

201024204A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Calciphylaxis の診断・治療に関わる調査・研究
平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 林 松彦

平成 23 年 (2011 年) 5 月

目次

総括研究報告書

Calciphylaxis の診断・治療に関わる調査・研究	1
-------------------------------------	---

林 松彦

分担研究報告書

1. SIP の血管石灰化における役割の検討	5
------------------------------	---

細谷龍男

2. 血液透析患者の脳内動脈石灰化に関する研究	7
-------------------------------	---

秋葉 隆

3. 結節性過形成をともなう副甲状腺機能亢進症の内科的治療	12
-------------------------------------	----

深川 雅史

4. 血液透析患者における大動脈石灰化と骨密度の関連	14
----------------------------------	----

重松 隆

5. PD+HD 併用療法の Ca-IP 代謝ならびに血管石灰化に及ぼす影響	18
--	----

中元 秀友

6. 剖検にみる慢性腎臓病(CKD)患者の冠動脈石灰化についての組織学的検討	21
--	----

川村 哲也

7. Calciphylaxis の皮膚病理組織像についての文献的考察	24
---	----

橋口 明典

8. Calciphylaxis の皮膚症状と病理組織像	26
------------------------------------	----

田中 勝

添付資料 1 レジストリー登録フォーム	28
---------------------------	----

添付資料 2 二次性副甲状腺機能亢進症治療指針作成のための臨床研究実施計画書	29
--	----

添付資料 3 ワルファリン投与状況全国調査用紙	33
-------------------------------	----

添付資料 4 Calciphylaxis 発症危険因子としてのワルファリン服用と calciphylaxis 新規発症、合併症発症についての、前向き症例対照研究計画書	35
---	----

添付資料 5 症例対照研究臨床データ	41
--------------------------	----

研究成果の刊行に関する一覧表	52
----------------------	----

主要刊行物	55
-------------	----

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

Calciphylaxis の診断・治療に関わる調査・研究

研究代表者 林 松彦 慶應義塾大学医学部教授

研究要旨

Calciphylaxis は、慢性血液透析患者を中心として生じる多発性皮膚潰瘍を主病巣とする難治性疾患であり、敗血症などにより、死亡率は50%を越えると報告されている。本研究は、本疾患の診断と治療についての調査・研究を目的として実施された。その発症状況を検討するために Calciphylaxis レジストリーを作成し、症例登録を進めている。Calciphylaxis の原因となる血管石灰化に密接な関係を持つ二次性副甲状腺機能亢進症の治療法について前向き観察研究を立案、倫理委員会審査を経て実施中である。平成 21 年度の研究結果に対して対照例のデータを収集し、症例対照研究を行った結果、ワルファリン内服が、極めて強い calciphylaxis 発症の危険因子であることから、投与状況の調査を行った。現時点で、1000 施設を越える回答があり、対象症例 78443 例中、5831 例がワルファリン服用中であり、その内、出血性合併症の既往がある症例が 5.4%であることが判明した。さらに、この調査で参加の意思が示されたワルファリン服用中の症例がある施設との共同研究として、症例対照研究を実施した。その結果、服用症例 357 例と、対照例 673 例が登録されている。基礎研究として、当初計画に沿って、培養細胞、モデル動物を用いて、血管石灰化から calciphylaxis にいたる機序について検討を行い、培養細胞においては、高リン培地による石灰沈着を LPS が促進することが示された。今後、慢性炎症、活性酸素がその発症に重要な役割を果たす可能性を明らかとして研究進行中である。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設
における職名

細谷 龍男 東京慈恵会医科大学教授
秋 葉 隆 東京女子医科大学教授
中元 秀友 埼玉医科大学教授
梅澤 明弘 国立成育医療センター研究
所・幹細胞生物学部長
重松 隆 和歌山県立医科大学教授
深川 雅史 東海大学医学部教授
川村 哲也 東京慈恵会医科大学准教授
田中 勝 東京女子医科大学東医療セン
ター皮膚科教授
杉野 吉則 慶應義塾大学医学部予防医学
センター教授

橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学助
教
佐藤 裕史 慶應義塾大学医学部教授
板井 昭子 株式会社医薬分子設計研究所
代表取締役
菅野 義彦 慶應義塾大学医学部血液浄化
・透析センター専任講師
吉田 理 慶應義塾大学医学部血液浄化・
透析センター助教

A. 研究目的

Calciphylaxis は、慢性血液透析患者を中
心として発症する、皮膚の多発性・難治性
潰瘍を主病変とする疾患であり、皮膚潰瘍

への細菌感染から敗血症などを併発して、死亡率は 50%を越えることが報告されている。本邦では、これまで、症例報告が年に数例散見される程度であり、診断基準もなく、糖尿病、動脈硬化症などの血管障害による病変との鑑別が困難であったが、平成 21 年度難治性疾患克服研究事業として、初めて全国調査が実施され、その発症率は諸外国に比べて著しく低いことが示され、収集された臨床情報から、診断規準案が策定された。しかし、その発症要因、治療法は依然として明らかではなく、その予防・治療法の確立のための臨床研究計画を立案することを目的として本研究が実施されている。

B. 方法

① Calciphylaxis レジストリーによる症例データ収集

平成 21 年度の難治性疾患克服研究事業により、calciphylaxis 診断規準案を作成したが、その診断規準の妥当性、同疾患の治療法と予後については前向き検討が必要である。そこで、平成 22 年度以降に発症する calciphylaxis 症例の調査を行うために、研究計画を慶應義塾大学医学部倫理委員会に提出し、その承認を経て、レジストリーを作成した。具体的には、慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センターのホームページ内にレジストリーを設け、日本透析医学会評議員に開設通知を送付した。また、関連学会学術集会等で、calciphylaxis の症例報告が行われた場合には、発表者に登録の依頼を個別に行った。レジストリー登録フォームは資料 1 として添付した。

② 二次性副甲状腺機能亢進症治療指針作成のための臨床研究

Calciphylaxis の基礎病変である血管中膜石灰化に関与するカルシウム・リン代謝異常、二次性副甲状腺機能亢進症治療についての、最適な治療法決定のために、前向き観察研究を立案し実施した。平成 22 年度の予備研究により、血管石灰化の指標としての手・足

レントゲンを用いた石灰化変化の客観的評価を行うための手法としてアルミステップを撮影時に置くことにより、再現性をもって石灰化を評価できることが示唆されたことから、本年度はその作成を先ず行った。次いで、資料 2 に添付した内容の研究を慶應義塾大学医学部倫理委員会に提出し、その承認を経て、平成 23 年 3 月に、研究代表者ならびに研究分担者の関連透析施設にアルミステップと、研究計画書を配布して研究を開始した。

