ワルファリン (WF) 服用血液透析患者の血中低カルボキシル化オステオカルシン (uc-OC) 濃度の検討

松倉 泰世¹ 栗原 怜² 東 弥生³ 櫻井 祐成⁴
大 藺 英一⁵

¹ さいたまつきの森クリニック薬剤部 ² さいたまつきの森クリニック腎臓内科

³ さいたまつきの森クリニック検査科 ⁴ 春日部内科クリニック腎臓内科

⁵ 越谷大袋クリニック腎臓内科

キーワード：ワルファリン，低カルボキシル化オステオカルシン，ビタミン K，血液透析

〈要旨〉

【目的】ワルファリン (WF) はビタミン (V) K を阻害しオステオカルシン (OC) のカルボキシル化を抑制する。今回、血液透析 (HD) 患者の WF 服用が OC のカルボキシル化に及ぼす影響を検討した。【対象と方法】WF 服用 (WF+) の HD 患者 11 名と保存期患者 13 名、非服用 (WF-) の HD 患者 13 名と保存期患者 13 名、および直接経口抗凝固薬服用 (DOAC+) の保存期患者 7 名、健康人 7 名の血中 OC、低カルボキシル化 OC (uc-OC) を測定した。【結果】HD および保存期患者の uc-OC/OC 比は WF+ 患者でそれぞれ 0.648、0.620 と WF- 患者のそれぞれ 0.224、0.320 に対し有意 ($p < 0.0001$) に高値であった。一方、WF- の HD 患者と保存期患者および DOAC+ 患者では健康人と差がなかった。【結語】HD、保存期患者への WF 投与は uc-OC の割合を増加させ骨代謝に悪影響を及ぼす可能性がある。

The association between warfarin treatment and serum undercarboxylated-osteocalcin levels in hemodialysis patients

Yasuyo Matsukura¹, Satoshi Kurihara², Yayoi Higashi³, Yusei Sakurai⁴, Eiichi Ohzono⁵

¹Division of Pharmacy, Keijyukai Saitama Tsukinomori Clinic; ²Department of Nephrology, Keijyukai Saitama Tsukinomori Clinic; ³Division of Clinical Laboratory, Keijyukai Saitama Tsukinomori Clinic; ⁴Department of Nephrology, Keijyukai Kasukabe Naika Clinic; ⁵Department of Nephrology, Shineikai Koshigaya Ohbukuro Clinic

Keywords: warfarin, undercarboxylated-osteocalcin, vitamin K, hemodialysis patients

〈Abstract〉

[Objectives] Warfarin (WF), a widely used anticoagulant, inhibits the carboxylation of thrombin. Our group investigated the effects of WF on the carboxylation of osteocalcin (OC). [Methods] Within a population of 311 hemodialysis (HD) outpatients, we examined 11 WF-treated patients and 13 patients who did not receive WF (non-WF-treated patients). Within another population of predialysis outpatients with CKD, we examined 13 WF-treated patients, 13 non-WF-treated patients, and 7 patients treated with direct oral anticoagulants (DOAC), and added a side arm of 7 healthy volunteers. The serum levels of OC, undercarboxylated-OC (uc-OC), vitamin K (VK)1, and VK2 were assessed. [Results] The uc-OC/OC ratio was significantly higher in the WF-treated patients than in the non-WF-treated patients in both the HD and predialysis CKD populations. The uc-OC/OC ratio of the DOAC-treated patients was similar to that of the non-WF-treated patients. The VK1 levels of the HD patients and predialysis CKD patients were significantly lower than those of the healthy volunteers. [Conclusions] WF treatment inhibits the carboxylation of OC and increases the uc-OC/OC ratio in HD patients and predialysis patients with CKD. These findings suggest that WF may worsen preexisting bone metabolism disorders in such patients.

