

8

CKD と MBD

CQ 1

CKD において、血清リン値を基準値内に保つことは推奨されるか？

推奨グレード C1 血清リン値が高値であるほど CKD の生命予後、腎機能予後は不良であるため、CKD ステージにかかわらず各施設の基準値内に保つことを推奨する。ただし、その具体的な介入方法および到達目標に関しては更なる検討が必要である。

背景・目的

透析患者においては、血清リン高値が死亡や CVD と関連していることが、さまざまな観察研究から明らかとなっている^{1~4)}。ここでは、同様のことが、リン排泄機構が完全には廃絶されていない非透析 CKD 患者においても成立するか文献的に考察した。

解説

最近、CKD 患者における血清リン値と生命予後の関係に関するメタ解析⁵⁾が報告され、非透析患者でも、透析患者同様、1 mg/dL 上昇に伴い総死亡リスクが 29% 上昇することが示された。十分な交絡因子で補正された報告に限れば、総死亡リスクは 1 mg/dL につき 35% に上昇するが、心血管死に関しては条件を満たす報告が少なく十分な解析はなされていない。腎機能予後に関しては、男性退役軍人⁶⁾や CKD 患者⁷⁾によるコホート研究により、血清リン高値が腎死リスクと関連することが報告されており、サロゲートマーカーである GFR 変化率に関しても同様の報告がなされている^{8,9)}。同様の検討は腎移植患者においてもなされており、血清リン高値と総死亡および移植腎喪失リスクの上昇との間に有意

な関係があることが示されている^{10,11)}。さらに一般住民においても、心血管イベント¹²⁾や CKD の発症・進展¹³⁾と血清リン値が関連することが報告されており、基準値内であっても高値に傾けば予後に悪影響を与えることが示唆されている。

現時点では、血清リン値を異なる目標値に設定して予後を比較した RCT は存在しないため、どれくらいの範囲にコントロールすれば予後が最も良くなるかに関しては明らかになっていない。上記のように血清リン値が基準値内にあっても相対的高値であることがリスクにつながることを、近年同定された新規リン利尿因子である FGF23 (fibroblast growth factor 23) が、血清リン値に先立って CKD のより早期からすでに上昇しており^{14,15)}、生命予後や腎機能予後と強く関連すること^{15~19)}などを踏まえると、あらゆる CKD ステージにおいて血清リン値を基準値内 (2.5~4.5 mg/dL 程度) に保つことは、有益であると考えられ^{a)}、場合によっては、血清リン値が基準値内であっても FGF23 分泌の刺激となるような経口リン負荷を減らす努力が必要となるかもしれない。アンケート法によるリン摂取量と予後の間に有意な関連がみられなかったとする報告²⁰⁾がある (第 3 章 CQ5 を参照)。一方、リン吸着薬を投与していた群で総死亡リスクや CKD の進展が抑えられたとする報告²¹⁾がある。治療介入の方法、対象、目標、

そして時期に関して、まだまだ検討すべき課題が多く残っていると言わざるをえない。しかし、血清リン高値と死亡リスク上昇の関係は確かなものであり^{b)}、推奨度は C1 とした。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: phosphorus OR phosphate, chronic kidney disease, disease progression OR mortality)にて、2002年～2011年7月の期間に限定して検索を行った。しかしながら、本領域においては、近年非常に重要な研究が次々と報告されており、本文では2011年8月以降に報告されたものも一部引用した。引用理由に関してはそれぞれ以下に示す。

文献 11. 移植後の予後と血清リンの関係を高度の統計的手法を用いて詳細に検討されており、これまで報告されている文献よりもバイアスが少ないことから引用した。

文献 15. わが国で行われた前向きコホート研究で、それまで海外の報告で一般的に用いられていた C 端 FGF23 ではなく、わが国で広く用いられる全長 FGF23 による検討という点で、臨床的に貴重な報告であることから引用した。

文献 20. あらゆる CKD においてリン負荷を減らすことが注目されるなかで、保存期においては必ずしもリン摂取量が少ないほど予後が良いというわけではないことを大規模観察研究で示した数少ない報告であったため、臨床的に意義深いと判断し引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の

診療ガイドライン.

- b. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD).