③ Calciphylaxis 発症危険因子としてのワルファリン服用と calciphylaxis 新規発症、合併症発症についての、前向き症例対照研究

平成 22 年度に行われた全国調査を基として、症例対照研究を行った。全国から集められた calciphylaxis 症例の組織所見、臨床経過から、当研究班が作成した診断規準に基づき確実例とされた 28 例の各症例に対して、透析歴と年齢を適合させた各 2 症例の臨床データを全国の協力施設より収集し、発症の危険因子について統計解析を行った。

上記の症例対照研究の結果ワルファリン内服が calciphylaxis 発症の危険因子として同定されたことから、ワルファリン内服症例における calciphylaxis 発症、その他の合併症発症を endpoint とする前向き観察研究を行った。先ず、資料 3 に添付したワルファリン投与状況の全国調査を、日本透析医学会所属透析施設を対象として行った。この全国調査に際して、前向き観察研究参加の意思を質問した。同時に、慶應義塾大学医学部倫理委員会に当研究の審査を申請し、承認を得た。その後予備調査で、参加意思を示した施設に資料 4 に添付した研究計画、症例登録シートを送付した。

④ 培養血管平滑筋細胞 (VSMC) を用いた検討

高リン濃度培地で誘導される VSMC の石灰沈着の機序を検討するために、高リン濃

度環境で VSMC を培養し、NFAT、NFκB 活性化の役割を NFAT 阻害薬である ciclosporin、NFκB 活性化阻害薬 IMD-0354 の各薬剤の効果と、LPS、TNF-α による石灰化促進効果の相互作用を検討した。石灰化の指標は、細胞内カルシウム含有量により測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針に準じて施行され、慶應義塾大学医学部倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

① Calciphylaxis レジストリーによる症例データ収集

全国で平成 22 年度内に関連学会で症例報告された施設に症例登録の依頼を行った。現時点で、4 例について、各施設の倫理委員会審議中である。

② 二次性副甲状腺機能亢進症治療指針作成のための臨床研究

資料 2 に示した前向き観察研究を実施中である。現在 12 施設が参加の意思を示し、各施設で、初年度の検査を試行中である。

③ Calciphylaxis 発症危険因子としてのワルファリン服用と calciphylaxis 新規発症、合併症発症についての、前向き症例対照研究

Calciphylaxis 確実例 28 例に対して、透析歴、年齢を適合させた 56 例の対照例臨床成績が収集された (資料 5)。

	対照例	症例
性別	男 30, 女 22	男 12, 女 16
年齢 (年)	58.4 ± 11.1	58.4 ± 10.9
ワルファリン内服	58 例中 4 例	22 例中 10 例 (不明 6 例)
血清アルブミン (g/dl)	3.9 ± 0.3	3.2 ± 0.7
補正血清カルシウム濃度 (mg/dl)	9.3 ± 0.7	10.0 ± 1.0
血清リン濃度 (mg/dl)	5.7 ± 1.2	5.7 ± 2.6
iPTH (pg/ml)	246 ± 166	310 ± 358
ALP (IU/L)	254 ± 133	307 ± 138
糖尿病腎症	56 例中 18 例	28 例中 11 例

これらのデータを基に、単ロジスティック解析により検討した結果を以下の表に示す。

	P 値	尤度比	95% 信頼域
女性	0.124	2.06	0.82-5.28
ワルファリン内服	0.0004	10.8	2.9-40.5
血清アルブミン (1g/dl 減少毎)	0.0001	19.8	4.4-89.5
補正カルシウム (1mg/dl 増加毎)	0.0008	3.20	1.63-6.30
IP	0.888	1.02	0.78-1.33
iPTH	0.312	1.00	1.00-1.00
ALP	0.117	1.00	1.00-1.00
糖尿病腎症	0.517	1.37	0.53-3.51

以上のように、ワルファリン内服、血清アルブミン濃度低下、補正血清カルシウム濃度上昇が有意の危険因子として同定された、さらに多変量ロジスティック解析においては、ワルファリン内服と、血清アルブミン濃度の低下が危険因子として残り、両者が calciphylaxis 危険因子として同定された。

症例対照研究の結果、ワルファリン内服が calciphylaxis 発症の危険因子として同定されたことからワルファリン内服に関する全国調査を行った。その結果、1182 施設から回答があり、これらの施設に通院中の症例 78443 例中、5831 例がワルファリン服用中であり、出血性合併症の既往がある症例が 5.4% であることが判明した。また、この調査で参加の意思が示された施設に前向き観察研究の依頼を行い、以下のように症例登録がなされた。

	ワルファリン服用群	対照群
症例数	357	673
性別	男 249、女 108	男 416、女 255、不明 2
年齢 (歳)	68.6 ± 10.7	66.8 ± 11.2
透析歴 (月)	124.5 ± 114.1	119.6 ± 112.4
糖尿病腎症	101	211
CVD 既往有	182	182

登録時のデータから、ワルファリン服用群では有意に男性が多く、CVDの既往も有意に多いことが示されている。また、出血性の合併症の既往もワルファリン服用群で有意に多いことが明らかとなっている。現在、各施設において経過観察中である。

④ 培養血管平滑筋細胞 (VSMC) を用いた検討

ヒト培養血管平滑筋細胞 (VSMC) を通常培地、高リン培地 (3.6 mg/dl)、高カルシウム培地 (3.6mg/dl) で培養し、さらに各々に、TNF- α 3 ng/ml、LPS 500ng/ml、IL-6 10 ng/ml、を添加して、細胞内カルシウム含有量を検討した。その結果、TNF- α 、LPS の添加は高リン、高カルシウム、各々の培地でさらに細胞内カルシウム含有量を増加させた。一方、IL-6 は有意の変化を示さなかった。これらの各条件において NF κ B 阻害薬、NFAT 阻害薬を各々添加したが、細胞内カルシウム含有量は有意の変化を示さなかった。

D. 考察

これまでの欧米の報告では、性差、原疾患、ワルファリン、血清カルシウム値、副甲状腺ホルモン値などが、calciphylaxis 発症の危険因子として挙げられていたが、本研究からは、ワルファリン服用と、血清アルブミン濃度が有意の危険因子として同定された。そこで、ワルファリン内服状況の調査と、前向き観察研究を行い、あるいは実施中であるが、ワルファリン内服症例は出

血性の合併症が多い可能性があり、来年度における観察研究終了結果が待たれる。一方、培養血管平滑筋細胞を用いた検討では、LPS が石灰化刺激因子として同定され、透析液中に含まれる LPS の除去が、血管石灰化予防に重要であることが示唆された。今後、その他の観察研究、レジストリーの成果が待たれる。

