

特集：腎臓病のエンドポイント

早期 CKD のエンドポイント

Surrogate endpoint in patients with early CKD

濱野 高行

Takayuki HAMANO

はじめに

本稿では、推算糸球体濾過量(eGFR)スロープとアルブミン尿/蛋白尿などが早期CKDのエンドポイントとして使えるかどうかを中心に論じたい。しかしながら、この分野に関しては、CKD-Prognosis Consortium(CKD-PC)が現在論文化を図っている段階であり、引用できる文献は現時点においてはきわめて少なく、まだ確定に至っている事象は少ない。National Kidney Foundation/U.S. Food & Drug Administration / European Medicines Agency(NKF/FDA/EMA)が主催するワークショップがワシントンDCで本年3月に開かれ、筆者はそのワークショップに参加する機会を得たので、そこでの議論を踏まえて現状を概説したい。今回のワークショップでは、観察研究、無作為介入研究(RCT)、シミュレーションという3つの状況下でサロゲートエンドポイントの妥当性が検証された。

予後因子とサロゲートエンドポイントの違い

何らかの因子が重要なハードアウトカム(クリニカルエンドポイント)を予測できれば、それは予後因子と呼ばれる。しかしながら、この要件だけでは、その予後因子はサロゲートエンドポイントにはなりえない。ある介入がサロゲートエンドポイントに及ぼす影響によって、その介入がクリニカルエンドポイントに及ぼす影響を予測できるか、という観点こそが重要である。これを精度高く予測できれば、良いサロゲートエンドポイント足りうる。クリニカルエンドポイントの発症機序の pathway が沢山あり、そのうちの1つだけにしか介入薬が介入できないなら、その1つ

の pathway の改善を表わすマーカーは、良いサロゲートエンドポイントとはなりえない。糸球体濾過量(GFR)の低下は腎不全進行の共通の pathway であるが、一方でアルブミン尿は、ある種の腎疾患では進行とともに増えるが、これはすべての腎疾患において、というわけではない。ネフローゼ症候群においては、アルブミン尿の寛解は予後が良好な因子である¹⁾一方、アルブミン尿の少量の低下は予後因子ではない。しかしながら、カルシニューリン阻害薬(CNI)をはじめ、ほとんどの腎疾患治療薬は蛋白尿減少効果を目的に開発もしくは使用されており、GFR自体を改善させる薬剤はほとんどない。

この議論からもわかるように、本来的には、介入の種類によってサロゲートエンドポイントは変えるほうがよいと、腎臓の分野以外ではいわれている。例えば、骨粗鬆症の分野では、骨粗鬆症薬の骨折抑制効果を予測する際に、骨塩量の上昇がサロゲートマーカーとして役立つ骨粗鬆症薬と、選択的エストロゲン受容体修飾薬のラロキシフェンのように役立たない薬剤がある。腎臓分野では、クリニカルエンドポイントを腎代替療法の開始としたときに、すでに妥当性が確認されたサロゲートエンドポイントは、血清Crの倍加や40(30)%のeGFRの低下率である。しかし、RCT²⁾やシミュレーションの結果³⁾からは、30%の低下率は、40%低下率に比べて、type 1エラーが増すことも報告されている(表1)。

良いサロゲートエンドポイントの条件

理想的なサロゲートエンドポイントは以下の条件を満たす必要がある。

- ①生物学的妥当性
- ②疫学データにおける関連の強さと一貫性

表1 腎臓領域のサロゲートエンドポイント

クリニカルエンドポイント	腎代替療法の開始	
妥当性が確認されたサロゲートエンドポイント	血清Crの倍加, 40(30)%のeGFR低下率	膜性腎症におけるネフローゼの(不)完全寛解
候補となっているサロゲートエンドポイント	eGFR スロープ	アルブミン尿の低下

③介入がサロゲートエンドポイントに及ぼす影響で、介入がクリニカルエンドポイントに及ぼす影響を予測できる能力

アルブミン尿/蛋白尿のサロゲートエンドポイントとしての問題点

シスタチンCの測定は標準化がなされつつある一方で、尿アルブミン(AIb)は標準化されておらず、またその有意な変化には intra-individual variability を考慮する必要がある。個人レベルの変化にはいろいろな影響が入るので、何度も計測することで正確度(accuracy)が増す。介入研究では、尿AIbを何度も計測することでaccuracyが高まり、統計学的パワーが高まる。これは介入後のデータだけではなく、ベースラインのデータに関してもそうである。一方で尿Crはよく標準化されている。尿蛋白も多くの測定法があつて、標準化されていない。尿蛋白には circadian rhythm がある。尿Crにはそれほどないものの、結果として尿蛋白/Cr比(PCR)には circadian rhythm があり、この観点から24時間蓄尿が gold standard である。尿AIb/Cr比(ACR)の経過を追いかける場合にも24時間がベストであるが、しかしスポット尿を使うなら第一尿ACRのCoefficient of variationが最も低いので、第一尿が好ましいことも報告された。

