

201128109A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 林 松彦

平成24年（2012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 .....	6
細谷龍男	
2. 透析歴 30 年以上の血液透析患者における骨密度と tartrate-resistant acid phosphatase(TRACP) 5b の特徴 .....	8
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 .....	11
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 .....	13
重松 隆	
5. 血液透析患者の骨密度の変化に影響を及ぼす因子の研究 .....	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. カルシフィラキシス剖検例の検討 .....	25
橋口 明典	
8. カルシフィラキシスの皮膚症状と病理組織像 .....	28
田中 勝	

添付資料 1 カルシフィラキシス発症危険因子としてのワルファリン服用とカルシフィラキシス新規発症、合併症発症についての、前向き症例対照研究計画書と調査票 .....	30
--	----

添付資料 2 カルシフィラキシス発症危険因子としてのワルファリン服用とカルシフィラキシス新規発症、合併症発症についての、前向き症例対照研究追跡 1 年後調査票 .....	33
---	----

研究成果の刊行に関する一覧表 .....	36
----------------------	----

主要刊行物 .....	39
-------------	----

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

カルシフィラキシスは、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カルシフィラキシスレジストリーを作成し、症例登録を進めた。カルシフィラキシス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実施し、現在集計中である。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、極めて強いカルシフィラキシス発症の危険因子であることから、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、前向き症例対照研究を実施した。当初、服用症例 357 例と、対照例 673 例が登録され、1 年後の追跡調査では服用症例 344 例、対照例 648 例について臨床データが回収された。この 1 年間の成績で既にワルファリン内服例において 3 例のカルシフィラキシス発症が報告された。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、血管石灰化からカルシフィラキシス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に Klf4 重要な役割を果たす可能性が示され、今後、臨床例においてその役割を明らかとすべく研究進行中である。

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

カルシフィラキシスは、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 カルシフィラキシス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、カルシフィラキシス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を検討が必要である。そこで、平成22年度以降に発症するカルシフィラキシス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、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、カルシフィラキシス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。

### 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

カルシフィラキシス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、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。1年後の臨床データを収集した。

### ③ カルシフィラキシス発症危険因子としてのワルファリン服用とカルシフィラキシス新規発症、合併症発症についての、前向き症例対照研究

平成22年度の症例対照研究の結果ワルファリン内服がカルシフィラキシス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カルシフィラキシス発症、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。平成22年度内に、資料1に添付した研究計画、症例登録シートを予備調査において協力の意思を示した透析施設に送付した。その結果服用症例357例と、対照例673例が登録され、平成23年12月に、症例登録のあった施設に資料2に添付した調査表を送付した。

### 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、平滑筋細胞の形質変換を検討する目的で、平滑筋分化マーカーであるSM alpha-actin、SM22alphaの発現低下と骨軟骨細胞の分化マーカーであるosteopontin、alkaline phosphatase、Runx2の発現を検討した。さらにこれらの変化における転写因子Klf4の発現を検討した。

(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承認されている。

## C. 研究結果

### ① カルシフィラキシスレジストリーによる症例データ収集

全国で平成23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、3例について、登録中である。

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

現在、前向き観察研究を終了し、参加の意思を示した12施設より臨床情報収集し、解析中である。

③ カルシフィラキシス発症危険因子としてのワルファリン服用とカルシフィラキシス新規発症、合併症発症についての、前向き症例対照研究

昨年度、以下の様に症例が登録されていた。

	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た。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た。1年後の調査では下記の表に示したようにほぼ96%の症例の追跡調査結果が集められた。

	ワルファリン服用群	対照群
症例数	344	648
性別	男239*、女105	男405、女243
年齢（歳）	68.6 ± 10.8*	66.8 ± 11.2
透析歴（月）	126.6±115.3	123.6±116.4
糖尿病腎症	97	199
死亡	34	57
心・血管系疾患	62	93
出血	34*	31
カルシフィラキシス	3*	1

これらのデータを解析するとワルファリン服用群で、あらゆる原因による出血、カルシフィラキシスの発症、が有意に多かったが、死亡、心血管系疾患の新規発症には両

群で有意差を認めなかった。現在さらに詳細に結果をlogistic解析により検討中である。

④ 培養血管平滑筋細胞（VSMC）を用いた検討

ヒト培養平滑筋細胞（VSMC）を通常培地、高リン培地（3.6 mg/dl）で培養した結果、平滑筋分化マーカーであるSM alpha-actin、SM22alphaの発現低下と骨軟骨細胞の分化マーカーであるosteopontin、alkaline phosphatase、Runx2の発現亢進が認められた。これらの変化に加えて、転写因子Klf4の発現亢進も認められた。Klf4の発現をsiRNAにより抑制した場合、高リン負荷による血管平滑筋細胞から骨軟骨様細胞への形質変換は有意に抑制された。

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、カルシフィラキシス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った。その結果、ワルファリン内服症例では出血性の合併症が有意に多いことが示されたが、過去の報告で指摘されていた、心・血管系合併症は有意の増加を示さず、ワルファリンの血栓予防の有用性が支持される結果であった。さらに、カルシフィラキシスの発症は、母集団が992例と少ないにも関わらず、服用群で3例、対照群で1例の発症が見られ、内服群で有意に高い発症率を示した。我々の平成21年度研究では、発症率は年間透析患者1万人につき1人程度と推測されたが、この発症率を大きく上回る発症率であった。当研究班による広報が疾患の認知度を増し、今回の結果につながった可能性が示唆される。

