血液透析患者における血清 1,25-水酸化ビタミンD濃度の 臨床的意義—血清 Ca 濃度, 骨塩量との関連

安藤 亮一 土肥 まゆみ 竹田 篤 千田 佳子
井田 隆 秋葉 隆* 丸茂 文昭*
中野総合病院内科 東京医科歯科大学第2内科*

key words : 血液透析, 血清 1,25 水酸化ビタミンD濃度, 1α 水酸化ビタミン D_3 , 血清 Ca, 橈骨骨塩量
〈要旨〉

血液透析患者における血清 1,25-水酸化ビタミンD (1,25 D) 濃度の臨床的意義を明らかにするために, 血清 Ca および橈骨骨塩量との関連を, 活性型ビタミン D_3 治療をしていない血液透析患者 21 例と 1α 水酸化ビタミン D_3 (1α D) を投与されている透析患者 50 例, 計 71 例で検討した。血清 1,25 D 濃度と血清 Ca は正の相関関係を示し, 特に, intact-PTH 100 pg/ml 未満の群で関連が深い傾向を認めた。 1α D の投与量に変更のあった 10 例では, 血清 1,25 D 濃度の変化量と血清 Ca の変化量の間に良好な正相関を認めた。一方, 血清 1,25 D 濃度と DXA 法にて計測した橈骨遠位 1/3 端の骨塩量との間には関連が認められなかった。intact-PTH 100 pg/ml, 血清 1,25 D 15 pg/ml を境とし, その組み合わせで 4 群に分けて橈骨骨塩量を比較検討すると, PTH, 血清 1,25 D 濃度いずれも低い組み合わせの群で橈骨骨塩量が最も良好に保たれる傾向を認めた。以上より, 血清 1,25 D 濃度を正常に保つことは, 高 Ca 血症が必発であり, 実現は非常に困難である。一方, 血清 1,25 D 濃度と橈骨骨塩量との関連は明らかでなく, 血清 1,25 D 濃度を持続的に高く保つことが, 必ずしも良好な橈骨骨塩量にはつながらないことが示唆された。

Clinical significance of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in hemodialysis patients—relationships between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and serum calcium and bone mineral density

Ryoichi Ando, Mayumi Doi, Atsushi Takeda, Yoshiko Chida, Takashi Ida, Takashi Akiba*, Humiaki Marumo*

Department of Internal Medicine, Nakano General Hospital; Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University*

To determine the clinical significance of serum 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25D), we investigated the relationships between serum 1,25D and serum calcium and bone mineral density in 71 hemodialysis patients, 50 of whom were treated with 1α -hydroxyvitamin D_3 (1α D) while all other patients were not treated with vitamin D_3 . A positive correlation was observed between serum 1,25D and serum calcium, especially in the low intact-PTH (<100 pg/ml) group. In 10 patients in whom the doses of 1α D were changed, a positive correlation was observed between changes in serum 1,25D and changes in serum calcium. No relationship was found between serum 1,25D and bone mineral density at the distal radius measured by dual energy X-ray absorptiometry. The patients were divided into 4 groups by intact-PTH (100 pg/ml) and serum 1,25D (15 pg/ml). The bone mineral density was generally well preserved in the group with low PTH and low 1,25D. In conclusion, serum calcium correlated with serum 1,25D and we could not attain normal serum levels of 1,25D without

hypercalcemia. No relationship between serum 1,25D and bone mineral density at the distal radius was found. Higher levels of serum 1,25D are not necessarily related to well preserved bone mineral density.

