

[実態調査]

日本透析医学会ガイドライン発表後の Ca, P, PTH 管理状況

横山啓太郎

東京慈恵会医科大学 腎臓高血圧内科

key words : CKD-MBD, JSDT guideline, カルシウム, リン, 二次性副甲状腺機能亢進症

要旨

われわれは JSDT ガイドラインによって、Ca, P の管理状況にどのような変化が起こっているかを、2,106 例と少数例ではあるが検討した。平均血清 P 値、平均血清補正 Ca 値は減少した。予想に反して平均血清 iPTH は減少していた。全国の市場調査から塩酸セベラマーと炭酸カルシウムの透析患者 1 人当たりの使用量の動向を調べてみると、JSDT ガイドライン発表後、塩酸セベラマーの使用量が増加していた。静注用の活性型ビタミン D 製剤の使用量を調査すると、予想に反してロカルトロールもマキサカルシトリアルも共に使用量が増加していることがわかった。

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) における骨ミネラル代謝の異常は、従来から使われている腎性骨異常栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) に主眼を置いて評価され管理されていたが、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とが明らかになってきた。その結果、従来から使われている ROD という用語は骨そのものの病変に限定して使用することとし、新たに全身性疾患として「慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD)」という概念が提唱されている¹⁾。

このような疾患概念のパラダイムシフトは 1990 年以降の欧米を中心とした EBM (evidence based medicine) 研究と、それに基づくガイドライン作成によってなされたといえる。EBM 研究は生命予後アウトカムとした多数例の観察研究であることが多いが、CKD における骨ミネラル代謝の異常と生命予後が深くかかわっていることが明らかになってきた。そして遂に 2003 年 K/DOQI ガイドラインが NKF より公表された²⁾。わが国でも 2006 年に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 (JSDT ガイドライン) が、深川雅史委員長のもと、日本透析医学会により作成された³⁾。本稿では CKD-MBD のカルシウム (Ca) リン (P) の管理について JSDT ガイドラインにつき概説し、発表後の治療の変化とわれわれが直面している問題についても記述したい。

1 JSDT ガイドラインのスタンス

JSDT ガイドラインは K/DOQI ガイドラインの大きな特徴の一つである、「腎疾患患者の Ca, P 代謝異常を骨病変との関連のみで捉えるのではなく、むしろ動脈硬化や生命予後と関連した病態として捉える」という理念を踏襲している。しかしながら、K/DOQI ガイドラインでは 11 ものアルゴリズムがあり、そのいくつかは関連しあうため、大変複雑なものとなっている (図 1)。一つのアルゴリズムでは完結せず、さらにはほかのアルゴリズムに適応しなければいけない場合があり、日常臨床上 K/DOQI ガイドラインのアル

