

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：24405

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17713

研究課題名(和文) 保存期腎不全おける、血清亜鉛濃度が血清石灰化傾向(T50)に及ぼす影響の検討

研究課題名(英文) Influence of Serum Zinc Concentration on Serum Calcification Propensity (T50) in Patients with Chronic Kidney Disease

研究代表者

仲谷 慎也 (Shinya, Nakatani)

大阪公立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：80701325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：血清亜鉛値は保存期CKDの時点で既に低下していた(特に蛋白尿を有するCKD患者では腎機能よりも蛋白尿との関連性が強かった)。血清石灰化傾向であるT50は腎機能悪化とともに低下した(腎機能が悪化すると血清中の石灰化傾向は、早かった)。血清亜鉛値は保存期CKD、維持血液透析患者いずれにおいても、T50の規定因子であった。

維持血液透析患者では、血清亜鉛と値腹部CTで評価されるAgatston scoreは負の相関を示した(血清亜鉛値が低いと腹部大動脈石灰化は高度である)。亜鉛添加により、健常者でも維持血液透析患者でもT50は延長した(亜鉛に血清中の石灰化傾向を緩衝する作用がある)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究より、1)血清亜鉛値は血液透析患者のみならず、尿蛋白を伴う慢性腎臓病患者でも低値であること、2)血清亜鉛値は血清中の石灰化指標であるT50の規定因子であること、3)血清亜鉛値は腎不全患者において、血清および大動脈において石灰化と関連していること、4)亜鉛には血清中の石灰化傾向を緩衝する作用がある可能性が示された。

慢性腎臓病診療において、予後にかかわる石灰化を抑制することは喫緊の課題であり、石灰化抑制作用を有する可能性のある治療が望まれる。亜鉛にはその可能性があり、本研究は、将来的に、慢性腎臓病患者を対象とした、亜鉛による介入研究の第一歩となる内容である。

研究成果の概要(英文)：In patients with CKD, serum zinc levels were lower. In CKD patients with urinary protein, serum zinc was correlated with urinary protein levels rather than eGFR. T50, a marker of calcification propensity, was correlated with eGFR. Serum zinc was shown to be a determining factor for T50 in CKD and hemodialysis patients.

Serum zinc levels were significantly and negatively correlated with the Agatston score evaluated by CT. In ex-vivo experiments, zinc administration prolonged T50 in the serum of healthy controls and hemodialysis patients.

研究分野：T50、ADPKD

キーワード：亜鉛 T50

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病(CKD)患者では、血清リン濃度が高く、血管石灰化・心血管疾患(CVD)の頻度が高い。一方、CKD患者では、血清亜鉛濃度が低下しているが、その意義は不明である。近年、リンによる血管石灰化が、亜鉛投与で改善する基礎実験結果が報告され、「亜鉛によるリン毒性の緩和作用」が証明された。血清リン濃度は、CKD患者のCVDイベントの新規サロゲートマーカーである血清石灰化傾向(T50)の規定因子であるが、亜鉛濃度とT50の関連は知られていないなかった。

(注釈：用語の説明(T50とは))

直径100nm未満の小型のリン・カルシウム・fetuin-Aの複合体であるPrimary CPP(Calcioprotein particles)はカルシウム、リンの存在下で細胞障害性の強い、直径500nm程度の大きなSecondary CPPへと構造変化する。Serum calcification propensity(血清石灰化傾向:T50)とは、血清を一定の条件下でインキュベーションしたときにPrimary CPPがSecondary CPPへと性質を変換させるのに要する時間のことである。

