

| | |
|-------------|--|
| 氏 名 | 賀来 佳男 |
| 学 位 の 種 類 | 博士（医学） |
| 学 位 記 番 号 | 乙第 779 号 |
| 学位授与年月日 | 令和 元年 12 月 5 日 |
| 学位授与の要件 | 自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当 |
| 学 位 論 文 名 | 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 審 査 委 員 | (委員長) 教授 長 田 太 助 (委 員) 教授 山 田 俊 幸 教授 秋 元 哲 |

論文内容の要旨

1 研究目的

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。そのため CKD-MBD 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は重要である。このうち血清 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 である。このことから血清 Ca 評価の gold standard はイオン化 Ca 測定であるが、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、血清アルブミン濃度を用いて血清 Ca 濃度を補正する Payne らの式が広く使用されている。しかし 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ため CKD 症例では臨床的有用性に乏しく、また現在まで報告されている他の血清 Ca 濃度補正式の有用性についても一定の見解が得られていない。これらの問題を解決するため、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 研究方法

自治医科大学附属さいたま医療センターを 2006 年 1 月から 2010 年 12 月までに受診した患者のうち、CKD G1 から CKD G5D に該当する CKD 症例で、血液生化学検査で血清 Ca 濃度測定とともに静脈血ガス分析および血清イオン化 Ca 濃度の測定が実施されている症例を対象とした。対象症例は 942 名（男性 630 名、女性 312 名、平均年齢 65.0 ± 13.4 歳）であり、2503 回の血液生化学検体を用いて解析を行った。

血清イオン化 Ca 濃度の 8 倍を血清 Ca 濃度（gold standard）として臨床的パラメーターとの関連を Pearson の相関係数を用いた単回帰分析およびステップワイズ重回帰分析を行い、血

血清 Ca 濃度 (gold standard) に影響を及ぼ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、各臨床パラメーターで補正した血清 Ca 濃度補正式を作成し、得られた補正 Ca 濃度と血清 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した。また血清 Ca 濃度 (gold standard) 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。

さらに、本研究で作成した Ca 濃度補正式をイオン化 Ca 濃度 (gold standard) と既報の血清 Ca 濃度補正式と一元配置分散分析、Scheffe の方法、級内相関係数 (Interclass correlation coefficient: ICC) を用いて比較検討した。既報の血清 Ca 濃度補正式は以下の 4 種類の式を比較検討に使用した。

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

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

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

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

3 研究成果

血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターとの関連の検討より、血清 Ca 濃度 (gold standard) を近似する次の新たな血清 Ca 濃度補正式を作成した。

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

血清 Ca 濃度 (gold standard) と補正 Ca 濃度は有意な正相関を認め ($r = 0.83$, $p < 0.0001$)、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 解析でも 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。

新たな血清 Ca 濃度補正式に基づく補正 Ca 濃度と血清 Ca 濃度 (gold standard) との間には有意差を認めず、ICC も 0.826 と既報の血清 Ca 濃度補正式と比較して最も高い値を示した。

4 考察

本研究では、血清 Ca 濃度を血清 albumin 濃度、pH、血清 P 濃度を用いて補正する新たな血清 Ca 濃度補正式を得た。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) の間に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 でも既存の血清 Ca 濃度補正式に比し高い信頼性を確認した。これらの結果から本研究で作成した新たな Ca 補正式は CKD 患者での Ca 濃度評価に有用であると考えられる。

日常臨床においては、実測した血清 Ca 濃度を血清 albumin 濃度で補正する Payne らの式を用いた補正 Ca 濃度の算出が広く認知されている。しかしながら、この Payne らの式は腎疾患症例を除外した上で作成されたために、腎疾患を有する症例ではその有用性に乏しいことが知られている。本研究でも血清 Ca 濃度 (gold standard) に対する Payne らの式から算出された補正 Ca 濃度の ICC は低値であり、その有用性に関しては従来の結果と同様であった。