表 1 患者背景

	HD 患者 WF(-)	HD 患者 WF(+)	保存期患者 WF(-)	保存期患者 WF(+)	保存期患者 DOAC(+)	健常人
例数 (人)	13	11	13	13	7	7
(男/女)	(8/5)	(8/3)	(6/7)	(10/3)	(3/4)	(6/1)
平均年齢 (歳)	68.1±11.3	68.3±11	67.4±11	71.7±13.1	76.7±11.4	68.9±4.8
平均 HD 歴 (月)	88.4±64.4	146.8±88.5				
median eGFR			30 (16-50.5)	62.3 (35.3-71.3)	49 (45-61)	
平均 WF 量 (mg)		2.09±0.98		2.63±1.01		
服薬理由 (人)		心房細動 (3) 弁置換術後 (5) 脳梗塞後 (1) その他 (2)		心房細動 (10) 弁置換術後 (1) その他 (2)	心房細動 (7)	
CKD の原因疾患 (人)	DM (5) CGN (5) N.Scl (1) PCKD (2)	DM (5) CGN (2) N.Scl (3) その他 (1)	CGN (4) N.Scl (2) PCKD (2) その他 (5)	DM (2) CGN (1) N.Scl (2) その他 (8)	DM (1) CGN (1) N.Scl (2) その他 (3)	

WF: warfarin, DOAC: direct oral anticoagulant, DM: diabetes mellitus, CGN: chronic glomerulonephritis, N.Scl: nephrosclerosis, PCKD: poly cystic kidney disease, median eGFR (mL/min/1.73m²) (Q1-Q3)
 平均値±SD

はじめに

ワルファリン (warfarin: WF) はビタミン K (vitamin K: VK) の作用を阻害して, VK 依存性蛋白質の一つであるトロンビンのカルボキシル化を抑制する。カルボキシル化されないトロンピンは凝固因子としての活性を示さず, その結果 WF は抗凝固薬として心房細動や弁置換術後の血栓予防薬として広く使用されている。一方, WF の VK 阻害作用は同じく VK 依存性蛋白質である骨基質蛋白, すなわちオステオカルシン (osteocalcin: OC) のカルボキシル化も抑制し, 骨代謝に悪影響を及ぼすことが知られている¹⁾。また, 透析患者の血中 VK 濃度は一般健常人より低値であるとされており²⁾, 透析患者における WF の服用は OC のカルボキシル化をさらに抑制し, すでに存在する二次性副甲状腺機能亢進症やビタミン D₃ 代謝異常等の骨代謝を増悪させる可能性が考えられる。しかし透析患者における WF の服用が OC のカルボキシル化に及ぼす影響についての詳細な検討は少なく不明な点が多い。

最近われわれは 16 年間にわたり WF を服用していた閉経前の 40 歳代女性透析患者において, 著明な骨密度低下とともに両下肢軟部組織に高度の異所性石灰化を認めた症例を経験した³⁾。骨生検組織像では軽度の線維性骨炎の像とともに高度の石灰化障害が認められた。本症例では低カルボキシル化 OC (under carboxylated OC: uc-OC) 濃度が異常高値を示したことが

ら, 骨密度の低下および軟部組織の異所性石灰化に WF の服用が関連していたことが推察された⁴⁾。そこで今回透析患者における WF の服用が OC のカルボキシル化にどの程度の影響を及ぼしているかについて検討を試みた。

I. 対象と方法

1. 対 象

当院関連 3 施設の外来血液透析 (hemodialysis: HD) 患者 311 名から WF 服用中の 11 名, および年齢・性をマッチさせた非服用の 13 名, また外来通院中の保存期慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者から WF 服用中の 13 名および年齢・性をマッチさせた非服用の 13 名, さらに直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) 服用中の保存期 CKD 患者 7 名および健常人 (ボランティア) 7 名を対象とし, 血中 OC 濃度, uc-OC 濃度, VK1 濃度, VK2 濃度を測定した。

患者背景を表 1 に示した。HD 患者の WF 服用理由は心房細動 3 名, 弁置換術後 5 名, 脳梗塞後 1 名, その他 2 名であり, WF 服用量は平均 2.09±0.98 mg/day であった。保存期 CKD 患者においては心房細動 10 名, 弁置換術後 1 名, その他 2 名であり, WF 服用量は平均 2.63±1.01 mg/day であった。

