

論文要約

論文題名

Target phosphate and calcium levels in patients undergoing hemodialysis: a post-hoc analysis of the LANDMARK study

(血液透析患者における血清リン濃度と血清カルシウム濃度の目標値 - LANDMARK 試験より)

掲載雑誌名

Clinical and Experimental Nephrology

doi: 10.1007/s10157-022-02288-9. Online ahead of print.

2022年 掲載

医学研究科病理系薬理学(臨床薬理学分野)専攻 博士課程 吉田 輝龍

論文要約

【背景・目的】Chronic kidney disease (CKD) - Mineral and Bone Disorder (MBD)は透析患者の血管石灰化に強く影響する因子である¹。リン (P) とカルシウム (Ca) に関して複数の観察研究²⁻⁴が報告されており、2012年の日本のガイドライン⁵ではP 3.5 - 6.0 mg/dL、補正Ca (ACa) 8.4 - 10.0 mg/dLを目標値に、2017年のKidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)のガイドライン⁶ではPは正常範囲に下げ、高Ca血症を避けるように推奨している。近年、Caの負荷なくPや副甲状腺ホルモン (PTH) をコントロールできる新規薬剤、すなわちCa非含有P吸着薬やカルシミメティクスが臨床応用されてきており、PとCaの目標値は再検討される必要がある。我々は、LANDMARK試験⁷のデータセットを用い、心血管イベント予防のための最適なPとCaの範囲を検討した。

【方法】LANDMARK試験は炭酸カルシウムと炭酸ランタンの心血管イベント予防効果の比較を目的とした、オープン、盲検エンドポイントのランダム化比較試験であり、2011年 - 2018年にかけて日本の他施設で行われた⁷。倫理委員会で承認され、全ての患者より同意を取得され、ヘルシンキ宣言に沿って行われた。二次性副甲状腺機能が良好にコントロールされた、心血管イベントリスクファクター (65歳以上、閉経後、糖尿病) を1つ以上もつ高P血症の透析患者が対象で、2374人がエントリーした。2135人が最大解析対象集団に含まれ、本研究でも解析対象とした。一次アウトカムは心血管イベントとし、LANDMARK試験同様、心血管死 (心筋梗塞・

脳梗塞・脳出血・原因不明の突然死)、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、非致死性脳卒中(脳梗塞・脳出血・一過性脳虚血発作)、入院を要する心不全、入院を要する心室性不整脈の複合アウトカムと定義した⁷。二次アウトカムは総死亡とした。期間中の P と ACa を時間依存性共変量とした COX 比例ハザードモデルで検討し、ハザード比(HR)と 95%信頼区間(95%CI)を算出した。HR は年齢、性別、透析歴、喫煙、糖尿病、血液検査(アルブミン、ヘモグロビン、血小板、P または ACa、intact-PTH、カリウム、Kt/V)、処方の有無(炭酸カルシウム、ビタミン D 製剤、シナカルセト、スタチン、レニン-アンギオテンシン系阻害薬)で調整した。P と ACa に対する HR の曲線を、最小点を 1.0 となるように描き、その 95%CI が 1.0 を跨いだ P と ACa の値をカットオフとし、グループ分け解析を行った。解析には R を使用し、p 値は 0.05 とした。また、Ca のアルブミン補正は Payne の式で行った⁸。

