

特集 : CKD-MBD

生命予後因子としての CKD-MBD

CKD-MBD as a predictor of mortality

濱野 高行

Takayuki HAMANO

はじめに

「骨血管相関」という考え方に現在疑念を抱く臨床家はいなくなったのではないだろうか。透析患者で、PTHが高い患者や低すぎる患者(つまり極端に高回転骨や無形成骨)では、血清カルシウム(Ca)濃度が高いだけでなく血管石灰化の程度が強いという事実や、骨塩量が低い患者では血管石灰化がひどいことは、今では周知の事実である。骨へ行き場のなくなったリンあるいはCaが血管石灰化をもたらすという考え方である。そして、この概念はさらに拡がりを増し、CKD-MBDという概念に昇華された。この概念が生まれるに至ったのは元々は透析患者においてであった。血清リンやアルカリホスファターゼ(ALP)をはじめとする骨代謝マーカー、あるいは vitamin D status が生命予後や心血管イベントと関連するという報告が相次いだのも透析患者においてである。しかし、これらの関係は実は透析患者に限ったことではなく、透析導入前の保存期においても同様な関連が報告され、これにより CKD-MBD の概念が保存期にまで敷衍した。さらに驚くべきことに、腎機能が正常と考えられる一般健常者においてまで、この関連が保存されていることが判明した。健常者ゆえに、これらの検査値は正常範囲内であり、正常高値がリスクとなることが判明したわけである。これにより、いわゆる従前の「骨血管相関」という概念は、新たな時代を迎えたとも言える。つまり、従来は骨塩量が低い患者において血管石灰化が進むという古典的「骨血管相関」の考えであったが、血管石灰化や骨塩量低下がほとんど見られない健常者においてさえ、正常範囲内の骨代謝マーカーやミネラル代謝が生命予後や心血管死亡を予測するというものである。これらの報告は、

多くは「関連」に基づく新たな予後因子の創出につながるが、いまだ完全に因果関係、すなわち、そのメカニズムが判明したわけではない。一般論では議論がぼやけるため、本稿では MBD の代表的なマーカーであるリン、線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor-23 : FGF23)、ALP あるいは骨型 ALP (BSAP) に関してそれぞれデータを示し、その機序を論じたい。ビタミン D に関しては他稿を参照されたい。

血清リン値

1. 透析患者

日本からは、baseline model で血清リン値と生命予後の関連が日本透析医学会の統計調査から示され、これが本邦における血清リンの目標値設定に寄与した。この baseline model は、観察開始時の検査値しか用いないため検査値が変化することを勘案しない方法であり、そこに限界もあり、最近 time-average model などの解析もされつつある。後者は一過性の検査値の揺れを拾わないために、一般には signal/noise 比が高くなり、effect size が高くなるという恩恵が出る。約 13 万人を対象として調べたところ、3 年生命予後では 4.5~5.0 mg/dL を基準にすると、baseline model では 5.0 mg/dL より高いと有意な死亡率の上昇がみられた¹⁾。一方、time-average model では 5.5 mg/dL 以上で有意であった。また、baseline model では 3.5 mg/dL 以下、time-average model では 4 mg/dL 以下で生命予後が有意に悪くなる U 字の関係になった(図 1a)。この研究で大切なことは、リンの死亡率に与える effect size が Ca や PTH のそれよりもはるかに大きいことに加え、リンだけが正常範囲に維持された患者のほうが、Ca や PTH だけがコントロールされていた患者よりも生命予後が良かったという事実である。このこ

