

東海大学大学院令和 7 年度博士論文

維持透析患者における血清 Na 濃度の、骨密度、骨折 および死亡率との関連性

指導 駒場大峰

東海大学大学院医学研究科

先端医科学専攻

副田 圭祐

- ・この学位論文は Journal of Nephrology に掲載された主要公幹論文を基に作成された。

- ・Journal of Nephrology に掲載された主要公刊論文の一部を学位論文に用いることに加えて、学位論文を機関リポジトリ[電子書庫システム]で公開することの承諾を得ている。

総括

【背景】低ナトリウム血症は最も頻度の高い電解質異常であり、病的な骨吸収に関与し、一般集団において骨折リスクの要因であると報告されている。しかしながら骨折リスクの高い集団である維持血液透析患者における血清ナトリウム濃度と骨折の関連についての報告は少なく検討を要する。

【方法】本研究では、維持 HD 患者 2220 名の後ろ向きコホートを用いて、血清ナトリウム濃度と骨折リスクおよび死亡率との関連を、潜在的な交絡因子（年齢、性別、透析期間、糖尿病、心血管疾患の既往、骨折既往、BMI、血清 Hb、血清 Alb、血清 Cre）を調整した Cox 回帰モデルにて検討した。また、利用可能なデータを有する 455 名のサブコホートにおいて、中手骨骨密度に基づく骨粗鬆症と血清ナトリウム濃度の関連を解析した。さらに、別の 654 名の維持 HD 患者からなる横断的コホートを用い、血清ナトリウム濃度と骨代謝マーカーおよび骨分泌ホルモンとの関連を調べた。

【結果】追跡期間の中央値は 5.4 年であり、その間に 712 名が死亡し、113 名が臨床的骨折、64 名が無症候性椎体骨折を経験した。血清ナトリウム濃度の低下は死亡リスクの上昇（1 mEq/L 低下あたり HR

1.06、95% CI 1.03-1.09)とは関連していたが、臨床的骨折リスク(同1.04、95% CI 0.97-1.11)との関連は認められなかった。無症候性椎体骨折および全骨折リスクについても同様に関連はみられなかった。さらに、サブコホート(n=455)での骨粗鬆症、および別の横断的コホートにおける骨型アルカリホスファターゼや酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ-5b、スクレロスチン、fibroblast growth factor 23 (FGF23)との関連も認められなかった。

【結論】維持 HD 患者において、血清ナトリウム濃度は死亡率と関連していたが、骨折リスク、骨粗鬆症、骨代謝マーカーとの間に有意な関連は認められなかった。

Introduction

血清ナトリウム濃度の低下は、血液透析(HD)患者を含む複数の集団において死亡率と関連していることが報告されており、臨床的にも重要な指標の一つとして注目されている。特に HD 患者は、体液バランスの調整機能が腎不全によって大きく損なわれているため、血清ナトリウム濃度の変動は容易に生じ得る。同時に、透析中のナトリウム濃度変化や透析間体重増加(IDWG)など、多様な要因がナトリウム濃度の動態に影響を及ぼすことも知られている。しかし、透析患者における低ナトリウム血症と死亡率上昇との関連を直接的に説明しうる病態生理学的機序は依然として明らかではない。重要な点は、血清ナトリウム濃度と死亡率の関連が糖尿病、心血管疾患、IDWG、栄養状態などの交絡因子とは独立していることであり、他の経路が存在する可能性が示唆される。この文脈において、低ナトリウム血症と死亡率の関連を説明しうる1つの仮説として、低ナトリウム血症が骨代謝に直

接影響を及ぼす可能性が考えられる。

近年、細胞外ナトリウム濃度が骨代謝や骨量に直接的に影響を及ぼすことを示唆するエビデンスが蓄積されている。低ナトリウム環境が破骨細胞の活性化に寄与し、骨吸収を加速させる可能性が示唆されており、結果的に骨量を減少させる機序が提唱されている。これらの知見と一致して、一般集団および高齢の慢性腎臓病患者を対象とした疫学研究においては、血清ナトリウム濃度の低下が骨粗鬆症および骨折リスクの上昇と関連することが相次いで報告されている。

HD 患者では、一般集団と比較して骨折リスクが著しく高いことが既に広く知られ、こうした骨折が罹患率や死亡率を増大させる要因となることも多数の報告で示唆されている。骨折リスクの上昇は患者のQOL(生活の質)の低下を引き起こすだけでなく、医療費や介護負担の増大にも直結する。そのため、HD 患者における骨折の要因解明やリスク管理は、今後の透析医療を考える上で極めて重要な課題である。血清ナトリウム濃度がさらに骨折リスクを高めるメカニズムが存在すれば、それが死亡率の上昇を部分的に説明し得ると考えられるが、HD 患者における低ナトリウム血症と骨ミネラル代謝、あるいは骨折リスクとの関連を調査した研究は依然として限られており、十分な検証が行われていないのが現状である。

