

前希釈 on-line HDF における FGF-23 の除去について

恵 以盛

山東第二医院

key words : 前希釈 on-line HDF, FGF-23, 除去率, IIa 型ダイアライザ, α_1 -MG

要 旨

FGF-23 は骨細胞によって産生される液性因子で、リン代謝、ビタミン D 代謝において重要な役割を担っており、また、最近では透析患者において FGF-23 と死亡リスクや心疾患発症率との相関性が報告されている。前希釈 on-line HDF は IIa 型ダイアライザ使用の血液透析よりも FGF-23 を効率よく除去できた。

緒 言

CKD における骨ミネラル代謝異常は、リン蓄積によって始まると考えられている。近年、この初期の病態から fibroblast growth factor 23 (FGF-23) が重要な役割を担っていることが示されている。FGF-23 は 251 のアミノ酸からなる 32 kDa の糖蛋白で、主に骨細胞や骨芽細胞から分泌される液性因子であり、透析患者では高リン血症が FGF-23 を上昇させている可能性があり、死亡リスクや心疾患発症率と相関することが報告されている^{1,2)}。

前希釈 on-line HDF は、希釈量の増加に伴い中分子量～大分子量物質の除去効率が増加していくことがわかっており、2012 年の診療報酬改定に伴い on-line HDF は広く普及している。さらに、多くの高効率ヘモダイアフィルタも上市されており、標的溶質の高い除去効率性が期待されている。

今回、高効率ヘモダイアフィルタを用いた前希釈 on-line HDF と、IIa 型 (旧機能分類 V 型) ダイアラ

イザ使用の血液透析における FGF-23 の除去効率について比較検討を試みた。

1 対象および方法

対象は当院の維持透析患者 28 例で、on-line HDF 患者 (HDF 群) が 13 名、HD 患者 (HD 群) が 15 名であった。平均年齢 64.2 ± 12.2 歳、平均透析歴 10.7 ± 8.4 年であった。

検討方法を示す。透析の設定条件は、両群とも Qb 200 ml/min、透析時間 4 時間で施行した。Qd は HDF 群 600 ml/min、HD 群 500 ml/min であり、HDF 群の Qs は 200 ml/min とした。

使用した透析液はキンダリー 4E (扶桑薬品社製) であり、HDF 群で使用したヘモダイアフィルタは GDF-21 (日機装社製)、HD 群で使用したダイアライザは FX-S 180 (フレゼニウス製) とした。

測定項目を示す。週初めの透析前後に採血し、FGF-23 (Kainos 社 FGF-23 ELISA Kit (Full-length)), intact-PTH (エクルーシスキット), α_1 -MG, β_2 -MG, リン (酵素法) を測定した。