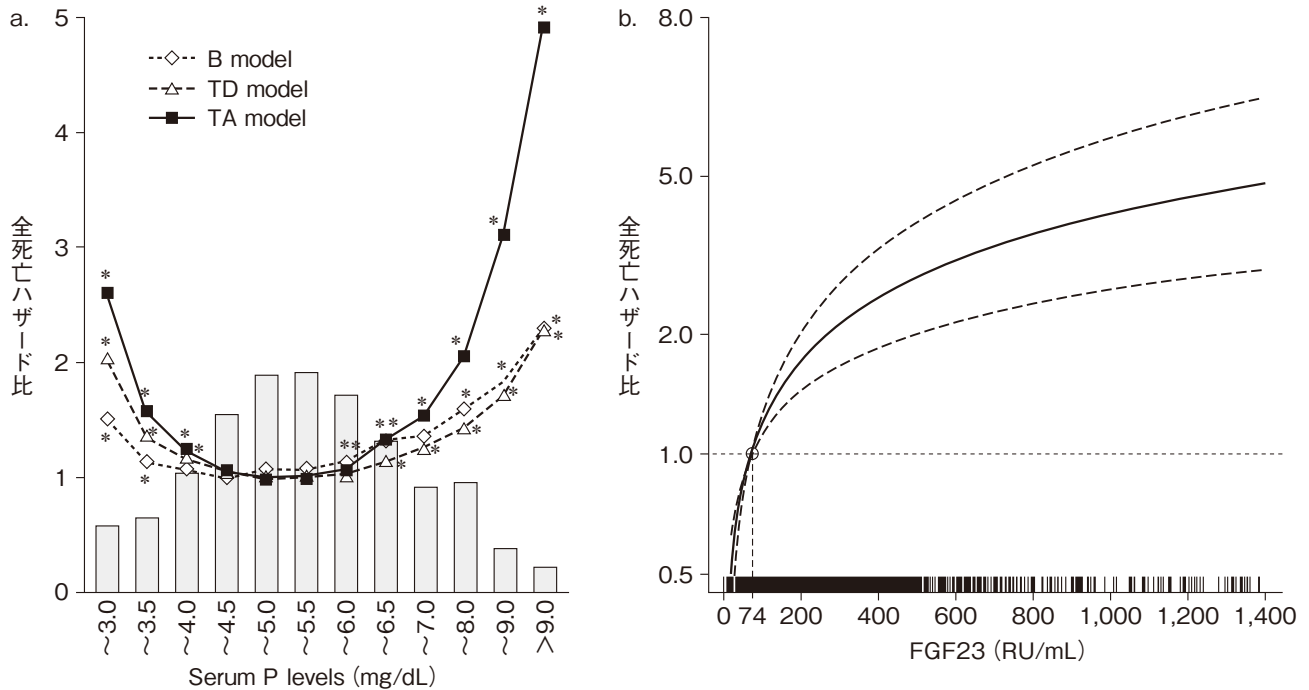


図 1

- a. 透析医学会統計調査研究からの血清リンと全死亡ハザード比との関係(文献1より引用, 改変)
棒グラフは血清リン濃度の分布(histogram)である。
B model : baseline model, TD model : time-dependent model, TA model : time-average model
- b. CRIC 研究からの血漿 FGF23 濃度(c-terminal assay)と全死亡ハザード比との関係(文献16より引用, 改変)
リンと全死亡との関連は下に凸の関係であるが, FGF23 と全死亡との関連は上に凸の関係であることに注意されたい。

とから, 日本のCKD-MBDガイドラインでは, まずリンのコントロールがCaやPTHのコントロールよりも重要視された²⁾。

一方, 海外からは透析導入期の患者について³⁾, そしてその後6万人近くのDaVitaの透析施設の血液透析患者について⁴⁾, リンと生命予後との関係がtime-dependent model(時間依存性モデル)で解析された。まず, 前者の透析導入期の患者約600例を対象とした研究では, 6.0 mg/dLの血清リン値の患者は4.3~5.1 mg/dLの患者に比べて1.57倍の死亡率であり, これは統計学的に有意であった。そしてU字の関係ではなく, 高い血清リン値のみに死亡率上昇を認めた。後者の維持期の患者を対象にした研究では, baseline modelでもtime-dependent modelでも血清リン値と生命予後の関係はU字の関係になった。

研究によって死亡リスクが有意に上昇する閾値が異なるが, これは, 観察期間の違いだけではなく死亡率の差による。アメリカ人の生命予後は日本人に比し格段に悪いので, おのずから検出力が高くなり, 微妙な差を検出できることになる。一方, 日本の統計調査の場合は, 研究対象の患者数が10万人を超えかなり多いために, 軽微な差も結局

は検出できている。

2. 保存期CKD患者

複数の研究で, 保存期においてもリン値が高いほど心血管疾患(CVD)イベントが多いことが確認されている。ただし, 血清FGF23を計測した研究では, この因子で補正するとリンの有意性が消失する。このことはCRIC(Chronic Renal Insufficiency Cohort)研究で示されており, 後に記載する。

3. 腎機能正常者

腎不全の全くない一般健常者においても, 正常範囲内の軽度のリン値の上昇がCVDのリスクや総死亡と関連していた^{5,6)}。また, 収縮期心不全既往のある外来患者でリン値の上昇が心不全による入院を予測した⁷⁾。

4. 機序

血清アルブミン(AIb)やクレアチニン(Cr)などでこれらの解析は補正されているものの, なおも認められる有意な低リン血症と透析患者の悪い予後との関係は, おそらく血清AIbやCrといった指標では評価できない, 低いリン値に反映された低栄養の生命予後に及ぼす悪影響をみていると考えられる。つまり, 低栄養の残余交絡の影響をみている

と考えられる。

では高リン血症と生命予後との関係はどうであろうか。従来はリンがもたらす血管石灰化で説明されてきた。つまり、ナトリウム依存性リントランスポーターを介したリンの血管平滑筋細胞内への移送が契機となって、平滑筋細胞が骨芽細胞様に形質転換する⁸⁾。これが腎不全に特有の中膜石灰化をもたらし、結果的に心臓の後負荷を増大することで、生命予後の悪化につながるというストーリーである。この概念はCKD-MBDの基本的概念⁹⁾であり、異所性石灰化は心筋内のCa含有量とも関連があることも推察される。

しかし、上記の機序を否定するわけではないが、それ以外の機序も考えなければなるまい。それは、一般健常者における正常範囲内の軽度のリン値の上昇とCVDとの関連は、この機序では説明がつかないからである。なぜなら、中膜の石灰化は観察されない集団だからである。リンが血管平滑筋細胞ではなく、内皮細胞において酸化ストレスの増大とNO産生の低下を招くという報告(血管拡張反応の低下)¹⁰⁾、さらに *vitro* の系においてリンが内皮細胞のアポトーシスを起こすことを考えると¹¹⁾。リンの動脈に及ぼす影響は「内皮から始まる」という古典的な動脈硬化の機序で一部説明される可能性もある。実際、透析患者においても、頸動脈の内膜中膜複合体の厚さが血清リン濃度と相関していたという報告もある¹²⁾。

