

第7章

CKD-MBD 診療の未来

POINT

- 骨粗鬆症の分野では、副甲状腺ホルモン（PTH）製剤をはじめとした新規の機序をもった種々の薬剤が使用可能となる。MBD 領域での使用可能性に期待がかかる。
- 保存期では統計学的パワーを考えると、生命予後よりも腎予後の観点から各種検査値の管理目標値を設定するべきである。
- 特定薬剤の使用法を考えるうえで、目標値設定というパラダイムに拘泥せずに、介入強度の設定という新たなパラダイムが必要になるかもしれない。
- ある検査値の目標値を実現するうえでまったく機序の違う複数の介入がある場合、どれを選択するべきかに答えを与える RCT が必要であろう。
- ガイドラインでは個別化への方向性、医療経済学的観点が重要になるであろう。

はじめに—「骨」への回帰は必要にして必然

2006 年に出版された「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」は、生命予後を一つのアウトカムにして、各検査値の目標値が設定された。おそらくこのガイドラインは、他国に比して intact PTH の目標値がかなり低いことがセンセーショナルであっただろう。その後に日本においても新規の薬剤（炭酸ランタン、シナカルセト塩酸塩）も使われるようになり、2012 年に発表された「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」に見事に進化した。大きな違いは、透析アミロイドーシスなど二次性副甲状腺機能亢進症に限らなかった点と、慢性腎臓病（CKD）に伴うという名前にもみるがごとく、透析のみならず保存期、移植後、小児をも含み、包括的になった点である。まさに CKD-MBD という疾患概念に基づくガイドラインといえる。このガイドラインの良さは多くあるが、前のガイドラインと同様にシンプルで使いやすいこと、エビデンスがないからといって、KDIGO ガイドラインのように副甲状腺ホルモン（PTH）などの目標値の範囲が広すぎないこと、などが特記すべきことといえる。

しかしである。あまりにも生命予後や血管石灰化にばかり目を奪われすぎではないだろうか？日本の導入患者の未曾有の高齢化を考えると、もともとの疾患概念である腎性骨症によって招かれる「骨折」というイベントに、今後はもっと注意を向けるべきであろう。たとえば透析患者の骨折後1年以内の生命予後は惨憺たる現状であり、骨折に注目することは生命予後を重んじる姿勢とも矛盾するものでもない。骨折のハイリスクグループを明らかにするだけではなく、それらの患者群に対する骨折予防法を真剣に模索することが今後のCKD-MBD診療のあるべき姿だと思われる。今後PTH製剤やデノスマブ、さらにはカテンシンK阻害薬や抗スクレロスタン抗体が骨粗鬆症の分野でどんどん使われていく時代に入っていくわけであり、これらの薬剤に期待がかかる。現在、シナカルセト・塩酸塩と副甲状腺摘出術(PTx)によって高いPTHは、ほぼ駆逐されたといっても過言ではない。一方、骨折ハイリスクの低PTH患者には、とくにPTH製剤は福音となるかもしれない。ただし、PTH製剤の問題点は、血管を急激に拡張することによる血圧低下であり、透析直後に皮下注するなどという馬鹿げたpractice patternは非常に危険で、厳に慎むべきである。

I. 生命予後だけがアウトカム？ —保存期での新たなアウトカムの設定へ

日本の透析患者は欧米に比して生命予後がはるかに良い。その日本で生命予後だけをアウトカムにしていいのかは疑問が残る。生命予後をアウトカムにすれば、死亡率の低さもあって、必然的に統計学的パワーが落ちるがゆえ、大量の患者を集めた研究に頼らざるを

えない現状となっている。しかし、たとえば心筋梗塞を例にするならば、カテーテルによるインターベンション(PCI)の進歩によってかなり救命できる時代に入っている。とくに日本のような、誰でも彼でも最新のPCIを施行される国にあって、生命予後さえよければ、入院しようがPCIしようがよいのでは、という発想は乱暴かもしれない。つまりは、日本では欧米ほど死亡率が高くないがゆえに、入院や心筋梗塞あるいは脳梗塞などの複合イベントをアウトカムにした観察研究に基づいて目標値を設定することも妥当と思われる。もちろん、入院回数が多い患者やPCIを施行されるような患者は生命予後が長期的には悪いので、結局観察期間を長くすれば、生命予後というアウトカムの範疇でこれらのイベントは捉えることができるかもしれない。つまり、生命予後からこれらのイベントにアウトカムを変えたからといって、目標値がそれほど大きく変動するとは思えない。

