



Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients

竹田, 陽子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2011-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5318

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005318>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients

血液透析患者に対する含糖酸化鉄投与が FGF23 と骨代謝に及ぼす影響

竹田陽子、駒場大峰、後藤俊介、藤井秀毅、梅津道夫、長谷川裕人、
藤森明、西岡正登、西慎一、深川雅史

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻

腎臓内科学

(指導教員 西 慎一 特命教授)

竹 田 陽 子

Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients

(血液透析患者に対する含糖酸化鉄投与が、FGF23 と骨ミネラル代謝に及ぼす影響)

Introduction

FGF23 は骨細胞によって産生される液性因子で、生体のリン代謝、ビタミンD代謝において重要な役割を担っている。FGF23 は腎臓においてリン利尿を促し、1,25(OH)₂D 産生を抑制する。また副甲状腺に作用して PTH 合成を抑制する。常染色体優性低リン血症性くる病(ADHR)、X 連鎖性低リン血症性くる病(XLH)、腫瘍随伴性骨軟化症(TIO)など FGF23 産生過剰をきたす疾患では、低 P 血症、低 1,25(OH)₂D 血症、骨軟化症をきたすことが知られている。FGF23 が生理作用を発揮するためには Klotho-FGFR1 が存在することが必須であり、この発現は FGF23 の臓器特異性を規定していると考えられている。

FGF23 は、CKD 患者における骨ミネラル代謝異常にも大きな役割を果たしている。FGF23 は腎機能低下に伴うリン蓄積を防ぐため過剰に分泌しており、その結果、1,25(OH)₂D 低下を生じて二次性副甲状腺機能亢進症の原因となると考えられている。CKD が進行すると、FGF23 による代償機転は破綻することにより高リン血症は顕在化し、二次性副甲状腺機能亢進症はさらに重篤になる。透析患者では FGF23 は異常高値を示し、二次性副甲状腺機能亢進症の治療反応性だけでなく、生命予後の予測因子となることも報告されている。

さらに近年、FGF23 は含糖酸化鉄投与による低リン血症、低 1,25(OH)₂D 血症の主因でもあると報告されている。未だその詳細な機序は明らかでないが、含糖酸化鉄投与により、何らかの機序により直接的、或いは間接的に FGF23 分泌が亢進することにより、リン利尿が促進し 1,25(OH)₂D 産生が低下すると考えられている。

透析患者は腎性貧血に加えて鉄欠乏性貧血をしばしば合併し、含糖酸化鉄の経静脈的投与が日常的に実施されている。しかし透析患者における含糖酸化鉄投与が FGF23 濃度に及ぼす影響やこの変化に伴う骨ミネラル代謝への二次的影響は明らかにされていない。この問題を明らかにするため、我々は鉄欠乏性貧血を有する透析患者を対象に含糖酸化鉄を投与し、FGF23 や骨ミネラル代謝に与える影響を検討した。

Methods

Study population

週 3 回の血液透析を 3 ヶ月以上受けており、鉄欠乏性貧血を有する 18 歳以上の患者を対象とした。適合基準は Hemoglobin 10.5 g/dl 以下、Ferritin 100 ng/ml 以下、3 ヶ月間にわたって経口・経静脈的に鉄剤投与歴のないこととし

た。除外基準は月経、消化管出血など活動性出血のある患者、担癌患者、血液疾患を有する患者、肝炎・肝硬変を有する患者、高度の二次性副甲状腺機能亢進症 (intact PTH 500 pg/ml 以上) を有する患者、副甲状腺摘除術の既往のある患者とした。

