

[学術助成論文]

低回転骨症に対するビタミン K₂ の有効性に関する研究 (controlled trial)

中島 歩*¹ 頼岡徳在*¹ 落合真理子*² 浜口直樹*² 杉屋直子*³ 奥本 賢*³ 高杉敬久*³
川合 徹*⁴ 川合 淳*⁴ 山下和臣*⁵ 重本憲一郎*⁵ 原田 知*⁵ 土谷晋一郎*⁶

*1 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 腎臓病制御学講座 *2 尾道クリニック *3 博愛病院 *4 中央内科クリニック *5 一陽会原田病院 *6 広島県透析連絡協議会

key words: ビタミン K₂, 低回転骨症, 骨代謝マーカー, intact-PTH, 血液透析

要 旨

透析患者において低回転骨症を有する患者が増加している。低回転骨症では骨回転が低下しているため、骨折率が高く、骨のカルシウム緩衝系としての機能が低下しており、有効な治療法が模索されている。そこでわれわれは低回転骨症に対するビタミン K₂ の効果を検討した。

1年間を通して intact-PTH が 100 pg/ml 以下の血液透析患者を対象とし、無作為にビタミン K₂ を投与する群、投与しない群に分けた。投与前、1, 3, 12 カ月後に、intact-PTH, オステオカルシン, 骨型 ALP, I 型コラーゲン N 末端架橋テロペプチド (NTx), カルシウム, リンを測定した。結果をそれぞれの群ごとに Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて解析した。

オステオカルシンは投与群で 1 カ月後より有意に上昇し、骨型 ALP は投与群で 12 カ月後に有意に上昇した。非内服群ではどちらも有意な変化は認めなかった。NTx は投与開始前と経過中で両群ともに有意な変化を認めなかった。intact-PTH は投与群で 12 カ月後に有意な上昇を認めたが、非内服群では有意な変化を認めなかった。内服群において、血清補正カルシウムは 3 カ月後より有意に上昇し、血清リンは 3 カ月後より有意に低下した。非内服群では経過中カルシウム, リンの有意な変化を認めなかった。

低回転骨を有する透析患者において、ビタミン K₂ の投与は骨回転を改善させることが示唆された。

1 はじめに

透析患者において低回転骨症を有する患者が増加しており、腎性骨症の病型の中で最も多い病型となっている。低回転骨症は骨密度が保たれているにもかかわらず¹⁾, 骨回転が低下し、骨折率が上昇していることが報告されている²⁾。さらに、低回転骨症では食事やカルシウム含有リン吸着薬の投与で、容易に高カルシウム血症をきたしやすい。Kurz ら³⁾は、二重アイソトープ法を用いた calcium kinetic study により、この病態では骨のカルシウム緩衝系としての機能が低下していることを示している。一方、Goodman ら⁴⁾は、若年透析患者においても、カルシウム・リン積値が血管石灰化と強い相関を認めることを示したが、低回転骨症は、まさにカルシウム・リン積値の上昇をきたしやすい病態である。

ビタミン K₂ は一般骨粗鬆症患者における内服薬として知られているが、Shiraki ら⁵⁾は、骨粗鬆症患者に 24 カ月間ビタミン K₂ の内服療法を行い、骨折率の抑制が認められたことを報告している。骨代謝マーカーの推移は、ビタミン K₂ 内服群で、オステオカルシン濃度を増加させるだけでなく、不活性型のオステオカルシンである Glu(グル)オステオカルシン濃度を

Effect of Vitamin K₂ on low-turnover bone disease in hemodialysis patients (controlled trial)

Department of Advanced Nephrology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

Ayumu Nakashima

Noriaki Yorioka

Department of Internal Medicine, Onomichi Clinic

Mariko Ochiai

低下させる, さらに, 骨吸収マーカーであるデオキシピリジノリンの尿中排泄量は2群間で有意差が無く, この結果より一般骨粗鬆症患者におけるビタミン K₂ の効果として, 骨吸収には変化を与えず骨形成を増加させていることが考えられる⁵⁾. 一方, 透析患者では健常人と比較し有意にビタミン K の血中濃度が低下しており, さらに透析患者においてビタミン K₂ 濃度と骨折率との間に負の相関関係が報告されている⁶⁾. また, ビスホスホネート投与によって生じた低回転骨症を有するラットの骨回転をビタミン K₂ の投与によって制御することが可能であることから, ビタミン K₂ は低回転骨症の改善に効果を有することが示唆されている⁷⁾.

そこでわれわれは, 低回転骨症におけるビタミン K₂ の治療効果を, 骨代謝マーカーを用いて検討した.

2 対象と方法

投与12カ月前および直前の採血検査で, intact-PTHが100 pg/ml以下であり, 外来通院中の血液透析患者を対象とした. 副甲状腺切除後, warfarin内服中, 活性型ビタミンD製剤を使用している患者は対象外とした.

ビタミン K₂ : メナテトレノン (グラケー®) 45 mg/day を毎食後に12カ月間内服する群と内服しない群の2群に無作為に分けた.

