

透析患者における至適血清リン値に関する文献による検討

築地 淳

岡山大学大学院環境学研究科 生命環境学専攻 国際保健学分野

Examination of dialysis patients by a systematic review focused on serum phosphorus value

Makoto Tsukiji

Department of International Health, Graduate School of Environmental Science,
Okayama University, Okayama 700-8530, Japan

In November 2006, The Japanese Society for Dialysis Therapy (JSDT) announced its first guideline, "The guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients," which gives the recommended range of management target values, especially for serum phosphorus, corrected serum calcium and serum intact parathyroid hormone concentrations. Recent studies have suggested that these factors are independently associated with mortality, especially increased cardiovascular mortality. In this research we focused on the serum phosphorus concentration because it is the highest clinical factor among these three. We systematically reviewed almost all documents that discussed the relation between serum phosphorus concentration and mortality as well as the "range of the management target value" specified by foreign guidelines from the US, UK, Canada, Australia and other countries. We summarized the finding concerning the serum phosphorus value of dialysis patients (especially the upper bound value). As a result, it was found that the "range of the management target value" varied among these guidelines. The reasons for this variation likely included differences in the measurement day, in the categories of serum phosphorus concentration, and in the exposure conditions among the studies to which the guidelines referred. Moreover, it was concluded that the Japanese guideline announced by the JSDT should be updated based on the results of future studies.

キーワード：透析患者 (dialysis patients), 血清リン値 (phosphatemia), CKD-MBD, ガイドライン (guideline), 生命予後 (prognosis), JSDT

目 的

これまで透析患者の電解質異常は、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌異常を介した腎性骨異常栄養症 (ROD: Renal Osteodystrophy) という概念で説明されることが一般的であった。しかし、近年多くの研究により、血清リン値、(補正) カルシウム値、血清インタクト PTH 値は死亡リスク、特に心血管系疾患による死亡リスクとして独立した因子であることが示された¹⁻⁴⁾。これらの研究は2003年、米国腎臓財団(NKF: National Kidney Foundation)による K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease での血清リン値、(補正) カルシウム値、血清カルシウム・リン積、血清インタ

クト PTH 値に関する管理目標値の Evidence として反映された。さらに、この年の前後には、世界各国でも同様のガイドラインが策定されている。こういった動きは、透析患者の電解質異常に関する臨床的位置付けが「骨」の疾患から「心血管系疾患・予後不良因子」へとパラダイムシフトされたことを意味している。我が国では、2006年11月、日本透析医学会が「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」を発表し、血清リン値、(補正) 血清カルシウム値、血清インタクト PTH 値の管理目標値が初めて示された。

血清リン値による死亡リスクの上昇の機序に関しては、完全には明らかにされていないものの、透析患者において高リン血症が長期間持続すると、血清カルシウム・リン積が上昇し、血管等への異所性石灰化を来すことが報告されている⁵⁾。血管の石灰化は、心血管系疾患による死亡のリスク因子⁶⁾であることから、血清リン値は厳格にコントロールされるべきである。本研究では、透析患者の電解質異

平成20年6月6日受理
〒700-8530 岡山市津島中三丁目1番1号
電話：086-251-8925 FAX：086-251-8925
E-mail：tsukijimkt@chugai-pharm.co.jp

常のなかで、生命予後の観点から臨床的に最も寄与度の高い指標^{2,3,6-8)}と言われる血清リン値に着目し、その管理目標値の範囲について各国のガイドラインの根拠とされた文献や関連する文献をレビューし、透析患者の至適血清リン値（特に上限値）に関する知見の整理を行うことを目的とした。

対象と方法

透析患者における血清リン値に関する文献について、以下の手順1～5に沿って検索・収集し、透析患者の至適血清リン値に関して検討を行った。

1. 手順1

末期腎不全（主に血液透析、一部腹膜透析も含む）患者を対象とした世界各国（日本・米国・欧州・英国・カナダ・豪州・世界同時進行の透析医療統計調査であるDOPPS）のガイドラインから、血清リン値の管理目標値について、その根拠となった文献を収集し、各ガイドライン名、運営母体、国、管理目標血清リン値とともに表にまとめた。

2. 手順2

PubMedによる文献検索を行った。（2006年5月24日実施）キーワードとして①「hyperphosphatemia」「dialysis」「mortality」「epidemiology」の各単語をANDで結び検索した他、その他の関連するキーワードを用いた検索として、②「hemodialysis」「cardiovascular disease」「calcification」「epidemiology」をANDで結んだ検索や、③「hyperphosphatemia」「dialysis」「cardiovascular disease」「epidemiology」をANDで結んだ検索を行った。検索で得られた文献についてタイトルから明らかにテーマと異なると思われる論文を除外し、更に抄録を確認し、明らかに血清リン値と死亡との関係を扱っていないと判断できた文献は除外した。

3. 手順3

手順1、手順2より得られた文献に記載されている参考文献から、血清リン値と死亡との関係について記述されている文献をすべて収集した。

4. 手順4

手順1～3により得られた各文献のサマリーを作成した。サマリーを作成する際には、各文献の批判的吟味を行う指針として、以下の項目を参考にした。

I. Summary

- 1 Research hypothesis
- 2 Study design
- 3 Study subjects
- 4 Data collection

5 Data analysis

6 Conclusions

II. Strength of the paper

III. Weakness of the paper (bias, chance etc)

IV. Balancing of the paper

V. Judgment

VI. Suggestion for improving the paper

5. 手順5

手順4のサマリーから、血清リン値と死亡リスクに関して統計学的な解析によって、リスク比（オッズ比）や95%信頼区間の算出、あるいは有意差検定がなされているすべての文献について表にまとめた。

