血液透析患者におけるビタミン K 投与開始時の 血清 undercarboxylated osteocalcin (ucOC) 基準値設定の試み

関谷 秀介¹ 村尾 命¹ 島 芳 憲¹ 小島 茂利²
森 隆 司³ 久 世 学⁴ 末木 志奈⁵ 安 田 隆⁵
木村 健二郎⁵

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院腎臓・高血圧内科¹

コジマ内科クリニック² 二俣川第一クリニック³ 緑園都市クリニック⁴

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科⁵

キーワード：ucOC, ビタミン K, 血液透析患者

〈要旨〉

骨粗鬆症では、血清 undercarboxylated osteocalcin (ucOC) 4.5 ng/mL 以上はビタミン K (VK) 不足とされ、VK 投与が推奨されているが、血液透析患者では血清 ucOC は異常高値を示し、VK 投与の基準値が不明である。そこで、血液透析患者における VK 投与開始の血清 ucOC 基準値の設定を試みた。血清 ucOC を測定した血液透析患者 54 例で、血清 VK, ucOC, osteocalcin (OC), intact parathyroid hormone (iPTH) を測定後、menatetrenone 45 mg/日の内服を開始した。投与後 1 か月 (1 M) と 3 か月 (3 M) に ucOC, OC, iPTH を測定した。VK 投与前の血清 VK 2.36 ng/mL 未満を VK 不足群、血清 VK 2.36 ng/mL 以上を VK 充足群と区分し、この 2 群間の ROC 解析から求めた VK 充足不足を判別する ucOC の cut off 値は、35.9 ng/mL が最適であった。VK 投与後、VK 不足群では、ucOC 値は VK 投与前の 57.7 ± 54.4 ng/mL から投与後 1 M で 39.3 ± 29.8 ng/mL、3 M で 40.9 ± 35.3 ng/mL と 1 M、3 M で投与前にくらべて有意な低下を示した。1 M から 3 M で変化はなく、投与した VK の効果は 1 M で定常化したと推測した。投与前後で OC と iPTH に変化はなく、ucOC の低下は血清 VK 値の上昇によると思われた。そこで、次に、血清 ucOC 上昇の因子に腎障害による蓄積や骨回転亢進も考慮するべきと考え、VK 不足群において VK 投与前と投与後 1 M の ucOC 値から ucOC の cut off 値の設定を試みた。投与前と投与後 1 M の ucOC 値の 2 群間での ROC 解析から求めた結果、VK 投与の効果の定常化を判別する ucOC 値、すなわちその値以上ならば VK の不足が推測される ucOC 値の cut off 値は、36.2 ng/mL が最適であった。投与前の VK 値および VK 投与前後の ucOC の推移からの両者での検討で、ほぼ一致した ucOC の cut off 値を得た。ucOC 35 ng/mL 以上の群では、ucOC は VK 投与前の 73.5 ± 49.7 ng/mL から 1 M で 50.9 ± 26.1 ng/mL と有意に低下がみられ、投与前の VK が不足していた可能性が確認できた。実用的な数値として ucOC 35 ng/mL 以上は VK 不足の可能性があり、VK 投与の適応と考えられた。

The cut-off value of serum undercarboxylated osteocalcin (ucOC) for vitamin K treatment in hemodialysis patients

Syusuke Sekiya¹, Mei Murao¹, Yoshinori Shima¹, Shigetoshi Kojima², Takashi Mori³, Manabu Kuze⁴, Shina Sueki⁵, Takashi Yasuda⁵ and Kenjiro Kimura⁵

Department of Nephrology and Hypertension, Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital¹; Kojima Internal Medical Clinic²; Futamagawa-daiichi Medical Clinic³; Ryokuentoshi Medical Clinic⁴; Department of Nephrology and Hypertension, Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine⁵

Key words : undercarboxylated osteocalcin (ucOC), vitamin K, hemodialysis patients