一方、培養平滑筋細胞を用いた検討では、Klf4が高リン血症による血管石灰化に重要

な役割を果たす可能性が示され、今後、臨床でも検討する必要があると考えられた。さらに、その他の観察研究、レジストリーは現在なお解析中であり、その成果が待たれる。

#### E. 結論

透析患者におけるワルファリン内服は出血性の合併症を増加させ、カルシフィラキシスの発症を増加させるが、心血管系合併症、死亡率を変化させないことが示された。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y, Calciphylaxis Study Group. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 27(4): 1580-1584, 2012
- ② 全国調査に基づくカルシフィラキシス診断基準の提案」林 松彦、高松一郎、吉田 理、菅野義彦、佐藤裕史、阿部貴之、橋本明典、「Calciphylaxisの診断・治療に関わる調査・研究」班、日本透析医学会誌、in press
2. 学会発表
- ① 「公開セッション：公的班研究の現状と課題、Calciphylaxisの診断・治療についての調査・研究」林松彦、第54回日本腎臓学会学術総会、2011年6月16日、横浜
- ② 「本邦カルシフィラキシス発症例の発症危険因子および発症率の症例対照研究」林 松彦、菅野義彦、吉田 理、第54回日本腎臓学会学術総会、2011年6月、横浜
- ③ 「血清プロカルシトニン値と動脈硬化の関連の検討」丸山 達也、佐藤裕史、脇野 修、林 晃一、伊藤 裕、菅野義彦、吉田 理、香野日高、中川 健、林 松彦、吉沢 守、山下賀正、第56回日本透析医学会学術集会・総会、2011年6月18

日、横浜

- ④ 「シンポジウム：CKDにおけるミネラル代謝異常 最新情報、Calciphylaxisの診断基準と病態」林 松彦、第56回日本透析医学会学術集会・総会、2011年6月19日、横浜
  - ⑤ “KLF4 induction is involved in high phosphate-induced conversion of vascular smooth muscle cells into osteoblast-like cells.” Tadashi Yoshida, Maho Yamashita, Matsuhiko Hayashi, the 48th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress, June 25th 2011, Prague
  - ⑥ “A case control study of calciphylaxis in Japanese patients with end-stage renal disease by Japanese calciphylaxis study group.” Matsuhiko Hayashi, Yoshihiko Kanno, Tadashi Yoshida, the 48th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress, June 25th 2011, Prague
  - ⑦ 「シンポジウム：血管石灰化の基礎と臨床、血管石灰化の分子機構」林 松彦、第17回日本腹膜透析医学会学術集会・総会、2011年9月25日、さいたま
  - ⑧ “Kruppel-Like Factor 4 Mediates High Phosphate-Induced Conversion of Vascular Smooth Muscle Cells into Osteoblast-Like Cells.” Tadashi Yoshida, Maho Yamashita, **Matsuhiko Hayashi**, the 44th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 2011, Philadelphia
  - ⑨ “Lipopolysaccharide and TNF- $\alpha$  Aggravate Calcification in Vascular Smooth Muscle Cells by High Inorganic Phosphate and High Calcium Concentration Media.” **Matsuhiko Hayashi**, Ichiro Takamatsu, Chihiro Horimai, Tadashi Yoshida, Toshifumi Wakamatsu, the 44th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 2011, Philadelphia
  - ⑩ 「シンポジウム 最近話題の足の病気、意外に知らない足の病気、カルシフィラキシス」林 松彦、第10回日本フットケア学会年次学術集会、2012年3月、大阪
- #### 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：カルシフィラキシスの診断・治療に関わる調査・研究  
SIP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

alciphylaxis 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血清リンの関与が想定されている。

リンは、gas6/Axl/PI3K/Akt シグナル伝達経路（cell survival pathway）を抑制することにより、血管平滑筋細胞のアポトーシスを促進し、石灰化を誘導する。スフィンゴシン1リン酸（shingosine-1-phosphate : S1P）は gas6/Axl/PI3K/Akt シグナル伝達経路を活性化することが動物実験で報告されている。そこで平成23年度はS1Pを介したシグナル伝達において、PI3kinase、AKT 活性化が疾患活動性と関連があり、血管石灰化の頻度も高い関節リウマチ（RA）患者を対象に関節リウマチの疾患活動性関連因子及び予後関連因子としてのS1Pの関連性に関して検討した。その結果、MTX 及び biologic DMARDs の併用療法を受けている関節リウマチ患者の一部では既知の疾患活動性の改善に伴い血清S1P値の低下を認めていた。

さらに血管石灰化モデルである Klotho マウスの血管石灰化の詳細な検討を開始した。

#### A. 研究目的

カルシフィラキシスは、透析患者における血管石灰化の病型の一つである。リンは、gas6/Axl/PI3K/Aktシグナル伝達経路（cell survival pathway）を抑制することにより、血管平滑筋細胞のアポトーシスを促進し、石灰化を誘導する。スフィンゴシン1リン酸（shingosine-1-phosphate : S1P）はgas6/Axl/PI3K/Aktシグナル伝達経路を活性化することが動物実験で報告されている。そこで平成23年度はS1Pを介したシグナル伝達において、PI3kinase、AKT活性化が疾患活動性と関連があり、血管石灰化の頻度も高い関節リウマチ（RA）患者を対象に関節リウマチの疾患活動性関連因子及び予後関連因子としてのS1Pの関連性に関して検討した。