ビタミン K₂ 投与群: 男性10名, 女性12名. 平均年齢66.2±10.6歳, 平均透析期間9.1±7.2年.

非投与 (コントロール) 群: 男性4名, 女性8名. 平均年齢64.1±12.4歳, 平均透析期間7.3±2.9年であった (表1).

intact-PTH, インタクトオステオカルシン (OC), 骨型アルカリホスファターゼ (B-ALP), I型コラーゲンN末端架橋テロペプチド (NTx), 血清カルシウム, 血清リンを投与前, 1カ月後, 3カ月, 12カ月後に測定した.

結果は, Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて解析した.

3 結果

表1にビタミン K₂ 投与群・非投与群ごとに患者背景および血液学的データを示す. ビタミン K₂ 投与群で原疾患が糖尿病の患者が有意に多かったが, ほかの因子は2群間に差を認めなかった.

OCはビタミン K₂ 投与群で1カ月後より有意な上昇を認め, B-ALPはビタミン K₂ 投与群で12カ月後に有意な上昇を認めた. 非内服群では有意な変化を認めなかった (表2). ビタミン K₂ 投与群では骨形成マーカーであるB-ALP, OCの両方の上昇を認め, さらに, OCの上昇率は12カ月後で28%であり, Shirakiら⁵⁾が報告した骨粗鬆症患者のビタミン K₂ 内服群におけるOC血中濃度の上昇率とほぼ同程度であった. 骨吸収マーカーであるNTxは投与開始前と経過中で両群ともに有意な変化を認めなかった (表2).

intact-PTHはビタミン K₂ 投与群で12カ月後に有意な上昇を認めたが, 非投与群では有意な変化を認めなかった (表3). ビタミン K₂ 投与群において, 血清補正カルシウムは3カ月後より有意に上昇し, 血清リンは3カ月後より有意に低下したが, 非投与群では有意な変化を認めなかった (表3).

表1 ビタミン K₂ 投与群, 非投与群の患者背景および血液データ (開始前)

群	非投与群	投与群
age (years)	64.1±12.4	66.2±10.6
gender (male, %)	33.3%	45.0%
duration (years)	7.3±2.9	9.1±7.2
diabetes (%)	16.7%	55.0%†
intact-PTH (pg/dl)	41.4±26.3	49.6±26.4
B-ALP (U/l)	18.0±6.2	20.6±11.6
osteocalcin (ng/ml)	20.6±15.2	21.9±18.0
NTx (nmol BCE/l)	61.7±58.2	62.8±69.3
adjusted calcium (mg/dl)	9.2±0.5	9.2±0.5
phosphate (mg/dl)	5.5±1.2	5.4±1.2

Results are shown as the mean±SD.

† P<0.05 vs. control group by the Mann-Whitney U test or χ^2 test.

表 2 骨代謝マーカーの推移

	群	開始時	1 カ月	3 カ月	12 カ月
B-ALP (U/l)	投与群	20.6±11.6	20.6±11.8	22±12.1	24.6±13.7 ^{†1, †2}
	非投与群	18.0±6.2	19.4±9.9	17.6±5.6	21.3±9.1
osteocalcin (ng/ml)	投与群	21.9±18.0	26.1±16.8 ^{†1}	28.5±16.4 ^{†1}	28±17.0 ^{†1}
	非投与群	20.6±15.7	19.1±14.5	22.1±14.6	21.6±13.2
NTx (nmol BCE/l)	投与群	65.5±75.7	56.6±61.7	62.4±60.9	67.2±59.3 ^{†2}
	非投与群	61.7±58.2	53.7±49.3	46.3±18.7	54.6±23.8

Results are shown as the mean±SD.

†1 P<0.05 vs. baseline.

†2 P<0.05 vs. 1 month by the Wilcoxon signed rank test.

表 3 intact-PTH, 血清補正カルシウム, リンの推移

	群	開始時	1 カ月	3 カ月	12 カ月
intact-PTH (pg/dl)	投与群	49.6±26.4	53.4±29.5	59.7±61.9	80.2±63.1 ^{†1}
	非投与群	41.4±26.3	39.2±24.5	46.9±25.0	48.6±29.5
adjusted calcium (mg/dl)	投与群	9.1±0.5	9.3±0.6	9.6±0.6 ^{†1}	9.6±0.9 ^{†1}
	非投与群	9.2±0.5	9.3±0.4	9.2±0.8	9.3±0.8
phosphate (mg/dl)	投与群	5.6±1.2	5.0±0.9	4.9±1.0 ^{†1}	4.6±1.2 ^{†1}
	非投与群	5.5±1.2	5.4±1.8	4.9±1.4	4.7±1.2

Results are shown as the mean±SD.

†1 P<0.05 vs. baseline.

†2 P<0.05 vs. 1 month by the Wilcoxon signed rank test.