〈Abstract〉

An increased serum undercarboxylated osteocalcin (ucOC) level is evidence of vitamin K (VK) deficiency. In patients with osteoporosis, the ucOC cut-off value for VK treatment has been clarified. However, in hemodialysis patients, the serum ucOC level is extremely high, and the cut-off value has not yet been determined. Therefore, the ucOC cut-off value for VK treatment was examined in hemodialysis patients. Serum VK, ucOC, osteocalcin (OC), and intact parathyroid hormone (iPTH) levels were examined before VK treatment, and the effects of VK treatment for 3 months on serum ucOC, OC, and iPTH levels were evaluated in 54 hemodialysis patients. These patients were stratified into groups demonstrating serum VK levels <2.36 ng/mL (VK deficiency) and ≥ 2.36 ng/mL (VK sufficiency). Using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, the optimal ucOC cut-off level that was able to detect a serum VK level 2.36 ng/mL was 35.9 ng/mL. In 32 patients with VK deficiency, the serum ucOC level decreased significantly from a baseline value of 57.7 ± 54.4 ng/mL to 39.3 ± 29.8 ng/mL after 1 month of VK treatment and 40.9 ± 35.30 ng/mL after 3 months ($p < 0.01$), but serum OC and iPTH values did not show any significant changes throughout this period. Therefore, we considered that decrease of the ucOC level after VK treatment indicated VK recovery. Moreover, since the ucOC level showed no significant change between, VK was considered repleted in 1 month after VK treatment. In 32 patients with VK deficiency, using ROC curve analysis to compare ucOC levels before and after 1 month of VK treatment, the optimal cut-off ucOC level to judge VK repletion after VK treatment was 36.2 ng/mL. In patients with baseline ucOC levels ≥ 35 ng/mL, the ucOC level decreased significantly from a baseline value of 73.5 ± 49.7 ng/mL to 50.9 ± 26.1 ng/mL ($p < 0.01$) after 1 month. Almost the same ucOC cut-off values were derived from examinations of serum VK values before VK treatment and from the ucOC level changes after VK treatment. Hemodialysis patients with serum ucOC levels ≥ 35 ng/mL appear to be suitable candidates for VK treatment.

緒 言

Osteocalcin (OC) はビタミン K (VK) の作用により、グルタミン酸残基 (Glu) が γ -カルボキシグルタミン酸残基に変換 (Gla 化) され、骨形成に関与すると考えられている。VK の不足状態では、OC は十分に Gla 化されず、undercarboxylated osteocalcin (ucOC) として骨形成に利用されないまま骨芽細胞から血液中に流出するため、その血清濃度が上昇する。血清 ucOC 高値は高齢女性における大腿骨骨折の独立した危険因子とされている^{1,2)}。また、血清 ucOC 値は血清 VK 濃度と逆相関し、VK 投与により低下するとされている³⁾。骨粗鬆症では血清 ucOC 4.5 ng/mL 以上は VK 不足とされ、VK 投与開始が推奨されており⁴⁾、血清 ucOC の測定は保険適応が得られている。一方、血液透析患者では、食事制限など VK 不足をひき起こす要因が存在するため、VK が不足していることが示されている⁵⁾。また、血液透析患者における血清 VK の低下は骨折や二次性副甲状腺機能亢進症、リスクとなることが報告されている⁶⁾。また、CKD 患者では VK の不足により、血管の異所性石灰化が進展する可能性が示唆されている⁷⁾。したがって、VK が不足する血液透析患者では VK 製剤の投与により、VK の充足を得ることが必要であると考えられる。しかし、血液透

析患者では、健常人にくらべ ucOC が異常高値を示す例が多く、その上昇に腎機能障害による蓄積や二次性副甲状腺機能亢進症による骨回転の亢進などの VK 不足以外の因子の関与も考えられ、VK 投与を開始するための VK 不足を判断する血清 ucOC の基準値が不明である。VK 不足の判定には血清 VK 濃度を測定することが直接的であるが、その測定に保険適応はなく、高価な費用や精度の問題から現時点では実用的でない。そこで、われわれは、血液透析患者における VK 投与開始の ucOC 基準値の設定を試みた。まず、VK 投与前の血清 VK 値を測定し、VK 不足を判別する血清 ucOC の cut off 値の設定を試みた。さらに、VK 投与前後の血清 ucOC、OC、および iPTH の推移を観察し、VK 投与前後の ucOC の推移から VK 投与前の VK 不足を判別し得る血清 ucOC の cut off 値の設定を試みた。

I. 対 象

血清 ucOC を測定した VK 製剤未投与の血液透析患者 54 例 (平均年齢: 65.3 ± 12.9 歳, 性別: 男性 19 例, 女性 35 例, 原疾患: 非糖尿病 32 例, 糖尿病 22 例) を対象とした。血清 ucOC 値に影響を与える可能性がある選択的エストロゲン受容体作動薬とビスホスフォネート薬、および VK 製剤投与が禁忌であるワーファ

図 1 Changes in serum ucOC (a), OC (b), and iPTH (c) levels before and after VK administration in all patients.

