

表題：慢性腎臓病症例における血清カルシウム濃度補正式の作成と
臨床的有用性の検討

論文の区分：論文博士

著者名：賀来 佳男

所属：自治医科大学総合医学第1講座（腎臓内科）

担当指導教員氏名：森下 義幸
（自治医科大学大学院医学研究科 地域医療学系 専攻 内科系総合医学 教授）

目次

1. 緒言

2. 方法

- (1) 対象症例
- (2) 試験デザイン
- (3) 臨床検査方法
- (4) 血清カルシウム濃度 (gold standard) の設定
- (5) 血清カルシウム濃度の新たな補正式の作成
- (6) 既存の血清カルシウム濃度補正式との比較
- (7) 統計学的手法

3. 結果

- (1) 患者背景
- (2) 血清カルシウム濃度 (Gold standard) と臨床的パラメーターとの関連
- (3) 新たな血清カルシウム濃度補正式の作成
- (4) 新たな血清カルシウム濃度補正式と血清カルシウム濃度 (Gold standard) の相関および受信者動作特性 (ROC) 解析
- (5) 既存の血清カルシウム濃度補正式との比較

4. 考察

5. 結論

6. 謝辞

7. 引用文献

1. 緒言

慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）では骨ミネラル代謝異常（CKD-mineral and bone disorder: CKD-MBD）が高頻度に合併し、心血管疾患発症や生命予後に関連している¹⁻⁵⁾。そのゆえ CKD-MBD 発症・進展の関与因子である血清カルシウム（Ca）濃度、血清リン（P）濃度、副甲状腺ホルモン濃度の管理目標値が Kidney Disease Improving Global Outcomes などの診療ガイドラインにより示されている^{6,7)}。一方で、これらの因子のうち血清 Ca 濃度と心血管疾患発症リスクおよび死亡リスクとの相関は乏しいとの報告⁸⁾もなされており、現段階では CKD 患者の血清 Ca 濃度そのものと心血管疾患発症リスクおよび死亡リスクとの関連については結論が出ていない。この理由の一つとして CKD 患者での Ca 濃度の評価方法が適切でない可能性が挙げられる。血清 Ca の約半数は蛋白質（主にアルブミン：albumin）結合や陰イオンとキレート化し生理学的活性を持たず、残り半分が生理学的活性を持つイオン化 Ca として存在する^{9,10)}。このことより血清 Ca 評価の gold standard はイオン化 Ca 測定となるが、検査に特殊な装置を要すること、検査方法が複雑なこと、などから、日常臨床では血清 albumin 濃度を用いて血清 Ca 濃度を補正する Payne らの式が広く使用されている¹¹⁾。しかしながら、Payne らの式は腎疾患患者を除外した上でその補正式が導かれている¹¹⁾ために、CKD 患者の補正 Ca 濃度は Payne らの式を用いた算出では適切でないことが推測される。実際、進行した CKD 患者では、Payne らの式から算出された補正 Ca 濃度とイオン化 Ca 濃度を基準にした血清 Ca 濃度には乖離を認めることが報告されている^{12,13)}。さらに透析患者では、血清 albumin 濃度を使用した幾つかの補正 Ca 濃度の算出式¹²⁻¹⁴⁾や血清 albumin 濃度および血清 P 濃度を含む補正式¹⁵⁾が Payne らの式より補正 Ca 濃度の算出には優れていることが報告されている¹²⁻¹⁵⁾。また、CKD Stage G3 から G5 の中等度から高度腎不全症例では、血清 albumin 濃度を用いるのみでは補正 Ca 濃度の推定は不正確であること、血漿が酸性へ傾いていることが補正 Ca 濃度の過小評価につながることを報告されている¹⁶⁾。

これらの問題を解決するために、本研究では、(i) 全てのステージの CKD 患者で使用可能な血清 Ca 濃度の補正式を作成すること、(ii) 新たに作成した Ca 濃度補正式をイオン化 Ca 濃度（gold standard）と既報の血清 Ca 濃度補正式と比較評価すること、を目的として検討を行った。