はじめに

1,25-水酸化ビタミン D (1,25 D) の欠乏は、腎不全にみられる二次性副甲状腺機能亢進症や骨軟化症の発症や進展の大きな要因である。従来、腎性骨異常栄養症の治療として、 1α -水酸化ビタミン D₃ (1α D) や 1,25-水酸化ビタミン D₃ が用いられ、一定の成果をあげてきた¹⁻³⁾。我々は、簡易カラム法による血清 1,25 D 濃度の測定は、従来の HPLC 法に比して簡便であり、透析患者においても、腎性骨異常栄養症の病態の把握や治療に有用な指標となる可能性を示した⁴⁾。しかし血清 1,25 D 濃度の臨床的意義については、未だ不明な点が多い。

一方、dual energy X-ray absorptiometry (DXA) による骨塩量測定は、腎性骨異常栄養症における骨の状態を表す指標として重要である^{5,6)}。しかし、血清 1,25 D 濃度と骨塩量との関連については、未だ検討されていない。

今回、我々は活性型ビタミン D 製剤の投与を受けていない血液透析患者および 1α D の投与を行っている血液透析患者において、血清 1,25 D 濃度と血清 Ca との関係を検討するとともに、血清 1,25 D と橈骨骨塩量との関連の有無について検討し、血清 1,25 D 濃度測定の臨床的意義をこれらの観点から考察した。

対象と方法

対象は安定した血液透析患者 71 例 (男 41 例, 女 30 例) で、年齢は 31~76 歳、平均 51.9 ± 10.2 歳、透析歴は 2 か月~27 年 6 か月、平均 9.9 ± 7.1 年である。原疾患は慢性糸球体腎炎 45 例、腎硬化症 6 例、糖尿病性腎症 5 例、妊娠腎 4 例、多発性嚢胞腎、家族性腎炎、間質性腎炎、腎形成不全、腎結核、各 1 例、不明 6 例である。活性型ビタミン D の治療は、なし 21 例、 1α D 50 例 (0.25 μ g/日 18 例, 0.5 μ g/日 28 例, 0.75 μ g/日 4 例) である。なお、 1α D は少なくとも 1 か月以上投与量を変更していない。血液透析は週 3 回で、透析液の Ca 濃度は 3 mEq/l である。

測定項目は、血清 1,25 D 濃度、アレグロインタクト PTH (i-PTH)、Ca、P、Al-p、橈骨骨塩量である。採血は透析前に施行した。

なお、 1α D 継続投与例における、血清 1,25 D 濃度の透析日の日内変動をみるために、3 か月間 1α D 0.5 μ g の投与を受け、朝 7 時に 1α D 0.5 μ g を内服し、9 時より 13 時まで透析を施行した 1 例において、血清 1,25 D 濃度を経時的に検討した。

また、10 例において、 1α D の変更が行われた。その内訳は、0.5 μ g よりの中止 4 例、0.25 μ g よりの中止 1 例、0.5 μ g より 0.25 μ g への減量 1 例、0.5 μ g 新規開始 1 例、0.25 μ g より 0.5 μ g への増量 2 例、0.5 μ g より 0.75 μ g への増量 1 例である。変更前と変更後 1 か月以上経過した時点で採血し、血清 1,25 D 濃度の変化量と PTH、Ca、P、Al-p の変化量との相関について検討した。

血清 1,25 D 濃度はウシ乳腺レセプターを用いた簡易カラム法にて測定した⁷⁾。i-PTH は、ラジオレセプター法にて、Ca、P、Al-p は自動生化学分析にて測定した。また、橈骨骨塩量は、アロカ社製 DCS600 を用い、DXA 法にて、橈骨 1/3 遠位端で測定した。また、橈骨骨塩量を同年齢、同性の健常人の平均からの偏位を示す Z score として表した。

血清 1,25 D 濃度で、測定感度 (4.9 pg/ml) 以下を示すものは、4.9 pg/ml として計算した。結果は平均値 $\pm$ 標準偏差として示した。多群間の差の検定には ANOVA を用い、多重比較には Sheffe 法を用いた。また、2 変数間の相関には、直線回帰を用いた。いずれも P が 0.05 未満を有意性ありとした。

結果

血清 1,25 D の日内変動を検討した症例では、血清 1,25 D 濃度は 26.7 pg/ml から 29.7 pg/ml とほぼ一定の値を示した (図 1)。

活性型ビタミン D 治療別の血清 1,25 D 濃度は活性型ビタミン D 治療のない群は平均 5.09 ± 0.85 pg/ml であった。一方、 1α D 0.25 μ g 内服群 $10.5 \pm$

図 1 The circadian variation of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in a patient taking 0.5 µg of 1α-hydroxyvitamin D₃ for 3 months

図 2 Comparison of serum 1,25-dihydroxyvitamin D in patients taking 0, 0.25, 0.5 and 0.75 µg of 1α-hydroxyvitamin D₃. The bars represent SD.

