

二次性副甲状腺機能亢進症ガイドライン

— 今後の課題と問題点 —

塚本雄介

秀和総合病院腎臓内科/日本透析医学会二次性副甲状腺機能亢進症ガイドライン小委員会

key words : 二次性副甲状腺機能亢進症, 生命予後, 骨折, KDIGO, GBMI, エビデンス

要 旨

本ガイドラインの問題点であり課題の最も重要なものは、PTH 値の管理目標を 60~180 pg/mL に設定したことである。そして KDIGO のもとで国際ガイドライン作成作業が開始されている現在、日本独自のガイドラインの作成の意義と限界を知る必要がある。

1 国際ガイドライン時代の中でのわが国固有のガイドラインという問題

1) 世界のガイドラインの趨勢

これまで英文で発表され、システミックなエビデンス評価が行われている慢性腎臓病関連のガイドラインは、五つ世界にある。最初に発表されたのがオセアニア地域からで 2000 年に CARI (Caring for Australians with Renal Impairment)¹⁾、次に 2001 年に欧州のエキスパートパネルによるガイドライン、2002 年に EBPG (European Best Practice Guideline)²⁾ と英国の UK-Guideline³⁾、そして 2003 年が米国の K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) 骨ミネラル代謝異常ガイドライン⁴⁾と続いている。また、2005 年 9 月には KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome)^{5, 6)} の作業部会の一つである GBMI (ギブミー, Global Bone and Mineral Initiative) が開催され、国際的ガイドラインに向けた作業が開始されている。これらの中で CKD 全ステージに亘っての包括的なガイドラインは現在の

ところ K/DOQI だけとなっている。

2) 国際ガイドライン機構: KDIGO の誕生

K/DOQI は米国腎臓財団 (National Kidney Foundation; NKF) が創設した腎臓病診療ガイドラインであるが、この NKF が運営に関する資源を提供して、これと独立した国際的腎臓病診療ガイドライン作成の機関として KDIGO が 2002 年に結成された⁵⁾。したがって KDIGO は K/DOQI の延長ではなく、これと独立したガイドライン機構である。

この KDIGO は創設に当たって以下のようにうたっている。「慢性腎臓病とエビデンスに基づくガイドラインは世界共通であり、国などの地理的境界はない」、「慢性腎臓病のエビデンスに基づく治療法は、地理的環境、国境、政治的問題とは無関係である」「すでに存在する専門家と資源の有効利用を図ることは世界的な腎臓病の予後を改善し、重複を避ける意味で重要である」。以上から、国際的に統一した腎臓病ガイドライン作成をめざしている。そのもとで、世界のエキスパートを集めた作業部会がコントロールパネルカンファレンスを開き、ガイドラインを討議する⁶⁾。

腎性骨症に関しては GBMI という作業部会が形成され、腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy) を骨の病理変化に限定する疾患群に限定し、あらたにそれに伴うミネラル代謝異常や血管石灰化も含んだ疾患概念として CKD-MBD (mineral bone disorder) という用語を創出した。また ROD 組織分類も bone

turnover, bone mineralization, bone volume を基本とした TMV 分類法を創出した⁷⁾。またさらに診療ガイドラインの作成作業に入っている。この国際ガイドラインができると、K/DOQI にしても各国のガイドラインは、おそらく限定した付録的なものに少なくとも CKD-MBD に関してはなると思われる。

3) わが国独自のガイドラインは必要か

そうするとわが国で独自のガイドラインを作る必要があるのだろうか、ということが問題となる。一般論はともかくとして、CKD-MBD に関する国際診療ガイドラインの完成はおそらく 2008 年と考えられるので、それまで待てない理由があるのだろうか。すでに 2003 年に発表された K/DOQI 骨ミネラル代謝ガイドラインは、日本においても標準になっており、それをそのまま国際ガイドラインができるまで使えないのか、という疑問がでるのは当然だろう。

おそらく最も正直な動機は、「日本のガイドラインがないから」ということではないか。しかしながら、この動機は必ずしも間違っているとは思えない。その最大の理由は、国際的なレベルのガイドライン作成の経験が、少なくとも腎臓関連のエキスパートたちにはほとんどないからである。

国際的レベルとは何かということについては後述するが、この経験は実に重要で、ほかならぬ国際ガイドライン作りに参画するために重要なのである。ただし、それに参加できる人数は限られており、わが国のように CKD-MBD に関して多くの臨床研究者を育ててきた国にとっては、もっと多くの臨床家たちがガイドライン作成に参加したいと考えるのはむしろ当然であるし促進すべきことと思われる。そういう意味で、少なくともしばらくの間はわが国独自のガイドラインの作成と実施を通じて、エビデンスにもとづく臨床というシステムを日本に根付かせ、その方法論を身につける必要性はある。