FGF23

1. 透析患者

FGF23と生命予後の関連が初めて報告されたのは、血液透析導入患者についてである。血清リン、Caでマッチングしたcase control studyで、高いFGF23が導入患者では悪い生命予後を予測することがWolfらのグループによって示された¹³⁾。この報告ではビタミンD投与患者は除かれており、後に続くフランスのタッシンからの長時間透析(5~8時間)での報告で、この内容が拡張された¹⁴⁾。つまり、FGF23の生命予後予測能はビタミンDの投与を受けている維持透析患者を含めても成立し、導入患者だけに絞られたものではなかった。これらの報告から、リンは一日一日変わるグルコースのようなもので、FGF23はリン負荷の程度を全体的に示し、そして予後への影響が反映されるHbA1Cのようなものという概念の創出にもつながったと言える。実際、Wolfらは腹膜透析患者において、FGF23の経時的变化率は非常に小さく、FGF23の個人内変動は毎月の変

動のわずか10%を占めるに過ぎなかったが、副甲状腺ホルモン(PTH)に関しては、個人内変動が50%で、リンに至っては60%と報告した¹⁵⁾。

2. 保存期CKD患者

CRIC研究から、保存期においても生命予後との関連が確認された¹⁶⁾。興味深いことに、リンの生命予後予測能はFGF23をモデルに入れることで完全に有意ではなくなる。また、ハザード比は腎機能にかかわらずほぼ一定であったことは注目に値する。ただし、ここで重要なことは、リンと生命予後の関連はU字、つまり下に凸であるが、FGF23と生命予後との関連は上に凸の関係であることである(図1b)。つまり、ある介入がかなり高いFGF23を少々減らしてもハザード比はそれほど大幅には変わらず、リンのように生命予後の改善は大きくないことが示唆される。

CVDアウトカムとの関連はどうであろうか。149例のCKD患者を約5年間観察した研究で、FGF23高値が既報のリスク因子とは独立にCVDイベントを予測した¹⁷⁾。しかしこの研究では、PTHの値が不自然なことになぜか提示されておらず、補正もなされていない。また小規模な研究ゆえに、CVDイベントの内訳に対する影響を分別できていない。これらの欠点を補った研究が最近報告された¹⁸⁾。1,099例のクレアチニンクリアランス(Ccr)が30 mL/min以下の患者を約3年間観察したところ、FGF23高値はCVDイベントを予測した。その内訳については、心筋梗塞と四肢切断を予測したものの、脳卒中は予測しなかった。この研究ではPTHはもちろんのこと、各種薬剤のほか25-hydroxy-vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin Dなども計測されており、かなり広範な補正を行ってもFGF23が有意であることは特記すべきことである。CRIC研究では、FGF23が最も有意に予測したのは心不全であり、動脈硬化性CVDイベント(脳卒中、心筋梗塞)の予測能は劣っていた¹⁹⁾。日本からもわれわれは、保存期に計測したFGF23が透析導入前のCVDイベントを予測することを、OVIDS-CKD(Osaka Vitamin D Study in CKD)から報告した(図2)²⁰⁾。この研究の特徴は、FGF23をカイノス社のintact moleculeのみを計測するアッセイで計測した点、また、透析導入後のCVDイベントをまとめて解析すると、統計学的パワーは増えるにもかかわらず、FGF23が全CVDイベントを予測しなかった点にある。この研究において、心不全の罹患率は透析導入前に比して、導入後では透析自体によって(人為的に)除水されるため低下していた。導入後のイベントを含めるとFGF23値がCVDイベントを予想できなかったのは、FGF23は心不全を最も有意に予測するためであろう。

