

8 飯田下伊那における新規導入患者のCKD-MBD管理状況と生命予後への影響

健和会病院 情報システム課¹⁾ 下伊那赤十字病院 臨床工学技術課²⁾ 飯田下伊那透析施設連絡協議会³⁾
古町和弘¹⁾³⁾ 村松彩也²⁾³⁾

【背景】

生体のミネラル調節システムにおいて重要な役割を果たしている腎臓の機能低下により、骨や副甲状腺の異常、血管の石灰化等を介して心血管イベントの発生や生命予後に大きな影響を与えることが広く認識され、日本透析医学会のCKD-MBD（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は生命予後の改善を指標として作成された¹⁾。ガイドラインでは透析患者の血清リン濃度、カルシウム濃度、血清PTH濃度の管理指針が明確に示されており臨床で活用されている。CKD-MBD指標と生命予後の関連について日本透析医学会統計調査委員会が行った検討では、導入後1年以内の患者においても血清リン濃度とカルシウム濃度は予後規定因子であることが報告されている²⁾。本研究では飯田下伊那の新規導入患者を対象としてCKD-MBD指標の経年的推移から、当地区における管理状況を明らかにし、併せて生命予後についての検討を行うことを目的とした。

【対象】

飯田下伊那透析施設連絡協議会のデータベースに登録された慢性透析患者から新規導入患者として367人を抽出した。2015年から2020年に新規導入となり、各年末時点において透析治療を受けていた患者を新規導入患者と定義した。患者基本情報、検査値は同年末に収集されたものを使用した。血清リン濃度、補正カルシウム濃度、インタ

クトPTH濃度および既往症のデータ欠損、治療方法が腹膜透析であった77人を除外した290人を本研究の解析対象者とした（図1）。

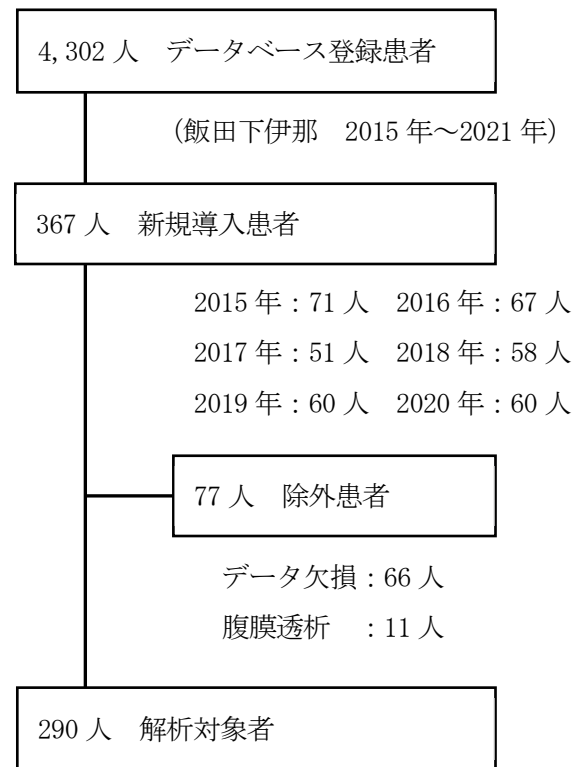


図1 解析対象者の抽出

【方法】

- 2015年～2020年のCKD-MBD指標の経年的推移
血清リン濃度は $<3.5\text{mg/dL}$ 、 $3.5\text{--}6.0\text{mg/dL}$ 、 $\geq 6.01\text{mg/dL}$ 、補正カルシウム濃度は $<8.4\text{mg/dL}$ 、 $8.4\text{--}10.0\text{mg/dL}$ 、 $\geq 10.01\text{mg/dL}$ 、インタクトPTH濃度は $<60\text{pg/mL}$ 、 $60\text{--}240\text{pg/mL}$ 、 $\geq 241\text{pg/mL}$ にそれぞれ層別化し、割合の検定にはCochran-Armitage 傾向検定を用いた。