Significant reductions of ucOC are not seen after VK administration. Normal ranges are indicated by the dotted area.

リン服用症例は対象から除外した。なお、本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会で承認を受け（承認番号 第 1469 号）、十分な説明の上、文書による同意を得て行った。

II. 方 法

血液透析は、ホローファイバーを使用し、1 回 4 時間、週 3 回の標準的治療で継続した。VK として Menatetrenone 45 mg/日を対象患者全例に経口投与した。試験期間中、ビタミン D₃製剤の投与方法、投与量の変更は行わなかった。VK 投与前 (0 M) に血清 VK (ビタミン K3 分画：Phylloquinone + Menaquinone-7 + Menaquinone-4, 高速液体クロマトグラフィー法, 常盤化学工業, 東京) を、VK 投与前 (0 M), 投与 1 か月後 (1 M), 投与 3 か月後 (3 M) に血清 ucOC (ピコルミ® ucOC, 電気化学発光免疫測定法, 三光純薬, 東京), OC (BGP IRMA「ミツビシ」, ビーズ固定法, 三菱化学メディエンス, 東京), iPTH (エクルーシス®試薬 PTH, 電気化学発光免疫測定法, ロシュ・ダイアグノスティックス, 東京) を測定した。なお、測定にはすべて透析の中 2 日 (週初め) で、透析前の検体を使用した。本研究のデータは、すべて平均値 ± 標準偏差 (mean ± SD) で表示した。統計解析ソフトに Stat Flex Ver. 6 (アーテック社, 大阪) を用い、相関関係の検定にはスピアマン順位相関を、投与前後の ucOC, OC, iPTH の変動の検定には Dunn 検定を、cut off 値の選択には ROC 曲線分析を用いた。また、危険率 1% 未満 ($p < 0.01$) をもって統計学的に有意差ありとした。

III. 結 果

1. VK 投与前の血清 VK 値

VK 投与前 (0 M) の血清 VK 値 (基準値 2.36 ng/mL) は 3.46 ± 3.67 ng/mL であり、54 例中 32 例 (59.3%) が血清 VK の基準値を下回っていた。

2. VK 投与前の血清 ucOC, OC, および iPTH の値

54 例全例での VK 投与前 (0 M) の ucOC, OC, および iPTH の値はそれぞれ、 48.2 ± 45.8 ng/mL (図 1a), 51.8 ± 36.2 ng/mL (図 1b), 198.1 ± 137.9 pg/mL (図 1c) であり、いずれも基準値を著しく上回っていた。VK と ucOC の間には負の相関の傾向を認めたが、統計的に有意ではなかった (図 2)。また、ucOC と OC (図 3a) および、ucOC と iPTH (図 3b) の間にはいずれも有意な正の相関を認めた ($p < 0.01$)。

3. 血清 VK 濃度からみた血清 ucOC の cut off 値の設定

白木ら⁴⁾が納豆摂取状況と骨折リスクから定義した「血中 VK 不足濃度 2.36 mg/mL 未満を骨における VK 不足濃度とする」を用い、54 例の VK 投与前の血清 ucOC 値を VK 不足群 (32 例) と VK 充足群 (22 例) に区分した。そして、VK 不足群を被判別群、VK 充足群を対照群として ROC 解析を行い、感度・特異度曲線の交点から VK 充不足を判別できる血清 ucOC の cut off 値を求めた (図 4)。その結果、最適な cut off 値は 35.9 ng/mL となった。

4. VK 投与後の血清 ucOC, OC, および iPTH の推移

54 例全例での ucOC は VK 投与前 (0 M) の $48.2 \pm$

45.8 ng/mL から投与後 1 M で 36.9 ± 25.6 ng/mL, 3 M で 37.7 ± 29.3 ng/mL と低下する傾向を示したが, 統計的に有意な差は認めなかった (図 1a). 同様に OC は VK 投与前 (0 M) の 51.8 ± 36.2 ng/mL から VK 投与後 1 M で 57.8 ± 42.8 ng/mL, 3 M で 58.2 ± 48.5 ng/mL と, VK 投与前後で変化はみられなかった (図 1b). iPTH も VK 投与前 (0 M) の 198.1 ± 137.9 pg/mL から VK 投与後 1 M で 217.8 ± 192.2 pg/mL, 3 M で 223.2 ± 189.1 pg/mL であり, VK 投与前後で変化はみられなかった (図 1c).