この研究はヘルシンキ宣言に基づいて行われ、研究のプロトコールは治験委員会で承認されている。この研究は 000004814 の番号で UMIN に登録されている。

Study Design

本研究は、多施設・前向き・オープンラベル介入試験で、2009 年 12 月から 2010 年 3 月に実施された。すべての患者に、1 回 40mg の含糖酸化鉄 (フェジン®) を 3 週間にわたって毎回透析終了時に計 9 回投与した。投与終了後、2 週間の観察期間を設けた。試験期間中は、透析時間、透析膜、透析液、ESA 製剤、活性型ビタミン D 製剤、リン吸着剤の投与量は変更しなかった。透析前の Hemoglobin 値が、12 g/dl 以上に達した場合は、含糖酸化鉄の投与を中止とした。

Biochemical Determinations

Hemoglobin, albumin, Ca, P, FGF23 は試験開始時 (Base line; BL), 含糖酸化鉄の投与 1 週間後 (wk1), 3 週間後 (wk3), 5 週間後 (wk5) の週初め透析開始前に測定した。また Fe, total iron binding capacity (TIBC), Ferritin, ALP, intact PTH, BAP, 骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase-5b: TRACP-5b) は BL, wk3, wk5 の週初め透析開始前に測定した。1,25(OH)₂D は活性型 VD 治療が行われていない患者のみ 4 人を対象に測定した。

血清 PTH は第 2 世代の PTH assay (Elecys) で測定し、血清 FGF23 は ELISA kit サンドイッチ法 (Kainos Laboratories) を用いて full-length の FGF23 peptide を測定した。血清 1,25(OH)₂D は、RIA 法 (Immunodiagnosics Systems) で測定し、血清 BAP は EIA 法の kit (Quidel Corporation) で測定し、血清 TRACP-5b は FAICE 法 (Nitto Boseki) で測定した。他の測定項目は、基本的な測定方法で測定し、血清 Ca 値は、Payne's 法を用いて Alb 補正した。

Statistical analyses

人口学的特性、生化学パラメーターは mean ± SD もしくは median (25-75% 値) で表した。Baseline からそれぞれのパラメーターの変化については、Bonferroni の measure repeated ANOVA で解析した。FGF23 と PTH は正規分布しないため、Log 変換して ANOVA で解析した。P<0.05 以下で統計的に有意差があると判断した。すべての解析は Dr. SPSS II for Windows version 11.01 J (SPSS Japan) を使用した。

Results

Study Population

計 27 名の患者が試験に参加し、男性 13 名、女性 14 名、平均年齢は 69 ± 12 歳、平均透析期間は 117 ± 83 カ月であった。原疾患は 16 名が糸球体腎炎、6 名が糖尿病性腎症、3 名が多発性嚢胞腎、1 名が間質性腎炎、1 名が不明であった (Table 1)。すべての患者に含糖酸化鉄投与が投与され、試験期間中に有害事象の報告はなかった。

Effect on iron-deficiency anemia

含糖酸化鉄の投与開始後、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値は徐々に上昇し、投与終了後もその値が持続した。Hemoglobin 12 g/dl を超えた患者はなく、すべての患者に 3 週間の含糖酸化鉄投与が行われた。期間中、ESA 製剤の投与量の変更を要した患者はいなかった。フェリチン濃度は、BL 時 31.0 ± 22.7 ng/ml であったが、鉄剤投与 3 週間後 (wk3) には 153.8 ± 83.0 ng/ml (P<0.001) と上昇した。トランスフェリン飽和度も 16.8 ± 6.1 % から 23.8 ± 8.1 % (P<0.001) と有意に上昇した (Table.2)。

Effect on bone and mineral parameters

試験開始時 (BL), 血清カルシウム値 8.9 ± 0.4 mg/dl, 血清リン値 5.6 ± 0.9 mg/dl であった。含糖酸化鉄投与の開始後、これらの値に有意な変化は認めなかった。FGF23 は BL で、3453 (338-6383) pg/ml と異常高値を示した。含糖酸化鉄の投与開始後、この値はさらに上昇し、wk3 には 4701 (1251-14396) pg/ml となった (P<0.001)。しかし含糖酸化鉄が投与終了した 2 週間後 (wk5) には、3283 (1030-9729) pg/ml と速やかな低下傾向が認められた (Figure 1A, 1C)。1,25(OH)₂D は活性型 VD 治療を行っていない 4 名で測定したが、有意な変化は認めなかった (BL 8.9 ± 5.2 pg/ml; wk3 9.8 ± 6.4 pg/ml; wk5 7.9 ± 4.0 pg/ml)。

