

## 透析患者における血清ナトリウム濃度と骨代謝、骨折リスクとの関連性

駒場 大峰, 副田 圭祐, 中川 洋佑, 深川 雅史

東海大学医学部腎内分泌代謝内科

### 概要

**【背景】** 低ナトリウム(Na)血症は一般人口において最も頻度の高い電解質異常であり, 病的な骨吸収亢進や骨折リスクの上昇と関連することが報告されている。しかしながら, 骨折リスクの高い集団である透析患者における血清 Na 濃度と骨折の関連性は明らかではない。

**【方法】** 本邦の維持血液透析患者を対象とする後ろ向きコホート研究 2,220 人のデータを解析した。まず血清 Na 濃度と骨密度の関連を調べる目的で, 455 人のサブコホートを用いて透析導入時の血清 Na 濃度と中手骨骨密度(BMD)との関連を検討した。次に潜在的な交絡因子(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 回帰モデルおよび, 死亡を競合リスクとみなした競合リスク回帰モデルを用いてコホート全体の透析導入時の血清 Na 濃度と偶発的骨折および死亡率との関連を解析した。

**【結果】** コホート全体の観察開始時点における血清 Na 濃度(平均±SD)は  $139.7 \pm 2.9$  mEq/L であった。BMD との関連を検討したサブコホートでは中手骨 BMD T スコアの中央値は -2.05 (IQR, -3.35 ~ -0.99) であり, 未調整または調整済みモデルの中手骨 BMD T スコアのいずれも血清 Na 濃度との関連を認めなかった。中央値 5.4 年 (IQR, 2.5 ~ 7.0 年) の追跡期間において, 660 人の患者が死亡し, 113 人が臨床的骨折, 64 人が無症候性椎体骨折(身長低下により定義)を発症した。調整 Cox 回帰モデルでは血清 Na 濃度の低下は死亡リスク上昇と関連(HR, 1.06 per 1 mEq/L lower; 95%CI, 1.03 - 1.09)したが, 新規の臨床的骨折とは関連せず(HR, 1.03 per 1 mEq/L lower; 95%CI, 0.96 - 1.10), 臨床的骨折と椎体骨折の複合エンドポイントにおいても関連は認めなかった。上記の結果は, 死亡を競合リスクとみなした競合リスク回帰モデル, およびブドウ糖濃度を考慮した補正血清 Na 濃度を用いた検討でも同様であった。

**【結論】** 血清 Na 濃度の低下は維持透析患者の死亡リスクと関連していた。しかし, 骨密度や新規骨折発症との関連性は認められなかった。

### 1. 研究目的

ナトリウム(Na)は生命にとって必須の元素であり, 主に細胞外液の浸透圧を維持することによって体液量・血圧の恒常性維持に貢献している。Na は他にも, 酸・塩基平衡, 筋肉の収縮, 神経の情報伝達, 栄養素の吸収・輸送などさまざまな生命活動に関与しているが, これらに加え Na は骨代謝の維持にも深く関与していることが報告されている。基礎研究では, 細胞外 Na 濃度の低下により破骨

細胞の分化成熟・活性化が刺激され, 骨吸収が亢進することにより骨量・骨強度が低下することが報告されている<sup>1)</sup>。

さらに一般住民や高齢者を対象とする複数のコホート研究において, 血清 Na 濃度の低下が骨折リスクの上昇や骨粗鬆症・骨密度低下に関連していたことが報告されている<sup>2)</sup>。以上の知見より, 血清 Na 濃度の低下は骨粗鬆症, 脆弱性骨折の重要なリスク因子であると考えられる。

骨粗鬆症、脆弱性骨折は高齢者や閉経後女性のみならず、慢性腎臓病(CKD)患者においても重大な問題である。特に透析患者は骨折リスクが非常に高く、その発症は QOL 低下や医療費の増大、さらに死亡リスクの上昇にもつながることから、リスク管理と治療法の確立は喫緊の課題である。血液透析患者は週3回、Na 濃度 140 mEq/L の透析液を用いた血液透析を受けているが、時に血清 Na 濃度の低下した症例を経験する。このような透析患者で見られる低 Na 血症は、過去の検討で死亡リスクの上昇や骨代謝マーカーの上昇に関連していたことが報告されているが<sup>3)</sup>、骨密度や骨折リスクへの影響に関しては、これまでほとんど研究はなされていない。

