

CKD-MBD 治療

——何が確かで何が不確かなのか——

庄司哲雄

平成 30 年 11 月 25 日/愛知県「平成 30 年度愛知県透析医会研修会」

1 何をアウトカムとするかで良し悪しの判断は変わりうる

仕事一辺倒の夫がいる。職場での評価は高いが、家庭をおろそかにするため妻からの評価は低い。この男性に対する主要評価項目（アウトカム）を職業上の業績とするか家庭サービスとするかで、真逆の評価が下されることになる。これと似たことが医療でよくおこる。

2 二次性副甲状腺機能亢進症・腎性骨症

慢性腎臓病（CKD）で腎機能が低下してくると、特に透析患者では、リン（P）の蓄積、活性型ビタミンDレベルの低下、副甲状腺ホルモン（PTH）の上昇（二次性副甲状腺機能亢進症；SHPT）が生じ、骨代謝に変調をきたして、線維性骨炎を主体とした骨病変が形成される。これに骨粗しょう症、骨軟化症、アルミ骨症などを含めて、広く「透析骨症」と呼ばれていた。これは腎不全に伴うミネラル代謝異常のアウトカムを骨においた考え方であった。

3 CKD-MBD の疫学とあるいはアウトカムのシフト

一方で、疫学研究が進むと総死亡をアウトカムとした報告が相次ぎ、血清カルシウム（Ca）、P、PTHと総死亡との関連を示すコホート研究が多数報告された。このころから、CKDに伴うPやCaの代謝異常のアウトカムは単に骨に限定されず、死亡リスクにかかわる全身疾患であるという考え方となり、CKD-MBDのアウトカムは総死亡、あるいはCVDリスクという考え方にシフトしていった。わが国でもTaniguchiらによる日本透析医学会統計調査委員会報告¹⁾が示され、高リン、高Ca、高PTHは高い総死亡リスクと関連することが示された。

また、活性型ビタミンD製剤（VDRA）の使用群は非使用群に比べ、総死亡²⁾、CVD死亡³⁾、CVD発症リスク⁴⁾が低いことが続々と報告された。

4 CKD-MBD の診療ガイドライン

CKD-MBDに関する診療ガイドライン⁵⁾でも、上記の流れを受けることになった。総死亡との関連の強さから、血清P、Ca、PTHの優先順位で管理を考え、管理目標値は総死亡リスクをアウトカムとして設定された。

5 研究デザインと導かれる結論

透析患者を対象とした多数の大規模コホート研究から導かれる結論は、例えば血清 P 値が 5 mg/dL の透析患者と比較し、9 mg/dL の患者では、総死亡リスクが 5 倍高いということであり、血清 P を 9 から 5 mg/dL に低下させると総死亡リスクが 5 分の 1 になるということではない。確かに、そういうことを期待するのだが、それは不確かな「仮説」である。仮説は検証されるまでは不確かなものと受け止めておかなければならない。VDRA 使用群は非使用群より CVD リスクが低いというコホート研究があっても、それは「VDRA を使用すると CVD リスクが下がる」ということを直ちに示すものではなく、それは不確かな「仮説」でしかない。

6 CKD-MBD に関するランダム化比較試験

CKD-MBD に関するランダム化比較試験 (RCT) がいくつも実施されてきた。例えば、高 P 血症治療薬を用いた DCOR 試験⁶⁾では、高 P 血症を呈する血液透析患者を対象とし、塩酸セベラマ一治療群 (介入群) と Ca 含有 P 吸着薬治療群 (比較群) にランダムに割付け、総死亡をアウトカムとして中央値で 21.1 カ月 (実薬群) および 17.5 カ月 (プラセボ群) 間追跡したところ、両群で有意な差は認められなかった。炭酸ランタン治療群と従来治療群を比較した RCT でも、総死亡をアウトカムとしており、両群で有意差は示せなかった。

SHPT を呈する血液透析患者を対象とし、シナカルセット治療群とプラセボ群にランダムに割付け、複合 CVD イベントをアウトカムとした EVOLVE 試験⁷⁾では、事前に設定した主要な解析方法では有意差が認められなかった。しかし、統計解析の方法に工夫を加えると有意差が認められた。臨床試験では事前に設定した解析対象と、事前に設定した解析方法で有意な差が検出できなければ、「ネガティブ」と判断するというのが RCT の掟である。従って、大変意外ではあるが、CVD をアウトカムとした場合にはシナカルセット治療はプラセボより有益であるということが正式には示せていないのである。