次に、アルブミン尿や蛋白尿が前述の良いサロゲートエンドポイントの条件を満たすかを順にみていく。

まず、生物学的妥当性についてである。蛋白尿が近位尿細管障害を招き、ひいては間質の線維化を惹起することは、今まで基礎研究でも明らかにされてきた。しかし、これは蛋白尿の質によるものかもしれない。例えば、微小変化型ネフローゼ症候群の蛋白尿は非常に多いが、これによって腎機能が低下することはない。つまり、単に蛋白尿の「量」をサロゲートエンドポイントにするのは問題であり、蛋白尿の選択性などの「質」も考慮に入れないと意味がない可能性がある。

2番目は疫学研究における一貫性の問題である。たしかに、膜性腎症によるネフローゼ症候群の完全寛解や不完全

寛解は、サロゲートエンドポイントとして使えることは報告されている¹⁾。一方でACE阻害薬のラミプリルとテルミサルタンの併用効果をみたONTARGET研究を例にあげると、併用投与はたしかにACRを低下させたが、Crの倍加と透析導入は逆に多かったという結果であった⁴⁾。つまり、ACRは場合によってはサロゲートマーカーとしての脆弱性を露呈したことになる。

ただ、これらの研究は例外的なものかもしれない、研究の数を増やすと総じて使えるというsystematic reviewも報告されている。CKD-PCによる今までの観察研究を調べた検討では、2年間における30%のアルブミン尿の低下は、透析導入のadjusted riskが0.77倍になることと関連した(論文未発表)。また、介入研究においてもこれを確認する必要がある。彼らの検討では、30 mg/gCr以上のアルブミン尿のときには、介入によるアルブミン尿の低下がクリニカルエンドポイントの改善を予測することが会議で報告された。つまり、アルブミン尿をサロゲートマーカーとして使用するのが適切なのは、アルブミン尿に特徴づけられる腎疾患であり(少なくともACRが30 mg/gCrを超えているほうがよい)、また、介入の臨床的効果がアルブミン尿の低減を介していると考えられる場合である。具体的には、ACR>300 mg/gCrを有する糖尿病性腎臓病か、糸球体腎炎か unspecified etiology の腎疾患に向いている。逆にそうでないときは不適切であり、eGFRの低下を使うべきであろう。また、Nsaid, CNI, Intensive BP control などでもアルブミン尿は減るが、長期の腎保護作用は認められておらず、アルブミン尿はすべての介入に関して使えるサロゲートマーカーとはいえない。おそらくeGFRスロープのほうがrobustな指標であろう。eGFRスロープに影響を与えない薬剤やeGFRが高く緩徐すぎる進行のためスロープを使うことが不適切な場合には、ACRは良い指標となるかもしれない。腎疾患がアルブミン尿に特徴づけられ、介入が蛋白尿の改善を機序にすることでクリニカルエンドポイントを改善しているときには良いサロゲートエンドポイントになる可能性が高い。

eGFR スロープのサロゲートエンドポイントとしての問題点

先述のように、血清 Cr の倍加 (57% の eGFR 低下率に相当) や 40% (30%) eGFR 低下率は、日本人も含めて⁵⁾妥当性が十分に検証されたサロゲートエンドポイントであるが、eGFR スロープはサロゲートエンドポイントとしては今まで候補にすぎなかった。その理由は、そもそも eGFR が必ずしも linear な変化をしていないにもかかわらず無理に線形回帰をすることでスロープを一律に算出する点や、透析導入されやすい症例ほど、心血管イベントによる死亡や透析導入によって結果としてその症例の観察期間が短くなり、欠損値が多くなる informative censoring など多くの問題があるからである。つまり、そのような場合は、スロープの算出の正確性が劣ることになる。しかし、shared parameter model などを使うことで、この問題を解決したうえで、ハードアウトカムとの関連がワークショップでは報告された。

ところで、eGFR スロープを使ううえでは介入直後の急性変化(例えば、ACE 阻害薬や SGLT2 阻害薬投与直後の eGFR 低下)の影響を取り除く必要があり、具体的には以下の方法が考えられる。

