

# ビタミン D は本当に長寿ホルモンか

庄司哲雄

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

key words : ビタミン D, 非古典的作用, 腎不全, 透析, 心血管疾患

## 要 旨

活性型ビタミン D 使用の有無で透析患者の死亡リスクに差が認められ、活性型ビタミン D の多面的作用が注目されている。ビタミン D 受容体は心血管系、内分泌系、神経・筋肉系、免疫系、腎臓など広範囲に分布し、活性型ビタミン D は様々な生命機能に関与しうる。慢性腎不全は活性型ビタミン D 欠乏状態であり、適切な補充により、透析患者の諸機能の改善や長寿に役立つ可能性がある。

## 1 はじめに

活性型ビタミン D が生命予後に影響する可能性は、透析患者における観察コホートにより指摘された。活性型ビタミン D には骨ミネラル代謝調節機能があり、古典的作用として知られていた。それ以外にも多面的作用を有していることが以前から報告されていたが、非古典的作用として、最近改めて注目されるようになった。本稿では、慢性腎臓病患者のコホート研究の成績を整理し、非古典的作用について概説しながら、透析医療における活性型ビタミン D 製剤の位置づけについて、考察する。

## 2 慢性腎臓病患者における観察コホート研究

### 2-1 活性型ビタミン D 製剤投与の有無と死亡リスク

透析患者の生命予後とビタミン D に関連する主要な報告を、表 1 にまとめた。この中で、おそらく世界

で最初の報告は、日本透析医学会統計調査委員会による「わが国の慢性透析療法の現況（1998年12月31日現在）」である。77,486例の透析患者の1年間にわたる観察において、年齢、性別、透析年数、糖尿病の有無に対して調整した死亡リスクは、活性型ビタミン D 使用群で24%低かった。さらに血清 Ca, P, PTHのいずれで調整しても、活性型ビタミン D 使用と低い死亡リスクとの関連は有意であった。

我々は、242例の維持透析患者の平均5年間の観察のコホートにおいて、類似の結果を報告した。すなわち、1992年当時にアルファカルシドール内服を定期処方されていた群と処方されていなかった群で予後を比較したところ、アルファカルシドール投与群で有意に心血管系死亡のリスクが低かった（ハザード比0.37; 95%信頼区間0.246~0.578）。コホートサイズが小さいため、ハザード比の信頼区間が広く、調整因子数にも制約があったが、活性型ビタミン D 投与の有無と心血管死亡との関連を報告した初めての英語論文になった。

その後、海外からの報告が相次いだ。維持透析患者、新規透析導入患者、腹膜透析患者、保存期腎不全のコホート（表 2）でも、ほぼ同様の報告がある。

### 2-2 活性型ビタミン D 製剤投与量と死亡リスク

Kalantar-Zadeh ら<sup>2)</sup>によると、静注パリカルシトール非投与群に対し投与群で死亡リスクが低い。投与量が多い群ではかえって死亡率が非投与群に近づく

Is vitamin D a hormone for longevity?

Department of Metabolism, Endocrinology and Molecular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine

