



## Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients

中西，昌平

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2005-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3478

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003478>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 69 】

氏 名・(本 籍) 中西 昌平 ( 大阪府 )  
博士の専攻分野の名称 博士 (医学)  
学 位 記 番 号 博い第1691号  
学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当  
学位授与の 日 付 平成17年9月25日

【 学位論文題目 】

Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future  
refractory hyperparathyroidism in dialysis patients  
(透析患者における血清線維芽細胞増殖因子23  
(F G F 23) 値は将来の不応性二次性副甲状腺機能  
亢進症を予測する)

審 査 委 員

主 査 教 授 千原 和夫  
教 授 藤澤 正人  
教 授 丹生 健一

## 背景

二次性副甲状腺機能亢進症は長期透析患者の一般的な合併症である。軽症の場合は活性型ビタミンD製剤が投与され抑制効果を認める。しかし、重症化していくと、活性型ビタミンD製剤などの内科的な薬物治療に不応性になってくる。将来的に不応性の副甲状腺機能亢進症に進展するかどうかを予測する方法は未だ確立されていない。

また、線維芽細胞増殖因子23(FGF23)は新しく発見された液性のリン利尿因子で、尿細管で作用しリン代謝に関係する。FGF23は腎不全患者で著明に増加する腎不全患者では、尿中へのリン排泄が消失しており、その生理的意義や産生部位などは未だ不明である。

## 方法

10年以上維持透析を継続している非糖尿病で、血漿intact PTH 300 pg/ml以下の透析患者103名を対象とし、複数の施設から集めた(表1)。血液サンプルは-80°Cで2年間保存した。2年間の観察期間中、intact PTH 150 pg/mlから300 pg/mlの目標値を保つようにそれぞれ活性型ビタミンD製剤等を用いて治療した。副甲状腺機能亢進症が活性型ビタミンD製剤等などの内科的治療に反応したかどうかを2年後に判定した。

不応性二次性副甲状腺機能亢進症を、(1)2年間の観察期間後にintact PTH 300 pg/ml以上を保っている症例、または(2)観察期間中に副甲状腺摘出術や他の副甲状腺インターベンションが必要となり施行された症例と定義し、内科的治療に対し不応性群と反応性良好群に分けて比較検討した。血清FGF23値とその他、血漿intact PTH値・血清Ca値・血清P値・異所性石灰化の指標である血清Ca×P値などのパラメーターと不応性二次性副甲状腺機能亢進症に進展した症例を検討した。血清FGF23値はサンドイッチ免疫吸着アッセイによって生物学的に活性のあるヒトFGF23のみを同定した。

## 結果

観察開始時の血漿intact PTH値は血清Ca値・血清P値・血清FGF23値と相関がなかった(図1)。血清FGF23値は血清Ca値・血清P値・血清Ca×P値と有意に相関した(図2)。

観察期間中に副甲状腺摘出術や副甲状腺インターベンションが施行された症例はなかったが、intact PTH 300 pg/ml以上の17名の患者が内科的な薬物治療に不応性の副甲状腺機能亢進症と判定された。

二次性副甲状腺機能亢進症の予後に影響する因子のロジスティック解析では、

観察開始時の血清FGF23値だけが独立した唯一の因子であり、血漿intact PTH値を含め血清Ca値・血清P値・血清Ca×Pなどは有意でなかった(表2)。

ROC曲線ではFGF23から得られた曲線下の面積(AUC 7099.9)は有意にintact PTH(6306.4)やCa×P(5670.3)よりも大きく、(図6)感度・特異度が高かった。

観察開始時の血漿intact PTH値は差がなかったが、観察開始2年後のintact PTH値はFGF23値が7500 ng/L未満の群よりも7500 ng/L以上の高FGF23値群で有意に高かった(図7)。

fgf23 mRNA発現をRT-PCR解析にてリン代謝に関する臓器で検討し、骨での発現を認めたが、副甲状腺では認めなかった(図9)。

## 結論

従来はintact PTH値を指標に二次性副甲状腺機能亢進症の重症度を判定していた。本研究によって血清FGF23値が、二次性副甲状腺機能亢進症を伴う長期透析患者において、不応性二次性副甲状腺機能亢進症に進展するかどうか予測する最も有用な因子であることが判明した。血清FGF23値の測定は、二次性副甲状腺機能亢進症の臨床において利用され得る、有望な臨床検査であると考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第1692号	氏名	中西 昌平
論文題目 Title of Dissertation	<p>Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients</p> <p>透析患者における血清線維芽細胞増殖因子23(FGF23)値は将来の不応性二次性副甲状腺機能亢進症を予測する</p>		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	千原和夫	
	副査 Vice-examiner	蒋偉正人	
	副査 Vice-examiner	井上隼一	
審査終了日	平成17年9月6日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