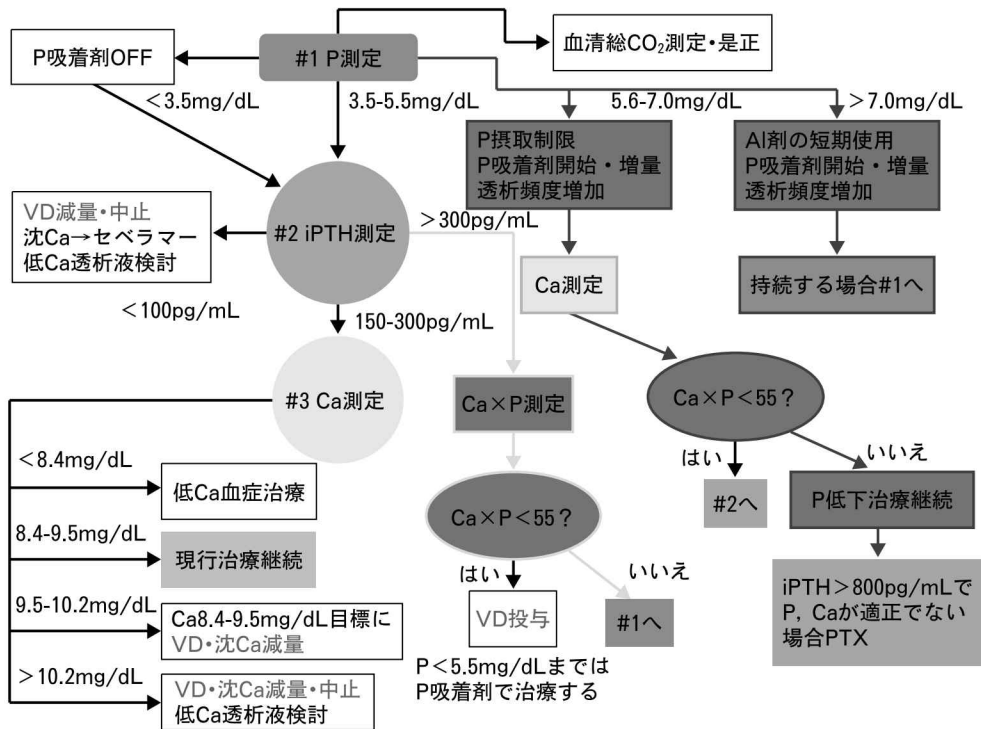


図1 K/DOQI ガイドライン

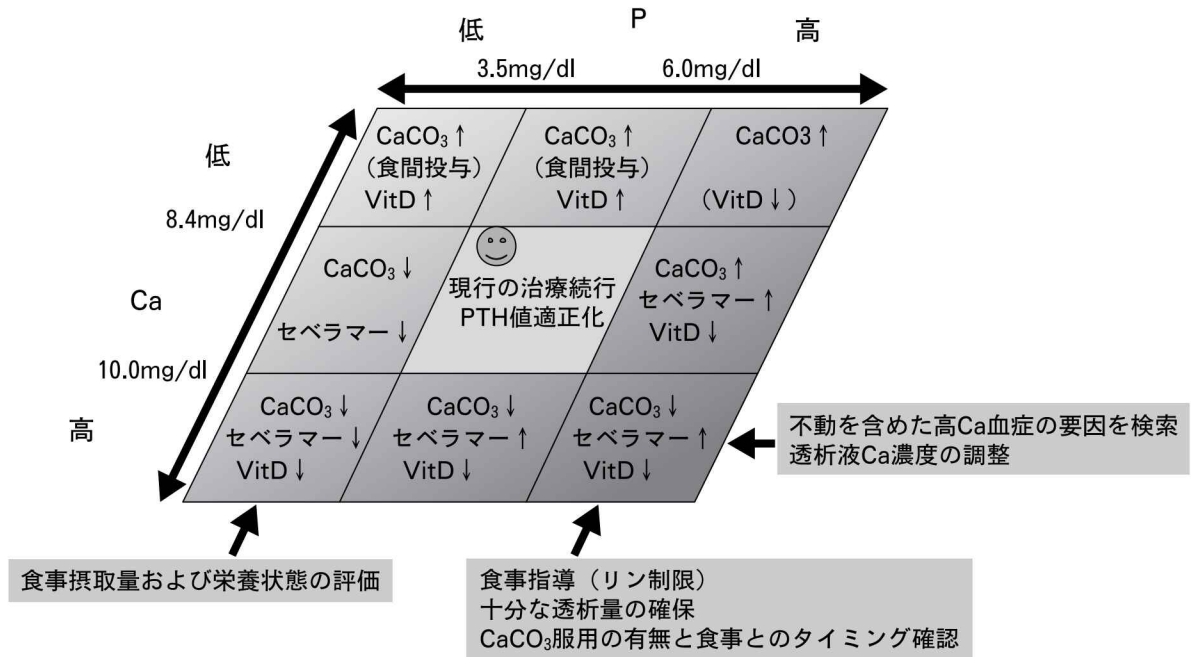
ゴリズムを使用することは不可能に近い。JSDT ガイドラインでは、K/DOQI ガイドラインのようにほかのアルゴリズムに移るような複雑性が排除された³⁾。