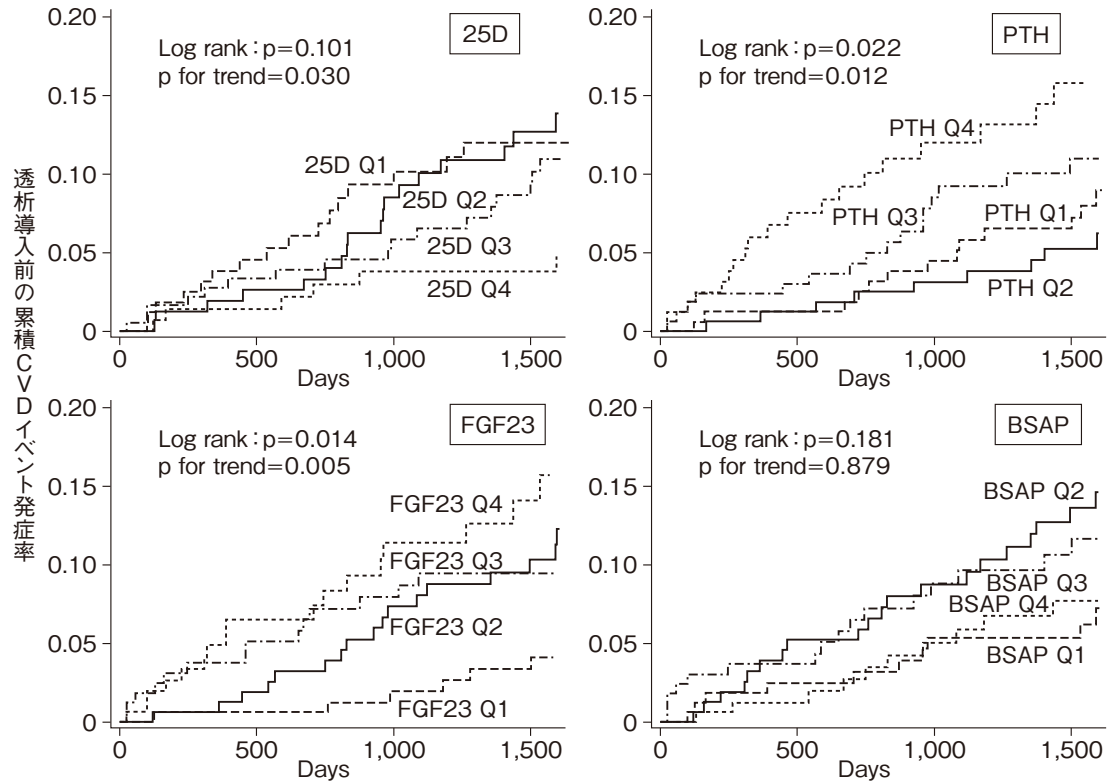


図 2 透析導入前の心血管イベント発症率と各 MBD 因子 4 分位の関連(単変量)

Kaplan-Meier 生存曲線で示す。

PTH に関しては、最も心血管イベント発生が少ないのは第二分位(Q2)であることに注意。つまり PTH と心血管イベントの関連は J 字であることが示唆される。一方で FGF23 は低いほど心血管イベント発生率は低い。欧米の報告とは異なり、BSAP と心血管イベントの関連はなかった。

(OVIDS-CKD 研究から文献 20 を引用、改変)

3. 冠動脈疾患既往患者、心不全患者

Heart and Soul Study の結果から、狭心症や心筋梗塞の既往のある患者において報告がなされた²¹⁾。FGF23 が死亡を予測し、またこの関係は従来の古典的因子や CRP、腎機能で補正しても有意であった。また、FGF23 は心不全と脳梗塞の新規発症は予測したが、心筋梗塞は予測しなかった。これは Kendrick らの報告¹⁸⁾とは異なる。

収縮期心不全既往のある外来患者でカイノス社のキットで計測した intact FGF23 高値が全死亡を予測することも最近報告された⁷⁾。ここで特記すべきことは、ほとんどの患者で FGF23 は正常範囲であったということである。

4. 健常者

米国の 70 歳以上の女性において、カイノス社のキットで計測した intact FGF23 が CVD の既往を予測したという報告がある²²⁾。ただし、この報告では新規発症は評価していない。一方で腎機能の正常な患者に限った症例対照研究で、冠動脈疾患の発症に FGF23 はかかわっていなかったという報告もある²³⁾。この研究では、Immutopics 社の C 末端

アッセイで FGF23 は計測されていた。

5. 機序

保存期の患者で、FGF23 が左室心重量係数と独立した相関関係があるということも報告され²⁴⁾、おそらく、これらが生命予後との関連の根拠となるのだろう。しかしながらこの研究では、血清 25-hydroxyvitamin D や貧血で補正していないなどの問題点も残る。これらの欠点を補った縦断研究が CRIC 研究から報告された。ベースラインで左室肥大がなかった CKD 患者が約 3 年後に新たに左室肥大を呈することを FGF23 は予測した²⁵⁾。そのオッズ比は、全体の患者で $\ln(\text{FGF23})$ の 1 単位上昇につき 2.4 倍であったが、高血圧のなかった患者では実に 4.4 倍であった。さらに彼らは FGF23 を直接心筋に注射すると basic FGF (FGF2) と同様に心肥大を招くことを *in vivo* (動物実験)、*in vitro* の両方の系で示した。Klotho の存在しない心筋に FGF23 が肥大効果をもたらすことを報告した画期的な報告であるが、これらの結果は追試が必要であろう。

もう 1 つの興味深い知見は、FGF23 自体が Na 貯留ホル

モンとして働くというものであり、FGF23の投与がサイアザイド感受性Naトランスポーターの発現を上げることで尿中Na排泄を減らし、結果的に血圧を上げることが先頃報告された²⁶⁾。ただ、このFGF23の作用は心肥大を招く効果とは違ってklotho依存性であり、klothoが低下している腎不全患者でもFGF23にこの作用があるのかはいまだわかっていない。

FGF23が高いと血流依存性血管拡張反応が悪いこともCKDステージ3,4で確認されている²⁷⁾ことを考えると、心肥大への影響以外の機序としては、リンと同じく内皮機能との関連であろう。この機序も最近動物実験で報告された。FGF23がsuperoxideを増加させてNOのbioavailabilityを下げ、結果的に内皮機能を悪化させるという報告である²⁸⁾。

