



Effects of lanthanum carbonate on bone markers and bone mineral density in incident hemodialysis patients

Goto, Kimihiko

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2020-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7620号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007620>

※ 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

Effects of lanthanum carbonate on bone markers and bone mineral density in incident hemodialysis patients

透析導入患者における炭酸ランタンの骨代謝マーカーや骨密度に
与える影響

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
腎臓内科学
(指導教員 : 西慎一教授)

後藤 公彦

学位論文内容要旨

背景：

高リン血症は慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)の治療ターゲットの一つである。なぜなら高リン血症は2次性副甲状腺機能亢進症を進行させ CKD の患者に重篤な骨病変を起こしうるからである。炭酸ランタン(LC)は Ca 非含有リン吸着剤の一つで、炭酸カルシウム(CC)との比較では、血液透析患者で血管石灰化進行を抑えたと報告されている。一方で骨代謝に関する両者の比較は、特に透析導入患者については充分に検討されてはいない。透析導入早期の CKD-MBD の状態が患者の予後に影響する報告もあり、透析患者にリン吸着剤を使用するにあたり CKD-MBD に良い効果を及ぼす薬剤で治療を始めるべきと考えられた。よって透析導入後早期で LC の骨代謝に与える影響を研究する事にした。当科は LC と CC との、血液透析導入患者での血管石灰化に対する影響を既に RCT で検討しており、そのサブ解析を行い骨密度や骨代謝マーカーに与える影響を比較検討した。

方法：

元々の RCT は、両群あわせ 105 人が参加して透析導入から 1 年半の間調査がなされた。両群とも日本透析学会の示すリンの推奨管理範囲(P: 3.5~6.0mg/dL)を維持できるように LC かあるいは CC を処方された。純粋にリン吸着剤の効果を見るため、ビタミン D 製剤やシナカルセトといった骨代謝を変化させる薬剤の併用は原則的に控えるよう求めた。今回の解析では、母集団のうち骨代謝マーカーを測定できた 65 人(LC 群 : 31 人、CC 群 : 34 人)に対し、骨代謝マーカーや骨密度(BMD)の変化をアウトカムに設定し、導入時・導入 12 か月後・導入 18 か月後で比較検討した。骨代謝マーカーはオステオカルシン(OC)、骨型アルカリリフォスファターゼ(BAP)、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRACP-5b)、スクレロスチンを測定した。また骨代謝マーカー値と低回転骨との関連をみた既報で報告された OC, BAP, TRACP-5b のカットオフ値を用いて、LC 群や CC 群での低回転骨の割合を算出した。

結果：

ベースラインでは骨代謝マーカーや骨密度、血清カルシウムやリンをはじめ、両群の差は有意でなかった。骨代謝マーカーについては、透析導入 18 か月後の血中 OC 値が LC 群で CC 群より有意に高かった[LC: 28.4 (17.2-43.4) ng/mL vs. CC: 20.2 (15.0-30.3)ng/mL, p<0.05]。また血中 BAP や TRACP-5b 値も、18 か月では LC 群で CC 群よりも高い傾向があった。更に各骨代謝マーカーのカットオフ値を用いて見積もった低回転骨の割合は、BAP

をカットオフ値として用いた場合に 18 か月後は CC 群より LC 群で有意に少なかった(LC: 51.6% vs. CC: 76.5%, p<0.05)。いずれの骨代謝マーカーのカットオフ値を用いても、推定される低回転骨の割合が 18 か月後で LC 群の方が少ない傾向は変わらなかった。なお BMD は両群で有意差がつかず、スクレロスチンも同様であった。血清リンは両群で有意差がなかった。

考察 :

透析患者での低回転骨は、骨折や血管石灰化進行との関連が考えられている。骨回転を評価する有用な手段である骨生検は侵襲性が高く、日常臨床ではルーチンには行い難いのだが、骨代謝マーカーは非侵襲的であり反復して測定することができ、経時的に骨回転の変化を評価するのに有用である。透析患者での既報では高回転骨や低回転骨を識別していた。

我々の研究結果の推定される機序として Ca 非含有である LC は CC と比べ、Ca 負荷を軽減して、透析導入後に PTH が過剰に抑制され骨回転が低下するのを緩和するのではと考えられた。更に LC の骨への保護的効果をもたらすメカニズムを明らかにした報告がいくつある。これらの報告に基づくと、LC はそれ自体が直接骨形成を促進する可能性が考えられた。例えば細胞実験で、骨芽細胞前駆体に La イオンを投与して培養すると Runx2, OC, osteopontin の mRNA 発現が増強され、石灰化も促進されたと報告がある。動物実験でも、副甲状腺摘除後の CKD model ラットに LC を投与すると、コントロール群に比べて PTH 非依存性に骨形成が促進されていると骨生検で確認されている。

LC 治療と骨代謝との関連に着目した論文では、LC 治療群で CC 治療群と比べ血液透析患者の低回転骨の割合が少なかったことや、BAP など骨代謝マーカー値が高かったことが報告されている。これらの既報は我々の研究結果と一致している。BMD に関しては残念ながら有意差がつかず、同程度の調査期間で施行された既報と同様であった。LC 治療による透析患者でのスクレロスチンへの影響はまだ充分解明されておらず今後の研究が待たれる。結論として、LC は CC と比べて、血液透析導入患者にて低回転骨を抑える可能性があるのではないかと考えられた。低回転骨を抑制することで、LC は骨折や心血管病に対して治療効果をもたらし、血液透析導入患者に対しより良い臨床的予後を導くのではないかと推測する。