■ 参考文献

1. Block GA, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 2208-18.(レベル 4)
2. Young EW, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 1179-87.(レベル 4)
3. Kalantar-Zadeh K, et al. Kidney Int 2006 ; 70 : 771-80.(レベル 4)
4. Floege J, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 1948-55.(レベル 4)
5. Palmer SC, et al. JAMA 2011 ; 305 : 1119-27.(レベル 4)
6. Schwarz S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 825-31.(レベル 4)
7. Tangri N, et al. JAMA 2011 ; 305 : 1553-9.(レベル 4)
8. Voormolen N, et al. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 2909-16.(レベル 4)
9. Chue CD, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 2576-82.(レベル 4)
10. Moore J, et al. Clin Transplant 2011 ; 25 : 406-16.(レベル 4)
11. Sampaio MS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2712-21.(レベル 4)
12. Dhingra R, et al. Arch Intern Med 2007 ; 167 : 879-85.(レベル 4)
13. O'Seaghdha CM, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 2885-90.(レベル 4)
14. Isakova T, et al. Kidney Int 2011 ; 79 : 1370-8.(レベル 4)
15. Nakano C, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 810-9.(レベル 4)
16. Fliser D, et al. J Am Soc Nephrol. 2007 ; 18 : 2600-8.(レベル 4)
17. Parker BD, et al. Ann Intern Med 2010 ; 152 : 640-8.(レベル 4)
18. Isakova T, et al. JAMA 2011 ; 305 : 2432-9.(レベル 4)
19. Wolf M, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 956-66.(レベル 4)
20. Murtaugh MA, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 990-6.(レベル 4)
21. Kovesdy CP, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 842-51.(レベル 4)

CQ 2 PTH 値は CKD の生命予後に影響を及ぼすか？

- PTH 値が CKD の生命予後に影響を及ぼすかは明らかではない。

背景・目的

CKD-MBD という概念が示すように、カルシウム・リン代謝が骨病変や石灰化に関与することや、これらの異常が CVD の発症や予後に関わることが知られている。しかしながら、これらのメカニズムに含まれる PTH が独立して CKD の予後に影響を及ぼすかは明らかではない。これについて文献検索を行い、検討を行った。

解説

詳細な検索を行ったが、非透析 CKD における PTH と予後の関係をみた文献は限られていた。このなかで参考となると考えられた 1 つの文献を抽出した¹⁾。システマティックレビューであったが、そのほとんどの研究の対象患者が血液透析患者、腹膜透析患者、移植患者であり、この文献において PTH に関して解析を行った研究のうち、非透析 CKD を対象としたものは 2 つしかなかった。

1 つ目の文献は 515 例の男性 CKD 患者を対象とした研究で、後ろ向き研究であった²⁾。対象患者の平均年齢は 69 歳、平均推定 GFR は 31.1 mL/分/1.73 m²、平均 intact PTH レベルは 103 pg/mL であった。この研究では、PTH < 65 pg/mL の患者をリファレンスとし、65~110、111~179、>179 の各々の群に分けて死亡リスクに関して調整因子(年齢、人種、BMI、喫煙、合併症、eGFR、Ca、P、Alb、T-chol、ビタミン D 製剤の使用、カルシウム含有薬剤の使用)を含めて解析したところ、PTH 値が高くなればなるほど、そのリスクが高くなることが示されている。また、PTH 値を連続変数として解析しても同様の結果が得られている。さらに PTH < 65 pg/mL と PTH > 65 pg/mL の 2 群に分けて、年齢(>70、≤70)、人種(白人、黒人)、糖尿病の有無、CVD の有無、推定 GFR (>30、≤30)、血清 Ca 値(>9.2、

≤9.2)、血清リン値(>4.0、≤4.0)、ビタミン D 製剤使用の有無でも PTH 値の高い群で死亡のリスクが高まる傾向にあった。しかしながらこの研究では、観察期間が中央値で 2.3 年と短い期間であったが、透析導入前に 127 例の患者が死亡しており、130 例の患者が透析となっていた。この結果はわが国の一般的な CKD 患者の経過とは大きく異なり、かなり特殊な集団であることが考えられた。

システマティックレビューより得られたもう 1 つの文献は、透析歴のない、455 例の CKD 患者を含んだ、後ろ向きのコホート研究である³⁾。対象患者の平均年齢は 68 歳で、CKD ステージ 3 が 84%、4 が 15%、5 が 1% で、観察期間は 1 年であった。この研究では、intact PTH レベルが <110 mg/mL の群をリファレンスとすると、110~199 mg/mL の群は死亡と透析導入のハザード比が 1.66、200~299 の群は 2.78、≥300 の群は 4.57 であった。しかしながら、研究対象の患者数が少ないことと、また PTH が測定されている患者に関してはバイアスがかかってしまっている可能性が高いと思われ、その他いくつかの限界があると考えられた。