透析患者の低 Na 血症は医学的に介入可能な病態であり、本研究で低 Na 血症が骨折リスクに関与することが示されれば、血清 Na 濃度を是正することを検証する介入試験の妥当性が支持され、今後新たな治療法の開発にもつながることが期待される。そこで本研究では、血液透析患者を対象とする大規模コホート研究のデータを解析し、血清 Na 濃度の低下が骨密度の低下、骨折リスクの上昇に関連しているか検討した。

## 2. 研究方法

### 2.1 概要

我々は血液透析患者を対象とする後方視的大規模コホート研究である東海透析コホート研究を行っており、データベースには、2008 年末～2015 年末までの7年間における患者背景、併存疾患、検査値、薬剤、死亡や骨折、入院などのアウトカムが既に網羅的に収集されている。本研究ではこのデータベースを用いて、血清 Na 濃度と骨密度、骨折リスク及び死亡との関連性を解析した。

### 2.2 コホート研究の概略

2008 年末に研究協力施設において週3回の血液透析を3ヶ月以上受けていた満20歳以上の患者を対象とした。観察期間は2008年12月31日から2015年12月31日の7年間であり、データベースの2,292名のうち血清 Na 濃度のデータのある2,220名を対象とした。骨折は入院を要する臨床骨折が収集されているが、さらに無症候性椎体骨折を検討するため、身長低下を代替指標として用いた。International Society of Clinical Densitometry の診断基準に基づき、女性の場合は2 cm/年以上、男性の場合は3 cm/年以上の身長低下により椎体骨折を発症したもの

と定義した。骨密度は、4施設455名において第二中手骨の骨密度が radiographic absorptiometry (RA) 法によって測定されており、このサブコホートのデータを活用した。近年我々はこの手法で骨折リスクを高い精度で予測できたことを報告している<sup>4)</sup>。

### 2.3 解析計画

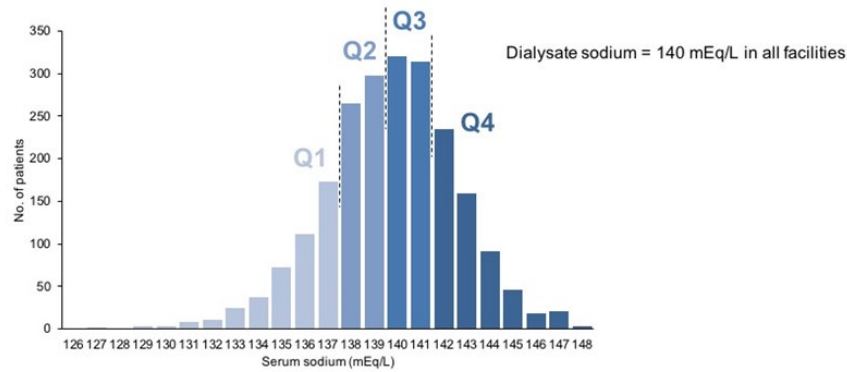
2008 年末の時点における患者背景を血清 Na 濃度により四分位に分けて記述・比較した。骨密度については前述のサブコホートを用いて、ベースラインにおける血清 Na 濃度と中手骨骨密度との関連をロジスティック回帰により検討した。次に、コホート全体の7年間の観察期間における血清 Na 濃度と新規骨折発症(入院を要した臨床骨折・無症候性椎体骨折・両者を合わせた全骨折)および死亡との関連性を Cox 回帰モデルによって解析した。感度分析として死亡を競合リスクとみなした競合リスク回帰モデル、およびブドウ糖濃度を考慮した補正血清 Na 濃度を用いた検討を行った。欠損値は多重代入法で補完した。

## 3. 研究結果

### 3.1 患者背景

観察開始時点の血清 Na 濃度(平均±1SD)は  $139.7 \pm 2.9$  mEq/L であり、比較的狭い範囲に分布していた(Figure 1)。この集団を 138 mEq/L 未満、138～139 mEq/L、140～141 mEq/L、141 mEq/L 超の4分位に分けた。各施設で使用されていた透析液 Na 濃度はいずれも 140 mEq/L であった。