結 果

表1は、手順1による透析患者の血清リン値に着目した各国（日本・米国・欧州・英国・カナダ・豪州の他、世界同時進行の透析医療統計調査であるDOPPSや国際的ガイドライン機構であるK/DIGOも含む）の血清リン値に注目した各国ガイドラインの横断的比較である。各ガイドライン名、運営母体、国、管理目標血清リン値、参考文献を示した。このなかで1998年にBlockら¹⁾が発表した論文は最も汎用されており、米国の他、豪州、欧州、英国、カナダにおけるガイドライン作成時の根拠とされていた。また、血清リン値の管理目標値の範囲は、各国ガイドラインではばらつきがあり、上限値では、米国・欧州・英国が5.5mg/dlとしており、豪州では5.0mg/dlを、我が国は最も高い6.0mg/dlを適用していた。下限値では、豪州・欧州が2.5mg/dl、英国が3.4mg/dl、米国・日本は3.5mg/dlとしていた。各国ガイドラインの参考文献からは、16の文献^{1-4,6,7,9-17)}が得られた。（英国ガイドラインの参考文献の一つ、「The Renal Association UK Renal Registry, The Seventh Annual Report (2004), December.」は、2008年6月現在、URL (<http://www.renalreg.com/reports/renal-registry-reports/2004/>)で公開されている。）

手順2の結果、①「hyperphosphatemia」「dialysis」「mortality」「epidemiology」の各単語をANDで結んだ場合のヒット件数が28件、②「hemodialysis」「cardiovascular disease」「calcification」「epidemiology」をANDで結んだ場合のヒット件数が75件、③「hyperphosphatemia」「dialysis」「cardiovascular disease」「epidemiology」をANDで結んだ場合のヒット件数が18件であった。これら全121件の文献のうち、タイトルから明らかにテーマと異なると思われる論文を除外した結果、27の文献が見出された。更に抄録を確認した結果12の文献^{5,8,18-27)}が血清リン値と死亡リスクとの関係について明確に記述していた。手順3と

表1 血清リン値に注目した各国ガイドラインの横断的比較 (注：2006年8月末現在，文献No.は参考文献と同一である)

ガイドライン名	K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease	EBPG (European Best Practice Guideline for Haemodialysis Part 1) Ⅷ.3	Clinical Practice Guideline for Haemodialysis UK Renal Association, 4 th Edition, 6.5 2006 (Draft Version)	Clinical Practice Guideline of the Canadian Society of Nephrology for Treatment of Patients wit Chronic Renal Failure	CARI (Caring for Australians with Renal Impairment) Guidelines	DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) (ガイドラインと云うより統計データ)	KDIGO CKD-MBD (KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease related Mineral and Bone Disorders)	透析患者の二次性副甲 状腺機能亢進症治療 ガイドライン (案)
運営母体	NKF (National Kidney Foundation)	ERA-EDTA (European Renal Association — European Dialysis and Transplantation Association)	The Renal Association	Canadian Society of Nephrology	Council of the Australian and New Zealand Society of Nephrology (ANZSN) and Kidney Health Australia (KHA)	Coordinated by the University of Renal Research and Education Association (URREA) & NKF (2004年正式に協力関係締結)	NKF が運営リソース 提供，19ヶ国45名が Board of Directors (BOD)形成	(社) 日本透析医学会 (ISDT: The Japanese Society for Dialysis Therapy)
国	米国	欧州	英国	カナダ	豪州	世界12ヶ国	ベルギーのNPO	日本
参考URL	http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm	http://www.era-edta.org/guidelines.htm	http://www.renal.org/guidelines/module3a.html	http://csnscn.ca/english/professional%20practice/programmes/default.asp?s=1	http://www.cari.org.au/guideline_development_pro.php	http://www.dopps.org/	http://www.kdigo.org/clinical-practice-guidelines-1	http://www.jsdt.or.jp/jsdt/16.shtml
目標血清リン値	3.5~5.5mg/dl 1.13~1.78mmol/L	2.5~5.5mg/dl 0.8~1.8mmol/L	3.4~5.5mg/dl 1.1~1.8mmol/L	示されていない	2.5~5.0mg/dl 0.8~1.60mmol/L	示されていない	示されていない	3.5~6.0mg/dl
文献No.								
1	★	★	★	—	★		—	
2	★		★		★			
3	★				★			
4			★		★			
6	★							
7			★		★			
9								
10								
11								
12								
13								
14			★					
15			★					
16			★					★
17								★
URL			★					

して、手順1より得られた16の文献と手順2から得られた12の文献の合計28の文献に掲げられている参考文献、さらに、それら参考文献の参考文献等から、血清リン値と死亡リスクの関係を示した論文として12の文献²⁸⁻³⁹⁾を選択した。以上から得られた全40文献について、手順4によりサマリーを作成（未掲載）した上で、手順5によって血清リン値と死亡リスクの関係を統計学的に明らかにしている14の文献について表にまとめ、表2に示した。

