

氏 名	大 関 道 薫
(ふ り が な)	(おおぜき みちしげ)
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 27 年 1 月 14 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	Association of serum levels of FGF23 and α -Klotho with glomerular filtration rate and proteinuria among cardiac patients (心血管疾患症例における血清 FGF23、 α -Klotho の値と糸球体濾過率、蛋白尿の関連について)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 東 治 人 教授 浮 村 聡 教授 寺 崎 文 生

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景および目的》

線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23) は抗老化遺伝子として知られる α -Klotho を共受容体として、腎近位尿細管におけるリンの再吸収を抑制することでカルシウム・リン代謝の調節に関与している。末期腎不全の患者においては血清リン濃度の上昇に呼応して血清 FGF23 値は上昇する。 α -Klotho は主に尿細管に発現しており、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者では腎機能低下に伴い、血清 α -Klotho 値は低下する。

CKD 症例における FGF23 高値と左室肥大、左室駆出率低下との関連や、冠動脈造影施行例で α -Klotho 低値と冠動脈狭窄との関連を示した報告がある。これらから FGF23・ α -Klotho 系は CKD、ことに糸球体濾過率 (GFR) の低下した症例における心血管リモデ

リングの介在因子であると考えられている。

一方、CKD は GFR の低値と蛋白尿（アルブミン尿）の程度によって定義され、CKD と心血管疾患との関連において GFR の低値と蛋白尿の存在はそれぞれ独立したリスクであると報告されている。

心血管疾患の予防や治療の観点において、GFR、蛋白尿、FGF23・ α -Klotho 系がそれぞれどのように関連しているのかは注目すべき点であるが、GFR と FGF23・ α -Klotho との関連を示した報告がある一方で、蛋白尿と FGF23・ α -Klotho との関連は明らかではない。今回我々は、推定 GFR（estimated GFR : eGFR）およびアルブミン尿と FGF23・ α -Klotho との関連を検討した。

《方 法》

本研究は大阪医科大学の倫理委員会により承認された。2012 年 10 月から 2014 年 1 月の心血管疾患入院患者のうち、書面による同意が得られ、検討に十分なデータが揃っている 190 名から、慢性維持透析患者を除いた 185 名を検討対象とした。

血清 FGF23 値、血清可溶性 α -Klotho 値は ELISA 法で測定した（それぞれ Kainos 社、IBL 社のキットを使用した）。eGFR は日本腎臓病学会が提唱する推算式で、尿中アルブミン量は尿中アルブミン/クレアチニン比（urine albumin to creatinine ratio : UACR）を用いて算出した。尿中カルシウム排泄の指標としてはカルシウム排泄分画（fractional excretion of calcium : FECa）、尿中 Ca/クレアチニン比（尿中 Ca/Cr 比）を、尿中リン排泄・再吸収の指標としては尿中リン/Cr 比（尿中 P/Cr 比）、尿細管リン再吸収率（percent tubular reabsorption of phosphate : %TRP）、尿細管リン再吸収閾値（tubular maximum reabsorption of phosphate per GFR : TmP/GFR）を用いて検討した。

統計解析には IBM SPSS Statistics version 22.0（SPSS、Armonk, NY）を用いた。データは平均値±標準偏差または中央値（四分位範囲）で表記し、FGF23、 α -Klotho、eGFR、UACR、補正 Ca、尿中 Ca/Cr 比、FECa、TmP/GFR は対数変換して検討した。群間の比較には ANOVA 法もしくは Kruskal-Wallis 法を、2 変量の相関解析には Pearson もしくは

Spearman の解析を用いた。FGF23・ α -Klotho と関連する因子の検討には単変量および多変量線形回帰分析を用いた。

《結 果》

患者背景

対象患者の平均年齢は 68.9 ± 11.3 歳、男性は 135 例（73%）であった。

eGFR (mL/min/m^2) ≥ 60 は 44 例（24%）、 $30 \leq \text{eGFR} < 60$ は 124 例（67%）、eGFR < 30 は 17 例（9%）であった。

UACR ($\text{mg/g} \cdot \text{Cr}$) < 30 （正常アルブミン尿）は 135 例（73%）、 $30 \leq \text{UACR} < 300$ （微量アルブミン尿）は 40 例（22%）、 $\text{UACR} \geq 300$ （顕性アルブミン尿）は 10 例（5%）であった。

96 例（51.9%）がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）または、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を内服していた。ACEI、ARB の内服の有無で FGF23 の中央値に差はなく、 α -Klotho の中央値は ACEI、ARB 内服群で低値であった（ $P=0.045$ ）。