5. VK 不足群における VK 投与後の血清 ucOC, OC, および iPTH の推移

全例での検討では ucOC に有意な低下がみられなかったため, VK 不足群 (VK 2.36 未満) 32 例での

図 2 Correlations between serum ucOC levels and serum VK concentration before VK administration.

(a)

(b)

図 3 Correlations among serum OC (a), iPTH (b), and serum ucOC levels before VK administration.

図 4 ROC analysis

The optimum cut-off baseline ucOC level to detect a serum VK level of 2.36 ng/mL. The optimum cut-off value is 35.9 ng/mL.

図 5 Changes in serum ucOC (a), OC (b), and iPTH levels (c) after VK administration in patients with VK deficiency. Significant reductions of ucOC are seen 1 month and 3 months after VK administration ($p < 0.01$).

VK 投与前後の ucOC, OC, iPTH の推移を検討した. ucOC は VK 投与前 (0 M) の 57.7 ± 54.4 ng/mL より VK 投与後 1 M で 39.3 ± 29.8 ng/mL, 3 M で 40.9 ± 35.3 ng/mL となり, 1 M, 3 M で投与前に比して有意 ($p < 0.01$) な低下を示した (図 5a). 一方, OC (図 5b) と iPTH (図 5c) は VK 不足群においても VK 投与前後で変化を認めなかった.

6. VK 不足群における VK 投与前後の血清 ucOC の推移からみた血清 ucOC の cut off 値

血清 VK 2.36 ng/mL 未満の VK 不足群では, VK 投与後 1 M で投与前に比して有意な低下が確認された ucOC は, 1 M から 3 M にかけては有意な低下がなく, VK 投与後の血清 ucOC の低下は 1 M で定常化すると考えられ, 定常化した値以上であれば VK が不足している可能性が推測されるのではないかと考えた. そこで, VK 投与後の効果の定常化を反映する ucOC 値を用いて VK 不足の可能性を判別する血清 ucOC の cut off 値を検討した. すなわち, VK 不足群において, ucOC: 0 M (VK 不足を反映する ucOC 値) を被判別群, ucOC: 1 M (VK 投与後の効果の定常化を反映する ucOC 値) を対照群として ROC 解析を行った. その結果, 感度・特異度曲線の交点から VK 不足の可能性を判別する ucOC 値としては, 36.2 ng/mL が最適であった (図 6).

以上の検討から, VK 投与前の血清 VK 濃度から導いた VK 不足を判別する血清 ucOC の cut off 値は 35.9 ng/mL であり, VK 不足例における VK 投与前後の血清 ucOC の推移から得られた VK の不足を判別する血清 ucOC の cut off 値は 36.2 ng/mL であった. Cut-off 値は両者ともほぼ一致した値であり, 実

用的な数値として, 血清 ucOC 35 ng/mL 以上を血液透析患者における VK 不足を反映する基準値として設定した.

7. VK 投与前の血清 ucOC 値 35 ng/mL 以上および未満の群における VK 投与前後の血清 ucOC 値の変化

設定された cut off 値である血清 ucOC 35 ng/mL の妥当性を確認するため, VK 投与前の血清 ucOC 値が 35 ng/mL 以上の群および未満の群において, VK 投与後の血清 ucOC 値の推移を確認した. 血清 ucOC 値 35 ng/mL 以上の群 (29 例) においては, ucOC は 0 M の 73.5 ± 49.7 ng/mL から 1 M で 50.9 ± 26.1 ng/mL, 3 M で 52.4 ± 32.0 ng/mL と 1 M, 3 M とともに VK 投与前に比して有意な低下 ($p < 0.01$) が確認された. また, 1 M から 3 M にかけては有意な変化はなかった (図 7). さらに VK 投与後 1 M で 29 例中 25 例が ucOC の低下を示し, その多くが 1 M から 3 M にかけては明らかな低下を認めなかった. 一方で, ucOC 値が 35 ng/mL 未満の群 (25 例) においては, VK 投与前後で ucOC 値には有意な変化はみられなかった (図 8). VK 投与後 1 M で ucOC の低下を認めたのは 25 例中わずか 7 例であった. また, 複数例で VK 投与後 1 M で軽度の ucOC の上昇を認めたが, その上昇幅は極めて少なかった.

IV. 考 察

白木ら⁴⁾は, 健常人 156 例での検討で, 血清 VK 濃度は納豆摂取頻度と高度の相関があり, 納豆非摂取者の VK 濃度の上限值である 2.36 ng/mL 未満を VK 不

図 6 ROC analysis

The optimum cut-off baseline ucOC level to judge VK sufficiency or deficiency after VK administration. The optimum cut-off value is 36.2 ng/mL.