いくつかの観察研究では、各測定値の死亡に対する相対危険度を比較して、血清 P、血清 Ca、血清 PTH の順で死亡に対する相対危険度に大きな影響を与えたことが示されている。たとえば、各測定値の分布が逸脱することと生命予後との関連については、Slinin Y は USRDS waves 1, 3, and 4 study を解析し、血清 P、血清 Ca、血清 iPTH の各測定値の分布を 20 パーセントail 毎に分けて各グループでの死亡に対する相対危険度を比較している。すなわち、各測定値において、大きく逸脱している高値 20 パーセントail のグループの死亡に対する相対危険度が、相対危険度が最も低値を示すグループに比べどの程度上昇するかを解析している⁴⁾。この結果でも、相対危険度の上昇は、血清 P、血清 Ca、血清 iPTH の順で高かった⁴⁻⁶⁾。このような報告の結果から、アウトカムを生命予後とした場合、血清 P がコントロールされていることが最優先され、その後血清 Ca、続いて PTH となることが妥当であると考えられ、JSDT ガイドラインも「血清 P、血清 Ca がコントロールされている前提で PTH をコントロールしていく」という骨格を基として立案された。

血清 P および Ca の管理目標値は、日本人のデータベース（日本透析医学会）を新たに解析した結果により、最も良好な生命予後を示す値から設定された。すなわち、P の管理目標値は、3.5~6.0 mg/dl、血清 Ca は補正 Ca (Payne の式) で評価し、管理目標値は 8.4~10.0 mg/dl となった。iPTH 値は、1 年死亡率および 3 年死亡率の関係はそれぞれ iPTH が 60 pg/ml から 120 pg/ml の群が最小であったが、従来の管理目標からの移行の容易さ、適応の容易さなどを考慮して上限値は 180 pg/ml となった。

なお、血清 Ca x P 積に関しては、その値がほとんど血清 P に左右されること、またパラメータを一つ増やすことが治療アルゴリズムを複雑化することから、JSDT ガイドラインでは治療指針のパラメータから省かれた⁷⁾。

血清 P を下げる治療、血清 P を上げる治療、血清 Ca を下げる治療、血清 Ca を上げる治療、それぞれの内容は K/DOQI ガイドラインに準じて図 2 のように設定された¹⁾。本邦において、活性型ビタミン D 製剤の能書に、高 Ca 血症患者ではその投与量を減量するように記載されているが、高 P 血症患者では減量するように明記されていない。そのため、従来高 P 血症患者でも高 Ca 血症を認めない場合、活性型ビタミン D 製剤を使用している施設も少なくなかった。



高Ca血症ではVitDとCaCO₃減量・中止，高リン血症ではVitD減量・中止とリン吸着剤の増量を図る。
高リン血症で血清Caが管理目標値内の時のCaCO₃増量は高Ca血症の出現に留意し，3g/dayまでの増量とする。
高リン血症で血清Caが管理目標値以下の時はCaCO₃でリンのコントロールが出来ない時にVitDを減量する。

図2 リン，カルシウムの治療管理

JSDT ガイドラインでは，活性型ビタミンD製剤が血清Pを上昇させることを根拠に⁸⁾，K/DOQI ガイドラインと同様に高P血症患者で活性型ビタミンD製剤の減量・中止が明記された^{2, 3)}。

すなわち，高P血症では日本腎臓学会の指針に基づき，700 mg/day以下のP摂取制限の食事指導と十分な透析量の確保に加えて，活性型ビタミンD製剤減量・中止とP吸着薬の増量を考慮する。高Ca血症では活性型ビタミンD製剤と炭酸カルシウムを減量・中止する。また，低P血症では十分な食事摂取がなされているか，また低栄養状態でないかどうかを評価し，低Ca血症では炭酸カルシウム開始・増量を行うこととされた(図2)。