問合せ先：古町和弘 〒395-8522

飯田市鼎中平1936 健和会病院情報システム課 (TEL 0265-23-3116)

2. 新規導入患者の生命予後とCKD-MBD指標の関連
 観察期間を2016年1月から2021年12月までとしKaplan-Meire法による生存時間分析をおこなった。エンドポイントは心血管関連死亡とし、それぞれの対照群を血清リン濃度3.5-6.0mg/dL、補正カルシウム濃度8.4-10.0mg/dL、インタクトPTH濃度60-240pg/mLとして比較をおこなった。検定方法はWilcoxon検定を採用しBonferroniの方法により多重比較を実施した。

本研究の実施計画書は飯田下伊那透析施設連絡協議会事務局を置く健和会病院倫理委員会で審査され承認を得た(承認番号:2022004 2022年7月19日)。またデータベースの二次利用および長野県透析研究会への報告について第35会飯田下伊那透析施設連絡協議会(2022年8月開催)において参加施設の同意を得たのちに実施した。

【結果】

対象者の背景を表1に示す。平均年齢は72.0±11.8歳、女性は30.7%であり、導入原疾患としての糖尿病性腎症は42.1%であった。導入後6ヶ月未満であった患者は135人(46.6%)、6ヶ月以上の患者は155人(53.4%)であった。血清リン濃度の平均値は5.4±1.4mg/dL、補正カルシウム濃度は8.93±1.00mg/dL、インタクトPTH濃度は153.5±128.0pg/mLであった。

CKD-MBD指標の2015年から2020年の推移を表2に示す。血清リン濃度が<3.5mg/dLであった患者割合は、2015年は8.2%、2016年は7.7%、2017年は2.6%、2018年は11.1%、2019年は7.7%、2020年は0%であった(p=0.274)。3.5-6.0mg/dLであった患者割合は69.4%、62.5%、61.5%、66.7%、73.1%、67.3%(p=0.615)、≥6.01mg/dLであった患者割合は22.4%、30.4%、35.9%、22.2%、19.2%、32.7%(p=0.951)であった。血清カルシウム濃度が<8.4mg/dLであった患者割合

表1 解析対象者の背景

n		290	
年齢	歳	72.0	± 11.8
男性	人(%)	201	(69.3)
原疾患			
糖尿病性腎症	人(%)	122	(42.1)
慢性糸球体腎炎	人(%)	53	(18.3)
腎硬化症	人(%)	44	(15.2)
その他	人(%)	71	(24.5)
既往歴			
心疾患	人(%)	43	(14.8)
脳血管障害	人(%)	69	(23.8)
大腿骨骨折	人(%)	7	(24.1)
降圧薬内服	人(%)	205	(70.7)
喫煙習慣	人(%)	19	(6.6)
≥導入6カ月	人(%)	155	(53.4)
体重	kg	56.5	± 12.3
BMI	kg/m ²	22.1	± 3.8
UN	mg/dL	58.6	± 15.8
Cre	mg/dL	7.66	± 2.59
Alb	d/dL	3.37	± 0.51
CRP	mg/dL	0.69	± 2.56
Hb	g/dL	10.7	± 1.6
T-Cho	mg/dL	157.0	± 35.6
Kt/V sp		1.31	± 0.34
%CGR	%	65.1	± 30.2
nPCR	g/kg/d	0.78	± 0.18
P	mg/dL	5.4	± 1.4
cCa	mg/dL	8.93	± 1.00
i-PTH	pg/mL	153.5	± 128.0

