

氏 名	岡 本 祐 典
(ふりがな)	(おかもと ゆうすけ)
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 7 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 between circulating FGF23, α -Klotho, and left ventricular diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction (左室駆出率の保たれた患者における血中 FGF23、 α -Klotho の値と左室拡張機能障害の関連)
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(fibroblast growth factor 23: FGF23)は骨細胞から分泌され、腎近位尿細管におけるナトリウム・リン共輸送体の発現を調整することでリンの再吸収を抑制するホルモンである。 α -Klotho は、その活性低下が多彩な老化様症状(短命、骨粗鬆症、メンケベルグ型動脈硬化など)を呈する遺伝子として同定された。尿細管での作用のため FGF23 が腎遠位尿細管の受容体と結合する際に、 α -Klotho がコファクターとして必要である。

FGF23・ α -Klotho 系はカルシウム・リン代謝のみならず、心血管系における病態形成に関与することが示唆されている。例えば、血中 α -Klotho 低値は血管壁の硬化と関連しており、またわれわれは血中 FGF23 高値と左室肥大や左室駆出率の低下との関連を報告した。

近年、左室拡張機能障害による心不全が増加している。高齢者に多い病態であり治療に難渋することが少なくない。本研究では血中 FGF23・ α -Klotho の濃度と左室拡張機能障害との関連を検討した。

《方 法》

2012年10月から2014年1月までに当院循環器内科に入院した患者で、書面で同意を得られた318名のうち、洞調律かつ左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)が50%以上の患者269名(女性69名、男性200名)を対象とした。

心臓超音波検査でLVEFをmodified Simpson法によって測定した。左室重量係数(left ventricular mass index: LVMI)が男性で 118 g/m^2 以上、女性で 108 g/m^2 以上を左室肥大(left ventricular hypertrophy: LVH)と定義した。僧帽弁血流速度波形をパルスドプラー法により記録し、拡張早期流入血流速度(E波)、心房収縮期流入血流速度(A波)、およびE波の減速時間(deceleration time: DcT)を測定した。また、組織ドプラー法で拡張早期僧帽弁輪速度(e')を求めた。

左室拡張機能障害は次の4通りの条件の何れかを満たすものと定義した。(1) $E/e' \geq 15$ (2) $15 > E/e' \geq 8$ かつ brain natriuretic peptide (BNP) $\geq 200 \text{ pg/ml}$ (3) $15 > E/e' \geq 8$ かつ $E/A < 0.5$ かつ $DcT \geq 280 \text{ ms}$ (4) $15 > E/e' \geq 8$ かつ $E/A < 0.5$ かつ LVH が存在。

《統 計》

データは平均 \pm 標準偏差、又は中央値と四分位値で示した。2変数の相関は Spearman 解析で検討した。多変量解析は線形回帰分析とロジスティック回帰分析で検討した。解析には SPSS(Ver 22.0)を用いた。

《結 果》

対象患者(269名)のうち30名(11.2%)が左室拡張機能障害と診断された。 α -Klotho は拡張障害群で有意に低値であった。FGF23 は2群間で有意差を認めなかった。

FGF23・ α -Klotho と各パラメーターの相関

FGF23 と α -Klotho は有意な相関を示さなかった。FGF23 は BNP および E/e' との間に有意な正の相関を有していた。 α -Klotho は BNP、E/e' との間に有意な負の相関を有していた。血中ヘモグロビン値と血中アルブミン値はどちらも FGF23 とは負の、 α -Klotho とは正の相関を有していた。また CRP は FGF23 とは正の、 α -Klotho とは負の相関を有していた。

FGF23・ α -Klotho と E/e'、BNP の関連

FGF23・ α -Klotho と有意な相関のあった E/e' または BNP を従属変数とした。単変量線形回帰分析では年齢、ヘモグロビン、アルブミン、CRP、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)、は BNP と有意な関連を有しており、そのうち CRP を除いた 4 変数は E/e' とも有意な関連を有していた。性別、年齢で補正した多変量線形回帰分析では α -Klotho は E/e' と有意な関連を有しており、FGF23、 α -Klotho とともに BNP と有意な関連を有していた。