E. 結論

Calciphylaxis 発症にはワルファリン内服と、低栄養が重要な役割を果たすことが示唆された。特に透析患者のワルファリン内服について、その有用性を今後検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中。

2. 学会発表

第55回日本透析医学会学術集会にて口演発表 (2010年6月、神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究課題：Calciphylaxisの診断・治療に関わる調査・研究
S1Pの血管石灰化における役割の検討
研究分担者 細谷龍男

研究要旨

Calciphylaxisは、透析患者における血管石灰化の病型の一つである。その病態の形成には骨回転の関与が想定されている。

脂質メディエーターであるスフィンゴシン1リン酸（shingosine-1-phosphate：S1P）は破骨細胞前駆細胞の遊走を制御していることが明らかになった。しかも、このS1Pは血管ペリサイトの安定性にも寄与することが知られている。我々は「S1Pが血管石灰化と骨回転の関連に重要な役割を演じている」という仮説を立案し、Liquid Chromatograph Mass Spectrometer (LC/MS) でS1Pを測定する系を確立した。

先ず、34名の透析患者における血清S1P値を測定し、患者群にカルシウム受容体アゴニストであるシナカルセト塩酸塩を投与すると骨回転の是正に伴い、全例においてS1P濃度の低下を認めた。すなわち、血清S1P値がヒトにおいても骨回転と連動した挙動を呈することが想定された。

そこで、今回、保存期腎不全患者を対象に血清S1P値が、腎機能、血管石灰化あるいは心血管合併症の合併と関連するかを検討した。117例の保存期腎不全患者では腎機能低下とともに血清S1P値は低下し、心血管合併症の存在と関連していた。従って、S1Pは腎機能低下状態での血管病変と骨回転を結ぶ可能性のある分子であることが明らかになった。

A. 研究目的

Calciphylaxisは、透析患者における血管石灰化の病型の一つである。その発症には核内kBリガンドの可溶性受容体 activator：RANKLが破骨細胞の分化と骨吸収を誘導し、心血管合併症を呈する機序と類似の病態が想定されている（Endocrinology 142:4047,2001）。S1Pは多彩な生理活性を有するが、ヒトにおいてRANKLを調整し、骨回転を制御することが報告されている（Ishii. M. Nature 458 2009）。また、S1Pは血管のS1Pは血管ペリサイトの安定性にも寄与することが知られている。

しかしながら、ヒトにおける血管石灰化及び骨回転との関連性を示した検討は無い。我々は、透析患者における血管石灰化と骨回転に着目し、その病態で重要な役割を演じていると想定されるS1Pの挙動を検討し

た。

先ず、S1Pの測定系を確立させ、血管石灰化におけるS1Pの関与を評価した。さらに、シナカルセト塩酸塩を用い、透析患者における骨回転を是正した条件下で、血清S1P値の変化を測定した。

さらに、保存期腎不全患者を対象に血清S1P値が、腎機能、血管石灰化あるいは心血管合併症の合併と関連するかを検討した。

B. 研究方法

Positive ion ESI LC-MS/MS analysisにてS1Pの測定系を確立後、血液透析患者34名の患者血清のS1P値を測定する。

その後、この患者群にシナカルセト塩酸塩を投与して、投与前後の各種臨床データとS1P値を測定する。

117例の保存期腎不全患者を対象に血清S1P値が、腎機能、血管石灰化あるいは心血管合併症の合併と関連するかを検討した。

(倫理面への配慮)

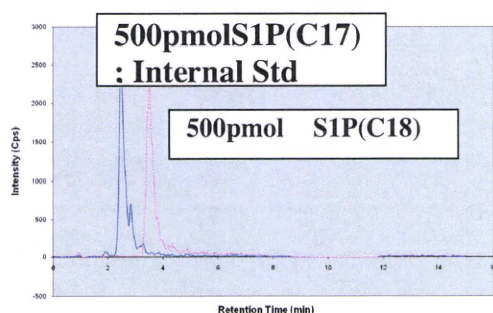
尚、本研究は、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に順じて施行され、東京慈恵会医科大学の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

S1Pの測定系の確立(研究結果1)

我々は、LC-MS/MSを用い、測定系を確立した。

以下に患者血清と健常人の血清のチャートを示す。



血液透析患者 34名の患者血清のS1P値(研究結果2)

変数	推定値	標準誤差	t	p
Male=1	-14.5	36.0	-0.40	0.69
Age	1.6	1.1	1.47	0.14
eGFR	0.3	0.7	0.46	0.65
BMI	-10.6	3.9	-2.74	0.01
DM=1	13.7	32.6	0.42	0.68
CVD=1	-85.2	35.0	-2.44	0.02
Hb	5.8	9.5	0.61	0.54
高感度 CRP ng/mL	0.0	0.0	-1.18	0.24

total adjust R^2 0.20, $P < 0.01$

対象患者は男性28例、女性6例、平均透析歴156.9月)であった。シナカルセット塩酸塩を24週投与しS1Pを測定した。血清S1Pは平均で897.5pmol/mLから259.1 pmol/mLに有意に低下した($P < 0.01$)。同時に血清iPTH、血清Ca、血清P値も有意に低下した。さらに

TRAP5bも低下した。

また、保存期腎不全患者を対象に血清S1P値が、腎機能、血管石灰化あるいは心血管合併症の合併と関連するかを検討した。腎機能(eGFR)と有意な負の相関を示した(Spearman $\rho = -0.33$, $P < 0.001$)。さらに下表のようにBMIおよび心血管合併症と独立した負の相関を呈した。(研究結果3)。

D. 考察

S1Pは破骨細胞前駆細胞の遊走を制御していることが明らかとなっているが(Ishii. M. Nature 458 2009)、今回の結果と結び付けるには更なる検討が必要である。しかし、ヒトにおいて骨回転を抑制することが、血清S1P値に影響を与える可能性がある。

しかも、保存期腎不全患者において血清S1P値が腎機能(eGFR)と有意な負の相関を示した(Spearman $\rho = -0.33$, $P < 0.001$)。さらにBMIおよび心血管合併症と独立した負の相関を呈した。このことは、腎機能低下状態で血清S1P値が低下し、BMI増加および心血管合併症を惹起するという仮説を想起させる。また、腎機能低下が血清S1P値を低下させているとすれば、骨回転が亢進し、そのために血管の石灰化ひいてはCalciphylaxisを惹起することも想定できる。しかし、このことに関しては現段階では全く不明であり、さらなる検討が必要であると思料する。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中。