（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。および神奈

川リハビリテーション病院倫理委員会において「関節リウマチにおける疾患活動性関連因子及び予後関連因子の血清学的探索」として承認を得ている。

#### B. 研究方法

（研究1）

ヒトにおけるS1Pとgas6/Axl/PI3K/Aktシグナル伝達経路に関する検討

平成23年度は血管石灰化の頻度も高い関節リウマチ（RA）患者を対象に関節リウマチの疾患活動性関連因子及び予後関連因子としてのS1Pの関連性に関して検討した。

（研究2）血管石灰化モデルであるKlothoマウスの血管石灰化の詳細な検討を開始した。

#### C. 研究結果

（研究結果1）

PI3kinase、AKT活性化が疾患活動性と関連があり、平成23年度は血管石灰化の頻度も高い関節リウマチ（RA）患者を対象に関節リウマチの疾患活動性関連因子及び予後関



連因子としてのS1Pの関連性に関して検討した。

対象は東京慈恵会医科大学関連施設である神奈川リハビリテーション病院に通院中のMTX及びbiologic DMARDsの併用療法を受けている関節リウマチ患者。対象患者の血清S1Pはマススペクトル法を用いて測定した。関節リウマチ患者の疾患活動性とS1Pとの相関について検討した結果、MTX及びbiologic DMARDsの併用療法を受けている関節リウマチ患者の一部において、関節炎症状及び炎症反応（ESRまたはCRP）の改善に伴って血清S1P値の低下を認めた。しかし一部の同患者群において治療経過に伴い、DAS28-ESRまたはDAS28-CRPの改善を認める一方、血清S1P値の動揺を認めた。（研究結果2）

Klotho 遺伝子欠損マウスがカルシフィラキシスのモデル動物になるかの検討

Klotho 遺伝子欠損マウスの血管石灰化において、

1. 中膜は弾性線維の断裂化とコラーゲン線維の増加を示しており、血管平滑筋細胞は基質合成型の細胞内小器官を発達させていた。
2. 石灰化機序として、基質小胞様構造物が有機性物質を石灰化する機序(biological calcification)と有機性構造物の内部から石灰化する機序(dystrophic calcification)が推測された。しかし、両機序においてコラーゲン性石灰化は認められなかった。
3. 石灰化抑制のためにMGPが過剰発現され、有機性物質や弾性線維に蓄積する可能性が示唆された。通常血管石灰化モデルよりもKlotho 遺伝子欠損マウスの血管石灰化ではカルシフィラキシスの病因と強く関わっていると想定されているMGPの変化が大きかった。

#### D. 考察

MTX及びbiologic DMARDsの併用療法を受けている関節リウマチ患者の一部において、関節炎症状及び炎症反応（ESRまたはCRP）の改善に伴って血清S1P値の低下を認めた。しかし一部の同患者群において治療経過に伴い、DAS28-ESRまたはDAS28-CRPの改善を認める一方、血清S1P値の動揺を認めた。PI3kinase、AKT活性化が疾患活動性と関連があり、血管石灰化の頻度も高い関節リウマチ（RA）患者を対象に関節リウマチの疾患活動性関連因子及び予後関連因子とS1Pの関連性するとすれば、S1Pはgas6/Axl/PI3K/Aktシグナル伝達経路（cell survival pathway）を促進することにより、血管平滑筋細胞のアポトーシスを抑制し、石灰化を防ぐ可能性がある。そのことを明らかにするためにはカルシフィラキシスのモデル動物が必要となるが、通常血管石灰化モデルよりもKlotho 遺伝子欠損マウスの血管石灰化ではカルシフィラキシスの病因と強く関わっていると想定されているMGPの変化が大きかった。

#### 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  
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

カルシフィラキシスの診断・治療に関わる調査・研究  
透析歴30年以上の血液透析患者における骨密度と  
tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP) 5bの特徴

研究分担者 秋葉 隆 東京女子医科大学教授  
研究協力者 大坪茂，矢吹恭子，石原美和 三軒茶屋病院 血液浄化療法科  
木全直樹 東京女子医科大学講師  
内田啓子 東京女子医科大学准教授，  
新田孝作 東京女子医科大学教授

研究要旨

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(Chronic kidney disease-mineral and bone disorder,CKD-MBD)は血液透析患者に必発する重要な合併症である。一方、透析技術の進歩に伴い、長期に生存する透析患者が増加してきている。しかし、透析歴30年以上の透析患者の骨密度に関する論文報告はない。そこで今回、透析歴30年以上の長期透析患者において、骨吸収マーカーであるtartrate-resistant acid phosphatase(TRACP) 5bと骨密度を検討した。三軒茶屋病院において維持血液透析を施行している透析歴30年以上の患者18名を含む93名を対象とした。透析前の血清 TRACP-5b を fragments-absorbed immunocapture enzymatic assay(FAICEA)と2種類のモノクローナル抗体を使用して測定した。骨密度は非シャント側橈骨遠位1/3部にてDual Energy X-ray Absorptiometry法で測定した。透析患者を透析歴(10年以下(n=57),10-20年(n=10),20-30年(n=8),30年以上(n=18))によって4群に分け、各群間でTRACP-5bと骨密度を比較した。透析歴30年以上の患者において、血清TRACP 5b値は $1192.4 \pm 484.1$  mU/dLで骨密度は $0.43 \pm 0.13$  g/cm<sup>2</sup>であった。血清TRACP 5b値は透析歴30年以上の群において他のそれぞれの群より有意に高値であった(p<0.0001)。骨密度とZスコアは透析歴10年以下の群で $0.59 \pm 0.17$  g/cm<sup>2</sup>と $-0.26 \pm 1.42$ 、透析歴10-20年の群で $0.59 \pm 0.16$  g/cm<sup>2</sup>と $-1.50 \pm 2.33$ 、透析歴20-30年の群で $0.45 \pm 0.12$  g/cm<sup>2</sup>と $-2.23 \pm 1.16$ 、透析歴30年以上の群で $0.43 \pm 0.13$  g/cm<sup>2</sup>と $-3.21 \pm 1.86$ であった。骨密度は透析歴20年以上で低値で、特に30年以上の群において、10年以下の群および10-20年の群より有意に低値であった(それぞれp=0.019,p=0.013)。骨密度のZスコアは透析歴に応じて徐々に低下し、透析歴30年以上の群において、10年以下の群および10-20年の群と比較し、有意に低値であった(それぞれp<0.0001,p=0.009)。骨密度はTRACP 5bと強い負の相関を示した(P<0.0001)。TRACP 5bは骨密度と強い負の相関を示した。透析歴30年以上の超長期透析患者において骨密度は低値でTRACP-5bは高値であった。