Tetsuo Shoji

表 1 透析患者の生命予後とビタミン D の関連を検討した観察的コホート研究

報 告	対 象	観 察 期 間	結 果
日本透析医学会統計調査委員会「1998年12月31日現在の現況」	血液透析患者 N=77,486	1年	活性型ビタミンD使用群で死亡リスクが24%低かった(年齢, 性別, 透析年数, 糖尿病の有無に対して調整). さらに血清Ca, P, PTHのいずれで調整しても, 活性型ビタミンD使用と死亡低リスクとの関連は有意で独立.
Shoji T, et al. NDT, 2004	維持血液透析患者 N=242	5年	アルファカルシドール投与群で有意に心血管系死亡のリスクが低く, ハザード比は0.37 (95%信頼区間0.246~0.578).
Teng M, et al. JASN, 2005	透析導入患者で導入後90日以上生存 N=51,037	2年	静注製剤ビタミンD使用群の非使用群に対する全死亡の相対リスクは0.75. 層別解析にて, Ca, P, PTHレベルによらず, ビタミンD使用群で死亡リスクが有意に低い.
Kalantar-Zadeh K, et al. Kidney Int, 2006	維持血液透析患者 N=58,058	2年	静注パリカルシトール非投与群に対し, 投与群で死亡リスクが低い. 投与量が多い群ではかえって死亡率が非投与群に近づくU字型になる.
Naves-Diaz M, et al. Kidney Int, 2008	血液透析患者 N=16,004	16か月	ラテンアメリカ6カ国のCORES study. 非投与群に比較して, 経口活性型ビタミンD製剤使用群は総死亡リスクが低く, 死因別では心血管, 感染症, 悪性腫瘍のいずれでも低リスクであった. Ca, P, PTHの値とは独立. ビタミンD低用量で死亡リスクが最低になるU字型の関連.
Shinaberger CS, et al. CJASN, 2008	維持血液透析患者 N=34,307	3年	パリカルシトール投与量/intact-PTH比をビタミンD使用量のインデックスとして解析すると, この指標が高いほど死亡率が低い.
Teng M, et al. N Engl J Med, 2003	維持血液透析患者 N=67,399	3年	カルシトリオール使用群とパリカルシトール使用群との比較において, パリカルシトール群で死亡率が16%低かった. CA, P, PTHの値とは独立.
Tentori F, et al. Kidney Int, 2006	導入時血液透析患者 N=7,731	37週	カルシトリオール使用群, パリカルシトール使用群, およびドキサカルシフェロール使用群での比較. 総死亡リスクは後二者のアナログ使用群で低いものの, 多変量で調整すると統計学的に有意差なし.
Melamed ML, et al. Kidney Int, 2006	腹膜透析274例を含む 導入時透析患者 N=1,007	3年	CHOICE試験のサブ解析. ビタミンD使用あり群の相対死亡リスクは0.62, 時間依存的解析で0.73~0.74, 27%程度の死亡リスク低値が示された.
Wolf M, et al. Kidney Int, 2007	導入時血液透析患者 N=825	90日	活性型ビタミンD使用の有無, 血中25(OH)D濃度, 1,25(OH) <sub>2</sub> D濃度と導入後90日までの総死亡リスクを解析したnested case control study. 死亡した175症例に対してマッチさせた生存群を750症例設定し, 825症例のビタミンD濃度を測定. ビタミンD欠乏がありかつビタミンD投与のない群は, ビタミンD濃度が高くかつビタミンD治療を受けた群より死亡リスクが高かった. ビタミンD濃度による死亡リスクの予測力を, 1,25(OH) <sub>2</sub> Dと25(OH)Dで比較すると, 25(OH)Dの方が優れる.
Wang AY, et al. Am J Clin Nutr, 2008	腹膜透析患者 N=230	3年	25(OH)D濃度低値は, 死亡や心血管系イベント発症高リスクと関連していたが, GFRや心エコー所見を説明変数に加えると, 25(OH)D濃度とアウトカムとの関連性は薄れた. 層別解析により, 左室肥大や左室収縮力の状態によって, 25(OH)D濃度とアウトカムとの関連に違いがあることが示された.
Tentori F, et al. NDT, 2009	血液透析患者 N=38,066	1.3年	1996年から2007年の12カ国からなる3DOPPSコホートの解析. ビタミンD使用と死亡リスクとの関連を詳細に検討. (1) 標準的なCox回帰分析を行い, 調整因子なしの場合はビタミンD使用群で14%死亡リスクが低く統計学的に有意. これを人口統計因子で調整してもなお有意. さらに合併症や臨床検査値で調整を加えると有意ではなくなった. (2) 周辺構造モデル(marginal structural model)を用いて解析すると, 16%死亡リスクが有意に低かった. (3) 4か月ごとの処方状況に基づき, 使用群・非使用群のラベルの更新を繰り返すtime-varyingな解析では, 調整の有無にかかわらず, また周辺構造モデルを用いても, ビタミンD使用は低い死亡リスクと有意に関連. (4) 患者単位ではなく, 施設単位で検討. 活性型ビタミンD処方患者の割合が高い施設と低い施設では, 死亡リスクに差がなかった.