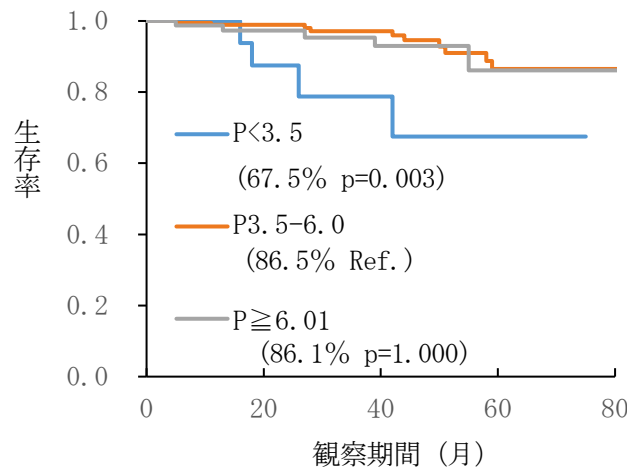
は2015年は10.2%、2016年は32.1%、2017年は0%、2018年は8.9%、2019年は21.2%、2020年は22.4%であった(p=0.528)。

表2 CKD-MBD 指標の推移

		2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	p値
n		71人	67人	51人	58人	60人	60人	
P	≥6.01	22.4%	30.4%	35.9%	22.2%	19.2%	32.7%	0.951
	3.5-6.0	69.4%	62.5%	61.5%	66.7%	73.1%	67.3%	0.615
	<3.5	8.2%	7.7%	2.6%	11.1%	7.7%	0.0%	0.274
cCa	≥10.01	4.1%	1.8%	12.8%	8.9%	9.6%	6.1%	0.274
	8.4-10.0	85.7%	66.1%	87.2%	82.2%	69.2%	71.4%	0.228
	<8.4	10.2%	32.1%	0.0%	8.9%	21.2%	22.4%	0.528
i-	≥241	26.5%	23.2%	25.6%	17.8%	19.2%	12.2%	0.062
PTH	60-240	44.9%	53.6%	41.0%	57.8%	61.5%	73.5%	0.002
	<60	28.6%	23.2%	33.3%	24.4%	19.2%	14.3%	0.076

8.4-10.0mg/dL であった患者割合は 85.7%、66.1%、87.2%、82.2%、69.2%、71.4% (p=0.228) であり、≥10.01mg/dL であった患者割合は 4.1%、1.8%、12.8%、8.9%、9.6%、6.1% (p=0.274) であった。インタクトPTH濃度が<60pg/mL であった患者割合は、2015年は28.6%、2016年は23.2%、2017年は33.3%、2018年は24.4%、2019年は19.2%、2020年は14.3%であった (p=0.076)。60-240pg/mL であった患者割合は 44.9%、53.6%、41.0%、57.8%、61.5%、73.5%であり増加傾向がみられた (p=0.002)。≥241 pg/mL であった患者割合は 26.5%、23.2%、25.6%、17.8%、19.2%、12.2% (p=0.062) であった。

解析対象者の予後を追跡した結果、平均観察期間は37.6ヶ月であった。期間内の死亡は20人であり、死亡率は22.0/1000人年(95%CI:14.2-34.0)であった。新規導入患者の血清リン濃度と生命予後は、3群間に有意差がみられた (Wilcoxon 検定 p=0.006)。3.5-6.0mg/dL 群の生存率が86.5%であったのに対し、<3.5mg/dL 群は67.5% (調整p値



(n) 290 215 128 63 29

図2 血清リン濃度と生存率

=0.003)、≥6.0mg/dL 群は86.1% (調整p値=1.000) であった (図2)。

補正カルシウム濃度と生命予後は3群間に有意差がみられた (Wilcoxon 検定 p=0.008)。8.4-10.0mg/dL 群の生存率が82.3%であったのに対し、<8.4mg/dL 群は97.7% (調整p値=1.000)、≥