FGF23と炎症の関連も最近になって初めてCRIC研究で確認された²⁹⁾。この研究では、FGF23はIL-6, CRP, TNF- α と独立に関連しており、さらにはfibrinogenとも関連していた。これらの炎症との関連がCVDイベントとFGF23の関連の一部を説明するのかもしれない。FGF23は腎臓での1 α -hydroxylaseのみならず、monocyteのそれをも抑制することが報告された³⁰⁾。その結果局所での1,25(OH)₂Dを抑制し、これが抗炎症効果を持つがゆえに炎症を惹起しているのかもしれない。

ALPあるいはBSAP

1. 透析患者

維持透析患者で、血清のALPが生命予後や入院のリスクを予測できるという報告がなされた^{31,32)}。興味深いことにALPは感染などとも関連があり、CVDイベントとの関係だけでなく、CKD-MBDでのパラメータとしてPTHばかりが優先されていた現状に風穴をあけた論文であろう。臨床現場ではPTHが低くてもALPが高い患者はままだ見受けられる。閉経後の女性のようにPTHに対する骨反応性が高い患者であることが推察される。ALPは計測費用も安く、日常臨床ではPTHより頻回に計測できるので、非常に意味のある報告である。さらに骨型ALP(BSAP)に関しても最近報告された³³⁾。6カ月以内の短期の生命予後を予測し、CVD死亡のみならず、非CVD死亡も予測した。4年の長期間の観察では、CVD死亡を予測した。いずれもALPの効果量(effect size)よりも大きいのがポイントである。つまり、骨代謝が生命予後にかかわっていることが明瞭となった。

2. 保存期CKD患者

透析患者で報告されたことが、黒人だけを対象にしたAASK研究でCKDステージ3,4の患者にも拡張された³⁴⁾。CVDイベントには関連はなかったが、ALPが倍加すると全死亡のリスクが1.55倍となった。1,158名の在郷軍人のデータでは、どのモデルでも高いALPと全死亡との関連は有意であり、baseline modelと時間依存性モデルでは、70 IU/Lを底とするU字となった³⁵⁾。保存期のCVD死を高いBSAPと低い骨吸収マーカーのTRACP-5b(骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ)が予測したという報告³⁶⁾もあるが、エントリー基準が非常に恣意的であり、判断に困る報告である。日本人では、高いBSAPはCVDイベントを予測しなかった(図2)。

3. 腎機能正常者

心筋梗塞の既往のある患者4,115例において(the Cholesterol And Recurrent Events[CARE]study), ALPが高いほど全死亡が多かった³⁷⁾。NHANES(the Third National Health and Nutrition Examination Survey)の対象の一般健常者14,716名においても同様なことが確認され、さらにCVD死亡に関してもそのような関係がみられた。これらの関連は、eGFRが60 mL/min/1.73 m²未満、以上にかかわらずみられた。

最近eGFR>60 mL/min/1.73 m²の患者約1万例の解析でも、ALPが全死亡、CVD入院、感染症での入院、骨折での入院を予測した³⁸⁾。特記すべきことは、ALPのこれらの予後との関連は、正常範囲内のリン値と予後との関連よりはるかに大きいことである。

4. 機序

高いALP活性が透析患者の血管石灰化と関連するという報告³⁹⁾もあり、おそらくはCVDイベントとの関連を考えると一つの重要な説明となろう。機序としては、ALPが内因性の血管石灰化阻害因子であるピロリン酸を分解することが考えられている。ALPはエンドトキシンの脱リン酸化をすることで、その活性を失わせ、その後のエンドトキシンの曝露に対するトレランスを誘導することが報告されている。実際、最近、RCTでALPの投与が敗血症での急性腎障害の程度を軽くすることが報告された⁴⁰⁾。この文脈で考えるならば、ALPと感染症による入院との関連は、微小感染に対する生体の防御反応によるものかもしれないが、詳細な機序は今後の研究に期待される。

ミネラル代謝の管理が生命予後、CVD 予後を改善するのか

1. 活性型ビタミン D, ビタミン D アナログ

透析患者において静脈注射製剤のビタミン D⁴¹⁾や経口アルファカルシドール⁴²⁾の投与が良好な生命予後と関連するということが複数の後方視的観察研究から判明している。海外では、生命予後を一次エンドポイントにすると血清 Ca, リン濃度が上昇しにくい paricalcitol (日本未承認) がカルシトリオールよりも有意に良好な生命予後をもたらすという結果であった⁴³⁾。

しかし DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) からは、従来の多変量解析では経口、経静脈ビタミン D の生命予後への好ましい効果は予想通り確認されるも、ビタミン D を使う患者の割合が高い施設と低い施設を比較する facility-based analysis では、ビタミン D の予後への良好な効果は確認されなかった⁴⁴⁾。また、その良好な効果は観察研究だけで前向き介入研究がない現在、残念ながら、ビタミン D の生命予後に対する効果はエビデンス上完全に確立されたとは言い切れない。