考 察

表2の血清リン値と死亡リスクの関係を数値で明確に示した14の文献を見ると、血清リン値に関するカテゴリー化を行う際の手法は、ガイドライン上の管理目標値として反映されることから、注目に値する。各国ガイドラインでも多く引用され、血清リン値と死亡リスクの関係を明確にした先駆的な研究とされる Block ら¹⁾の論文では、クインタイルによるカテゴリー分けを行った結果、4.6~5.5mg/dlをコントロールとして用いている。これ以降（1998年）から2003年頃までの文献では、血清リン値のカテゴリー化に際し、さらに細分化されることはなく、本論文を参考にしてカットオフ値やカテゴリー化が検討されたものと考えられた。

主に透析施行に関する non-compliance を検討した研究であるが、JE Legatt ら¹²⁾（1998年）の報告では、血清リン値のカテゴリーとして、0.2~2.5, 2.6~5.5, 5.6~7.5, >7.5（単位：mg/dl）で、コントロールを2.6~5.5mg/dlとしている。さらに、NW Levin ら³⁷⁾（1998年）の報告では、標本集団の約40%の患者の血清リン値が6.5mg/dl以上であることを理由にカットオフ値としてこの値を設定し、また、MP Marco ら³³⁾（2003年）の報告では Block ら¹⁾（1998年）の報告を参考に、カットオフ値を6.5mg/dlとしている。SK Ganesh ら³⁾（2001年）の報告においても、>6.5mg/dlと2.4~6.5mg/dlでの比較を行っている。また、RN Foley ら²⁶⁾（1996年の文献であるが、1998年以前も同様に細分化は検討されていない）の報告では、血清リン値のカットオフ値を6.0mg/dlとしている（主に低カルシウム血症について検討された論文で、高リン血症と死亡は無関係と記述している）。これらの文献より、1998年から2003年に報告された研究では、血清リン値の上昇と死亡リスクに関して詳細に検討しようという試みはなかったと言える。

2004年以降、血清リン値と死亡の因果関係がより明確に認識されるようになると、血清リン値のカテゴリー化が細分化され、EW Young ら⁴⁾（2005年）の報告では2.5mg/dlから7.0mg/dlまで0.5mg/dl間隔で死亡リスクを検討、また、Block ら⁷⁾（2004年）の研究では1998年に報告した集団に対

して調整すべき交絡因子を増やし、3.0mg/dlから9.0mg/dlまで1.0mg/dl間隔で検討、LA Stevens ら¹³⁾（2004年）の報告ではカットオフ値を5.5mg/dlとして5.5~6.0mg/dlでのリスク比を検討、また、AR Benot ら¹⁸⁾（2005年）の報告ではROC（receiver operating characteristic）カーブにより5.0mg/dlをカットオフ値とし、三和ら²⁰⁾（2004年）の報告では3.0mg/dlから9.0mg/dlまで1.0mg/dl間隔で検討、さらに、Y. Slinin ら²⁸⁾（2005年）の報告では4.4mg/dlという今回レビューした文献の中で最も低い値をカットオフ値として用い、4.5~5.3mg/dlで死亡リスクが上昇するとしていた。これらの研究から、5.0~6.5mg/dlの軽度と思われる高リン血症（mild hyperphosphatemia）に関しても、統計学的に有意な死亡リスクの上昇が認められるという知見が確立された。

以上を総括すると、血清リン値と死亡リスクとの関係を検討した研究には、軽度高リン血症（mild hyperphosphatemia）を死亡リスクとして考慮していない1998年から2003年までと、それを考慮した2004年以降とに分けることができるという特徴が明らかとなった。

各国のガイドラインを比較すると、血清リン値の管理目標値にはばらつきが見られる。また、各ガイドラインの参考文献を見ると、全てが1998年から2003年までに報告された文献である米国、欧州の上限値は5.5mg/dlという設定であり、一方、全8文献を参考としたうちの4文献が2004年以降に報告されたものである豪州では5.0mg/dlと最も低い値を適用していた。このことは、米国、欧州のガイドラインを見直す必要性を示唆している。

一方、我が国のガイドラインを検討すると、作成にあたり根拠とされた調査研究は、

- ①日本透析医学会統計調査委員会の再解析（日本透析医学会実施の統計調査において腎性骨症に関する治療内容を調査したもので、エンドポイントを「内科的疾患による死亡」とし、透析患者の1年後および3年後の予後について分析している）
- ②J-DOPPS¹⁷⁾（65施設、n=3,973）
- ③K/DOQI ガイドライン（K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease）であった。

①の日本人のデータによる研究では、1年生命予後は血清リン値で7mg/dl以上、3年生命予後は血清リン値で5mg/dl以上の群において死亡リスクの上昇を認めるとし、②のJ-DOPPSの報告によれば、参照値は3.5~5.5mg/dlで、6.5mg/dl以上では統計学的に有意な死亡リスクの上昇が認められるとしている。③のK/DOQI ガイドラインでは、

表2 血清リン値と死亡リスク (全14文献から)