FGF23・ α -Klotho と拡張障害の関連

拡張障害を従属変数として多変量ロジスティック回帰分析を行った。性別、年齢で補正すると、 α -Klotho は拡張障害と有意な負の関連を示したが、FGF23 は関連を示さなかった。eGFR、ヘモグロビン、アルブミンを加えて補正しても α -Klotho は拡張障害と有意な負の関連を有しており、オッズ比は 0.5(95%信頼区間 0.31-0.81、P=0.005)であった。

《考 察》

今回の研究では、 α -Klotho は拡張障害と有意な負の関連を有していた。FGF23 と拡張障害は有意な関連を示さなかった。これまでに、慢性腎不全患者において α -Klotho 低値が血管壁の硬化と関連していることや、腎障害の有無に関わらず α -Klotho 高値が心血管障害(冠動脈疾患、心不全、脳卒中、末梢動脈疾患)のリスク低下と関連していることが報告されている。また、動脈硬化は拡張障害の助長因子であると報告されている。

α -Klotho は心臓には発現しないが、 α -Klotho が心臓における transient receptor potential ion channel C6 の発現を調節することで心肥大に抑制的に働くという動物実験

がある。今回認めた α -Klotho と拡張障害の関連の機序は今後明らかにされるべき点である
と考える。

《結 語》

洞調律で左室駆出率の保たれた循環器患者では、血中 α -Klotho の値と左室拡張障害との
間に、年齢、eGFR、ヘモグロビン、アルブミンとは独立した負の関連を認めた。一方で
血中 FGF23 の値と左室拡張障害には有意な関連を認めなかった。血中 α -Klotho 値を調整
することが左室拡張機能の改善に繋がるかどうかは更なる研究が必要である。

論文審査結果の要旨

線維芽細胞増殖因子 23(fibroblast growth factor 23: FGF23)は、腎近位尿細管におけるナトリウム-リン共輸送体の発現を調整することでリンの再吸収を抑制するホルモンである。 α -Klotho は、その活性低下により多彩な老化様症状を来す遺伝子として同定され、腎遠位尿細管において FGF23 が受容体と結合する際にコファクターとして必要である。この FGF23・ α -Klotho 系はカルシウム・リン代謝のみならず、心血管系における病態形成に關与する事が示唆されている。

申請者は循環器症例 296 例において、血中 FGF23・ α -Klotho 濃度と左室拡張機能障害との関連を検討した。左室拡張機能は心エコーで得られた E/e'、E/A、E 波の減速時間、左室重量係数および血漿 brain natriuretic peptide (BNP)値を指標として用い、30 名(11.2%)が拡張機能障害と診断された。拡張障害群で有意に女性の比率が高く、高齢であった。FGF23 は BNP および E/e'との間に有意な正の相関を有していた。 α -Klotho は BNP、E/e'との間に有意な負の相関を有していた。年齢、性別で補正した多変量線形回帰分析では FGF23 は BNP と有意な関連を有しており、 α -Klotho は BNP および E/e'と有意な関連を有していた。多変量ロジスティック回帰分析では、FGF23 は左室拡張機能障害との間に有意な関連を示さず、 α -Klotho は左室拡張機能障害との間に有意な負の関連を示した(オッズ比 0.5、 $P<0.01$)。

これまでに、慢性腎不全患者において α -Klotho 低値が血管壁の硬化と関連していることや、腎障害の有無に関わらず α -Klotho 高値が心血管障害(冠動脈疾患、心不全、脳卒中、末梢動脈疾患)のリスク低下と関連していることが報告されている。申請者は循環器症例において、 α -Klotho が左室拡張機能障害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)

Heart and Vessels 2014 Sep 16.
doi: 10.1007/s00380-014-0581-9 in press