## A. 研究目的

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(Chronic kidney disease-mineral and bone disorder,CKD-MBD)は血液透析患者に必発する重要な合併症である。一方、透析技術の進歩に伴い、長期に生存する透析患者が増加してきている。しかし、透析歴30年以上の透析患者の骨密度に関する論文報告はない。そこで今回、透析歴30年以上の長期透析患者において、骨吸収マーカーである tartrate-resistant acid phosphatase(TRACP) 5b と骨密度を検討した。

## B. 研究方法

三軒茶屋病院において維持血液透析を施行している透析歴30年以上の患者18名を含む93名を対象とした。透析前の血清TRACP-5bを fragments-absorbed immunocapture enzymatic assay (FAICEA) と2種類のモノクローナル抗体を使用して測定した。骨密度は非シャント側橈骨遠位1/3部にてDual Energy X-ray Absorptiometry法で測定した。透析患者を透析歴(10年以下(n=57), 10-20年(n=10), 20-30年(n=8), 30年以上(n=18))によって4群に分け、各群間でTRACP-5bと骨密度を比較した。

結果は、平均値±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

透析歴30年以上の患者において、血清TRACP 5b値は $1192.4 \pm 484.1$  μJ/dLで骨密度は $0.43 \pm 0.13$  g/cm<sup>2</sup>であった。血清TRACP 5b値は透析歴30年以上の群において他のそれぞれの群より有意に高値であった( $p < 0.0001$ )。骨密度とZスコアは透析歴10年以下の群で $0.59 \pm 0.17$  g/cm<sup>2</sup>と $-0.26 \pm 1.42$ 、透析歴10-20年の群で $0.59 \pm 0.16$  g/cm<sup>2</sup>と $-1.50 \pm 2.33$ 、透析歴20-30年の群で $0.45 \pm 0.12$  g/cm<sup>2</sup>と $-2.23 \pm 1.16$ 、透析歴30年以上の群で $0.43 \pm 0.13$  g/cm<sup>2</sup>と $-3.21 \pm 1.86$ であった。骨密度は透析歴20年以上で低値で、特に30年以上の群において、10年以下の群および10-20年の群より有意に低値であっ

た(それぞれ  $p=0.019$ ,  $p=0.013$ )。骨密度のZスコアは透析歴に応じて徐々に低下し、透析歴30年以上の群において、10年以下の群および10-20年の群と比較し、有意に低値であった(それぞれ  $p < 0.0001$ ,  $p=0.009$ )。骨密度はTRACP 5bと強い負の相関を示した( $P < 0.0001$ )。

## D. 考察

わが国の慢性透析医療の長期生命予後は諸外国に比べ良好で、透析暦20年を超える患者も散見される。本研究では、透析暦30年超の慢性透析患者の骨塩量と骨代謝マーカーとを、透析暦30年未満の患者と比較して、その特徴を明らかにしようとした。その結果、透析歴30年以上の超長期透析患者において骨密度は低値でTRACP-5bは高値であった。かつTRACP 5bは骨密度と強い負の相関を示した。この結果は、骨回転亢進と骨塩量減少が密接に関連していることを示している。一方、本研究が、30年以上生存した透析患者でえられた所見というバイアス、単一施設でのretrospectiveな研究などのバイアスがあり、他の研究成果とあわせて解釈すべきものと考えられる。

## E. 結論

TRACP 5bは骨密度と強い負の相関を示した。透析歴30年以上の超長期透析患者において骨密度は低値でTRACP-5bは高値であった。

## F. 健康危険情報

該当事項なし。

## G. 研究発表

### 1) 学会発表

大坪 茂 透析歴30年以上の血液透析患者における骨密度 第23回腎性骨症研究会 平成23年2月23日

### 2) 論文

1) Otubo S, Yabuki K, Ishihara M, Kimata N, Uchida K, Akiba T, Nitta K. Characteristics of bone mineral density and tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP) 5b in patients receiving

hemodialysis therapy for more-than-30-years

J Tokyo Wom Med Univ 81(6): 397-402. 2011

2) Chen JB. Chiang SS. Chen HC. Obayashi S. Nagasawa M. Hexham JM. Balfour A. Junge G. Akiba T. Fukagawa M. Efficacy and safety of SBR759, a novel calcium-free, iron(III)-based phosphate binder, in Asian patients undergoing hemodialysis: A 12-week, randomized, open-label, dose-titration study versus sevelamer hydrochloride. Nephrology. 16(8):743-50, 2011

3) Taniguchi M. Tanaka M. Hamano T. Nakanishi S. Fujii H. Kato H. Koiwa F. Ando R. Kimata N. Akiba T. Kono T. Yokoyama K. Shigematsu T. Kakuta T. Kazama JJ. Tominaga Y. Fukagawa M. Comparison between whole and intact parathyroid hormone assays. Therapeutic Apheresis & Dialysis 15 Suppl 1:42-9, 2011.