一方、保存期において、ビタミン D の効果は CKD ステージ 3~5 の男性患者においても観察研究から確認された⁴⁵⁾。さまざまな交絡因子で調節しても、死亡率または透析導入と死亡の複合アウトカムで、カルシトリオールが処方されていた患者のほうが予後良好であった。一般に、複数の異なった研究で、保存期において PTH が高い患者ほど予後が悪いことも判明しており^{46,47)}、にもかかわらずビタミン D を投与されていた元々 PTH が高い患者は、投与されていなかった PTH の低い患者よりも生命予後が良かったというこの報告は魅力的と言えよう。面白いことにサブグループ解析によると、この効果は投与前の血清リン, Ca, PTH に関係なく確認された。とはいうものの、これもまた観察研究であるという限界がある。つまり、PTH の高い CKD 患者にカルシトリオール平均約 0.25 $\mu\text{g}/\text{day}$ を投与したという診療姿勢に基づいたものであり、バイアスの存在は否定できない。PTH の低い患者に対してまでビタミン D を投与すべきかどうかに関しては、この研究からは不明であり、まさにこのような集団で、現在、日本において J-DAVID 試験が実施されている。

2. リン吸着薬

高リン血症が生命予後を害することから、これを是正するリン吸着薬に生命予後を改善するか否かが問われるのは自然である。この疑問に見事に答えた研究がある。Propen-

sity score を用いることで、この薬剤の投与前の臨床データを合わせて予後のみた研究である⁴⁸⁾。透析導入後 90 日以内に何らかのリン吸着薬を開始した患者では、約 20% 生命予後が良かった。因みにこの研究ではリン吸着薬の種類までは区別していない。層別に解析しても、投与前の血清リン値が 3.7 mg/dL 未満の群以外には有意に生命予後が良好であったことから、血清リン値が正常範囲であっても投与することの価値を示唆している。

さて、ではリン吸着薬の種類に関してはどうかであろうか。Ca 負荷が血管石灰化をもたらすという観察研究から塩酸セベラマーに期待が持たれ、実際、前向き無作為研究 (RCT) で塩酸セベラマーによって血管石灰化の増加は抑制された⁴⁹⁾。しかし DCOR trial という RCT では、全体の解析ではセベラマーによる生命予後の改善は確認されなかった⁵⁰⁾。生命予後を primary outcome にした研究はこれだけである。ただし、この研究では 65 歳以上の患者に限った解析では、非 CVD 死亡率が下がっていた。よって、これは血管石灰化を抑制することを介したのではなく、おそらくは RCT の層別解析ではしばしば問題となる chance finding (偶然の産物) である可能性も否定できない。この研究の問題点としては、研究から離脱してしまった患者が多いことも指摘されている。一方で生命予後を secondary outcome にした Block らの研究では、セベラマーが有意に死亡率を改善させていた⁵¹⁾。

保存期ではどうかであろうか。セベラマーあるいは炭酸カルシウムを、高リン血症を呈する CKD 患者に無作為割付して投与したところ、腎予後に関しては有意差がなかったが、生命予後をセベラマーが有意に改善していた⁵²⁾。ただし、本邦ではセベラマーには保存期の適応がないので注意されたい。一方で、血清リン値が正常な患者に、リン吸着薬 (ランタン, セベラマー, 炭酸カルシウム) を投与した群では、投与していない患者よりも、冠状動脈石灰化指数 (CACs) の上昇が有意に高くなった⁵³⁾ ことが、腎臓内科医を驚かせた。保存期で、血清リン値が正常の範囲でリン吸着薬を投与しても、尿リン排泄は下げても、そうであるがゆえに血清リン値を下げない。これは、腎機能が廃絶している透析患者にリン吸着薬を投与するときとの大きな違いである。多くのリン吸着薬は Ca 非含有であっても、Ca 負荷を上げることが CACS を上げることにつながった可能性がある。血管の石灰化に寄与するのはリンであって FGF23 でないことはすでに CRIC 研究からも報告されており⁵⁴⁾、血清リン値を下げない場合には、リン吸着薬はたとえ FGF23 値を下げても血管石灰化には恩恵がないどころか、

Ca 負荷を増やすだけで血管石灰化を悪化せしめるのかもしれない。

3. カルシウム受容体作動薬

Calcimimetics と呼ばれるこの種の薬剤は、副甲状腺の Ca 感受受容体 (CaSR) に allosteric に結合し、あたかも副甲状腺に高カルシウム血症が生じたかのように錯覚させることで PTH の分泌を下げる薬剤である。海外に遅れること 2 年ではあるが、日本でもシナカルセト塩酸塩が上市され、透析患者の CKD-MBD 診療を画期的に変えた。従来、透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症には活性型ビタミン D 製剤とリン吸着剤をはじめとした血清リンの管理しかなく、特に前者による治療は血清リン値や Ca 値を上昇させ、過量投与ではかえって Ca・P 積を上昇させるというジレンマがあった。しかし、本薬剤は PTH を急激に低下させるだけでなく、血清リン値や Ca 値も低下させる。結果的にこのことで活性型ビタミン D の増量も可能となった。動物実験の結果からは、ビタミン D と併用することで生命予後が改善されることは報告されているが、ヒトでは不明であった。最近、後方視的観察研究の結果から、この薬剤の投与で生命予後への好影響が確認された⁵⁵⁾。ビタミン D を静注されている患者では、この薬剤を投与されていると死亡のハザード比は 0.76 (95% 信頼区間 0.66~0.86) となることが報告された。この研究では、すべての対象患者はビタミン D の静注を受けていたということ、また、これは PTX と比較したものではないので、この結果から、PTH が高い患者では副甲状腺摘出術 (PTX) ではなくこの薬剤を投与すべきであると結論づけられないことに留意されたい。