平均年齢, 平均 HD 歴, 平均 WF 量は平均値±標準偏差で示した。

表 2 血中 OC, uc-OC, VK1, VK2 濃度と uc-OC/OC 比

	OC (ng/mL)		uc-OC (ng/mL)		uc-OC/OC 比	
HD WF(-)	108.7 (61.98-197.18)	112.1 (82.25-228)	39.24 (20.83-64.75)	27.02 (17.64-45.64)	0.295 (0.22-0.637)	0.22 (0.19-0.28)
HD WF(+)		94.2 (54.8-173.7)		49.7 (37.88-128.8)		0.65 (0.47-0.75)
保存期 WF(-)	13.7 (7.85-29.95)	20.2 (8.7-50.25)	5.85 (2.57-13.6)	6.52 (1.64-19.95)	0.45 (0.28-0.61)	0.32 (0.2-0.42)
保存期 WF(+)		11.1 (6.4-20.5)		6.89 (3.63-19.4)		0.62 (0.57-0.75)
保存期 DOAC(+)		10.2 (7.1-17.9)		2.67 (2.44-10.3)		0.29 (0.24-0.37)
健常人		14.2 (12-14.4)		2 (1.54-2.88)		0.16 (0.12-0.20)
	VK1 (ng/mL)		VK2 (ng/mL)			
HD WF(-)	0.33 (0.198-0.595)	0.38 (0.21-0.82)	0.05 (0.05-0.05)	0.05 (0.05-0.05)		
HD WF(+)		0.26 (0.15-0.55)		0.05 (0.05-0.05)		
保存期 WF(-)	0.45 (0.285-0.725)	0.48 (0.38-0.76)	0.05 (0.05-0.055)	0.05 (0.05-0.06)		
保存期 WF(+)		0.4 (0.26-0.73)		0.05 (0.05-0.05)		
保存期 DOAC(+)		0.45 (0.18-0.88)		0.05 (0.05-0.06)		
健常人		1.06 (0.73-1.34)		0.05 (0.05-0.05)		

データは中央値 (Q1-Q3) で示した.

2. 方 法

血液透析患者は中 2 日空いた透析日の透析開始時に, 保存期 CKD 患者は定期外来受診時の定期採血に合わせ採血を行った. OC 濃度は ECLIA 法 (エクレーシス[®] 試薬オステオカルシン ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 東京), uc-OC 濃度は ECLIA 法 (ピコルミ[®] ucOC 積水メディカル株式会社 東京) を用い, VK1, VK2 濃度は HPLC 法を用いて測定した. なおロシュ・ダイアグノスティックス社によると, この測定系においては OC 濃度には iOC (49aa) とフラグメント (44aa) が含まれ ucOC は含まれない.

3. 統計処理

測定結果は中央値で示した (4 分位 Q1-Q3). 統計学的検討は HD 患者, 保存期 CKD 患者における WF 服用群と WF 非服用群に対し, 対応のない t 検定を用いて解析した. 統計解析ソフトは StatMateIV (アトムス, 東京) を使用し, いずれの検定も $p < 0.05$ を有意水準とした.

4. 倫理的配慮

本研究は当院倫理委員会にて実施許可の承認を受け

ており (2018-0004), 各患者およびボランティアに対しては主治医より本研究についての説明を行い, データ使用の了承を得て実施した.

II. 結 果

結果を表 2 に示した.

1. OC 濃度

OC 濃度は健常人の中央値 14.2 (Q1 12.0-Q3 14.4) ng/mL に比し, 保存期 CKD の WF 非服用者で 20.2 (8.7-50.25) ng/mL, WF 服用者で 11.1 (6.4-20.5) ng/mL とやや高く, HD 患者においては WF 非服用者が 112.1 (82.25-228) ng/mL, WF 服用者で 94.2 (54.8-173.7) ng/mL と極めて高い値を示した. 個々の症例をみると HD 患者では低値から異常高値まで極めて幅広い分布が認められた (図 1).