10.01mg/dL 群は 81.6% (調整 p 値=0.018) であった (図 3)。

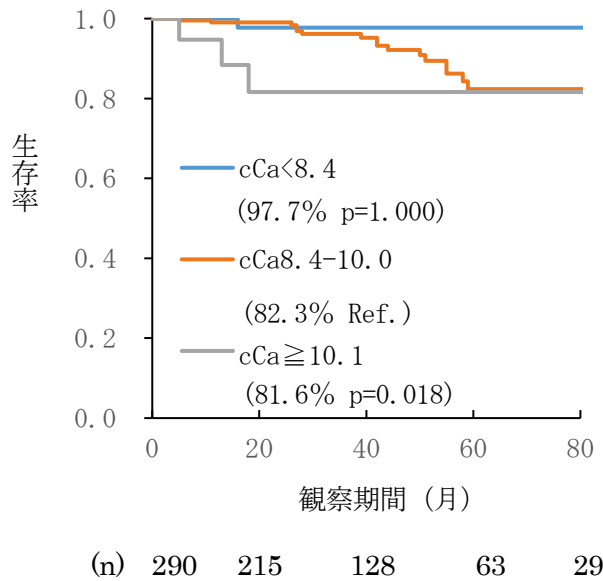


図 3 補正カルシウム濃度と生存率

インタクト PTH 濃度は 3 群間に有意差はなく (Wilcoxon 検定 p=0.733)、60-240pg/mL 群の生存率が 81.0%であったのに対し <60pg/mL 群は 88.3% (調整 p 値=1.000)、≥240pg/mL 群は 90.4% (調整 p 値=1.000) であった (図 4)。

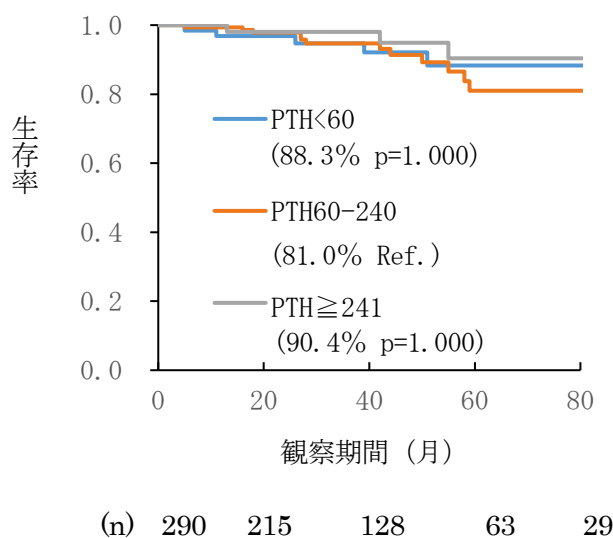


図 4 インタクト PTH 濃度と生存率

【考察】

日本透析医学会の統計資料によれば、CKD-MBD 指標の濃度別分布について全透析患者と新規導入患者を比較した場合、血清リン濃度以外の補正カルシウム濃度とインタクト PTH 濃度に違いがみられている。補正カルシウム濃度が 8.4mg/dL 未満の患者割合は全透析患者に比べ新規導入患者で高く、10.01mg/dL 以上の患者割合は低い傾向にある。またインタクト PTH 濃度が 241 pg/mL 以上の患者割合は全透析患者に比べ新規導入患者に高い傾向がみられている³⁾。新規導入患者の CKD-MBD 指標は CKD 保存期からの管理状況や透析導入後の経過の影響を受けると考えられるが^{4,5)}、全透析患者とは異なる特徴がみられる。今回はこれらの背景をふまえて飯田下伊那の新規導入患者のデータから CKD-MBD 指標の経年的推移と生命予後について検討した。

解析対象者の血清リン濃度、補正カルシウム濃度、インタクト PTH 濃度の平均値はいずれも診療ガイドラインの管理目標値の範囲内であった。2015 年から 2020 年までの 6 年間に、血清リン濃度の管理目標値である 3.5-6.0mg/dL を満たす患者割合は 60~70%前後で推移し、補正カルシウム濃度の管理目標値である 8.4-10.0mg/dL を満たす患者割合は 60~80%前後で推移していた。すべての透析患者を対象とした日本透析医学会統計調査委員会の報告では、血清リン濃度が管理目標値内にある患者割合に明らかな変化はなく 60%台で推移しており、補正カルシウム濃度が管理目標値内にある割合は 70~80%台で推移していた。またインタクト PTH 濃度が管理目標値内にある割合は 60%前後で推移し上昇傾向がみられたとしている⁶⁾。本研究では症例数の少ない新規導入患者を対象としているため、調査年により患者割合にばらつきがみられたが、血清リン濃度と補正カルシウム濃度の管理状況については概ね全国統計と同様