図 7 Changes in serum ucOC after VK administration in patients with baseline ucOC levels ≥ 35 ng/mL.

Significant reductions in serum ucOC levels are seen 1 month and 3 months after VK administration ($p < 0.01$).

図 8 Changes in serum ucOC levels after VK administration in patients with baseline ucOC level < 35 ng/mL.

No significant reductions in ucOC levels are seen after VK administration.

足と仮定した。さらに、無治療の高齢女性 (183 例) において、血清 VK 濃度が 2.36 ng/mL 未満の群では 2.36 ng/mL 以上の群に比して、有意に新規骨折の発生が多いことを確認した。これらの結果から血清 VK 濃度 2.36 ng/mL 未満を VK 不足と定義した。また、健常人 156 例の検討で、156 例中 12 例 (7.6%) が VK 不足であったと報告している。血液透析患者では血清 VK 値は低値であることが報告されており、食事による VK 摂取の減少、腸内細菌叢の変化、透析による VK 除去などがその原因として考えられている⁵⁾。今回の検討では 54 例中 32 例 (59.3%) が血清 VK 2.36

ng/mL 未満であり、血液透析患者では、健常人に比べて VK が不足している頻度の高いことが確認できた。

血清 ucOC については腎機能障害のない骨粗鬆症症例では、VK の不足を判断できる血清 ucOC の cut off 値は 4.5 ng/mL とされており、4.5 ng/mL 以上が VK 投与の適応となっている⁴⁾。また、臨床的にも血清 ucOC 値は、骨粗鬆症における VK 不足を評価するマーカーとして有用であるとする報告が散見され、VK 不足により上昇し、VK の充足に伴い低下することが示されている⁸⁻¹⁰⁾。これまでに、血液透析患者では血清 ucOC 値は健常人に比べて高値であることが

報告されている¹¹⁾。今回の検討において、血液透析患者では、VK 投与前の血清 ucOC 値は、平均値 48.2 ± 45.8 ng/mL、最大値 212 ng/mL と高値であり、健常人での cut off 値 4.5 ng/mL を著しく上回るものであった。一方、血清 VK 濃度と血清 ucOC 値の間に有意な負の相関がなかった点を考慮すると、血液透析患者における血清 ucOC の異常高値の要因として、VK 不足以外の因子の存在が考えられた。ラットを用いた検討であるが、OC の腎での代謝、尿中排泄を証明した報告¹²⁾や、腎機能障害では血清 OC が高値を示し、血中に多くの OC フラグメントの蓄積が認められるとする報告¹³⁾があり、腎機能障害による ucOC の血中での蓄積も考慮しなければならないと考えた。また、今回の検討で、VK 投与前の血清 ucOC と OC、および iPTH の間に有意な正の相関が認められたことから、血液透析患者では、血清 ucOC 値を上昇させる因子として、二次性副甲状腺機能亢進症による骨回転亢進は無視できないと考えられた。実際に、血清 iPTH 値の上昇に伴い血清 ucOC 値が有意に上昇していたと報告されている¹¹⁾。したがって、われわれは血液透析患者における VK 投与開始の血清 ucOC の基準値を設定するにあたり、蓄積と骨回転亢進による影響は無視できないと判断し、VK 投与前の血清 VK 濃度からみた血清 ucOC の cut off 値の検討に加え、VK 投与前後の血清 ucOC、OC および iPTH の推移からみた VK 不足を判別する血清 ucOC の cut off 値の検討を試みた。

白木ら⁴⁾は、骨粗鬆症患者 53 例において、VK 濃度 2.36 ng/mL 未満と以上を判別できる ucOC の cut off 値を ROC 解析で求め、4.5 ng/mL が最適であったとしている。血清 VK 濃度の測定は不安定なもので、測定精度の安定化は難しい。また、測定対象の年齢、性別、食品摂取状況により血中濃度については、さまざまな報告が示されており、この基準値は決して普遍的なものではない。さらに、この基準値の透析患者における妥当性についての検証もできていない。しかし、VK 不足を判断する血清 ucOC 値の cut off 値を検討した報告は本報告以外にはなく、本研究においてもこの VK 濃度 2.36 ng/mL を VK 不足の cut off 値として利用した。その結果、血液透析患者における VK 不足を判別する血清 ucOC の cut off 値として 35.9 ng/mL が得られた。これは、佐川ら¹⁴⁾が示した腎機能正常の無治療骨粗鬆症症例での平均値 6.27 ± 2.64 ng/mL を著しく上回るものであった。血液透析患者では、腎機能障害による蓄積と二次性副甲状腺機能亢進症による骨回転亢進が大きく影響していると考えられた。