2. 方法

(1) 対象症例

本研究の該当基準は、(i) 日本腎臓学会による CKD ガイドライン¹⁶⁾により CKD G1 から G5D までに該当すること、(ii) 自治医科大学附属さいたま医療センターに 2006 年 1 月から 2010 年 12 月に受診していること、(iii) 血液生化学検査で血清 Ca 濃度の実測とともに、静脈血ガス分析およびイオン化 Ca 濃度の測定が行われていること、とした。本基準に該当した 942 名（男性 630 名、女性 312 名、平均年齢 65.0 ± 13.4 歳）を対象とした。日本腎臓学会 CKD 分類基準¹⁶⁾による CKD Stage 別の内訳として、G1 から G3b が 120 名、G4 が 149 名、G5 が 344 名、および G5D が 329 名（血液透析患者が 318 人、腹膜透析患者が 11 人）であった。

(2) 試験デザイン

本研究は単施設後ろ向き横断的研究である。本研究はヘルシンキ宣言に含まれる倫理原則に従って実施され、自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理委員会によって承認された。

(3) 臨床検査方法

本研究の対象症例 942 名から得られた 2503 回の血液生化学検体を解析に用いた。検体採取は CKD G1 から G5 および腹膜透析を受けている CKD G5D 症例では肘部静脈より、血液透析を受けている G5D 症例では内シャント血管より行った。血液生化学検査は自治医科大学附属さいたま医療センター臨床検査部にて測定した。推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) は以下の式を用いて算出した¹⁷⁾。

$$\begin{aligned} \text{eGFR}(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) &= 194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \text{ (男性)} \\ &= 194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (女性)} \end{aligned}$$

さらに血清総二酸化炭素濃度 (total carbon dioxide: TCO_2) を下記の式を用いて算出した¹⁸⁾。

$$\text{TCO}_2 = \text{血清 } \text{HCO}_3^- \text{濃度} + 0.03 \times \text{partial pressure of carbon dioxide (pCO}_2\text{)}$$

(4) 血清 Ca 濃度 (gold standard) の設定

これまでの研究では血清 Ca 濃度の gold standard を血漿中のイオン化 Ca 濃度の 8 倍としており^{12,13)}、本研究においても測定した血清イオン化 Ca 濃度の 8 倍

を血清 Ca 濃度 (gold standard) として評価に使用した。当検査室での血清イオン化 Ca 濃度正常値は 1.05～1.30 mmol/L であり、このことより血清 Ca 濃度 (gold standard) の基準値を 8.4～10.4 mg/dL と設定した。

(5) 血清 Ca 濃度の新たな補正式の作成

血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターとの関連について単回帰分析を用いて解析した。次に、単回帰分析で有意な関連を示した臨床的パラメーターを使用したステップワイズ重回帰分析を行い、血清 Ca 濃度 (gold standard) と独立して関連を示す臨床的パラメーターの抽出を行った。この結果に基づき、新たな血清 Ca 濃度補正式を作成した。

(6) 既存の血清 Ca 濃度補正式との比較

本研究で得られた新たな血清 Ca 濃度補正式および既報の 4 種類の血清 Ca 濃度補正式と血清 Ca 濃度 (gold standard) との関連について、級内相関係数 (Intraclass correlation coefficient: ICC) を用いて評価を行った。以下に、本研究で使用した既報の血清 Ca 濃度補正式を示す。

式 1. Payne らの式¹¹⁾: 補正 Ca 濃度 (mg/dL) = $Ca + [4 - \text{albumin (g/dL)}]$

式 2. Jain らの式¹³⁾: 補正 Ca 濃度 (mg/dL) = $Ca + 0.8 \times [3 - \text{albumin (g/dL)}]$

式 3. Portale らの式¹⁴⁾: 補正 Ca 濃度 (mg/dL) = $Ca + 0.8 \times [4 - \text{albumin (g/dL)}]$

式 4. Ferrari らの式¹⁵⁾: 補正 Ca 濃度 (mg/dL) = $Ca + 1.6 \times [4 - \text{albumin (g/dL)}] + 0.56 \times [1.5 - 0.32 \times P \text{ (mg/dL)}]$