4 考 察

ビタミン K₂ 投与群でのみ B-ALP および OC の有意な上昇を認めたことから、透析患者においても、ビタミン K₂ は OC を Gla (グラ) 化させることで、ハイドロキシアパタイトとの親和性を上昇させ⁸⁾、骨形成に関与することが示唆された。一方、骨吸収マーカーである NTx の変動は両群とも認めなかったが、intact-PTH はビタミン K₂ 投与群でのみ 12 カ月後に有意な上昇を認めた。

われわれはすでに controlled trial ではないが、32 名の低回転骨症を有する透析患者に対し、12 カ月間ビタミン K₂ の投与を行い、骨代謝マーカーの推移を報告している⁹⁾。ビタミン K₂ 投与により、骨形成マーカー (OC および B-ALP) および骨吸収マーカー (NTx および TRACP) の上昇を認めたが、intact-PTH の有意な上昇は認めなかった。本研究では、ビタミン K₂ 投与群でのみ 12 カ月後に intact-PTH の有意な上昇を認めたが、骨吸収マーカーである NTx の変動は認めなかった。ビタミン K₂ には、骨吸収に対してこれまでまったく反対の二つの作用があることが示されている。ビタミン K₂ 自体は側鎖に骨吸収抑制

作用を有しているが^{10, 11)}、ビタミン K₂ によって増加するグラ化オステオカルシンは破骨細胞の形成を促進することが報告されている¹²⁾。本研究では、NTx の変動は両群とも認められず、ビタミン K₂ の側鎖による影響と、増加したグラ化オステオカルシンが破骨細胞の形成を促進する影響が相殺されているのではないかと考えられた。さらに、本研究の骨代謝マーカーの変動は、Shiraki ら⁵⁾が、骨粗鬆症患者に 24 カ月間ビタミン K₂ (グラケー® 45 mg/day) の内服療法を行った研究とほぼ同様の結果であった。

また、intact-PTH は投与群で 12 カ月後に有意な上昇を認めたが、非投与群では有意な変化を認めなかった。ビタミン K₂ による副甲状腺への直接作用は認められていないが、ビタミン K₂ により骨の緩衝系が改善されたため、intact-PTH の上昇が認められたものと推測される。本研究では、投与群のみに 3 カ月目より、血清補正カルシウム値の有意な上昇を認め、投与群でカルシウム含有リン吸着薬の内服量が増加したことが考えられた。血清補正カルシウム値の上昇は PTH 分泌を抑制するが、このような状態であっても、投与群で intact-PTH は 12 カ月後に有意な上昇を認めたことから、ビタミン K₂ による骨回転の上昇作用

は大きいと考えられた。

ビタミン K 依存蛋白である Matrix Gla protein は動脈石灰化に抑制的に働くと報告されている^{13, 14)}。

また、ビタミン K₂ 濃度と動脈石灰化との負の相関が示されていることから¹⁵⁾、動脈石灰化のリスクの高い低回転骨症および広く血液透析患者における動脈石灰化の危険性をビタミン K₂ は抑制させる可能性を有していると考えられる。

ビタミン K₂ 投与群でのみ B-ALP, OC, intact-PTH の有意な上昇を認めたことから、低回転骨を有する透析患者において、ビタミン K₂ の投与は骨吸収にはあまり影響を与えずに骨形成を促進させ、骨回転を改善させることが示唆された。

この研究は、日本透析医会平成 16 年度学術研究助成事業による。

文 献

- 1) Nakashima A, Yorioka N, Doi S, et al.: Radial bone mineral density in hemodialysis patients with adynamic bone disease. *Int J Artif Organs*, 26; 200-204, 2003.
- 2) Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 36; 1115-1121, 2000.
- 3) Kurz P, Monier-Faugere MC, Bogner B, et al.: Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*, 46; 855-861, 1994.
- 4) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 342; 1478-1483, 2000.
- 5) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al.: Vitamin K₂ (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 15; 515-521, 2000.
- 6) Kohlmeier M, Saube J, Shearer MJ, et al.: Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney Int*, 51; 1218-1221, 1997.
- 7) Iwasaki Y, Yamato H, Murayama H, et al.: Combination use of vitamin K(2) further increases bone volume and ameliorates extremely low turnover bone induced by bisphosphonate therapy in tail-suspension rats. *J Bone Miner Metab*, 21; 154-160, 2003.
- 8) Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM: Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72; 3925-3929, 1975.
- 9) Nakashima A, Yorioka N, Doi S, et al.: Effect of Vitamin K₂ in hemodialysis patients with low serum parathyroid hormone levels. *Bone*, 34; 579-583, 2004.
- 10) Kameda T, Miyazawa K, Mori Y, et al.: Vitamin K₂ inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 220; 515-519, 1996.
- 11) Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, et al.: The inhibitory effects of vitamin K₂ (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone*, 16; 179-184, 1995.
- 12) Chenu C, Colucci S, Grano M, et al.: Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of matrix proteins, and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoclast-like cells. *J Cell Biol*, 127; 1149-1158, 1994.
- 13) Luo G, Ducy P, McKee MD, et al.: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*, 386; 78-81, 1997.
- 14) Mori K, Shioi A, Jono S, et al.: Expression of matrix gla protein (MPG) in vitro model of vascular calcification. *FEBS Lett*, 433; 19-22, 1998.
- 15) Jie KS, Bots ML, Vermeer C, et al.: Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Atherosclerosis*, 1; 117-123, 1995.