

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461257

研究課題名(和文)透析患者の診療内容、バイオマーカーと予後に関する大規模観察研究の計画

研究課題名(英文) Large-scale observational study of hemodialysis patients designed to evaluate associations between practice patterns, biomarkers, and clinical outcomes

研究代表者

深川 雅史 (FUKAGAWA, Masafumi)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：00211516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：計2,292名の透析患者を対象とした後向きコホート研究では、高リン血症を有する患者において炭酸ランタンの使用が生命予後を改善する可能性が示された。一方、良好な血糖管理やレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用に関しては、生命予後との有意な関連性は見出されなかった。前向きコホート研究には654名の透析患者が参加し、3年間の観察を完遂した。FGF23の中央値は1,878 pg/ml、分泌型Klothoの平均値は377 pg/mlであった。今後、FGF23や分泌型Klothoを含む患者データが生命予後や心血管イベントに及ぼす影響を検討する予定である。

研究成果の概要(英文)：In a retrospective cohort study of 2,292 hemodialysis patients, treatment with lanthanum was independently associated with a significant survival benefit in hemodialysis patients with inadequately controlled hyperphosphatemia. We found no significant associations of better glycemic control or use of inhibitors of renin-angiotensin system with improved survival. We also performed a prospective cohort study: a total of 654 hemodialysis patients were recruited and were prospectively followed for 3 years. Baseline median FGF23 levels and mean soluble Klotho levels were 1,878 pg/ml and 377 pg/ml, respectively. We will evaluate associations of FGF23 levels, soluble Klotho levels, and other patient characteristics with mortality and cardiovascular events.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 血液透析 生命予後 大規模観察研究

#### 1. 研究開始当初の背景

日本は世界で最も良質な透析医療を提供していることが示されており、この分野で世界をリードすべき立場にある。しかし、透析患者の予後改善につながる診療内容や治療選択の解明に関する研究成果は、わが国は欧米諸国に大きく遅れている。近年、日本透析医学会の統計調査データの有効利用により、わが国におけるエビデンスが発表されつつあるものの、調査は年に1度実施されるのみであり、その調査内容もシンプルなものに制限されることから、解析可能な研究課題は大きく制限されている。

このため、わが国の透析患者におけるエビデンスは不十分な状況が継続しており、日本の透析患者に関するガイドラインの多くは、海外の臨床研究で得られた知見に基づいている。しかし日本の透析患者集団において、欧米での知見がそのまま当てはまるかどうかは明らかではない。このような背景から、わが国独自で臨床研究を行い、欧米の知見を再検証することが切望されていた。

#### 2. 研究の目的

本研究では、カルテ調査による後向き研究と、血清を保存する前向き研究の2つのコホートを設定する。

後向き研究では、透析患者の予後の改善、患者利益に繋がる診療パターンを同定することを目的とする。前向き研究では分泌型Klothoなど新規バイオマーカーの臨床応用の可能性を検討することを目的とする。

#### 3. 研究の方法

##### 〔後向き研究〕

2008年末に研究協力施設において維持血液透析を受けていた患者2,292名を対象に、患者背景、併存疾患、検査値、診療内容が、死亡や入院をはじめとするアウトカムに及ぼす影響を解析した。解析を行うためのデータは、既存のカルテ記載資料から抽出した。観察期間は2011年末までとした。

本研究は、東海大学医学部附属病院に設置された臨床研究審査委員会による承認を受けた。過去の受診患者が対象であり、対象者個人から同意を得ることが困難であるため、ポスターの公示により広報を行った。

##### 〔前向き研究〕

2012年8月末に研究協力施設において維持血液透析を受けていた患者654名を対象に、観察開始時点において血清を採取・保存し、種々のバイオマーカーが患者管理や予後に及ぼす影響を解析した。観察期間は2015年8月末までとした。