観察開始時点での患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は 64.6 歳であり、うち女性が 36.4% を占めていた。透析歴は平均 68 カ月であった。血清 Na 濃度が低い患者は、透析歴が短く、腎不全の原疾患として糖尿病が多く、透析間の体重増加が多い傾向にあった。また、脳梗塞、末梢動脈疾患(PDA)などの罹患割合が高い傾向にあった。血液検査ではヘモグロビン値、リン、C 反応性タンパク(CRP)が低 Na 群で高値であったが、骨代謝に関わるカルシウム、intact-PTH、ALP などに差はなく、血清リンの上昇も絶対値ではわずかであった。投薬では赤血球造血刺激因子(ESA)製剤の使用頻度が低 Na 群では低い傾向にあった。55～60%の患者で活性型ビタミン D 製剤が使用され、7～10%の患者にシナカルセトが投与されていたが、血清 Na 濃度との明らかな関連は認めなかった。



**Figure 1.** Distribution of baseline serum sodium

**Table 1.** Baseline characteristics

	Serum sodium quartile				P value for trend
	<138 mEq/L (n = 450)	138–139 mEq/L (n = 562)	140–141 mEq/L (n = 634)	>141 mEq/L (n = 574)	
Age (years)	64.3±13.1	63.1±13.5	64.8±12.7	66.2±10.9	0.05
Male (%)	65.8	64.4	62.5	62.4	0.2
Dialysis duration (months)	61 (27–117)	60 (27–126)	66 (31–131)	81 (36–159)	<0.001
Primary cause of renal failure (%)					0.01
Glomerulonephritis	17.3	23.3	24.9	30.3	
Diabetes	51.1	37.7	30.3	25.1	
Hypertension	5.8	8.2	10.3	7.1	
Polycystic kidney disease	2.7	1.8	3.8	4.2	
Others	14	19	18.6	20.4	
Unknown	9.1	10	12.1	12.9	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.6±3.8	21.5±3.5	21.5±3.4	21.1±3.3	0.2
Mean blood pressure (mmHg)	103±16	103±16	101±16	102±15	0.37
Pulse pressure (mmHg)	72±19	72±19	72±19	73±19	0.64
Kt/V	1.27±0.24	1.30±0.25	1.30±0.25	1.30±0.25	0.12
nPCR (g/kg/d)	0.85±0.19	0.86±0.19	0.85±0.20	0.85±0.21	0.93
Catheter use (%)	0.2	0.4	0	0.5	0.6
Cardiothoracic ratio (%)	51.4±5.2	50.5±4.9	50.6±5.2	50.7±5.1	0.22
Interdialytic weight gain (%)	4.8±1.6	4.7±1.6	4.4±1.5	4.1±1.4	<0.001
Comorbidities (%)					
Diabetes	59.8	47.2	41.3	34.8	<0.001
Coronary artery disease	19.6	16.5	15.3	18.1	0.52
Stroke	16	13	11.8	11.1	0.02
Peripheral artery disease	12.2	9.8	6.5	5.9	<0.001
Prior fracture (%)	7.6	8.4	8.5	9.2	0.35
History of PTx	3.6	5	6.5	8.2	<0.001
Laboratory values					
Hemoglobin (g/dL)	10.5±1.1	10.4±1.0	10.4±1.0	10.2±0.9	<0.001
Albumin (g/dL)	3.7±0.3	3.8±0.3	3.7±0.3	3.8±0.3	0.28
Creatinine (mg/dL)	11.4±3.1	11.9±3.3	11.8±3.0	11.8±3.0	0.07
Calcium (mg/dL)	9.4±0.7	9.4±0.7	9.4±0.8	9.4±0.7	0.78
Phosphorus (mg/dL)	5.5±1.5	5.6±1.3	5.4±1.4	5.4±1.3	0.003
Intact PTH (pg/mL)	139 (77–233)	143 (80–230)	140(77–223)	140(81–224)	0.95
Alkaline phosphatase (IU/L)	235 (186–306)	221 (177–288)	227 (179–294)	222 (180–293)	0.16
Total cholesterol (mg/dL)	159±37	160±34	160±35	161±32	0.35
C-reactive protein (mg/dL)	0.18 (0.04–0.94)	0.10 (0.02–0.37)	0.10 (0.01–0.30)	0.10 (0.02–0.33)	0.002
Medication (%)					
ESA	77.7	79.3	80	83.3	0.03
Calcium carbonate	80.4	84.6	81.2	79.4	0.3
Sevelamer hydrochloride	28.7	30	31	26.9	0.58
Active vitamin D	54	58.8	58	55.9	0.71
Cinacalcet hydrochloride	7.1	9.8	10	10.8	0.06
Antihypertensive agents	68.2	61.7	64.6	63.1	0.24
Diuretics	26.4	25.7	27.1	23.9	0.46

Data are percentage, means ± SD, median (IQR).