2. uc-OC 濃度

uc-OC 濃度は健常人の中央値 2.0 (1.54-2.88) ng/mL に比し, 保存期 CKD 患者では WF 非服用者で 6.52 (1.64-19.95) ng/mL, WF 服用者で 6.89 (3.63-19.4) ng/mL と, WF 非服用および WF 服用患者ともに健常

図 1 オステオカルシン (OC) 濃度

図 2 低カルボキシオステオカルシン (uc-OC) 濃度

人よりも高く、HD 患者においては WF 非服用者で 27.02 (17.64–45.64) ng/mL, WF 服用者で 49.7 (37.88–128.8) ng/mL とともに健常人より著明な高値を呈した。また個々の症例をみると OC と同様に低値から異常高値までの幅広い分布が認められた (図 2)。

3. uc-OC/OC 比

症例の OC 濃度, uc-OC 濃度のばらつきが大きいため, uc-OC/OC 比をとり WF のカルボキシル化への影響を検討した。健常人では中央値 0.164 (0.12–0.20) であった。保存期 CKD 患者の WF 非服用者では 0.32 (0.2–0.42), WF 服用者では 0.62 (0.57–0.75) と WF 服用患者で有意に高値であった ($p < 0.0001$)。一方, 保存期 CKD 患者の DOACs 服用者では 0.29 (0.24–0.37) と保存期 CKD 患者の WF 非服用者と変わらなかった (図 3)。

HD 患者においては WF 非服用者の 0.224 (0.19–0.28) に対し WF 服用者では 0.648 (0.47–0.75) と有意に高値を示した ($p < 0.0001$)。

4. VK1 および VK2 濃度

VK1 濃度は健常人の中央値 1.06 (0.73–1.34) ng/mL に対し, 保存期 CKD 患者で 0.45 (0.29–0.73) ng/mL, HD 患者 0.33 (0.2–0.6) ng/mL と両者とも健常人よりも有意に低値であった (それぞれ対健常人で $p < 0.001$)。しかし WF 服用者と WF 非服用者との間には有意な差を認めなかった (図 4)。VK2 濃度は WF 服用と非服用にかかわらずすべての群で健常人とほぼ同様な血中濃度であった。ただし異常高値であった保存期 CKD 患者の 2 名ではいずれも骨粗鬆症に対するメナテロノン (グラケール®) が投与されていた (図 5)。

図 3 uc-OC/OC 比

図 4 VK1 濃度

図 5 VK2 濃度

Ⅲ. 考 察

血中 OC 濃度および uc-OC 濃度は、健常人、保存期 CKD 患者、HD 患者の順に高くなり、特に HD 患者では極めて高い値であった。HD 患者においては腎排泄が高度に低下して OC および uc-OC が蓄積すること、二次性副甲状腺機能亢進症による高回転骨症例が多くなるためと考えられる。一般的な HD 患者の OC 濃度は RIA 法を用いた Epstein らは、健常人で 7.3 ± 0.8 (SEM) ng/mL に対して HD 患者で 67.5 ± 4.4 ng/mL と 9.2 倍の高値⁵⁾、ELISA 法を用いた Joffe らの報告では、健常人正常域が 7.1-12 μ g/L のところ CAPD 患者では 21.4 ± 16.8 (SD) μ g/L と約 3 倍の高値としており⁶⁾、透析患者での OC 値は健常人よりも数倍高い値であると考えられる。今回 WF 非服用 HD 患者の OC 値は中央値 112.1 ng/mL (82.25-228) で健常人中央値 14.2 ng/mL に対して 7.9 倍と極めて高く、検査方法が異なるものの Epstein らの報告の 9.2 倍とほぼ一致すると考えられる。

透析患者の至適 OC 値については現在のところ各種ガイドラインでも明らかにされていないが、骨生検形態計測からみた栗原の結果 (personal communication) では 35-100 ng/mL の範囲にあれば正常回転骨の可能性が高く、この範囲が HD 患者における至適 OC 値といえると考えられる⁷⁾。