No	文献番号	発表年	雑誌名(著者)	引用ガイドライン	フォロー期間	デザイン	Population	除外規定	血清リン値の暴露条件	血清リン値(mg/dl) 連続量	血清リン値(mg/dl) カテゴリー	Outcome	RR(OR)	95% CI	有意差検定	解析方法	交絡因子							
1	1	1998	AJKD	K/DOQI	2年間	Retrospective Cohort	CMAS (N=3738)	週3回透析を受けていない Ca含有透析液の不使用	記述無	1 mg/dl毎	-	全死亡	1.06	-	-	-	Cox	Main (性別, 人種, 導入年齢, 喫煙, 糖尿病, 腫瘍, エイズ), ①1回/月の透析スキップ, ②Kt/V, ③栄養指標 (BMI, A1b, Cr), ④アテローム性疾患のすべてを調整						
			GA. Block 他	CARI			DMMS (N=2669)			-	1.1-4.5	全死亡	1	-	-	Logistic								
				EBPG						-	4.6-5.5	全死亡	Ref	-	-	Logistic								
				UK						-	5.6-6.5	全死亡	1.02	-	-	Logistic								
										-	6.6-7.8	全死亡	1.13	-	0.03	Logistic								
										-	7.9-16.9	全死亡	1.34	-	<0.0001	Logistic								
										-	5.0-6.5	全死亡	死亡リスクを上げないとしている	-	-	Logistic								
2	2	1990	AJKD	K/DOQI	1.5年間	Retrospective Cohort	NMC (National Medical Care, Inc) (N=12023)	週3回透析を受けていない 消息不明 検査データの不備 1988年1月1日以前に導入	検査結果からのすべてのデータの平均	-	<2	全死亡	2.7	-	-	統計学的に感知できず	性別, 年齢, 人種, 糖尿病, 原疾患, のうぼう腎, 骨髄腫, 糸球体腎炎, 高血圧							
			EG. Lowrie 他	CARI			-			2.0-3.0	全死亡	3.6	-	<0.0001	Logistic									
				UK			-			3.0-5.0	全死亡	1.15	-	<0.05	Logistic									
							-			5.0-7.0	全死亡	Ref	-	0.001	Logistic									
							-			7.0-9.0	全死亡	1.3	-	<0.001	Logistic									
							-			9.0-11.0	全死亡	2	-	<0.001	Logistic									
							-			>11.0	全死亡	2.8	-	<0.001	Logistic									
3	3	2001	JASN	K/DOQI	2年間	Retrospective Cohort	CMAS 1990 (N=2892)	週3回透析を受けていない 検査データの不備 導入後1ヶ月以上 At Risk の計算できない DMMS wave 1,3,4 (N=6503) Health Status 情報の半分以上がない 合計 (N=12833)	記述無	1 mg/dl毎	-	冠動脈死	1.09	-	<0.0005	Cox	性別, 人種, 導入年齢, 透析時間, 喫煙, 糖尿病, 腫瘍, エイズ							
			SK. Ganesh 他	CARI			1 mg/dl毎			-	突然死	1.06	-	<0.005	Cox									
							1 mg/dl毎			-	その他循環器による死亡	1.06	-	-	Cox									
							1 mg/dl毎			-	脳血管死	1.08	-	<0.05	Cox									
							1 mg/dl毎			-	感染死	1.05	-	<0.05	Cox									
							1 mg/dl毎			-	その他の死	1.02	-	-	Cox									
							1 mg/dl毎			-	不明	1.07	-	<0.05	Cox									
							-			-	冠動脈死	1.41	-	<0.0005	Cox									
							-			-	突然死	1.2	-	<0.005	Cox									
							-			-	その他循環器による死亡	1.18	-	-	Cox									
							-			>6.5 vs 2.4 to 6.5	脳血管死	1.26	-	-	Cox									
							-			-	感染死	1.2	-	<0.05	Cox									
							-			-	その他の死	1.07	-	-	Cox									
4	4	2005	KI	CARI	6年	International Observational Study	US N=3608	移植脱落 中止 移動 透析種類の変更 研究開始時に既に透析施行者が対象	検査値は4ヶ月おきに測定し, その平均	1 mg/dl毎	-	全死亡	1.04	1.05-1.06	0.0003	Cox	性別, 年齢, 人種, 透析歴, 糖尿病, エイズ, A1b, Ca, iPTH, Hb, 透析液, Ca濃度, Kt/V, 高血圧, CAD, 心不全, その他の心疾患, 末梢血管障害, 肺疾患, 消化管出血, 神経障害, 精神障害, 蜂巣炎, 脳卒中, 国籍							
			EW. Young 他	UK			1 mg/dl毎			-	心血管死	1.09	1.05-1.12	<0.0001	Cox									
				DOPPS			欧州 3年			1 mg/dl毎	-	新規のPTX	1.17	1.09-1.25	<0.0001	Cox								
							日本 2年			-	<2.5	全死亡	1.6	-	<0.0001	Cox								
										-	2.5-3.0	全死亡	1.2	-	-	Cox								
										-	3.0-3.5	全死亡	1.23	-	<0.05	Cox								
										-	3.5-4.0	全死亡	1.08	-	-	Cox								
										-	4.0-4.5	全死亡	1.01	-	-	Cox								
										-	4.5-5.0	全死亡	Ref	-	Ref	Cox								
										-	5.0-5.5	全死亡	1.12	-	-	Cox								
										-	5.5-6.0	全死亡	1.06	-	-	Cox								
										-	6.0-6.5	全死亡	1.15	-	-	Cox								
										-	6.5-7.0	全死亡	1.28	-	<0.01	Cox								
										-	>7.0	全死亡	1.35	-	<0.0001	Cox								

