

氏名	ほさか きよこ 保坂 聖子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第228号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Alterations in serum phosphate levels predict the long-term response to intravenous calcitriol therapy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism (血清リン濃度の変化は、維持透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症における calcitriol 静注療法の効果を予測できる)
論文審査委員	主査 教授 山本 格 副査 教授 下條 文武 副査 教授 相澤 義房

博士論文の要旨

《背景》

二次性副甲状腺機能亢進症は維持透析患者における一般的な合併症であり、ガイドラインが示すように、今日の一般的な治療は活性型ビタミン D 製剤 (calcitriol) の静注療法である。しかし、治療は常に効果的に副甲状腺機能を抑制できるとは限らず、その場合にはむしろカルシウム (Ca)、リン (P) 代謝に悪影響を及ぼす。一方、このような治療抵抗性症例に見えても治療継続中に副甲状腺機能が抑制されることもあり、どの時点で calcitriol による治療の中止を決定すべきかには明確な判断基準が無い。治療抵抗性であることを早期に予測できれば、不必要な治療を避け、副甲状腺摘出術など他の治療法を検討することができる。今回、calcitriol 静注療法を施行された維持透析患者における血液検査値の早期変化に注目し、それらがいつ、どこで、calcitriol の最終的な効果を予測できるかを検討する研究を行なった。

《方法》

インタクト PTH (iPTH) 300pg/ml 以上の維持透析患者に calcitriol 静注療法を施行した。既に使用されていた活性型ビタミン D 製剤をこの研究の 4 週前に中止し、calcitriol 1 μ g を週 3 回透析後に投与した。calcitriol の総量は 0.5~1.5 μ g の間で調整した。透析液の Ca 濃度は 3mEq/l とし、透析の条件は変更しなかった。治療目標は iPTH300pg/ml 以下とし、48 週以内に治療目標に至った患者を効果ありと判定し、48

週以内に目標に至らなかったもの、副作用のため治療を中止したものを効果なしと判定した。二次性副甲状腺機能亢進症に関連のある血液検査項目（補正血清 Ca 濃度、血清 P 濃度、ALP 値、iPTH 値）は 4 週ごとに最終透析日から 3 日目の透析前に測定し、統計学的分析（ロジスティック回帰分析、ステップワイズ回帰分析、ROC 曲線）にて治療効果との関連を分析した。

《結果》

維持透析患者 153 人を登録し、最終的に 120 人を観察し、47 人が 4 週もしくはその前に、10 人が 5～8 週、22 人が 9～48 週で治療目標に至った。統計学的分析では 0、4 週後の iPTH 値は calcitriol の効果予測因子であった。8 週後の血清 P 濃度は最終的な効果の重要な予測因子であった。治療効果があった群での最大の鑑別点は 8 週での血清 P 濃度 6mg/dl 以下または 8 週と治療前の血清 P 濃度の比が 1.0 以下であった。calcitriol 静注療法 8 週後の血清 P 濃度は calcitriol の効果の予測因子であることが示唆された。

《考察》

今回の研究では、calcitriol 静注療法 8 週後の血清 P 濃度と ΔP (8 週後血清 P 濃度 / 治療前血清 P 濃度) は calcitriol の治療効果判定のスクリーニングに応用することができ、calcitriol の中止を決定するための潜在的なマーカーになり得ると考えられた。このように calcitriol 静注療法 8 週後の高 P 血症は calcitriol の低反応性を示すが、一方血清 P 濃度の上昇は異所性石灰化、心血管合併症、予後不良のリスクを高める。したがって血清 P 濃度が 6.0mg/dl 以上、もしくは 8 週後の血清 P 濃度が治療前と比べて上昇傾向にある場合、calcitriol を中止すべきと考えられる。日本透析学会では透析患者における適正血清 P 濃度は 3.5～6.0mg/dl とし、これ以上のときには活性型ビタミン D 製剤の中止を勧めており、今回の研究はこの基準に新たな理論的根拠を与えた。

《結論》

calcitriol 治療開始 8 週後の血清 P 濃度は、二次性副甲状腺機能亢進症に対する calcitriol の治療効果を予測できる。高 P 血症傾向のみられた症例では calcitriol 治療の中止を検討すべきである。

(論文審査の要旨)

二次性副甲状腺機能亢進症は維持透析患者における重要な合併症であり、治療は活性型ビタミン D 製剤 (calcitriol) の静注療法が中心である。しかし、治療は常に効果的に副甲状腺機能を抑制できるとは限らず、時にはカルシウム (Ca)、リン (P) 代謝に悪影響を及ぼし、異所性石灰化、心血管合併症などのリスクを高める。本研究では、calcitriol 静注療法を施行された維持透析患者における血液検査値の早期変化に注目し、それらがどの時点で calcitriol の最終的な効果予測因子となりうるか検討した。

インタクト PTH (iPTH) 300pg/ml 以上の維持透析患者に calcitriol を投与し、補正血清 Ca 濃度、血清 P 濃度、ALP 値、iPTH 値を測定し、治療効果との関連の統計学的分析を行なった。120 人を観察し、治療効果があった群では、治療開始 8 週後の血清 P 濃度 6mg/dl 以下または 8 週と治療前の血清 P 濃度の比が 1.0 以下であった。8 週後の血清 P 濃度は calcitriol の効果予測因子であることが示唆され、高 P 血症の傾向にある場合、calcitriol を中止すべきと考えられた。本研究は、維持透析患者における適正血清 P 濃度が 3.5 ~ 6.0mg/dl であることの新たな理論的根拠を与えた。

以上、血清 P 濃度の早期変化が calcitriol 静注療法の治療効果を予測できることを明らかにした点に、本研究の学位論文としての価値を認める。