そこで本研究では、HD 患者を対象とする後ろ向きコホートを解析し、血清ナトリウム濃度と骨折発症リスクおよび死亡率との関連を検討した。また、中手骨骨密度に基づく骨粗鬆症の評価や、骨代謝マーカー・骨分泌ホルモンとの関連についても検証することで、低ナトリウム血症がもたらす骨代謝への影響をより包括的に評価し、死亡率との関連を一層明確にすることを目指した。

考察と展望

本研究では、維持血液透析患者 2220 名を対象とする後ろ向きコホートを解析し、血清ナトリウム濃度が死亡リスクとは関連するが、骨折リスクとは関連しないことを示した。この結果は、さまざまな交絡因子を調整した場合でも、死亡を競合事象とする競合リスクモデル、グルコース補正した血清ナトリウムを用いた Cox 回帰モデル、および経時的变化を考慮した時変 Cox 回帰を含む複数の解析手法において一貫していた。また、中手骨骨密度や骨代謝マーカーを用いた検討でも、血清ナトリウム濃度との有意な関連は認められず、血清ナトリウム濃度が HD 患者の骨代謝や骨強度に直接影響を与える、あるいはそれが死亡率との関連を説明するという可能性は支持されなかった。

本研究で血清ナトリウム濃度の低下と骨折リスクや骨粗鬆症との関連が見いだせなかった主な要因としては、140 mEq/L の透析液を用いた定期的な HD を受ける患者では、一般集団や入院患者と比べて血清ナトリウム濃度の分布が比較的狭い範囲にあることが考えられる。先行研究では、一般集団や高齢の慢性腎臓病患者において「血清ナトリウム<135 mEq/L の低ナトリウム血症」が骨折と関連すると報告されているが、本研究では<135 mEq/L を閾値にしても関連はみられなかった。これは、重度の低ナトリウム血症 (<130 mEq/L) の患者が全体の 0.3%と非常に少ないことが理由の 1 つと考えられる。また、HD 後には血清ナトリウム値がより 140 mEq/L に近い範囲に収束し得るため、骨代謝への影響は一層限定的になる可能性がある。実際、動物実験で骨吸収が活性化されるのは重度の低ナトリウム血症状態であることが示されており、本研究のように軽度または無症状レベルの低ナトリウム血症では骨吸収は起こらない可能性がある。

一般集団でみられる低ナトリウム血症に伴う骨折リスクを説明する別の機序としては、バソプレシン (AVP) の直接的な影響が挙げられる。AVP は血清ナトリウム恒常性に関わるのみならず、骨芽細胞活性を抑制し破骨細胞活性を促進することで骨代謝を制御する可能性が示唆されている。HD 患者では血中 AVP 濃度が上昇していることが多いが、腎機能が低下しているため血清ナトリウム濃度が必ずしも AVP 濃度を反映しない。この点が、HD 患者では血清ナトリウム低値が骨折リスクの上昇と関連しなかった一因かもしれない。

先行するアメリカの研究では、新規に HD を開始した患者を対象とした横断解析において、低ナトリウム血症が高カルシウム血症および ALP 上昇と関連し、骨吸収の亢進を示唆する結果が得られていた。しかし本研究ではそのような所見は得られなかった。この不一致は、研究対象が異なることによる可能性が高い。すなわち、アメリカの研究は HD を開始したばかりの患者を対象としたのに対し、本研究では維持 HD 患者を対象にしている。アメリカの研究では、透析導入期における低ナトリウム血症や AVP 上昇の影響を捉えていたのかもしれないが、同研究においても、導入時の低ナトリウム血症はその後の骨折リスクとは関連しなかった。つまり、HD を繰り返す過程で血清ナトリウム濃度の分布がさらに狭まり、低ナトリウム血症の骨強度への悪影響や AVP による骨吸収促進を捉えにくくなった可能性が考えられる。本研究の結果も、維持 HD 患者において血清ナトリウム濃度と骨折リスクに関連がないことを示しており、この見解と合致する。

一方、本研究では骨折リスクとの関連は認められなかったにもかかわらず、血清ナトリウム濃度の低下と死亡率との間には強い関連がみられ、これは他集団や HD 患者を対象とした先行研究とも一致する。