表 2 未透析慢性腎臓病患者の生命予後とビタミン D の関連を検討した観察的コホート研究

報告	対象	観察期間	結果
Shoben AB, et al. JASN, 2009	CKD stage 3~4 N = 1,418	1.9 年	calcitriol を新規に使用開始する患者, あるいは非使用患者の観察コホートで, calcitriol 使用群で死亡リスクが 26% 低く, 死亡または透析導入リスクが 20% 低かった. Ca, P, PTH による層別解析でも確認された.
Kovesdy CP, et al. Arch Intern Med, 2008	CKD stage 2~5 N = 520	2.1 年	calcitriol 内服群が, 透析導入前死亡で 47~65% 低リスク, 死亡または透析導入で 28~54% 低リスク, 透析導入で 5~33% 低リスク. Ca, P, PTH などで分けた層別解析でも確認.
Inaguma D, et al. CEN, 2008	CKD stage 3~4 N = 226	最大 11 年	血中 1,25(OH) <sub>2</sub> D 濃度 < 20 pg/mL の群では, それ以上の群に比較し, 総死亡のリスクが高かった. 多変量 Cox モデルで調整すると, 有意ではなくなった.
Ravani P, et al. KI, 2009	CKD stage 2~5 N = 168	48 カ月	Zoccali のグループからの報告. 血中 25(OH)D 濃度は eGFR と相関し, 死亡や透析開始の予測因子. eGFR を含む諸変量で調整した多変量解析 Cox 解析でも, 独立した予測因子.
Barreto DV, et al. CJASN, 2009	CKD stage 2~5 N = 140	18 カ月	血中 25(OH)D 低値は高い死亡率と関連. 血管石灰化・PWV で調整しても有意で独立.

「U字型」になっていた。別のグループからも、経口活性型ビタミン D 製剤について、類似の U字型現象が報告されている。高用量の活性型ビタミン D を用いている患者というのは、おそらく二次性副甲状腺機能亢進症が高度であり、そのことが死亡率に悪影響を与えている可能性があると考えられる。そこで、Kalantar-Zadeh ら<sup>3)</sup>は、パリカルシトール投与量/intact-PTH 比をビタミン D 使用量のインデックスとして再解析し、この指標が高いほど死亡率が低いことを示した。これにより、「相対的活性型ビタミン D 投与量」が多いほど、死亡リスクが低いという直線関係を導いた。

### 2-3 ビタミン D 製剤間における死亡リスクの差異

Teng ら<sup>4)</sup>は、カルシトリオール使用群とパリカルシトール使用群との比較を行ったところ、パリカルシトール群で死亡率がより低かった。一方、Tentori ら<sup>5)</sup>によると、カルシトリオール使用群を対照群とし、パリカルシトール使用群、およびドキサカルシフェロール使用群における総死亡リスクを比較したところ、総死亡リスクは後二者のアナログ使用群で低いものの、多変量で調整すると統計学的に有意ではなくなった。この問題は、今後さらに検討が必要と思われる。

### 2-4 透析患者におけるビタミン D と死亡原因

我々の報告<sup>1)</sup>を除くこれまでの大部分の報告が、活性型ビタミン D 製剤使用の有無と全死亡のリスクを解析していたのに対し、南米 6 カ国のレジストリーの

報告<sup>6)</sup>は、経口活性型ビタミン D 製剤使用の有無と死亡リスクとの関連を、死亡原因を区別して提示している。

追跡期間 16 カ月のデータを時間依存性モデルで Cox 解析したところ、8,801 例のビタミン D 非投与群に比較した 7,203 例のビタミン D 投与群のハザード比は、多変量で調整して、全死亡で 0.55 (0.49~0.63)、心血管死亡で 0.55 (0.45~0.67)、感染症死で 0.52 (0.39~0.68)、悪性腫瘍死で 0.53 (0.34~0.82) であった。これは、「多面的作用」を表わしている可能性がある。

## 3 ビタミン D の多面的作用

活性型ビタミン D の全身的作用・多面的作用について、表 3 にまとめた。

### 3-1 ビタミン D と心臓・血管系

VDR ノックアウトマウスでは心肥大が生じ、その心肥大はカプトプリルにより抑制される<sup>7)</sup>。また、Dahl 食塩感受性ラットモデルにおいて、食塩負荷で誘発した心肥大をパリカルシトール投与は抑制する。二次性副甲状腺機能亢進症のある透析患者に対して、カルシトリオールやパリカルシトール静注療法の前後で、心肥大の改善、心臓収縮能の上昇が観察される。これらは、活性型ビタミン D で心筋内の RAS を抑制することを示唆する。

ビタミン D が抗動脈硬化作用的に作用しうる。マクロファージの培養液に 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> を添加すると、生理的濃度でスカベンジャー受容体 (MSR) 発現