BMI, body mass index; Kt/V, dialysis adequacy; nPCR, normalized protein catabolic rate.

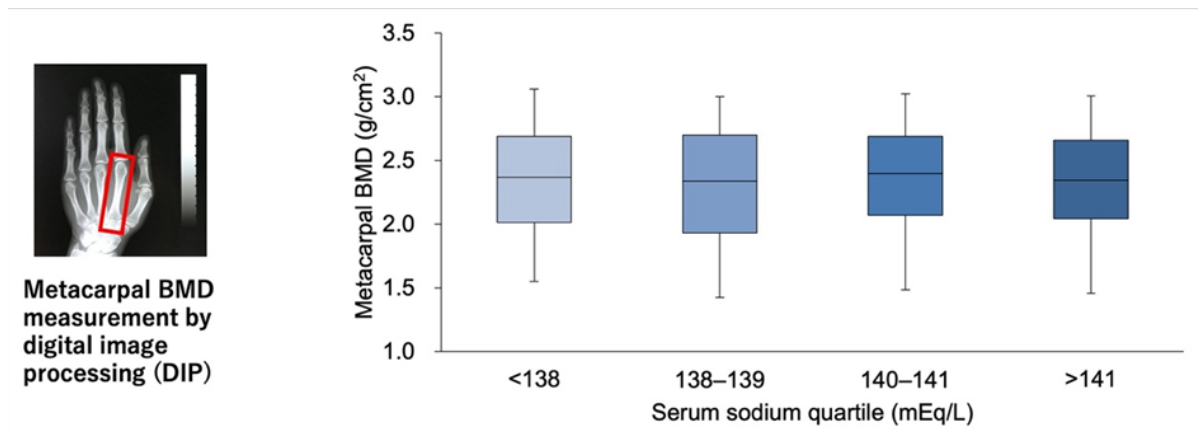


Figure 2. Serum sodium and metacarpal BMD (n = 455)

Table 2. Serum sodium and osteoporosis (n = 455)

	Per 1 mEq/L lower serum sodium	Serum sodium quartile			
		<138 mEq/L	138-139 mEq/L	140-141 mEq/L	>141 mEq/L
Osteoporosis (BMD T-score <-2.5 SD)					
Unadjusted	0.99 (0.93 to 1.05)	0.80 (0.46 to 1.40)	0.98 (0.58 to 1.67)	0.86 (0.52 to 1.43)	Reference
Model 1	1.00 (0.92 to 1.08)	0.95 (0.46 to 1.93)	1.27 (0.64 to 2.54)	0.99 (0.52 to 1.89)	Reference
Model 2	1.01 (0.93 to 1.10)	1.03 (0.50 to 2.14)	1.36 (0.67 to 2.76)	1.02 (0.53 to 1.96)	Reference

Model 1 adjusted for age, gender, dialysis duration, and diabetes.

Model 2 adjusted for the covariates in Model 1 plus body mass index, cardiovascular comorbidities, prior fracture, hemoglobin, albumin, and creatinine.

### 3. 2 血清 Na 濃度と中手骨骨密度の関連

455 人のサブコホートにおける血清 Na 濃度と中手骨骨密度との関連性を示す (Figure 2)。中手骨骨密度は RA 法の 1 手法である digital image processing (DIP) 法を用いて評価した。血清 Na 濃度 4 群のいずれにおいても骨密度の分布は同様であり、血清 Na 濃度と中手骨骨密度に関連性は認めなかった。

次いで T-score < -2.5 SD で定義される骨粗鬆症との関連を調べた。中手骨 BMD の T スコアの中央値は -2.05 (IQR, -3.35~-0.99) であり、非調整モデル、または段階的に調整因子を追加した調整モデルのいずれにおいても、血清 Na 濃度との関連を認めなかった (Table 2)。

