

# CKD 患者の脈波速度上昇に対する骨ミネラル代謝異常(MBD)の関与の検討

塩田 潤 渡部光宏

Association of mineral and bone disorder with increasing PWV in CKD 1~5 patients

Jun SHIOTA and Mitsuhiro WATANABE

Department of Internal Medicine, Urayasu-Ichikawa City Hospital, Chiba, Japan

## 要 旨

透析患者を除いた CKD 1~5 の患者において脈波速度(PWV)と CKD 骨ミネラル代謝異常関連因子の相関を検討した。

Pi 吸着薬, ビタミン D 製剤未使用の患者(60 例)で脈圧, PWV および血清 Cr, non-HDL コレステロール, Alb, 血清補正 Ca, Pi, calcitriol, intact-PTH, 血漿 BAP を測定した。実測 baPWV から健常人データに基づく, 性別ごとの年齢の関数である予測 baPWV を引いたものを  $\Delta$ baPWV と定義し, CKD 関連因子の関与度を検討した。

右  $\Delta$ baPWV は糖尿病の存在で上昇し ( $p < 0.0001$ ), 脈圧とは正相関 ( $p < 0.05$ ), Log(推算 GFR)とは負相関傾向 ( $p < 0.1$ ), Log(血清 calcitriol)とは負相関 ( $p < 0.01$ ), Log(血清 intact-PTH)とは正相関 ( $p < 0.01$ )を示した。右  $\Delta$ baPWV を従属変数, 糖尿病の有無, 脈圧, Log(推算 GFR)および Log(血清 calcitriol)あるいは Log(血清 intact-PTH)を独立変数とした多変量解析により, 脈圧および血清 calcitriol あるいは血清 intact-PTH と右  $\Delta$ baPWV の相関の独立性が確認された。

以上より, PWV への CKD 骨ミネラル代謝異常の関与が示唆された。

The association between pulse wave velocity(PWV) and chronic kidney disease mineral and bone disorder(CKD-MBD) was investigated in CKD 1~5 patients without dialysis.

Pulse pressure(PP), PWV, serum Cr, non-HDL-cholesterol, Alb, Ca, Pi, calcitriol, intact-PTH and BAP were measured in sixty patients not receiving a phosphate binder or vitamin D. Using the relationship between age and baPWV in healthy subjects, we determined  $\Delta$ baPWV(measured baPWV—calculated baPWV) as an index for the effect of CKD-related factors.

$\Delta$ baPWV was significantly higher in diabetic patients ( $p < 0.00001$ ). Simple regression analysis revealed that  $\Delta$ baPWV was positively correlated with PP ( $p < 0.05$ ) and Log(intact-PTH) ( $p < 0.01$ ), but negatively correlated with Log(estimated GFR) and Log(calcitriol) ( $p < 0.01$ ). Multiple regression analysis revealed that  $\Delta$ baPWV was significantly associated with PP and calcitriol, or PP and intact-PTH.

These results suggest a relationship between PWV and CKD-MBD.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 121-124.

**Key words** : PWV, CKD, calcitriol, PTH

## はじめに

慢性腎臓病(CKD)において、動脈壁硬化度を反映する脈波速度(PWV)の上昇は総死亡および心血管病死亡の独立した予測因子であり<sup>1)</sup>、末期腎不全患者において腎不全関連因子のPWV上昇作用が示唆されている<sup>2)</sup>。軽度から中等度腎不全患者においてもPWV上昇が示唆されているが<sup>3)</sup>、ほかに報告は見当たらない。CKDの骨ミネラル代謝異常(MBD)はCKD 3から始まり、血清Ca、血清Piは正常範囲であってもcalcitriol低下、FGF 23上昇に伴うPTH分泌亢進をきたす<sup>4)</sup>。PTHの腎・骨外作用も注目されており、今回われわれは、PWVとCKD 1~5患者のMBD因子の相関について検討した結果、calcitriol低下あるいはPTH上昇とPWV上昇の相関を認めたので報告する。