さらに重要な点として、心血管合併症、平均血圧、脈圧、心胸比、透析間体重増加、降圧薬や利尿薬の使用など、多数の交絡要因を調整した後も関連は維持されていた。HD 患者は血清ナトリウム値の範囲が比較的狭いにもかかわらず、異なるコホートをまたいでも血清ナトリウム濃度と死亡率に一貫性のある関連がみられるのは興味深い。基礎研究では、細胞外ナトリウム濃度がヘルパーT 細胞機能、神経伝達、歩行や認知機能、心筋収縮などに影響を及ぼすことが示されている。ただし、多くの実験はおよそ 120 mEq/L 程度のナトリウム濃度を用いており、HD 患者で見られるわずかな低下がこうした有害作用を引き起こし、生命予後に影響するかどうかは疑問が残る。

むしろ、低ナトリウム血症と死亡率の関連は、測定されていない交絡因子によって説明される可能性が高いと考えられる。第一の要因としては、先に挙げた AVP が関与するシナリオがある。心不全、中枢神経疾患、肺炎、悪性腫瘍、疼痛、ストレスなどが AVP 分泌を刺激し、それらによる低ナトリウム血症は残存腎機能を有する HD 患者でも起こり得る。ただし、本研究対象の多くは腎機能がほとんどない完全な維持 HD 患者であるため、AVP で説明される範囲は限定的である。もう 1 つの可能性としては、口渇感(ドライマウス; xerostomia)が挙げられる。維持 HD 患者にはよくみられ、唾液分泌の低下を背景に、咀嚼や嚥下、会話などへの支障、口腔病変や感染リスクの増大を引き起こす。こうした患者では多量の水分摂取により血清ナトリウム値が低めになりやすく、結果として低ナトリウム血症に伴う死亡リスク上昇を説明しうる。この点についてはさらなる研究が必要である。

なお、これらの死亡率に影響を与える可能性のある交絡因子は転倒を通じて骨折リスクを高める可能性もあるが、本研究では血清ナトリ

ウム濃度と骨折リスクの関連はみられなかった。この結果からは、転倒リスクに対してはこれらの因子の影響が限定的であることが示唆される。加えて、まだ明らかになっていない別の交絡因子が、低ナトリウム濃度と骨強度の増大とを同時に引き起こし、実際には存在する骨折リスクとの関連を覆い隠している可能性も論理的には考えられる。しかし、これらは現時点では推測にとどまり、今後の研究を要する。

以上の骨折リスクや骨粗鬆症の評価に加えて、本研究では別の前向きコホートを用いて、血清ナトリウム濃度と骨代謝マーカーおよび骨分泌ホルモン（スクレロスチン、FGF23）との関連を検討したが、いずれも有意な関連を示さなかった。骨形成マーカーである骨型アルカリホスファターゼ（bone alkaline phosphatase; BAP）や、骨吸収マーカーとしての酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ-5b（TRACP-5b）は、血清ナトリウム値の四分位間で大きな変動が認められなかった。スクレロスチンは骨芽細胞や骨細胞における Wnt シグナル経路を阻害する分泌タンパク質であり、骨粗鬆症の新規治療薬の治療ターゲットとなる。さらに、腎機能が低下した患者や透析患者では一般的に血中濃度が高値を示すことが知られている。しかし本研究では、血清ナトリウム濃度がスクレロスチンの上昇や低下を説明するようなデータは得られず、統計学的にも有意な関連は確認されなかった。同様に、骨芽細胞から分泌されリン代謝調節因子として重要な役割を担う FGF23 も、血清ナトリウム値の高低によって変動はなく、透析患者にしばしば認められる FGF23 高値がナトリウム濃度と相関を示すことはなかった。

本研究にはいくつかの制限がある。第一に、本研究は観察研究であるため、結果を因果関係として解釈することはできない。残余交絡の可能性を完全には排除できない。第二に、前述のとおり、対象集団

における血清ナトリウム値の分布が狭く、重度の低ナトリウム血症はほとんどみられなかった。これにより、低ナトリウム血症と骨折・骨強度との関連を捉える力が限られた可能性がある。第三に、骨粗鬆症や骨代謝マーカーの解析には比較的小規模のサンプルを使用したため、十分な検出力が確保できたかは不透明である。最後に、本研究の対象は日本の HD 患者に限定されているため、結果の一般化可能性には注意が必要である。

結論

維持 HD 患者においては、血清ナトリウム濃度が死亡率と関連する一方で、骨折リスク、骨粗鬆症、骨代謝マーカーとは関連しないことが示された。本研究の結果は、「血清ナトリウム濃度が骨代謝に直接影響する」「骨折リスクの上昇が低ナトリウム血症と死亡率の関連を説明する」という仮説を支持しない。今後、血清ナトリウム値をより高く保つ群とより低い群とを比較し、骨代謝や骨強度への直接的な影響を検証するための無作為化比較試験が望まれる。