Ca 負荷が生命予後に悪影響を与えるという報告から^{9, 10)}「炭酸カルシウムの投与量は3 g/dayを越えないことが望まれる。」ことを明記した。炭酸カルシウムの負荷量は，欧米の報告では，3.75 g/dayを越えないことが推奨されているが，体格差を勘案し，「炭酸カルシウムの投与量は3 g/dayを越えないことが望まれる。」とされた。そのため，高Ca血症下でのP吸着薬の使用は，炭酸カルシウムを塩酸セベラマーに切り替える必要があるが，血清Caが正常でも血清

Pが高い場合は，炭酸カルシウムの使用の上限は3 g/dayとして塩酸セベラマーに切り替えることが望まれる。実際に塩酸セベラマーがCa含有P吸着薬より，冠動脈石灰化を進展させないという報告がある^{11, 12)}。

また，この血管石灰化が透析患者の生命予後と関連することが明らかになってきている^{4, 13)}。透析導入時は血清Pのコントロールが可能なが多いが，透析導入当初からP吸着薬として炭酸カルシウムより塩酸セベラマーを使用した症例において，血管石灰化の進展が抑制されていたとの報告もある¹⁴⁾。血管石灰化をMDCTやEBCTで評価した報告はあるが^{10, 15)}，日常臨床では胸部X線あるいは腹部X線での観察が主たるものである。しかしながら現段階では，胸部X線あるいは腹部X線で評価した血管石灰化と生命予後に関連する報告は少ない^{16, 17)}。今後スクリーニング検査としての妥当性が評価されるべきであろう。

また，血清P濃度が高いことが頸動脈の内膜肥厚と関連するという横断研究があり¹⁸⁾，血管石灰化のみならず血清P濃度と動脈硬化との関連の解明が待たれるところである。ただし，本邦では，塩酸セベラマーが消化器症状を惹起する頻度が高いことから，塩酸セベラマー少量からの漸増投与法や，炭酸カルシウム

との併用療法が有効であるという報告¹⁹⁾に関する必要があると思われる。

2 ガイドラインがもたらす P, Ca および PTH の管理の変化

上述のようなスタンスで JSDT ガイドラインが作成されたので、ガイドライン発表前から以下のような変化が想定された。

- ① 血清 P 値のコントロールが強調されているので血清 P 値が低下する。
- ② 活性型ビタミン D 製剤の能書に、高 Ca 血症患者ではその投与量を減量するように記載されているが、高 P 血症患者では減量するように明記されていないため、JSDT ガイドライン発表後は、活性型ビタミン D 製剤使用量が低下する。
- ③ 活性型ビタミン D 製剤と Ca 含有 P 吸着薬の制限により血清 Ca 値が低下する。
- ④ Ca 含有 P 吸着薬の制限により塩酸セベラマー使用量が増加する。
- ⑤ 活性型ビタミン D 製剤と Ca 含有 P 吸着薬の制限により、PTH 値が上昇する。

実際にわれわれは、JSDT ガイドラインによってどのような変化が起こっているかを、2,106 例と少数例

ではあるが検討した。平均血清 P 値は 5.61 mg/dl から 5.31 mg/dl に、平均血清補正 Ca 値は 9.26 mg/dl から 9.18 mg/dl に減少したが、予想に反して平均血清 iPTH は 161.4 pg/ml から 150.5 pg/ml に減少した。

九つのブロック毎に血清 P 値と血清補正 Ca 値の分布を評価すると、共に管理目標値にある割合は 42% から 40% とほとんど変わらなかったが、高 P 血症が低下し低 Ca 血症が増加した (表 1)。この変化は生命予後を考えた場合は良い方向性にあると言えることができるかもしれない。九つのブロック毎の平均 iPTH 値の推移を観察すると、「高 Ca 血症かつ管理目標内 P 値を示すブロック」以外は iPTH 値が低い傾向のブロックでは上昇し、逆に iPTH 値が高い傾向のブロックでは低下していた (表 2)。

