

氏名	高橋 秀明
(ふりがな)	(たかはし ひであき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年1月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Changes in serum fibroblast growth factor 23 in patients with acute myocardial infarction (急性心筋梗塞患者における血清中の線維芽細胞増殖因子23の変化)
論文審査委員	(主) 教授 勝間田 敬 弘 教授 寺崎 文 生 教授 浮村 聡

学位論文内容の要旨

《背景と目的》

線維芽細胞増殖因子23(FGF23)は主に骨から分泌され、FGF受容体とFGF23の共受容体である α -Klothoと結合することにより尿中リン排泄を促進し、リンの恒常性の維持に重要な役割を果たしている。慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)患者において、血清リン値上昇に呼応して血清FGF23値は上昇するため、CKD患者における心血管イベントの増加に関与している可能性が指摘されている。また、血清FGF23の高値が、左室肥大、左室収縮障害と関連しているという報告がある。急性心筋梗塞(acute myocardial infarction: AMI)の動物モデルにおいて、発症2-4週後に血清FGF23値が上昇するとの報告がある。これらのことから、急性の虚血イベント後の心臓リモデリングに、FGF23が関与している可能性が示唆される。今回我々は、AMI患者において、血清FGF23値が変化

するか、また、いかなる因子がその変化に関与するかについて検討した。

《方法》

2015年4月から2017年3月までにST上昇型AMIと診断され、緊急経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)を受けた44名を対象とした。慢性血液透析患者は除外した。

血清FGF23値を定期的に、入院時、入院後第1-2病日、第3-4病日、第5-6病日および第7-8病日、PCI6か月後の値を測定した。経胸壁心エコー検査での左室駆出率(LVEF)をModified Simpson法を使用して、入院時およびPCI6か月後に測定した。統計解析にはSPSS(Ver22.0)を用いた。

《結果》

対象44例中、薬剤溶出性ステント留置が42例、plain old balloon angioplasty(POBA)のみ施行が2例であった。30例(68%)において、入院時の推定糸球体ろ過率(eGFR)が60mL/分/1.73m²以上であった。入院時血清FGF23値は、年齢、収縮期血圧、血清尿酸値、血清リン値、血清カルシウム値、LVEFとは有意な相関はなく、eGFR($r = -0.49$, $P = 0.001$)と有意に相関していた。入院時血清FGF23値は、糖尿病の有無、血清peak creatine kinase(CK)値、血清peak CK-MB分画値と有意な相関は認めなかった。

AMI患者における血清FGF23値は、PCI後、入院第1病日および第3病日に有意な低下を示し、第5病日および第7病日に有意に増加を認めた。相対的に低い入院時血清FGF23値を有する患者は、第7病日での血清FGF23値上昇率が高かった。この期間において、血清リン値およびeGFRは有意な変化を示さなかった。

次にプロペンシティスコアマッチにより、44例のAMI患者と、性別、年齢、eGFR、血清リン値においてデータをマッチさせた症例を、AMI以外の循環器入院患者から抽出し、血清FGF23値を比較した。本検討でエントリーしたAMI患者における入院時の血清FGF23値は、対照とした非AMI患者に比較して有意に低かった。

AMI 発症から 6 ヶ月後の血清 FGF23 値(n = 32)、eGFR(n = 33)、および心エコーデータ(n = 22)の解析では、AMI 発症後 7 日間の血清 FGF23 値の上昇率と 6 か月後の LVEF の低下率は有意に相関していた($r = -0.44$ 、 $P = 0.042$)。血清 FGF23 値と 6 か月後の eGFR 変化量は有意な相関を認めなかった。

さらに入院時の血清 FGF23 値が中央値(31pg/ml)を超える群と中央値未満の群に分けて検討すると、入院時血清 FGF23 値が中央値未満の患者(n = 20)は、第 7 病日に引き続き 6 ヶ月後でも血清 FGF23 値は入院時より高値であったが、中央値を超える患者(n = 12)では血清 FGF23 値は第 7 病日、6 ヶ月のいずれにおいても入院時と差を認めなかった。

《考察》

本研究では、AMI 患者の緊急 PCI 後、血清 FGF23 値が入院 1 日目および 3 日目に有意な低下を示した後、5 日目および 7 日目に有意に上昇することが示された。この期間において、血清リン値および eGFR は有意な変化を示さなかった。また、7 日間の血清 FGF23 値上昇率は、発症 6 ヶ月後の LVEF の減少と有意に相関していた。