本研究は、東海大学医学部附属病院に設置された臨床研究審査委員会による承認を受け、患者からは書面での同意を得た。血清は凍結し長期間保存できる体制をとった。

#### 4. 研究成果

##### 〔後向き研究〕

観察開始時の患者背景は、平均年齢64.9歳、男性63.7%、糖尿病性腎症35.3%、透析歴の中央値68ヶ月であった。日本透析学会の統計調査の報告に近い結果であり、わが国の透析患者の代表的なサンプル集団であると考えられた。

##### (1) 炭酸ランタンの処方と生命予後

観察期間中、炭酸ランタンの市販開始後、666名に炭酸ランタンが開始された。傾向スコアマッチングを用いて患者背景を調整し、炭酸ランタン使用群と非使用群の生命予後を比較したところ、炭酸ランタンの使用が死亡リスクの低下に関連する傾向が観察されたものの、統計学的に有意ではなかった(ハザード比0.71; 95%信頼区間0.47-1.09;  $P=0.1$ )。しかし、血清リン値で層別化すると、この値が6.0 mg/dlを超える症例では、統計学的に有意な生命予後の改善が観察された(ハザード比0.52; 95%信頼区間0.28-0.95;  $P=0.03$ )。さらに層別化のカットポイントが結果に及ぼす影響を検討すると、血清リン値が高い集団をより選択的に解析対象とするほど、炭酸ランタン処方に伴う生命予後の改善がより明瞭に認められることが確認された。従来治療で十分なリン管理が得られていない症例ほど、炭酸ランタンによる恩恵が有意に出るという結果であり、合理的な結果であると考えられた。

##### (2) HbA1c と生命予後

全患者2,292名のうち、糖尿病を有しHbA1cと治療内容のデータがある869名を対象に観察開始6ヶ月間の平均HbA1c、治療内容(インスリン vs 経口血糖降下薬)が3年間の観察期間中における生命予後に及ぼす影響を検討した。

HbA1cの中央値は5.9%で全体的に良好な血糖管理が得られていた。糖尿病を有する患者の死亡リスクは有意に上昇していた(ハザード比1.63; 95%信頼区間1.30-2.03;  $P<0.001$ )。しかし四分位の間に生命予後に関して有意な差は認められなかった( $P=0.6$ )。治療内容に関しても、インスリン群(194名)と経口血糖降下薬群(142名)に有意な死亡リスクの差は認められなかった( $P=0.23$ )。

透析導入後は血糖管理を行っても生命予後の改善を得ることが難しい現状が明らかとなった。

##### (3) RAS 阻害薬の使用と生命予後

全患者2,292名のうち、何らかの降圧薬が投与されていた1,465名を対象とした。観察開始時点でRAS阻害薬が処方されていた患者と処方されていなかった患者の3年間の観察期間中における生命予後を比較した。

RAS阻害薬は解析対象の73.9%に処方されていた。単変量解析の結果、RAS阻害薬の

使用は死亡リスクの低下に有意に関連していた (ハザード比 0.73; 95% CI 0.54-1.00;  $P < 0.05$ )。しかしこの関連性は、年齢、性別、原疾患、透析歴、心血管疾患の既往、透析効率、栄養状態で補正すると統計学的に有意とはならなかった (ハザード比 0.85; 95% CI 0.62-1.17;  $P = 0.2$ )。

RAS 阻害薬の使用が透析患者の生命予後の改善につながるかどうか、さらなる検証が必要と考えられた。

#### (4) 血清 Na 濃度と生命予後

透析患者において血清 Na 濃度の低下は死亡リスクに関連することが報告されている。しかし、この関連性が、Na 摂取量、水摂取量、透析液 Na 濃度のいずれの影響を受けたものかは明らかでない。そこで全患者 2,292 名のうち、血清 Na 濃度のデータが利用可能な 1,948 名を対象に低 Na 血症と生命予後の関連を解析した。