### 3. 3 血清 Na 濃度と骨折、死亡との関連

7 年間の観察期間中に 660 人の患者が死亡し、113 人が臨床的骨折を経験、骨折の内訳は大腿骨近位部骨折が 61 人で最多であった。また 64 人に身長低下によって定義される無症候性の椎体骨折を認めた。臨床的骨折、無症候性の椎体骨折、両者を統合した全骨折、および全死亡との関連性を、Cox 回帰モデルで解析した (Table 3)。

血清 Na 濃度は連続変数、あるいは四分位によるカテゴリ変数として検討した。臨床的骨折、無症候性の椎体骨折、全骨折に関しては、非調整モデル、調整モデル 1、2 のいずれにおいても、血清 Na 濃度と有意な関連は認められなかった。一方、全死亡に関しては、いずれのモデルにおいても強い関連性が認められた。この関連性は、血圧、脈圧、心胸比、透析間体重増加、降圧薬、利尿薬などを調整因子としてモデルに含めても、一貫した関連性が認められた。

サブグループ解析の結果を Figure 3 に示す。年齢や性別、透析歴、BMI 等のいずれの項目においても血清 Na 濃度は臨床的骨折とは関連しない一方で、死亡リスクとは概ね一貫して強い関連性が認められた。

次いで感度分析として、死亡を競合リスクとみなした競合リスク回帰モデルを行ったが、血清 Na 濃度は臨床的骨折、椎体骨折、全骨折のいずれにおいても関連は認めなかった (Table 4)。

**Table 3.** Serum sodium, fracture, and mortality

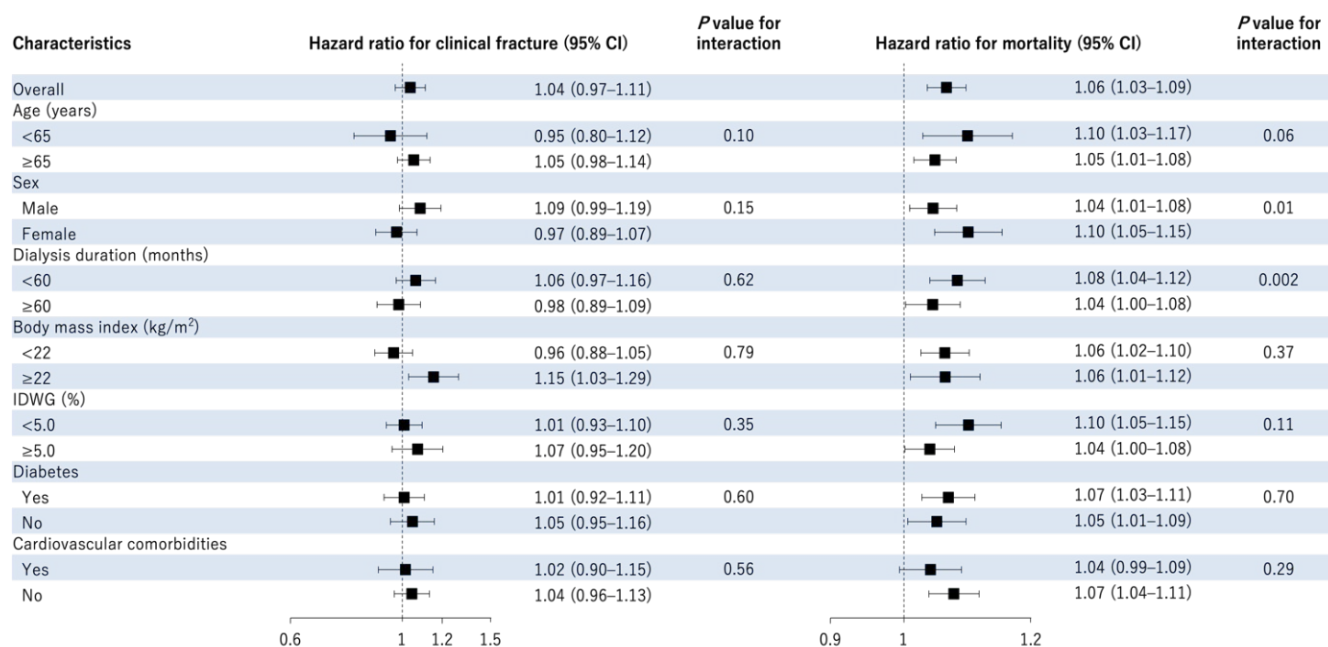
	Per 1 mEq/L lower serum sodium	Serum sodium quartile				Reference
		<138 mEq/L	138-139 mEq/L	140-141 mEq/L	>141 mEq/L	
<b>Clinical fracture</b>						
Unadjusted	1.03 (0.96 to 1.10)	1.12 (0.63 to 1.98)	1.10 (0.65 to 1.86)	1.21 (0.73 to 1.99)	Reference	
Model 1	1.04 (0.97 to 1.12)	1.23 (0.69 to 2.19)	1.22 (0.72 to 2.08)	1.25 (0.76 to 2.06)	Reference	
Model 2	1.04 (0.97 to 1.11)	1.16 (0.65 to 2.08)	1.17 (0.67 to 2.05)	1.20 (0.71 to 2.02)	Reference	
<b>Asymptomatic vertebral fracture</b>						
Unadjusted	0.94 (0.86 to 1.03)	0.69 (0.31 to 1.53)	0.73 (0.37 to 1.46)	1.03 (0.56 to 1.91)	Reference	
Model 1	0.96 (0.88 to 1.06)	0.86 (0.39 to 1.93)	0.88 (0.44 to 1.76)	1.14 (0.62 to 2.12)	Reference	
Model 2	0.95 (0.86 to 1.04)	0.75 (0.33 to 1.72)	0.81 (0.40 to 1.64)	1.13 (0.61 to 2.10)	Reference	
<b>Any fracture</b>						
Unadjusted	1.00 (0.95 to 1.06)	1.01 (0.63 to 1.61)	0.94 (0.61 to 1.45)	1.18 (0.79 to 1.75)	Reference	
Model 1	1.02 (0.97 to 1.08)	1.14 (0.71 to 1.83)	1.07 (0.69 to 1.65)	1.25 (0.84 to 1.87)	Reference	
Model 2	1.01 (0.96 to 1.07)	1.06 (0.66 to 1.71)	1.01 (0.66 to 1.57)	1.21 (0.81 to 1.81)	Reference	
<b>Mortality</b>						
Unadjusted	<b>1.07 (1.04 to 1.10)</b>	<b>1.66 (1.34 to 2.06)</b>	0.97 (0.78 to 1.21)	1.00 (0.80 to 1.24)	Reference	
Model 1	<b>1.08 (1.05 to 1.11)</b>	<b>1.70 (1.36 to 2.11)</b>	1.03 (0.82 to 1.30)	1.01 (0.81 to 1.26)	Reference	
Model 2	<b>1.06 (1.03 to 1.09)</b>	<b>1.58 (1.26 to 1.97)</b>	1.01 (0.80 to 1.26)	1.03 (0.83 to 1.28)	Reference	
Model 3	<b>1.06 (1.03 to 1.09)</b>	<b>1.52 (1.18 to 1.94)</b>	1.01 (0.78 to 1.30)	1.03 (0.81 to 1.31)	Reference	