No	文献番号	発表年	雑誌名 (著者)	引用 ガイドライン	フォロー 期間	デザイン	Population	除外規定	血清リン値 の暴露条件	血清リン値(mg/dl) 連続量	血清リン値(mg/dl) カテゴリー	Outcome	RR(OR)	95% CI	有意差検定	解析方法	交絡因子	
5	7	2004	JASN GA. Block 他	CARI UK	12~18 ヶ月	Prospective Cohort	Fresenius Medical Care Noerth American Patients Statistical Profile System N=40538 1998年1月時 点で登録 1997年デー タのうち直 近3ヶ月の 1回あるい は平均	移植 腎機能回復 施設の移動 HD 中止 理由不明の フォローで きず	研究開始前 年のデータ から直近3 回のうちの 少なくとも 1つの値、 または2つ 以上の場合 はその平均 値	調整なし	<3	全死亡	ここは全 て図での 表示しか なく実測 値が明記 されてい ない。更 にリン値 が5.0- 5.5の時、 RR= 1.10 (1.02- 1.17) 5.5-6.0 の時、RR =1.25 (1.18- 1.33) (Ref=4 -5)				Cox	性別、年齢、人 種、透析歴、糖 尿病、体重、体 表面積、BMI、 Alb、フェリチ ン、i-PTH、 URP、BUN、 Hb、Cr、コレ ステロール、重 曹、Kt/V
								3.0-4.0			全死亡	Cox						
								4.0-5.0			全死亡	Cox						
								5.0-6.0			全死亡	Cox						
								6.0-7.0			全死亡	Cox						
								7.0-8.0			全死亡	Cox						
								8.0-9.0			全死亡	Cox						
								>9.0			全死亡	Cox						
								一部調整			<3	全死亡					Cox	
											3.0-4.0	全死亡					Cox	
											4.0-5.0	全死亡					Cox	
											5.0-6.0	全死亡					Cox	
											6.0-7.0	全死亡					Cox	
											7.0-8.0	全死亡					Cox	
8.0-9.0	全死亡	Cox																
多調整	>9.0	全死亡	Cox															
	<3	全死亡	Cox															
	3.0-4.0	全死亡	Cox															
	4.0-5.0	全死亡	Cox															
	5.0-6.0	全死亡	Cox															
	6.0-7.0	全死亡	Cox															
	7.0-8.0	全死亡	Cox															
8.0-9.0	全死亡	Cox																
>9.0	全死亡	Cox																
6	10	2004	AJKD EW. Young 他	DOPPS I DOPPS II	DOPPS I 1996- 2001 DOPPS II 2002- 2004	Internati- onal Observa- tional Study	フランス N=540/512 ドイツ N=505/571 イタリア N=561/576 日本 N=2168/1802 スペイン N=493/613 米国 N=3853/2246 英国 N=493/544 研究開始時 に既に透析 施行者が対 象	移植 脱落 中止 移動 透析種類の 変更	記述無	1 mg/dl 毎	-	全死亡	1.04	1.023-1.059	<0.0001	Cox	性別、年齢、人 種、透析歴、糖 尿病、腫瘍、エ イズ、Alb、Ca、 Ca・P 積、i- PTH、Hb、 Kt/V、PTx、 高血圧、CAD、 心不全、その他 の心疾患、末梢 血管障害、肺疾 患、消化管出血 、神経障害、 精神障害、蜂巣 炎、脳卒中、国 籍、DOPPS に エントリーし た日、施設	
										心血管死	1.1	1.067-1.128	<0.0001	Cox				
7	12	1998	AJKD JE. Leggat 他	CARI	2年間	Retrospec- tive Cohort	CMAS (1990/12/31 生存者) DMMS (1993/12/31 生存者) 合計 N=6251	研究開始後 1ヶ月の死 亡 Ca含有透 析液の不使 用	記述無	-	0-2.5	全死亡	1.1	-	>0.5	Cox	性別、年齢、人 種、透析時間、 透析歴、喫煙、 糖尿病、腫瘍、 1回/月の透析 スキップ、Kt/ V、アテローム 性疾患、高血 圧、心不全、そ の他心疾患、末 梢血管障害、不 動、肺疾患、一 緒に暮らして いる人、移植の 失敗、透析間の 体重増加	
8	13	2005	JASN L.A. Stevens 他	CARI	約3年間	Prospect- ive Cohort	British Columbia Renal Agency provincial database PROMIS (Patients Registration, Outcome and Management Information System) HD (N=357) PD(N=158)	データが 不完全	研究期間中 の測定が1 回でもあれ ばその値	1 mg/dl 毎	-	全死亡	1.37	1.02-1.85	0.041	Univariate	性別、年齢、透 析時間、糖尿 病、透析のタイ プ 性別、年齢、人 種、透析時間、 糖尿病、1回/ 月の透析スキ ップ、Alb、Ca、 Ca・P 積、i- PTH、Hb、透 析のタイプ	

