



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Laboratory abnormalities in Mineral and Bone Disorders predict Renal and Cardiovascular Outcomes in Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease   |
| Author(s)    | 中野, 智香子  |
| Citation     | 大阪大学, 2012, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/59723">https://hdl.handle.net/11094/59723</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">こちら</a> をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【30】

|               |   |
|---------------|---|
| 氏 名           | なか の ち か こ<br>中 野 智 香 子   |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号     | 第 2 5 6 6 2 号   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 24 年 9 月 25 日   |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科内科系臨床医学専攻   |
| 学 位 論 文 名     | Laboratory abnormalities in Mineral and Bone Disorders predict Renal and Cardiovascular Outcomes in Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease<br>(骨ミネラル代謝に関する検査値異常は、保存期慢性腎臓病患者の腎予後・心血管予後を予測する) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 楽木 宏実<br>(副査)<br>教 授 大菌 恵一 教 授 野々村 祝夫   |

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的(Purpose)〕

保存期慢性腎臓病(Chronic kidney disease: CKD)における骨ミネラル代謝の検査値異常は、血清カルシウム低値、リン高値、1,25水酸化ビタミンD(1,25D)低値、副甲状腺ホルモン(Parathyroid hormone: PTH)高値、線維芽細胞増殖因子23(Fibroblast growth factor 23: FGF23)高値など多岐にわたる。これらの各因子は、それぞれ腎予後や心血管病(Cardiovascular disease: CVD)発症と関連すると報告されているが、全ての骨ミネラル代謝異常(Mineral and bone disorder: MBP)因子を測定し、MBP因子同士の交絡を補正した研究はほとんどない。そこで、腎予後やCVD発症を予測する因子としてより重要なMBP因子を明らかにすることを目的に以下の検討を行った。

〔 方法ならびに成績(Methods/Results)〕

腎臓内科外来通院中の保存期CKD患者738人(平均推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)、35mL/min/1.73m<sup>2</sup>)の前向きコホート(Osaka Vitamin D Study-Chronic Kidney Disease [OVIDS-CKD])において、研究登録時にMBP因子(血清カルシウム、リン、骨型アルカリフォスファターゼ、25水酸化ビタミンD[25D]、1,25D、PTH、FGF23)を測定し、

1)腎イベント（血清クレアチニン2倍化もしくは透析導入）、2)入院を要する致死的・非致死的CVDイベント（脳卒中、心疾患、大動脈疾患、末梢動脈疾患）との関連を検討した。PTHとFGF23は生物学的活性のあるwhole-PTHとintact-FGF23を測定した。

研究登録時のMBD因子とeGFRの関係では、eGFRが低くなるにつれて、まずFGF23が上昇し、次に1,25Dが低下し、その後PTH、リンが上昇した。25Dと補正カルシウムは、eGFRが20mL/min/1.73m<sup>2</sup>を下回る患者ではじめて有意な低下を認めた。

観察期間（中央値4.4年）に、213人が腎イベントに至った。多変量Cox回帰で腎イベントを有意に予測したMBD因子は、25D低値とFGF23高値のみで、両者の間に交互作用は認めなかった（P=0.11）。死亡を競合リスクとした解析でも結果は同様であった。また、尿蛋白をカテゴリー変数として扱ったため、25Dと腎予後の関係について残余交絡が存在する可能性が考えられたため、尿蛋白が少ない群（≤1+）に限定した解析を行ったが、同様の結果が得られた。中央値で4群に分けると、低FGF23-高25D群を基準として、低FGF23-低25D、高FGF23-高25D、高FGF23-低25D群の腎イベントに対するハザード比（HR）（95%信頼区間[95%CI]）は、1.46（0.63-3.41）、2.10（0.94-4.66）、2.58（1.16-5.75）だった。CVDイベントに関しては、同観察期間に62人が透析導入前に発症し、透析導入後も追跡すると計86人が発症した。多変量Cox回帰で、FGF23のみが透析導入前のCVDイベント発症と有意な関連を認めた（HR per SD increase of FGF23, 1.62; 95%CI, 1.03-2.55）。FGF23とCVDの既往（P=0.32）、FGF23と糖尿病（P=0.38）の間に交互作用は認めなかった。一方、透析導入後も含めた観察期間全体でのCVDイベントでは、FGF23は有意な関連を認めなかった（HR, 1.15; 95%CI, 0.81-1.64）。腎イベント、CVDイベントとも、欠測値のない患者のみの解析と多重補完法で欠測値を補完した解析での結果も同様であった。

〔総括(Conclusion)〕

FGF23と25Dの両者の測定が腎予後予測に有用である。また、透析前のFGF23は透析導入前の心血管病発症を予測したが、透析導入後までは予測しなかった。

## 論文審査の結果の要旨

これまで慢性腎臓病の進展や心血管合併症発症に、骨ミネラル代謝異常（MBD）関連因子が関与することが報告されてきたが、互いに関連し合うMBD関連因子のうち、どの因子が独立した危険因子であるかを明らかにした報告はなかった。本研究は、738名の慢性腎臓病（CKD）患者の前向きコホートで、MBDの検査値異常のうち、ビタミンDの栄養状態を示す25(OH)Dの低値とリン摂取で誘導される線維芽細胞増殖因子23（FGF23）の高値が、他のMBD関連因子をすべて補正しても腎予後のリスク因子であることを明らかにした。さらに、FGF23高値が透析導入前の心血管病発症の予測因子であることを明らかにした。従来、MBD因子と生命予後との関連は透析患者で報告されていたが、CKD患者のリスク層別化を可能ならしめる点において、これらの因子が保存期においても重要なことを示している。本研究は、同様の食習慣を持つ同一民族を対象とした研究としては最大規模であるとともに、これらの因子への介入がCKD患者の予後を改善する可能性を示唆しており、今後の無作為化介入研究に繋がると考えられ、学位に値する。