

2 血清P, Ca濃度の管理

POINT

- 透析患者の血清P, Ca濃度の管理目標値は、わが国の統計調査データをもとに解析され、設定された。
- 血清P濃度の管理目標値は3.5~6.0 mg/dL、血清補正Ca濃度の管理目標値は8.4~10.0 mg/dLである。
- P>Ca>PTHの順に優先してコントロールすることが原則である。
- 「9分割図」を用いて、P, Caを管理目標値内に保つよう薬剤を調整する。
- シナカルセト塩酸塩は、PTH濃度が高い場合に、血清P, Ca値を低下させる一つの方法としてその投与を検討する。
- 活性型ビタミンD薬に関しては、PTH値によらず血清補正Ca値≤10.0 mg/dL, P値≤6.0 mg/dLの範囲で投与することが推奨される。

はじめに

CKDにおける骨・ミネラル代謝異常の主座は骨だけでなく、血管石灰化など全身にわたり生命予後に影響する病態と認識されるようになり、CKD-MBDという概念が提示された。2003年には米国よりK/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ガイドライン¹⁾が発表され、生命予後を勘案した血液マーカー〔カルシウム(Ca), リン(P), Ca×P積, 副甲状腺ホルモン(PTH)〕の管理目標値が設定された。しかしこのガイドラインには、①PTHの目標値は骨代謝回転の観点から設定された、②4項目すべての管理目標値を達成するのは困難である²⁾などの問題点が後に挙げられた。

2006年、本邦より二次性副甲状腺機能亢進症ガイドライン(2006ガイドライン)が発表され³⁾、血清P濃度3.5~6.0 mg/dL、血清補正Ca濃度8.4~10.0 mg/dL、血清intact

PTH濃度60~180 pg/mLという管理目標値が設定された。この2006ガイドラインの特徴は、以下のとおりである。

- P, CaのみではなくPTHについても、生命予後の観点から管理目標値を設定した。
- 達成しやすさを考慮して、P>Ca>PTHの順に管理を優先し、またそれぞれの管理目標値にある程度の幅をもたせた。

このような状況のなか、2012年、日本透析医学会は2006ガイドラインの改訂を目的として「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」(CKD-MBDガイドライン)を発表した⁴⁾。このCKD-MBDガイドラインでは、前回ガイドラインの管理目標値について検証を行うとともに、2006年以降、臨床応用された薬剤、すなわちシナカルセト塩酸塩、炭酸ランタンについても言及した。本項では、血清P, Ca濃度の管理に関して、その管理目標値の設定や管理の具体的な方法について解説する。

I. 血清 P, Ca 濃度と生命予後

1. 予後解析の方法

生命予後をアウトカムとした血清 P, Ca 濃度に関する報告は欧米を中心に多く報告されているが^{5)~14)}、わが国のガイドラインという立場から、2006 ガイドラインと同様に日本透析医学会の統計調査データを用いて、P, Ca の管理目標値が設定された。統計調査委員会内にて委員研究として承認された後、2006 年末から 2009 年末まで観察した透析患者データが抽出された。そのなかから 1 年以上の透析歴を有し、週 3 回の血液透析を施行し、2006 年末時点で P, Ca, PTH すべての検査値が記入されている 128,125 例のデータを用いて、解析が行われた¹⁵⁾。血清 P および補正 Ca 値を 0.5 mg/dL ごとに層別化し、Cox 比例ハザードを用いた多変量解析を行い、調整因子として性、年齢、透析歴、糖尿病性腎症の有無、心筋梗塞・脳梗塞・脳出血・四肢切断の有無、透析前クレアチニン、尿素窒素、アルブミン、ヘモグロビン、BMI、Kt/V、nPCR を用いた。欠損値については、ダミー変数を用いて補完した。

観察コホート研究において予後解析を行う際、観察開始時の臨床検査値を予測因子として予後解析を行う Baseline model (B モデル) が一般的である。しかし、観察期間中に臨床検査値が変化することが十分考えられるため、観察期間中の検査値変化までも考慮に入れたモデルが最近用いられている¹⁴⁾。近年のコホート研究でよく用いられる Time-dependent model (時間依存性モデル、TD モデル) は、一般的に 3~4 カ月ごとの臨床検査値をプロットし、それぞれの期間における予後を集積して行う解析である。このような変動する検査値を考慮した TD モデルは、B