参加施設の透析液 Na 濃度はすべて 140 mEq/l であった。観察集団において、血清 Na 濃度が低いほど、透析歴が短く、糖尿病性腎症が多く、透析間の体重増加が多い傾向にあった ( $P < 0.001$ )。生命予後との解析では、第 1 五分位 (血清 Na 濃度  $< 137$  mEq/l) の群は他の群と比較し、有意に死亡率が高かった ( $P = 0.002$ )。この結果は Cox 比例ハザード分析により段階的に多変量解析を行っても統計学的に有意であった (ハザード比 1.53; 95% CI 1.15-2.02)。また糖尿病を有しない患者、あるいは HbA1c  $< 6.0\%$  の患者に限定した解析でも、本解析と同様の結果が得られた。さらに低 Na 血症と生命予後の関連性は、透析間の体重増加を含むさまざまな要因での層別解析においても、一貫した傾向が観察された。

透析液 Na 濃度が均一な集団においても、低 Na 血症と死亡リスクに独立した関連性が認められた。血清 Na 濃度を高く維持するような診療行為が実際に予後の改善につながるかどうか、今後検証が必要と考えられた。

#### (5) 2008 年版腎性貧血治療ガイドライン発表後の鉄代謝と貧血管理の推移

全患者 2,292 名のうち、2010 年末まで生存した 1,941 名を対象とした。2 年の観察期間における鉄代謝と貧血管理の推移を解析し、2008 年版腎性貧血治療ガイドラインが及ぼした影響を検討した。

観察期間中、Hb 値は  $10.3 \pm 1.0$  mg/dl から  $10.5 \pm 1.1$  mg/dl へと僅かな上昇を認めた ( $P < 0.001$ )。鉄飽和率、フェリチン値は経時的な低下傾向を認めた ( $P < 0.001$ )。ESA 製剤の使用頻度は変化なかったが、平均使用量は 10% 増加した ( $P < 0.001$ )。

ガイドライン発表後、鉄過剰の頻度が低下した一方、貧血管理のために ESA 製剤の使用量が増加した現状が明らかとなった。現行の貧血管理が生命予後の改善につながるか

どうか、さらなる検証と考えられた。

#### 〔前向き研究〕

観察開始時の患者背景は、平均年齢 65.6 歳、男性 67.0%、糖尿病性腎症 32.7%、透析歴の中央値 75 ヶ月であった。日本透析学会の統計調査の報告に近い結果であり、わが国の透析患者の代表的なサンプル集団であると考えられた。

特殊検査に関しては、FGF23 の中央値 1878 pg/ml、分泌型 Klotho の平均値 377 pg/ml であった。観察開始時点においては、FGF23 高値であるほど、血清 Ca 値、血清 P 値、intact PTH が高い傾向が観察された。FGF23 と分泌型 Klotho に有意な関連性は見られなかった。現在、3 年間のアウトカム調査を集計中であり、今後、FGF23 や分泌型 Klotho を含む患者データが生命予後や心血管イベントに及ぼす影響を検討する予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### 〔雑誌論文〕(計 9 件)

Akizawa T, Kurita N, Mizobuchi M, Fukagawa M, Onishi Y, Yamaguchi T, Ellis AR, Fukuma S, Alan Brookhart M, Hasegawa T, Kurokawa K, Fukuhara S. PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep.* 2016; 6: 19612. doi: 10.1038/srep19612 査読有  
Yokoyama K, Kurita N, Fukuma S, Akizawa T, Fukagawa M, Onishi Y, Kurokawa K, Fukuhara S. Frequent monitoring of mineral metabolism in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: associations with achievement of treatment goals and with adjustments in therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2016, in press. doi: 10.1093/ndt/gfw020 査読有  
Kurita N, Akizawa T, Fukagawa M, Onishi Y, Kurokawa K, Fukuhara S. Contribution of dysregulated serum magnesium to mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a 3-year cohort study. *Clin Kidney J.* 2015; 8(6): 744-752. doi: 10.1093/ckj/sfv097 査読有  
Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, Fukuma S, Akizawa T, Fukagawa M, Kazama JJ, Narita I, Fukuhara S. Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0122691. doi:

10.1371/journal.pone.0122691 査読有  
Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015; 88(2): 350-359. doi: 10.1038/ki.2015.72 査読有  
Tentori F, Wang M, Bieber BA, Karaboyas A, Li Y, Jacobson SH, Andreucci VE, Fukagawa M, Frimat L, Mendelssohn DC, Port FK, Pisoni RL, Robinson BM. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(1): 98-109. doi: 10.2215/CJN.12941213 査読有  
Komaba H, Kakuta T, Suzuki H, Hida M, Suga T, Fukagawa M. Survival advantage of lanthanum carbonate for hemodialysis patients with uncontrolled hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(1): 107-114. doi: 10.1093/ndt/gfu335 査読有  
Kato A, Kido R, Onishi Y, Kurita N, Fukagawa M, Akizawa T, Fukuhara S. Association of serum bicarbonate with bone fractures in hemodialysis patients: the mineral and bone disorder outcomes study for Japanese CKD stage 5D patients (MBD-5D). *Nephron Clin Pract.* 2014; 128(1-2): 79-87. doi: 10.1159/000365089 査読有  
Fukagawa M, Kido R, Komaba H, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Kurita N, Fukuma S, Akizawa T, Fukuhara S. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(6): 979-987. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.011 査読有

〔学会発表〕(計6件)

Fukagawa M. Outcome of CKD-MBD: pathophysiology and management. 53rd ERA-EDTA Congress, May 23, 2016, Vienna (Austria)  
Komaba H, Wang M, Taniguchi M, Yamamoto S, Nomura T, Schaubel DE, Zee J, Karaboyas A, Bieber B, Fukagawa M, Tentori F. Addition of sevelamer and mortality: the worldwide DOPPS study. 53rd

ERA-EDTA Congress, May 23, 2016, Vienna (Austria)  
Komaba H, Taniguchi M, Yamamoto S, Nomura T, Fukagawa M. Addition of sevelamer hydrochloride associates with improved survival on hemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (J-DOPPS). 51st ERA-EDTA Congress, June 2, 2014, Amsterdam (Netherlands)  
Taniguchi M, Komaba H, Hamano T, Fukagawa M. Association of intravenous vitamin D receptor activator and sevelamer with vascular access-associated hospitalization. *Kidney Week 2013, the American Society of Nephrology*, November 7, 2013, Atlanta, GA (USA)  
Kaneyama N, Komaba H, Suzuki H, Kakuta T, Suga T, Fukagawa M. Glycemic control and the risk of mortality among hemodialysis patients in Japan. *Kidney Week 2013, the American Society of Nephrology*, November 7, 2013, Atlanta, GA (USA)  
Komaba H, Kakuta T, Suzuki H, Suga T, Fukagawa M. Lanthanum carbonate and survival in maintenance haemodialysis patients. 50th ERA-EDTA Congress, May 20, 2013, Istanbul (Turkey)

〔図書〕(計6件)

深川雅史(監修), 西慎一(編集). *こんな時どうすれば!? 腎移植コンサルタント*. 300ページ, 金芳堂, 2016  
深川雅史(監修), 貴田岡正史(編集), 豊田雅夫(編集). *糖尿病・血糖管理コンサルタント こんな時どうすれば!?* 368ページ, 金芳堂, 2015  
深川雅史(著). *やさしい腎臓病患者のためのリン・カルシウム代謝の自己管理 保存期・透析期から移植期まで*. 59ページ, 医薬ジャーナル社, 2014  
秋澤忠男(監修), 深川雅史(編集). *透析患者の検査値の読み方 改訂第3版*. 460ページ, 日本メディカルセンター, 2013  
深川雅史(編集). *CKD-MBD ハンドブック 2nd edition*. 320ページ, 日本メディカルセンター, 2013  
深川雅史(監修), 横山啓太郎(編集). *慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)(ガイドラインサポートハンドブック)*. 334ページ, 医薬ジャーナル社, 2013

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕  
ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

深川 雅史 ( FUKAGAWA, Masafumi )

東海大学・医学部・教授

研究者番号：0 0 2 1 1 5 1 6