FGF23・ α -Klotho と eGFR、UACR との関係

eGFR は FGF23 と負の相関を（ $R=-0.22$ 、 $P=0.002$ ）、 α -Klotho と正の相関を認めた（ $R=0.21$ 、 $P=0.004$ ）。UACR は FGF23 と正の相関を認め（ $R=0.15$ 、 $P=0.043$ ）、 α -Klotho と有意な相関を認めなかった（ $R=-0.05$ 、 $P=0.502$ ）。

FGF23・ α -Klotho を被説明変数としたステップワイズ多変量解析では eGFR は有意な予測因子であり、UACR は有意な関連を認めなかった。

また、eGFR を 60 以上、60 未満に分けて行ったステップワイズ多変量解析でも UACR は FGF23・ α -Klotho と有意な関連を認めなかった。

FGF23・ α -Klotho とカルシウム・リン関連パラメーターとの相関

FGF23 は血清カルシウム、リン、尿中 Ca/Cr 比、FECa と有意な相関を認めた。 α -Klotho

は尿中 Ca/Cr 比、FECa と有意な相関を認めた。FGF23・ α -Klotho と尿中 P/Cr 比、%TRP、TmP/GFR には有意な相関を認めなかった。

《考 察》

GFR の低値とアルブミン尿の存在はそれぞれ独立して心血管疾患と関連していたとの報告がある。本研究では eGFR は FGF23・ α -Klotho の有意な予測因子であったが、アルブミン尿は FGF23・ α -Klotho と有意な関連を認めなかった。この結果から、心血管疾患症例において、FGF23・ α -Klotho とアルブミン尿はそれぞれ異なる経路により心血管リスクと関連している可能性があると考えられる。

FGF23 はリン利尿作用を有しているとされており、健常成人を対象とした検討では FGF23 は TmP/GFR と負の相関を認めたことが報告されている。また、腎機能低下例を対象とした他の検討では、 α -Klotho が低下している群において、FGF23 のリン利尿作用が減弱していたことが報告されている。しかしながら本研究では FGF23・ α -Klotho と TmP/GFR の間には CKD の有無によらず有意な相関を認めなかった。心血管疾患症例においては α -Klotho の低下以外の要因で FGF23 のリン利尿作用が減弱し、それに伴うカルシウム・リン代謝異常も心血管疾患の一因となる可能性があると考えられる。今後、心血管疾患症例において、FGF23・ α -Klotho の調整に関連する要因について副甲状腺ホルモンや活性型ビタミン D など他のカルシウム・リン代謝関連因子を含めた検討が必要である。

《結 語》

心血管疾患入院症例では尿中アルブミン量と FGF23・ α -Klotho には有意な関連を認めなかった。FGF23・ α -Klotho と心血管疾患との関連を明らかにすること、また薬剤介入などによる FGF23・ α -Klotho の調整が心血管リスクの抑制につながるか否か検討することが今後の課題である。

論文審査結果の要旨

慢性腎臓病（CKD）は糸球体濾過率（GFR）の低下と蛋白尿（アルブミン尿）の程度によって定義され、CKD と心血管疾患との関連において GFR の低値と蛋白尿の存在はそれぞれ独立したリスクであると報告されている。

GFR の低下した CKD ではカルシウム・リン代謝の調節因子の一つである、線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23: FGF23) は上昇し、その共受容体である α -Klotho は低下する。CKD における FGF23 高値と左室肥大、左室駆出率低下との関連や、冠動脈造影施行例で α -Klotho 低値と冠動脈狭窄との関連を示した報告があり、FGF23・ α -Klotho は CKD、ことに GFR の低下した症例における心血管リモデリングの介在因子であると考えられている。一方で、心血管疾患のリスクである蛋白尿と FGF23・ α -Klotho の間にどのような関連があるかは明らかではなかった。

今回申請者は、心血管疾患入院症例における FGF23・ α -Klotho と推定 GFR (estimated GFR : eGFR [mL/min/m²]) およびアルブミン尿の関連を検討した。その結果、多変量解析において eGFR は FGF23・ α -Klotho の有意な予測因子であったが、アルブミン尿は FGF23・ α -Klotho と有意な関連を認めなかったとしている。また eGFR を 60 以上、60 未満に分けて行った同様の解析でもアルブミン尿は FGF23・ α -Klotho と有意な関連を認めなかった。心血管疾患症例において、蛋白尿の増加による心血管リスクの増大は FGF23・ α -Klotho を介していない可能性を指摘した本研究には意義がある。

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)

BMC Nephrology 15: 147, 2014 Sep

doi: 10.1186/1471-2369-15-147 〈オンライン掲載〉