モデルを用いた多変量解析と結果が異なる場合があり、その解釈が重要となる。TD モデルの長所は、観察期間中の臨床検査値の変化が考慮に入れられていることであるが、3~4 カ月ごとの予後を集積している解析法であり、比較的短期間の予後を反映しているという点に注意が必要である。

一方、観察期間中の臨床検査値の平均値を予測因子として用いるモデルとして Time-average model (時間平均モデル、TA モデル) が挙げられる。このモデルも観察期間中の臨床検査値の変化を考慮に入れており、比較的長期の検討に有用と考えられる。今回の CKD-MBD ガイドラインにおける血清 P, Ca, PTH 管理目標値の設定においては、この B・TD・TA モデルを用いて、それぞれのモデルの特徴を考慮に入れたうえで総合的な評価が行われた。

2. P, Ca 管理目標値の設定

透析患者の血清 P 濃度に関して、K/DOQI ガイドラインでは 3.5~5.5 mg/dL、2009 年に発表された KDIGO 診療ガイドライン¹⁶⁾では血清 P 濃度が基準値より高い場合に下げるべきとしている。今回行われた解析では、血清 P 濃度と生命予後の関係は、B, TD, TA すべてのモデルで J 字状曲線を示した (図 4-2-1)。すなわち高 P 状態に加えて、低 P 状態でも死亡リスクの上昇を認めた。管理目標値については $p < 0.01$ を有意とみなした場合、B モデルで 3.6~5.0 mg/dL, TD モデルで 4.1~6.0 mg/dL, TA モデルで 4.1~5.5 mg/dL では死亡リスクの上昇は認めず、それ以外の層では死亡リスクの有意な上昇を認めた。またハザード比 > 1.2 を有意な死亡リスクの上昇とみなした場合、B モデルで 3.1~6.0 mg/dL, TD モデルで 3.6~6.5 mg/dL, TA モデルで 4.1~6.0 mg/dL

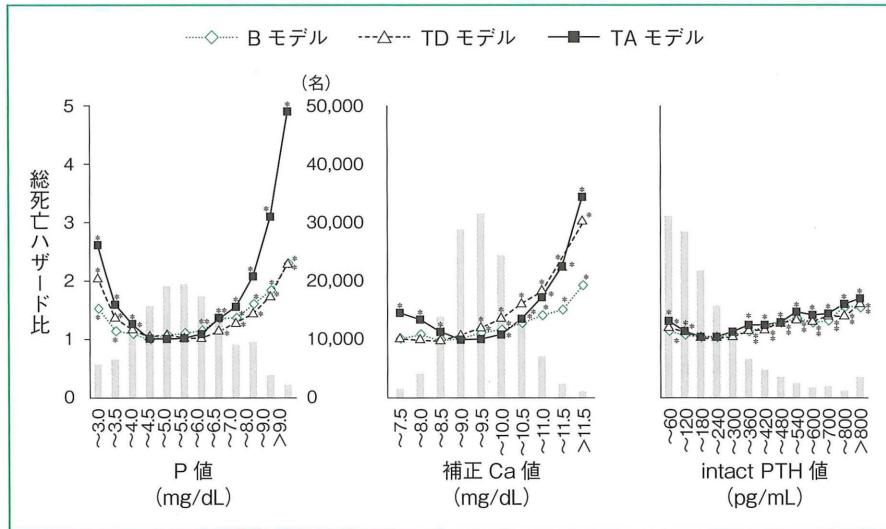


図 4-2-1 Baseline (B), time-dependent (TD), time-average (TA) model を用いた各血清マーカーと 3 年予後 (N=128,125)

* $p<0.01$. 対照は P 4.51~5.0 mg/dL, 補正 Ca 8.51~9.0 mg/dL, intact PTH 121~180 pg/mL. 棒グラフは各症例数を示す. 性, 年齢, 透析歴, 糖尿病性腎症の有無, 心筋梗塞, 脳梗塞, 脳出血, 四肢切断の有無, 透析前クレアチニン, 尿素窒素, アルブミン, ヘモグロビン, BMI, Kt/V, nPCR にて補正.
〔Taniguchi M, et al : Ther Apher Dial 2013 ; 17 : 221-228¹⁵⁾ より引用〕