の結果であり、インタクトPTH濃度が管理目標値を満たす患者割合には有意な増加傾向がみとめられた。インタクトPTH濃度の管理は適切な透析処方に加え、食事療法やリン吸着薬による血清リン濃度の管理、血清カルシウム濃度の維持、ビタミンD受容体作動薬やCa受容体作動薬による薬物療法が挙げられる⁷⁾。Ca受容体作動薬は経口薬と静注薬が使用でき、より確実かつ効果的な投与が可能となり、良好なPTHの減少効果やポリファーマシー症例の負担軽減、治療抵抗性の症例への有効性が期待されている⁸⁾。透析導入期のPTH管理においても早期から適切な介入が可能となったことで管理目標値を満たす患者割合の増加につながったと推察された。

日本透析医学会が行ったCKD-MBDと生命予後に関する解析によれば、血清リン濃度とインタクトPTH濃度は高値に加え低値でも全死亡リスクの上昇がみとめられている。補正カルシウム濃度は直線的にリスクが上昇することから、管理目標値内であってもできるだけ低く保つほうが生命予後を改善する可能性があると考えられ、導入患者を対象とした解析においても同様の結果が示されている^{2,9,10)}。本研究では新規導入患者の心血管イベントによる死亡について生存時間分析をおこなった結果、インタクトPTH濃度では違いはみられず、血清リン濃度<3.5mg/dL未満群および補正カルシウム濃度 ≥ 10.01 mg/dL群は予後不良であった。血清リン濃度<3.5mg/dL未満群は導入後1年以上が経過した時点から生存率の低下がみられたことから中長期的な生命予後への影響がうかがわれ、補正カルシウム濃度 ≥ 10.01 mg/dL群は導入後、比較的早期に生存率が低下する傾向がみられたことから、短期的な生命予後への影響がうかがわれた。新規導入患者を対象とした先行研究では、導入後に血清リン濃度が低下した場合と血清カルシウム濃度が上昇した場合、有意に全死亡リスク

が増加したと報告している⁵⁾。その背景には低栄養、残存腎機能や併用薬剤の有無など種々の要因が関与していると考えられている。今後さらに詳細に検討するためには新規導入患者の年齢や透析条件、併存疾患を含め検討を行う必要があると考えられた。

【結語】

飯田下伊那の新規導入患者のCKD-MBD管理状況は概ね良好に推移していると推察された。新規導入患者の血清リン濃度と補正カルシウム濃度高値は予後不良であり、適切な介入が必要であると考えられた。

利益相反：開示すべきCOIなし

【参考文献】

- 1) 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ガイドライン. 透析会誌 45(4): 301-356, 2012
- 2) 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況(2008年12月31日現在). <https://docs.jsdt.or.jp/>
- 3) 日本透析医学会. WADDA system Ver2.1、<https://member.jsdt.jp/member/statistics>
- 4) 濱野高行. CKD-MBDの概念と生命予後. 日腎会誌 60(2): 101-105, 2018
- 5) ML Melamed, JA Eustace, L Plantinga, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study. *Kidney Int* 70: 351-357, 2006
- 6) 新田孝作. 政金生人. 中元秀友. わが国の慢性透析療法の現況(2019年12月31日現在). 透析会誌 53(12): 579-632, 2020
- 7) 駒場大峰. PTHの管理. 日腎会誌 60(2): 120-125, 2018

- 8) 溝渕正英, 斎藤友広. カルシウム感知受容体作動薬.
腎と透析 2020; vol188 No1: 68-71
- 9) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum
Phosphate and Calcium Should Be Primarily and
Consistently Controlled in Prevalent
Hemodialysis Patient. Ther Apher Dial 17 (2) :
221-228, 2013
- 10) 木全直樹, 若山慈恵. CKD-MBD の疫学(2)生命予
後との関係. 臨床透析 vol136 No4: 369-374, 2020