しかし、著者がここで言いたいことは、統計学的パワーの話である。心血管(CVD)イベントを起こしても全員死ぬわけではないことから、明らかにCVDイベントによる入院をアウトカムにしたほうが、統計学的パワーは増す。たとえば、保存期では透析期ほど患者は死なないことから、死亡をアウトカムにするという従来のスタンスでのぞむならば、とくに死亡率の低い日本では、保存期の検査値ターゲットは絶対に定まらない。これは非糖尿病保存期に関してはより深刻な問題である。そのときに、死亡といったハードアウトカムではなく、よりソフトなエンドポイントを設定できるかは重要な臨床研究の姿勢である。欧米では死亡率が保存期でも高く、このような課題は意識せずともすむであろう。いわば、この問題は将来ぶつかる日本特有の問題かもしれない。

そこで、著者は今後のアウトカムに関して提案したい。とくに保存期に関しては、入院のみならず、腎イベントをアウトカムに入れるべきだ。従来 CKD-MBD という概念は、骨折、死亡、CVD イベントという三つのイベントとの密接な関連が主体であった。しかし近年、骨・ミネラル代謝異常は腎疾患の進行自体に関わっており、透析導入（あるいはクレアチニン 2 倍化などとの複合エンドポイント）や eGFR slope（推算糸球体濾過量の経年変化量）などは有用なアウトカムとなる。実際、近年の CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) 研究¹⁾ や OVIDS-CKD (Osaka Vitamin D Study in CKD) 研究^{2), 3)}においても、たとえば線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) や 25-hydroxyvitamin D が予後予測因子として浮かび上がってきた。これらの観察研究から、目標値に関して示唆を得ることは十分に可能である。

以上の観点から、保存期のアウトカムの概念モデルとしては、著者は図 7-1 に掲げたものを提唱する。この根拠は、骨折も CVD イベントも腎イベントも結局は死亡に繋がるからであり、このなかで一番イベントが多いのは日本人では腎イベントであることは論を待たないからである。

II. 個別化への方向性

KDIGO から貧血のガイドライン⁴⁾ が出版された。このなかでたとえばヘモグロビン (Hb) の目標値に関しては、最大公約数として「透析患者において Hb が 9 g/dL 未満にならないように 9.0~10.0 g/dL の範囲のときに赤血球造血刺激因子製剤を使い始めることを推奨する」と書かれた後に、「治療の個別化が必要である。患者によっては生活の質 (QOL) がもっと高い Hb 値で改善するので、



図 7-1 保存期の CKD-MBD と関連するアウトカム

腎イベントの代表的なものは、透析導入または eGFR slope である。前者に血清クレアチニン値の 2 倍化を加えることも多い。前者の問題点は、心血管合併症があるような症例では、心不全で透析導入することもあるので、純粋に CKD の進行だけを反映しない、また医師が透析導入を決定するので恣意的なアウトカムである、という批判もある。日本においては腎イベントが臨床的に圧倒的に多いアウトカムとなる。頻度としては、そのあとに、CVD イベント、骨折が続く。

10.0 g/dL を超えて使い始めてもよい」と記載されている。このようなターゲットの目標値を患者によって変える個別医療（治療のテラーメード化）は MBD ガイドラインの分野では世界的にもまだいわれたことがない。最大公約数を謳った後に個別化をいうのは、新たな試みであるといえようが、この手法は著者には秀逸と感じられた。

MBD 分野で例を挙げよう。たとえば、老齢透析患者では栄養状態は MBD 同様重要な問題である。「血清リン値が上がっても、血清アルブミン (Alb) が改善するような食事を高齢者ではとったほうがよい」というエビデンスもし得られれば、「高齢者に限っては血清リンの上限値は撤廃する」というガイ

ドライインに昇華されるかもしれない。ちなみに現在のガイドラインでは、検査値と予後との「補正された」関連をもとに、目標値は設定されている。この「補正」が意味することは、たとえば、「Alb が同じ値という条件のもとでは」、リンは高いよりも正常範囲内のほうが予後は良い、ということしか言っていないことに等しい。つまり、「リンが正常範囲内だが Alb が低い患者」と「リンは高いが Alb も高い患者」との予後比較に関して実は情報を与えないのだ。それゆえ、食事の変更によって、前者のような患者を後者のような患者に変えたときに予後がどうなるかに関して、従前の臨床研究は情報を与えない。