No.	文献番号	発表年	雑誌名(著者)	引用ガイドライン	フォロー期間	デザイン	Population	除外規定	血清リン値の暴露条件	血清リン値(mg/dl)		Outcome	RR(OR)	95% CI	有意差検定	解析方法	交絡因子	
										連続量	カテゴリ							
9	18	2005	AJKD	PubMed 検索	約11年間	Observational Historical Cohort Study	スペインにおける Long-Term HD プログラムの集団 (N=385)	移植 PD 患者 対象外施設	イベント直前の6ヶ月の平均値	1 mg/dl 毎	—	全死亡	1.3	1.14-1.49	0.00	Cox	性別, 導入年齢, 糖尿病, Alb, Ca, i-PTH, Hb, Kt/V, nPCR	
					1990年1月～登録開始					1 mg/dl 毎	—	全死亡	1.26	1.09-1.47	0.02	Cox		
				AR Benot 他	2001年2月試験終了		18歳以上					<3	全死亡	0.41	0.05-3.17	—		Cox
							6ヶ月以上のHD歴					3.0-5.0	全死亡	Ref	Ref	—		Cox
												5.01-6.5	全死亡	1.94	1.17-3.19	—		Cox
										>6.5	全死亡	2.02	1.10-3.73	—	Cox			
10	20	2004	Cli Calcium 三和泰穂他	PubMed 検索	統計資料	統計データ(記述疫学)	日本のHD施設からのアンケート	—	記述無	—	<3	全死亡	1.644	—	<0.0001	—	nPCR	
										—	3.0-4.0	全死亡	1.222	—	<0.0001	—		
										—	4.0-5.0	全死亡	Ref	—	<0.0001	—		
										—	5.0-6.0	全死亡	1.031	—	有意差無	—		
										—	6.0-7.0	全死亡	1.191	—	<0.0001	—		
										—	7.0-8.0	全死亡	1.399	—	<0.0001	—		
										—	8.0-9.0	全死亡	1.716	—	<0.0001	—		
										—	>9.0	全死亡	2.222	—	<0.0001	—		
										—	<3	非糖尿病	心筋梗塞 心不全死	1.636	—	<0.005		—
											3.0-4.0			1.347	—	<0.005		—
											4.0-5.0			Ref	—	有意差無		—
											5.0-6.0			0.923	—	有意差無		—
											6.0-7.0			1.037	—	有意差無		—
											7.0-8.0			1.311	—	<0.01		—
											8.0-9.0			1.623	—	<0.005		—
									>9.0			2.446	—	<0.005	—			
									<3	糖尿病	心筋梗塞 心不全死	1.784	—	<0.005	—			
									3.0-4.0			1.09	—	有意差無	—			
									4.0-5.0			Ref	—	有意差無	—			
									5.0-6.0			1.164	—	有意差無	—			
									6.0-7.0			1.205	—	有意差無	—			
									7.0-8.0			1.478	—	<0.001	—			
									8.0-9.0			2.24	—	<0.005	—			
									>9.0			1.932	—	<0.006	—			
11	26	1996	AJ Nephrol. RN. Foley 他	PubMed 検索	平均41ヶ月	Prospective Cohort	1982年, 1984年, 1985年にモントリオールにおける各病院にて(N=433)	施設の移動 データが不完全 参加拒否	記述無	ALL	>6.0	全死亡	0.96	—	0.81	Cox	年齢, 喫煙, 糖尿病, Alb, Ca, ALP, Hb, コレステロール, アテローム性疾患, 高血圧, CAD	
										HD	>6.0	全死亡	1.05	—	0.82	Cox		
										PD	>6.0	全死亡	0.94	—	0.81	Cox		
										ALL	>6.0	全死亡	NA	—	>0.10	Cox		
										HD	>6.0	全死亡	NA	—	>0.10	Cox		
12	28	2005	JASN Y. Simin, RN. Foley 他	PubMed 検索	平均3.9年	Retrospective Cohort	DMMS wave 1, 3, 4 のデータ (N=14829)	調査データの重複 誕生日の未記入	1993年12月時のデータ, それが無ければ11月のデータを採用	—	<4.4	Cardiovascular Events (11272/14598, 72%)	Ref	Ref	Ref	Cox	性別, 年齢, 人種, 透析時間, 喫煙, 糖尿病, 腫瘍, BMI, Ca, i-PTH, Hb, Kt/V, 糸球体腎炎, 高血圧, CAD, 心不全, 末梢血管障害, 肺疾患, 脳卒中, 移植歴	
					1994年1月1日～					—	4.5-5.3		1.06	1.00-1.13	<0.05	Cox		
					2001年12月31日					—	5.4-6.3		1.13	1.06-1.19	<0.0001	Cox		
										—	6.4-7.5		1.14	1.07-1.22	<0.0001	Cox		
										—	>7.5		1.25	1.17-1.33	<0.0001	Cox		
										—	missing		1.13	0.90-1.41	—	Cox		
										—	<4.4		Ref	Ref	Ref	Cox		
										—	4.5-5.3		1.02	0.96-1.08	—	Cox		
										—	5.4-6.3		1.02	0.96-1.08	—	Cox		
										—	6.4-7.5		1.1	1.04-1.17	<0.0001	Cox		
13	33	2003	KI MP. Marco 他	参考文献から	6年間	Prospective Cohort	スペインの Lleida の有病 HD 患者 N=143	—	1995年の中の4か月分平均	1 mg/dl 毎	—	心血管死	1.2	1.01-1.5	0.03	Cox	性別, 年齢, 喫煙, 糖尿病	
					1996年1月～2002年1月1日まで					—	>6.5	心血管死	2.5	1.2-5.2	0.02	Cox		
14	37	1998	JASN NW Levin 他	参考文献から ポスターセッション	2年間	Prospective Cohort	USRDS 2つのデータ (N=6407)	—	記述無	—	>6.5	全死亡	1.28	—	<0.001	Cox	性別, 人種, 導入年齢, 喫煙, 腫瘍, エイズ, 原疾患	
										—	>6.5	CAD 死	1.52	—	<0.001	Cox		
										—	>6.5	突然死	1.26	—	<0.02	Cox		
										—	>6.5	感染死	1.41	—	<0.01	Cox		
										—	>6.5	その他の循環系による死亡	1.43	—	0.06	Cox		

