

18. 慢性腎臓病に伴う骨質劣化への リン調整因子の関与に関する研究

○田村 恒介（富山県衛生研究所）

小林 直人（旧所属 富山県衛生研究所 現所属 富山県くすり政策課）

上野 美穂（富山県衛生研究所）

【 背景と目的 】

平成 25 年国民生活基礎調査によると、要介護になる原因の中でも、転倒・骨折は 11.8 % を占めており(表 1)、高齢化に伴い増加する傾向を示す。富山県は全国に先駆けて高齢化率 30 %に達し、転倒・骨折の主な原因である骨粗鬆症の人口当たり推定患者数が全国 3 位と非常に多い状況である¹⁻²⁾。

骨粗鬆症は様々な疾患により惹起されるが、その一つに慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease : CKD)が上げられる。CKD は推定患者数が 1,330 万人(2009 年)に上り、新たな国民病として認識されている³⁾。骨強度は骨密度と骨質によって説明されているが、腎機能の低下に伴い、骨折リスクの上昇、骨密度の低下及び骨質の劣化が起こることが報告されている⁴⁾。CKD に伴う骨粗鬆症の要因として、腎機能低下の早期から上昇し、リン調整ホルモンとして作用する繊維芽細胞増殖因子(Fibroblast Growth Factor : FGF)23 の関与が近年注目されている。これまでの研究報告では、FGF23 と骨折リスクに正の相関関係が認められている一方⁵⁾、骨密度との関連は認められていない^{6,7)}。そこで骨密度以外の骨強度因子である骨質との関連が予想されるが、未だ検討した報告はない(図 1)。

本研究では、FGF23 と骨質との関連を明らかにし、腎機能低下に伴う骨質劣化への FGF23 の関与について検討した。

表 1 要介護になる主な原因

	原因	比率
1	脳血管疾患	18.5 %
2	認知症	15.8 %
3	衰弱	13.4 %
4	転倒・骨折	11.8 %
5	関節疾患	10.9 %
6	心疾患	4.5 %
7	パーキンソン病	3.4 %
	その他	21.7 %

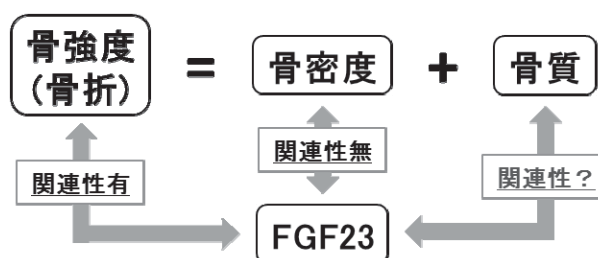


図 1 骨強度因子と FGF23 との関連性について

【 研究方法 】

対象者

平成 25 年度に富山県衛生研究所で実施した「骨質からアプローチする骨粗鬆症研究」の協力者 156 名（厚生連高岡病院健康管理センターで骨粗鬆症検診を受診した女性）の調査結果と保存血清を用いて行った。この対象者の内、血清クレアチニン 0.60 mg/dL 未満で正しい腎機能評価が困難⁸⁾な 38 名、腎機能、骨質共に影響を与える糖尿病既往歴がある 13 名及び測定データに欠損がある 8 名を除外した 97 名を解析対象とした。尚、本研究は対象者の個人情報をも匿名化し、富山県衛生研究所倫理審査委員会の承認を受け実施した(平成 28 年 8 月 1 日承認)。

調査項目

骨質は構造特性と材料特性に分けて考えられ、本研究では材料特性に注目した。骨の体積の 5 割はコラーゲン蛋白質からなり、正常な骨のコラーゲン蛋白質は秩序正しく酵素依存性分子間架橋構造をとり、強くしなやかである。一方、酸化ストレスやカルボニルストレスによりコラーゲン蛋白質中に終末糖化産物(Advanced glycation end products:AGEs)による架橋が増加すると、硬く脆い骨となり、骨質が劣化した状態となる。骨質マーカーとして、骨の AGEs 量と相関が認められている血清ペントシジンを用いた。