また WF 非服用 HD 患者において uc-OC 値は中央値 27.02 ng/mL (17.64-45.64) と大きなばらつきが認められた。OC のカルボキシル化に影響する最大の因子は血中 VK 濃度であり、その不足で uc-OC 値は上昇を認めるが、本研究においても VK1 濃度が uc-OC 値のばらつきに関連していた可能性は否定できないと思われる。WF (+) および WF (-) を合わせた HD 患者における VK1 濃度は中央値で 0.33 ng/mL と健常人の 1.06 ng/mL より相当低値であること、また VK1 濃度も 0.2-0.6 ng/mL と大きくばらつきがあることから、すでに VK1 欠乏状態の患者が含まれており、これが uc-OC のばらつきに関与していた可能性があると考えられる。その他若年者より高齢者、男性より女性、血中 25(OH)VD 濃度低下、副甲状腺ホルモン値の上昇等が uc-OC の上昇に関与しているとの報告⁸⁾もある。

今回 WF が OC のカルボキシル化をどの程度阻害しているかを明らかにするために uc-OC と OC の比 (uc-OC/OC 比) で検討することとした。

HD 患者における uc-OC/OC 比は WF 非服用患者の 0.224 に対し WF 服用患者では 0.648 と有意 ($p < 0.0001$)

に高値であり、WF 服用により uc-OC が増加していることが明らかとなった。また保存期 CKD 患者の OC 値および uc-OC 値は HD 患者に比して低いものの、uc-OC/OC 比は WF 非服用患者の 0.32 に対し WF 服用患者では 0.62 と有意 ($p < 0.0001$) に高かった。このことから HD 患者および保存期 CKD 患者において WF 服用により OC のカルボキシル化が阻害され、カルボキシル化のなされていない OC が相対的に増加しており、少なからず骨代謝に影響を及ぼしていると考えられる。一方、DOACs は第 Xa 因子またはトロンビンの直接阻害を作用点とする経口薬であり OC のカルボキシル化には関与しない。DOACs 服用の保存期 CKD 患者の uc-OC/OC 比は WF 非服用保存期 CKD 患者とほぼ同等であり、DOACs による OC のカルボキシル化阻害作用は認められなかった。

OC は骨芽細胞で産生される非コラーゲン性蛋白質であり、コラーゲンとともに骨基質を構成する主要な成分である。49 のアミノ酸からなる分子量約 6,000 の蛋白で、1 分子中に 3 つの γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) を含んでいる。3 つのうち 2~3 残基がカルボキシル化されている OC は Ca イオンを結合することができ、骨マトリックスを構成するハイドロキシアパタイト結晶に Ca イオンを組み入れることで骨形成作用を発揮する⁹⁾。一方 1 つ以下の残基しかカルボキシル化されていない uc-OC は Ca イオンを結合できず、uc-OC が増加すると骨形成が阻害される。その結果骨密度が低下し、骨折頻度が上昇することが想定される。なお今回の測定系において OC 値に uc-OC 値は含まれておらず、改めて別の試薬で uc-OC 値の測定を行っている。

WF 服用と骨代謝阻害の関連については、American Atrial Fibrillation Registry の観察研究において、1 年以上 WF を服用している高齢者、とくに男性において椎体骨折が有意に多かった¹⁰⁾ という報告がある。また Fusaro らは 1 年以上 WF を服用している男性 HD 患者において椎体骨折が有意に多かったと報告している¹¹⁾。さらに Fusaro らはラットを用いた実験で WF 投与と DOACs の一つである dabigatran 投与による骨量と構造の差を組織学的に検討したところ、WF だけが骨梁のサイズと構造を低下させ、また骨回転を上昇させるとともに石灰化を減じて骨量を低下させたと報告している¹²⁾。このことから WF から DOACs に変更することで HD 患者の骨折率を低下させることができるかもしれないと思われる。