前向き研究では、国際共同研究である EVOLVE trial⁵⁶⁾ を取り上げたい。この研究は無作為研究であったが、シナカルセト群はベースラインの年齢が 1 歳高かったこと、介入後プラセボ群の半数が離脱し、多くが市販のシナカルセト塩酸塩を服用したか、PTX を受けることで ITT 解析の統計学的パワーを減じたことなど、多くの問題点が指摘されている。よって、ITT 解析では結果的にシナカルセト投与の全死亡に対するハザード比が 0.94 (95% 信頼区間 0.85~1.04) と有意な結果にならなかったが、これらの問題点を解決すべく実施した lag-censoring analysis では、0.83 (95% 信頼区間 0.73~0.96) と有意な死亡リスクの低下をみた。この研究では、ITT 解析でも有意にシナカルセト群で心不全の発症が少なかったことが報告されており、シナカルセトによる FGF23 低下作用がこの恩恵をもたらしたのではないかと推察されている。

4. 副甲状腺摘出術 (PTX)

海外から一報あり⁵⁷⁾、PTX 後の長期生命予後への影響は PTX を受けていないマッチングされた患者群に比して 10~15% 良好であることが報告されたが、重要な PTH、Ca、リン値でマッチングされていないなど、問題点も多い論文とも言える。

利益相反自己申告：バイエル薬品 (講演料, 研究費・助成金), 協和発酵キリン (講演料), 中外製薬 (講演料, 寄付講座), 大塚製薬 (奨学金寄付), 旭化成 (奨学金寄付), バクスター (寄付講座)

文献

1. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K, Nakai S, Shigematsu T, Iseki K, Tsubakihara Y; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013; 17(2): 221-228.
2. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T; CKD-MBD Guideline Working Group; Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 2013; 17(3): 247-288.
3. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, Klag MJ, Powe NR. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006; 70(2): 351-357.
4. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, McAllister CJ, Budoff MJ, Salusky IB, Kopple JD. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70(4): 771-780.
5. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, Vasan RS. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167(9): 879-885.
6. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112(17): 2627-2633.
7. Plischke M, Neuhold S, Adlbrecht C, Bielez B, Shayganfar S, Bieglmayer C, Szekeres T, Hörl WH, Strunk G, Vavken P, Pacher R, Hülsmann M. Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(6): 649-656.
8. Jono S, McKee MD, Murray CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth

- muscle cell calcification. *Circ Res* 2000 ; 87(7) : E10-17.
9. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G ; 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* 2006 ; 69(11) : 1945-1953.
 10. Takeda E, Taketani Y, Nashiki K, Nomoto M, Shuto E, Sawada N, Yamamoto H, Isshiki M. A novel function of phosphate-mediated intracellular signal transduction pathways. *Adv Enzyme Regul* 2006 ; 46 : 154-161.
 11. Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, Rustemeyer P, Wittkowski W, Lang D, Pavenstädt H. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis *in vitro*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294(6) : F1381-1387.
 12. Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, Tsujimoto Y, Jono S, Emoto M, Shoji T, Inaba M, Inoue T, Nishizawa Y. Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45(5) : 859-865.
 13. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008 ; 359(6) : 584-592.
 14. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24(9) : 2792-2796.
 15. Isakova T, Xie H, Barchi-Chung A, Vargas G, Sowden N, Houston J, Wahl P, Lundquist A, Epstein M, Smith K, Contreras G, Ortega L, Lenz O, Briones P, Egbert P, Ikizler TA, Jueppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6(11) : 2688-2695.
 16. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutiérrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheim J, Hsu CY, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M ; 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(23) : 2432-2439.
 17. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25(12) : 3983-3989.
 18. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, Chonchol M ; HOST Investigators. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22(10) : 1913-1922.
 19. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, Zhang X, Nessel L, Hamano T, Grunwald JE, Raj DS, Yang W, He J, Lash JP, Go AS, Kusek JW, Feldman H, Wolf M ; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25(2) : 349-360.
 20. Nakano C, Hamano T, Fujii N, Obi Y, Matsui I, Tomida K, Mikami S, Inoue K, Shimomura A, Nagasawa Y, Okada N, Tsubakihara Y, Rakugi H, Isaka Y. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone* 2012 ; 50(6) : 1266-1274.
 21. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease : the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010 ; 152(10) : 640-648.
 22. Dalal M, Sun K, Cappola AR, Ferrucci L, Crasto C, Fried LP, Semba RD. Relationship of serum fibroblast growth factor 23 with cardiovascular disease in older community-dwelling women. *Eur J Endocrinol* 2011 ; 165(5) : 797-803.
 23. Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J* 2011 ; 161(5) : 956-962.
 24. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009 ; 119(19) : 2545-2552.
 25. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121(11) : 4393-4408.
 26. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, Pohl EE, Erben RG. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014 ; 6(6) : 744-759.
 27. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, Eyileten T, Caglar K, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Zoccali C. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 78(7) : 679-685.
 28. Silswal N, Touchberry CD, Daniel DR, McCarthy DL, Zhang S, Andresen J, Stubbs JR, Wacker MJ. FGF23 directly impairs endothelium-dependent vasorelaxation by increasing superoxide levels and reducing nitric oxide bioavailability. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014 ; 307(5) : E426-436.
 29. Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH, Bazzano LA, Xie D, Kretzler M, Nessel L, Hamm LL, Negrea L, Leonard MB, Raj D, Wolf M ; Chronic Renal Insufficiency Cohort. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7(7) : 1155-1162.
 30. Bacchetta J, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Wesseling-Perry K, Gales B, Adams JS, Salusky IB, Hewison M. Fibroblast growth