血清ペントシジン及び血清 FGF23 は市販の ELISA キットを用いて測定した。検診結果の内、年齢、身長、体重を用い、身長、体重から body mass index(BMI)を求めた。血清クレアチニンは自動分析装置(日立 LABOSPECT 003)を用いて測定し、腎機能の指標となる推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate : eGFR)を以下の式より求めた³⁾。その他、自記式調査票による既往歴に関する情報を用いた。

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{0.287} \times 0.739$$

Cr:血清クレアチニン(mg/dL)

統計解析

FGF23 とペントシジンは幾何平均値(GM)及び幾何標準偏差(GSD)を求めた。その他の項目は算術平均値(MEAN)及び標準偏差(SD)を求めた。

単変量解析ではピアソンの積率相関係数(r)を求め、多変量解析では強制投入法による重回帰分析を行った。全ての統計解析は IBM SPSS Statistics 24 を用いて行い、危険率 5 % 未満を有意、10 % 未満を傾向有りとした。なお、FGF23 とペントシジンについては対数変換値を使用し統計検定を行った。

【 実施内容・結果 】

解析対象者 97 名の特性を表 2 に示す。年齢は 59.3 ± 9.2 歳、eGFR は 68.4 ± 8.0

mL/min/1.73m²であり、腎機能が正常から軽度低下に該当する集団であった。

FGF23 とペントシジンの散布図を図 2-1 に示す。解析対象者 97 名のうち、FGF23 が極端に高い 1 名(FGF23=481 pg/mL)が含まれており、相関係数($r=0.137$, $p=0.181$)に大きな影響を与えている可能性がある。そこで、この FGF23 高値の 1 名を除外した 96 名で再度相関分析を行った結果、FGF23 とペントシジンとの間に正の相関($r=0.279$, $p=0.006$)が認められた (図 2-2)。FGF23 高値の 1 名はこの集団における外れ値と考え、以降の解析はこの 1 名を除外した 96 名で行った。

相関分析の結果、FGF23 はペントシジンの他、年齢($r=0.189$, $p=0.065$)、体重($r=0.193$, $p=0.060$)、BMI ($r=0.262$, $p=0.010$)、eGFR($r=-0.271$, $p=0.008$)と相関又は相関傾向が認められた。一方、ペントシジンは年齢($r=0.192$, $p=0.061$)、身長($r=-0.213$, $p=0.037$)、eGFR($r=-0.171$, $p=0.095$)と相関又は相関傾向が認められた(表 3)。そこで、これらの影響を除く為、ペントシジンを目的変数、FGF23、年齢、身長及び eGFR を説明変数とし重回帰分析を行った(表 4)。結果、FGF23 のみが独立してペントシジンと関連が認められた($\beta=0.232$, $p=0.027$)。

表 2 対象者の特性(n=97)

	MEAN±SD
年齢(歳)	59.3±9.2
身長(cm)	155.9±6.3
体重(kg)	53.8±7.1
BMI(kg/m ²)	22.2±3.0
Cre(mg/dL)	0.68±0.08
eGFR(mL/min/1.73m ²)	68.4±8.0
FGF23 ^{a)} (pg/mL)	48.3 (1.44)
ペントシジン ^{a)} (ng/mL)	39.7 (1.36)

a) GM (GSD)

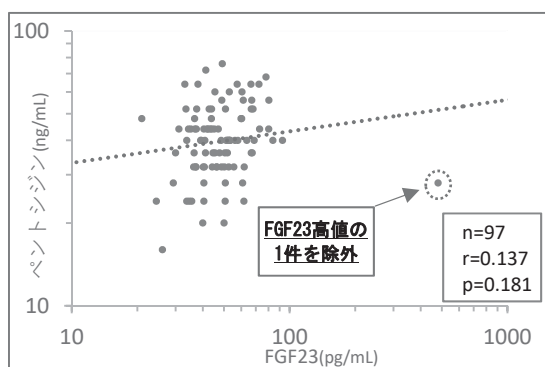


図 2-1 FGF23 とペントシジンの関連(n=97)