2. 学会発表
投稿準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当事項なし。

2. 実用新案登録
該当事項なし。

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Calciophylaxis の診断・治療に関わる調査・研究
血液透析患者の脳内動脈石灰化に関する研究

研究分担者 秋葉 隆 東京女子医科大学教授
研究協力者 岩佐悠子 東京女子医科大学助教
大坪茂 東京女子医科大学助教
新田孝作 東京女子医科大学教授

研究要旨

脳内動脈石灰化は脳梗塞発作の独立した危険因子と報告されている。脳内動脈石灰化は血液透析患者の脳CT像では頻回に観察されているもののその分布などは詳細に検討されていなかった。一方fibroblast growth factor 23(FGF23)は鉍質代謝に関与しており血管石灰化に関連するかもしれない。我々は脳内動脈石灰化の頻度を調査し、FGF-23値との関連を血液透析患者についておこなった。維持血液透析患者107名について脳CTを撮影した。対照として43名の一般人の健康診断時のDT像を用いた。脳CTは5mmスライス厚で撮影した。血清は透析開始時に採取し、FGF-23値はenzyme-linked immunosorbent assay法で測定した。脳内動脈石灰化は今回の検討で107例の血液透析患者中94例で発見された。I血漿FGF-23値は脳内動脈石灰化有りの患者 (5868.3 ± 9441.2 pg/mL)は脳内動脈石灰化無しの患者 (4211.6 ± 8273.8 pg/mL)に比べて有意差は無いものの高値の傾向だった。70歳未満の透析患者58例では(60.9 ± 6.5 years, 87.9%)、性年齢を合わせた対照一般人43例(61.0 ± 6.2 years, 53.5%, $p=0.0003$).と比べて有意に脳内動脈石灰化の頻度が高かった。脳内動脈の部位別石灰化頻度は、70歳未満の透析患者と対照一般人での頻度は椎骨動脈 (65.5% vs. 25.6%, $p=0.0002$), 内径動脈 (62.1% vs. 18.6%, $p<0.0001$), 脳底動脈 (34.5% vs. 34.9%, ns), 前大脳動脈 (0% vs. 2.3%, ns), 中大脳動脈 (24.1% vs. 20.9%, $p=0.0203$), 後大脳動脈 (5.2% vs. 4.7%, ns)だった。この研究により一般人口より血液透析患者は脳内動脈石灰化を高頻度に有ることが明らかになった。血液透析患者が一般人口より高度に動脈石灰化を有する部位は脳内の太い動脈である内頸動脈と椎骨動脈だった。血液透析患者の血漿FGF-23値は脳内動脈石灰化のある患者で、脳内動脈石灰化のない患者より高い傾向が認められた。

A. 研究目的

脳内動脈石灰化は虚血性脳卒中の危険因子として報告されている。透析患者において、この動脈石灰化はCT画像でしばしば見られるが、その分布についてはこれまで検

討されていない。一方、fibroblast growth factor (FGF) 23はリン酸尿と1,25-dihydroxyvitamin Dの産生抑制により骨代謝に関連するが、これらの効果が血管石灰化に関与する可能性が示唆されている。

これまでに、FGF-23が透析患者血管石灰化と関連したという報告もある。本研究では、脳内動脈石灰化の頻度とFGF-23の関係を検討した。

B. 研究方法

東和病院において維持血液透析を受けている患者の107名（平均年齢 68.6 ± 10.2 ）を対象として、2009年4月から2010年3月にかけて、スライス厚5mmで頭部CTを行った。CTは64-slice MDCTスキャナーを用いた。血管石灰化は、臨床データについては知らされていない一人の放射線診断専門医により行われた。各症例において、年齢、性別、病歴、透析歴、原疾患、治療歴が記録された。末梢血を月曜日、または火曜日の透析前に採取し一般的な検査項目に加えてFGF-23、intact PTH (iPTH)を測定した。血漿分離したFGF-23測定用の検体は測定まで -80°C で保存した。血漿FGF-23は2段階ELISAキット（Kainos Laboratories、東京）により測定した。

高血圧は収縮期血圧 140mmHg 以上、かつまたは拡張期血圧 90mmHg 以上、かつまたは降圧薬服用中とした。脂質異常症は、血清コレステロール値 220mg/dl 以上、かつまたは中性脂肪 150mg/dl 以上、かつまたは抗脂質異常症薬服用中とした。

対照例として、東都クリニックにおいて健康診断目的でCT検査を受けた43名を無作為に抽出した。結果は、平均値 \pm 標準偏差で表した。統計的解析は、student t-test、カイ2乗検定、Fisher検定を用いた。

C. 研究結果

107名の透析患者中94名において脳内動脈の石灰化が認められた。典型的な症例のCT像を図に示した。

動脈石灰化の有無と、臨床データについての検討を表1に示した。補正Ca値は、石灰化有群で有意に高値であった。年齢、透析歴iPTH値なども石灰化有群で高値の傾向を認めたが有意ではなかった。血漿FGF-23値も石灰化有群でやや高い傾向を認めたが有意

ではなかった。その他、原疾患、病歴、合併症等も両群間で有意差を認めなかった。

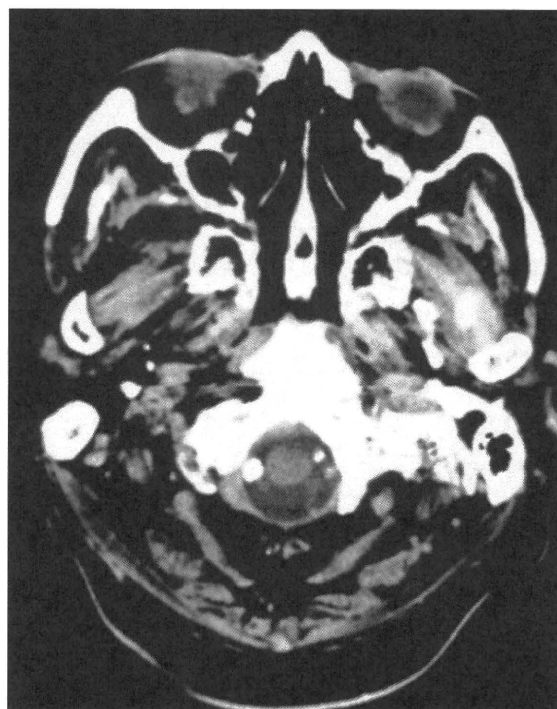


表2に対照例と70歳以下の透析患者の比較を示した。維持血液透析において、有意に脳内動脈石灰化合併率が高く、部位として、椎骨動脈、頭蓋内頸動脈、中大脳動脈に有意に石灰が多く発症することが示された。また、多発性動脈石灰化も透析患者において多いことが示された。