が管理目標の推奨域と考えられた。モデル間で多少の差異はあるものの、それぞれの結果は概ね一致しており、2006ガイドライン管理目標値とも大きな乖離がないことから、Pの管理目標値は前回の2006ガイドラインと同様の3.5~6.0 mg/dLとされた。

血清補正Ca濃度の管理目標値に関して、K/DOQIガイドラインでは8.4~9.5 mg/dL、KDIGO診療ガイドラインでは正常値を目指すこととしている。血清Ca値についてもPと同様の検討で $p<0.01$ を有意な死亡リスクの上昇とした場合、Bモデルで9.0 mg/dL以下、TDモデルで9.0 mg/dL以下、TAモデルで8.6~9.5 mg/dLが管理推奨域と考えられた。またハザード比 >1.2 を有意とみなした場合は、それぞれ10.0 mg/dL以下、9.0 mg/dL以下、8.1~10.0 mg/dLとなった。

血清P値の場合と異なり、BモデルおよびTDモデルでは直線状（linear pattern）に死亡リスクが上昇しており、下限値の撤廃については議論の余地はあるものの、TAモデルにおいてJ字状曲線を示すこと、健常人の基準値なども考慮し、血清補正Ca値についても前回を踏襲し、8.4~10.0 mg/dLが管理目標値とされた。

II. 血清P, Ca濃度を管理目標値に保つための「9分割図」の活用

2006年以降、CKD-MBD関連薬として、シナカルセト塩酸塩、炭酸ランタン、ビキサロマーが上市された。したがって、今回のCKD-MBDガイドラインではこれらの薬剤を含めた、新しい「9分割図」が提示された

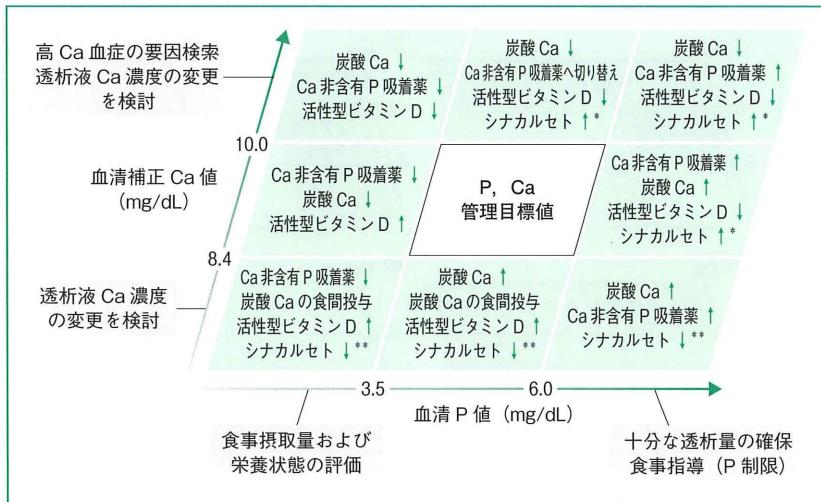


図 4-2-2 CKD-MBD ガイドラインで提示された P, Ca 調整のための「9分割図」

「9分割図」を用いて、血清 P 値 3.5~6.0 mg/dL、補正 Ca 8.4~10.0 mg/dL を満たすように、各薬剤の投与を調整する。「↑」は開始もしくは增量、「↓」は減量もしくは中止を示す。*血清 PTH 濃度が高値、**もしくは低値の場合に検討する。

〔日本透析医学会：透析会誌 2012; 45: 301-356⁴⁾ より引用〕

(図 4-2-2)。P>Ca>PTH の順に優先してコントロールすることを原則とし、その P, Ca をコントロールする方法として、「9分割図」を用いて薬剤を選択することが望ましい。

1. 血清 P 濃度のコントロール

血清 P 濃度が高い場合には、十分な透析量を確保し、食事指導による P 制限をまず基本とする。一方、血清 P 濃度が低い場合は食事摂取量を含めた栄養状態の評価が重要である。

そのうえで、血清 P 値が高い場合には P 吸着薬の開始/增量を考慮する。ただし、炭酸 Ca は補正 Ca 値≤10.0 mg/dL の範囲で使うことが重要で(図 4-2-3a)、Ca 非含有 P 吸着薬(塩酸セベラマー、炭酸ランタン、ビキサロマー)は Ca 値によらずその投与を検討する(図 4-2-3b)。また、場合によっては活性型ビタミン D 薬の減量/中止を考慮し

