

ガイドライン作成の基本的スタンス

深川雅史

神戸大学腎臓内科 腎・血液浄化センター

key words : カルシウム, リン, PTH, CKD-MBD, ガイドライン

要 旨

腎機能低下にともなうミネラル代謝異常は、骨病変だけでなく、血管石灰化など全身疾患であり、生命予後にも大きな影響を及ぼす。最近日本透析医学会から発表された「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」では、目標値の設定に際して、日本人のデータの解析に基づいた生命予後を最も重視している。実際の治療にあたっては、リン、カルシウムの管理を優先し、これが達成された場合のみ副甲状腺の管理を考えること、さらに内科的治療に抵抗する重症の副甲状腺機能亢進症を、早めにインターベンション治療に持ち込むことが強調されている。

はじめに

腎臓は、カルシウム (Ca)、リン (P) のバランス保持に非常に大きな役割を果たしており¹⁾、腎機能が次第に低下していく慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) では、骨ミネラル代謝異常が必発する。この異常は、透析患者の生命予後にも大きな影響をおよぼすことが注目されている。

2006年に日本透析医学会より「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」が発表された²⁾。このガイドラインは、現在アクセスできる日本の透析患者のエビデンスに可能な限り基づいたものであり、これまでの治療方針と比較して、生命予後を重視したものになっている。

イントロダクションとして、このガイドライン作成の基本的スタンスを解説することによって、その新しい考え方を理解してもらうことを目指したい。

1 慢性腎臓病患者における骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD)

CKDにおける骨ミネラル代謝の異常は、骨の病変を生ずるだけでなく、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して、生命予後にも影響を及ぼす。このことの重要性を強調して、新たに全身性疾患として「CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD (慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常)」という概念が提唱されている³⁾。一方、従来からの腎性骨異常栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) という用語は、骨の病変に限定して使用されることになった。

二次性副甲状腺機能亢進症は、CKD-MBDの中でも、頻度が高く、重要な病態である。CKD患者においては、低Ca血症、高P血症、さらにFGF 23を介する活性型ビタミンD産生低下⁴⁾などが適切に補正されなければ、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌が刺激され、高回転骨病変 (線維性骨炎) や心血管系の石灰化等を生ずるため、これらの異常の補正が、その管理の前提となる。

さらに長期にPTH分泌が持続すると、副甲状腺過形成が生じ、結節性過形成の段階に達すると、副甲状腺のCaイオンや活性型ビタミンDに対する感受性が低下するため、通常の内科的治療では管理できなくな

るだけでなく、治療そのものが石灰化を促進してしまうような重篤な病態に進行する⁵⁾。したがって、二次性副甲状腺機能亢進症の管理には、適切な予防策を講じ、病態の進行度を考慮して、適切な治療法を選択すること、さらに内科的な治療が効かない症例を深追いしないことも重要となる。

2 ガイドラインのスタンスと作成過程

CKD 患者の骨ミネラル代謝異常に関するガイドラインとしては、すでに米国 (K/DOQI)⁶⁾、ヨーロッパのガイドラインが広く用いられており、オーストラリア、イギリスなどのガイドラインも出版されている。骨ミネラル代謝異常を全身疾患として捉え、骨などの特定の臓器の病変の改善ではなく、生命予後の改善を最も重要な目的として、各目標値を設定するようにしているのが特徴である。さらに、これらのガイドラインは、なるべくエビデンスに基づこうという方針で作成されている。このエビデンスのレベル評価は、一段と厳しい基準になりつつある⁷⁾。

日本のガイドラインを作成するためにも、生命予後を含めた臨床のエビデンスに可能な限り立脚する必要があるが、日本人のデータにもとづいて出版されている英文論文の数はきわめて少ない⁸⁾。そこで、どうしても設定しなくてはならない目標値に関して、統計調査委員会に依頼して、透析医学会のデータベースの公式な解析を行った⁹⁾。また、J-DOPPS にもデータの追加解析を依頼した¹⁰⁾。

3 日本のガイドラインの重要なポリシー

本ガイドラインの作成にあたって、目標値の設定には、生命予後を最も重要視したが、正常人の基準値や、骨回転を考慮した値など、従来から使われている治療目標の根拠についても、まったく無視しているわけではない。このガイドラインの重要なポリシーをまとめると、以下のようになる。

① 「ルーチン検査の結果をきちんと解釈する」

最近の保険の包括制度等も考慮に入れ、このガイドラインでは、ルーチン検査から得られる情報を最大限活用し、特殊検査は、明確な目的を持って、症例を選んで行うというポリシーを徹底している。測定頻度も、一応目安を示してあるが、画一的なものではなく、症例や治療法によって運用に自由度を持たせてある。