表3 活性型ビタミンDの多面的作用

PTH	標的臓器	作用
抑制を介した作用	心臓	左心室収縮能↑, 左室肥大↓, 線維化↓, 弁石灰化↓
	血管	内皮機能↑, 血管拡張↑, 血管石灰化↓
	代謝	インスリン抵抗性↓, 脂質代謝↑
	骨髄	骨髄線維化↓, 赤血球造血↑
	免疫	免疫機能↑
抑制を介さない作用	心臓	レニン・アンジオテンシン系↓, ANP↑, ET↓
	血管	粥状動脈硬化↓ (TNF- $\alpha$ ↓, IL-1 $\beta$ ↓, IFN- $\gamma$ ↓, IL-10↑ etc) 血管石灰化↓ (MGP↑, Runx2/Cbfa1↓, BMP2↓, 1型コラーゲン↓) 血栓形成↓ (血小板凝集↓, 組織因子↓, AT-III↑, TM↑)
	免疫	カテリシジン↑
	腫瘍	p21↑, p27↑

(Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Kidney Int, 73: 1355-1363, 2008 を改変して引用)

を抑制し、変性リポ蛋白の結合、分解、泡沫化が抑制される<sup>8)</sup>。血管平滑筋細胞に対しては、ビタミンD除去で増殖促進、過剰のビタミンDでも増殖促進が報告されており、U字型現象に類似する。リポポリサッカライドによる血管内皮細胞の炎症反応は、ビタミンD存在下で抑制される。

### 3-2 ビタミンDと代謝・内分泌系

活性型ビタミンDのCa, P, PTHレベル調整作用は、古典的に確立している。それ以外にも、非古典的作用の可能性が示されている。

1980年代の本態性高血圧患者における観察研究で、血漿レニン活性と1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度が逆相関することが知られていたが、その機序についてはよく理解されていなかった。2002年になり、ビタミンD受容体(VDR)欠損マウスでは、アンジオテンシノーゲンは不変であるが、腎臓でのレニン発現がmRNA・蛋白レベルで増加し、アンジオテンシンIIも増加、その結果、心肥大も生じることが明らかにされた<sup>9)</sup>。1 $\alpha$ 水酸化酵素欠損マウスでも同様の変化が認められる。このように、ビタミンD作用の欠乏は、レニン・アンジオテンシン系(RAS)を促進し、心肥大を促進することが明らかになった。ビタミンDとRASとの関連は、CKD患者の生命予後についての観察コホート研究を理解するうえで、非常に重要と考えられる。

ビタミンDは膵臓でのインスリン分泌や糖代謝にも関係しうる。北欧においてビタミンD補充を受けなかった子供は、補充された子供に比較し、将来1型

糖尿病を発症するリスクが8倍高い。1型糖尿病モデルに用いられるストレプトゾトシン投与ラットでは、ビタミンD投与により糖尿病発症リスクが低下する。

一方、ビタミンD欠乏でインスリン抵抗性が示されており、透析患者にカルシトリオール静注を行ったら、インスリン感受性が改善したとの報告もみられる。ビタミンDによる脂質改善効果を示した報告もある。

さらに、ビタミンDは蛋白代謝改善作用がある。透析患者では血中1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度が低い群では、正常に近い群に比較し、血清アルブミン濃度が低値である<sup>10)</sup>。また、アルファカルシドール0.5 $\mu$ gの補充にて、血清アルブミン濃度が上昇した<sup>11)</sup>と報告されている。

### 3-3 ビタミンDと免疫・炎症

VDRはT細胞、マクロファージ、胸腺にも認められ、ビタミンDと免疫系の関連性が示されている。ビタミンDは、*in vitro*ではIL-2, IL-6, IL-12, interferon  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ の産生を抑制する。また、1,25(OH)<sub>2</sub>Dは、ヒトケラチノサイト、単球、好中球などに作用し、cathelicidinやdefensin beta 2という抗菌ペプチドの合成を増強する<sup>12)</sup>。toll-like receptor (TRL)への刺激は、ヒトマクロファージのVDR、および1 $\alpha$ 水酸化酵素遺伝子発現を増強し、cathelicidinペプチドを誘導し、細胞内の結核菌を殺菌する<sup>13)</sup>。

一般住民での調査では、血中25(OH)D濃度が低下しているほど炎症マーカーが高値で、ビタミンD低値群に補充療法を1年間行ったら、炎症マーカーが改善した。非特異的mitogenによるリンパ球増殖能は、