Albumin の電荷は pH に相関することが報告されている。CKD の進行、代謝性アシドーシ

スの進行とともに pH が低下した場合、albumin 電荷の減少を介したイオン化 Ca とアルブミンの親和性の減少により、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。pH 1 の低下が血清イオン化 Ca 濃度 0.36mmol/L の上昇に相当することが報告されており、これは血清 Ca 濃度 3.0mg/dL に相当する。本研究から得られた血清 Ca 濃度補正式でも、pH 1 の低下が補正 Ca 濃度 4.0mg/dL の上昇に相当することが明らかとなり、既報と近似する結果であった。

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、CKD G5 症例の高度 CKD に該当する検体が多い検討となっていた。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も考えられさらなる検討が必要と考えられた。また今回の検討では 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ため今後検討を要すると考えられた。

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血清 Ca 濃度補正式と比較して精度が優れている。

論文審査の結果の要旨

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) の管理、つまり血清カルシウム (Ca) 濃度、血清リン (P) 濃度、副甲状腺ホルモン濃度の管理が重要なことがよく知られている。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 である。このことから血清 Ca 評価の gold standard はイオン化 Ca 測定であるが、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、血清アルブミン濃度を用いて血清 Ca 濃度を補正する Payne らの式が広く使用されている。しかし 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ため CKD 症例では臨床的有用性に乏しく、また現在まで報告されている他の血清 Ca 濃度補正式の有用性についても一定の見解が得られていない。そこで本研究では、(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。

自治医科大学附属さいたま医療センターを 2006 年 1 月から 2010 年 12 月までに受診した患者のうち、CKD G1 から CKD G5D に該当する CKD 症例で、血液生化学検査で血清 Ca 濃度測定とともに静脈血ガス分析および血清イオン化 Ca 濃度の測定が実施されている症例 942 名 (男性 630 名、女性 312 名、平均年齢 65.0 ± 13.4 歳) である。血清イオン化 Ca 濃度の 8 倍を血清 Ca 濃度 (gold standard) として臨床的パラメーターとの関連を Pearson の相関係数

を用いた単回帰分析およびステップワイズ重回帰分析を行い、血清 Ca 濃度 (gold standard) に影響を及ぼす臨床的パラメーターを決定後、各臨床パラメーターで補正した血清 Ca 濃度補正式を作成し、得られた補正 Ca 濃度と血清 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した。血清 Ca 濃度 (gold standard) 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。

血清 Ca 濃度 (gold standard) と臨床的パラメーターとの関連の検討より、血清 Ca 濃度 (gold standard) を近似する次の新たな血清 Ca 濃度補正式を作成した。

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

血清 Ca 濃度 (gold standard) と補正 Ca 濃度は有意な正相関を認め ($r = 0.83$, $p < 0.0001$)、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 解析でも 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。

新たな血清 Ca 濃度補正式に基づく補正 Ca 濃度と血清 Ca 濃度 (gold standard) との間には有意差を認めず、ICC も 0.826 と既報の血清 Ca 濃度補正式と比較して最も高い値を示した。

結論としては、すべてのステージの CKD 症例に適応できる血清 Ca 濃度補正式を作成することができた。一方で、この血清 Ca 濃度補正式は CKD 患者においては従来までの血清 Ca 濃度補正式と比較して精度が優れていることが、極めて論理的に検証できたことになる。既存の血清 Ca 濃度の推測する方法よりも精度が良い補正式が得られたことにより、今後の CKD-MBD 診療の要になることが期待されることから、学位授与に相応しい論文であると判断した。

試問の結果の要旨

以下、試問における審査員からの質問と、それに対する賀来氏の対応を記載する。

1) 今回この論文で提案された補正式は実際にどのような場面で有用なのか明確ではない。

→ 不明確であった部分もあると考え、下記のような文章を追加し、明確化を図る。

「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。」

2) Alb が高値の場合はどのように扱ったのかについての記載がないのは何故か。

→ Alb 高値の場合の扱いについての記載を考察の部分に追加した。

「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。」

3) この補正式を使って今後はどのような展望があるのかについての記載がないので追加す

べき。

→考察に以下のように今後の展望を追記することにした。

「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。」

審査員からの質問に、賀来氏は的確に応答しており、試問については特に問題ないと考え、合格と判断した。