(7) 統計学的手法

数値は平均 ± 標準偏差で示した。血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターの関連は Pearson の相関係数を用いた単回帰分析を行った。この単回帰分析で血清 Ca 濃度 (gold standard) と有意な関連を示した変数を用いたステップワイズ重回帰分析を行い、有意な関連を示す変数を同定し、血清 Ca 濃度 (gold standard) を近似する血清 Ca 濃度補正式の作成を試みた。得られた血清 Ca 濃度補正式と血清 Ca 濃度 (gold standard) との関連を Pearson の相関係数を用いた単回帰分析で確認するとともに、血清 Ca 濃度 (gold standard) 基準値の上限値および下限値それぞれをカットオフ値とした診断精度を受信者動作特性 (ROC) 曲線分析で評価を行った。また、血清 Ca 濃度 (gold standard)、既存の血清 Ca 濃度補正式から算出された補正 Ca 濃度、および本研究から算出された補正 Ca 濃度の差異について、一元配置分散分析および Scheffe の方法を用いて比較検討した。さらに血清 Ca 濃度 (gold standard) からの各補正 Ca 濃度それぞれのばら

つきの程度を ICC で評価した。この値は 0 から 1 の値で示され、1 に近づくほど信頼し得ると解釈される。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計解析は IBM SPSS Windows 版 Version 19.0 を用いて行った。

3. 結果

(1) 患者背景

患者背景を表 1 に示す。対象症例 942 名の平均年齢は 65.0 ± 13.4 歳、男性 630 名、女性 312 名であった。糖尿病症例は 377 名、非糖尿病症例は 565 名であった。P 吸着薬、ビタミン D 製剤、サイアザイド系利尿薬、シナカルセト塩酸塩の使用割合はそれぞれ 29.1%、26.4%、10.0%、0.8%であった。血清 Ca 濃度 (gold standard) > 10.4 mg/dL の高 Ca 血症に該当する検体の割合は 7.2%、 < 8.4 mg/dL の低 Ca 血症に該当する検体の割合は 9.6%であった。

表 1 患者背景

CKD ステージ	G1 ~ G5D	G1 ~ G3b	G4	G5	G5D
症例数	942	120	149	344	329
検体数	2503	240	326	1596	341
年齢 (歳)	65.0 ± 13.4	57.7 ± 18.1	66.9 ± 12.5	66.0 ± 12.6	65.7 ± 11.5
女性 / 男性	312/630	46/74	38/111	128/216	100/229
糖尿病 有 / 無	377/565	32/88	41/108	143/201	161/168
P 吸着薬, number (%)	274 (29.1)	1 (0.8)	5 (3.4)	85 (24.7)	183 (55.6)
ビタミン D 製剤, number (%)	249 (26.4)	5 (4.2)	23 (15.4)	129 (37.5)	92 (30.0)
サイアザイド系利尿薬, number (%)	94 (10.0)	2 (1.7)	9 (6.0)	53 (15.4)	30 (9.1)
シナカルセト塩酸塩, number (%)	8 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (2.4)

(2) 血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターとの関連

血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターとの関連は Pearson の相関係数を用いた単回帰分析を用いて解析を行った (表 2)。血清 Ca 濃度 (gold standard) は重炭酸イオン (HCO_3^-)、 TCO_2 、ヘモグロビン (hemoglobin : Hb)、血清総蛋白濃度 (Total Protein)、血清アルブミン濃度 (Albumin)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、実測血清 Ca 濃度と有意な正相関を認めた。年齢、pH、尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニン (creatinine)、尿酸 (uric acid)、P とは有意な負の相関を認めた。

表 2 血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターの単回帰分析の結果

項目	Mean \pm SD	vs. 血清 Ca 濃度 (gold standard)	
		<i>r</i>	p
検体数	2503		
年齢 (year)	65.0 \pm 13.4	- 0.05	0.02
pH	7.33 \pm 0.06	- 0.18	<0.0001
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	22.1 \pm 4.1	0.10	<0.0001
TCO ₂ (mmol/L)	23.4 \pm 4.3	0.11	<0.0001
Hb (g/dL)	10.0 \pm 1.8	0.31	<0.0001
Total Protein (g/dL)	6.6 \pm 0.8	0.26	<0.0001
Albumin (g/dL)	3.5 \pm 0.7	0.27	<0.0001
BUN (mg/dL)	52.8 \pm 24.2	- 0.21	<0.0001
Creatinine (mg/dL)	6.1 \pm 3.5	- 0.10	<0.0001
Uric acid (mg/dL)	7.1 \pm 1.8	- 0.14	<0.0001
Na (mEq/L)	137.9 \pm 4.1	0.09	<0.0001
K (mEq/L)	4.6 \pm 0.8	0.06	<0.0001
Cl (mEq/L)	105.6 \pm 5.4	0.08	<0.0001
実測血清 Ca (mg/dL)	8.58 \pm 0.89	0.77	<0.0001
P (mg/dL)	4.6 \pm 1.4	- 0.27	<0.0001