透析患者で正常の約半分に低下しているが、アルファカルシドール 0.5  $\mu\text{g}/\text{日}$  の経口投与を 4 週間行くと正常に回復し<sup>14)</sup>、また IL-2 産生能も同様の改善を示す。

透析患者の観察コホート<sup>15)</sup>で、活性型ビタミンD使用群は、非使用群に比較して、呼吸器感染症による入院リスクがおよそ半分であった。米国の 12 歳以上の一般住民 18,883 名を追跡した NHANES-III の解析<sup>16)</sup>では、直近の上気道感染症は、秋・冬に多く、同じ季節であれば、血中 25(OH)D 濃度が低い群で多く、多変量で調整しても有意であった。日本の学童を対象とした RCT<sup>17)</sup>で、天然型ビタミンD投与はインフルエンザ発症リスクを有意に低下させた。

結核治療に抗菌薬が用いられる以前は、ビタミンDが使われていた。抗菌薬治療にビタミンD<sub>3</sub>を追加するかどうかで、喀痰培養陰性化までの期間に差があるかを調べた RCT<sup>18)</sup>によると、喀痰培養陰性化までの期間は、プラセボ群 43.5 日、ビタミンD群 36.0 日(中央値)で有意ではなかったが、VDR の TaqI 多型の tt genotype では、ビタミンD群で有意に期間が短縮された。

このように、ビタミンDの血中レベル低値、あるいはビタミンD非投与は、免疫低下あるいは易感染性に関連しているとの報告が多い。

### 3-4 ビタミンDと腫瘍

Suda らのグループは、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が、マウス、およびヒトの骨髄性白血病細胞の分化を誘導することを示し、ビタミンDに抗腫瘍作用があることを発見した。1,954 人の男性の前向きコホートでは、ビタミンD摂取量が 233~652 IU/日の群は、6~94 IU/日であった群に比較し、大腸がん発症リスクが 47% 低かった。女性における調査では、血中 25(OH)D レベルが 12 ng/mL 未満の群は、8 年の追跡中の大腸がん発症リスクが 253% 高かった。

このほか、ビタミンDと前立腺がんとの関連も報告がある。

### 3-5 ビタミンDと脳・神経・骨格筋

脳においても、大脳皮質、小脳、大脳辺縁系などで VDR の発現が認められ、しばしば  $1\alpha$  水酸化酵素と co-localize している。in vitro の系では、ビタミンDは神経細胞に trophic あるいは protective に作用する。

ラットにおいては、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  の長期補充は、海馬の老化を遅延させることが示されており、活性型ビタミンDは神経細胞に作用するステロイドホルモンと考えられる。

軽症アルツハイマー病患者における断面調査<sup>19)</sup>では、血清 25(OH)D 濃度低値は認知機能障害と関連していた。40~79 歳の男性 3,369 例のコホートのうち 3,133 例での断面調査<sup>20)</sup>では、25(OH)D 濃度低値と認知障害との関連が認められた。VDR 欠損マウスでは筋萎縮・運動障害をきたすが、主に骨格筋異常によるものであり、認知障害には明らかな異常はなさそうである。骨格筋にも VDR があり、骨格筋機能にビタミンDが関連しうる。

近位筋筋力は 25(OH)D 濃度と関連し、五つの RCT をメタ解析した結果<sup>21)</sup>によれば、ビタミンD補充は、プラセボや Ca 補充に比較し、転倒リスクを 22% 低下させる。ビタミンDのインスリン感受性への影響は、骨格筋への作用を介している可能性も考えられる。

### 3-6 ビタミンDと腎臓

ビタミンDがレニン・アンジオテンシン系を抑制することから、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体のような腎保護作用が予想される。

STZ マウスによる糖尿病腎症モデル<sup>22)</sup>においては、ロサルタン、あるいはパリカルシトールの単独投与に比較し、両者の併用でアルブミン尿や糸球体硬化をより強力に予防した。保存期腎不全患者における観察コホート研究<sup>23)</sup>で、活性型ビタミンD使用は、ESRD への進展リスク低下と関連していた。

CKD ステージ 3~4 における二次性副甲状腺機能亢進症に対するパリカルシトールとプラセボの比較試験の事後解析<sup>24)</sup>で、パリカルシトール群で蛋白尿が減少する頻度が高いことが示された。また、治療抵抗性の IgA 腎症に対してカルシトリオールの内服治療を行うと、蛋白尿が低下したと報告された<sup>25)</sup>。VITAL 試験<sup>26)</sup>では、2 型糖尿病腎症患者の RAS 阻害薬治療にパリカルシトールを追加することで、アルブミン尿のさらなる減少効果が得られた。