二つ目の例を出そう。今回の日本のガイドラインでは、「骨代謝の観点からも PTH 値は管理目標値内に維持することは妥当である」と書かれた後に、「アルカリリフォスマーカー (ALP) など骨代謝マーカーの測定値は施設標準値内に維持することは妥当である」と書かれている。しかし、この両者は両立しないこともたびたびある。とくに閉経後の女性患者である。PTH は目標値内に保っているにもかかわらず、閉経後の骨代謝回転の亢進によって ALP が高いことは臨床的には珍しいことではない。そのときに PTH をかなり下げることで（場合によっては目標値下限未満に下げて）、初めて ALP が正常範囲内になることもある。これはおそらく女性ホルモン低下による PTH 感受性の亢進とも捉えられる事象であるが、このように、少なくとも骨代謝マーカーからみるかぎりは、患者によって（性によって）PTH 感受性（抵抗性）が違う⁵⁾。ならば、このような性差に基づいた PTH ターゲットの個別化も概念的にはありうる。ほかに考慮すべき重要な差はおそらく糖尿病の有無による差、CVD 既往の有無による差であろう。

III. 目標値設定というパラダイムから、介入強度の設定というパラダイムへ

2012年の欧州透析移植学会で、日本から二次性副甲状腺機能亢進症患者のコホート研究 MBD-5D の研究結果の一部が開陳された。そのなかで intact PTH が 100 pg/mL 未満では予後が悪かった。これが意味することは、シナカルセト塩酸塩を使うような患者が多い集団では人為的に 100 pg/mL 未満まで下げてはならないことを示唆する。現在のガイドラインでは、この薬剤がほとんど処方されていなかった時代のデータを使って PTH の目標範囲が設定されている。しかし、この目標範囲はシナカルセト塩酸塩で介入するときにも当てはまるかどうかは不明である。ましてや、この薬剤による PTH の日内変動は凄まじいものがある。このことは、介入方法によって目標値が変わるかもしれないことを示唆する。場合によっては、介入強度（いつたいいかほどまで薬剤を増やすべきか）を決定するうえで、日内で猫の目のように変わる PTH ではなく、もっと安定している ALP などを用いたほうがいいかもしれない。つまり、目標値を設定すべき変数さえも変えたほうがいいかもしれない。ある薬剤を使って介入を行うときは、「目標値の設定」という従前のパラダイムから、「介入強度の設定」というパラダイムに頭を切り替えないところのような発想は出てこない。とくに PTH を動かす治療がいろいろある現場を考えると、なおさらである。ちなみに、先に書いた高齢者のリン制限に関する話も、介入強度の設定の範疇に入る話である。

IV. さらには介入選択というパラダイムへ

例を挙げよう。intact PTH の下限値は 60 pg/mL となっているが、ではこれ未満の患者はどのように 60 pg/mL 以上にもっていけばいいのか？低カルシウム (Ca) 透析液を使うべきか、活性型ビタミン D をやめるべきか、あるいは PTH を上げるビタミン K を使うべきか？これらの複数ある手段のうち、どれを選択すべきか、現ガイドラインもエビデンスも答えを与えない。目標値を与えさえすればよいというパラダイムでは、この答えを生み出そうという機運は生まれない。いかなる介入選択肢を選ぶべきかというパラダイムに頭を切り替えることで、必要なエビデンスが自覚され、ひいてはガイドラインは進化する。そのためには、とにかくハードアウトカムに関する無作為化試験 (RCT) が必要である。

ある検査値を目標値にもっていくときに選択肢がいろいろある場合、どれを選ぶべきか？要は検査値さえターゲットにもっていけばよいという発想ではなく、その経緯の問題である。この介入種類の選択というパラダイムのもと、頻繁に RCT が行われている唯一の分野はリン吸着薬だけだろう。しかしこれとて、「リン吸着薬」という同じ範疇に属する介入に限った研究である。保存期でセベラマーが炭酸カルシウムに生命予後というハードアウトカムで勝った RCT が最近報告された⁶⁾が、この種の研究が、まったく異なった範疇の介入間で行われることを望む。

V. 医療経済的観点—「まるめ治療」の時代で加速する

日本は医療費が爆発し、消費税を上げない

と社会保障は破綻するといわれる時代にもかかわらず、日本の医師は医療費削減の観点に疎いといわざるをえない。それは日本の高血圧のガイドラインに如実に現れている。英国の National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) のガイドラインでは、55 歳以下の高血圧患者に対する第一選択薬としてアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を推奨し、アンギオテンシン受容体阻害薬 (ARB) は ACE 阻害薬に対する忍容性がない場合のみに変更可となっている⁷⁾。一方日本のガイドラインでは、ARB と ACE 阻害薬をまとめて扱っているだけで、医療経済学的視点からの使い分けに関する記載は皆無である。製薬会社が ARB のパテント切れを乗り切るために新規の配合剤の開発と販促に余念がなく、多くの開業医がこれに加担しているのが現況である。結果として、ジェネリックを処方しながら、ARB を処方する滑稽な状況である。先進国を見渡してもこれだけ無節操に ARB を誰にでも処方している国は皆無である。