なお、低分子量蛋白の透析後値は Ht 補正を行い、統計解析は Student-t 検定を用いて危険率 5% 未満を有意水準とした。

2 結 果

年齢は HDF 群 61.5 ± 13.0 歳、HD 群 66.5 ± 10.9 歳で有意差はなかった ($P=0.303$)。一方、透析歴は

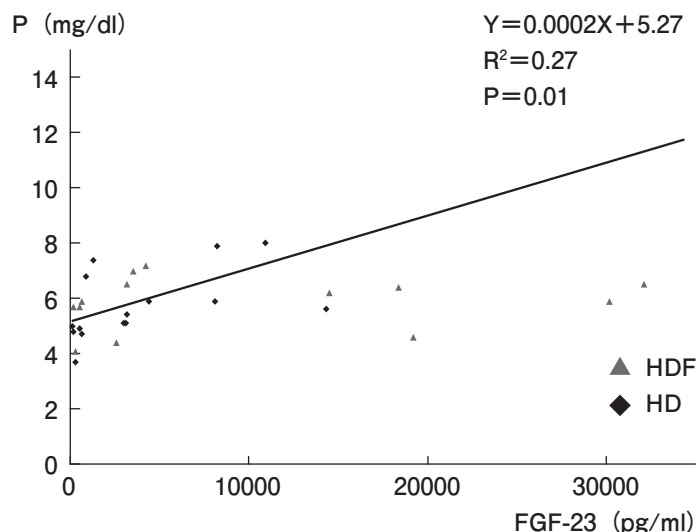


図1 透析前 FGF-23 とリンとの相関

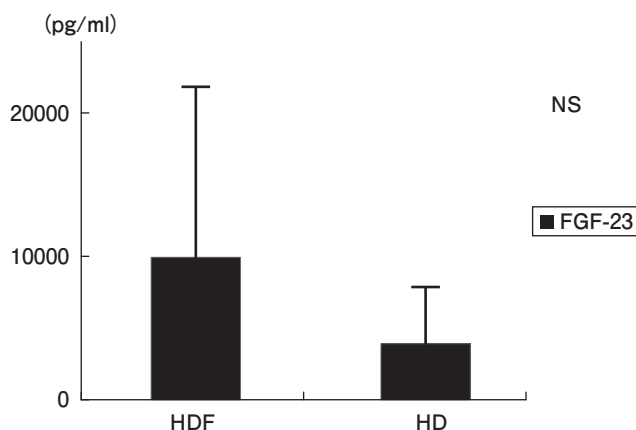


図2 FGF-23 (透析前値) の2群間の比較

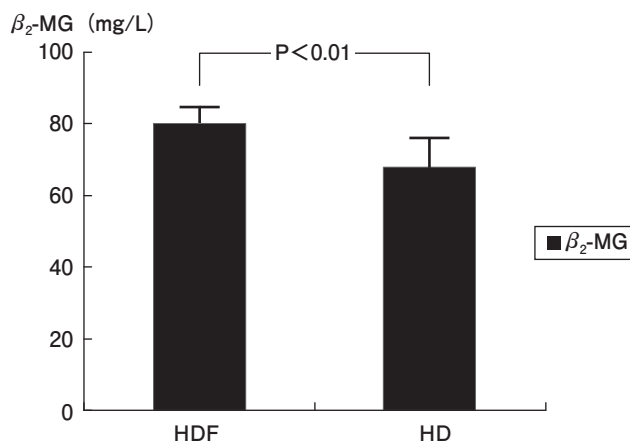


図4 beta₂-MG の除去率の比較

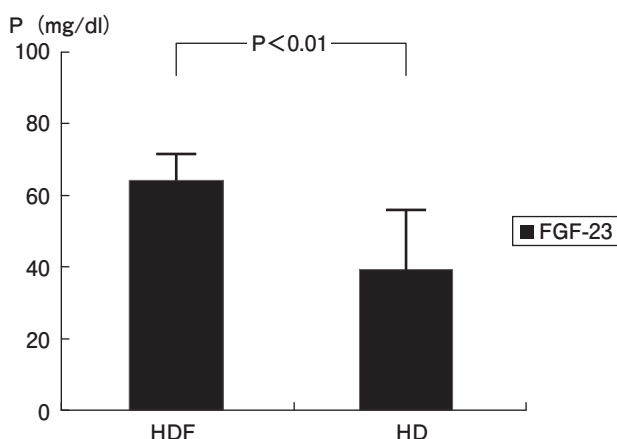


図3 FGF-23 の除去率の比較

HDF 群 16.4±8.9 年, HD 群 5.7±3.1 年で HDF 群が有意に高かった (P=0.002). 透析前 FGF-23 値と透析歴, 年齢, i-PTH との間では相関はみられなかった.

透析前 FGF-23 値と血清リンとの間には有意な正の

相関が認められた (図1).

全例における透析前の FGF-23 は 6,739.1±8,749.8 (pg/ml) であり, HDF 群では 9,965.2±11,151.5 (pg/ml), HD 群では 3,943.1±4,277.3 (pg/ml) と両群間で有意差はみられなかった (図2).

