

201128109B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**Calciophylaxis の診断・治療に関わる調査・研究**  
平成 22 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 林 松彦

平成 24 年（2012 年）5 月

## 目次

### 総合研究報告書

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 .....	7
細谷龍男	
2. 超長期血液透析患者の脳内動脈石灰化と骨密度と tartrate-resistant acid phosphatase(TRACP) 5b の関連 .....	11
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 .....	17
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 .....	20
重松 隆	
5. 血液透析患者の血管石灰化に及ぼす因子の研究 .....	27
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 .....	30
川村 哲也	
7. カルシフィラキシスの皮膚病理組織像についての文献的考察と剖検例の検討 .....	34
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 .....	38
田中 勝	

添付資料 1 レジストリー登録フォーム .....	40
---------------------------	----

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 .....	41
--	----

添付資料 3 ワルファリン投与状況全国調査用紙 .....	45
-------------------------------	----

添付資料 4 カルシフィラキ시스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시스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症例シート .....	47
--	----

添付資料 5 資料 5 カルシフィラキ시스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시스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 .....	53
--	----

添付資料 6 症例対照研究臨床データ .....	56
--------------------------	----

研究成果の刊行に関する一覧表 .....	67
主要刊行物 .....	73

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

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、現在臨床データを解析中である。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、投与状況の調査を行った。1182 施設より回答があり、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、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ている。また、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 *cacliphylaxis* 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 が促進し、転写因子 *Klf4* が高リン状態による石灰化に重要な役割を担うことが示された。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	田中 勝 東京女子医科大学東医療センター皮膚科教授
細谷 龍男 東京慈恵会医科大学教授	杉野 吉則 慶應義塾大学医学部予防医学センター教授
秋 葉 隆 東京女子医科大学教授	橋口 明典 慶應義塾大学医学部病理学助教
中元 秀友 埼玉医科大学教授	佐藤 裕史 慶應義塾大学医学部教授
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	板井 昭子 株式会社医薬分子設計研究所代表取締役
重松 隆 和歌山県立医科大学教授	菅野 義彦 慶應義塾大学医学部血液浄化
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	

・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の検討が必要である。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、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。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

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年度は予備研究として、血管石灰化の指標としての手・足レントゲンを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、撮影時に置くアルミステップの有用性の検討を先ず行った。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。1年後に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21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カルシフィラキシス症例の組織所見、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。

後述のように、上記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。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

委員会で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。症例が登録された施設には登録後1年後の臨床経過を記載する症例シート（資料5）を送付し回収を行った。

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。また、高リン培地による石灰化における転写因子Klf4の変化を検討した。

（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で承認されている。

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22年度、23年度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。また、関連施設などから3例が登録中である。

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

アルミステップの有用性を確認後、資料2に示した前向き観察研究を実施した。12施設が参加の意思を示し、各施設で、初年度の検査を実施、さらに1年後も同様の検査を実施して、臨床データを収集し、現在なお解析中である。

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

カルシフィラキシス確実例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6）。

	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、両者がカルシフィラキシス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た。添付資料4に示した平成23年12月に1年後の経過を記載する症例シートを各施設に送付して、回収を行った。その結果、次の表に示すように、回収率は約96%であった。

	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、表に示したように、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)、高カルシウム培地 (3.6mg/dl) で培養し、さらに各々に、TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ 、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 $\kappa$ 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。さらに、高リン培地では、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を用いて抑制した場合、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えられた。

#### 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、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。また、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

カルシフィラキシス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。一方、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についての調査・研究」林 松彦、第53回日本腎臓学会学術総会、2010年6月17日、神戸
- ② “Risk Factors and Prevalence of Calciphylaxis in Japanese Hemodialysis Population; a Case-Control Study by Japanese Calciphylaxis Study Group” **Matsuhiko Hayashi**, Yoshihiko Kanno, Tadashi Yoshida, the 43rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 2010, Denver
- ③ 「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
- ④ 「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
- ⑤ 「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
- ⑥ 「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
- ⑦ “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
- ⑧ “A case control study of calciphylaxis in Japanese patients with end-stage renal disease by Japanese calciphylaxis study



group.” Matsuhiko Hayashi, Yoshihiki Kanno, Tadashi Yoshida, the 48th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress, June 25th 2011, Prague

