

透析患者におけるインスリン抵抗性が骨・ミネラル代謝，予後へ与える影響についての検討

中島章雄

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words：血液透析，インスリン抵抗性，骨ミネラル代謝

要 旨

透析患者の予後は一般健常人に比べて不良であり，その対策は医療者にとって急務である。腎不全患者の予後規定因子として骨・ミネラル代謝（CKD-MBD）が注目を浴びている。高リン血症は腎不全患者の予後に関与する因子として知られている。またリン利尿に関与するホルモンである fibroblast growth factor 23（FGF23）の役割も近年報告されている。また腎不全患者の病態に関与する因子としてインスリン抵抗性が挙げられ，CKD-MBD との関連性が報告され始めている。申請者らはインスリン抵抗性に関与する重要な因子である resistin が FGF23 と関係することを過去に報告している。今回，血液透析患者を対象として resistin と CKD-MBD，特に FGF23 との関連性を調査した。既知の透析患者の予後に関連する因子および CKD-MBD に関する項目を含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。resistin 濃度高値群は低値群に比較して有意に心血管疾患（CVD）イベントの発症が多いことが明らかになった。今後，透析患者に対する CKD-MBD とインスリン抵抗性の関係をもとにした新たな治療介入が期待される。

1 緒 言

透析の予後は一般健常人に比べて不良であり，その対策は医療者にとって急務である。腎不全患者の予後規定因子として骨・ミネラル代謝（CKD-MBD）が注目を浴びている。高リン血症は腎不全患者の予後に関

与する因子として知られている¹⁾。またリン利尿に関与するホルモンである fibroblast growth factor 23（FGF23）の役割も近年報告されている²⁾。基礎研究では FGF23 が心筋肥大をもたらすとの報告があり³⁾，FGF23 は予後，心血管疾患（CVD）の発症に関与することが報告されている⁴⁾。

一方で，近年リンの吸収能・排泄能に個人差があることが明らかになっている。特に糖尿病患者に対してリンの負荷を行うと，糖尿病を有さない群と比較して血清リン濃度が上昇しやすいことが報告されている⁵⁾。また血清 FGF23 濃度は糖尿病患者で高いことが知られているがその機序は不明である。申請者らは糖尿病患者でリンや FGF23 が上昇しやすい機序として，インスリン抵抗性に着目した。インスリンは細胞内に糖を吸収する際にリンの流入を伴うことが知られており，インスリン抵抗性がリンの細胞内流入に関与している可能性がある。そのため申請者らは予備的な検討を行い，インスリン抵抗性に関与する主要なサイトカインとして知られている resistin と FGF23 との関係性を 410 名の糖尿病患者の血清検体で測定し検討した。既知の resistin に関与する因子などの MBD マーカーを含めた多変量解析において，resistin は有意に FGF23 に関与する因子であることが明らかになった⁶⁾。申請者らはすでにインスリン抵抗性，特に resistin と FGF23 との関連性を見出している。一方で，これらの検討は保存期腎不全患者を対象としており，今回の研究の目的は血液透析患者を対象にインスリン抵抗性と CKD-MBD との関連性を明らかにし，CVD イベントの発症

に関連があるか検討することにある。

2 対象・方法

申請者らは2012年1月より血液透析患者を対象とした多施設共同前向きコホート研究を行っている。都内近郊の透析施設でエントリーを行った1,350名の透析患者を対象としたコホート研究を実施しており、同患者を用いて実施する。研究参加者は登録時に保存用血清を採取しており、 -80 度の環境で保存している。

25(OH)D、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 、FGF23、 $\alpha\text{-klotho}$ などのCKD-MBDに関連する項目を測定する。またインスリン抵抗性に関する各種マーカー（resistinなど）を測定する。CVDの発症、感染症に伴う入院、骨折などのアウトカムの調査を行っていく。各種マーカーを測定しアウトカムの確認、ビタミンD製剤、リン吸着薬、シナカルセトの使用の有無、および用量をアウトカムとした多変量解析も併せて行う。今回の研究ではresistinを始めとするインスリン抵抗性のマーカーがCKD-MBDのマーカーとどのように関連するか横断的に解析し、続いて心血管疾患の発症との関連性を解析する。