次に、VK 投与前後の血清 ucOC、OC、および iPTH の推移から VK 不足を判別する血清 ucOC 基準値の設定を試みた。54 例全例での検討では、ucOC は VK 投与後に有意な低下はみられなかった。これは、対象に VK 充足例が含まれていたためと考えられた。そこで、VK 不足群（VK 2.36 ng/mL 未満の 32 例）における VK 投与前後の血清 ucOC 値の推移を検討した。その結果、ucOC は、VK 投与後 1 M で有意な低下を示し、VK 投与後 1 M から 3 M にかけては変化を認めなかったため、VK 投与 1 M 後で VK 投与による血清 ucOC 値は定常化すると推測された。さらに、VK 投与後、OC と iPTH の値に変化はなく、この 1 M での ucOC の低下は骨回転の変化によるものではなく、血清 VK の上昇によるものではないかと考えられた。血液透析患者における VK 投与後の ucOC の推移をみた検討は、われわれが調べた限り報告されていないが、腎機能障害のない対象での検討は散見される。Miki ら³⁾は高齢女性に VK を投与し、血清 ucOC 値は 2.8 ± 0.9 ng/mL から 2 週間で 1.7 ± 0.5 ng/mL に低下することを報告し、Ozuru ら¹⁵⁾は閉経後女性に VK を投与した検討で、血清 ucOC 値は投与後 1 か月で前値の 50% に低下し、それ以後の低下はなかったと報告している。さらに、佐川ら¹⁴⁾は骨粗鬆症患者に VK を投与し、VK 投与後 1 か月での測定はないが、VK 投与後 2 か月で血清 ucOC 値が 6.27 ± 2.64 ng/mL から 2.95 ± 2.64 ng/mL に低下し、それ以後の低下はなかったと報告している。これらの報告から、VK 投与後 1 か月程度で血清 ucOC 値の低下は安定化し、VK 投与後の効果の定常化が得られるのではないかと推測される。また、Nakashima ら¹⁶⁾は、相対的副甲状腺機能低下症で低回転骨を示す血液透析患者 32 例において、VK (menatetrenone 45 mg/日) を投与し、骨回転の改善が得られたとする報告の中で、血清 VK (MK-4) 値は投与前の 0.2 ± 0.04 ng/mL から投与後 1 か月で 52.37 ± 56.38 ng/mL まで上昇し、以後 12 か月まではさらなる上昇を認めなかったとしている。今回の検討では、VK 2.36 ng/mL 未満の VK 不足群では、ucOC は VK 投与後 1 か月で有意な低下があり、3 か月でさらなる低下はみられず、われわれの症例において、VK 投与後 1 か月の ucOC 値は、VK 投与後の効果の定常化を反映した ucOC 値であり、それ以上であれば VK が不足していると推測できるのではないかと考えた。そこで、VK 不足群 32 例における VK 投与前および投与 1 か月後の血清 ucOC 値を用い、VK 不足を推測する血清 ucOC の cut off 値を求めた。その結果、血清 ucOC の cut off 値は 36.2 ng/mL が最適

であった。これは、VK 濃度から導いた VK 不足を判断する ucOC の cut off 値 35.9 ng/mL をやや上回る結果であったが、VK 投与前の血清 ucOC 値の分布は 5.6 ng/mL から 212.0 ng/mL と極めて広く、この 2 つの cut off 値の差は VK の不足を判定する上でさほど問題となる差とは考えにくかった。

以上のように、VK 投与前の VK 濃度から、および VK 投与前後の ucOC の推移からの 2 つの検討で、ほぼ一致した血清 ucOC の cut off 値が得られ、両値より、実用的な数値として ucOC 35 ng/mL 以上を VK 不足を示唆する cut off 値の一案として設定した。そして、血液透析患者において血清 ucOC 35 ng/mL 以上は、腎機能障害による蓄積や二次性副甲状腺機能亢進症による骨回転亢進に起因する ucOC の上昇を考慮した上でも VK 製剤投与開始の良好な適応であり、VK 投与により、血清 VK の上昇と血清 ucOC 値の低下が期待できるものではないかと考えられた。実際、われわれが設定した血清 ucOC の cut off 値 35 ng/mL 以上の群 (VK 不足群) において、VK 投与後の ucOC 値の推移を確認したところ、VK 投与後 1 M で ucOC の有意な低下 ($p < 0.01$) が確認され、VK が不足していた可能性があることが示唆された。一方で、血清 ucOC 35 ng/mL 未満の群では、VK 投与後 1 M において、血清 ucOC の有意な変化はなく、3 M にかけては変化がみられなかった。このことは、われわれが設定した VK 投与開始基準である血清 ucOC 35 ng/mL 以上がある程度妥当なものであることを示唆していると考えられた。