血清 intact-PTH は、BL 115 (77-211) pg/ml であったが、wk3 には 92 (56-152) pg/ml と低下し (P<0.001), wk5 には 115 (62-199) pg/ml と元の値まで戻った (Figure 1B, 1D)。

一方、血清 Alp と BAP は、有意な変化は認めず、骨吸収マーカーの TRACP-5b は、BL 477 ± 295 mU/dl から wk3 には 412 ± 254 mU/dl と低下し (P=0.001), wk5 には 421 ± 237 mU/dl と再上昇した (Table 2)。

Discussion

本研究では、オープンラベル、シングルアームの臨床試験ではあるが、透析患者に対する含糖酸化鉄投与により、元々異常高値を示す FGF23 がさらに上昇することが示された。さらに、FGF23 の上昇とは反対に、PTH が有意に

減少した。骨形成マーカーである BAP は変化しないが、骨吸収マーカーである TRACP-5b の有意な低下が認められた。

含糖酸化鉄投与による低リン血症は、1982 年に Okada らの日本語での報告に始まり、その後 Sato らにより含糖酸化鉄投与による低リン血症は 1,25(OH)₂D の産生低下も伴うことが報告されている。この機序は長年明らかでなく、鉄剤の毒性による近位尿細管障害の可能性も考えられていたが、鉄剤の投与では、再吸収が広範に障害される Fanconi 症候群は起こらず、リンと VitaminD 代謝が障害されることから、尿細管障害というよりはむしろ、ある病態生理学的に関する何らかの機序があると考えられてきた。

そして最近、この疾患が FGF23 誘発性低リン血症の新たな一型である可能性が示された。Shimizu らは含糖酸化鉄投与により低リン血症、低 1,25(OH)₂D 血症をきたした 3 症例で FGF23 が上昇していることを示し、さらに鉄剤中止により FGF23 が低下するとともに低リン血症、低 1,25(OH)₂D 血症が改善することを報告した。また Schouten らは鉄欠乏を有する患者に対する含糖酸化鉄投与が FGF23 やミネラル代謝に与える影響を前向きに検討し、含糖酸化鉄投与によって FGF23 が上昇するとともに、血清リン値、1,25(OH)₂D 濃度が低下することを観察した。これらの臨床データより、含糖酸化鉄投与により FGF23 が上昇し、これによるリン排泄の亢進と 1,25(OH)₂D 産生抑制の結果、低リン血症、低 1,25(OH)₂D 血症になると考えられている。我々の研究でも、血液透析患者でも FGF23 の上昇がみられた。しかしながら、我々の研究は腎機能の廃絶した透析患者で行っており、健常腎でみられる、FGF23 の主たる反応である低リン血症・低 1,25(OH)₂D 血症はみられなかった。

FGF23 の上昇が起こる機序は不明だが、我々の研究は基本的に無尿の患者を対象としており、含糖酸化鉄が腎臓に作用して FGF23 の分解もしくは尿細管からの分泌を起こしているのではないと考えられる。一つの可能性として、含糖酸化鉄が骨細胞もしくは骨芽細胞で FGF23 の産生に直接的、もしくは間接的に作用したと考えられる。最近の研究で、破骨細胞に transferrin receptor 1 が発現しており、この receptor が破骨細胞の分化、骨吸収を促進させる事が示された。これらから、鉄が骨代謝の生理学的調節の重要な役割を果たしている可能性が示唆される。さらに、我々の研究では骨形成マーカーである BAP は変化しなかったが、骨吸収マーカーである TRACP-5b が有意に低下しており、何らか骨代謝に影響している可能性が示唆された。はっきりした機序は不明ではあるが、鉄剤投与で FGF23 の上昇し、骨代謝が変化する可能性があると思われる。