血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターとの単回帰分析の結果から有意な相関を示した因子を用いて、ステップワイズ重回帰分析を行い、血清 Ca 濃度 (gold standard) と独立して関連を示す因子の抽出を行った。その結果、実測血清 Ca 濃度、pH、血清アルブミン濃度、および血清 P 濃度が血清 Ca 濃度 (gold standard) と独立して関連する因子として抽出された (表 3)。

表 3 血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターとのステップワイズ重回帰分析の結果

項目	回帰係数	標準回帰係数	p
切片	35.2		<0.0001
実測血清 Ca	0.78	0.85	<0.0001
pH	- 4.26	- 0.33	<0.0001
Albumin	- 0.27	- 0.24	<0.0001
P	- 0.10	- 0.18	<0.0001

(3) 新たな血清 Ca 濃度補正式の作成

上述した血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターとの関連の結果に基づいて、新たな血清 Ca 濃度補正式の作成を試みた。

表 3 の結果に基づき以下のような血清 Ca 濃度補正式を得た。

$$\text{補正 Ca 濃度} = 35.3 + 0.78 \times \text{実測血清 Ca} - 4.26 \times \text{pH} - 0.27 \times \text{albumin} - 0.1 \times P$$

次に、実測 Ca 濃度の係数が 1 になるように実測血清 Ca 濃度の平均値 8.58 を用いて以下のように変形した。

$$\text{補正 Ca 濃度} = 35.3 + \text{実測血清 Ca} - (1 - 0.78) \times 8.58 - 4.26 \times \text{pH} - 0.27 \times \text{albumin} - 0.1 \times P$$

同様に pH、血清アルブミン濃度についてもそれぞれの平均値を用いて係数を変更し、最終的に下記の通り血清 Ca 濃度補正式の簡素化を行った。

式 5: 補正 Ca 濃度 =

$$\text{実測血清 Ca} + 0.25 \times (4 - \text{albumin}) + 4 \times (7.4 - \text{pH}) + 0.1 \times (6 - P) + 0.3$$

(4) 新たな血清 Ca 濃度補正式と血清 Ca 濃度 (gold standard) の相関および ROC 解析

血清 Ca 濃度 (gold standard) と式 5 から得られた補正 Ca 濃度は強い有意正相関を認めた ($r = 0.83$, $p < 0.0001$) (図 1)。式 5 から得られた補正 Ca 濃度の診断精度の確認のため、血清 Ca 濃度 (gold standard) ≥ 8.4 mg/dL (図 2a) および ≤ 10.4 mg/dL (図 2b) をカットオフとした ROC 解析では、AUC はそれぞれ 0.994、0.919 と非常に良好な診断精度を示した。