4) Otsubo S, Ishihara M, Kimata N, Uchida K, Akiba T, Nitta K. Effect of cinacalcet on bone mineral density in hemodialysis patients J Tokyo Wom Med Univ 80(10-11):297-304, 2010.

5) 秋葉隆 血液透析と骨・関節障害の最新知見 透析に伴う骨代謝障害 関節外科 30(10):1173-1180, 2011.

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

カルシフィラキシスの診断・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

カルシフィラキシス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のミネラル代謝調節因子に対する作用と、外科的副甲状腺摘除術との比較で医療経済性を検討した。

#### A. 研究目的

カルシフィラキシス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。本研究では、副甲状腺ホルモン(PTH)を抑制するが、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、さまざまな骨代謝調節因子にどのような影響を及ぼすのかを検討した。また、シナカルセト塩酸塩が導入されて、外科的副甲状腺摘除術の数が減少しているが、このような重症の副甲状腺機能亢進症に対していずれが医療経済的に優れているのかを検討した。

#### B. 研究方法

1) 昨年多施設の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が、この研究で得られた検体を二次利用し、血清中のFGF23と可溶性klotho濃度の変化を追跡した。

2) マルコフモデルを用いたコンピューターシミュレーションを行い、副甲状腺摘除術の適応があるされるintact PTH 500pg/mlの

患者におけるシナカルセト塩酸塩の費用対効果を比較検討した。

#### C. 研究結果

1) シナカルセト塩酸塩治療によって血清FGF23濃度が低下したが、可溶性klotho濃度は有意な変化が見られなかった。また、活性型ビタミンD製剤治療では、事前の血清FGF23濃度によって治療抵抗性の予測が可能であったが、シナカルセト塩酸塩治療に対する反応性とは関連が証明されなかった。

2) 1 QALY改善当たり50,000ドル以下を有効な費用対効果として検討したところ、外科的副甲状腺摘除術の適応となり、実際に手術が行える患者では手術の方が優れたが、手術に同意しない患者ないし全身状態によって手術が不可能な患者においては、シナカルセト塩酸塩による治療が、社会的に受け入れ可能な額の費用で有効であることが示された。

#### 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、カルシフィラキシス発症の要因となりうる病態である。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、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。

昨年われわれは、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の一部に対しても有効であることを示している。本年の検討では、活性型ビタミンD治療抵抗性の予測因子である血中FGF23濃度がシナカルセト塩酸塩には使えないことが示された。これらの知見は、両方の治療薬の作用機序の差異を考える上で、非常に興味深いと考えられる。

さらに、副甲状腺摘除術手術の待機期間や手術拒否患者に対して、シナカルセト塩酸塩は有効な治療となる可能性が、今回のわれわれの費用対効果の検討でも証明された。

#### E. 結論

1) 静注活性型ビタミンD治療とシナカルセト塩酸塩の治療抵抗性は異なる。

2) シナカルセト塩酸塩治療は、副甲状腺摘除術の適応があるが手術が行えない患者では、医療経済的にも有効である。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Fukagawa M: Cinacalcet treatment and FGF23 levels in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 27(2): 784-790, 2012.

2. Komaba H, Koizumi M, Tanaka H, Takahashi H, Sawada K, Kakuta T, Fukagawa M: Effects of cinacalcet on serum soluble Klotho levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 27 (5): 1967-1969, 2012.

3. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, Yamada S, Taniguchi M, Kakuta T, Kamae I, Fukagawa M: Cost effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, in press.

##### 2) 学会発表

日本透析医学会総会およびアメリカ腎臓学会にて発表。

#### 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

カルシフィラキシスの診断・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

前年度に腹部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腹部大動脈血管石灰化の定量化方法のうち血管石灰化面積評価法の優位性を報告した。

本年はこの血管石灰化面積評価法が、実際の末期腎不全症例において臨床上で有意か否かを検討した。方法としては腹部CT撮影が行われていた維持血液透析患者にて後ろ向きに血管石灰化面積評価法を施行し、生命予後への関連性を検討した。この結果、我々が確立したAortic Calcification Area Index (ACAI)は、明確に統計学上で有意に生命予後の予知因子となっていた。

A. 研究目的

カルシフィラキシス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、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、我々が確立したAortic Calcification Area Index (ACAI)の臨床上の有用性を、もっともハードエンドポイントである生命予後を指標としてコホート研究を行った。

B. 研究方法

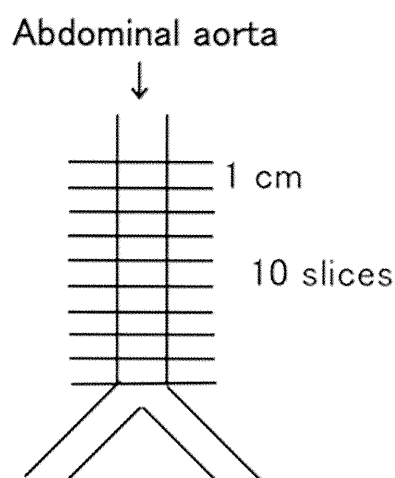
研究方法

1) 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】

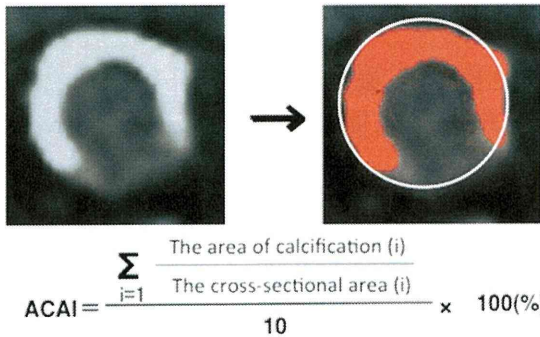
2) 同患者らの10スライス画像から腹部大動脈部分を画像的に抽出し、腹部大動脈部分を円として捉えた。この各円中の血管石灰化部位を画像解析ソフトウェア（NIH Image）にて面積を算出した。この血管石灰