MBD の分野では、どうであろうか？2007 年の英国 NICE からのガイドラインでは、従来治療が不応な intact PTH が 800 pg /mL 以上でかつ PTx が禁忌の患者にはシナカルセト塩酸塩の投与が推奨されるが、4 カ月間適切に投薬量を增量して intact PTH が 30% 以上低下するときにのみ継続治療をするべきとなっている⁸⁾。米国では、鉄に加えビタミン D 製剤、シナカルセト塩酸塩とリン吸着薬がいわゆる「まるめ治療」のなかに 2014 年までに入ることが予定されていた。ところが、Amgen 社のロビー活動が奏功し、準備期間が必要との見地からさらに 2 年延長されることが米国の新聞記事で報道された。しかし延期されたとはいえ、貧血領域だけでなく、MBD 領域にまで「まるめ治療」

の波が近づいているのは明白な事実である。本邦でも MBD 領域で「まるめ治療」が行われた場合どうなるのであろうか？ PTx は再度増えることになるであろうし、より安価なリン吸着薬へと方向性は先祖返りをすることになるかもしれない。透析患者で PTH 製剤やデノスマブを使うにしても、どれだけの骨折抑制効果があるのかを見極めたうえで、その結果、入院や手術がどの程度抑制でき医療費が減るのかを論じないと、結局当局は認めず、ひいては保険診療から切られることになろう。

従来日本では医療経済分析はほとんどされていなかったが、近年炭酸ランタンとシナカルセト塩酸塩に関して、日本から報告がされた。結果だけをいえば、セカンドラインとしてなら、ランタンの処方は医療経済的に妥当であり⁹⁾、シナカルセトに関しては PTx ができない場合のみ、妥当となった¹⁰⁾（PTx ができる場合はもちろん PTx に軍配が上がる）。現時点では、まだまだ日本発の医療経済分析は少ないが、次回のガイドライン改訂時には反映されるほど十二分なエビデンスが揃っているかもしれない。

おわりに

勝手な私見に基づくアイデアを本稿では提示した。将来的に、論じたことのどれだけが具現化されているのか、興味深い。このなかで近々問題となってくることはおそらく、新アウトカムの設定、個別化、医療経済になってくるであろう。RCT は今となっては透析期ではやりにくいかもしれない。なぜならなんらかの特定の薬剤で治療することが常識になっており、その薬剤で治療しないことがある意味で非倫理的になっているからだ。つまり、いくつかの特定の治療法が完全に臨床現

場に根づいているともいえよう。その意味で保存期や移植後は、未だ RCT をやりやすいフィールドである。これはとりもなおさず、保存期や移植後は MBD 領域に限っては治療が一般腎臓内科医の間でさえコンセンサスを得ておらず、完全に未開の地であるからだ。そのようなエビデンスが欠如した分野にも、今回の MBD ガイドラインが踏み込んだ意義は、叩き台という意味以上に大きい。確かにオピニオンが中心にならざるをえないが、エビデンスと洞察の欠乏を自覚できる、またとない機会となったからである。残念ながら CKD stage が浅い患者のための薬剤が透析で使われることはまれである。しかし、ESA やビタミン D アナログ、リン吸着薬など国際的にも、逆は枚挙にいとまがない。MBD 研究とそのガイドラインが透析期にとどまらず、保存期、移植後にも発展し続けることを切に期待する。

文 献

- 1) Isakova T, Xie H, Yang W, et al ; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. JAMA 2011 ; 305 : 2432–2439 **観察研究（前向き）**
- 2) Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al : Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 810–819 **観察研究（前向き）**
- 3) Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al : Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. Bone 2012 ; 50 : 1266–1274 **観察研究（前向き）**
- 4) Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, et al : Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease : problems and solutions. A position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2008 ; 74 : 1237–1240

- 5) Hamano T, Tomida K, Mikami S, et al : Usefulness of bone resorption markers in hemodialysis patients. *Bone* 2009 ; 45 (Suppl 1) : S19–S25
- 6) Di Iorio B, Bellasi A, Russo D ; INDEPENDENT Study Investigators : Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders : a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 487–493 RCT
- 7) Sever P : New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006 ; 7 : 61–63
- 8) Nice guidelines, Cinacalcet for the treatment of secondary hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy. January 4–27, 2007
- 9) Goto S, Komaba H, Moriwaki K, et al : Clinical efficacy and cost-effectiveness of lanthanum carbonate as second-line therapy in hemodialysis patients in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1375–1384
- 10) Komaba H, Moriwaki K, Goto S, et al : Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012 (in press)

(濱野高行)