

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域内分泌代謝内科学教育研究分野 氏名 水尻 諭
<p>(論文題目)</p> <p>Lower serum calcium levels are a risk factor for a decrease in eGFR in a general non-chronic kidney disease population (血清カルシウム濃度低値は非慢性腎臓病の一般集団において eGFR 低下の危険因子である)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】慢性腎臓病は世界的な公衆衛生上の問題となっており、慢性腎臓病患者の腎機能低下を抑制することは重要と思われる。腎機能低下は糖尿病、高血圧症や脂質異常症等と関連しており、種々の電解質異常を合併する一方で、電解質異常自体が腎障害の原因となり得る。高カルシウム血症は輸入細動脈の血管収縮を惹起し、eGFR の低下を引き起こすとされるが、生理的な範囲での血清カルシウム濃度の多寡と eGFR の低下とに関連する報告は少ない。また、腎機能低下との関連を見た報告は、その多くが慢性腎臓病患者を対象としているが、腎機能は正常範囲から徐々に低下するものと思われ、非慢性腎臓病患者における腎機能低下に関連する因子を検討する事は重要と考えられる。そこで我々は、非慢性腎臓病の一般住民を対象として eGFR 低下と血清カルシウム濃度の多寡との関連を、既報の腎機能低下の危険因子と比較検討した。</p> <p>【方法】対象は、旧岩木町地域住民検診を 2014 年、2015 年と連続して受診した 806 名とした。加齢性の腎機能低下は 40 歳以上から見られるとの報告から、1 年間での変化が起これないと思われる 40 歳未満(n=146)および、慢性腎臓病を有すると思われる eGFR 60 mL/min/1.73m²未満(n=62)を除外した 598 名(男/女:218/380 人、年齢 58.9±10.2 歳)を解析対象とした。解析手法は、カイ二乗検定、回帰分析、ROC 回帰分析およびロジスティック分析を行い、SPSS version 23.0 (IBM Japan)および JMP version 12.0 (SAS Institute Japan Ltd)を用いた。糖尿病は空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、HbA1c 6.5%以上または糖尿病薬使用中、高血圧症は血圧 140/90 mmHg 以上または降圧薬内服中、脂質異常症は総コレステロール 220 mg/dL 以上、中性脂肪 150 mg/dL 以上または脂質異常症治療薬内服中と定義した。</p> <p>【結果】ベースラインおよび一年後の eGFR は 80.41±11.96、78.55p±11.26 と有意に低下していた (p <0.01**)。血清カルシウム濃度は 9.47±0.31、9.48±0.31 mg/dL と有意な変化は認めなかった (p=0.21)。一年後の eGFR の変化量を ΔeGFR とし、血清カルシウム濃度との関連を回帰分析で解析した。血清カルシウム濃度は ΔeGFR と有意に関連した (p <0.01**、β=0.212)。糖尿病、高血圧症など既知の危険因子での補正下および血清カルシウム濃度に影響を与えると思われる血清無機リン濃度、活性型ビタミン D および intact PTH 等の補正下でも有意な関連を認めた (Model1: p <0.01**、β=0.190、Model2: p <0.01**、β=0.184)。更なる血清カルシウム濃度と ΔeGFR の関連を評価するため、ΔeGFR の下位 3 分の 1 (<-4.40 mL/min/1.73m²)を rapid decliner とし、また、血清カルシウム濃度を濃度別に 3 分位 (Higher >9.6 mg/dL、Middle 9.4-9.6 mg/dL、Lower <9.4 mg/dL) とした。Lower 群は Higher 群と比較して rapid decliner となるリスクは 2.55 倍と有意に高値であった (odds ratio (OR):2.55、95%confidence interval (95%CI):1.63-3.99)。そのリスクは多因子補正下 (LDL コレステロール、中性</p>	

脂肪、尿酸、ナトリウム、カルシウム、無機リン、カリウム、intact PTH、活性型ビタミン D、BMI、高血圧症、糖尿病、尿中アルブミンクレアチニン補正值)でも 2.41 倍と有意に高値であった (OR:2.41、95%CI:1.47-3.94)。ROC 解析で求められた血清カルシウム濃度 9.2 mg/dL 未満を腎機能低下のリスク群と規定したところ、非リスク群と比較して rapid decliner となるリスクは 3.35 倍と有意に高値であった (OR:3.35、95%CI:2.21-5.09)。

【考察】

非慢性腎臓病の一般集団において、血清カルシウム濃度の低値は、生理的範囲内でも高血圧症、脂質異常症や糖尿病などの既知の腎機能低下の危険因子と独立して、腎機能低下と関連していることが示された。糖尿病などの既知の危険因子は、慢性腎臓病など eGFR 60 ml/min/1.73m² 程度まで腎機能が低下した状態でのみ、危険因子として有用である可能性がある。血清カルシウム濃度は、生体内では intact PTH や活性型ビタミン D、イオン化カルシウムなどのフィードバック機構により、消化管からの吸収や腎からの排泄および骨吸収を制御することで厳密に調整されている。カルシウム濃度の調節機構が影響を与えている可能性があるが、本研究では腎機能低下の無い健常人を対象としており、また、intact PTH や活性型ビタミン D を補正因子に加えて解析を行っており、調節機構の異常は反映されていないものと考えられた。血清カルシウム濃度の低値そのものが腎機能低下を惹起している可能性は低いが、一般健常人において腎機能低下のリスク状態を発見する有用なマーカーとなる可能性があると考えられた。