これまで報告された、いくつかの疫学的研究では、血清 FGF23 値の上昇した患者は、心肥大および心収縮能低下を起こす可能性がより高く、全死亡および心血管予後のリスクが高い可能性があることが示されている。さらに、腎不全モデルマウスの実験において、FGF 受容体 4/calcineurin/NFAT シグナル経路により心臓リモデリングが引き起こされる可能性が示されている。AMI の動物モデルを用いた検討では、心筋梗塞発症後 2 から 4 週間で血清 FGF23 値が上昇していたと報告されているが、より早期の FGF23 の変化については言及されていない。

近年、ヒトにおいても、AMI 発症 2 日後に測定された血清 FGF23 値が、心臓 MRI で評価された 4 か月後の左室拡張末期容量の上昇と関連していたと報告されている。さらに、心原性ショックをとまなう AMI では血清 FGF23 値が高値であったという報告もあり、血清 FGF23 値が様々な心臓傷害と血行力学的変化に応じて変化する可能性がある。

CKD 患者では、血清リン値の上昇に呼応して、血清 FGF23 値が上昇すると考えられて

いるが、最近の研究では血清リン酸塩の上昇が始まらない腎機能障害の早期段階においても血清 FGF23 値が上昇する可能性が示唆されている。本研究において AMI 初期 7 日間の血清リン値の変化は有意ではないが、相対的な変化は血清 FGF23 値の変化に近似していた。これらを考慮すると、血清 FGF23 値が、増加した血清リン値に応答してアップレギュレートされる可能性があり、この点はさらなる検討が必要である。心筋梗塞の実験モデルにおける知見によれば、FGF23 産生は、そのメカニズムは不明であるが、損傷した心筋において増加する可能性がある。

本研究では入院後 7 日目の血清 FGF23 値の相対的な変化が、発症後 6 ヶ月での LVEF の変化と負の相関があることを示した。したがって、7 日目の血清 FGF23 値のより大きな増加は、心機能回復不良の指標となる可能性がある。

また、本研究では、血清 FGF23 値が 1 日目および 3 日目に有意な減少を示しており、この低下の意義についても、今後、解析を行う必要がある。

《結論》

AMI 患者において、入院後 5 日目および 7 日目に、血清 FGF23 値が増加し、この上昇は入院時の血清 FGF23 が低値な群で顕著であった。5 日目、および 7 日目の血清 FGF23 値の相対的な変化は、血清リン値や eGFR の変化との間に関連を認めなかった。一方、7 日目の血清 FGF23 値の相対的な変化は、6 カ月後の LVEF の変化と有意に負の相関があることが示された。これらのことから、AMI 発症 7 日目の血清 FGF23 値の相対的な増加が、長期的な心機能低下と関連を有する可能性が示唆された。

(様式 甲6)

論文審査結果の要旨

主に骨から分泌される線維芽細胞増殖因子 23(fibroblast growth factor23: FGF23)は、リン利尿を促すことで血清リン値の低下に働くホルモンである。近年、FGF23 は、心筋に作用し、心筋肥大や心臓リモデリング促進に働き、心血管病の発症や予後と関連することが報告されている。また、急性心筋梗塞の動物モデルにおいて、血清 FGF23 値が上昇することが報告されている。

申請者らは、急性心筋梗塞の患者における血清 FGF23 値の推移について研究を行い、血清 FGF23 値を定期的に、入院時、入院後第 1-2 病日、第 3-4 病日、第 5-6 病日および第 7-8 病日、PCI 6 か月後に測定した。

申請者らは急性心筋梗塞患者において血清 FGF23 値が 1 日目および 3 日目に有意な減少を示した後に、入院後 5 日目および 7 日目に、有意に増加することを示した。また、入院後 7 日目の血清 FGF23 値の相対的な増加が、入院後 6 ヶ月での LVEF の変化と負の相関があることを示した。これにより、入院後 7 日目の血清 FGF23 値のより大きな増加が、その後の心機能の回復が不良であることの指標となる可能性が示唆された。

本研究により血清 FGF23 値の相対的な増加が急性心筋梗塞後の心筋障害を予測する可能性が示された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Circulation Journal 2017 doi:10.1253/circj.CJ-17-0826 〈オンライン掲載〉