血清リン値の管理目標上限値を5.5mg/dlと報告している。①の3年後の予後から判断すれば、血清リン値のカットオフ値は5.0mg/dlとなり、1年後の予後では7.0mg/dlと判断できる。また、②の結果を採用すれば6.5mg/dlとして捉えることができる。また、③の K/DOQI ガイドラインを参考に5.5mg/dlをカットオフ値として適用することも考えられる。以上の事から、これら参考文献、データをどのように検討したかについてはガイドラインの中に示されておらず不明であるが、参考とされていた各論文の血清リン値に関する数値にはばらつきがあり、また、我が国の透析治療の現状に即した血清リン値の管理目標値の設定のために利用可能な研究データは不足していることが分かる。

さらにこの3つの文献、データに関して考察を加えると、①は毎年行われるアンケート調査に基づく統計解析による結果であり、分析疫学で重要な time dependent なフォローがなされていない。また、ガイドライン上では「再解析」との記述しかなく、具体的にどのような解析をしたかは不明である。研究デザインとしては、時点有病割合 (point prevalence proportion) を指標とした横断研究、もしくはレトロスペクティブなコホート研究とみなすことができようであるが、血清リン値が真実の暴露状況を反映しているかどうかという点で、結果の妥当性に影響を及ぼしている可能性がある。なお、アンケート調査方法、アンケート記入時のタイミング、解析方法などの詳細な情報が得られないため、これ以上の考察は困難である。③は先述の通り、再検討の余地がある。従って、日本人のデータを用いた、妥当性の高い研究結果は②のみと言えそうである。

横山ら⁴⁰⁾ (2004年) の報告では、我が国での検査日は週始めの測定日が多く、週中日が検査日である米国と比較し血清リン値は高い値を示す傾向にある。さらに、(社)日本透析医学会 (JSDT; The Japanese Society for Dialysis Therapy) によるガイドラインの中でも海外と比較し、血清リン値の上限値が高いのは上記の理由に拠るところが大きく K/DOQI の5.5mg/dl以上は日本の6.0mg/dl以上に相当するとしており、具体的には、月曜日の測定では血清リン値が 6.73 ± 1.46 mg/dlであるのに対して、水曜日の測定では 5.41 ± 1.36 mg/dl ($p < 0.001$) であったとしている。

これらのことから、今回発表された日本人の血清リン値に関する管理目標上限値である6.0mg/dlという値は、日本人でのデータ蓄積が少ないことから慎重に判断する必要があるものの、豪州で適用されている5.0mg/dlという値と我が国では海外と測定日が異なるという点とを考慮すれば、現段階では妥当な値と言えるかもしれない。

本研究で文献レビューを行ったことで、血清リン値の暴露条件 (exposure) が、それぞれの研究で一定していない

ということが明らかとなった。Lowrie ら²⁾は、対象集団における血清リン値の暴露条件を「研究期間中の最も直近の値」と「すべての値の平均値」と「直近6ヶ月間の値の平均」と「直近6ヶ月以内の平均値」と「開始前/開始後の値に重み付けをし、変化量を反映させた値の平均値」の5つに分け評価した結果、いずれの群でも「結果に影響を与えない」としている。また、GA. Block ら⁷⁾は「研究開始前年のデータから直近3回のうちの少なくとも1つの値、または2つ以上の場合はその平均値をとる」としている。他に「研究期間中の測定が1回でもあればその値を採用 (LA. Stevens ら¹³⁾)」や「イベント直前の6ヶ月の平均値 (AR. Benot ら¹⁸⁾)」等、各研究によって血清リン値の条件が異なっていた。血清リン値の上昇が死亡リスク、特に心血管系疾患による死亡リスクを高める機序の一つに血管の石灰化が挙げられる^{5,6,21,41)}。表2に示された論文中、高リン血症と心血管イベントに関しても有意に相関を示しており^{4,6,10,17,27,32,36)}、このことは高リン血症に伴う異所性石灰化、特に冠血管の石灰化を介した影響と思われた。

また、血清リン値の上昇は末期腎不全患者だけの特徴ではなく、CKD (chronic kidney disease: 慢性腎臓病) 患者の初期から既に上昇しているという報告¹⁵⁾もある。このことは、血清リン値と死亡リスクとの関連が、短期的な血清リン値の上昇によるものよりも、透析導入前から、つまりCKD 発症時からの長期的な高リン血症による血管石灰化等による結果とも考えられる。以上から、透析導入後のある一定期間に血清リン値の暴露状況を測定しても、真の暴露を測定していることにはならない可能性も考えられる。