## 対象および方法

対象は、透析患者を含まないCKD 1~5の患者60例(男性36例、女性24例)であり、Pi吸着薬、ビタミンD製剤服用者はいない。脈圧(収縮期血圧-拡張期血圧)測定、血液検査およびPWV測定を施行した。血液検査にて血清Cr、non-HDLコレステロール(総コレステロール-HDLコレステロール)(non-HDL-C)、Alb、血清補正Ca、Pi、calcitriol、intact-PTHおよび血漿BAPを測定した。

推算GFR(eGFR)は簡易MDRD法により算出した。血清calcitriolはRIA(1, 25(OH)<sub>2</sub>DキットTFB, IMMUNODIAGNOSTIC SYSTEMS)、血清intact-PTHはCLIA(ルミコPTH, Nichols Institute Diagnostics)、血漿BAPはEIA(オステオリンクスBAP, カイデルコーポレーション)で測定した。PWVはform PWV/ABI(日本コーリン)を用い、切断肢のある症例、左右いずれかでもABI<0.9の症例はあらかじめ除外した。

Tomiyamaら<sup>5)</sup>は、投薬中ではなく、動脈硬化疾患、心血管病、腎不全(血清Cr>1.5 mg/dL)がなく、ABI<0.9でない健康診断受診者のうち、動脈硬化因子のない(血圧<140/90、空腹時血糖<110 mg/dL、総コレステロール<240 mg/dL、中性脂肪<150 mg/dL、尿酸<7.5 mg/dL、BMI<25、喫煙歴なし)7,881例において性別ごとに年齢を変数としたbaPWV予測式を報告している(男性:0.20×年齢<sup>2</sup>-12.13×年齢+1,341.34、女性:0.16×年齢<sup>2</sup>-4.40×年齢+977.52)。

今回の検討では、実測baPWVからTomiyamaらの予

Table 1. Characteristics of subjects (n=60)

	mean±SD or median (range)
M/F	36/24
DM/non-DM	24/36
Age (years)	64.9±11.3
PP (Torr)	66±14
Estimated GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	27.4 (3.7~90.7)
Non-HDL-C (mg/dL)	141±52
Alb (g/dL)	4.0±0.6
cCa (mg/dL)	8.8±0.6
Pi (mg/dL)	4.0±1.3
cCa × Pi (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	34.8±9.9
Calcitriol (pg/mL)	24.0 (3.9~60.0)
Intact-PTH (pg/mL)	75 (26~720)
BAP (U/L)	26.5 (4.7~111.0)
Left ΔbaPWV (cm/s)	543±345
Right ΔbaPWV (cm/s)	534±346

PP: pulse pressure, non-HDL-C: non-HDL-cholesterol, cCa: corrected Ca

測baPWVを引いたものをΔbaPWVと定義し、性別、年齢を補正したCKD関連因子の関与の指標とした。われわれの定義したΔbaPWV類似の指標が総死亡率および心血管病死亡の予測因子になりうる事が確認されている<sup>6)</sup>。

データは平均値±SDで示し、正規分布しない血清calcitriol、intact-PTHおよびBAPは中央値(範囲)で示し、相関の検討ではLog変換した。ΔbaPWVと各パラメータの相関はPearson's correlation coefficientおよびWilcoxon rank-sum testで、相関の独立性はmultiple regression analysisで検討した。解析にはStat View (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA)を用い、p<0.05を有意とした。

## 結 果

Table 1は対象患者の性別、糖尿病(DM)の有無、年齢、脈圧、eGFR、血清non-HDL-C、AlbおよびCKD-MBD因子として血清補正Ca、Pi、補正Ca・Pi積、calcitriol、intact-PTH、血漿BAPおよび左右のΔbaPWVのデータを示している。CKD重症度分類は1から5にわたっていた。平均補正Ca 8.8 mg/dL、Pi 4.0 mg/dL、補正Ca・Pi積 34.8 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>と正常範囲であった。calcitriolの中央値は24.0 pg/mLと低下し、intact-PTHの中央値は75 pg/mLと上昇していた。一方、BAPの中央値は26.5 U/Lと正常範囲であった。平均ΔbaPWVは左543 cm/s、右534 cm/sと上昇していた。

