

有吉 毅子男 論文内容の要旨

主 論 文

Effect of etidronic acid on arterial calcification in dialysis patients

(透析患者血管石灰化におけるエチドロネートの効果検討)

有吉 毅子男, 江石 清行, 坂本 一郎, 松隈 誠司, 尾立 朋大

(Clin Drug Invest 26(4) 215—222 2006年)

[8 ページ]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻

(主任指導教員：江石清行教授)

緒 言

エチドロネートはビスフォスフォネート製剤のひとつであり、現在わが国では骨粗鬆症治療に臨床で広く用いられている。一方でこの薬剤の血管を含めた異所性石灰化抑制効果を示唆する報告がある。我々はエチドロネートの透析患者血管石灰化に対する効果を検討した。

対象と方法

慢性透析患者 14 例を対象とし無作為に Etidronate 群 (N=8 : エチドロネート 400mg/day を 24 週投与) と control 群 (N=6 : 非投与) の 2 群に分けた。投与期間中 2・4・6 週目以後 4 週毎に血中の Ca、P、LDH、ALP、PTH、1.25(OH)2vitD3 濃度を測定し、特に Etidronate 群では投与開始時と終了時に腰椎骨密度を測定した。血管石灰化の評価には MDCT を用い冠動脈 (3 枝・全長) と大動脈 (気管支分岐部の胸部下行大動脈と bifurcation 直上の腹部大動脈) の石灰化を定量化した。両群の各部位の石灰化定量は投与開始前 (baseline)、投与終了時 (6 months)、投与終了後 6 ヶ月 (1 year) の 3 点で行った。

結 果

Etidronate 群の 2 例は内服後の皮膚掻痒増悪と大腸ポリープからの出血のため検討より除外した。残る Etidronate 群の 6 例と control 群では経過中 Ca、P、LDH、ALP、PTH、1.25(OH)2vitD3 などの血中濃度には変化を認めず Etidronate 群では腰椎骨密度はほぼ不変であった。冠動脈の石灰化定量値は両群ともに内服後、若干の増加傾向を認めたが有意な変化は認めなかった。

(Etidronate 群 : $4100 \pm 2440 \text{ mm}^3$ at baseline, 4520 ± 2350 at 6 months and 4980 ± 2830 at 1 year [P=0.069] ; Control group $8990 \pm 15180 \text{ mm}^3$ at baseline, $9620 \pm 15650 \text{ mm}^3$ at 6 months, $11210 \pm 18270 \text{ mm}^3$ at 1 year [P=0.51])

一方、大動脈の石灰化定量値は control 群で有意に増加し ($1460 \pm 1280 \text{ mm}^3$ at baseline, $1510 \pm 1150 \text{ mm}^3$ at 6 months and $2070 \pm 1200 \text{ mm}^3$ at 1 year [P=0.006])、その平均変化率は +130% (range, +2.1 to +414%) であった。これとは対照的に Etidronate 群では有意な減少を認め ($1000 \pm 460 \text{ mm}^3$ at baseline, $970 \pm 580 \text{ mm}^3$ at 6 months and $350 \pm 180 \text{ mm}^3$ at 1 year [P=0.009])、その平均変化率は -64.1% (range, -86.5 to -50.1%) であった。

考 察

エチドロネートは慢性透析患者の大動脈石灰化病変を有意に減少させた。エチドロネートの効果は検討期間において骨代謝マーカー (Ca、P、LDH、ALP、PTH、1.25(OH)2vitD3) や骨密度に変化をきたさなかった点や同薬剤が動脈硬化病変のみならず健常な血管にも集積するとの報告から骨代謝などを介する間接的作用というよりは直接的な物理化学的作用によるものと推察され

るが詳細はいまだ不明である。また、同薬剤は半減期が非常に長いことから服薬中止後にも効果が期待できる。冠動脈石灰化病変と大動脈石灰化病変に対する効果の差は透析患者では冠動脈と大動脈の石灰化は前者が内膜に、後者が中膜に多いという報告と同薬剤の分布が内膜で最も低いとする報告によって説明される可能性がある。また微量の石灰化量変化を **MDCT** では検知できなかった可能性も考えられる。いずれにしてもこの薬剤の大動脈脱石灰化効果は大動脈の弾力性を回復させ透析患者の長期予後に寄与するものと期待される。