しかし、血清 ucOC 35 ng/mL 以上の群において、VK 投与の効果の定常化時期と考えられる VK 投与後 1 か月の ucOC 値は 50.9 ± 26.1 ng/mL であり、依然高い平均値と大きい SD 値を示していた。そして、実際に VK 投与後 1 か月で血清 ucOC が 35 ng/mL 未満に低下したのは 29 例中わずか 9 例であった。腎機能障害による蓄積と二次性副甲状腺機能亢進症にともなう骨回転亢進による上昇のための投与前 ucOC 値の底上げ分がこの原因と考えられた。また、ucOC 35 ng/mL 以上の群における VK 投与前の ucOC 値は、最小値 36.0 ng/mL から最大値 212 ng/mL まであり、この底上げ分にはかなりの個体差があると推測された。さらに、今回のわれわれの検討では、VK 不足の群分けに使用した血清 VK 濃度の cut off 値 2.36 ng/mL が透析患者において妥当なものであるかの検証ができていない点、われわれが設定した VK 不足を判別する ucOC 35 ng/mL の感度と特異度が 0.60~0.65 程度である点 (図 4, 6) も考慮すると、われわれが設定した

血清 ucOC 値の基準値単独で VK の不足を普遍的に判断するのは難しいと思われた。普遍的な基準値とするためにはこれらの問題点を解決すべく、さらなる検討が必要と考えられた。しかし、この ucOC 基準値は、直接的に血清 VK 濃度を測定し、VK の不足を評価することが困難な日常透析医療の現場において、あくまでも保険診療内で簡潔に VK の作用不足を判断する際の一つの基準値案とすることはできるのではないかと考えられた。

以上のように、われわれの検討はあくまでも、日常透析医療の現場において保険診療内で VK の作用不足を判断するための血清 ucOC 基準値についての一案を提言したものである。したがって、本検討から、血液透析患者のどのような病態を想定して VK 投与を行うかについては言及できない。血液透析患者に対する VK 投与の意義や有用性については、いくつかの報告がされている。Nakashima ら¹⁶⁾は、相対的副甲状腺機能低下症 (iPTH 65 pg/mL 未満) を呈する透析患者において VK 投与 (menatetrenone 45 mg/日) を 12 か月行い、PTH 値に変化はないが、VK 投与後 1 か月で B-ALP, Gla-OC の上昇、投与後 3 か月で tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP), N-terminal telopeptide of type I collagen (NTx) の上昇、さらに、投与後 12 か月で OC, Type I procollagen carboxyterminal propeptide (PICP) の上昇を認め、投与後 1 か月から骨回転の改善が得られたと報告している。また、中島ら¹⁷⁾は、同じく相対的副甲状腺機能低下症 (iPTH 100 pg/mL 以下) において、VK 投与 (menatetrenone 45 mg/日) により、長期的 (12 か月後) には iPTH の上昇も認め、骨回転の改善が得られたと報告している。われわれの検討では、iPTH 65 pg/mL 未満の症例は全 54 例中 2 例のみ、100 pg/mL 未満の症例は全 54 例中 7 例のみであり、対象症例が異なるため、Nakashima ら¹⁶⁾や中島ら¹⁷⁾の検討と VK 投与後の骨回転の変化について十分な比較をすることは困難であった。しかし、われわれの 3 か月間の VK 投与期間の範囲では VK 2.36 ng/mL 以上の群および未満の群とともに VK 投与後の iPTH, OC に有意な変動はなく、VK 投与後の骨回転の変化は確認されなかった。逆に血清 VK の低下に伴い、二次性副甲状腺機能亢進症発症の危険率が高くなり、骨折の頻度が高くなることも報告されている⁶⁾。しかし、透析患者における VK 投与についての意義や有効性については、十分なコンセンサスが得られていないのが現状である。われわれはこのような相対的副甲状腺機能低下症、低回転骨、二次性副甲状腺機能亢進症を含めた