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 (ACAI)として、腹部大動脈の石灰化の指標とした【図2】。

図1



【図 2】



C. 研究結果

1) 全症例を ACIAI 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。ACIAI はこの 9 名の 0% から 57.6% まで分布していた。この ACIAI の中央値の 28.8% を境に、ACIAI 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)。

【表 1】

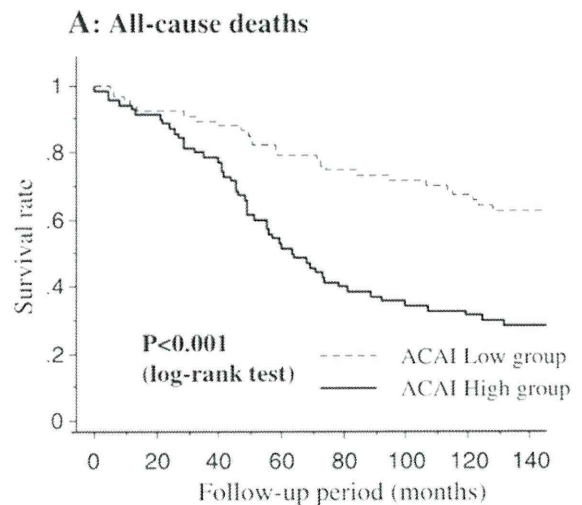
ACIAI (number, mean±SD)	ACIAI High Group (n=70, mean: 33.4±9.5)	ACIAI Low Group (n=67, mean: 7.5±6.1)	P
Age (y)	64.7 ± 9.9	54.4 ± 11.6	< 0.001
Sex (male:female)	41/29	29/38	0.075
Hemodialysis duration (mo)	89 ± 65	71 ± 63	0.094
Diabetes Mellitus	19 (27.1)	14 (20.9)	0.400
Systolic pressure (mmHg)	149 ± 15	138 ± 15	< 0.001
Diastolic pressure (mmHg)	79 ± 9	78 ± 9	0.750
Pulse Pressure (mmHg)	69 ± 11	60 ± 12	< 0.001
Calcium (mg/dL)	9.6 ± 0.4	9.3 ± 0.4	0.047
Phosphate (mg/dL)	5.2 ± 0.8	5.3 ± 0.9	0.857
Intact-PTH (pg/mL)	186 ± 83	196 ± 130	0.609
LDL-Cho.	103 ± 30	95 ± 32	0.153
Non-HDL Cho. (mg/dL)	136 ± 40	123 ± 37	0.049
Lp(a) (mg/dL)	29 ± 29	19 ± 17	0.019
RAS-inhibitor	43 (61.4)	30 (44.8)	0.012
Follow-up duration (mo)	79 ± 49	113 ± 46	< 0.001
Deaths	51 (67.1)	25 (37.3)	< 0.001
Cardiovascular deaths	36 (51.4)	10 (14.9)	< 0.001

ACIAI 高値群と低値群間では、年齢・収縮期血圧・脈圧・血清補正カルシウム値・Lp(a) に有意差を認めた。全ての有意差を認めた因子では、高値群で高かった。一方、有意差が期待された糖尿病の有無や血清リン濃度・intact-PTH 値には有意差を見いだし得なかった。

2) 全 137 症例にて、過去に遡って撮影後保管されていた腹部 CT 写真にて、上記にて確立した ACIAI を算定し、推移を経過観察するとともに、後ろ向きコーホートを設定し生命予後を Primary End point として解析した。Secondary End point としては、死亡例における死因を設定し解析した。

後ろ向きコーホート設定から、フォローアップ期間は最長 13 年、平均経過観察期間は 95.3±50.3 ヶ月) であった。このフォローアップ期間中に 137 名中に 76 名が死亡した。この 76 名の死亡者は、先の ACIAI High Group に属する症例で 51 名であり、ACIAI Low Group に属する症例が 25 名を呈していた。この死亡者の率は、ACIAI High Group では 51/70=67.1% であり、ACIAI Low Group では 25/67=37.3% であり、統計学的に有意 (P<0.001) に ACIAI High Group で死亡例が多い結果であった。この経時的な変化を示したものが【図 3】である。

【図 3】

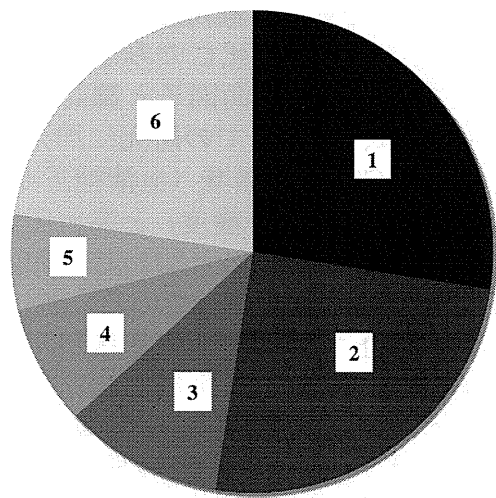




Kaplan-Meier analysis of all-cause deaths of 137 hemodialysis patients. Patients with high ACAI show higher death rate from all causes with low ACAI (log-rank test,  $P < 0.0001$ ).