(図 4-2-3c)、シナカルセト塩酸塩は血清 P 濃度を低下させることが報告されている¹⁷⁾ことから、PTH 濃度が高い場合という条件つきで、開始/增量を検討する(図 4-2-3d)。一方、「9分割図」には示されていないが、P 吸着薬については、服薬アドヒアランスの確認や服用時期についての指導が重要である。具体的には塩酸セベラマー(およびビキサロマー)は食直前、炭酸 Ca、炭酸ランタンは食直後に服用すること、炭酸 Ca については胃内 pH によってその効果が左右されるため、胃酸分泌抑制薬の併用時にはその効果が減弱することなどに注意が必要である¹⁸⁾。血清 P 濃度が低い場合は、P 吸着薬の減量/中止を考慮し、場合によっては活性型ビタミン D 薬の開始/增量を検討する。

2. 血清 Ca 濃度のコントロール

血清補正 Ca 濃度が高い場合は、活性型ビタミン D 薬や炭酸 Ca の減量/中止を検討す

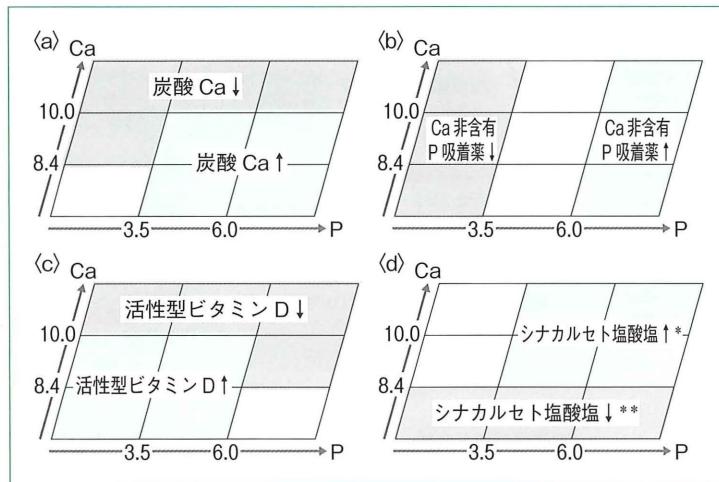


図 4-2-3 血清 P, Ca 濃度を管理目標値内に保つための (a) 炭酸カルシウム, (b) Ca 非含有 P 吸着薬, (c) 活性型ビタミン D, (d) シナカルセト塩酸塩の使い方
 「↑」は開始もしくは增量, 「↓」は減量もしくは中止を示す.
 *血清 PTH 濃度が高値, **もしくは低値の場合に検討する.

る。PTH 高値を伴う場合には、血清 Ca 値を低下させる一つの方法として、シナカルセト塩酸塩の開始/增量を考慮することが提示された。一方、高 Ca 血症が遷延する場合には、不動や悪性腫瘍などの合併症が潜在することがあり注意を要する。また、症例によっては透析液 Ca 濃度の変更も検討する。

血清 Ca 濃度が低い場合には、活性型ビタミン D 薬や炭酸 Ca の開始/增量を検討する。場合によっては、炭酸 Ca を食間に投与することも血清 Ca 濃度を上昇させるのに有効である¹⁹⁾。PTH 値が低い場合には、シナカルセト塩酸塩の減量/中止を検討する。

3. シナカルセト塩酸塩と活性型ビタミン D の使い方のポイント

「9分割図」における 2006 ガイドラインからの大きな変更点は、「9分割図」にシナカルセト塩酸塩が追加されたことである。シナカルセト塩酸塩はおもに PTH 抑制を目的として用いられるが、同時に P, Ca も低下さ

せる作用があること¹⁷⁾、また PTH コントロールと P, Ca コントロールは密接に連動していると考えられることから、今回、「9分割図」に採用された。すなわち、血清 PTH 濃度が高い場合において、Ca もしくは P をコントロールする一つの方法としてシナカルセト塩酸塩の投与を考慮することが望ましいとされた。