⑨ 「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

⑩ “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

⑪ “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

⑫ 「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

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。その病態の形成には骨回転の関与が想定されている。実際にカルシフィラキシス患者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して骨回転亢進を是正するとカルシフィラキシスが改善することが報告されている。

一方、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。そしてシナカルセト塩酸塩のカルシフィラキシスに関する改善効果の機序を検討した。

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。一方、血管石灰化の発症には、アポトーシスおよび骨・軟骨形成細胞への分化の二つの細胞生物学的プロセスが関与している。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。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。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。

まず、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。

一方、血管石灰化の発症には、アポトーシスおよび骨・軟骨形成細胞への分化の二つの細胞生物学的プロセスが関与している。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。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 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、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。

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。

(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。

## B. 研究方法

(研究 1) 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 値を測定した。

(研究 2) 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。

(研究 3) 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。

(研究 4) 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。

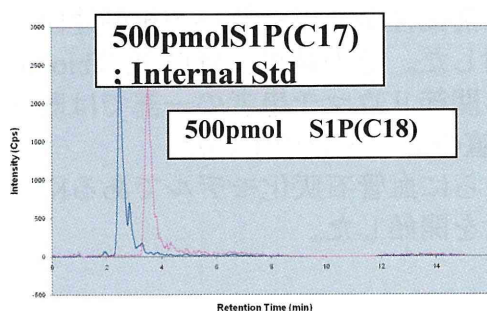
(研究 5) 血管石灰化モデルである Klotho マウスの血管石灰化の詳細な検討を開始した。

## C. 研究結果

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。



(研究結果2) 血液透析患者のシナカルセト塩酸塩によるS1P値の変化

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<00.1)。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。

(研究結果3)。保存期腎不全患者の血清S1P値

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)。さらに上図のように

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<sup>2</sup> 0.20, P<0.01

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4)

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5)

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

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カルシフィラキシスを惹起することも想定できる。この血清S1P値は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、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、通常の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  
超長期血液透析患者の脳内動脈石灰化と骨密度と  
tartrate-resistant acid phosphatase(TRACP) 5b の関連

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、副甲状腺機能亢進症にともない骨から遊離したカルシウムが心・脳血管石灰化をおこして、生命予後を悪化させるとの仮説がある。その実態も機所も明らかにされていない。長期に生存する透析患者が増加してきているが、透析歴30年以上の透析患者の骨密度骨や吸収マーカーに関する論文報告はない。また脳内動脈石灰化は血液透析患者の脳CT像で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い。(方法1) 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CT像を用いた。FGF-23値は enzyme-linked immunosorbent assay法で測定した。(方法2) 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。(結果1) 脳内動脈石灰化は107例の血液透析患者中94例で発見された。血漿FGF-23値は脳内動脈石灰化有りの患者 ( $5868.3 \pm 9441.2$  pg/mL)は脳内動脈石灰化無しの患者 ( $4211.6 \pm 8273.8$  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( $60.9 \pm 6.5$  years, 87.9%)、性年齢を合わせた対照一般人43例 ( $61.0 \pm 6.2$  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。(結果2) 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( $P<0.0001$ )。(結論) 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す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。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。この研究により長期透析患者では骨からカルシウムが遊離して血管壁に沈着して、血管石灰化を惹起する経過が推測された。

#### 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相関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

1) 脳血管石灰化 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 $68.6 \pm 10.2$ )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 $-80^{\circ}\text{C}$ 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220 mg/dl以上、かつまたは中性脂肪150 mg/dl以上、かつまたは抗脂質異常症薬服用中とした。

