

Title	Impact of Lowering Dialysate Calcium Concentration on Serum Bone Turnover Markers in Hemodialysis Patients
Author(s)	濱野, 高行
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46167">https://hdl.handle.net/11094/46167</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名 濱 野 高 行

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 19707 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 17 年 4 月 28 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科情報伝達医学専攻

学 位 論 文 名 Impact of Lowering Dialysate Calcium Concentration on Serum Bone Turnover Markers in Hemodialysis Patients  
(透析液 Ca 濃度低下がもたらす血液透析患者の骨代謝マーカーへの影響)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 堀 正二

(副査)

教 授 吉川 秀樹 教 授 大菌 恵一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

心血管合併症は透析患者のもっとも大きな死因であり、高 P 血症のみならず、血清 Ca 濃度が高いほど、さらに Ca 負荷量が多いほど、その risk が増大することが判明してきている。さらに透析患者において iPTH の低い低回転骨は年々糖尿病、高齢者透析患者の増加とともに増えている。低回転骨では骨の Ca 緩衝能の低下により、高回転骨では骨からの Ca、P の遊離により血管石灰化が惹起されると考えられている。近年、血管石灰化抑制の観点から、欧米の K/DOQI Clinical Practice Guidelines では透析液 Ca 濃度 (D-Ca) は 2.5 mEq/L が推奨されている。しかし依然日本では 3.0 mEq/L を用いる施設が多く、D-Ca を下げることは Ca の negative balance による骨の脱灰をいたずらに招くという根強い反対意見もある。そこで D-Ca を一律 3.0 から 2.5 mEq/L に下げることによる骨リモデリングへの影響を、骨代謝マーカーを用いて調べ骨回転の経時的変化を追う。

#### [ 方 法 ]

血液透析患者約 100 名の施設において透析液中央供給システムで一律 D-Ca を 3.0 から 2.5 mEq/L に変更した。変更前 1 ヶ月から変更後 1 ヶ月までは活性型 vitamin D (VD) と炭酸 Ca などの P 吸着剤を変更せず、その後調整した。骨リモデリングに及ぼす影響を以下の採血項目により、8 ヶ月間 (変更前 1 ヶ月の観察期間の後、変更後 7 ヶ月間) follow した。研究開始時の iPTH (pg/ml) で患者を 3 群 (A 群 ; iPTH < 100、B 群 ; 100 < iPTH < 300、C 群 ; 300 < iPTH) に分け解析した。

#### 採血項目

副甲状腺ホルモン intact PTH (iPTH) 骨形成マーカー intact osteocalcin (OC)、骨型 ALP (BAP) 骨吸収マーカー血清 NTx (I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド) ICTP (I 型コラーゲン-C-テロペプチド)

#### [ 結 果 ]

介入前の data 解析では、男性群、女性群 (すべて閉経後女性) とともに NTx は iPTH、OC と有意な正の相関が認

められた（傾きは女性群が急勾配で、さらに両群の血清 estradiol 値の逆数に比例した）。ROC 曲線の解析から NTx の cut off 値を 165 nmolBCE/l とすると、高回転骨 (iPTH>200 pg/ml、BAP>20 U/L) の判別に関して感度 81.3%、特異度 89.3%であった。ROC 曲線上での NTx の Area Under the Curve (AUC) は、0.892 で CAP/CIP、OC、ICTP のそれより大きかった。これより透析患者でも血清 NTx は骨吸収マーカーとして使いうる事が示唆された。これは副甲状腺摘除術後の急激な NTx の経時変化からも示唆された。介入後、A 群では VD を増量しない結果、iPTH は上昇した。透析液変更 1 カ月後血清 NTx は上昇し、骨形成マーカー OC は時相が遅れて 3 カ月後に上昇し低回転骨の改善を見た。以降 NTx は一定値となり上昇しなかった。B 群では一過性に NTx と OC は上昇をみるも、PTH に有意な変化はなかった。C 群では D-Ca を下げることで高 Ca 血症を併発せずに VD を増量できた結果、血清 NTx と iPTH は減少した。一方どの群においても ICTP は経過中全く変化しなかった。全体では補正 Ca 濃度は 9.4 から 9.2 mg/dl へ徐々に低下した。変更後 1 ヶ月にて全体では血清 P は  $5.4 \pm 1.6$  から  $6.1 \pm 1.6$  mg/dl へと急上昇し、NTx は約 1.5 倍となった。しかし両者の変動は共に 4 ヶ月後に parallel に変更前の値に復した。このことより骨の脱灰は VD、炭酸 Ca 投与量を調整すれば一過性であることが示唆された。

#### [ 総 括 ]

透析液 Ca 濃度 2.5 mEq/L と適切な VD と炭酸 Ca の投与は腎性骨異常栄養症の管理をより容易にし、さらに血清 Ca 濃度の低下と Ca 負荷量の減少は血管石灰化抑制の観点からも理想的と考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

透析患者の死因の第一位は心血管系合併症であり、血清リン値のみならず、高い血清カルシウム (Ca) や Ca 負荷自体がその risk であることが近年示され、血管石灰化抑制の観点から欧米 guideline では、透析液 Ca 濃度 (D-Ca) の推奨濃度は 2.5 mEq/L となっている。しかし、日本においてははまだ 3.0 mEq/L の D-Ca の施設が多い。申請者は、患者数 100 名の透析施設で、中央透析液供給システムで、一律に D-Ca を 3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L に低下させ、骨リモデリングへの影響を前向きに 8 ヶ月間観察した。変更前 1 ヶ月から変更後 1 ヶ月までは vitamin D (VD) と炭酸 Ca などの P 吸着剤を変更せず、その後調整した。研究開始時の iPTH (pg/ml) で患者を 3 群 (A 群; iPTH<100、B 群;  $100 < iPTH < 300$ 、C 群;  $300 < iPTH$ ) に分け解析した。A 群では VD を増量しない結果、iPTH は上昇した。骨吸収マーカー血清 NTx 上昇後、3 カ月後に骨形成マーカー Osteocalcin (OC) が上昇し低回転骨の改善が示唆された。以降 NTx は一定値となり上昇しなかった。B 群では一過性に NTx と OC は上昇をみるも、PTH に有意な変化はなかった。高回転骨が疑われる C 群では D-Ca を下げることで高 Ca 血症を併発せずに VD を増量できた結果、血清 NTx と iPTH は減少した。全体では補正 Ca 濃度は 9.4 から 9.2 mg/dl へ徐々に低下した。変更後 1 ヶ月後急激に血清 P は  $5.4 \pm 1.6$  から  $6.1 \pm 1.6$  mg/dl へ上昇し、NTx は約 1.5 倍となった。しかし両者の変動は共に 4 ヶ月後に変更前に復した。このことより骨の脱灰は VD、炭酸 Ca を調整すれば一過性であることが示唆された。低回転骨は Ca 緩衝能が低い故に、また高回転骨は骨からの Ca や P の遊離により、血管石灰化を招くと考えられており、骨回転の改善と、血清 Ca 濃度を減じる 2.5 mEq/L の導入が、骨代謝のみならず、血管石灰化をも改善させる可能性を申請者は示した。この研究が日本の透析界へ与える影響は大きく、学位の授与に値すると考えられる。