Table 2は右ΔbaPWVとDMの有無、脈圧、Log

**Table 2. Simple regression analyses of factors correlated with right  $\Delta$ baPWV**

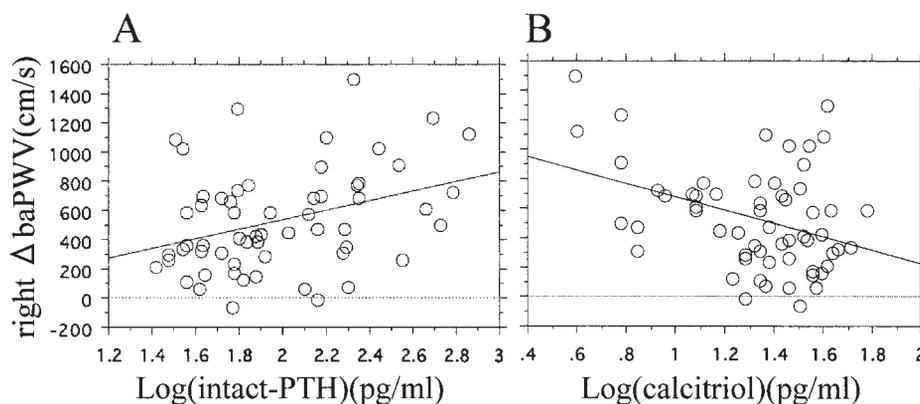
Factors	r	p
DM(yes=1, no=0)		<0.0001
PP	0.311	0.015
Log(eGFR)	-0.231	0.076
Non-HDL-C	-0.129	0.327
Alb	-0.213	0.102
cCa × Pi	0.201	0.124
Log(calcitriol)	-0.365	0.004
Log(intact-PTH)	0.352	0.006
Log(BAP)	0.208	0.111

PP : pulse pressure, eGFR : estimated GFR, Non-HDL-C : non-HDL-cholesterol, cCa × Pi : corrected Ca × Pi

**Table 3. Multiple regression analysis of factors affecting right  $\Delta$ baPWV (n=60)**

	Model 1	Model 2
DM(yes=1, no=0)	0.010	0.024
Pulse pressure	0.267*	0.217*
Log(eGFR)	0.047	0.110
Log(calcitriol)	-0.364*	
Log(intact-PTH)		0.405*
R <sup>2</sup>	0.149**	0.147**

The table gives standard regression coefficients ( $\beta$  values).  
R<sup>2</sup> : multiple coefficient of determination  
\*p ≤ 0.05, \*\*p ≤ 0.01



**Fig. Relationship between right  $\Delta$ baPWV and Log(intact-PTH) (A : n=60, r=0.352, p<0.01) and Log(calcitriol) (B : n=60, r=-0.365, p<0.01)**

(eGFR), 血清 non-HDL-C, Alb, 補正 Ca · Pi 積, Log(calcitriol), Log(intact-PTH), Log(BAP)の単相関を示している。右  $\Delta$ baPWV は DM の存在で上昇し(p<0.0001), 一方, 脈圧とは正相関(p<0.05), Log(eGFR)とは負相関傾向(p<0.1), Log(calcitriol)とは負相関(p<0.01), Log(intact-PTH)とは正相関(p<0.01)を示した。

Table 3 は右  $\Delta$ baPWV を従属変数とし, calcitriol と intact-PTH には強い多重共線性があることを考慮し, DM の有無, 脈圧, Log(eGFR)および Log(calcitriol)あるいは DM の有無, 脈圧, Log(eGFR)および Log(intact-PTH)を独立変数とした多変量解析結果を示しているが, 脈圧, 血清 calcitriol あるいは血清 intact-PTH はそれぞれ独立に右  $\Delta$ baPWV と相関した。Fig. に Log(intact-PTH) および Log(calcitriol) と右  $\Delta$ baPWV の相関を示す。