2. 研究の目的

本研究では「CKD患者において亜鉛がT50および動脈硬化に寄与する」という仮説を臨床的に検討することが目的である。

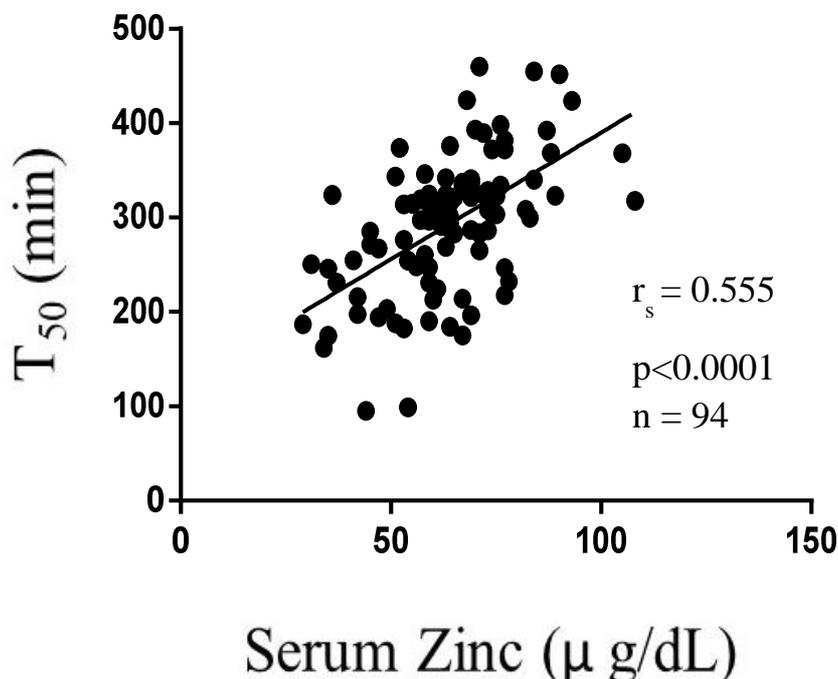
3. 研究の方法

[研究デザイン]横断的研究[対象]腎生検を受けた様々なステージのCKD患者および維持血液透析患者。当初は足関節上腕血圧比(ABI)、上腕足関節脈波伝達速度(baPWV)の計測を予定していたが、コロナ禍で、接触をとらぬ動脈評価指標に関して同意取得困難なケースが多かったため維持血液透析患者では、より鋭敏な、腹部CTで評価されるAgtaston scoreで腹部動脈の石灰化を評価した。

4. 研究成果

(1)保存期CKD患者の検討(亜鉛とT50)

腎生検を受けた94名のCKD患者は、年齢53(38-66)歳、男性52例、eGFR61.7(33.6-71.4)mL/min/1.73m²、Cr0.94(0.73-1.50)mg/dL、Alb3.4(2.8-3.8)g/L、HbA1c5.8(5.4-5.9)%、P3.7(3.2-4.0)mg/dL、尿蛋白0.92(0.35-2.12)g/gCrであった(データは中央値、四分位範囲で表示)。血清亜鉛値は64(55-73)μg/dLであり、約25%の患者で60μg/dL未満の亜鉛欠乏状態であった。一方、T50は304(230-335)分であり、eGFR60 mL/min/1.73m²前後を対象にした先行研究のT50と近似した値であった。単変量解析において、血清亜鉛値とT50は有意な正の相関関係を認めた($r=0.555$, $p<0.0001$)。また血清亜鉛値とT50は有意な正の関連を認めた($\beta=0.23$, $p=0.025$)。腎移植を受けた保存期CKD患者にて血清亜鉛値がT50の規定因子であるということを示すことができた。



なお、eGFR と T50 には有意な正の相関関係があり、腎機能障害がある対象ほど T50 は低値とであった。一方、血清亜鉛値と eGFR には有意な相関関係は認めず、血清亜鉛値と蛋白尿と有意な負の関係を認めており、保存期 CKD では蛋白尿が血清亜鉛値と関連していた。尿蛋白の多い症例ではアルブミンと結合した亜鉛が尿中に排泄され、血清亜鉛値が低くなったのではないかと推測する。