3.67 pg/ml ($p<0.05$), 0.5 µg 内服群 14.97 ± 6.69 pg/ml ($p<0.0001$), 0.75 µg 内服群 19.23 ± 6.01 pg/ml ($p<0.0001$) で、いずれも活性型ビタミン D 治療のない群に比し、有意な高値を示した。また、1αD 0.5 µg 投与群および 0.75 µg 投与群では、0.25 µg 投与群に比して有意な高値を示した ($p<0.05$) (図 2)。

血清 1,25 D 濃度を 10 pg/ml 未満の lowVD 群, 10 pg/ml 以上 20 pg/ml 未満の mediumVD 群, 20 pg/ml 以上の highVD 群に分けて、年齢、透析歴、PTH、Ca、P、Al-p を比較した (表)。各

図 3 Correlation between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and serum calcium (closed circles and open circles denote low PTH (<100 pg/ml) and high PTH (≥100 pg/ml), respectively)

図 4 Correlation between changes of serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and those of serum calcium in patients in whom doses of 1α-hydroxyvitamin D₃ were changed

群の年齢、透析歴には有意な差を認めなかった。また、血清 P、Al-p については各群間で差を認めなかったが、血清 Ca について、mediumVD 群、highVD 群で lowVD 群より有意な高値を示した。

血清 1,25 D 濃度と血清 Ca との間には i-PTH が 100 pg/ml 以上の群では、 $r=0.416$ ($p<0.05$) の有意な正の相関を、i-PTH が 100 pg/ml 未満の群では、 $r=0.601$ ($p<0.001$) の有意な正の相関を認めた (図 3)。また、相関曲線の傾きは i-PTH が 100 pg/ml 未満で大きい傾向を認め

表 各群の年齢、透析歴、血清 Ca, P, Al-p の比較

	low vitD 群	medium vitD 群	high vitD 群
例数	38	26	7
年齢 (歳)	52.1±10.8	52.8±9.0	47.0±10.3
透析歴 (年)	9.48±7.33	10.20±6.47	10.61±9.02
Ca (mg/dl)	9.2±1.1	10.1±0.8	10.6±1.0
	P < 0.05		
P (mg/dl)	5.8±1.2	5.8±1.1	5.8±0.4
Al-p (IU/l)	146±121	124±61	145±79

図 5 Comparison of bone mineral density at radius and Z-score in low (<10 pg/ml), medium (10~20 pg/ml) and high (≥20 pg/ml) vitamin D groups. The vars represent SD.

た。1 α D の用量を変更した 10 例における血清 1,25 D 濃度の変化量と血清 Ca の変化量との間には、 $r=0.841$ ($P<0.05$) と比較的良好な正の相関関係を認めた(図 4)。一方、i-PTH, P, Al-p の変化量と 1,25 D 濃度の変化量との間には有意な相関を認めなかった。

血清 1,25 D 濃度と橈骨骨塩量およびその Z score との関連を血清 1,25 D 濃度の群別に比較すると、いずれも 3 群間に有意な差を認めなかった(図 5)。

i-PTH を 100 pg/ml, 血清 1,25 D 濃度を 15 pg/ml で境とし、その組み合わせで low PTH low vitD 群, low PTH high vitD 群, high PTH low vitD 群, high PTH high vitD 群の 4 群に分類し、各群の橈骨骨塩量を Z score にて比較検討した。なお、各群の年齢(54.5±11.3, 45.5±8.6,

50.5±8.9, 52.8±5.6 歳), 透析歴 (9.1±6.9, 8.0±7.7, 11.0±6.8, 12.8±8.1 年) には有意な差を認めなかった。Z score の平均は、-1.13±1.92, -1.31±1.35, -1.76±1.88, -2.13±1.84 と各群間に有意な差を認めなかったが、low PTH low vitD 群で最も骨塩量が保たれ、high PTH high vitD 群で最も骨塩量が低い傾向を認めた(図 6)。