3 結果

研究参加者の年齢は63.5（ ± 11.7 ）歳であり、透析歴は85（38～153）カ月であった。糖尿病患者の割合は37.8%であった。

CKD-MBDに関連する項目は以下の通りであった。Ca： 8.8 ± 0.7 mg/dL、P： 5.5 ± 1.4 mg/dL、iPTH： 146 （83～232）pg/mL、FGF23： $4,733$ （1,535～11,515）pg/mL。resistin濃度は98.8（70.9～151.9）ng/mLであった。resistin濃度に応じて高値群および低値群と2分割し、既知の透析患者の予後に関連する因子およびCKD-MBDに関する項目を含めたCox比例ハザードモデルを用いて解析を行った。resistin濃度高値群は低値群に比較して有意にCVDイベントの発症に関与することが明らかになった（HR： 1.35 ，95% CI： 1.04 ～ 3.08 ）。また同関係性はFGF23が高値群、65歳以上の患者でより強く認められた。

本研究では、インスリン抵抗性の主要な因子の一つであるresistinが透析患者におけるCVD発症に関与することを明らかにし、さらにその効果がFGF23で修飾されることが明らかになった。

4 考察

本研究ではインスリン抵抗性の主要な因子であるresistinを測定し、CKD-MBDとの関連性を解析し、さらにCVDとの関係性を明らかにした。

インスリン抵抗性は一般的にはHOMA-IRなどを用いて評価されており、実際にHOMA-IRと生命予後との関連性も透析患者で報告されている⁷⁾。一方で腎不全患者におけるインスリン抵抗性の評価にはHOMA-IRは慢性炎症、低栄養などの種々の要因により変動が大きく正確に反映しないとの報告もなされている⁸⁾。

resistinは主に単球、マクロファージ、脂肪細胞から分泌されるアディポカインの一種であり、インスリン抵抗性の主要な物質として報告されている⁹⁾。近年、インスリン抵抗性の評価として、そしてCVDの予測因子としても報告されている¹⁰⁾。resistinとFGF23との関連性は先行研究においてもいくつか報告がなされており、resistinがCRPやIL-6などの炎症蛋白を通じてFGF23を上昇させる可能性、resistinがビタミンD代謝に影響を及ぼし結果的にFGF23濃度に関与する可能性、さらにKlothoを通じて影響する可能性などが唱えられている^{11,12)}。

今回の研究では、FGF23の濃度によりresistinのCVDイベントへの影響が異なることが明らかになった。今後、resistinを始めとするインスリン抵抗性がCKD-MBDを通じたCVDイベントの発症や全死亡などのアウトカムの改善に寄与する可能性がある。

5 結論

血液透析患者において、インスリン抵抗性の主要な因子の一つであるresistinとFGF23との関連性が明らかになった。またresistinは血液透析患者の心血管疾患の発症に関与する因子であり、その影響がFGF23の状態で異なることを見出した。今回の研究結果により腎不全患者におけるインスリン抵抗性とCKD-MBDとの関連性が明らかとなり、インスリン抵抗性をターゲットとしたCKD-MBDの治療の発展が期待される。

平成30年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は、原著論文として医学雑誌に投稿を行っている。二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, et al. : CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 : 2132-2140.
- 2) Kuro OM : Molecular Mechanisms Underlying Accelerated Aging by Defects in the FGF23-Klotho System. *International journal of nephrology* 2018; 2018 : 9679841.
- 3) Xie J, Yoon J, An SW, et al. : Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 1150-1160.
- 4) Arnlov J, Carlsson AC, Sundstrom J, et al. : Serum FGF23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 : 781-786.
- 5) Liabeuf S, Ryckelynck JP, El Esper N, et al. : Randomized Clinical Trial of Sevelamer Carbonate on Serum Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12 : 1930-1940.
- 6) Nakashima A, Yokoyama K, Kawanami D, et al. : Association between resistin and fibroblast growth factor 23 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 2018; 8 : 13999.
- 7) Nishimura M, Tsukamoto K, Tamaki N, et al. : Risk stratification for cardiac death in hemodialysis patients without obstructive coronary artery disease. *Kidney Int* 2011; 79 : 363-371.
- 8) Xu H, Carrero JJ : Insulin resistance in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22 (Suppl 4) : 31-34.
- 9) Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, et al. : Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metab : Clin Exp* 2013; 62 : 1513-1521.
- 10) Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A : Obesity and cardiovascular disease : revisiting an old relationship. *Metab : Clin Exp* 2019; 92 : 98-107.
- 11) Hanks LJ, Casazza K, Judd SE, et al. : Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in adults. *PLoS one* 2015; 10 : e0122885.
- 12) Matei A, Bilha SC, Constantinescu D, et al. : Body composition, adipokines, FGF23-Klotho and bone in kidney transplantation : Is there a link? *J Nephrol* 2021.