

Title	The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients
Author(s)	田中, 啓隆
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54164
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	たなか ひろ 隆
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 23642 号
学位授与年月日	平成22年3月23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	The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients (保存期腎不全患者における糖尿病のビタミンD代謝への影響)
論文審査委員	(主査) 教授 柴木 宏実 (副査) 教授 大藪 恵一 教授 下村伊一郎

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

KDIGOより発表されたChronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD)は慢性腎不全(CKD)患者におけるミネラル代謝異常へのアプローチの新しい概念であり、異所性石灰化、腎性骨異常症、血液検査データ異常の3つの要素を含む。糖尿病は腎不全保存期より異所性石灰化の一分症である血管石灰化を増悪させ、透析患者でparathyroid hormone (PTH)の分泌を抑制し骨代謝に影響を与える。一方で腎不全でない患者において糖尿病が骨回転を低下させ骨代謝を障害することや骨折のriskを上昇させることも知られている。しかし、糖尿病が保存期腎不全患者における骨、ミネラル代謝に与える影響は明確になっておらず、それらに深く関与するビタミンD代謝に与える影響も明らかにされていない。また、低25-hydroxyvitamin D(25D)血症や低calcitriol血症が血管内皮機能の低下に関連することや、透析導入時における25Dの低値が生命予後と関わる事が報告されており、糖尿病が腎不全保存期におけるビタミンD代謝に及ぼす影響を検討することの意義は大きいと考えた。そのため今回我々は保存期腎不全患者における糖尿病のビタミンDや骨、ミネラル代謝に及ぼす影響に対する検討を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

我々は保存期腎不全患者の多施設横断的研究のコホートであるOsaka Vitamin D study in patients with CKD (OVIDS-CKD)よりbisphosphonateやestrogen、raloxifeneなど骨代謝に影響を与える薬剤を投与されていない602例を抽出し、性・年齢・eGFRをマッチさせた各々112例の糖尿病群と非糖尿病群を作成し、群間で血清カルシウム(Ca)、血清リン(P)などの生化学的マーカーを比較した。またPTH、fibroblast growth factor-23 (FGF-23)などの骨・ミネラル代謝に影響するリン利尿ホルモンや、同じく骨・ミネラル代謝に影響するcalcitriol、そしてその基質である25Dに関しても比較検討した。さらに必要に応じて総数602例を用いた多変量解析も併せて行い、糖尿病の影響の検討を行った。

検討の結果、非糖尿病群に対し糖尿病群では補正Ca、Pともに腎機能にかかわらず有意に高値であった。一方で25Dは非糖尿病群では腎機能が低下しても一定であったのに対し、糖尿病群においてのみ腎機能の低下に伴って低下した(interaction $P < 0.05$)。糖尿病群で尿蛋白量が有意に多かったため、25Dに関して多変量解析を行ったが、尿蛋白量を説明変数に加えても糖尿病は25D低値の独立した因子であった。またもう一つのリン利尿ホルモンであるFGF-23においても両群間に有意差はなく、CKD stageが早期の段階では糖尿病群でより低値となる傾向にあった。FGF-23に関して多変量解析で検討した結果、糖尿病とFGF-23の間に有意な負の相関が認められた。Calcitriolに関しては両群ともに腎

障害が進行するにつれ低下する傾向にあったが、糖尿病群で有意に、より低値となった。Calcitriolに関して多変量解析を行ったところDMは有意な独立した因子であったが、25Dをモデルに組み込むとその有意性は消失し、25Dが有意な因子となった。また、calcitriolの低値にもかかわらずPTHは群間で有意差を認めなかった。

〔 総 括 〕

糖尿病群では非糖尿病群に比し腎機能の悪化とともに25Dが有意に低下していた。25Dの低下はcalcitriolの低下とも関連していた。また糖尿病群では補正Ca、Pともに非糖尿病群より高値であるにも関わらずPTH、FGF-23に群間で有意差は認めなかった。糖尿病はFGF-23低値の独立した因子でもあり、糖尿病が骨細胞に影響を及ぼすと考えられた。以上より糖尿病は保存期腎不全においてビタミンD代謝に影響を及ぼすとともに、副甲状腺や骨細胞に影響し骨・ミネラル代謝に影響を与える事が示唆された。

論文審査の結果の要旨

糖尿病が腎不全保存期のビタミンDや骨、ミネラル代謝に与える影響は明確になっていない。田中らは保存期腎不全患者のコホートより骨代謝に影響する薬剤投与歴のない602例を抽出し、性・年齢・eGFRをマッチさせた各々112例の糖尿病群と非糖尿病群を作成し、群間の比較と総数を用いた多変量解析を行った。

比較の結果、糖尿病群では補正カルシウムやリンは有意に高値であり、25-hydroxyvitamin Dは、糖尿病群においてのみ腎機能の低下に伴って低下した。calcitriolは両群とも低下を認めたが、糖尿病群で有意により低下した。これらの結果に関わらずリン利尿ホルモンであるPTHとFGF-23に有意差は認めなかった。多変量解析でも糖尿病の有意性は確認され、糖尿病は保存期腎不全において副甲状腺や骨細胞に影響しビタミンDや骨、ミネラル代謝に影響を与える事が示唆された。本研究は博士(医学)の授与に値する。