考察

1 α D は、肝で 25 位に水酸化をうけて、1,25 D となり、1,25 D と同様の効果を発揮する⁸⁾。1 α D は、1,25 D より血中半減期は長く⁹⁾、今回の検討でも確認されたが、1 α D を継続的に内服している透析患者では、血清 1,25 D の濃度は採血時間にかかわらず安定していた。弓田らも 1 α D 投与例では、1 か月以上投与量を変更しなければ、血清 1,25 D

図 6 Comparison of Z score of bone mineral density at radius in 4 groups divided by intact PTH (100 pg/ml) and serum 1,25-dihydroxyvitamin D (15 pg/ml).

濃度の日内変動は認められず、服薬時間と採血時間の関係を無視できるとしている¹⁰⁾。従って、1 α D 投与患者は、1,25 D 濃度の検討対象に向いていると考えられた。一方、ビタミン D パルス療法や半減期の短い 1,25 (OH)₂D₃ 剤については血清 1,25 D 濃度は薬剤の投与時間により変動し、血清 1,25 D 濃度の意義は異なる可能性があるため今回の対象には含めなかった。

血清 1,25 D 濃度は 1 α D の投与量の増加につれ上昇したが、0.25 μ g, 0.5 μ g 投与群では、なお正常下限に達しない症例が多かった。また、同一の 1 α D 投与量でも、血清 1,25 D 濃度には、ばらつきが認められ、1 α D の臨床効果を論じる際には、血清 1,25 D 濃度の測定が必要と考えられた。

今回の検討でも、以前の我々の報告と同様に、1,25 D 濃度と PTH, P, Al-p との相関は認められず、血清 Ca と有意な関連を認めた⁴⁾。一方、血清 Ca と沈降炭酸 Ca の服薬量とは関連が認められなかった。これは、沈降炭酸 Ca とは独立して、1,25 D の投与が高 Ca 血症の危険因子であることを指摘した従来の報告と合致する結果である¹¹⁾。

透析患者において、骨の代謝回転は Ca 代謝に影響する重要な因子である。血液透析患者で正常の骨代謝回転を保つのに必要な PTH のレベルは正常上限の約 2～3 倍とされている¹²⁾。そこで今回、i-PTH の正常上限の 2 倍の値である 100 pg/ml で区切って血清 Ca と血清 1,25 D の関係を検

討したところ、特に i-PTH が 100 pg/ml 未満の群で血清 Ca と血清 1,25 D 濃度の正相関が深く、血清 Ca の上昇の程度が強い傾向を認めた。また、1 α D の投与量を変更した同一症例で、血清 Ca の変化量と血清 1,25 D の変化量の間に良好な正の相関を認めた。一方、血清 Ca の変化量と PTH, P, Al-p の変化量とは有意な相関関係を認めなかった。これらの原因としては、1 α D 投与により、腸管からの Ca の吸収が増加し、血清 Ca が上昇したと考えられる。PTH が相対的に低い症例では、骨の代謝回転が低下し、血清 Ca の上昇に対する骨の緩衝作用が弱いために、より血清 Ca が上昇しやすいと考えられた。また、1 α D が直接骨吸収を増加させて、血清 Ca が上昇した可能性もある¹³⁾。この際も、相対的に PTH が低い例では、1,25 D による骨吸収作用がより強いと考えられた。いずれにしても、透析患者では、正常の血清 1,25 D 濃度を得るには、高 Ca 血症が必発であることが確認された。

透析患者の骨塩量に影響を及ぼす因子として、年齢、透析歴、PTH があげられる¹⁴⁾。また、女性では透析患者においても閉経の影響を無視できない^{15,16)}。そこで今回の検討では、橈骨骨塩量の実数を示すとともに、同性、同年齢の健常人からの偏位をあらわす Z score を骨塩量の評価法とし、年齢、性、閉経の影響を除外した。

1,25 D は、副甲状腺に働いて直接あるいは、血清 Ca の上昇を介して間接的に PTH を抑制し、二次性副甲状腺機能亢進症を防止するとともに¹⁷⁾、骨軟化症では骨の石灰化を促進する作用を有する。これらの作用により、透析患者において、1,25 D や 1 α D は骨塩量の保持に有効とされる¹⁻³⁾。