今回保存期 CKD の DOACs 服用患者は uc-OC/OC 比が WF 服用患者に比して有意に低値であり、WF 非

服用患者と同程度であった。DOACs はその作用機序からして VK 依存性蛋白に影響を与えることがないため、本結果は当然と考えられた。Lutsey らは 167,275 人の心房細動患者を対象に WF 服用患者と DOACs (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) 服用患者での骨折発生頻度(大腿骨骨折, 入院を要する骨折, 入院・外来合わせた骨折)を比較し、DOACs 服用患者で骨折リスクが低く、とりわけ apixaban 服用者では骨折リスクをもっとも強く低下させたと報告している¹³⁾。今回のわれわれの研究では症例数が少ないものの、DOACs には OC のカルボキシル化への影響が認められなかったことから、保存期 CKD 患者および HD 患者の WF 使用を DOACs に変更することができれば骨折リスクの軽減に寄与できる可能性がある。しかし現在わが国において DOACs は各々の薬剤で適応症により違いがあるが、eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満の CKD 患者および透析患者における保険適用が認められていないため使用はできない。

本研究における血中 VK1 濃度は保存期 CKD 患者および HD 患者において、健常人に比して低値であった。透析患者における血中 VK 濃度の低値は、VK の摂取量が少ないためとされている¹⁴⁾。VK は天然では VK1 (phyloquinone: PK) と VK2 (menaquinone: MK) に分類される。また VK2 は側鎖の長さで数種 (MK-n) に分かれる。VK1 は緑黄色野菜に、VK2 は納豆、チーズ・バター、レバー等に多く含まれている。

Fusaro らによれば透析患者では 35.4% の患者に MK7 不足、23.5% に PK 不足、14.5% に MK4 不足が認められ、このコホートにおいて 55.3% の患者に椎体骨折、80.6% に腹部大動脈石灰化、56.1% に腸骨動脈石灰化が認められた。また VK1 欠乏は椎体骨折の、MK4 欠乏は大動脈石灰化の、MK7 欠乏は腸骨動脈石灰化の予測因子であったと報告している¹⁵⁾。透析患者においては高カリウム血症対策での緑黄色野菜摂取制限、高リン血症対策での蛋白質摂取制限(チーズ・納豆・レバー等)で必然的に VK 不足が発生すると考えられる。加えて WF 内服時には VK の摂取制限(納豆・クロレラ・青汁等)を伴い一層の VK 不足をもたらす可能性がある。今回のわれわれの研究では WF 服用患者と非服用患者との間で VK 濃度については有意な差は認められなかったが、今後対象患者数を増やす、あるいは食事内容の調査等でさらに詳細な検討が必要と考える。

本研究の limitation は例数が少ないことであり今後症例数を増やしての研究が必要と思われる。したがって今回 PTH 値や骨密度との関連、WF 用量との関連が検討されていない。またカルシミメティックス・活

性型 VD3 製剤・Ca 製剤使用の有無や、食事内容の調査がなされておらず、結果に少なからず影響を与えていることが推測される。

また WF は VK 依存蛋白質である matrix Gla 蛋白 (MGP) のカルボキシル化も阻害する。MGP は血管石灰化を防ぐことが知られており、WF 服用患者は血管の石灰化が促進されるリスクもある¹⁵⁾。以上のように WF は chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) を有する透析患者においては、すでに存在する骨代謝異常を助長する可能性が高いと考えられる。