D. 考察

脳内動脈石灰化は、全身性の動脈硬化の良い指標であることが知られている。また、慢性腎臓病患者では、動脈硬化に基づく疾患が死亡原因の第1として挙げられている。本研究の結果、透析患者では対照例に比べ、非常に高い脳内動脈石灰化合併率を示すことが明らかとなった。一方、透析患者の中で、石灰化有群と無群で比較した場合、一般的な動脈硬化危険因子である糖尿病、脂質異常症、などに有意の差を認めなかった。また、FGF-23はリン利尿因子として報告され、腎でのビタミンD活性化を抑制することが知られており、血管石灰化との関連も示唆されている。以前の報告によれば、透析

患者の血管石灰化の独立した危険因子とされている報告もあるが、一方、明らかな差異を認めなかったとする報告もあり一定していない。本研究では、その値に石灰化有群と無群に有意の差を認めなかった。以前の報告と総合して、FGF-23は大血管の石灰化には重要な役割を果たしていないことが推察された。

E. 結論

本研究により、透析患者においては対照例に比べ、非常に高い脳内動脈石灰化合併率を示すことが明らかとなった。また、この石灰化は、頭蓋内頸動脈、椎骨動脈、中大脳動脈という比較的太い動脈に生じやすいことが初めて示された。一方、FGF-23の

関与については証明されなかった。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1) 学会発表

該当事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし

表 1. 透析患者における脳内動脈石灰化の有無と、各臨床データ

NS:有意差無

	全体	石灰化(+)	石灰化(-)	P 値
症例数	107	94	13	
年齢	68.6 ± 10.2	68.9 ± 10.0	66.1 ± 11.7	NS
透析歴 (年)	6.9 ± 6.3	7.2 ± 6.4	5.1 ± 4.9	NS
補正 Ca (mg/dl)	9.1 ± 0.6	9.2 ± 0.6	8.8 ± 0.4	0.0159
P (mg/dl)	4.6 ± 1.3	4.7 ± 1.2	4.2 ± 1.9	NS
Ca x P (mg/dl) ²	42.3 ± 12.7	43.2 ± 12.1	36.4 ± 15.7	NS
総コレステロール(mg/dl)	152.9 ± 36.5	153.6 ± 37.6	148.3 ± 27.8	NS
中性脂肪 (mg/dl)	110.0 ± 76.4	108.8 ± 79.4	118.5 ± 51.8	NS
アルブミン (g/dl)	3.6 ± 0.4	3.7 ± 0.4	3.5 ± 0.4	NS
CRP (mg/dl)	0.47 ± 0.81	0.47 ± 0.83	0.53 ± 0.63	NS
FGF 23 (pg/mL)	5667 ± 9287	5868 ± 9441	4211 ± 8273	NS
フェリチン (ng/mL)	143.3 ± 146.5	141.3 ± 145.8	158.1 ± 156.5	NS
intact PTH (pg/mL)	225.3 ± 207.0	234.1 ± 215.0	163.1 ± 125.5	NS
原疾患, n (%)				
慢性腎炎	18 (16.8)	17 (18.1)	1 (7.7)	NS
糖尿病性腎症	42 (39.3)	38 (40.4)	4 (30.8)	NS
腎硬化症	4 (3.7)	3 (3.2)	1 (7.7)	NS
多発性嚢胞腎	6 (5.6)	5 (5.3)	1 (7.7)	NS
不明、その他	37 (34.6)	31 (33.0)	6 (46.2)	NS
病歴				
高血圧 n (%)	106 (99.1)	93 (99.0)	13 (100)	NS
糖尿病 n (%)	42 (39.3)	38 (40.4)	4 (30.8)	NS
脂質異常症, n (%)	31 (29.0)	26 (57.7)	5 (38.5)	NS
心房細動, n (%)	5 (4.7)	5 (5.3)	0 (0)	NS
虚血性心疾患, n (%)	21 (19.6)	18 (19.1)	3 (23.1)	NS
脳出血 e, n (%)	7 (6.5)	7 (7.4)	0 (0)	NS
一過性脳虚血発作, n (%)	3 (2.8)	3 (3.2)	0 (0)	NS
脳梗塞 n (%)	15 (14.0)	14 (14.9)	1 (7.7)	NS
HCV 抗体陽性, n (%)	6 (5.6)	4 (4.3)	2 (15.4)	NS
ビタミン D の使用, n (%)	56 (52.3)	49 (52.1)	7 (53.8)	NS

表 2. 70 歳以下の維持血液透析症例と対照例の比較

	血液透析患者	対照例	P 値
患者数 (男/女)	58 (45/13)	43 (32/11)	NS
年齢	60.9 ± 6.5	61.0 ± 6.2	NS
脳内動脈石灰化	51 (87.9 %)	23 (53.5 %)	0.0003
石灰化頻度			
椎骨動脈	38 (65.5 %)	11 (25.6 %)	0.0002
頭蓋内頸動脈	36 (62.1 %)	8 (18.6 %)	<0.0001
脳底動脈	20 (34.5 %)	15 (34.9 %)	NS
前大脳動脈	0 (0 %)	1 (2.3 %)	NS
中大脳動脈	14 (24.1 %)	9 (20.9 %)	0.0203
後大脳動脈	3 (5.2 %)	2 (4.7 %)	NS
多発性動脈石灰化	44 (75.9 %)	12 (27.9 %)	<0.0001

Calciphylaxis の診断・治療に関わる調査・研究
結節性過形成をともなう副甲状腺機能亢進症の内科的治療

研究分担者 深川 雅史 東海大学医学部教授

研究要旨

Calciphylaxis発症の要因となる重篤な二次性副甲状腺機能亢進症を呈する血液透析患者について、異なる作用機序の薬剤であるシナカルセト塩酸塩が有効かを検討した。従来からの静注活性型ビタミン製剤が無効な、結節性過形成を有する患者においても、シナカルセト塩酸塩治療によって、PTHの抑制ならびに腫大副甲状腺の縮小が可能であった。さらに重篤で副甲状腺インターベンションの適応になるような症例の一部においてもシナカルセト塩酸塩は有効であり、治療開始後6ヶ月のPTHの値が、24ヶ月目におけるコントロール状態の予測因子になることが明らかになった。