今回われわれの解析データには、治療薬については含まれていない。しかし、Arenas MD らの報告でも、K/DOQI ガイドライン発表後、Ca 含有の P 吸着薬の使用頻度が低下している²⁰⁾。

実際に全国の市場調査から塩酸セベラマーと炭酸 Ca の透析患者 1 人当たりの使用量の動向を調べてみると、JSDT ガイドライン発表後、わが国でも塩酸セベラマーの使用量が増加していることがわかる。また、全国の市場調査から静注用の活性型ビタミン D 製剤

表 1 2004 年末と 2006 年末との比較 (%)

2004 年		P (mg/dl)			2006 年		P (mg/dl)		
		<3.5	3.5~6	6<			<3.5	3.5~6	6<
補正 Ca (mg/dl)	<8.4	1	9	5	補正 Ca (mg/dl)	<8.4	1	13	5
	8.4~10.0	4	42	20		8.4~10.0	5	40	17
	10.0<	0	12	7		10.0<	1	12	6
n=1,906					n=2,106				

表 2 2004 年末と 2006 年末との平均 intact PTH の比較 (pg/ml)

2004 年		P (mg/dl)			2006 年		P (mg/dl)		
		<3.5	3.5~6	6<			<3.5	3.5~6	6<
補正 Ca (mg/dl)	<8.4	107.4	173.6	214.6	補正 Ca (mg/dl)	<8.4	155.1	144.6	167.1
	8.4~10.0	80.9	129.4	189.4		8.4~10.0	88.2	126.5	178.4
	10.0<	39.8	161.9	274.2		10.0<	54.9	173.6	254.2
n=1,881					n=1,652				

の使用量を調査すると、JSDT ガイドライン発表後、予想に反してロカルトロールもマキサカルシトリオールも共に使用量が増加していることがわかった。

また、JSDT ガイドラインの iPTH の管理目標値は 60~180 pg/ml と、K/DOQI ガイドラインの管理目標値である 150~300 pg/ml に比べ低く設定されている³⁾。このことは、副甲状腺インターベンション（副甲状腺摘出術 (PTx) または経皮的エタノール注入療法 (PEIT)) の適応頻度が増加、あるいは PTH 抑制のより確実な活性型ビタミン D 静注療法の早期からの使用などの治療スタイルを変える可能性を有している。

3 JSDT ガイドラインと塩酸シナカルセト

calcimimetics は、カルシウム受容体 (CaSR) に allosteric agonist として作用することで、血清 P 濃度や Ca 濃度を上昇させずに副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌を抑制する。塩酸シナカルセト発売は欧米で先行しているが、2008 年 1 月、遂に本邦でも発売された。塩酸シナカルセトの登場によって CKD-MBD 治療は大きく変わり、今後ガイドラインの再作成時にはなんらかの指針は示されると思うが、ガイドラインの性格上、作成時に臨床的エビデンスを示すことのできない新規薬剤の使用について、ガイドラインに織り込むことは不可能である。しかし、この薬剤が低 Ca 血症を惹起しないことを前提に、PTH 値を下げるという使用法で欧米でも治験が行われていることから、先ず PTH 値で層別して塩酸シナカルセトを使用することが一般的となろう。

Cunningham J らも PTH 値で患者をリクルートしている。すなわち未治療の二次性副甲状腺機能亢進症 (PTH \geq 300 pg/ml) を有する ESRD 1,184 例 (塩酸シナカルセト投与群 697 (男 425, 女 272, <65 歳: 538, \geq 65 歳: 159), 対照群 487 (男 306, 女 181, <65 歳: 348, \geq 65 歳: 139)) に二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験を行っている。観察期間 6~12 カ月における両群の冠動脈血管石灰化、死亡率に有意差はなかったが、塩酸シナカルセト群では対照群に比し PTX, 骨折, 心血管疾患による入院のリスクが有意に低下した。また、HRQOL の変化は塩酸シナカルセト群で良好であり、SF-36 Physical Component Summary スコア, 身体の痛み, 全体的健康観に有意