VDRA 治療で CVD リスクが低下できるのではないかという仮説を検証するために、わが国では J-DAVID 試験が実施され、2018 年 12 月に論文化された⁸⁾。VDRA を用いずに intact PTH が 180 pg/mL 以下の維持血液透析患者を対象に、VDRA (経口アルファカルシドール) 治療群 (介入群) と VDRA 非使用群 (比較群) にランダムに割付け、複合 CVD イベントをアウトカムとして 4 年間追跡した。事前に設定した Intention-to-treat (ITT) 解析では、比較群に対する介入群における CVD の HR は 1.25 (0.94-1.67) とであり、有意な差は示されなかった。むしろ、予想に反して CVD リスクを有意ではないもの的高める方向であった。この結果は、SHPT を有する血液透析患者における VDRA 治療の意義を否定するものではないが、SHPT を有さない症例における VDRA 投与は有益ではないことを示している。

7 求められるエビデンス

現在日常診療に普及している JSDT の診療ガイドラインでは、血清 P, Ca, intact PTH の管理目標値が示されている。しかし、観察研究のエビデンスに基づくものである。例えば、血清 P 値 6 mg/dL を超える場合に 6 未満に下げたら死亡リスクが低下できたという RCT はない。血清 Ca 値、血清 intact PTH 値についても同様で、基本的なエビデンスが不足している。RCT によるエビデンスがないということは、「そういう診療が有益ではない」という意味では決してない。しかし、有益であることを直接示す「確かな」データはないということであり、「不確か」な仮説である。筆者はコホート研究と RCT の両者を実施して、コホート研究のみに基づいた推奨の「不確かさ」を

実感している。

8 血清 P が高いと本当に「悪い」のか

話を観察研究に戻す。血液透析患者のコホート研究に限定しても、血清 P 値と臨床アウトカムとの関連は悩ましい。総死亡に対しては高 P でリスクが高いことは周知の通りである。脳血管障害と P との関連をみた Q コホートの報告⁹⁾をみると、脳出血リスクは血清 P 値が高値で高いが、脳梗塞リスクは逆に血清 P 高値で低いという。筆者が実施中の血液透析患者を対象とした横断研究では、血清 P 値と認知機能 (3MS) のスコアは正の関連を示し、高 P 血症群で認知機能が高いことが見いだされた (論文としては未報告)。これらは観察研究であるため、因果関係を示すものではないものの、血清 P が高いことは悪いことなのかどうかは、アウトカムの設定で真逆になる可能性があると思われる。

おわりに

「あちらを立てればこちらが立たず」という場面が診療ではよくある。サルコペニア対策としては蛋白質 (お肉) の摂取を勧めたいところだが、高 P 血症を考えると逆の立場になる。このようなジレンマは、異なるアウトカムを同等に扱っているから生じることである。どちらのアウトカムを優先するかを決めれば、決断できる。しかし、肉を食べることがサルコペニア対策として有益かということを検証した RCT があるのかという確たる証拠はない。考えはじめると診療ができなくなる。考えれば考えるほど、目にウロコが入る。目からウロコを取り除くためには、考えるだけでなく、もっと臨床研究を実施する必要がある。

文 献

- 1) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. : Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013; 17 : 221-228.
- 2) Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. : Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival : a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 : 1115-1125.
- 3) Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. : Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 : 179-184.
- 4) Shoji T, Marubayashi S, Shigematsu T, et al. : Use of vitamin D receptor activator, incident cardiovascular disease and death in a cohort of hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2015; 19 : 235-244.
- 5) Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al. : Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 2013; 17 : 247-288.
- 6) Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. : Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72 : 1130-1137.
- 7) Evolve_Trial_Investigators, Chertow GM, Block GA, et al. : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367 : 2482-2494.
- 8) J-DAVID Investigators. Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis : The J-DAVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320 : 2325-2334.
- 9) Yamada S, Tsuruya K, Taniguchi M, et al. : Association Between Serum Phosphate Levels and Stroke Risk in Patients Undergoing Hemodialysis : The Q-Cohort Study. *Stroke* 2016; 47 : 2189-2196.