A. 研究目的

Calciphylaxis発症の基礎にある病態の一つである結節性過形成重篤な二次性副甲状腺機能亢進症は、従来からの活性型ビタミンD静注製剤による治療には抵抗性であり、治療の継続は高カルシウム血症、高リン血症を惹起して、異所性石灰化を増悪させることが知られている。本研究は、副甲状腺ホルモン(PTH)を抑制するものの、血清カルシウム、リン濃度をむしろ低下させるシナカルセト塩酸塩が、このような重症の副甲状腺機能亢進症に対して有効であるかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1) 多施設のPTH> 300pg/mlの維持透析患者81名に対して、180 mg/dl以下を目標に、シナカルセト塩酸塩を1日25mgから100mg投与し、PTHの変化ならびに腫大腺の縮小を、超音波検査で検討した。より進行した結節性過形成を呈すると考えられる500mm³以上の腫大副甲状腺を少なくとも1腺有する群(L群)とそれ以下の腫大腺しかない群(S群)との間で比較を行った。さらに、これらのデータは、historical controlとして抽出し

た症例と比較した。

2) 東海大学病院に副甲状腺インターベンション（副甲状腺摘除術および経皮的エタノール注入療法）目的に紹介された重篤な副甲状腺機能亢進症を呈する維持透析患者64名に対して画像診断等を行った後、それまでの治療に加えて、シナカルセト塩酸塩による治療を追加し、内科的コントロールが可能かどうかを24ヶ月にわかって追跡調査し、その寄与因子を解析した。

C. 研究結果

1) これまでの研究では、静注活性型ビタミンD製剤も無効であるL群においても、S群とほぼ同等に、シナカルセト塩酸塩治療によってPTHの抑制が可能であった。また、腫大副甲状腺体積は、S群だけでなく、L群でも有意に縮小が見られた。

2) 治療開始後24ヶ月において、KDOQIガイドラインのPTH目標値(< 300 pg/ml)を達成可能かどうかは、治療開始時の腫大副甲状腺数、腫大副甲状腺体積に左右された。また、シナカルセト治療開始後6ヶ月の

PTH の値が、その後の予後の重要な判断因子であることが明らかになった。

D. 考察

高カルシウム血症，高リン血症を頻繁に呈する二次性副甲状腺機能亢進症は，**Calciphylaxis** 発症の要因となりうる病態のひとつであり，その予防と治療は重要である．重篤な副甲状腺機能亢進症では，腫大した副甲状腺が結節性過形成を呈していることが多く，構成する副甲状腺細胞のビタミン D 受容体数も少ないことから，静注活性型ビタミン D 製剤による治療に抵抗性であることが知られている．シナカルセト塩酸塩は，副甲状腺細胞のカルシウム感受容体を介して PTH 分泌を抑制し，カルシウム，リン濃度を上昇させない新しい治療薬であるが，従来の内科的治療に抵抗するような重症例にも有効であるかはわからなかった。

今回，われわれの検討で，シナカルセト塩酸塩の治療は，インターベンションの適応となるほど重篤な症例に対しても，少なくとも一時的には PTH 抑制が可能だけでなく，腫大副甲状腺の縮小効果もあることが証明された。

最近，副甲状腺摘除術を受けた透析患者の生命予後が良好であることを示唆するデータが発表されているが，手術の待機期間や手術拒否患者に対してもシナカルセト塩酸塩は有効な治療となる可能性がある．さらに今後，その機序をさらに解明できれ

ば，新しい薬剤の開発にもつながることが期待される。

E. 結論

静注活性型ビタミン D 治療に抵抗する重篤な二次性副甲状腺機能亢進症症例に対しても，副甲状腺インターベンションに踏み切る前に，6 ヶ月はシナカルセト塩酸塩治療を行う価値がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J-S, Shibuya K, Nishioka M, Hasegawa H, Kurosawa T, Fukagawa M: Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland hyperplasia regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 5: 2305-2314, 2010.

2) 学会発表

第55回日本透析医学会学術集会・総会ならびに ISN Nexus Symposium, Kyotoにて発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録

該当事項なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Calciphylaxis の診断・治療に関わる調査・研究
血液透析患者における大動脈石灰化と骨密度の関連

研究分担者 重松 隆 和歌山県立医科大学教授
研究協力者 大矢昌樹 和歌山県立医科大学助教

研究要旨

Calciphylaxisは血管石灰化を伴う重篤な病態である。この血管石灰化は比較的日常生活でも観察されるが、発症機構はまだ十分に解明されていない上、安全かつ安価で再現性の高い定量的な評価法は現在でも模索が続いている。今回、腹部CT断層撮影を用いて、血管石灰化の好発群である維持血液透析患者を対象に血管石灰化の定量化を試みた。その結果、血管12分割評価法よりも血管石灰化面積評価法が優れている事を見いだしたので報告する。

A. 研究目的

Calciphylaxisは血管の石灰化に伴い組織の虚血を来す疾患であり、末期腎不全の重篤な合併症として知られている。急速進行性に組織の潰瘍、壊死をひきおこし、極めて予後が不良な疾患である。その要因として血管石灰化が最も重要であり、血液透析患者の血管石灰化の安全かつ安価で再現性の高い定量的な評価法を検討する。

B. 研究方法

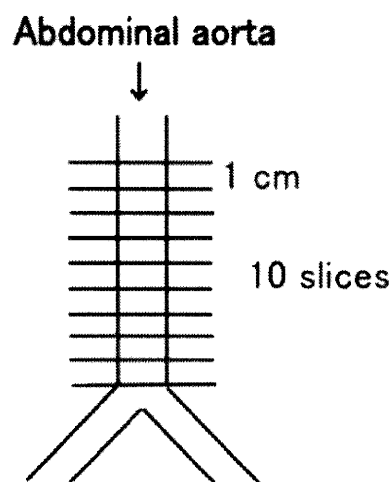
研究方法

137名の安定した状態で血液透析を施行中の末期腎不全患者（男性70名、女性67名）に対して腹部単純CT撮影を行い、腹部大動脈分岐部より上方へ10mm間隔で10の横断スライス画像を得た【図1】

1) これらの患者の10スライス画像から腹部大動脈部分を画像的に抽出し、腹部大動脈部分を円として捉え12分割を行った。この各分割部に石灰化部位があるかでインデックス化した。すなわち12分割中に3分割に血管石灰化を認めれば、3インデックスと判定した。この数値を10スライス分を合計し、Aortic Calcification Index (ACI) として、