【結果】 2135 人のベースラインのデータは年齢中央値 69 歳、女性 40.5%、透析歴中央値 4.7 年、糖尿病 56.1%であった。観察期間の中央値は 3.16 年(四分位範囲 2.47-3.86)であり、観察期間中、心血管イベントは 281 人(13.2%)に起こり、307 人(14.4%)が死亡した。P と ACa に対する心血管イベントの HR の曲線は U 字となり、P 4.7 mg/dL、ACa 8.5 mg/dL で HR は最小点をとった。HR の下側 95%CI が 1.0 を跨ぐのは、 $P < 3.5$ mg/dL、 $P \geq 5.5$ mg/dL、 $ACa \geq 9.1$ mg/dL の範囲であり、それらの濃度を用いてグループ分け解析を行った。心血管イベントでは、 $P < 3.5$ mg/dL 群と $P \geq 5.5$ mg/dL 群の HR は $P 3.5-5.5$ mg/dL 群と同等であり(HR それぞれ 1.41 [95% CI 0.91-2.19; $P = 0.124$], 1.10 [95% CI 0.84-1.43; $P = 0.479$]), $ACa \geq 9.1$ mg/dL 群は $ACa < 9.1$ mg/dL 群に比べ、HR が高かった(1.30 [95% CI 1.00-1.68; $P = 0.046$])。全死亡でも同様に HR 曲線の下側 95%CI が 1.0 を跨いだ範囲を高リスク群と予想しグループ分け解析を行ったところ、 $P < 3.6$ mg/dL 群は $P 3.6-5.3$ mg/dL 群に比べ HR が高く(1.76 [95% CI 1.25-2.48; $P = 0.001$]), $P \geq 5.3$ mg/dL 群と $P 3.6-5.3$ mg/dL 群(HR 1.23 [95% CI 0.95-1.60; $P = 0.121$]), $ACa \geq 9.1$ mg/dL 群と $ACa < 9.1$ mg/dL 群(HR 1.14 [95% CI 0.89-1.45; $P = 0.309$])では、有意差はなかった。

【考察】 本研究の結果からは、 $ACa \geq 9.1$ mg/dL では心血管イベントのリスクが高く、 $P < 3.6$ mg/dL では死亡のリスクが高いことが示唆された。しかし、低 P 血症の結果に関しては、低栄養が影響していることは否定できない。本研究の制限事項として、イベント数が少なく検出力が不足していた可能性があることが挙げられる。また本研究の結果が、二次性副

甲状腺機能亢進症が良好にコントロールされた日本人透析患者以外に適応するかは不明である。本研究の結論として、厳格な Ca のコントロールは心血管イベント予防に寄与する可能性がある。

【参考文献】

1. Qunibi WY, Nolan CA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century-old phenomenon. *Kidney Int Suppl.* 2002; 82:S73-80.
2. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008; 52:519-30.
3. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:1948-55.
4. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30:1542-51.
5. 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; 17:221-8.
6. Kidney disease: improving global outcomes CKD-MBD KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2011; 7:1-59:2017.
7. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate vs calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: the LANDMARK randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325:1946-54.
8. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J.* 1973; 4:643-6.

【倫理審査委員会】

承認番号：21-059-B

【利益相反(COI)】

本研究において、水上拓也は Zeon Medical Inc. より指導料、Boston Scientific より研究費、Abbott Vascular、Cathworks、Boston Scientific より講演料の授与がある。深川雅史はバイエル薬品、協和キリン、キッセイ薬品工業、小野薬品工業、三和科学研究所より講演料、協和キリン、中外製薬、鳥居薬品より研究費の授与がある。秋澤忠男はバイエル薬品、アステラス製薬、協和キリン、キッセイ薬品工業、小野薬品工業、扶桑薬品工業、鳥居薬品より指導料と講演料、GlaxoSmithKline、JT、ニプロ、大塚製薬、三和科学研究所より指導料、中外製薬、田辺三菱製薬より講演料の授与がある。緒方浩顕はバイエル薬品、協和キリン、鳥居薬品、大塚製薬、キッセイ薬品工業、田辺三菱製薬、住友ファーマ、第一三共、興和、小野薬品工業より講演料、鳥居薬品、小野薬品工業より研究費、YL バイオロジクスより指導料の授与がある。内田直樹はトーアエイヨー、Meiji Seika ファルマ、AstraZeneca、第一三共、エーザイ、三和科学研究所、キョーリン製薬、サノフィ、NapaJen Pharma、ジーシー昭和薬品、伊藤ライフサイエンス、高田製薬、エウセス製薬より指導料、トーアエイヨー、Meiji Seika ファルマ、AstraZeneca、第一三共、NapaJen Pharma より講演料の授与がある。その他の著者には開示すべき利益相反はない。