- 1) 観察期間を長くしたうえでトータルスロープを計算し、急性変化の影響を相対的に減らす。
- 2) 急性変化の時期の eGFR を採択せずに、それ以降のスロープ(慢性期のスロープ)のみを計算する。
- 3) 急性変化の影響を受けないぐらいの大きな eGFR の変化量をアウトカムにし、それに対する time-to-event analysis を使って surrogacy を調べる。
- 4) 薬剤を途中で止めてからの eGFR スロープを使う (total off-treatment slope)。

1) のトータルスロープに関しては、例えばバルドキシロンメチルのように eGFR の急性変化が大きすぎると使いにくい。そもそもどのぐらいの大きさであれば急性変化と呼んでよいのか、その閾値をみつけるべきという案もワークショップでは出た。急性変化の期間をそもそもどれほどにするのか、また、その eGFR の変化の大きさに関して決まった定義はなく、介入によっても違う。例えば、SPRINT Trial では 1 年ともいわれており、新薬であれば介入してみないとわからない。またスロープを計算するうえでいくつの観測点が必要か、観測のインターバルはどのぐらいが適切か、という非常に厄介な問題もある。

慢性期のスロープに関しては、急性変化が大きい薬剤に

表 2 サロゲートマーカーのヒエラルキー(上ほど robust)

透析導入(ハードアウトカム)
Cr の倍加(eGFR 57% 低下)
GFR の低下 >40%
GFR スロープの低下
GFR の低下 >30%
ACR の減少 >30 ~ 40%

関しては有用かもしれない。腎硬化症、糖尿病性腎臓病では、eGFR スロープがハードアウトカムを反映するという有効性は確認されたが、多発性嚢胞腎、IgA 腎症、膜性腎症、巣状糸球体硬化症、ループス腎炎に関してはデータが不足しており、結論がいまだ得られていない。

eGFR > 60 mL/分/1.73 m² あるいは観察期間が短ければ、透析導入に対する effect size は小さい。例えば 2 群を対象とする介入研究において、eGFR スロープに 5 mL/分/年ほどの大きな差が両群間にあっても、観察期間が 1 年でベースラインの eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 以上であれば、透析導入のハザード比はたかだか 1.5 程度にすぎない。しかし、eGFR > 60 mL/分/1.73 m² の患者では、一定の eGFR になるまでの time-to-event analysis を使えば、腎機能の低下速度が遅いのでかなりの観察期間を要し、eGFR スロープを使ったほうが明らかに統計学的パワーがあがる。eGFR スロープを使う際には最低 2 年の観察期間が必要である。また、活性型ビタミン D など GFR への影響を介さずに Cr 排泄自体に影響を与える薬剤の場合や、サルコペニアが進行する場合は、eGFR 自体の解釈に問題が出てくることは容易に想像できる。

両者のサロゲートエンドポイントを組み合わせる価値

シミュレーションを行うと、eGFR スロープとアルブミン尿の変化を組み合わせると予後予測は改善する。これは特に観察期間が 1 年など短いときに明らかである。観察期間が長いときには eGFR スロープだけでもある程度予測ができ、組み合わせても positive predictive value (PPV) はほとんど改善しない。このことから、短い観察期間のときには eGFR スロープとアルブミン尿の変化を組み合わせたアウトカムを使ったうえで、新しい clinical trial デザインを作ることができるかもしれないことが議論された(表 2)。

おわりに

前述の議論は、あくまで早期CKDのサロゲートエンドポイントの話であることを最後に強調しておきたい。例えば、CKDステージ4や5で効果のある薬剤であれば、これらのエンドポイントを使うメリットはほとんどなく、透析導入というハードエンドポイントを使うべきなのは論を待たない。特に、日本人の透析導入時平均eGFRは5 mL/分/1.72 m² 台であり、米国の10台とは大きな差がある。これが意味することは、日本人では透析導入前のCKDステージ5の時期がそれなりに長く、ステージ4や5だけでも十分な観察期間がとれる。これは日本人の特性ともいえることで、この段階で介入できる薬剤であれば、前述のサロゲートエンドポイントを使うメリットはないことになる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Thompson A, Cattran DC, Blank M, Nachman PH. Complete and partial remission as surrogate end points in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26(12) : 2930-2937.
2. Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, Schmid CH, Tighiouart H, Noubary F, Coresh J, Greene T, Levey AS. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials : a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64(6) : 848-859.
3. Greene T, Teng CC, Inker LA, Redd A, Ying J, Woodward M, Coresh J, Levey AS. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD : a simulation study. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64(6) : 867-879.
4. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X, Teo KK, Yusuf S, Mann JF ; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk : results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011 ; 123(10) : 1098-1107.
5. Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, Shimazaki R, Fukagawa M, Imai E, Coresh J, Hishida A. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2016 ; 90(5) : 1109-1114.