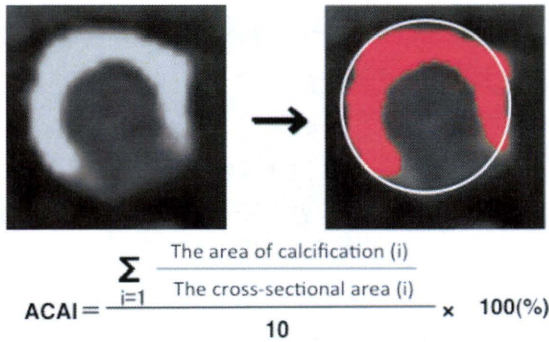
腹部大動脈の石灰化の指標とした。

図1



2) 同患者らの10スライス画像から腹部大動脈部分を画像的に抽出し、腹部大動脈部分を円として捉えた。この各円中の血管石灰化部位を画像解析ソフトウェア (NIH Image) にて面積を算出した。この血管石灰化面積の腹部大動脈部分全体面積に対する割合を%表示で算出した。この数値を10スライス分を合計し、Aortic Calcification Area Index (ACI) として、腹部大動脈の石灰化の指標とした【図2】。

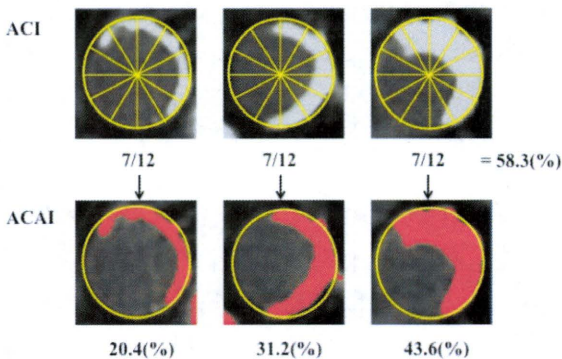
【図2】



C. 研究結果

1) 上記の Aortic Calcification Index (ACI) と Aortic Calcification Area Index (ACAI) の両者を、血管石灰化軽度群・中等度群・高度群の典型的な3症例にて、それぞれの数値として算出した【図3】。この結果、ACIでは3症例の血管石灰化の程度の差の検出はできなかった。一方、ACSIでは3症例の血管石灰化程度の差が検出できた。

図3



2) 上記の結果より、以後は全症例を ACAI 法を用いて解析した。

その結果、全137症例中まったく腹部大動脈に石灰化像を認めない症例は9名であった。ACAIはこの9名の0%から57.6%まで分布していた。このACAIの中央値の28.8%を境に、ACAI高値群と低値群の2群に分け、それぞれの群間比較を行った

表1

	Aortic Calcification Area Index(ACAI) High group (n=70)	ACAI Low group (n=67)	P
Age	64.7±9.9	54.4±11.6	<0.001
Sex(male/female)	41/29	29/38	0.075
Hemodialysis duration(mo)	89.5±64.7	71.0±63.4	0.094
Systolic pressure(mmHg)	148.6±14.7	138.2±14.7	<0.001
Diastolic pressure(mmHg)	78.9±8.6	78.4±8.6	0.75
Calcium(mg/dL)	9.63±0.43	9.34±0.42	0.047
Phosphate(mg/dL)	5.23±0.79	5.26±0.85	0.857
LDL-Cho	102.7±29.8	95.2±31.7	0.153
Lp(a)	29.0±29.5	19.0±17.0	0.019
Diabete Mellitus	19(27.1)	14(20)	0.40

ACAI 高値群と低値群間では、年齢・透析期間・収縮期血圧・血清補正カルシウム値に有意差を認めた。全ての有意差を認めた因子はでは、高値群で高かった。一方では拡張期血圧や血清リン濃度には有意な差は認められなかった。

3) Aortic Calcification Area Index (ACAI)を従属変数として、多重回帰分析を行った【表2】。

表2

	logACAI β Coefficient	95% Confidence interval	P
Model 1: R ² =0.46 (N=131)			
Age(y)	0.53	0.34 to 0.73	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	0.03	0.002 to 0.07	0.064
Systolic pressure(mmHg)	0.43	0.25 to 0.62	<0.001
Diastolic pressure(mmHg)	-0.44	-0.796 to -0.08	0.02
Calcium(mg/dL)	8.48	3.29 to 13.69	0.002
Phosphate(mg/dL)	0.78	-1.76 to 3.31	0.546
LDL-Cho	0.39	-0.032 to 0.11	0.283
Lp(a)	0.09	-0.007 to 0.18	0.04
Diabete Status	-0.48	-0.002 to 0.07	0.86
Model 2: R ² =0.46(N=131)			
Age(y)	0.55	0.35 to 0.74	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	0.03	-0.001 to 0.07	0.05
Systolic pressure(mmHg)	0.44	0.27 to 0.60	<0.001
Diastolic pressure(mmHg)	-0.43	-0.78 to -0.08	0.02
Calcium(mg/dL)	9.11	4.06 to 14.16	<0.001
Lp(a)	0.09	0.004 to 0.17	0.04
Model 3: R ² =0.44(N=131)			
Age(y)	0.53	0.34 to 0.72	<0.001
Systolic pressure(mmHg)	0.43	0.26 to 0.60	<0.001
Diastolic pressure(mmHg)	-0.46	-0.81 to -0.11	0.01
Calcium(mg/dL)	10.59	5.717 to 15.46	<0.001
Lp(a)	0.09	0.004 to 0.17	0.04

年齢・透析期間・収縮期血圧・拡張期血圧・血清補正カルシウム値・LP(a)などが危険因子として有意であった。

4) 同様に Aortic Calcification Area Index (ACAI)を従属変数として、多重ロジスティック分析を行った【表3】。

その結果でも、年齢・透析期間・収縮期血圧・血清補正カルシウム値などが危険因子として有意であった。

表3

	Odds Ratio	95% Confidence interval	P
Model 1 (N=131)			
Age(y)	1.14	1.07 to 1.22	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	1.01	1.003 to 1.02	0.034
Systolic pressure(mmHg)	1.08	1.03 to 1.14	0.002
Diastolic pressure(mmHg)	0.98	0.89 to 1.08	0.64
Calcium(mg/dL)	4.84	1.37 to 17.02	0.014
Phosphate(mg/dL)	0.82	0.47 to 1.44	0.50
LDL-Cho	1.01	0.99 to 1.02	0.54
Lp(a)	1.02	0.99 to 1.04	0.15
Diabete Status	0.78	0.23 to 2.68	0.69
Model 2 (N=131)			
Age(y)	1.15	1.08 to 1.22	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	1.01	1.00 to 1.02	0.016
Systolic pressure(mmHg)	1.07	1.04 to 1.11	<0.001
Calcium(mg/dL)	4.78	1.39 to 16.41	0.013
Lp(a)	1.02	1.00 to 1.04	0.14
Model 3 (N=137)			
Age(y)	1.16	1.10 to 1.23	<0.001
Hemodialysis duration(mo)	1.01	1.00 to 1.02	0.013
Systolic pressure(mmHg)	1.07	1.04 to 1.11	<0.001
Calcium(mg/dL)	4.22	1.04 to 13.50	0.015