もう一つの可能性としては、FGF23 はごく僅かに肝臓や脾臓でも産生されていることから、網内皮系に取り込まれた含糖酸化鉄が、肝臓、脾臓での FGF23 産生を亢進した可能性は考えられる。さらに含糖酸化鉄が FGF23 の分解機構に関与している可能性も考えられる。

また、シデフェロンでは健常腎ではこういった低リン血症や FGF23 の上昇が起こらない事が証明されており、含糖酸化鉄に含まれるショ糖が FGF23 分泌に影響した可能性や鉄イオンの FGF23 に対する作用を増強した可能性が考えられる。今後さらなる研究により、鉄イオンによる FGF23 調節機構がさらに進むことが期待される。

我々の研究では、Schouten らの健常腎での反応とは逆に、含糖酸化鉄投与により intact PTH が上昇した。この現象の詳細な機序は明らかでないが、健常腎では FGF23 の上昇により、1,25(OH)₂D が抑制され、その結果 PTH が上昇すると考えられる。一方、腎不全の状態では、内因性の 1,25(OH)₂D 産生は元々廃絶しているため、これに対する FGF23 の抑制作用はごく僅かで、副甲状腺に対する FGF23 の直接的な作用で、intact PTH の分泌が抑制されたと考えられる。透析患者では副甲状腺の Klotho-FGFR1 低下のため FGF23 抵抗性を示すことが近年報告されている。本研究の結果から、比較的 mild な 2 次性副甲状腺機能亢進状態の患者に対しては、Klotho-FGFR1 複合体の発現が弱く、FGF23 抵抗性を凌駕するものであったのかもしれない。このような推測を検証するためには、さらなる研究が必要である。

本研究の limitation は、コントロール群を設けていない、オープンラベル、シングルアーム介入試験であり、FGF23 や intact PTH の変化が含糖酸化鉄以外の要素による結果であった可能性は完全には否定できない。しかし本研究では、これらの代謝に影響を及ぼしうる薬剤、すなわちリン吸着剤や活性型ビタミン D 製剤やシナカルセト塩酸塩などの変更をプロトコルで禁止し、透析条件もかえなかった。そのため本研究で観察された FGF23 や intact PTH の変化は含糖酸化鉄によるものであった可能性が支持される。

結論として、健常人と同様に腎機能の廃絶した透析患者においても、含糖酸化鉄の投与により FGF23 が上昇し、これに関連して intact PTH や骨代謝も変化を受けることが示された。静注鉄剤は鉄欠乏を有する透析患者に頻繁に使用されており、この治療薬が FGF23 や骨ミネラル代謝に与える影響に関して、今後さらに研究していく必要がある。

Table 1. Baseline demographic characteristics

Characteristic	All patients (n = 27)
Age (yr; mean)	69 ± 12

Sex (%)	
Male	48
Female	52
Duration of dialysis (mo)	117 ± 83
Primary cause of renal failure (%)	
Glomerulonephritis	59
Diabetes	22
Polycystic kidney disease	11
Rheumatoid arthritis	4
Unknown	4
Use of active vitamin D (%)	
Maxacalcitol	19
Calcitriol	4
Oral active vitamin D	62
Use of phosphate binders (%)	
Calcium carbonate	63
Sevelamer hydrochloride	52
Lanthanum carbonate	19
Cinacalcet hydrochloride (%)	7

Plus-minus values are mean ± SD.