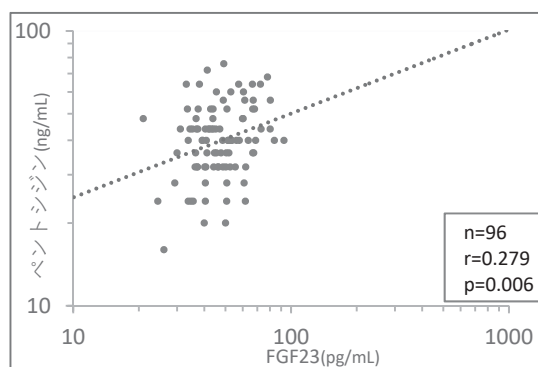


図 2-2 FGF23 とペントシジンの関連(n=96)

表 3 相関分析(n=96)

		FGF23	年齢	身長	体重	BMI	eGFR
FGF23	r	-	0.189	-0.122	0.193	0.262	-0.271
	p	-	0.065	0.236	0.060	0.010	0.008
ペントシジン	r	0.279	0.192	-0.213	-0.122	0.001	-0.171
	p	0.006	0.061	0.037	0.236	0.992	0.095

r:ピアソンの積率相関係数

表 4 重回帰分析(目的変数:ペントシジン)

説明変数	B	β	p	VIF
FGF23	0.252	0.232	0.027	1.093
身長	-0.003	-0.153	0.168	1.256
eGFR	-0.001	-0.071	0.520	1.235
年齢	0.001	0.053	0.656	1.449

B:偏回帰係数, β :標準化偏回帰係数
調整済 R²=0.081, p=0.020, n=96

【 考察と今後の課題 】

本研究は、腎機能低下に伴う骨質劣化に FGF23 が関与するのかを検討するため、骨質劣化の指標であるペントシジンと FGF23 との関連を明らかにすることを目的としている。

相関分析において FGF23 とペントシジンには正の相関関係が認められたことから、FGF23 の骨質劣化への関与が考えられた。しかし、年齢や腎機能(eGFR)は FGF23 とペントシジン共に相関関係が認められたことから、年齢、eGFR が交絡因子となり、FGF23 とペントシジンが相関関係を示した可能性が否定できない。そこで年齢等の影響を除くため重回帰分析を行った。結果、FGF23 とペントシジンの関連は、腎機能や年齢の影響を除いても認められたため、FGF23 が骨質劣化に関与する可能性が示唆された。

本研究にはいくつかの限界が考えられる。第一に本研究は横断的研究のため、FGF23 高値が骨質劣化を引き起こすのか検討されていない。今後、FGF23 と骨質劣化の因果関係を明らかにするためには、縦断的研究を行う必要がある。第二に本研究の対象者は腎機能が正常から軽度低下に該当する集団であることから、腎機能がさらに低下している集団の検討も必要と考える。第三に血清ペントシジン濃度は内的要因(酸化ストレスの増加等)以外にも外的要因(飲食)によっても変化することが知られている⁹⁾ことから、食習慣や採血前の食事の内容についての検討を行う必要がある。最後に本研究は既存のデータとその保存血清を利用しており、情報に限りがある。FGF23 濃度と関連が認められている血中リン濃度や骨代謝マーカーについても合わせて検討することで、より詳細な解析ができると思われる。

【 参考文献 】

- 1) 厚生労働省 平成 25 年国民生活基礎調査.
- 2) 総務省統計局人口推計 2013 年 10 月 1 日現在人口.
- 3) 日本腎臓学会 CKD 診療ガイドライン 2013.
- 4) 矢野彰三, 杉本利嗣 (2014) 日腎会誌, 56, 1225-1232.
- 5) Kanda E, Yoshida M, Sasaki S (2012) BMC Nephrology, 13, 122.
- 6) Imel EA *et al.* (2016) Bone, 86, 98-105.
- 7) Desjardins L *et al.* (2012) Osteoporos Int., 23, 2017-2025.
- 8) 新留将吾ら (2011) TDM 研究, 28, 92-101.
- 9) 山岸昌一 (2010) J Jpn Coll Angiol, 50, 555-559.

【 経費使途明細 】

FGF23 測定キット (3 キット)	298,080 円
消耗品費 (ピペットチップ)	1,920 円
合 計	300,000 円
大同生命厚生事業団助成金	300,000 円