FGF-23 の除去率の比較は, HDF 群で 64.2±7.6%, HD 群で 39.3±9.0% であり, HDF 群が有意に高値を示した (図3).

beta₂-MG の除去率の比較は, HDF 群で 80.1±2.5%, HD 群で 68.0±5.9% であり, HDF 群が有意に高値を示した (図4).

alpha₁-MG の除去率の比較は, HDF 群で 50.4±5.2%, HD 群で 21.9±4.0% であり, HDF 群が有意に高値を示した (図5).

FGF-23 の除去率は beta₂-MG の除去率と相関がみられた (図6).

FGF-23 の除去率は alpha₁-MG の除去率と相関が見られ

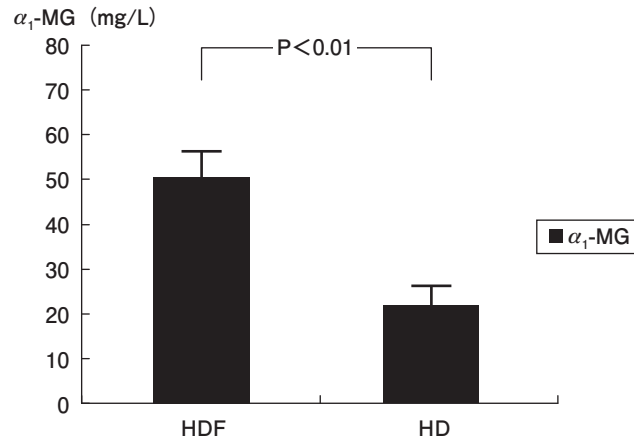


図5 α_1 -MG の除去率の比較

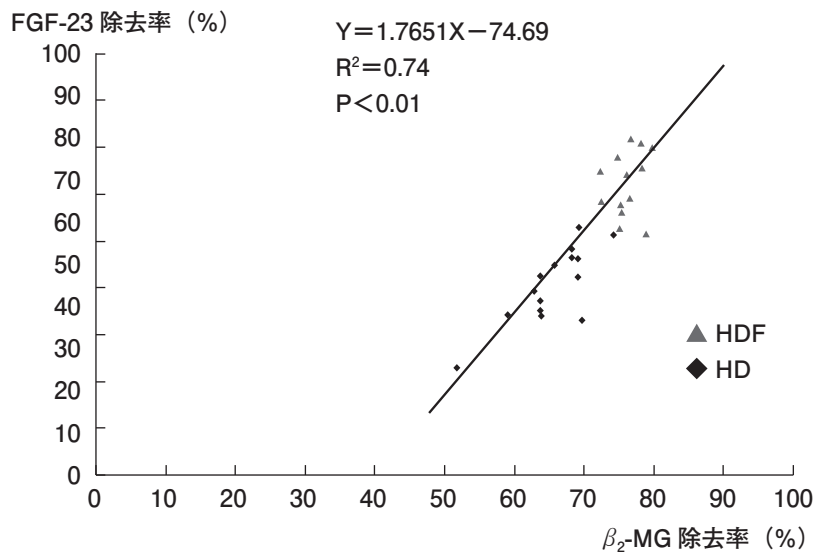


図6 FGF-23 除去率と β_2 -MG 除去率の関係

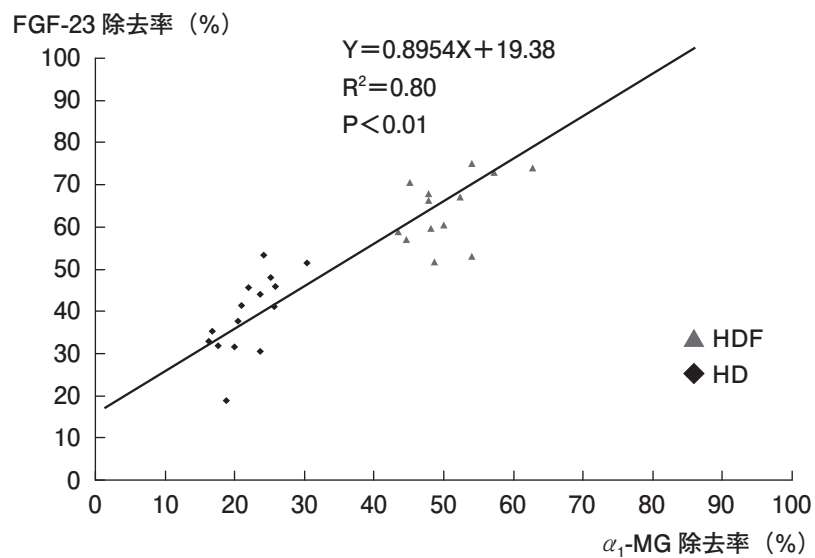


図7 FGF-23 除去率と α_1 -MG 除去率の関係

た (図7).

3 考察

CKD-MBD のメカニズムは、血清リン濃度が上昇するとそれを感知した骨細胞から FGF23 が産生され、腎尿細管細胞に発現する FGFR1-Klotho 複合体を刺激し、尿細管細胞に P 排泄を促すと同時に、1,25D 産生を抑制することで腸管からのリン吸収を抑制し、血清リン濃度の上昇を抑えている。

CKD 患者では、リン負荷に反応して FGF-23 濃度が上昇することにより、初期には血清リン値は正常範囲に保たれるが、FGF-23 は腎臓での活性型ビタミン D の産生も抑制するため、活性型ビタミン D 低下を生じ、CKD 早期における PTH 分泌亢進の要因となる。このような状況で CKD がさらに進展すると、PTH や FGF-23 の過剰分泌によって代償されていたリン蓄積が顕在化し、血清リン値が上昇し始めるとともに、ビタミン D 低下により低カルシウム血症が出現する。これらが適切に管理されなければ、PTH 分泌が持続的に刺激されるため、二次性副甲状腺機能亢進症を発症することとなる。

さらに、近年 FGF-23 の高値が CKD における死亡の独立した危険因子であることが明らかとなり^{3,4)}、FGF-23 値の低下が死亡率低下をもたらす可能性が示唆されている。

今回の研究において、FGF-23 は血中リン濃度に応じて産生されるため、透析前 FGF-23 と血清 P 値との間に有意な正相関がみられた。また、両群間で膜面積の差はあるものの、FGF-23 の除去率の比較では HDF 群が有意に高値を示した。