Table 2. Laboratory data during administration with saccharated ferric oxide

	Baseline	Wk 1	Wk 3	Wk 5
Hemoglobin (g/dl)	10.0 ± 0.5	10.1 ± 0.5	10.6 ± 0.5**	10.8 ± 0.6**
Hematocrit (%)	31.4 ± 1.7	31.6 ± 2.0	33.1 ± 2.2**	33.8 ± 2.4**
Transferrin saturation (%)	16.8 ± 6.1	NE	23.8 ± 8.1**	23.3 ± 8.8**
Ferritin (ng/ml)	31 ± 23	NE	154 ± 83**	90 ± 51**
Calcium (mg/dL)	9.2 ± 0.5	9.2 ± 0.4	9.3 ± 0.6	9.2 ± 0.5
Phosphorus (mg/dL)	5.6 ± 0.9	5.4 ± 1.0	5.3 ± 1.3	5.5 ± 1.3
ALP (U/L)	241 ± 96	NE	254 ± 155	227 ± 89
BAP (U/L)	19.3 ± 7.3	NE	20.3 ± 8.8	20.3 ± 9.2
TRACP-5b (mU/dL)	477 ± 295	NE	412 ± 254*	421 ± 237

NE, not examined; ALP, alkaline phosphatase; BAP, bone-specific alkaline phosphatase; TRACP-5b, tartrate-resistant acid phosphatase-5b. Plus-minus values are mean ± SD.

*P < 0.05, **P < 0.001, as compared with baseline

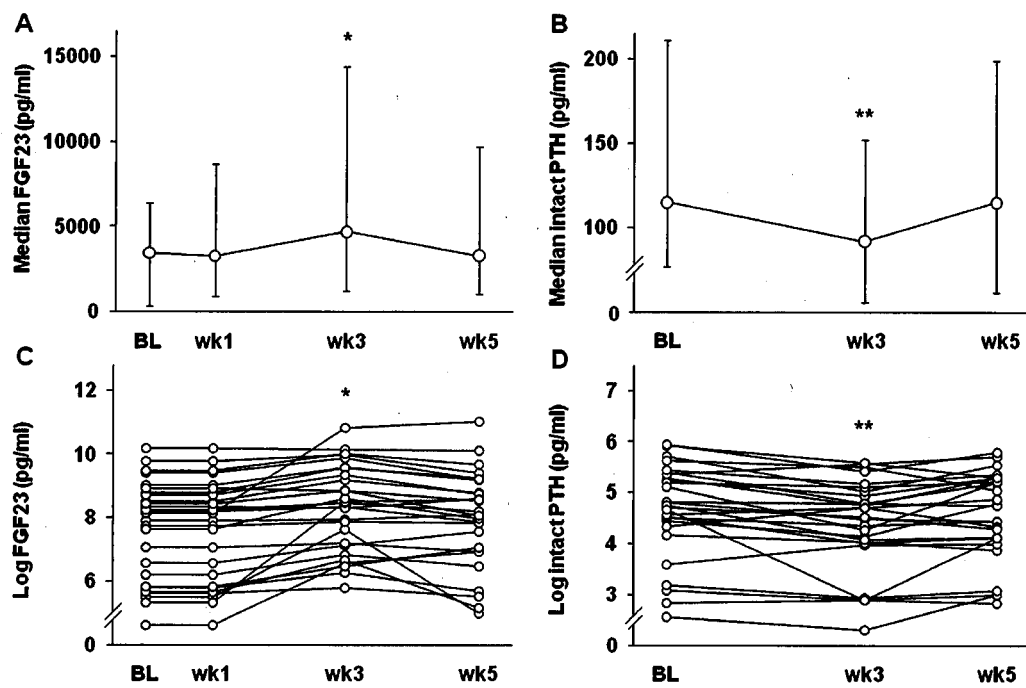


Figure 1. Median FGF23 (A) and intact PTH (B) and individual changes in log FGF23 (C) and log intact PTH (D) during treatment with saccharated ferric oxide.