② 「血清 P, Ca 濃度の管理をすべてに優先する」

P : 3.5~6.0 mg/dl

補正 Ca : 8.4~10.0 mg/dl

P, Ca の管理を PTH の管理に優先するのは、そうしたほうが生命予後に良い影響をおよぼすことが示されているからである¹¹⁾。

③ 「これが達成されている場合にかぎって、PTH 濃度を適切に調節する」

intact PTH : 60~180 pg/ml

PTH の管理目標も、骨代謝を妥当に保つ¹²⁾よりは、生命予後を重視して、従来よりやや低めに設定した。一方、骨代謝の評価については¹³⁾、脚註で骨型アルカリフォスファターゼに言及するに限り、骨生検の適応もきわめて限定している。石灰化の評価、骨密度の評価についても、現在のところ治療の変更には直接つながらないため、簡単にしか記述されていない。

④ 「内科的治療に反応しない重篤な副甲状腺機能亢進症は、深追いせずにインターベンション治療にまわす」

内科的治療に抵抗するとは、PTH が管理目標にコントロールできない状態だけでなく、それを目標に治療すると、P, Ca が管理目標からすぐに逸脱してしまうような状態をいう。治療抵抗性の結節性過形成の存在は、臨床経過以外に、intact PTH が 500 pg/ml 以上、腫大副甲状腺の大きさが 0.5 cm³ 以上が参考になる。

インターベンションの方法としては、外科手術だけでなく、わが国で長期予後を含むエビデンスが蓄積しているエタノール注入療法も採用している^{14, 15)}。

4 ガイドラインの運用と問題点

果たして、このガイドラインの目標は容易に達成されるのであろうか？ 現時点で P, Ca 濃度が管理目標に達している症例は半数以下と推定される。PTH の管理目標を満たしている症例はさらに低いであろう。しかしながら、目標範囲に達しなくても、それを目標にするということで、より良い管理になると考えられる¹⁶⁾。また、近い将来、cinacalcet の登場などで、達成率は上がると予想される¹⁷⁾。当面管理に影響すると考えられるのは、透析歴である。透析歴の短い症例のほうが、達成は容易と予想される。一方で、透析歴 10 年以上の症例では、ガイドラインを当てはめると、

内科的治療に抵抗性と判断される例が多くなり、一時的に副甲状腺インターベンションの適応例が著明に増加する可能性が高い。

おわりに

—将来の展望—

このガイドラインは、可能な限りエビデンスに基づいたものであるが、日本人のデータに基づくエビデンスは充分でなく、今後さらに長期的展望を持ったデータの収集、解析、出版が必要である。設定された目標値を含む、ガイドラインの妥当性の検討も、不可欠である。さらに新しい薬剤の登場にも対応しなくてはならない。

また、今回のガイドラインは、基本的に血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療に限定している。したがって、保存期患者、CAPD患者、さらにこれ以外の骨ミネラル代謝異常に関するカバーできる広範なガイドラインの作成が望まれる。このことは、KDIGOのglobal guidelineに対する日本の貢献につながるだけでなく、アジア人種に適用できるガイドラインの策定という意味でも、きわめて重要と考えられる。

文 献

- 1) Fukagawa M, Hamada Y, Nakanishi S, et al.: The kidney and bone metabolism: Nephrologists' point of view. *J Bone Mineral Metab*, 24; 434-438, 2006.
- 2) 日本透析医学会: 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. *透析会誌*, 39; 1435-1455, 2006.
- 3) 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.
- 4) Fukagawa M, Kazama JJ: Editorial Comments: With or without the kidney: the role of FGF 23 in CKD. *Nephrol Dial Transplant*, 20; 1295-1298, 2005.
- 5) Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ: Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 70(Suppl 102); S3-S7, 2006.

- 6) National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practical Guidelines. *Am J Kidney Dis*, 42(Suppl 3); S1-S202, 2003.
- 7) Uhlig K, MacLeod A, Craig J, et al.: Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from kidney disease: improving global outcome (KDIGO). *Kidney Int*, 70; 2058-2065, 2006.
- 8) Nakai S, Wada A, Kitaoka T, et al.: An overview of regular dialysis treatment in Japan as of 31 December 2004. *Ther Apher Dial*, 10; 476-497, 2006.
- 9) Nakai S, Akiba T, Kazama JJ, et al.: Effects of serum levels of calcium, phosphorus, and intact PTH on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial*, in press.
- 10) Kimata N, Albert JM, Akiba T, et al.: Association of mineral metabolism factors with all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodialysis Int*, in press.
- 11) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 15; 2208-2218, 2004.
- 12) Akizawa T, Kinugasa E, Akiba T, et al.: Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int*, 62; S72-74, 1997.
- 13) Martin KJ, Olgaard K, Coburn J, et al.: Diagnosis, assessment and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*, 43; 558-565, 2004.
- 14) Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, et al.: Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 522-528, 2007.
- 15) 小野田教高, 深川雅史, 富永芳博, 他: 選択的副甲状腺局注療法に関するガイドライン. *透析会誌*, 41; 31-35, 2007.
- 16) Noordzil M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al.: The Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 46; 925-932, 2005.
- 17) Moe S, Chertow GM, Coburn JW, et al.: Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int*, 67; 760-771, 2005.