4) 国際レベルとは：エビデンスの評価について

最近、KDIGO が各国のガイドラインのレビューを行いその比較を行っている (<http://www.kdigo.org/>)。その比較で五つのガイドラインが選ばれているが、その選択基準は

① developed by a panel of internationally or

nationally recognized clinical experts

② based on objective and well defined literature search and structured analysis methods

③ subjected to a well defined peer-review process

である。もう一つ加えると、国際共通語である英語で書かれているということにもなる。すなわち、これらの条件が満たされているのが国際的レベルとなる。この中で特にエビデンス評価は重要で、GRADE (grades of recommendation assessment, development and evaluation) システムを KDIGO は採用した。

2 本ガイドラインの問題点と克服すべき課題

1) 日本独自のエビデンスの少なさ

これまで述べてきたことでわかるように、最大の問題であり課題はエビデンス評価である。すなわち、日本独自のガイドラインの必要性の根幹は、日本人におけるエビデンスと世界から見たその特異性の有無にある。このエビデンスとして使用可能なのは、コホート研究としての DOPPS スタディーと日本透析医学会の統計調査のみとあって良く、実際にこれらのデータが本ガイドラインの唯一のよりどころとなっている。それ以外の独自の英文で発表されたデータはきわめて少ないのが現状である。このことが日本独自のガイドラインの必要性を強調しがたい大きな理由となっている。

2) 生命予後への血清パラメータの寄与率

その結果として、血清 Ca 値と P 値の管理目標値はほぼ K/DOQI のものと同じになり、唯一 PTH 値の管理目標のみが大きく異なることになった⁴⁾。ただし、PTH の生命予後に寄与する度合いは DOPPS 研究でも低く⁸⁾、透析医学会のデータでも Ca 値、P 値のそれに比し決して高くはない (実際のデータは本誌の他の論文を参照)。解析の仕方によっては PTH 値は低いほど良いということになる。したがって、PTH 管理目標値自身を生命予後で設定できるか、という点が本ガイドラインの最大の問題であり、課題であろう。ただし、本ガイドラインはその点を特に考慮し、Ca、P 値の適正化をまず第一義的に優先し、PTH 値の適正化は二次的なものとした。

3) PTH 管理目標値は適正か

PTH 値が60~180 pg/mL では無形成骨になる症例が増えるのは必至と思われる。特に 60 pg/mL 以下ではほぼ全例が無形成骨であり、100 pg/mL 以下でもかなりが無形成骨となる。PTH 値が低いほど骨折率が低くなるかという検討では、Kaplan-Meier による骨折までの生存曲線解析では低いほど早く骨折する⁹⁾、という結果が出ている。一方、Cox-proportional hazard 法では、骨折しやすさへの PTH の関与は、生命予後への関与と同程度に低いという結果も出ている¹⁰⁾。この点が今後最も問題になると考えられる。

3 CKD-MBD ガイドラインの構築の必要性

本ガイドラインは透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症ガイドラインである。すなわち、腎性骨症、とりわけ無形成骨と骨軟化症に関するガイドラインは含まれない。そういう意味で広く CKD-MBD (慢性腎臓病-ミネラル骨代謝異常症) 全般へのガイドラインが必要である。そしてこれは現在 KDIGO においてすでに作業が始まっており、日本からも作業部会に参加している。また、骨代謝マーカーの標準化をすべく、世界に血清と骨形態計測値の提供をもとめており、日本にもその要請が来ている。PTH アッセイの標準化も進行中である。こうしたなかで日本独自の CKD-MBD ガイドラインを作るためには、日本に特異的なエビデンスは二次性副甲状腺機能亢進症以上に少ないのが現実である。今後は、個々の施設の研究ではなく、共同で国際ガイドラインに評価されうる日本人としてのエビデンスを探求することがもとめられている。

文 献

- 1) CARI: <http://www.kidney.org.au/cari/index.htm>, 2000.
- 2) EBPG: <http://www.era-edta.org/ebpg.htm>, 2001.
- 3) UK-guideline: <http://www.renal.org/Standards/standards.html>, 2002.
- 4) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 42; S1-201, 2003.
- 5) Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al.: The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*, 66; 1310-1314, 2004.
- 6) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 67; 2089-2100, 2005.
- 7) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 69; 1945-1953, 2006.
- 8) Young EW, Akiba T, Albert JM, et al.: Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 44; 34-38, 2004.
- 9) 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.
- 10) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al.: Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 70; 1358-1366, 2006.