## 4 ビタミンDの非古典的作用に対する疑問視

### 4-1 解析モデルの妥当性批判

Tentori ら<sup>27)</sup>は、1996 年から 2007 年の 12 カ国から

なる 38,066 例の DOPPS コホートの解析を行い、ビタミン D 使用と死亡リスクとの関連を詳細に検討し、これまでの議論を疑問視している。

まず、標準的な Baseline モデルで Cox 回帰分析を行い、さらに「因果の逆転」を避けるために、周辺構造モデル (marginal structural model) を用いても、16% 死亡リスクが有意に低いことが示され、既報と同様の結果を確認した。次に、ビタミン D 使用状況は病態により変動しうるので、3 カ月ごとの処方状況に基づき使用群・非使用群のラベルの更新を繰り返すという時間依存的 (time-varying あるいは time-dependent) な取り扱いで解析したところ、ビタミン D 使用は低い死亡リスクと有意に関連していた。最後に、施設の患者数のうち活性型ビタミン D 製剤を使用している割合が高い病院は、低い病院より死亡リスクがよいのかどうかという施設レベルの解析を行った。その結果、活性型ビタミン D 処方率の高い施設と低い施設で死亡リスクに差がないことが示された。

Tentori らは、これら一連の解析のうち、最後の結果を最優先している。その根拠は、患者レベルでの解析では、測定されていない因子によるバイアスが入っているが、施設レベルでの解析ではこのようなバイアスが入りにくいからであるという。実際、ビタミン D 投与群で血清アルブミン値が高いことはバイアスの結果であり、全般的に健康な患者にビタミン D が投与されていたけだと主張している。この「疑問視」の妥当性を筆者には判断できない。しかし、活性型ビタミン D 投与により血清アルブミン濃度が上昇するとの報告<sup>10)</sup>もあり、これをバイアスの根拠にはできないと考える。

#### 4-2 石灰化促進の懸念

活性型ビタミン D は血清 Ca, P を上昇させるため、血管石灰化を促進し、予後を悪化させるのではないかと懸念がもたれる。しかし、以下の成績はその懸念の逆である。

202 症例の血液透析患者の血管石灰化を単純レントゲンで評価し、死亡率との関連をみた報告<sup>28)</sup>によると、石灰化の有無やタイプで活性型ビタミン D 処方量には差は認められなかったが、血管石灰化のある群では炭酸カルシウム処方量が約 2 倍多いことが示された。

維持透析 223 症例の断面的研究<sup>29)</sup>において、25(OH)D

濃度低値は、血管石灰化高度、BNP 高値、脈圧高値と独立した関連を示していた。

非腎不全における冠動脈石灰化と血中 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度との関連をみた報告でも、両者に逆相関が示されている。

確かに、培養血管平滑筋細胞を石灰化させる実験モデルでは、10~100 nmol/L の 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> を添加している。しかし、これは生理的血中濃度の 100~1,000 倍高濃度であることに注意が必要であり、臨床用量で活性型ビタミン D 投与が血管石灰化を促進するかどうかとは、区別すべきである。

#### 4-3 腎機能悪化の懸念

保存期腎不全患者に活性型ビタミン D を投与すると、血清クレアチニンが上昇し、腎機能を悪化させたという印象をもつ場合がある。しかし、上述のように活性型ビタミン D には、潜在的に腎保護作用がある。最近の報告<sup>30)</sup>では、CKD 患者 16 名に対し短期間のパリカルシトール投与を行うと、血清クレアチニン値は上昇したが、クレアチニンクリアランスやイオタラメートクリアランスは変化なく、尿中クレアチニン排泄は増加した。これらの結果は、パリカルシトールによる血清クレアチニン上昇は、(筋肉における)クレアチニン産生を増加させた結果であり、腎機能低下によるものではないことを意味する。

### 5 ビタミン D の非古典的作用を検証する介入試験

ビタミン D の血中濃度や活性型ビタミン D 使用の有無と生命予後などの関連を示しているのは、観察研究である。本当にヒトでビタミン D の非古典的作用があるかを検証するには、無作為化比較試験 (RCT) による確認が求められる。一部の RCT の結果は、上述した。