これらの結果のみを考慮すると、非透析 CKD では PTH が予後に影響を及ぼすのではないかと考えられてしまうかもしれない。しかしながら、すべての CKD を含めたシステマティックレビューでは、これに反して PTH は予後に影響しないことが示されている。この結果は、前述のように血液透析患者、腹膜透析患者、移植患者を主に含んだ結果であり、それ以外の CKD に関しては当てはまるかどうかは不明である。上記 2 つの論文のみで非透析患者において PTH が予後に影響を及ぼすとは断定できないと考える。したがって、PTH は予後に関係するかを示すためには更なる研究が必要であると思われる。K/DOQI ガイドラインにおいては、エキスパートオピニオンに基づきステージに応じて段階的に値が設定されている。また、日本透析医学会の慢性腎臓病

に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドラインでは、これらの結果を踏まえて、PTH 値に関しては明確な管理目標値を設定せず、基準値上限(intact PTH で概ね 65 pg/mL 程度)を超える場合は可能であれば是正することを考慮することとしている^{a)}。したがって、P、Ca のコントロールを優先的に考え、可能であれば正常範囲内を目指し治療を行うことが望ましいのではないと思われる。

■ 文献検索

検索は PubMed(キーワード: parathyroid hormone, chronic kidney disease, メタ解析)にて、2011 年 7 月までを対象期間として行った。必要に応

じて重要な文献を採用した。これにより 12 件の文献が抽出され、このなかから本 CQ に該当する文献 1 件を選択した。さらにこれに含まれる 2 つの文献を参考にした。

■ 参考にした二次資料

- a. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン.

■ 参考文献

1. Palmer SC, et al. JAMA 2011 ; 305 : 1119-27.(レベル 4)
2. Kovesdy CP, et al. Kidney Int 2008 ; 73 : 1296-302.(レベル 4)
3. Smith DH, et al. J Bone Miner Metab 2009 ; 27 : 287-94.(レベル 4)

CQ 3

CKD における血管石灰化は CVD 発症のリスクを増加させるか？

- CKD における血管石灰化が CVD 発症のリスクを増加させる可能性がある。

背景・目的

大動脈・冠動脈などの血管石灰化は CKD-MBD における重要な病態であり、臨床の現場でも苦慮することが多いと考えられる。CVD の発症には、粥状硬化性動脈硬化が関与することが知られており、透析患者では血管石灰化が死亡や CVD 発症の危険因子であることが報告されている。しかしながら、非透析 CKD における血管石灰化が CVD 発症のリスクを増加させるかは明らかにされていない。そこでここでは、血管石灰化が非透析 CKD の CVD 発症のリスクを増加させるかについての文献を検索し、解説することとした。

解説

透析患者では、血管石灰化が著明であることがよく知られており、これに関係する数々の研究が報告されている。これらの患者では、血管石灰化の有無が予後や CVD 発症に関係することが多くの研究で

示されているが、非透析 CKD における血管石灰化に関する研究報告は検索したがほとんどなかった。血管石灰化と CVD に関する文献を検索したところ、有用な 30 件の前向きコホート研究のみをメタ解析したシステマティックレビューが最もエビデンスレベルの高い論文であった¹⁾。しかしながら、この論文では腎機能障害をもった患者を対象とした 5 件の研究を含んでいたものの、これらはいずれも透析患者であった。この論文に含まれるその他の研究に関しては、腎機能、蛋白尿については全く触れられていなかった。この透析患者を対象とした 5 件の研究の解析は全部で 1,098 例の患者から成り、124 件のイベントが観察された。このうち石灰化をもつ患者は 599 例で、そのうち 104 例がイベントを発症していた(オッズ比: 6.22)。これらの結果からは、透析患者では血管石灰化は CVD 発症の強い予測因子であると考えられた。

一方、非透析 CKD における血管石灰化と CVD または死亡について検索したところ、2 件の文献を見つけることができた。1 つ目の研究は 117 例の非透

析患者を対象とした研究である²⁾。対象患者の平均のクレアチンクリアランスは36.6 mL/分/1.73 m²であった。この研究の結果、冠動脈石灰化の存在は、心血管イベント、入院、死亡に関係しており、重度の冠動脈石灰化は、冠動脈イベントおよび入院の予測因子となることが示されている。また、2つ目の研究は、蛋白尿を認める2型糖尿病性腎症の患者225例を対象としており、平均のeGFRは52 mL/分/1.73 m²であった³⁾。この研究でも、前述の研究と同様に冠動脈石灰化の程度が死亡の重要な予測因子であることを報告している。