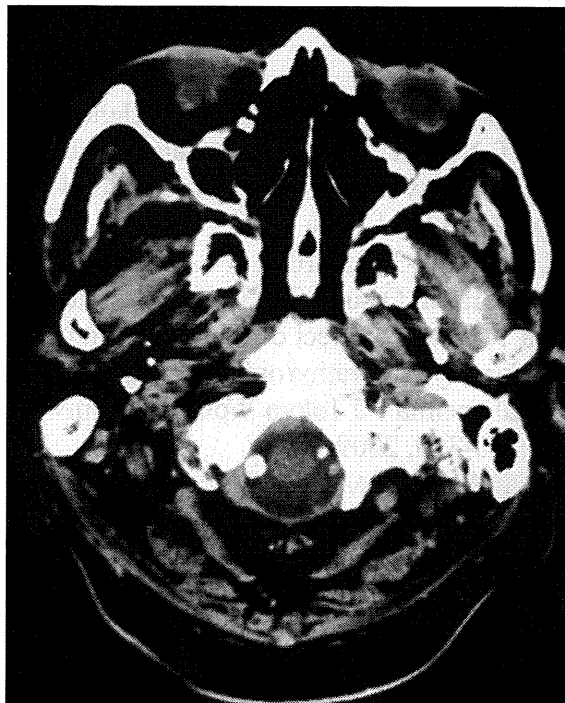
対照例として、東都クリニックにおいて健康診断目的でCT検査を受けた43名を無作為に抽出した。結果は、平均値±標準偏差で表した。統計的解析は、student t-test、カイ2乗検定、Fisher検定を用いた。

2) 骨密度 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 immuno capture 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

1) 脳血管石灰化 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像を上図に示した。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。

2) 骨密度 透析歴30年以上の患者において、血清TRACP 5b値は  $1192.4 \pm 484.1 \text{ mU/dL}$  で骨密度は  $0.43 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$  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  $0.59 \pm 0.17 \text{ g/cm}^2$  と  $-0.26 \pm 1.42$ 、透析歴10-20年の群で  $0.59 \pm 0.16 \text{ g/cm}^2$  と  $-1.50 \pm 2.33$ 、透析歴20-30年の群で  $0.45 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$  と  $-2.23 \pm 1.16$ 、透析歴30年以上の群で  $0.43 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$  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

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。

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、透析歴20年を超える患者も散見される。本研究では、透析歴



30年超の慢性透析患者の骨塩量と骨代謝マーカーとを、透析歴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

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。

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。

この研究により長期透析患者では骨からカルシウムが遊離して血管壁に沈着して、血管石灰化を惹起する経過が推測された。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 学会発表

- 1) 秋葉隆, 斎藤明, 関野宏, 岸本武利, 黒川清, Pisoni Ronald HD患者のリン吸着薬(PB)使用と生命予後 栄養状態との関連性 DOPPS調査より 日本透析医学会雑誌 43(Suppl.1):381, 2010
- 2) 大坪茂, 矢島愛治, 石原美和, 内藤順代, 植田修逸, 杉本久之, 大坪公子, 木全直樹, 内田啓子, 秋葉隆, 新田孝作 シナカルセトの骨密度に与える影響 日本透析医学会雑誌

43(Suppl.1):591. 2010.

- 3) 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) Otsubo S, Ishihara M, Kinara 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.
- 2) Ishahara M, Otsuno S, Kimata N, Uchida K, Akiba T, Nitta K. Effect of improvement of secondary hyperparathyroidism using cinacalcet on renal anemia J Tokyo Wom Med Univ 79(8):355-359, 2009.
- 3) 秋葉隆 CKD-MBDの概念を透析診療にどう取り入れるか? CKD-MBDガイドライン後の新薬 何を期待できるのか・どのように診療に取り入れられるのか? 臨床透析 26(1):53-57,2010.
- 4) Otsubo 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
- 5) 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
- 6) 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.
- 7) 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

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) <sup>2</sup>	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 石灰化頻度	51 (87.9 %)	23 (53.5 %)	0.0003
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

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。一方、活性型ビタミンD製剤治療の抵抗性の指標となった血清FGF23濃度が、シナカルセト塩酸塩治療では有用でないことが示された。マルコフモデルによるシミュレーション解析では、外科的副甲状腺摘除術の適応があるが手術が行えない症例においては、シナカルセト塩酸塩が医療経済的にも有効であることが示唆された。

#### 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、複数の側面から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500mm<sup>3</sup>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。

また、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) 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。

3) 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