図1 血清Ca濃度（gold standard）と補正Ca濃度の相関

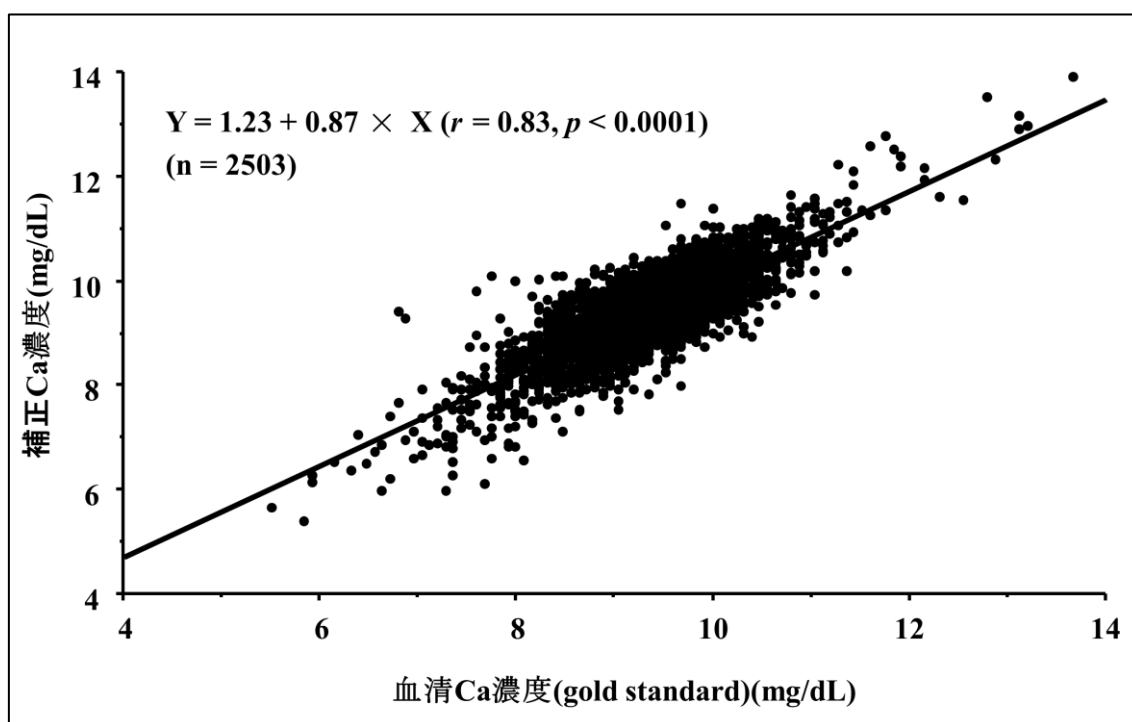
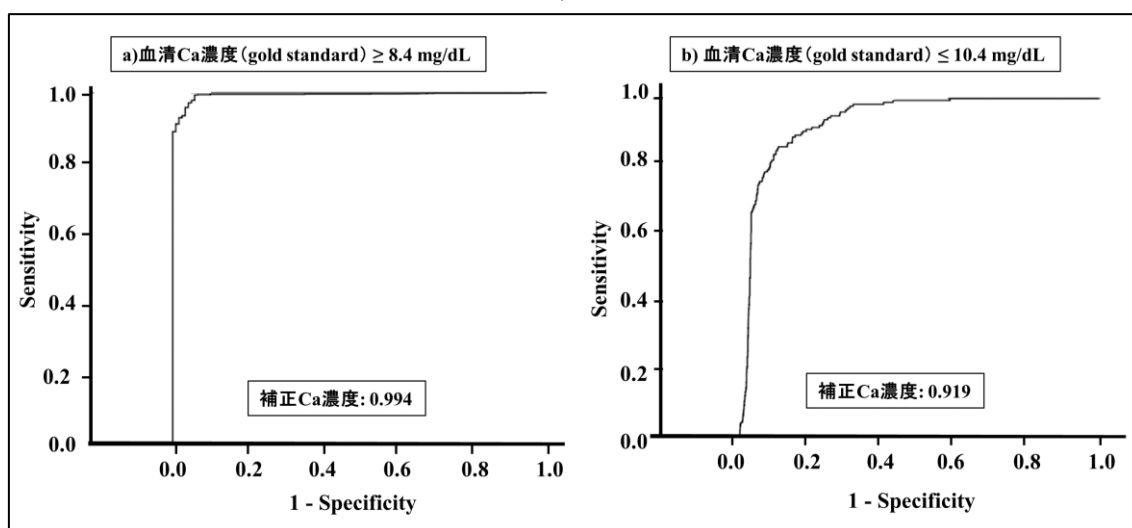


図2 血清Ca濃度（gold standard） ≥ 8.4 mg/dL および ≤ 10.4 mg/dL をカットオフとした補正Ca濃度のROC解析による診断精度