### 考 察

PWV 上昇因子としては, 一般的には年齢, 血圧が主であり, CKD 患者関連因子として動脈石灰化, 体液量過剰, インスリン抵抗性, AGES(advanced glycation end products), ADMA(asymmetrical dimethyl arginine), ホモシステインが考えられている。動脈石灰化の PWV 上昇への関与は年齢, 血圧に比べると少ないと思われるが<sup>7)</sup>無視できない<sup>8,9)</sup>。CKD 1~5 患者でも MBD に伴い PWV が上昇する可能性があり, さらに, 治療介入の余地もあるため検討した。本研究では, PWV が年齢および性別に強く影響される点を考慮し予測 baPWV と比した増加量 ( $\Delta$ baPWV) を検討した。その結果, 脈圧上昇以外に血清 calcitriol 低下あるいは血清 intact-PTH 上昇が独立して PWV 上昇と相関することが判明した。

末期腎不全患者で PWV と PTH に相関を認めなかったとの報告<sup>2,10)</sup>がある一方で, 腎移植後症例で PTH 上昇の

直接的な動脈壁柔軟性低下作用が示されている<sup>11)</sup>。in vitro の報告ではあるが、尿毒症血清添加培養液(健常人血清の約2倍のPTH濃度)がウシ血管平滑筋細胞のCbfa-1発現を増加させると報告されており<sup>12)</sup>、Cbfa-1は骨芽細胞様細胞への分化、骨基質蛋白・オステオポンチン・オステオカルシン・I型コラーゲン産生増加の鍵になる因子であることより<sup>13)</sup>、PTHが血管石灰化を介してPWVを上昇させる可能性は否定できない。本研究で、PWVは血清calcitriol、血清PTHと相関する一方で血漿BAPとは相関しなかった事実は、PTHが骨回転亢進を介さず、むしろ直接的な血管平滑筋細胞の形質転換促進作用を介してPWVを上昇させる可能性を示唆する。

われわれは、CKD 2~5患者において血清calcitriol低下が血管石灰化を促進する可能性を、血管石灰化に対して代償的に産生されるオステオプロテゲリン(OPG)の血清値との相関から推察しており<sup>14)</sup>、本研究で $\Delta$ baPWVと血清calcitriolに独立した負相関が得られたことは、CKD 1~5の患者であっても、Ca、Piを十分コントロールしたうえでビタミンD製剤を慎重に投与しPTH低下、calcitriol上昇に導けば、PWVの上昇を抑制できる可能性を示唆している。CKD患者においてPWVと総死亡および心血管病死亡には明らかな相関がある<sup>1)</sup>。2006年の日本透析医学会で公表された透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインでの、生命予後を根拠としたintact-PTHの目標値60~180 pg/mLへの引き下げは、PWV上昇の抑制を介してCKD患者の生命予後の改善に繋がると考えられた。

## まとめ

CKD 1~5患者においてPWV上昇へのMBDの関与が示唆された。

## 文献

- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.
- Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 2004; 65: 936-943.
- Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, Safar ME. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59: 1834-1841.
- Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, Fukagawa M. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 250-256.
- Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, Hori S, Yamamoto Y, Doba N, Hinohara S. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12,517 subjects. *Atherosclerosis* 2003; 166: 303-309.
- Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1852-1860.
- London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London GM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 137-142.
- Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJA. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1790-1794.
- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021.
- Suzuki T, Yonemura K, Maruyama Y, Takahashi T, Takita T, Furuhashi M, Hishida A. Impact of serum parathyroid hormone concentration and its regulatory factors on arterial stiffness in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Blood Purif* 2004; 22: 293-297.
- Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M, Kisters K, Hoeks APG, Rahn KH. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1998; 54: 210-215.
- Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; 63: 1003-1011.
- Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: A transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89: 747-754.
- 塩田 潤, 伊藤浩二, 中村雄二, 高橋加代子, 原田 久, 富田英明, 片江正治, 増田美央, 村崎範康, 島本透子, 藤原康昌, 上田眞智代, 富野康己. CKD患者の血管石灰化に対する腎性骨症関連因子の関与の検討. *透析会誌* 2005; 38: 1629-1633.