腎排泄型である DOACs は透析患者においては現在のところ本邦における保険適用はなく禁忌とされている。Dabigatran は Ccr < 30 mL/min では出血の危険性が増大するため禁忌とされ、apixaban, rivaroxaban, edoxaban については本邦における使用経験がない(臨床データがない)ため禁忌とされている¹⁶⁾。したがって透析患者においては非弁膜症性心房細動、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の治療および再発抑制については WF の使用を余儀なくされる。また腎機能が正常の患者においても、先述の適応症以外の血栓塞栓症の治療および予防に対しては WF を使用せざるを得ない¹⁷⁾。Apixaban は 4 種の DOACs の中では腎排泄の寄与が一番小さいとされる¹⁸⁾。米国においては apixaban の末期腎不全患者への投与は禁忌とされていない。透析患者を対象とした臨床研究において apixaban は常用量 (1 回 5 mg を 1 日 2 回) で thromboembolic risk と mortality risk が WF 投与と比べ有意に低く、しかも副作用としての major bleeding のリスクも WF に比べ有意に低かった¹⁹⁾と報告されている。Derebail らは「DOACs は比較対照試験結果が不足しているにもかかわらずさまざまなタイプの腎臓病で使用されているが、腎機能、血管内 volume、血中の薬物蛋白質結合率、腎臓病治療に汎用される薬剤との相互作用を注意深く考慮した試験において、ベネフィットが得られるであろう」と述べている²⁰⁾。今後わが国においても透析患者に対する臨床試験が行われ、WF に代わり DOACs が使用できるようになれば、WF による骨代謝障害増悪のリスクを軽減できると考えられる。

結 論

透析患者および保存期 CKD 患者に対する WF の投与は、OC のカルボキシル化を阻害して uc-OC の割合を増加させ、すでに存在する骨代謝異常を増悪させる可能性がある。

本論文の一部は第 64 回日本透析医学会学術集会・総会 (2019 年, 横浜) にて発表を行った。

謝辞: 本研究に当たり多大な助言をいただいた慶寿会総括院長 葉山修陽先生, 慶寿会さいたまつきの森クリニック院長 桑原道雄先生に深謝申し上げます。

利益相反: なし。

文献

- 1) Namba S, Yamaoka-Tojo M, Hashikata T, et al. Long-term warfarin therapy and biomarkers for osteoporosis and atherosclerosis. *BBA Clin* 2015; 4: 76-80.
- 2) 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* 1997; 30: 229-35.
- 3) 栗原怜, 島崎玲子, 葉山修陽, 桑原道雄, 湯浅譲治. 皮下組織石灰化を伴った Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) の一例. *透析会誌* 2018; 51 (Suppl 1): 560.
- 4) Ishii H, Kurihara S, Hirai K, Yanai K, Ookawara S, Morishita Y. Warfarin-induced impairment of bone material quality in a patient undergoing maintenance hemodialysis. A case report. *Medicine* 2020; 99: e20724.
- 5) Epstein S, Traberg H, Raja R, Poser J. Serum and dialysate osteocalcin levels in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1253-6.
- 6) Joffe P, Heaf JG, Hyldstrup L. Osteocalcin: a non-invasive index of metabolic bone disease in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 838-46.
- 7) 栗原怜. 透析患者における骨生検組織診断の有用性. *透析会誌* 2017; 50 (Suppl 1): 354.
- 8) Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a maker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993; 91: 1769-74.
- 9) Fusaro M, Mereu MC, Aghi A, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin K and bone. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 200-6.
- 10) Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006; 166: 241-6.
- 11) Fusaro M, Tripepi G, Noale M, et al. Prevalence of vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality in warfarin treated hemodialysis patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2015; 13: 248-58.
- 12) Fusaro M, Carbonare LD, Dusso A, et al. Differential Effects of Dabigatran and Warfarin on Bone Volume and Structure in Rats with Normal Renal Function. *PLoS One* 2015; 10: e0133847.
- 13) Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, et al. Association of Anticoagulant Therapy With Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* Doi:10.1001/jamainternmed.2019.5679.
- 14) Cranenburg ECM, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012; 82: 605-10.
- 15) Fusaro M, Noale M, Viola V, et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2271-8.
- 16) 浦田元樹, 平田純生, 竹内裕紀, 古久保拓. 腎機能別薬剤投与方法一覧 2019 年 12 月 31 日版. *日腎臓病薬物療会誌* 2020; 3 月: 252-4.
- 17) 各薬剤添付文書
- 18) Stamellou E, Floege J. Novel oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1683-9.
- 19) Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138: 1519-29.
- 20) Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int* 2020; 97: 664-75.