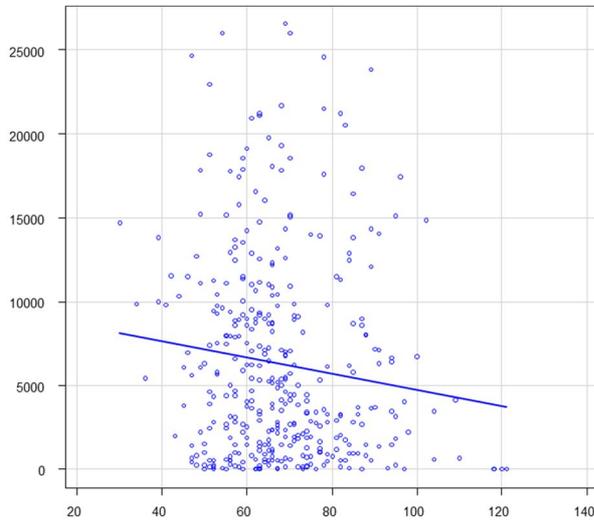
(2)維持透析患者の検討（亜鉛と T50）

維持血液透析を受けている 109 例の CKDstage5D 患者は、年齢 76(67-79)歳、男性 64 例、Alb3.3(3.2-3.6)g/L、P4.7(3.9-5.8)mg/dであった。血清亜鉛値は 65(58-72) μ g/dL であり、約 25%の患者で亜鉛欠乏状態であり、腎機能の廃絶した CKDstage5D の患者では血清亜鉛値は低値であった。しかし、先述の腎生検を受けた患者の血清亜鉛値とは有意差をみとめなかった。一方、T50 は 170 (135-273) 分であり、腎機能が廃絶している維持透析患者では、腎生検を受けた保存期 CKD 患者と比較して T50 は有意に低値であった ($p<0.001$)。単変量解析において、血清亜鉛値と T50 は有意な正の相関関係を認めた ($r=0.432$, $p<0.0001$)。さらに血清亜鉛値と T50 は有意な正の関連も認めた ($r=0.281$, $p=0.002$)。T50 の既存の規定因子であるリン、マグネシウムと独立して、維持透析患者にて血清亜鉛値が T50 の規定因子であるということを示すことができた。

| Term | b | p |
|-------------------|-----------------|---------------|
| Age | -0.101 | 0.258 |
| Sex | 0.027 | 0.756 |
| Dialysis duration | 0.039 | 0.691 |
| Diabetes Mellitus | -0.034 | 0.721 |
| Corrected calcium | 0.031 | 0.749 |
| Phosphate | -0.29 | 0.002 |
| Magnesium | 0.327 | 0.0004 |
| Zinc | 0.281 | 0.002 |
| Copper | 0.094 | 0.283 |
| R^2 | 0.300 | |
| | ($p < 0.001$) | |

(3)維持透析患者の検討（亜鉛と石灰化指標）

CT を用いた腹部大動脈石灰化スコアを測定できた維持血液患者 376 名において、亜血清亜鉛値は 66(57-75) μ g/dL であり、腹部大動脈石灰化スコアと血清亜鉛値は有意な正の相関関係を認めた。 ($r=0.555$, $p<0.0001$)。血清亜鉛値と大動脈石灰化には有意な関係性があることを示すことができた。なお本対象では残血が得られず T50 の値は未測定である。



(4) 亜鉛添加による T50 の変化の検討

健常者および血液透析患者の血清に $ZnCl_2$ を $10\mu M$, $20\mu M$ 添加し、T50 の変化を検討した。健常者では、 347 ± 0.8 分が $10\mu M$ 添加では 357 ± 5.6 分に、 $20\mu M$ 添加では 379.5 ± 4.2 分になっており、有意に T50 が延長した ($p < 0.001$)。透析患者でも 156 ± 2.3 分が、 $10\mu M$ では 163 ± 0.5 分、 $20\mu M$ では 170 ± 0.8 分であり、 $ZnCl_2$ 添加後に T50 は有意に延長していた。

(要約)

血清亜鉛値は保存期 CKD の時点で既に低下している。(特に蛋白尿を有する CKD 患者では腎機能よりも蛋白尿との関連性が強い。)

血清石灰化傾向である T50 は腎機能悪化とともに低下する。(腎機能が悪化すると血清中の石灰化傾向は、はやくなる)

血清亜鉛値は保存期 CKD、維持血液透析患者いずれにおいても T50 の規定因子である。

維持血液透析患者では、血清亜鉛と値腹部 CT で評価される Agatston score と相関を示した。(血清亜鉛値が低いと腹部大動脈石灰化は高度である。)

亜鉛添加により健常者でも維持血液透析患者でも T50 は延長する。(亜鉛に血清中の石灰化傾向を緩衝する作用がある。)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 慢性腎臓病患者における血管石灰化と亜鉛 |
| 2. 発表標題 慢性腎臓病患者における血管石灰化と亜鉛 |
| 3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|