(5) 既存の血清 Ca 濃度補正式との比較

血清 Ca 濃度 (gold standard) と、既存の 4 種類 (式 1~4) の血清 Ca 濃度補正式から算出した補正 Ca 濃度および本研究から得られた補正 Ca 濃度 (式 5) とのそれぞれの差異について比較検討を行った (表 4)。既存の式から得られた補正 Ca 濃度は式 1 (Payne ら¹¹⁾)、式 2 (Jain ら¹³⁾) および式 3 (Portale ら¹⁴⁾) で血清 Ca 濃度 (gold standard) と比較して有意に低値であったが、本研究から得られた補正 Ca 濃度と血清 Ca 濃度 (gold standard) との間には有意差を認めなかった。また、本研究から得られた補正 Ca 濃度の ICC は 0.826 と最も高い値を示し、既存の血清 Ca 濃度補正式と比較し、ばらつきも少ない結果であった。血清 Ca 濃度 (gold standard) ≥ 8.4 mg/dL および ≤ 10.4 mg/dL をカットオフとした ROC 解析においても、本研究から得られた補正 Ca 濃度の AUC は既存の血清 Ca 濃度補正式に比し最も高い値を示した。

表 4 血清 Ca 濃度 (gold standard) と既存の血清 Ca 補正式から算出した補正 Ca 濃度および本研究から得られた補正 Ca 濃度の比較

	血清 Ca 濃度 (gold standard)	式 1 Payne ら ¹¹⁾	式 2 Jain ら ¹³⁾	式 3 Portale ら ¹⁴⁾	式 4 Ferrari ら ¹⁵⁾	式 5 (本研究)
Mean \pm SD (mg/dL)	9.36 \pm 0.82	9.06 \pm 0.85*	8.16 \pm 0.81*	8.96 \pm 0.81*	9.35 \pm 1.14	9.42 \pm 0.87
ICC		0.537	0.312	0.582	0.362	0.826
Confidence interval (95%)		0.428~0.621	0.094~0.633	0.351~0.396	0.328~0.396	0.812~0.839
AUC						
≥ 8.4 mg/dL		0.833	0.817	0.869	0.816	0.994
≤ 10.4 mg/dL		0.787	0.819	0.788	0.880	0.919

* $p < 0.001$ vs. 血清 Ca 濃度 (gold standard)

4. 考察

本研究では、全てのステージの CKD 患者に適応可能な新たな血清 Ca 濃度補正式を、実測血清 Ca 濃度、血清 albumin 濃度、pH および血清 P 濃度を用いて作成し得た。新たな血清 Ca 濃度補正式から得られた補正 Ca 濃度と血清 Ca 濃度 (gold standard) との間には強い有意正相関を認め、さらに ROC 解析でも高い診断精度を確認するとともに、ICC でも既報の血清 Ca 濃度補正式と比較して、高い信頼性を確認することができた。本研究を通して、血清 albumin 濃度、pH、

血清 P 濃度が、それぞれ独立して血清 Ca 濃度補正に影響を与えることも明らかとなった。本研究を通して、既存の補正式では血清 Ca 濃度の過小評価となることが多いため、高 Ca 血症の見逃しや、低 Ca 血症に対する過剰治療を招きうることが推測された。CKD 診療においては、CKD 症例を対象とした高精度の Ca 補正式が求められており、本研究で作成した新たな Ca 補正式は CKD 診療における血清 Ca 濃度の評価に有用であると考えられた。