骨粗鬆症では、血清 1,25 D 濃度が高い例で、骨塩量がよく保たれることが報告されているが¹⁸⁾、腎性骨異常栄養症で、血清 1,25 D 濃度と骨塩量との直接の関連を検討した報告はない。

今回の 1 α D の長期服用患者および非服用患者での検討では、血清 1,25 D 濃度と橈骨骨塩量との間に有意な関連を認めなかった。また、PTH 濃度により、血清 1,25 D 濃度と橈骨骨塩量との関連に差

がないかどうかを検討するために、i-PTH 100 pg/ml、血清 1,25 D 濃度 15 pg/ml を境とし、その組み合わせで 4 群に分けて、橈骨骨塩量を検討した。4 群間に有意な差を認めなかったが、PTH、血清 1,25 D 濃度いずれも低い組み合わせの群で、最も橈骨骨塩量が保たれる傾向が認められた。これは、相対的に PTH が低い群で骨塩量が保たれることのみでなく、そのような群では、1,25 D 濃度の上昇が必ずしも骨塩量の増加に良い結果をもたらさない可能性が示唆された。血清 1,25 D 濃度を間欠的に上昇させることと、持続的に上昇させることは、副甲状腺のみならず¹⁹⁾、骨自体への影響も異なる可能性が指摘されていることと考えあわせると²⁰⁾、 1α D を連日投与し、血清 1,25 D 濃度を持続的に高いレベルに保つことを再検討する必要があると思われる。

今回、骨塩量の測定の対象とした橈骨は全身骨の 80% を占める皮質骨を代表しており、腎不全患者の骨塩量減少を観察するのに適した測定部位とされる^{14,21)}。しかし、活性型ビタミン D の骨量増加作用は皮質骨よりも代謝回転の速い腰椎など海綿骨にあらわれやすいとの報告もあり、測定部位による相違を否定できない²²⁾。

炭酸 Ca を P 吸着剤とし、低 Ca 透析液を使用しない状況では、血清 1,25 D 濃度を正常に保つことは、高 Ca 血症が必発であり、実現は非常に困難である。一方、血清 1,25 D 濃度と橈骨骨塩量との関連は明らかでなく、血清 1,25 D 濃度を持続的に高く保つことが、必ずしも良好な橈骨骨塩量にはつながらないことが示唆された。しかし、腰椎など海綿骨では、異なる結果が得られる可能性もある。また、今回の検討は、横断的な検討であり、その意義には限界がある。さらに、今後骨塩量の経時変化との関連など縦断的な検討を要する。

本論文の主旨は、第 6 回腎とビタミン D 研究会および第 40 回日本透析医学会総会にて発表した。

文献

- Voigts AL, Felsenfeld AJ, Llach F: The effects of calciferol and its metabolites on patients with chronic renal failure. Arch Intern Med 143: 1205-1211, 1983
- Ruedin P, Rizzoli R, Slosman D, Leski M, Bonjour JP: Effects of oral calcitriol on bone mineral density in patients with end-stage renal failure. Kidney Int 45: 245-252, 1994
- 西谷 博, 山川 眞, 西沢良記, 森井浩世: 血液透析患者の骨塩密度変化率と活性型ビタミン D₃ 剤投与量の関係について. 透析会誌 7: 99-105, 1994
- 安藤亮一, 秋葉 隆, 戸村成男, 土肥まゆみ, 千田佳子, 井田 隆, 丸茂文昭: 血液透析患者における簡易カラム法による血清 1,25-水酸化ビタミン D 濃度の検討. 透析会誌 27: 1417-1421, 1994
- 秋葉 隆, 桑原道雄, 丸茂文昭, 栗原 怜, 河辺満彦, 鈴木隆雄, 米島秀夫: 慢性腎不全患者の骨塩量の評価-dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) による評価. 腎と骨代謝 3: 237-245, 1990
- Rickers H, Christensen M, Rødbro P: Bone mineral content in patients on prolonged maintenance hemodialysis: a three year follow-up study. Clin Nephrol 20: 302-307, 1983
- 清野佳紀, 安井雅人, 西山宋六, 山岡完次, 新美仁男, 土屋 裕, 酒井 糾, 日比逸郎, 伊藤克己, 小原孝男, 森井浩世, 深瀬正晃, 松本俊夫, 丸茂文昭, 越川昭三, 白木正孝, 平澤由平, 古川洋太郎, 弓田 滋, 黒川 清: Non-HPLC 法によるウシ乳腺レセプターを用いた 1,25 (OH)₂D 測定キットの臨床的検討. ホルモンと臨床 41: 199-205, 1993
- Madsen S, Olgaard K: Long-term trial of 1α -hydroxycholecalciferol in adults with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 13: 401-408, 1978
- Seino Y, Tanaka H, Yamaoka K, Yabuuchi H: Circulating 1α , 25-dihydroxyvitamin D levels after a single dose of 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ or 1α -hydroxyvitamin D₃ in normal men. Bone and Mineral 2: 479-485, 1987
- 弓田 滋, 関野 宏, 高橋 壽, 野月 満, 山内茂樹, 竹澤順一: 透析患者における 1α (OH) D₃ 投与開始期の血中 1,25 (OH)₂D 値の経時的