全フォローアップ期間中における 137 名中の 76 名の死因のうち 46 名が心血管病での死亡していた【図 4】。

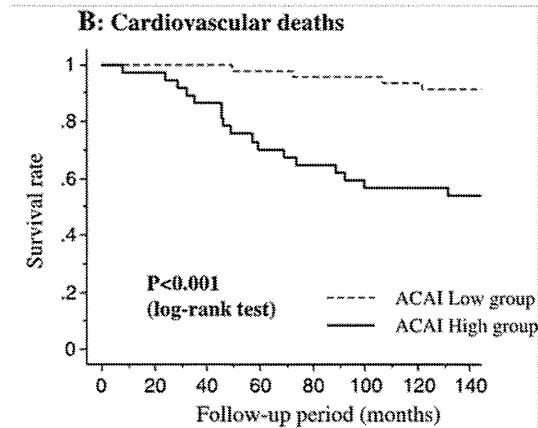
【図 4】



- 1 Ischemic heart failure (N=21, 27%)
- 2 Congestive heart failure (N=19, 25%)
- 3 Infectious disease (N=8, 11%)
- 4 Cerebrovascular disease (N=6, 8%)
- 5 Malignancy (N=5, 7%)
- 6 Others (N=22, 22%; hepatic insufficiency(n=4), accidental deaths(n=4), suicide (n=1), and unknown-deaths(N=13))

更に全フォローアップ期間における心血管病による死亡は、ACAI High Groupでは51.4%にもものぼる一方で、ACAI Low Groupでは14.9%にとどまり心血管病以外の死因が多くを占めていた。この経時的な変化を示したものが【図 5】である。

【図 5】



Kaplan-Meier analysis of cardiovascular deaths of 137 hemodialysis patients. Patients with high ACAI show higher death rate from cardiovascular diseases than those with low ACAI (log-rank test,  $P < 0.0001$ ).

死亡に関与する要因は、血管石灰化のみならず多岐にわたることというまでもない。このため、これまで死亡に対し関与が指摘されて来た下記の因子を用いて更なる解析を行った。解析に使用した因子は、1) 年齢 (1/year)、2) 性別 (F/M)、3) 透析 (HD) 期間 (1/year)、4) 糖尿病の有無 (Yes/No)、5) 収縮期血圧 (1/mmHg)、6) 拡張期血圧 (1/mmHg)、7) 脈圧 (/mmHg)、8) 血清補正Ca濃度 (1/mg/dL) 9) 血清リン濃度 (1/mmHg)、10) intact-PTH濃度 (1/pg・mL)、11) LDL-C (1/mg/dL)、12) Non-HDL-C (1/mg/dL)、13) Lp(a) (1/mg/dL)、14) RAS抑制薬 (Yes/No)、15) ACAI (%) を投入して、Cox Hazard解析を行った。

この結果、全死亡においては、年齢・透析期間・糖尿病の有無・収縮期血圧・脈圧・LP(a)などに加えて、ACAI 値が危険因子として独立して有意 ( $P < 0.001$ ) であった【表 2】。

【表 2】

	All-cause death		
	Hazard ratio	95% CI	P
Age (/1 year)	1.11	1.09–1.14	<0.001
Sex (male vs. female)	1.33	0.85–2.09	0.22
Hemodialysis duration (/1 year)	0.94	0.90–0.98	0.01
Diabetes (diabetes vs. no diabetes)	1.87	1.15–3.02	0.01
Systolic pressure (/1 mmHg)	1.02	1.00–1.03	0.02
Diastolic pressure (/1 mmHg)	0.99	0.96–1.02	0.52
Pulse pressure (/1 mmHg)	1.03	1.01–1.05	<0.001
Calcium (/1 mg/dL)	0.80	0.62–1.04	0.10
Phosphate (/1 mg/dL)	0.98	0.73–1.31	0.89
Intact PTH (/1 pg/mL)	1.00	0.99–1.01	0.85
LDL cholesterol (/1 mg/dL)	1.00	1.00–1.01	0.44
Non-HDL cholesterol (/1 mg/dL)	1.00	0.99–1.01	0.35
Lp (a) (/1 mg/dL)	1.01	1.00–1.01	0.05
RAS inhibitor (no: 0 yes: 1)	1.00	0.63–1.57	0.99
ACAI (%)	1.04	1.02–1.05	<0.001

一方、心血管死亡においても、年齢・透析期間・糖尿病の有無・収縮期血圧・脈圧・LP(a)などに加えて、ACAI値が危険因子として独立して有意( $P < 0.001$ )であった【表 3】。

