

氏名	柴田兼作
(ふりがな)	(しばた けんさく)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 号
学位審査年月日	平成26年1月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Association between circulating fibroblast growth factor 23, α -Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients (循環器入院患者における血清 FGF23、 α -Klotho と左心機能および左室重量の関連)
論文審査委員	(主) 教授 勝間田 敬弘 教授 浮村 聡 教授 窪田 隆裕

学位論文内容の要旨

《背景と目的》

心血管病の進展にカルシウム・リン代謝が深く関与していることが示唆されている。線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor-23: FGF23)は、FGFファミリー最後のメンバーとしてマウス FGF15 に対するホモロジーによりクローニングされ、常染色体優性低リン血症性くる病/骨軟化症の責任遺伝子であることが明らかになった。FGF23 は、腎近位尿細管でナトリウム-リン共輸送体の発現抑制により、リン再吸収を低下させる。これにより、FGF23 は、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) やビタミン D (25(OH)D)などと共に、カルシウム・リン代謝の調節に関与している。FGF23 の腎近位尿

細管における受容体を介するシグナル伝達には、抗老化タンパクや尿細管 Ca^{2+} 輸送の調節因子として認識されている α -Klotho が必要であることが示されている。

慢性腎障害 (chronic kidney disease: CKD) を有する症例では、心血管予後が不良である。血中 FGF23 は、透析又は CKD 症例においてリン濃度増加に呼応して上昇する。そのため、CKD 症例における心血管病発症リスク増加に FGF23 が何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられている。実際、CKD 症例において FGF23 濃度が高いと、左室肥大や血管内皮障害の発症頻度が多かった。しかし、今まで FGF23 と心血管病の関連は一般住民が対象であった。そこで、今回われわれは、心血管病のハイリスク群である循環器疾患症例において、血清 FGF23 濃度、 α -Klotho 濃度および他のカルシウム・リン代謝関連パラメータと、左心機能および左室肥大との関係について検討した。

《方 法》

2012 年 1 月から同年 12 月まで循環器内科に入院となった患者で文書による同意が得られた 102 名のうち、慢性血液透析患者 2 名を除いた 100 名を対象とした。血清 FGF23 および α -Klotho 濃度は ELISA 法を用いて測定した。推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) は、日本人に対する予測式で算出した。

eGFR で $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上 ($n=30$) を non-CKD 群、60 未満 ($n=70$) を CKD 群の 2 群に分類した。

心エコーにて、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) を modified Simpson 法によって計測し、 $\text{LVEF} < 50\%$ を低左室駆出率 (low LVEF) と定義した。また、左室重量係数 (left ventricular mass index: LVMI) は、男性 118 g/m^2 以上、女性 108 g/m^2 以上を左室肥大 (left ventricular hypertrophy: LVH) と定義した。

《統 計》

データは平均±標準偏差、もしくは中央値と四分位値で示した。FGF23、 α -Klotho およびカルシウム、リン代謝関連因子は log 変換した値を用いた。2 変数の相関は Spearman

解析を、LVMI または LVEF と、他のパラメーターとの関連は、単変量およびステップワイズ多変量回帰分析を用いた。FGF23 濃度と low LVEF または LVH との関係を多変量ロジスティック回帰分析で検討した。解析には SPSS (Ver21.0)を用いた。

《結 果》

対象患者は、平均年齢 64.5 ± 13.0 歳、男性 73 例、疾患別では虚血性心疾患が 59 例と最多であった。

FGF23 値および α -Klotho 値はいずれも、CKD の有無で差を認めなかった。FGF23 と α -Klotho の間には負の相関($r=-0.25$ 、 $P<0.05$) を認めた。

FGF23 は、全症例では LVEF と負の相関 ($r=-0.35$ 、 $P<0.001$)、LVMI とは正の相関 ($r=0.26$ 、 $P=0.009$) を認めた。しかし、FGF23 と LVEF との相関において、CKD 群では負の相関を認めたが ($r=-0.36$ 、 $P=0.003$)、正常群では相関は認められなかった ($r=-0.31$ 、 $P=0.095$)。また、FGF23 と LVMI との相関において、CKD 群では正の相関を認めたが ($r=0.24$ 、 $P=0.045$)、正常群では相関は認められなかった ($r=0.29$ 、 $P=0.114$)。一方、 α -Klotho は LVEF、LVMI いずれとも相関を認めなかった。

