

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 河野 恵美子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第743号
学位授与の日付 平成29年3月23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 腎移植前副甲状腺ホルモン値の異常は移植腎の尿細管腔内石灰沈着に関連する。

論文審査委員 主査 教授 河内 裕
副査 准教授 山本 卓
副査 教授 成田 一衛

博士論文の要旨

【背景】慢性腎臓病 (CKD) は全身性のミネラル代謝異常を合併し、その結果骨や心血管に異常を呈して様々な病的状態を引き起こす。副甲状腺機能異常など骨ミネラル代謝異常は腎移植後の移植腎、特に尿細管腔内石灰沈着に影響する可能性がある。

【目的】移植腎にみられる尿細管腔内石灰沈着と移植前の諸因子、特にミネラル代謝状況の関係を明らかにし、その臨床的意義を考察した。

【方法】新潟大学医歯学総合病院で腎移植を受けた成人慢性腎臓病患者のうち、1) 移植直後の腎生検で石灰沈着がない、2) 移植後4週間の時点で移植腎のプロトコール生検を行った、3) 手術直前にCa、P、intact PTHの血中濃度を確認した症例に対し症例対照観察研究を行った。腎移植4週間後の腎生検で確認された尿細管腔内石灰沈着、標準イヌリンクリアランス法による移植腎機能の関連を評価した。背景因子と移植腎尿細管腔石灰沈着病変の関連を求めるために多変量解析を適用した。

【結果】検討対象116人のうち23人 (19.8%) に移植腎尿細管腔内石灰沈着を認めた。石灰沈着のあった群はなかった群に比べてイヌリンクリアランス値が有意に低かった [40.0 (33.0-45.3) vs 49.5 (37.0-57.8) mL/min, $p=0.04$]。石灰沈着の出現と背景因子との関連を多変量解析した結果、年齢、副腎皮質ステロイドパルス治療の有無、シクロスポリンA使用の有無、術前のCa、P、intact PTH、Alkali phosphatase (ALP) 値、生検時の尿Ca/creatinine (Cre) はいずれも術後4週間での尿細管腔内石灰沈着と有意な関連を示さず、透析歴と性別 (男性) が関連した。石灰沈着を認めた群のintact PTH値は二峰性を示し、 $120 \leq \text{intact PTH} \leq 540$ pg/mLの範囲内にある症例の石灰沈着の出現が9.7%であったのに対し、この範囲を上回る症例では46.2%、下回る症例でも32.3%と明らかに高かった。

【考察】本研究では腎移植前のintact PTHが極度に高値、低値であると移植腎尿細管腔内石灰沈着の頻度が多くなり、尿細管腔内石灰沈着は移植腎機能低下に関連することを明らかにした。

先行研究で腎移植後6ヶ月間での尿細管腔内石灰沈着は40%程度の症例に認めたと報告されており、本研究の結果と合わせると移植腎の石灰沈着は移植後早期に始まると考えられた。そして、尿細管腔内石灰沈着は低移植腎機能と関連を示したが、これは病態生理学的に石灰沈着によって尿細管腔の一部が閉塞もしくは高度狭窄し、ネフロンが機能不全に陥ることによるものと考えられた。一方、低移植腎機能が石灰