またこれ以外の論文で、エビデンスレベルの高い論文を1件見つけた^{a)}。この研究は、対象をCKDに限定した研究ではないが、6,722例を対象としており、中央値で3.8年フォローされていた。フォロー中に162件の冠動脈イベントが発症し、うち89件が急性心筋梗塞や冠動脈疾患による死亡という重篤なイベントであった。冠動脈石灰化スコアの値により、0、1~100、101~300、>300と4つのグループに分けたところ、スコアが高い群ほどこれらのイベントの発症率が高くなることが示された。このなかにCKD患者が含まれている可能性はあると思われる。

以上をまとめると、非透析CKDでの血管石灰化とCVD発症に関する研究は少ないが、透析患者およびCKDに着目しないそれ以外の患者を対象としたさまざまな研究の結果からは、血管石灰化の存在はCVD発症に強く関係しており、非透析CKDにお

いても同様のことがいえるのではないかと考えられる。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: calcification, chronic kidney disease, cardiovascular event)にて、2011年7月に対象期間を限定せずに行った。これにより32件の文献が抽出され、このなかから本CQに該当すると考えられた文献2件(1件:メタ解析, 1件:前向きコホート研究)を選択したが、メタ解析は非透析CKDを含まないものであった。

また、coronary artery calcification, chronic kidney disease, mortalityで同様の検索を行い、108件の文献が抽出された。このなかで本CQに関係すると考えられる文献は1件のみであった。

参考にした二次資料

- a. Detrano R, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336-45.(レベル4)

参考文献

1. Renneberg RJ, et al. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 185-97.(レベル4)
2. Watanabe R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 189-94.(レベル4)
3. Chiu YW, et al. *Kidney Int* 2010; 77: 1107-14.(レベル4)

CQ 4 ビタミンD製剤はCKDに推奨されるか?

推奨グレード C1 活性型ビタミンD製剤がCKDの進展を抑制するかは明らかではないが、生命予後を改善する可能性があるため使用を考慮してもよい。

背景・目的

近年CKDのごく初期から血中の活性型ビタミンDが低下することが明らかにされ^{1,2)}、非透析CKDにおいて、ビタミンD製剤の投与が臨床アウトカムにどう影響するか文献的に考察した。

解説

ビタミンDは、前駆物質が日光照射により皮膚で合成もしくは天然型ビタミンDとして経口摂取の後、肝臓で25位の水酸化を受け、安定型基質である25-hydroxyvitamin D(25(OH)D)に形を変え、その後腎臓で1位の水酸化を受け、生理活性をもつ1,25-

dihydroxyvitamin D (カルシトリオール；活性型ビタミン D) となる。

25(OH)D 低値で表される天然型ビタミン D 不足は、透析患者³⁾のみならず、非透析 CKD⁴⁾や一般健常人⁵⁾においても、総死亡リスクの上昇と有意な相関を示すことが報告されている^{a,b)}。特に非透析 CKD では、eGFR 30 mL/分/1.73 m²以下になると 25(OH)D が有意に低値となることが報告^{1.6)}されており、活性型ビタミン D 濃度とは独立して予後に関連することが示されている⁷⁾。最近、天然型ビタミン D の一種であるコレカルシフェロール(わが国未承認)が、一般健常人、特に高齢女性において、生命予後を改善することがメタ解析で示された⁸⁾が、非透析 CKD におけるサブグループ解析は行われていない。

透析患者では腎臓でのビタミン D 活性化が障害されており、二次性副甲状腺機能亢進症の治療として活性型ビタミン D 製剤(アルファカルシドール、カルシトリオール)の投与は古くから行われてきた。その後さまざまな観察研究により、活性型ビタミン D 製剤の投与が、血清 P, Ca, PTH 値とは独立して、総死亡・心血管死亡の低リスクと関連することが示されている⁹⁻¹³⁾が、RCT による裏付けはいまだなされていない。