単変量解析では、FGF23、インタクト PTH、25(OH)D が LVEF と相関を認めた。また年齢、eGFR、FGF23、インタクト PTH が LVMI と相関があった。

ステップワイズ多変量回帰分析では、LVEF の独立した予測因子として、FGF23 と 25(OH)D が選択され、LVMI の独立した予測因子として、年齢、FGF23 およびインタクト PTH が選択された。

多変量ロジスティック回帰分析では、FGF23 が、low LVEF と有意な関連 (オッズ比 13.5、95%CI:1.7-109.1、 $P<0.05$)、LVH と関連の傾向 (オッズ比 2.9、95%CI:0.8-10.0、 $P<0.1$) を認めた。

《考 察》

われわれは今回の研究で、心血管病のハイリスク群である循環器疾患入院患者において、血清 FGF23 値は、腎機能低下の有無にかかわらず、 α -Klotho 濃度および他のカルシウム・リン代謝関連因子とはほぼ独立して、心機能低下および左室肥大と関連している可能性を示した。これまで、CKD 患者において、血清 FGF23 と心機能低下および左室肥大の関連が、また一般住民において、血清 FGF23 と左室肥大の関連が報告されている。本研究で CKD 症例と同じく循環器症例においても、カルシウム・リン代謝関連因子や腎機能とはほぼ独立して、FGF23 が心機能低下や左室肥大と関連している可能性が示された。

今回、血清 α -Klotho 濃度と心機能低下や左室肥大の関連は認められなかった。 α -Klotho は心筋には発現していないことから、心臓に対する作用は少ないと推察されている。Semba らは、一般住民において、血中 α -Klotho 濃度が低いと心不全の発症頻度が多い可能性を報告している。血清 α -Klotho 濃度と心血管疾患の関連については、血中 α -Klotho が低いと冠動脈疾患の有病率が高いという報告のみである。

血清 FGF23 値が異常高値になる常染色体優性低リン血症性くる病/骨軟化症では、心血管病の合併は知られていない。また FGF23 について心リモデリングに対する作用についての報告は本研究を含めても数報にとどまる。

《結 語》

血清 FGF23 値は、心血管病のハイリスク群である循環器疾患入院患者において腎機能とほぼ独立して、心機能低下、左室肥大と関連している可能性が示された。

(様式 乙9)

論文審査結果の要旨

慢性腎障害 (CKD)を有する症例では、心血管予後が不良である。最近同定された線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23)は、腎尿細管でナトリウム・リン共輸送体の発現抑制を介して、血中リン濃度の調節に関与している。この観点から申請者は、心血管病のハイリスク群の循環器症例 100 例において、血中 FGF23、および他のカルシウム・リン代謝関連因子と、左心収縮能および左室肥大との関係について検討した。左心機能は左室駆出率(LVEF)、左室肥大の程度は左室重量係数(LVMI)を指標として用いた。血中 FGF23 は、全例と CKD 群において LVEF と負の相関 (全例 : $r=-0.35$ 、 $P<0.001$; CKD 群 : $r=-0.36$ 、 $P=0.003$)、LVMI と正の相関 (全例 : $r=0.26$ 、 $P=0.009$; CKD 群 : $r=0.24$ 、 $P=0.045$) を認めた。一方、FGF23 の共受容体として働く α -Klotho の血中濃度は LVEF、LVMI いずれとも相関は認めなかった。ステップワイズ多変量回帰分析では、FGF23 が LVEF および LVMI の独立した予測因子として選択された。また多変量ロジスティック回帰分析では、FGF23 は左室駆出率低下との間に有意な関連 (オッズ比 13.5、 $P<0.05$)、左室肥大との間に関連の傾向 (オッズ比 2.9、 $P<0.1$) を認めた。

これまで、CKD 患者や一般住民において、血中 FGF23 と左室肥大の関連が報告されている。申請者らは、循環器疾患を有している症例において、カルシウム・リン代謝関連因子や腎機能低下とほぼ独立して、FGF23 が心機能低下や左室肥大と関連している可能性を示した。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 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)

PLoS One8 (9): e73184, 2013 Sep 9

doi: 10.1371/journal.pone.0073184 <オンライン掲載>