Model 1 adjusted for age, gender, dialysis duration, and diabetes.

Model 2 adjusted for the covariates in Model 1 plus body mass index, cardiovascular comorbidities, prior fracture, hemoglobin, albumin, and creatinine.

Model 3 adjusted for the covariates in Model 2 plus mean blood pressure, pulse pressure, Kt/V, nPCR, catheter use, cardiothoracic ratio, interdialytic weight gain, calcium, phosphorus, intact PTH, alkaline phosphatase, total cholesterol, C-reactive protein, ESA use, antihypertensive agent use, and diuretic use.

**Table 4.** Subgroup analysis of hyponatremia associated fracture and mortality



高血糖は希釈性低Na血症を引き起こすことがあり、本研究では糖尿病の合併が多いことから実値よりも血清Na値を低く見積もっている可能性がある。血清血糖値が 100 mg/dL を超える場合は 100 mg/dL の上昇毎に

血清Naの測定値に 1.6 mEq/L を加算して補正を行った上で、調整 Cox 回帰モデルで解析を行った (Table 5)。未補正の血清 Na 濃度を用いた解析 (Table 3) と同様に、血清 Na 濃度は連続変数、あるいは四分位による

カテゴリ変数として検討したが、臨床的骨折、無症候性の椎体骨折、全骨折に関しては、非調整モデル、調整モデルのいずれにおいても、血清 Na 濃度と有意な関連は認められなかった一方で、全死亡に関しては、いずれのモデルにおいても強い関連性が認められた。