沈着の原因であることを積極的に支持する知見は現時点で得られていない。

本研究の多変量解析で尿細管腔内石灰沈着と関連があった因子は透析歴と性別であった。長期透析者では血管を含め異所性石灰化病巣が多発しており、PTH 以外の CKD-MBD における血管石灰化に関連する因子が尿細管腔内石灰沈着に影響した可能性が考えられる。多変量解析では PTH と尿細管腔内石灰沈着の間に有意な関連はなかったが、実際には移植前 PTH が高くても低くても石灰沈着リスクが高かった。これには術前の副甲状腺機能と術後の石灰沈着出現という時系列が存在し、因果関係があると推定される。先行研究で副甲状腺機能亢進が尿細管腔内石灰沈着のリスクとなることは明らかにされていた。PTH が低い群でも尿細管腔内石灰沈着が多くみられた点について、副甲状腺機能の低下により尿細管の Ca 再吸収は抑制されるが、原発性副甲状腺機能低下症では血清 Ca 濃度が低い、すなわち原尿中への Ca 負荷量が少ないため、通常は尿路石灰化が起こりにくいと考えられる。一方、機序は不詳であるが、移植後患者は一般に血清 Ca 濃度が上昇することに加え、移植患者は例外なく副腎皮質ステロイドによる治療を受けるため、破骨細胞性骨吸収は亢進し、原尿中への Ca 負荷量が増えることで、尿細管での石灰沈着が出現したと考えられた。先行研究では副甲状腺機能低下群に尿細管腔内石灰沈着が多い現象は指摘されなかったが、これは本研究より生検時点が遅いことで、移植腎石灰沈着が消退した可能性が考えられる。

本研究で唯一介入可能と考えられた因子が術前の副甲状腺機能管理である。尿細管腔内石灰沈着の予防のために好適と考えられた intact PTH 値の範囲が KDIGO ガイドラインの示す標準範囲に合致していた。日本透析医学会が提唱している JSOT ガイドラインの intact PTH 値の標準範囲はこれよりも大幅に低い。本邦の透析患者の生命予後改善を主目標とした場合は JSOT ガイドラインに基づいた管理が好ましいとされるが、移植を視野に置いた場合、これでは低すぎる可能性がある。

本研究の限界は、後ろ向き観察研究であること、全員にイヌリンクリアランスを実施していないこと、観察期間が 4 週間と短期であり、移植腎の長期予後との関連は不明であることである。本研究の強みは、単施設研究であるため症例の一例ずつの経過が詳細に検討されていること、生検の時期がほぼ一定であり横断研究として信頼性が高いこと、そしてイヌリンクリアランスで移植腎機能を評価したことである。

【結語】腎移植術前の PTH レベルの異常は、移植腎尿細管腔内石灰沈着に関連し、しかも尿細管腔内石灰沈着は低移植腎機能と関連する要因であった。腎移植を視野に入れた慢性腎臓病患者の管理において、PTH は単に抑制するだけでなく、生理的な域内に管理すべきである。

審査結果の要旨

慢性腎臓病 (CKD) は、副甲状腺機能亢進症などによる全身性のミネラル代謝異常を合併する。末期腎不全における副甲状腺機能異常は、腎移植後の急激なミネラル代謝正常化後も残存するため、尿細管腔内石灰沈着に影響する可能性がある。申請者らは、移植腎にみられる尿細管腔内石灰沈着と移植前の諸因子、特にミネラル代謝状態の関連を明らかにし、その臨床的意義を検討した。対象は腎移植を受けた成人 CKD 患者のうち、移植時の移植腎生検で石灰沈着がなく、移植後 4 週間で腎生検を施行している症例とした。結果、116 人のうち 23 人 (19.8%) に移植腎尿細管腔内石灰沈着を認め、石灰沈着のある群はない群に比べてイヌリンクリアランス値が有意に低かった。多変量解析では、術前血清 Ca や intact PTH 値は術後 4 週間での尿細管腔内石灰沈着と有意な関連を示さなかったが、石灰沈着を認めた群の intact PTH 値は二峰性を示し、intact PTH 120pg/ml 以下、および 540pg/ml 以上の範囲にある症例で石灰沈着の頻度が明らかに高かった。

本論文は腎移植前の intact PTH が極度に高値あるいは低値であると移植腎尿細管腔内石灰沈着の頻度が多くなり、尿細管腔内石灰沈着は移植腎機能低下に関連することを示した。腎移植を視野に入れた慢性腎臓病患者の管理において、PTH は単に抑制するだけでなく、生理的な域内に管理するべきであることを示唆した点に、本研究の学位論文としての価値を認める。