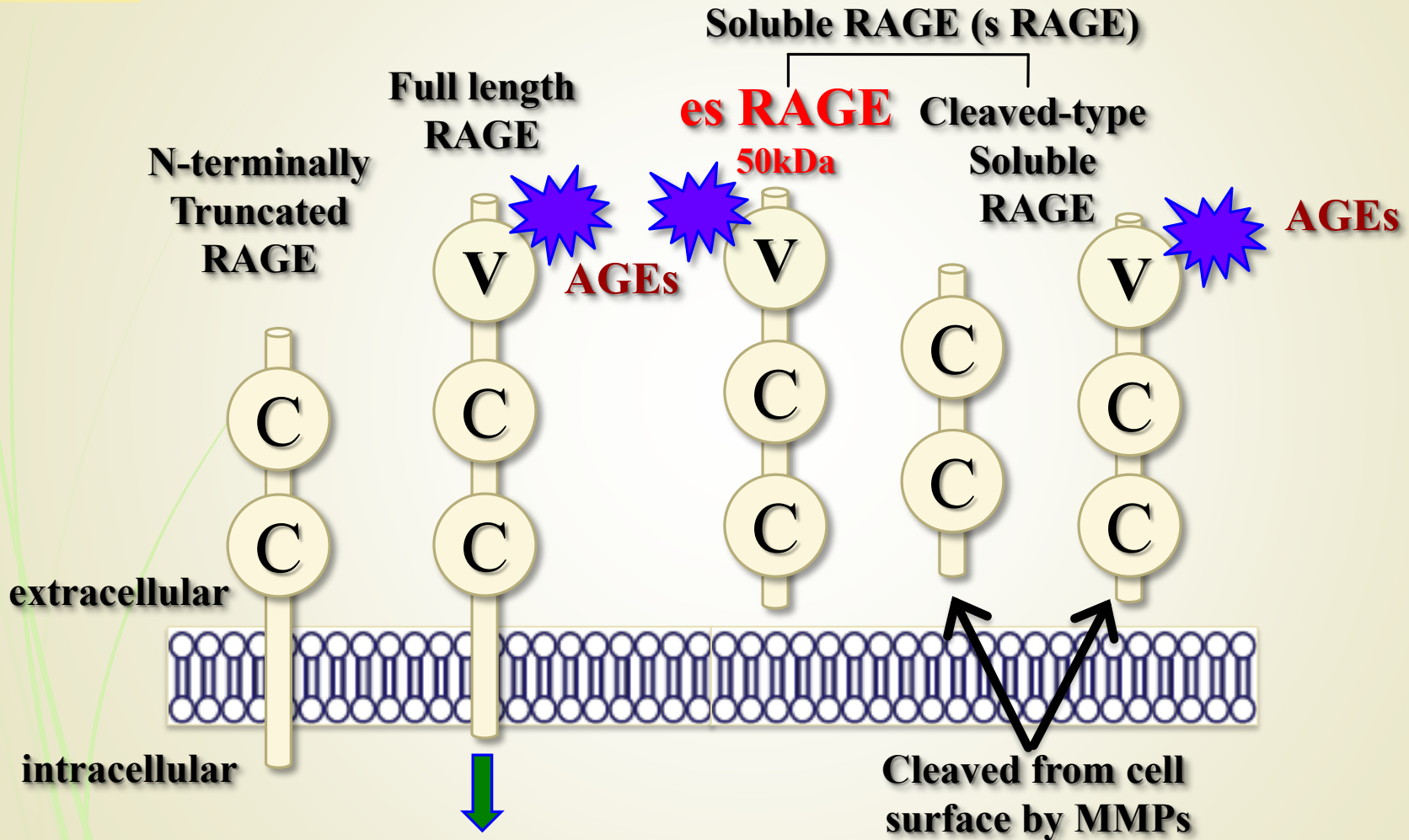


アルグピリミジン

これまでに解明された主な AGEs 構造

CML : *N*-カルボキシメチルリジン, CEL : *N*-カルボキシエチルリジン, ALI : Arg-Lys imidazole, GOLD : glyoxal-derived lysine dimer, MOLD : methylglyoxal-derived lysine dimer

esRAGEはAGE_s-RAGE系の内因性抑制因子で Cytoprotection作用がある



Signal transduction: 血管内皮細胞障害, 血管平滑筋細胞障害, 血管周細胞障害, 腎臓メサングウム細胞増殖, 足細胞障害, マクロファージ, 血管新生, 血栓形成, プラークの破綻, 石灰化