PRIMO 試験は、非透析 CKD stage 3~4 の患者 (N = 220) を対象に、パリカルシトール 2 mg の内服の左室肥大改善効果をプラセボと比較する 18 カ月の RCT である。左室肥大は MRI で評価される。2011 年 9 月 3 日現在、論文報告はなされていない。

日本透析活性型ビタミン D 試験 (Japan Dialysis Active Vitamin D; J-DAVID) は、20 歳以上 80 歳以下の維持血液透析患者のうち、ビタミン D 製剤を用いていない、血清 Ca ≤ 10 mg/dL, 血清 P ≤ 6 mg/dL, intact

PTH $\leq$ 180 pg/mL の患者を対象に、アルファカルシドール内服の心血管イベント発症に及ぼす効果を、非投与群と比較する観察期間4年のRCTである (UMIN試験ID: UMIN000001194)。J-DAVIDは、二次性副甲状腺機能亢進症のない血液透析患者に活性型ビタミンDを投与する意義を検証しようとするもので、全国約200施設の参加を得て、目標の972例を突破し976症例の登録を完了し、現在進行中である。

## 6 結語

以上、活性型ビタミンDと生命予後との関連と、ビタミンDの非古典的作用の可能性について概説した。透析患者の種々の臨床アウトカムの改善を目指す場合、ビタミンDの適切な補充がひとつの選択肢となる可能性があり、今後も注目されるテーマである。

## 文 献

- 1) Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. : Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 $\alpha$ -hydroxy vitamin D<sub>3</sub> users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 179-184, 2004.
- 2) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*, 70; 771-780, 2006.
- 3) Shinaberger CS, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. : Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3; 1769-1776, 2008.
- 4) Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. : Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*, 349; 446-456, 2003.
- 5) Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. : Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*, 70; 1858-1865, 2006.
- 6) Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, et al. : Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 74; 1070-1078, 2008.
- 7) Levin A, Li YC : Vitamin D and its analogues : do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int*, 68; 1973-1981, 2005.
- 8) Suematsu Y, Nishizawa Y, Shioi A, et al. : Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on induction of scavenger receptor and differentiation of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-treated THP-1 human monocyte like cells. *J Cell Physiol*, 165; 547-555, 1995.
- 9) Li YC, Kong J, Wei M, et al. : 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*, 110; 229-238, 2002.
- 10) Yonemura K, Fujimoto T, Fujigaki Y, et al. : Vitamin D deficiency is implicated in reduced serum albumin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 36; 337-344, 2000.
- 11) Yonemura K, Sugiura T, Yamashita F, et al. : Supplementation with Alfacalcidol increases protein intake and serum albumin concentration in patients undergoing hemodialysis with hypoalbuminemia. *Blood Purif*, 22; 210-215, 2004.
- 12) Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. : Cutting edge : 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*, 173; 2909-2912, 2004.
- 13) Liu PT, Stenger S, Li H, et al. : Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 311; 1770-1773, 2006.
- 14) Tabata T, Suzuki R, Kikunami K, et al. : The effect of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cell-mediated immunity in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 63; 1218-1221, 1986.
- 15) Tsujimoto Y, Tahara H, Shoji T, et al. : Active vitamin D and acute respiratory infections in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6; 1361-1367, 2011.
- 16) Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr : Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 169; 384-390, 2009.
- 17) Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. : Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*, 91; 1255-1260, 2010.
- 18) Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. : High-dose vitamin D<sub>3</sub> during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis : a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 377; 242-250, 2011.
- 19) Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, et al. : Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14; 1032-1040, 2006.
- 20) Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, et al. : Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80; 722-729, 2009.
- 21) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. : Effect of Vitamin D on falls : a meta-analysis. *JAMA*, 291; 1999-2006, 2004.
- 22) Zhang Z, Zhang Y, Ning G, et al. : Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy : blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105; 15896-15901, 2008.
- 23) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al. : Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic

- kidney disease. *Arch Intern Med*, 168; 397-403, 2008.
- 24) Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. : Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 68; 2823-2828, 2005.
- 25) Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, et al. : Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy : an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*, 51; 724-731, 2008.
- 26) de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. : Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 376; 1543-1551, 2010.
- 27) Tentori F, Albert JM, Young EW, et al. : The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*, 24; 963-972, 2009.
- 28) London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. : Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 1731-1740, 2003.
- 29) Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, et al. : 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 24; 611-618, 2009.
- 30) Agarwal R, Hynson JE, Hecht TJ, et al. : Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney Int*, 2011/07/01 ed, 2011.