CKD-MBD に関連する薬剤については、P, Ca をコントロールするツールとしてだけではなく、生命予後の観点からの考察が必要である。近年、活性型ビタミン D 薬の使用が、達成された血清 Ca, P, 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、透析患者を対象とした多くの観察コホート研究で示されている^{20), 21)}。活性型ビタミン D 薬については、これまでの PTH 抑制薬としてだけではなく、不足ホルモンの補充という観点が必要である。したがって、「9分割図」では活性型ビタミン D 薬の投与に関して、PTH 値によらず血清 Ca

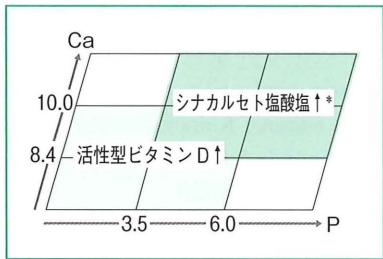


図 4-2-4 活性型ビタミンD およびシナカルセト塩酸塩の使い分け

PTH 濃度が高い場合は、血清 P, Ca 濃度を管理目標値内に保つ一つの方法として、シナカルセト塩酸塩の開始もしくは增量を検討する。活性型ビタミンDは、PTH 値によらず、P 値 $\leq 6.0 \text{ mg/dL}$ 、補正 Ca 値 $\leq 10.0 \text{ mg/dL}$ の範囲で投与してよい。

「↑」は開始もしくは增量、「↓」は減量もしくは中止を示す。*血清 PTH 濃度が高値の場合に検討する。

〔日本透析医学会：透析会誌 2012；45：301-356⁴⁾ より引用〕

値 $\leq 10.0 \text{ mg/dL}$ 、P 値 $\leq 6.0 \text{ mg/dL}$ の範囲で投与することが推奨された。一方、シナカルセト塩酸塩は「PTH 濃度が高い場合に（もしくは低い場合に）」という条件をつけており、これら二つの薬剤の使い分けを明確にした（図 4-2-4）。

おわりに

本稿では、CKD-MBD ガイドラインの P, Ca 管理目標値の設定根拠や血清 P, Ca 濃度の具体的な管理方法について言及した。管理目標値の設定には、おもにわが国の統計調査データの解析結果が用いられ、エビデンスレベル向上のために従来のBモデル以外にも、TD や TA モデルといった観察期間中の予測因子の変化をも考慮に入れた統計法が用いられた。P, Ca の管理については、「9分割図」を中心におもに薬剤の投与法について解説した。この CKD-MBD ガイドラインの活用により、さらにわが国の透析患者の予後が改善

されることに期待したい。

文 献

- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney failure. Am J Kidney Dis 2003；42 (Suppl 3) : S1-S201
- 2) Noodzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al : The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD : Association with mortality in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005；46 : 925-932 観察研究（前向き）
- 3) Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy : Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. Ther Apher Dial 2008；12 : 514-525
- 4) 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. 透析会誌 2012；45 : 301-356
- 5) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al : Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study. Am J Kidney Dis 1998；13 : 607-617 観察研究（後向き）
- 6) Lowrie EG, Lew NL : Death risk in hemodialysis patients : the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990；15 : 458-482 観察研究（後向き）
- 7) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 2001；38 : 938-942 観察研究（前向き）
- 8) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al : Association of elevated serum PO(4), Ca \times PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2001；12 : 2131-2138 観察研究（後向き）
- 9) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2007；18 : 2909-2916 観察研究（後向き）

- Nephrol 2004; 15: 2208-2218 観察研究（後向き）
- 10) 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 2005; 16: 1788-1793 観察研究（前向き）
- 11) Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, et al: Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2005; 46: 68-77 観察研究（後向き）
- 12) Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, et al: Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 770-779 観察研究（後向き）
- 13) Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. Kidney Int 2005; 67: 1179-1187 観察研究（前向き）
- 14) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al: Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2006; 70: 771-780 観察研究（後向き）
- 15) 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
- 16) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009; Suppl: S1-S130
- 17) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al; KRN1493 study group: Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 328-335 観察研究（前向き）
- 18) Takahashi N, Shoji T, Matsubara K, et al: Effect of histamine H2-receptor antagonist on the phosphorus-binding abilities of calcium carbonate and calcium lactate in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1090-1094 観察研究（後向き）
- 19) Schiller LR, Santa Ana CA, Sheikh MS, et al: Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. N Engl J Med 1989; 320: 1110-1113 観察研究（後向き）
- 20) 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 観察研究（後向き）
- 21) 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 観察研究（前向き）

(谷口正智)