【表 3】

	Cardiovascular death		
	Hazard ratio	95% CI	P
Age (/1 year)	1.13	1.09–1.17	<0.001
Sex (male vs. female)	1.48	0.84–2.62	0.18
Hemodialysis duration (/1 year)	0.94	0.89–1.00	0.03
Diabetes (diabetes vs. no diabetes)	2.24	1.26–4.00	0.01
Systolic pressure (/1 mmHg)	1.03	1.01–1.05	0.01
Diastolic pressure (/1 mmHg)	0.99	0.96–1.03	0.66
Pulse pressure (/1 mmHg)	1.04	1.02–1.06	<0.001
Calcium (/1 mg/dL)	0.8	0.57–1.12	0.19
Phosphate (/1 mg/dL)	0.95	0.66–1.36	0.76
Intact PTH (/1 pg/mL)	1.00	0.99–1.01	0.68
LDL cholesterol (/1 mg/dL)	1.01	1.00–1.02	0.12
Non-HDL cholesterol (/1 mg/dL)	1.01	0.99–1.01	0.18
Lp (a) (/1 mg/dL)	1.01	1.00–1.02	0.01
RAS inhibitor (no: 0 yes: 1)	1.20	0.68–2.12	0.53
ACAI (%)	1.05	1.03–1.07	<0.001

カルシフィラキシスの病態の基本は中小の細動脈の石灰化である。今回は先年に開発した腹部大動脈石灰化を指標とする血管石灰化面積評価法である Aortic Calcification Area Index (ACAI)の臨床的な有用性を検討

した。今回、CT 断層撮影画像を血管石灰化の指標とする ACAI を用いたが、慢性維持透析患者においては、萎縮腎に後天性腎囊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臨床的にも実現可能であり有用であると考えられる。

今回、この ACAI が維持血液透析患者において長期にわたる全死亡のみならず、心血管病死の明らかな予測因子と確認された。この ACAI は、これまでの研究に加え今回の研究から、CKD-MBD 領域（血清補正 Ca 濃度、血清リン濃度、PTH 濃度）と高血圧領域並びに血清脂質レベルにも関わる総和因子であることが明らかになっている。

今後は臨床でも無理せず集積が可能であり、再現性にもすぐれ長期にわたる観察も可能な Aortic Calcification Area Index (ACAI)を採用し、ACAI 値の経過観察と高値化を予防する方策の模索が必要と思われる。これらの方向性は、単一領域の介入ではなく複数領域の介入となることが確実である。そうした際に、介入効果を判定する指標として ACAI は有用であろうと思われる。

## 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、臨床的な生命予後の結果とも良い相関を示し、これまでの広報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

(1) 第54回日本透析医学会学術集会・総

会にて、口演にて発表。

(2) 第55回日本透析医学会学術集会・総会にて、口演にて発表。

2) Ohya M, Otani H, Kimura K, Saika Y, Fujii R, Yukawa S, Shigematsu T. Improved assessment of aortic calcification in Japanese patients undergoing maintenance hemodialysis. Intern Med. 2010;49(19):2071-5.

3) Ohya M, Otani H, Kimura K, Saika Y, Fujii R, Yukawa S, Shigematsu T. Vascular calcification estimated by aortic

calcification area index is a significant predictive parameter of cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Clin Exp Nephrol. 2011 Dec;15(6):877-83.

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

カルシフィラキシスの診断・治療に関わる調査・研究  
血液透析患者の骨密度の変化に影響を及ぼす因子の研究  
研究分担者 中元 秀友 埼玉医科大学教授

### 研究要旨

維持透析患者における骨病変は重要な合併症である。透析患者における骨ミネラル代謝の異常は骨の病変を生じるだけでなく、長期的には全身の血管の石灰化を介して生命予後に影響を及ぼす。今回我々は慢性維持血液透析患者の骨密度、CaならびにiP代謝、さらに種々の因子の変化を7年間経過観察し、透析患者の骨密度の変化に影響を与える因子を検討した。今回の検討では骨密度を低下させる因子として、長期の透析歴、i-PTHの上昇が重要であった。一方骨密度に対して血清CaならびにIPは影響を及ぼさなかった。一方i-PTHの上昇した患者へのVitaminDの投与は、i-PTHの抑制効果を認めたことから、長期的なVitaminDの投与は骨密度の改善に効果がある可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

維持透析患者における骨ミネラル代謝異常は重要な合併症である。骨ミネラル代謝異常は骨の病変を生じるだけでなく、長期的には全身の血管の石灰化を介して生命予後に影響を及ぼすことが知られている。

今回我々は慢性維持血液透析患者の骨密度、CaならびにIP代謝、i-PTHさらに種々の因子を7年間経過観察し、これらの因子の骨密度（BMD）への影響を検討した。

#### B. 研究方法

対象：千葉県銚子市のたむら記念病院で安定した状態で維持透析を施行中の慢性腎不全患者22名（男性12名、女性12名）。

方法：維持透析患者22名に対してDEX法を用いて、腰椎骨密度（BMD、L-1～4）を7年間にわたり測定し、骨密度とi-PTH、透析年数、血清Ca、血清IPとの関連を検討した。

次いでi-PTH高値を呈した患者（180 pg/ml以上）を高値群（H群）、一方i-PTH

180 pg/ml未満の患者は低値群（L群）とし、これら二群の骨塩量、血清Ca、血清IPの経年変化を7年間観察し、骨密度に影響を及ぼす因子を検討した。またH群の患者に対してはOxarolを経静脈内投与し、半年後の諸因子の変化を検討した。統計解析はStadt View Ver5.0で行い、有意差検定はpaired-t検定を用いて解析を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

#### C. 研究結果

今回対象となった透析患者のH群およびL群の群別の臨床検査データを表1に示す。H群では有意にi-PTHは高値で（ $P < 0.0001$ ）、透析歴は長期であった（ $P < 0.0001$ ）。H群ではCaCO<sub>3</sub>の使用量は有意に多く（ $P = 0.0117$ ）、骨密度（ $P = 0.0003$ ）は有意に低値であった（図1）。一方透析患者では、女性の方が骨密度は低い携行があるものの、有意な差ではなかった（図1）。