CKD-MBD で、今回設定した ucOC の基準値に基づき、VK 不足が想定される症例に対し、骨折予防、血管の異所性石灰化の進展予防を目的に VK 投与を行うべきではないかと考えている。そして、その意義と有用性を確立するためには、今後のさらなる検討が必要であると考えられた。

結 語

血液透析患者における VK 投与開始の血清 ucOC 値の基準値についての検討は、われわれが調べた限りこれまでにない。今回のわれわれの検討で、血液透析患者では、血清 ucOC 35 ng/mL 以上が VK 投与開始の一つの目安となるのではないかと考えられた。直接的に血清 VK 濃度を測定し、VK の不足を評価することが困難な日常透析医療の現場で、VK の作用不足の間接的なマーカーとして血清 ucOC 値を使用する際の一つの基準値案とするべきものであると思われる。

文献

- 1) Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD : Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women : The EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 719-724, 1997
- 2) Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD : Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 91 : 1769-1774, 1993
- 3) Miki T, Nakatsuka K, Naka H, Kitami K, Saito S, Masaki H, Tomoyoshi Y, Morii H, Nishizawa Y : Vitamin K (2) (menaquinone 4) reduces serum undercarboxylated osteocalcin level as early as 2 weeks in elderly women with established osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 21 : 161-165, 2003
- 4) 白木正孝, 青木長寿, 山崎典美, 伊藤善久, 津川尚子, 須原義智, 岡野登志夫 : 電気化学発光免疫法による血清中低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) 測定キットの臨床的有用性の検討—カットオフ値の設定と骨粗鬆症患者におけるビタミン K2 剤選択時の有用性の検討—. *医学と薬学* 57 : 537-546, 2007
- 5) 長澤康行, 中山祐治, 藤田芳正, 田中 善, 藤井正満, 梶本好輝 : 透析患者における血漿ビタミン K 濃度の検討. *透析会誌* 30 : 229-235, 1997
- 6) Kohlmeier M, Saupe J, Shearer MJ, Schaefer K, Asmus G : Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney Int* 51 : 1218-1221, 1997
- 7) Krueger T, Westenfeld R, Ketteler M, Schurgers LJ, Floege J : Vitamin K deficiency in CKD patients : a modifiable risk factor for vascular calcification?. *Kidney Int* 76 : 18-22, 2009
- 8) Shearer MJ : Role of vitamin K and gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3 : 433-438, 2000
- 9) Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Tanaka K, Okano T : Vitamin K status of healthy japanese women : Age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr* 83 : 380-386, 2006
- 10) 西村 順, 荒井紀光, 藤松順一 : 電気化学発光免疫測定法 (electrochemiluminescence immunoassay) による血清 ucOC 測定用キット「ピコルモ ucOC」の性能検討. *医学と薬学* 57 : 523-535, 2007
- 11) Pilkey RM, Morton AR, Boffa MB, Noordhof C, Day AG, Su Y, Miller LM, Koschinsky ML, Booth SL : Subclinical vitamin K deficiency in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 49 : 432-439, 2007
- 12) Price PA, Williamson MK, Lothringer JW : Origin of the vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Bio Chemist* 256 : 12760-12766, 1981
- 13) Urena P, De Vernejoul MC : Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 55 : 2141-2156, 1999
- 14) 佐川 昭, 谷村一秀, 清水昌人, 松橋めぐみ, 北野明美 : 続発性骨粗鬆症におけるビタミン K2 剤投薬による骨代謝マーカーの変動—ucOC 測定キットの臨床的有用性についての検討—. *リウマチ科* 37 : 501-506, 2007
- 15) Ozuru R, Sugimoto T, Yamaguchi T, Chihara K : Time-dependent effects of vitamin K2 (menatetrenone) on bone metabolism in postmenopausal women. *Endocr J* 49 : 363-370, 2002
- 16) Nakashima A, Yorioka N, Doi S, Masaki T, Ito T, Harada S : Effects of vitamin K2 in hemodialysis patients with low serum parathyroid hormone levels. *Bone* 34 : 579-583, 2004
- 17) 中島 歩, 頼岡徳在, 落合真理子, 浜口直樹, 杉谷直子, 奥本 賢, 高杉敬久, 河合 徹, 河合 淳, 山下和臣, 重本憲一郎, 原田 知, 土谷晋一郎 : 低回転骨症に対するビタミン K₂ の有効性に関する研究 (controlled trial). *日本透析医会誌* 22 : 435-438, 2007