

Title	Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients
Author(s)	富田, 弘道
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49989
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【50】

氏 名	とみ だ こう どう 富 田 弘 道
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	第 2 2 7 5 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients (血清 25-hydroxyvitamin D は非糖尿病保存期腎不全患者において、1-84 PTH と骨塩量に対する独立した決定因子である)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 楽 木 宏 実 (副査) 教 授 大 菌 恵 一 教 授 吉 川 秀 樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

25-hydroxyvitamin D (25D)はcalcitriolの前駆体であるが、それ自体は生理活性を持たず、単なる栄養の指標と考えられてきた。しかしながら、腎機能正常の一般人でも25D濃度とintact PTH (iPTH) 濃度の間に負の相関があることがわかり、Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)ガイドラインでもiPTH が管理目標を超えている患者に対しては、25D が不足していればまず補充することを推奨している。最近の報告では骨芽細胞や副甲状腺細胞での

局所のvitamin D 合成系の存在が示され、その重要性が再認識されている。本研究では透析前の保存期腎不全患者における25Dの充足状態がPTHや骨密度に与える影響を調べ

1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol)の影響と比較した。

〔 方法ならびに成績 〕

対象は大阪大学医学部附属病院と大阪府立急性期・総合医療センターに通院中の非糖尿病のchronic kidney disease (CKD) 患者325名(男性210名)。ステロイド、カルシウム含有製剤、ビタミンD製剤、ビスホスホネート、重炭酸ナトリウム、エストロゲン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーターの使用歴のある患者、原発性副甲状腺機能亢進症、肝硬変の患者は除外した。

通常の血液検査(Cr, Ca, P, Alb)などに加え、骨型アルカリホスファターゼ(bone specific alkaline phosphatase: BAP),25D, calcitriol、1-84 PTH、腎機能に影響されない全長のFGF-23を測定した。推定糸球体濾過率(eGFR)は日本人用MDRD式で算出した。

これらの変数と採血した季節(25D濃度に影響するため)を独立変数として用い、1-84 PTH、第2-4腰椎(LS)と大腿骨頸部(FN)の骨密度(Z-score)に対する独立した関連因子を重回帰分析により調べた。

患者のうちCKD stage3, 4, 5がそれぞれ143,133,49名で、25D濃度はCKD stageが変わっても有意な変化を示さなかった。単変量解析では、25Dは1-84 PTH (p=0.0073, r=0.16) だけでなく、BAP (p=0.0011, r=0.19)とも負の関係を示した。

1-84 PTHに対する重回帰分析の結果、FGF-23を含まないモデルでは25D, Ca, eGFRは有意な負の関係があり、calcitriolとPは有意な正の関係があった。このモデルにFGF-23を加えると、FGF-23が有意な正の因子として残り、Pは有意な因子ではなくなった。他の因子や全体の決定係数(R²)は実質的に変化しなかった。

骨密度のZ-scoreは、FNではCKD stage の進行とともに統計的に有意に低下したが、LSではその傾向はなかった。また、K/DOQIガイドラインのCa, P, iPTHの管理目標達成数との関係で見ると、より多く達成している患者でZ-scoreが高い傾向にあった。骨密度Z-scoreに対する重回帰分析では、LS、FNとも25DとBMIが正の、BAPが負の因子であった。しかしcalcitriolは有意な因子ではなかった。eGFRはFNでのみ有意な正の因子であった。興味深いことに、BAPは有意な決定因子だったが1-84 PTHは違った。そこで、BAP に対して、性別で層別化して重回帰分析を行ったところ、男性では1-84 PTH だけが有意な正の因子であったが、女性では1-84 PTH と閉経後であることが正の因子であった。つまりBAPには閉経の影響も反映されていたが、1-84PTHには反映されていなかった。また腎機能の低下に伴いBAP/(1-84 PTH) 比が低下した。このことは1-84 PTHの骨回転に及ぼす影響が腎機能の低下とともに弱くなる、即ち腎不全に伴う骨のPTH抵抗性の存在を示唆した。また1-84 PTH は腎不全に伴うカルシウム、リン代謝異常の影響も受けており、これらのことが1-84 PTHではなく、BAPが骨塩量の有意な決定因子として残った要因と考えられた。

〔 総 括 〕

二次性副甲状腺機能亢進症と骨密度の観点から、非糖尿病CKD患者における25D 充足状態の重要性を示した。非糖尿病CKD患者の保存期における副甲状腺機能・骨代謝の状態を推定する因子

としてはcalcitriolより25Dが適すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]は、活性型ビタミンDの前駆体であるが、自身は生理活性を持たず、単なる栄養の指標と認識されていた。本研究は近年急速に知見が集積しつつあるchronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD) において、今まで重要視されていなかった 25(OH)Dの意義に焦点を当てている。

腎不全に伴うカルシウム・リン代謝の異常は、二次性副甲状腺機能亢進症や、骨密度低下に伴う骨折、血管石灰化に伴う心血管イベント発症率の上昇、更には死亡率上昇につながる。これらを包括的に扱う概念が CKD-MBD である。以前から活性型ビタミンD が副甲状腺ホルモンを低下させ、骨の健康維持に重要な役割を果たしていることは知られていた。本研究は非糖尿病保存期腎不全患者において、25(OH)Dの充足状態が、副甲状腺ホルモンのコントロールと骨密度の維持に関係があることを示している。本研究は博士 (医学) の学位授与に値する。