#### 4. 考察

維持透析患者 2,220 人を対象とするコホート研究において、血清 Na 濃度の低下は死亡リスク上昇と関連した一方、骨折リスクとの関連性は認められなかった。この結果は、さまざまな因子で調整しても変化せず、患者背景によらず一貫していた。また、死亡を競合リスクとみなした競合リスク回帰モデルやブドウ糖濃度を考慮した補正血清 Na 濃度を用いた検討でも同様であった。さらに中手骨 BMD が測定されたサブコホート 455 名においても、血清 Na 濃度と中手骨 BMD との関連性は認められなかった。

今回の研究で血清 Na 濃度の低下と骨折リスク、あるいは骨密度と関連性が認められなかった原因として最も考えられるのは、研究対象が Na 濃度 140 mEq/L の透析液で定期的に血液透析を受けており、血清 Na 濃度が比較的狭い範囲に分布していた点である。また、今回の検討では曝露因子として透析開始時の血清 Na 濃度を用いたが、透析終了直後から次回透析開始までの間は、血清 Na 濃度はより 140 mEq/L に近い範囲に推移していたと考えられることから、血清 Na 濃度が骨代謝に及ぼす影響はより限定的になると想定される。透析患者とは対照的に一般人口や入院患者では、血清 Na 濃度はより広い範囲に分布しており、より重度の低 Na 血症を呈する症例も存在する。基礎実験で示された細胞外 Na 濃度低下に伴う破骨細胞の骨吸収亢進は、著しい低 Na 血症を呈する動物モデルで示されたものであり、透析患者で見られるような軽度の低 Na 血症ではこのような現象は生じないものと想定される。

透析導入患者を対象とした米国の先行研究では、低 Na 血症は血清 Ca 濃度の上昇や骨代謝回転を反映する ALP 値の上昇と関連していたことが示されているが<sup>3)</sup>、今回の研究ではこのような関連性は確認されなかった。2 つの研究で異なる結果が得られた原因としては、対象患者がそれぞれ透析導入患者、維持透析患者と異なっていたことが考えられる。米国の研究は透析導入後、間もない時点で採取された血液で血清 Na 濃度が測定されており、保存期に慢性的に低 Na 血症であった症例の血清 Na 濃度がまだ完全には補正されておらず、保存期の中に生じた

骨代謝への影響が捉えられていた可能性がある。しかしこの米国の研究においても、長期的に将来の骨折リスクと関連しなかったことは、示唆に富む。長期にわたり透析療法を受けたことにより血清 Na 濃度が狭い範囲に収束したために、骨折リスクとの関連性が観察されなかった可能性が考えられる。これは、維持透析患者において骨折リスクとの関連性が示されなかった今回の研究結果を支持するものと考えられる。

骨折リスクの結果とは対照的に、今回の研究では低 Na 血症が死亡リスクと強く関連することが確認された。これは上述の米国での検討を含め、透析患者を対象とするさまざまなコホート研究で示された結果と合致するものである<sup>5,6)</sup>。さらに本研究では、年齢や性別、原疾患、透析歴、心血管疾患の既往に加え、血圧、脈圧、心胸比、透析間体重増加、降圧薬、利尿薬などを調整因子としてモデルに含めても血清 Na 濃度と死亡リスクの関連性が変化しないことが観察された。前述の通り、透析患者の血清 Na 濃度は比較的狭い範囲に分布しており、このような僅かな血清 Na 濃度の違いが死亡リスクに関連することが、さまざまなコホートで一貫して示されたことは驚きに値する。細胞外 Na 濃度の低下は、ヘルパー T 細胞の機能、神経伝達、心筋収縮などに悪影響を及ぼす可能性が知られている<sup>7)</sup>。しかし、透析患者で見られる僅かな血清 Na 濃度の違いが、このような機序で生命予後に大きな悪影響を及ぼす可能性は考えにくいと思われる。

それよりもおそらく可能性が高いのは、未測定 of 交絡因子の影響を見ている可能性である。心不全や中枢神経系疾患、肺炎、悪性腫瘍、疼痛、ストレスなどは ADH 分泌を刺激することが知られており、このような併存疾患・症状を有する症例は ADH 作用による飲水刺激の結果、低 Na 血症を呈するに至った可能性が考えられる。また、経口摂取の不良な症例では、飲水量に比し Na 摂取量が少ないことにより、血清 Na 濃度が低下する可能性がある。このような交絡因子の影響を受けた結果、血清 Na 濃度と死亡リスクに関連性が出現した可能性が考えられる。