表 3 イベント発生率 (対 100 人/年)

	Cinacalcet	Placebo	Hazard ratio	P value
PTX	0.3	4.1	0.07	0.009
Fracture	3.2	6.9	0.46	0.04
Cardiovascular hospitalization	15.0	19.7	0.61	0.005
All-cause hospitalization	67.0	71.0	1.03	0.74
Mortality	5.2	7.4	0.81	0.47

5 clinical studies, 6~12 months, n=1,184
(Cunningham: Kidney Int, 68; 1793, 2005, より)

な変化が認められた (表 3)²¹⁾。また、透析患者 (二次性副甲状腺機能亢進症治療患者) にとって、重大な副作用である心血管合併リスクを減少させる治療アルゴリズムを策定する目的で、現在、北米、欧州、豪州で (予定では 2010 年まで) EVOLVE 試験が現在進行中である。

おわりに

今後の問題点としては、P および Ca の管理目標値は従来の横断的観察研究による結果が基盤となっているため、time dependent (その値を取り続けることが生命予後にどのような影響をあたえるか) などの検討が望まれる。また、治療薬の変遷による見直しが必要であろう。管理目標値は、患者個々の属性を考慮に入れていない。例えば心疾患の患者は Ca レベルを低く設定したほうが良いことが JDOPPS でも示されているように、今後は個々の患者の属性を勘案したガイドラインも必要と思われる。透析液 Ca 濃度も処方透析として評価される問題であると思われる。すなわち、透析液 Ca 濃度は 2.5 mEq/L を選択するべきか、3.0 mEq/L を選択するべきかについては、Ca 含有 P 吸着薬, 活性型ビタミン D, Ca 受容体遮断薬などの使用薬剤が、個々の患者の Ca 負荷量に如何なる影響をあたえるかを勘案した処方透析として評価される問題であると思われる。

文 献

- 1) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int, 69; 1945-1953,

- 2006.
- 2) Massry S: K/DOQI Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis*, 42(suppl 3): S1-201, 2003.
 - 3) 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.
 - 4) Slinin Y, Foley RN, Collins AJ: Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol*, 16; 1788-1793, 2005.
 - 5) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al.: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*, 13; 607-617, 1998.
 - 6) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 15; 2208-2218, 2004.
 - 7) Yokoyama K, Ohkido I, Nakao M, et al.: The calcium-phosphorus in guidelines for CKD-MBD. *Kidney Int*, 2008 (in press).
 - 8) Slatopolsky E, Finch J, Brown A: New vitamin D analogs. *Kidney Int*, 85(suppl); S83-87, 2003.
 - 9) Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al.: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 1014-1021, 2000.
 - 10) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 342; 1478-1483, 2000.
 - 11) Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62; 245-252, 2002.
 - 12) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al.: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 68; 1815-1824, 2005.
 - 13) Adragao T, Pires A, Lucas C, et al.: A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 1480-1488, 2004.
 - 14) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al.: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 68; 1815-1824, 2005.
 - 15) Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al.: Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res*, 27; 527-533, 2004.
 - 16) Shigematsu T, Kono T, Satoh K, et al.: Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 18(suppl 3); iii 86-89, 2003.
 - 17) 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(9); 1731-1740, 2003.
 - 18) Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, et al.: Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 45; 859-865, 2005.
 - 19) Koiwa F, Onoda N, Kato H, et al.; ROD 21 Clinical Research Group: Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial*, 9; 340-346, 2005.
 - 20) Arenas MD, Alvarez-Ude F, Gil MT, et al.: Application of NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease: changes of clinical practices and their effects on outcomes and quality standards in three haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant*, 21; 1663-1668, 2006.
 - 21) Cunningham J, Danese M, Olson K, et al.: Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 68(4); 1793-1800, 2005.