- 検討．腎と骨代謝 8 : 437-442, 1995
- 11) Muhammedi MA, Piraino B, Rault R, Johnston JR, Puschett JB : Iatrogenic hypercalcemia in hemodialysis patients. Clin Nephrol 36 : 258-261, 1991
- 12) Quarles LD, Lobaugh B, Mupphy G : Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseus abnormality in uremia. J Clin Endocrinol Metab 75 : 145, 1992
- 13) Raisz LG, Trummel CL, Holick MF, DeLuca HF : 1,25-dihydroxycholecalciferol, a potent stimulator of bone resorption in tissue culture. Science 175 : 768-769, 1972
- 14) Gabay C, Ruedin P, Slosman D, Bonjour JP, Leski M, Rizzoli R : Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. Am J Nephrol 13 : 115-123, 1993
- 15) Bianchi ML, Colantonio G, Montesano A, Trevisan C, Ortolani S, Rossi R, Buccianti G : Bone mass status in different degrees of chronic renal failurè. Bone 13 : 225-228, 1992
- 16) 桑原道雄, 秋葉 隆, 栗原 怜, 竹内正至, 桜井祐成, 須賀 優, 米島秀夫, 丸茂文昭 : 女性血液透析患者の骨に対する閉経の影響．透析会誌 28 : 879-884, 1995
- 17) Slatopolsky E, Weerts C, Thielen J, Horst R, Harter H, Martin KJ : Suppresion of secondary hyperparathyroidism by intaravenous administration of 1,25-dihydrocholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 78 : 1097-1102, 1984
- 18) Martinez ME, del CM, Sanchez CM, Garcia JA, Sanchez CM, Torrijos A, Coya J, Munuera L : Relations between calcidiol serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density. Calcif Tissue Int 55 : 253-256, 1994
- 19) Delmez JA, Tindria C, Grooms P, Dusso A, Windus DW, Slatopolsky E : Parathyroid hormone suppression by intavenous 1,25-dihydroxyvitamin D₃. J Clin Invest 83 : 1349-1355, 1989
- 20) Klaus G, Konig B, Hugel U, Ritz E, Mehls O : Intermittent and continuous exposure to 1,25(OH)₂D₃ have different effects on growth plate chondrocytes in vitro. Kidney Int 44 : 708-715, 1993
- 21) 森田有津子, 田畑 勉, 井上 隆, 三木隆巳, 西沢良記, 森井浩世 : 透析患者の DXA による橈骨骨塩量．腎と骨代謝 6 : 101-106, 1993
- 22) 福永仁夫, 永井清久, 友光達志, 大塚信昭, 佐々木環, 平野 宏, 大沢源吾, 森田睦司 : 慢性腎不全患者の骨塩量の定量—第三腰椎と橈骨の bone mineral density の測定—．腎と骨代謝 1 : 53-59, 1988