

学位番号乙第 2658 号

学位申請者 : 正 井 博 文  
まさ い ひろ ふみ

主 論 文 : A preliminary study of the potential role of FGF-23 in coronary calcification in patients with suspected coronary artery disease

(冠動脈疾患が疑われた患者における冠動脈石灰化と FGF-23 の関係)

著 者 : Hirofumi Masai, Nobuhiko Joki, Kaoru Sugi, Masao Moroi

公 表 誌 : Atherosclerosis 226 (1) : 228-233, 2013

論文内容の要旨 :

【背景・目的】

動脈硬化の進行した患者では血管石灰化を認めることが多く、なかでも冠動脈の石灰化はその生命予後に関わる重要な因子とされる。冠動脈の石灰化は冠動脈 CT 検査を用いて agatston score で定量的に評価可能であり、冠動脈イベントの独立した予測因子であることが報告されている。一方、Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) は腎近位尿細管においてリンの再吸収を抑制する作用を有するホルモンである。透析患者において FGF-23 が高値であると死亡率が上昇することが報告されており、慢性腎臓病患者において心血管疾患と FGF-23 との関連が報告されている。しかし、腎機能正常者における心血管疾患と FGF-23 の関係は明らかではない。我々は、糖尿病を除く腎機能正常者において冠動脈の石灰化と FGF-23 の関係を調査するとともに冠動脈石灰化の予測因子を検討した。

【方法】

冠動脈疾患が疑われた 148 名の腎機能正常者 (eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>、尿蛋白、糖尿病を認めた患者は除外) に冠動脈 CT 検査を施行し冠動脈の石灰化を agatston score にて評価した。また、冠動脈危険因子の有無を調査し、同時に血液検査にて炎症マーカーやアディポネクチン、FGF-23 を測定し、agatston score とこれらの関係を

調査した。

#### 【結果】

中央値は、血清クレアチニン 0.7mg/dl、eGFR 74.6ml/mim/1.73m<sup>2</sup>、FGF-23 26pg/mlであった。ロジスティック回帰分析の結果、agatston score は年齢と強い相関を認め( $r=0.367$ 、 $p<0.001$ )、冠動脈危険因子や炎症マーカー、アディポネクチンには相関を認めなかった。また、agatston score は血清 FGF-23 と弱い有意な相関を認めた ( $r=0.169$ 、 $p=0.039$ )。そして、重回帰分析では、agatston score は年齢と血清 FGF-23 ( $r=0.188$ 、 $p=0.016$ ) において独立した相関を認めた。

#### 【結論】

血清 FGF-23 は糖尿病・尿蛋白を認めた患者を除く腎機能正常者において、冠動脈危険因子、アディポネクチン、炎症マーカーとは独立した冠動脈石灰化の因子であることが示され、血清 FGF-23 は冠動脈の石灰化の進行において直接的な作用を有する可能性が高いことが示唆された。

## 1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2658 号	氏 名	正 井 博 文
論文審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	渡 邊 善 則
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	盛 田 俊 介
	副 査	中 村 正 人
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>透析あるいは慢性腎臓病患者では、腎近位尿細管においてリンの再吸収を抑制する作用を有するホルモンである fibroblast growth factor 23 (FGF-23) が高値であると、死亡率や心血管イベントの発生が上昇すると報告されている。周知のごとく、透析や慢性腎臓病患者では冠動脈の石灰化をきたすことが多く、これが原因で FGF-23 が高値を示したことが想定される。現在、冠動脈の石灰化は冠動脈 CT 検査を用いて定量的に評価することが可能となっているが、正常腎機能者において FGF-23 と冠動脈石灰化とに関連性が認められるかについてはこれまで評価されていない。今回申請者らは、腎機能正常者において冠動脈石灰化と FGF-23 との関連性を評価し、かつ冠動脈石灰化の予測因子についても調査した。対象患者は、冠動脈疾患が疑われた腎機能正常者 148 名 (eGFR &lt; 60 ml/mim/1.73m<sup>2</sup>、尿蛋白、糖尿病を認めた患者は除外) であった。冠動脈 CT 検査上の冠動脈石灰化は agatston score で評価され、FGF-23 に加えて、種々の冠動脈危険因子、炎症マーカー、アディポネクチンなどとの関連性が調査された。多変量解析の結果、agatston score と有意な関連性を示したのは年齢と FGF-23 であり、これらが冠動脈石灰化の独立した因子であることが示された。一方で種々の冠動脈危険因子、炎症マーカー、アディポネクチンなどとの関連性は示されなかった。Agatston score と FGF-23 の間の相関性を検討したところ、弱い有意な正の相関関係が認められた (r=0.169、p=0.039)。その結果、申請者らは血清 FGF-23 は腎機能正常者の冠動脈石灰化の進行において直接的な作用を有する可能性が高いと結論づけた。</p> <p>平成 25 年 9 月 24 日に開催された公開審査において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。質問として、多変量解析での agatston score と各因子との関係、使用されていた循環器薬の種類、冠動脈狭窄の程度、アディポネクチンが関係を示さなかったことの機序、FGF-23 とリン・カルシウム代謝との関係、本研究と関連する基礎研究の内容、年齢が最も有意な関連性を示したことの臨床的解釈などについて、主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切かつ論理的に返答した。以上のごとく、冠動脈疾患が疑われた腎機能正常者において冠動脈石灰化と FGF-23 の関係性を評価した意義は大きく、本論文は学位に値するとの結論に達し、公開審査を終了した。</p>		