長期透析患者において二次性副甲状腺機能亢進症はほぼ必発である。この二次性副甲状腺機能亢進症は、腎障害による $1\alpha$ -hydroxylase欠乏が原因で生じる活性型ビタミンD合成低下とともに腎性骨異常症 Renal osteodystrophy をきたす要因である。腎性骨異常症の治療として、高リン血症に対してリン吸着作用のある沈降炭酸Ca製剤とともに、PTH分泌抑制を期待して活性型ビタミンD3投与が行われている。しかし、腎性骨異常症をもたらす二次性副甲状腺機能亢進症の中には、活性型ビタミンD3製剤投与によってPTH分泌が抑制されなくなる、即ち、薬物治療に不応性になってくるものがあるが、現在まで、それを予測することが出来る手段は知られていなかった。申請者は、腫瘍誘発性骨軟化症 Tumor-induced Osteomalacia の原因物質であることが判明した線維芽細胞増殖因子23(FGF-23)が腎不全患者で著しく上昇していることに注目し、血清 FGF-23 濃度と不応性の二次性副甲状腺機能亢進症との関係を調べた。まず、申請者は、不応性二次性副甲状腺機能亢進症の症例を、活性型ビタミンD製剤等を用いた2年間の治療観察期間後に血漿 intact PTH を 300pg/ml 以下にコントロールできない症例、または観察期間中に副甲状腺摘出術や他の副甲状腺インターベンションが必要となり施行された症例と定義した。被験者は、10年以上維持透析を継続している血漿 intact PTH 300pg/ml 以下の透析患者 103 名で、糖尿病に起因する腎症は含まれていない。2年間の治療観察期間中、活性型ビタミンD製剤等を用いて intact PTH が 150pg/ml から 300pg/ml の間に維持できるように治療を試み、それぞれの症例が薬物療法でコントロールできたかそれとも不応性であったかを2年後に判定した。観察期間中に副甲状腺摘出術や副甲状腺インターベンションが施行された症例はなかったが、17名の患者で intact PTH を 300pg/ml 以下に低下させることができず内科的薬物治療に不応性の副甲状腺機能亢進症と判定された。治療観察開始時に調べた各種パラメーターのうち、血漿 intact PTH 値は血清 Ca, P, FGF-23 値と相関がなかったが、血清 FGF-23 値は血清 Ca, P 値および血清 Ca × P 値と有意に相関した。二次性副甲状腺機能亢進症不応性になるかどうかの予後に影響する因子のロジスティック解析では、治療観察開始時の血清 FGF-23 値だけが独立した

唯一の因子であり、血漿 intact PTH 値を含め血清 Ca, P 値や血清 Ca X P などは選ばれなかった。予後に関する ROC 解析においても、血清 FGF-23 値から得られた曲線下の面積が、血清 intact PTH 値や血清 Ca X P で得られる面積よりも大きく、感度、特異度ともに優れていた。さらに治療観察開始時の血漿 intact PTH 値には差が認められなかつたが、観察開始 2 年後の血漿 intact PTH 値は血清 FGF-23 値が 7500ng/L 未満の群よりも 7500ng/L 以上の高 FGF-23 血症群で有意に高かった。これらの成績より、長期透析患者においてほぼ必発の二次性副甲状腺機能亢進症が、将来不応性に進展するかどうかを予測する上で、血清 FGF-23 値の測定が極めて有用な因子であることが判明した。

以上、本研究は、長期透析患者においてほぼ必発である二次性副甲状腺機能亢進症について、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤等の薬物治療が奏功しなくなるいわゆる薬物療法不応性二次性副甲状腺機能亢進症の発症を予測できる因子を研究したものであるが、従来知られていなかった纖維芽細胞増殖因子(FGF)-23 の血清濃度の測定が、将来不応性に進展するかどうかを予測する上で極めて有用であることを初めて明らかにし、透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療指針を立てる上で重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。