非透析 CKD でも活性型ビタミン D 製剤の服用が総死亡リスク低下と関連することは報告されており^{14,15)}、わが国からも CVD 発症リスクの低下と関連したとする報告¹⁶⁾はあるが、やはり RCT での立証はされていない。ビタミン D アナログ製剤であるパリカルシトール(わが国未承認)は、動物実験や観察研究^{14,15)}で裏付けられた心筋保護作用をもつとされたが、ヒトの RCT ではそれを証明することはできなかった¹⁷⁾。一方、腎機能予後に関しては、パリカルシトール投与によりサロゲートマーカーであるアルブミン尿が減少することが RCT¹⁸⁻²⁰⁾で示されており、特定のビタミン D アナログ製剤では蛋白尿の減少を介した腎保護作用が期待できるといえるが、透析導入や Cr 倍化をエンドポイントとした RCT は現時点では報告されていない。

ビタミン D アナログ製剤は一般に活性型ビタミン D 製剤に比し Ca 上昇作用が少ないとされる。そ

れでもパリカルシトールによる RCT¹⁷⁾では、プラセボ群に比し高カルシウム血症を呈した症例が多かったと報告されており、ビタミン D アナログ製剤での結果を単純に外挿して活性型ビタミン D 製剤を用いることは、高カルシウム血症を介して腎臓に害を及ぼしてしまう可能性をもはらんでいるかもしれない。一般に非透析 CKD では、アルファカルシドール 0.5 μg/日、カルシトリオール 0.25 μg/日までは腎機能に対する悪影響は少ないとされている。CKD において、尿中 Ca 排泄をどの範囲に維持するべきかについて明確な基準はないが、厚生労働省ホルモン受容機構異常調査研究班により作成された「活性型ビタミン D による副甲状腺機能低下症の治療基準」^{c)}では、早朝空腹時の尿中 Ca/Cr 比を 0.3 以下に抑えることが勧められている。

CKD のごく初期から活性型ビタミン D 濃度が低下するという観察研究結果¹²⁾を踏まえると、非透析 CKD 患者における少量の活性型ビタミン D 製剤の投与は、高カルシウム血症を伴わない高 PTH 血症や腎不全末期の低カルシウム血症の是正という面においては妥当であろうと考えられるため C1 とした。ただし、腎機能予後や生命予後を含めた病態の改善に対して有効であるかについては RCT による裏付けが必要である。なお、同様のことはサプリメントとして入手可能な天然型ビタミン D の腎保護作用についても当てはまる。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: vitamin D or vitamin D analog, chronic kidney disease, disease progression or mortality)にて、2002年～2011年7月の期間に限定して検索を行った。しかしながら、本領域においては、近年非常に重要な研究が次々と報告されており、本文では2011年8月以降に報告されたものも一部引用した。引用理由に関してはそれぞれ以下に示す。

文献 2. わが国で行われた前向きコホートで、ビタミン D 充足状態を表す 25(OH)D がリン負荷の指標である FGF23 と独立して予後に関連することを示した点で、臨床的に貴重な報告であることから引用した。

文献 17. これまで多くの観察研究で示されてきたビタミン D の心保護作用が, 介入研究では証明できなかった点で臨床的に意義深いと判断し引用した.

■ 参考にした二次資料

- a. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン.
- b. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).
- c. 厚生労働省ホルモン受容機構異常調査研究班. 活性型ビタミン D による副甲状腺機能低下症の治療基準.

■ 参考文献

1. Levin A, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 31-8.(レベル 4)
2. Nakano C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 810-9.(レベル 4)
3. Wolf M, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1004-13.(レベル 4)
4. Pilz S, et al. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 374-82.(レベル 4)
5. Melamed ML, et al. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 1629-37.(レベル 4)

6. Chonchol M, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 134-9.(レベル 4)
7. Dobnig H, et al. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 1340-9.(レベル 4)
8. Bjelakovic G, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 : CD007470.(レベル 1)
9. Shoji T, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 179-84.(レベル 4)
10. Teng M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1115-25.(レベル 4)
11. Kalantar-Zadeh K, et al. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 771-80.(レベル 4)
12. Tentori F, et al. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1858-65.(レベル 4)
13. Naves-Diaz M, et al. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1070-8.(レベル 4)
14. Kovesdy CP, et al. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 397-403.(レベル 4)
15. Shoben AB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-9.(レベル 4)
16. Sugiura S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 43-50.(レベル 4)
17. Thadhani R, et al. *JAMA* 2012 ; 307 : 674-84.(レベル 2)
18. Agarwal R, et al. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2823-8.(レベル 2)
19. Fishbane S, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 647-52.(レベル 2)
20. de Zeeuw D, et al. *Lancet* 2010 ; 376 : 1543-51.(レベル 2)