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2191 号	氏 名	竹田 陽子
論文題目 Title of Dissertation	Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients 血液透析患者に対する含糖酸化鉄投与が FGF23 と骨代謝に及ぼす影響		
審査委員 Examiner	主 査 清野 進 Chief Examiner 副 査 阿部 正人 Vice-examiner 副 査 平井 みどり Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景と目的】

FGF23 は骨細胞によって産生される液性因子で、生体のリン代謝、ビタミン D 代謝において重要な役割を担っている。FGF23 は腎臓においてリン利尿を促し、1,25(OH)₂D 産生を抑制し、また副甲状腺に作用して PTH 合成を抑制する。

FGF23 が生理作用を発揮するためには Klotho-FGFR1 が存在することが必須であり、この発現は FGF23 の臓器特異性を規定していると考えられている。

FGF23 は、CKD 患者における骨ミネラル代謝異常にも大きな役割を果たしており、FGF23 は腎機能低下に伴うリン蓄積を防ぐため過剰に分泌している。その結果、1,25(OH)₂D 低下を生じて二次性副甲状腺機能亢進症の原因となると考えられている。CKD が進行すると、FGF23 による代償機転が破綻し、高リン血症は顕在化し、二次性副甲状腺機能亢進症はさらに重篤になる。透析患者では FGF23 は異常高値を示し、二次性副甲状腺機能亢進症の治療反応性だけでなく、生命予後の予測因子となることも報告されている。

さらに近年、FGF23 は含糖酸化鉄投与による低リン血症、低 1,25(OH)₂D 血症の主因でもあると報告されている。未だその詳細な機序は明らかでないが、含糖酸化鉄を投与すると、何らかの機序により直接的、或いは間接的に FGF23 分泌が亢進することにより、リン利尿が促進し 1,25(OH)₂D 産生が低下すると考えられている。

透析患者は腎性貧血に加えて鉄欠乏性貧血をしばしば合併し、含糖酸化鉄の経静脈的投与が日常的に実施されている。しかし透析患者における含糖酸化鉄投与が FGF23 濃度に及ぼす影響やこの変化に伴う骨ミネラル代謝への二次的影響は明らかにされていない。この問題を明らかにするため、本研究では鉄欠乏性貧血を有する透析患者を対象に含糖酸化鉄を投与し、FGF23 や骨ミネラル代謝に与える影響を検討した。

【方法】

週 3 回の血液透析を 3 ヶ月以上受けており、鉄欠乏性貧血を有する 18 歳以上の患者を対象とした。適合基準は Hemoglobin 10.5 g/dl 以下、Ferritin 100 ng/ml 以下、3 ヶ月間にわたって経口・経静脈的に鉄剤投与歴のないこととした。除外基準は月経、消化管出血など活動性出血のある患者、担癌患者、血液疾患を有する患者、肝炎・肝硬変を有する患者、高度の二次性副甲状腺機能亢進症 (intact PTH 500 pg/ml 以上) を有する患者、副甲状腺摘除術の既往のある患者とした。

本研究は、多施設・前向き・オープンラベル介入試験で、すべての患者に 1 回 40mg の含糖酸化鉄 (フェジン®) を 3 週間にわたって毎回透析終了時に計 9 回投与し、投与終了後 2 週間の観察期間を設けた。試験期間中は、透析時間、ダイアライザー、透析液、ESA 製剤、活性型ビタミン D 製剤、リン吸着剤の投与量は変更しなかった。透析前の Hemoglobin 値が、12 g/dl 以上に達した場合は含糖酸化鉄の投与を中止とした。

計 27 名の患者が試験に参加し、男性 13 名、女性 14 名、平均年齢は 69 ± 12 歳、平均透析期間は 117 ± 83 カ月であった。原疾患は 16 名が糸球体腎炎、6 名が糖尿病性腎症、3 名が多発性嚢胞腎、1 名が間質性腎炎、1 名が不明であった。すべての患者に含糖酸化鉄投与が投与され、試験期間中に有害事象の報告はなかった。