これまで、前希釈 on-line HDF による FGF-23 除去に関する報告はあるものの⁵⁾、長期にわたり FGF-23 の

推移を検討した報告はなく、高い効率の on-line HDF を継続することで血中 FGF-23 レベルが低下し、透析患者の生命予後の向上に寄与する可能性について今後の研究に期待したい。

FGF-23 の除去率は、 β_2 -MG および α_1 -MG の除去率とそれぞれ高い相関を示した。また、FGF-23 の分子量は 32 kDa であり、 α_1 -MG の 33 kDa と近似しているが、FGF-23 の除去率が α_1 -MG の除去率に比較して HDF 群で約 20%、HD 群で約 45% 高い。これは、FGF-23 はアルブミンと結合していない可能性と分布容積の差、透析中の産生速度などが関連していると思われる。

結語

前希釈 on-line HDF は IIa 型ダイアライザ使用の HD に比較し、FGF-23 を効率よく除去できる透析方法であると考えられた。

文 献

- 1) Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al. : High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 : 2792-2796.
- 2) Kenttick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al. : FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 : 1913-1922.
- 3) Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. : Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359(6) : 584-592.
- 4) Isakova T, Xie H, Yang W, et al. : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305(23) : 2432-2439.
- 5) 栗原佳孝, 齋藤 毅, 櫻井健治, 他 : 前希釈 on-line HDF は FGF-23 の除去に優れているか? . 腎と透析 79 (別冊ハイパフォーマンスメンブレン '15). 2015; 123-125.