これらの交絡因子は、死亡のみならず骨折リスクの上昇にも関与する可能性が考えられるが、本研究で血清 Na 濃度と骨折リスクに関連性が認められなかった。この結果からは、これらの交絡因子が骨代謝や転倒リスクに及ぼす影響は相対的に小さかったものと考えられる。あるいは、低 Na 血症と関連する未知の因子の中に、骨強度の上昇に関与する因子が存在するという仮説も成り立つ。しかし、

これらの可能性は現時点では推測の域を出ない。血清 Na 濃度が骨代謝や生命予後に及ぼす影響を確定的に検証するためには、ランダム化比較試験による検討が必要である。

## 5. 今後の課題

維持透析患者において、血清 Na 濃度の低下は死亡リスク上昇と関連した一方、BMD、骨折リスクとの関連性は認められなかった。この結果の背景にある病態、特に血清 Na 濃度の直接的な影響を検証するためには、異なる透析液 Na 濃度を用いて予後を比較するランダム化比較試験の実施が必要である。

## 6. 文献

1. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010 Mar;25(3):554-563.
2. Upala S, Sanguankee A. Association between hyponatremia, osteoporosis, and fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1880-1886.
3. Nigwekar SU, Wenger J, Thadhani R, et al. Hyponatremia, mineral metabolism, and mortality in incident maintenance hemodialysis patients: a cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2013 Oct;62(4):755-762.
4. Nakagawa Y, Komaba H, Hamano N, et al. Metacarpal bone mineral density by radiographic absorptiometry predicts fracture risk in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4):970-978.
5. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med.* 2011 Jan;124(1):77-84.
6. Fujisaki K, Joki N, Tanaka S, et al. Pre-dialysis Hyponatremia and change in serum sodium concentration during a dialysis session are significant predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int Rep.* 2020 Dec 29;6(2):342-350.
7. Rhee CM, Ayus JC, Kalantar-Zadeh K. Hyponatremia in the dialysis population. *Kidney Int Rep.* 2019 Mar 1;4(6):769-780.

## Association of Serum Sodium with Bone Metabolism and Fracture Risk in Patients Undergoing Hemodialysis

Hiroataka Komaba, Keisuke Soeda, Yosuke Nakagawa, Masafumi Fukagawa

Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism, Tokai University School of Medicine

### Summary

**Introduction:** Hyponatremia is implicated in pathological bone resorption and has been identified as a risk factor for bone fracture in the general population, but limited data exist in patients undergoing dialysis.

**Methods:** We analyzed a historical cohort of 2,220 patients undergoing maintenance hemodialysis in Japan. We first examined the association of baseline serum sodium levels with metacarpal bone mineral density (BMD) in a subcohort of 455 patients with available data. Next, we examined the association of baseline serum sodium levels with incident fracture and mortality in the overall cohort, using Cox regression models adjusted for potential confounders (age, sex, dialysis vintage, diabetes, prior cardiovascular disease, history of fracture, body mass index, hemoglobin, albumin, and creatinine) and competing risks regression models accounting for death as a competing endpoint.

**Results:** Baseline mean  $\pm$  SD serum sodium level in the overall cohort was  $139.7 \pm 2.9$  mEq/L, and among patients with available data, median metacarpal BMD T-score was -2.05 (IQR, -3.35 to -0.99). Serum sodium levels were not associated with metacarpal BMD T-score in unadjusted or adjusted models. During a median follow-up of 5.4 years (IQR, 2.5-7.0 years), 712 patients died; 660 experienced clinical fractures; and 64 experienced asymptomatic vertebral fractures as estimated by height loss. In adjusted Cox regression models, lower serum sodium levels were associated with mortality (HR, 1.06 per 1 mEq/L lower; 95% CI, 1.03-1.09) but not incident clinical fracture (HR, 1.03 per 1 mEq/L lower; 95% CI, 0.96-1.10) or any fracture (a composite of clinical fracture and vertebral fracture). Similar results were obtained in competing risks regression models.

**Conclusions:** Lower serum sodium levels were associated with mortality but not BMD or incident fracture in maintenance hemodialysis patients.