【結果】

含糖酸化鉄の投与開始後、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値は徐々に上昇し、投与終了後もその値が持続した。フェリチン濃度も $BL 31.0 \pm 22.7$ ng/ml から鉄剤投与 wk3 には 153.8 ± 83.0 ng/ml ($P < 0.001$) と上昇した。

血清カルシウム値、血清リン値は含糖酸化鉄投与前後で有意な変化は認めなかった。FGF23 は BL で $3453 (338-6383)$ pg/ml と異常高値を示した。含糖酸化鉄の投与開始後、wk3 には $4701 (1251-14396)$ pg/ml と有意に上昇した ($P = 0.02$)。しかし含糖酸化鉄投与終了した 2 週間後(wk5)には $3283 (1030-9729)$ pg/ml と速やかな低下傾向が認められた。 $1,25(OH)_2D$ は活性型 VD 治療を行っていない 4 名で測定したが、有意な変化は認めなかった。

血清 intact-PTH は、BL $115 (77-211)$ pg/ml であったが wk3 には $92 (56-152)$ pg/ml と有意に低下し ($P < 0.001$)、wk5 には $115 (62-199)$ pg/ml と元の値まで戻った。

一方、骨形成マーカーである BAP は有意な変化は認めず、骨吸収マーカーの TRACP-5b は BL 477 ± 295 mU/dl から wk3 には 412 ± 254 mU/dl と有意に低下し ($P = 0.001$)、wk5 には 421 ± 237 mU/dl と再上昇した。

【考察】

本研究ではオープンラベル、シングルアームの臨床試験ではあるが、透析患者に対する含糖酸化鉄投与により元々異常高値を示す FGF23 がさらに上昇することが示された。さらに、FGF23 の上昇とは反対に PTH が有意に減少し、骨形成マーカーである BAP は変化しないが骨吸収マーカーである TRACP-5b の有意な低下が認められた。

FGF23 の上昇が起こる機序は不明だが、本研究は基本的に無尿の患者を対象としており含糖酸化鉄による FGF23 の尿細管への直接作用はないと考える。

FGF23 上昇の一つの可能性として含糖酸化鉄が骨細胞もしくは骨芽細胞で FGF23 の産生に直接的もしくは間接的に作用したと考えられる。また、最近の研究で破骨細胞に transferrin receptor 1 が発現しており、この receptor が破骨細胞の分化、骨吸収を促進させる事が示され、この事から鉄が骨代謝の生理学的調節の重要な役割を果たしている可能性が示唆される。さらに、本研究では骨形成マーカーである BAP は変化しなかったが、骨吸収マーカーである TRACP-5b が有意に低下しており、何らか骨代謝に影響している可能性が示唆された。

もう一つの可能性としては、FGF23 はごく僅かに肝臓や脾臓でも産生されていることから、網内皮系に取り込まれた含糖酸化鉄が肝臓、脾臓での FGF23 産生を亢進した可能性がある。また、シデフェロンでは健常腎でもこういった低リン血症や FGF23 の上昇が起

こらない事が証明されており、含糖酸化鉄に含まれるショ糖が FGF23 分泌に影響した可能性や鉄イオンの FGF23 に対する作用を増強した可能性が考えられる。

本研究は、健常人と同様に腎機能の廃絶した透析患者において含糖酸化鉄の投与により FGF23 が上昇し、これに関連して intact PTH や骨代謝も変化を受けることを明らかにした。本研究は透析患者に対して含糖酸化鉄製剤を投与するにあたり、FGF23 や骨ミネラル代謝に与える影響を考慮する必要があることを示唆した価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。

The candidate, having completed studies on "Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients", with a specialty in nephrology, and having advanced the field of knowledge in the area of treatment for iron-deficiency anemia in hemodialysis patients, is hereby recognized as having qualified for the degree of Ph.D. (Medicine).