- factor 23 inhibits extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in human monocytes. *J Bone Miner Res* 2013 ; 28(1) : 46-55.
31. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, Van Wyck D, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19(11) : 2193-2203.
 32. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Piera L, Saito A, Akiba T, Keen ML, Young EW, Port FK. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008 ; 74(5) : 655-663.
 33. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Krediet RT, Dekker FW, Wanner C, Ketteler M, Boeschoten EW, Brandenburg V ; NECOSAD Study Group. Bone alkaline phosphatase and mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6(7) : 1752-1759.
 34. Beddhu S, Ma X, Baird B, Cheung AK, Greene T. Serum alkaline phosphatase and mortality in African Americans with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(11) : 1805-1810.
 35. Kovesdy CP, Ureche V, Lu JL, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of serum alkaline phosphatase in men with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25(9) : 3003-3011.
 36. Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR, Obermayer-Pietsch B, Wirnsberger G, Holzer H, Dobnig H, Malluche HH. Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23(11) : 1850-1858.
 37. Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, Sacks F, Thadhani R, Melamed ML, Wiebe N, Muntner P. Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 2009 ; 120(18) : 1784-1792.
 38. Abramowitz M, Muntner P, Coco M, Southern W, Lotwin I, Hostetter TH, Melamed ML. Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of mortality and hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5(6) : 1064-1071.
 39. Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, Ahmadi N, Luna A, Luna C, Rambod M, Nissenson AR, Budoff MJ, Kalantar-Zadeh K. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(6) : 1106-1114.
 40. Pickkers P, Heemskerck S, Schouten J, Laterre PF, Vincent JL, Beishuizen A, Jorens PG, Spapen H, Bulitta M, Peters WH, van der Hoeven JG. Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury : a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Crit Care* 2012 ; 16(1) : R14.
 41. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival : a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(4) : 1115-1125.
 42. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Inaba M, Fukumoto S, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19(1) : 179-184.
 43. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003 ; 349(5) : 446-456.
 44. Tentori F, Albert JM, Young EW, Blayney MJ, Robinson BM, Pisoni RL, Akiba T, Greenwood RN, Kimata N, Levin NW, Piera LM, Saran R, Wolfe RA, Port FK. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned : findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24(3) : 963-972.
 45. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008 ; 168(4) : 397-403.
 46. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 ; 73(11) : 1296-1302.
 47. Saab G, Bombardier AS, McFarlane SI, Li S, Chen SC, McCullough PA, Whaley-Connell A ; Kidney Early Evaluation Program Investigators. The association of parathyroid hormone with ESRD and pre-ESRD mortality in the Kidney Early Evaluation Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97(12) : 4414-4421.
 48. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20(2) : 388-396.
 49. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, Suzuki H, Kanai G, Nagaoka M, Takahashi H, Hirawa N, Oogushi Y, Miyata T, Kobayashi H, Fukagawa M, Saito A. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57(3) : 422-431.
 50. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, Ling BN, Chasan-Taber S, Dillon MA, Blair AT, Burke SK. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007 ; 72(9) : 1130-1137.
 51. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007 ; 71(5) : 438-441.
 52. 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(3) : 487-493.
 53. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, Allison MA, Asplin J, Smits G, Hoofnagle AN, Kooienga L, Thadhani R, Mannstadt M, Wolf M, Chertow GM. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23(8) : 1407-1415.
 54. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, Chavkin NW, Rahman M, Wahl P, Amaral AP, Hamano T, Master SR, Nessel L, Chai B, Xie D, Kalleem RR, Chen J, Lash

- JP, Kusek JW, Budoff MJ, Giachelli CM, Wolf M ; Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013 ; 83(6) : 1159-1168.
55. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, Nieman K, Liu J, St Peter WL. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010 ; 78(6) : 578-589.
56. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Mix TC, Moe SM, Trotman ML, Wheeler DC, Parfrey PS. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012 ; 367(26) : 2482-2494.
57. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, Sherrard DJ, Stehman-Breen C. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004 ; 66(5) : 2010-2016.