Ca は血液内で、血漿蛋白（主に albumin）と結合、血漿中の陰イオンとのキレート化、およびイオン化 Ca、の 3 種類の形態として存在している^{9,10}。このうちイオン化 Ca のみが生理学的活性を有するため、生体内での Ca の機能評価にはイオン化 Ca 測定が理想的であるが、通常の血液生化学検査では測定が困難であり日常的には測定されていない。通常の血液生化学検査では 3 種類の形態の全ての Ca の合計値が測定されるため、例えばイオン化 Ca 濃度が正常でも低 albumin 血症では蛋白結合 Ca 濃度が低下するため、血清 Ca 濃度が過小評価されることになる¹⁶。このような事実に基づき、現在まで、実測した血清 Ca 濃度を血清 albumin 濃度で補正する方法がイオン化 Ca 濃度の推測や血清 Ca 濃度補正の算出式に利用されてきた^{11,13,14}。中でも、Payne らの式¹¹は血清 Ca 濃度補正式として広く臨床現場で用いられている。しかしながら Payne らの式は CKD などの腎疾患症例を除外した上で作成されており¹¹、腎疾患を有する症例では有用性に乏しいことが報告されている^{12,13,15}。本研究においても、血清 Ca 濃度 (gold standard) に対する Payne らの式を用いた補正 Ca 濃度の ICC は 0.537 と低値であり、従来までの報告^{12,13,15}と同様に CKD 症例への有用性に乏しい結果であった。本研究から得られた血清 Ca 濃度補正式では、血清 albumin 濃度の係数が Payne らの式の約 1/4 に減少していた。この減少は CKD 患者では補正 Ca 濃度は血清 albumin 濃度の影響のみではなく、他の因子、すなわち pH や血清 P 濃度の影響も受けることが一因であると考えられた。さらに albumin が有する陰性荷電も補正 Ca 濃度またはイオン化 Ca 濃度に影響する可能性が考えられる。albumin の電荷は血中 pH に相関すると報告されており¹⁹、pH 変化は albumin の電荷の変化を介して補正 Ca 濃度に影響すると考えられる。CKD の進行および代謝性アシドーシスの増悪とともに血液中 pH が低下した場合、albumin 電荷の減少を介したイオン化 Ca と albumin の親和性の減少により、血漿中のイオン化 Ca 濃度の上昇、および補正 Ca 濃度の上昇につながることが考えられる。pH が 1 低下するとイオン化 Ca 濃度は 0.36mmol/L 上昇するという結果も報告されており、この上昇はおおよそ血清 Ca 濃度 3.0mg/dL に相当する²⁰。本研究から得られた血清 Ca 濃度補正式では、pH 1 の低下は補正 Ca 濃度 4.0mg/dL の上昇に相当し、既報²⁰に近似する結果であった。従来までの CKD 症例での血清 Ca 濃度補正式で

は pH を含む式は報告がなく、pH を含むことにより今回の血清 Ca 濃度補正式は既報に比し正確になったと考えられた。

本研究では血清 Ca 濃度 (gold standard) と血清 P 濃度との間には有意な負の相関を認めた。この関係は既に報告されており²¹⁾、既報の血清 Ca 濃度補正式においても、血清 albumin 濃度とともに血清 P 濃度を用いてその補正を行う方法¹⁵⁾が提唱されている。さらに、異なった albumin 濃度 (2.0g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL) 下でのイオン化 Ca と P 濃度の関連の実験的検討において、それぞれの albumin 濃度においても血清 Ca 濃度 (gold standard) と血清 P 濃度には負の関連を認めることも報告されている¹⁵⁾。これらより、血清 P 濃度は血清 albumin 濃度と独立して血清 Ca 濃度 (gold standard) に影響を与えると考えられているが、詳細な機序に関しては未だ不明な部分もあり、今後の更なる検討が必要である。さらに式 4¹⁵⁾に基づく血清 P 濃度 1mg/dL の上昇は血清 Ca 濃度 0.2mg/dL の低下に相当するが、本研究による新たな血清 Ca 濃度補正式では、血清 P 濃度 1mg/dL の上昇は血清 Ca 濃度 0.1mg/dL の低下に相当するのみであった。したがって、既報の血清 Ca 濃度補正式¹⁵⁾と本研究による新たな血清 Ca 濃度補正式には血清 Ca 濃度変化に対する血清 P 濃度変化の影響に関して差異を認める結果であった。しかしながら、既報の血清 Ca 濃度補正式¹⁵⁾の ICC は 0.362 に対し本研究では 0.826 と高い値を示すことより、本研究による新たな血清 Ca 濃度補正式が血清 P 濃度変化に対する血清 Ca 濃度変化をより正確に反映しているものと推察された。

Ca の補正は血清アルブミン濃度が低値の場合に行うことが一般的であるが、その根拠は明らかではない。また高蛋白質血症ではアルブミンに結合した Ca の増加により、血清 Ca 濃度が過大評価される、いわゆる偽性高 Ca 血症が認められることがある。このことから既報の研究においても血清アルブミン濃度の高低に関わらず血清 Ca 補正式が導出されている^{11, 13, 14, 15)}。本研究でも血清アルブミン濃度の高低に関わらず血清 Ca 補正式を作成しその精度を検討した。