D. 考察

Calciphylaxisの病態の基本は中小の細動脈の石灰化である。今回は血管石灰化の指

標として腹部大動脈の石灰化によって判断する手法を検討した。腹部大動脈の石灰化を検出する機器としてCT断層撮影画像を採択した。血管としての腹部大動脈は胸部大動脈より解剖学的な個人差が少なく、冠動脈等に比べても安定した画像が容易に得られる利点がある。またCT断層撮影装置はわが国では比較的多数存在し、全国に大きな差が無く分布している。また超音波診断のように術者による差もほとんど無く再現性が高い。また胸部X線撮影画像よりも、元々が数値化されたものをコンピューターにより再合成されたものである為、定量性に優れている。さらに画像解析の際にCT値の調整を行う事により標準化でき、機器間の差異も克服可能である。このようにCT断層撮影画像を血管石灰化の指標とする事には多くの利点が存在する。更に慢性維持透析患者においては、萎縮腎に後天性腎嚢胞に伴う腎癌の発生も指摘され、少なくとも1年に一度程度の画像診断が勧められている。この画像診断に、CT断層撮影画像が利用でき、腎癌のスクリーニングとともに血管石灰化を検出し経過観察することが可能であり有用である。

今回はこうした利点を有するCT断層撮影画像で腹部大動脈の石灰化を検出評価した。その際に血管分割評価法であるAortic Calcification Index (ACI)と血管石灰化面積評価法であるAortic Calcification Area Index (ACAI)の両者を用い比較検討した。この両者では、ACAI法がACI法より血管の石灰化を正確に反映している事が明らかになった。

このACAI法の結果から、血管石灰化の危険因子の同定を試みた。その結果、年齢・透析期間・収縮期血圧・血清補正カルシウム値が、確実かつ強い因子として全解析モデルで有意な危険因子である事が明らかになった。年齢と透析期間はこれまでの報告から血管石灰化危険因子として確立したものであり、その妥当性はほぼ疑いの余地がない。収縮期血圧はかなり強い血管石灰化の危険因子となっていた。これは腹部大動

脈が収縮期血圧の主たる作用血管であることを反映しているのかもしれない。

血清補正カルシウム値が血管石灰化の有意な危険因子となり、従来から指摘されている血清リン濃度に有意差が検出されなかった事の正確な理由は明らかでない。しかしながら、比較的高齢者の多い集団であり高リン血症の頻度が低い可能性があった。また高カルシウム症例は、多くは骨代謝回転が高くPTHが高めの二次性副甲状腺機能亢進症症例が多い。このため二次性副甲状腺機能亢進症に対して、活性型ビタミンDの投与量が多い可能性がある。また日本透析医学会統計調査委員会報告では、血清リン濃度では低リン血症と高リン血症の共に生命予後が悪い事が知られている。このため血清リン濃度に関しては、低リン血症と高リン血症で危険率を打ち消し合っているのかもしれない。血清カルシウム血症では、高カルシウム血症は明らかに生命予後の危険因子であるが、低カルシウム血症は低リン血症と異なり生命予後が良い。このように血清リン濃度で認められるJカーブ減少が、血清カルシウム濃度では認められない事も、検出力に影響していると思われる。

E. 結論

維持血液透析の患者においては、腹部CT断層撮影画像によって腹部大動脈石灰化を定量的に再現性良く検出できる。その解析方法としては、血管石灰化面積を評価するAortic Calcification Area Index (ACAI)法がより優れた血管石灰化評価法である。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1) 学会発表
第54回日本透析医学会学術集会・総会にて、口演にて発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし。

2. 実用新案登録
該当事項なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Calciphylaxis の診断・治療に関わる調査・研究
PD+HD 併用療法の Ca-IP 代謝ならびに血管石灰化に及ぼす影響
研究分担者 中元 秀友 埼玉医科大学教授

研究要旨

近年腹膜透析（peritoneal dialysis; PD）と血液透析（hemodialysis; HD）は末期腎不全（end stage renal disease; ESRD）患者の腎代替療法として互いに支え合い、補いあうことにより患者の生活状況（quality of life; QOL）をできる限り良好に保とうとする考え方が一般的になってきた。したがって近年PDから完全なHDへ移行する前に、一時的にPDとHDの併用を行う、逆にHD患者で水管理が不良な場合にPDを併用するといった、腹膜透析・血液透析（PD+HD）併用療法が広く行われるようになった（包括的腎代替療法）。近年PD+HD併用療法の有用性を示すデータは多数報告されているが、そのCa・IP代謝ならびに骨ミネラル代謝異常（BMD）に及ぼす影響に関しては明らかになっていない。今回我々はPD+HD併用療法のCa・IP代謝ならびに骨ミネラル代謝異常（BMD）に及ぼす影響に関して検討した。

A. 研究目的

A. PD+HD 併用療法の Ca・IP 代謝ならびに骨ミネラル代謝異常（BMD）に及ぼす影響、特に血管石灰化に及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

PD+HD 併用療法の定義

PD+HD 併用療法は広義には PD と HD を同時に行う透析療法であり、1) 一ヶ月以上にわたり長期に両療法を併用する慢性の併用療法と、2) 腹膜炎や腹部手術などの時に一時避難的に行う急性の併用療法の二つがある。一般的に言う腹膜透析・血液透析（PD+HD）併用療法とは、一ヶ月以上長期にわたって PD と HD を併用する透析療法のことを指す。HD は原則週 2 回までであり、体外限外濾過法（extra corporeal ultrafiltration method; ECUM）のような限外濾過療法の併用の場合も含める。一方洗浄のみの PD 療法の併用に関しては含めない。

対象と方法

対象：CAPD 導入後透析不足に伴う尿毒症症状を呈する患者 16 名（男性 15 名、女性 5 名）を対象とした。

方法：16 名に対し PD+HD 併用療法導入後の変化を検討した。併用療法の方法は CAPD の方法は変更せず、週に 1 回の血液透析の併用を行った。血液透析時間 4 時間を基本とし水曜日、あるいは木曜日に施行した。血液透析日には朝の排液後腹腔内は空とし、透析日は CAPD を施行せず、血液透析翌日の朝から CAPD を再開した。

採血日は原則血液透析日の血液透析施行前とした。透析施行 1 回目の前を併用療法開始前のデータとし、併用療法施行後 6 ヶ月のデータを検討した。投薬に関しては血清 Ca ならびに血清 IP をガイドライン目標値を維持するようコントロールした。血管石灰化に関しては、施行前の大動脈の最も石灰化の強い部位を目視にて判断し、その大動脈横断面の石灰化面積を測定し、その大