本研究の limitation として、第一に当科では高度 CKD 症例の診療を中心としているために、結果的に CKD G5 症例の検体が多い検討となっていること、全てのステージの CKD 症例を対象として解析を行っているが CKD ステージにより血清 Ca 濃度補正に関与する臨床的パラメーターに相違がある可能性があることがある。そのため我々は本研究のサブ解析として CKD G4、G5 の進行したステージの CKD 症例を対象とした血清 Ca 濃度補正式も作成し発表しているが²²⁾、今後、大規模臨床研究による CKD ステージ別血清 Ca 濃度補正式の解析作成などさらなる検討が必要と考えられた。さらに、今回の検討では pH は血液ガス分析を用いて血液生化学検査とは別に測定をおこなったが、pH を含む血清 Ca 濃度補正式は臨床現場で使用しにくい面は否めない。したがって、pH と関連する臨床的パラメーターを明らかにした上で、本研究で得られた血清 Ca 濃度補正式

から pH の項目を他の臨床的パラメーターで置換すること、さらには血清 Ca 濃度補正式から pH を除いた新たな補正式の作成を行うことなど、より簡便に血清 Ca 濃度補正式を使用できるようにする取り組みも今後必要である。

5. 結論

すべてのステージの CKD 症例に適応できる血清 Ca 濃度補正式を作成した。本研究で作成した血清 Ca 濃度補正式は CKD 患者においては従来までの式と比較して精度が優れている。

6. 謝辞

本研究を行う機会を与えて頂き、御指導を賜りました総合医学第 1 講座（腎臓内科）教授 森下義幸先生、前教授（現 南魚沼市民病院院長）田部井薫先生に深く感謝致します。また、研究全般にわたり、終始丁寧に御指導を頂きました同教室学内教授 大河原晋先生に深く感謝致します。最後に終始支えて頂きました総合医学第 1 講座（腎臓内科）の皆様のお蔭で無事本論文を書き終えることが出来ました。この場をお借りして深く感謝致します。

7. 引用文献

1. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group: Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048–1056.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
3. Block GA, Hubert-Shearon TE, Levine NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
4. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Heman MA, Camargo CA Jr, Thadhani R: Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115–1125.
5. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chiroli S, Goodman WG, Belozeroff V: Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol* 2013; 14: 88–103.

6. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(suppl 3):S1–S201.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder(CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1–S130.
8. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF: Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and the risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1119–1127.
9. Toribara TY, Terepka AR, Dewey PA: The ultrafiltrable calcium of human serum I. Ultrafiltration methods and normal values. *J Clin Invest* 1957; 36: 738–740.
10. Loken HF, Havel RJ, Gordan GS, Whittington SL: Ultracentrifugal analysis of protein-bound and free calcium in human serum. *J Biol Chem* 1960; 235: 3654–3658.
11. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973; 4: 643–646.
12. Clase CM, Norman GL, Beecroft ML, Churchill DV: Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1841–1846.
13. Jain A, Bhayana S, Vlasschaert M, House A: A formula to predict corrected calcium in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2884–2888.
14. Portale AA: Blood calcium, phosphorus, and magnesium, in Favus MJ (ed): *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, pp 115–118.
15. Ferrari P, Singer R, Agarwal A, Hurn A, Townsend MA, Chubb P: Serum phosphate is an important determinant of corrected serum calcium in end-stage kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 383–388.
16. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, de la Faille R, Maruani G, Haymann JP, Jacquot C, Boffa JJ, Flamant M, Rossert J, Urena P, Stengel B, Souberbielle JC, Froissart M, Houillier P; NephroTest Study Group: Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1592–1598.
17. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for

- estimated GFR: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982–992.
18. Chittamma A, Vanavanan S. Comparative study of calculated and measured total carbon dioxide. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 15–17.
 19. Figge J, Rossing TH, Fencl V: The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 453–467.
 20. Wang S, McDonnell EH, Sedor FA, Toffaletti JG: pH effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 947–950.
 21. Lehmann M, Mimouni F: Serum phosphate concentration. Effect of serum ionized calcium concentration in vitro. *Am J Dis Child* 1989; 143:1340-1341.
 22. Kaku Y, Ookawara S, Miyazawa H, Ito K, Ueda Y, Hirai K, Hoshino T, Mori H, Yoshida I, Morishita Y, Tabei K: Approximation of Corrected Calcium Concentrations in Advanced Chronic Kidney Disease Patients with or without Dialysis Therapy. *Nephron Extra* 2015; 5: 39-49.