また、このような論文間における暴露のばらつきは、メタアナリシスによる解析を困難にする。メタアナリシスは、一群の研究から結論を導き出すために、既存の研究結果を体系的に統合する定量的なアプローチであり、evidence の創出には欠かせない手法である。このメタアナリシスを行う際に重要な条件として「研究の適格基準の設定」⁴²⁾がある。上記のようなばらつきは暴露における適格基準の設定を困難にし、また、真の暴露が反映されていなければ、メタアナリシスによって誤った結果を導くことにもなる。

今後は、日本人を対象として、血清リン値を0.5mg/dlあるいは1.0mg/dl毎にカテゴリー化した前向き観察研究の実施や、血清リン値の測定日を統一し多国が参加する研究の推進が重要である。我が国と海外との測定日の違いに関して先述したが、海外でも日本と同様、週始めに測定を実施し報告した論文もあり (AR. Benot ら¹⁸⁾)、測定日に関して「海外と日本では異なる」と断定的に述べることは必ずしも出来ないという点にも考慮が必要であろう。このようなことから、世界基準のガイドライン作成を目的とした K/

DIGO の設立や、DOPPS のような多国同時進行の横断的な研究の意義は高く、また、それらの知見は我が国のガイドラインへも適時反映されるべきと考える。

今回、血清リン値の上限値を中心に考察を行ったが、表 2 の多くの論文において低リン血症の生命予後に対するリスクが報告されている。このことは、低栄養状態が生命予後を悪化させた可能性が考えられる。血清リン値が低いことそのものによる直接的な生命予後を推し量るのは難しいが、解析時にほとんどの研究において、栄養状態の指標としてアルブミン、炎症反応 (CRP) や BMI を調整しており、その結果、有意に差がある報告が多いことから、低リン血症が独立したリスクである妥当性は高いと思われた。

結 論

1. 透析患者に関する各国のガイドラインにおける血清リン値の管理目標値にはばらつきがある。
2. 世界で統一した基準 (測定日、血清リン値のカテゴリー化や暴露条件等) による研究が必要である。
3. 日本透析医学会より発表された「二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」における血清リン値の管理目標上限値は、今後の研究成果を踏まえ、適宜再検討されるべきである。

謝 辞

本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科衛生学・予防医学分野 (修士課程) 所属時の研究結果であり、終始助言を賜りご指導頂きました大津忠弘先生 (現、昭和大学医学部公衆衛生学講座講師) をはじめ、教室の皆様には心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK : Association of serum phosphate and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : A national Study. *Am J Kidney Dis* (1998) 31, 607.
- 2) Lowrie EG, Lew NL : Death risk in hemodialysis patients : The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* (1990) 15, 458.
- 3) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK : Association of elevated serum PO(4), Ca \times PO(4), product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* (2001) 12, 2131.
- 4) Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK : Predictors and consequences of altered mineral metabolism : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* (2005) 67, 1179.
- 5) Qunibi WY : Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* (2004) 90, S8-12.
- 6) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* (2001) 38, 938.
- 7) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* (2004) 15, 2208.
- 8) Billa V, Zhong A, Bargman J, Vas S, Wong PY, Oreopoulos DG : High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients : a review of 176 patient. *Perit Dial Int* (2000) 20, 315-321.
- 9) Kimata N, Akiba T, Pisoni RL, Albert JM, Satayathum S, Cruz JM, Akizawa T, Andreucci VE, Young EW, Port FK : Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20, 927-935.
- 10) Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, Jadoul M : Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* (2004) 44, 34-38.
- 11) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE : The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* (1996) 28, 53.
- 12) Leggat JE Jr, Orzol SM, Hulbert-Shearon TE, Golper TA, Jones CA, Held PJ, Port FK : Noncompliance in hemodialysis : predictors survival analysis. *Am J Kidney Dis* (1998) 32, 139.
- 13) Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A : Calcium, Phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality : evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* (2005) 15, 770.
- 14) Iseki K, Uehara H, Nishime K, Tokuyama K, Yoshihara K, Kinjo K, Shiohira Y, Fukiyama K : Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* (1996) 28, 541.
- 15) Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL : Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* (2005) 16, 520.
- 16) Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT : Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD : association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* (2005) 46, 925.
- 17) 木全直樹, JUSTIN Albert, 山崎 新, 川口武彦, 福原俊一, 秋葉 隆, 秋澤忠男, 斎藤 明, 浅野 泰, 黒川 清 : DOPPS 研究会 : 日本の血液透析患者におけるカルシウム (Ca)・リン (P)

- 代謝と生命予後～J-DOPPS 研究より. 日透析医学会誌 (2006) 39, 648.
- 18) Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P : Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* (2005) 46, 68-77.
 - 19) Ritz E, Gross ML : Hyperphosphatemia in renal failure. *Blood Purif* (2005) 23, 6-9.
 - 20) Miwa N, Akiba T : Cause of death in dialysis patient--according to the survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Clin Calcium* (2004) 14, 79-84.
 - 21) Levin NW, Gotch FA, Kuhlmann MK : Factors for increased morbidity and mortality in uremia : hyperphosphatemia. *Semin Nephrol* (2004) 24, 396-400.
 - 22) Wilmer WA, Magro CM : Calciphylaxis : emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* (2002) 15, 172-186.
 - 23) Fatica RA, Dennis VW : Cardiovascular mortality in chronic renal failure : hyperphosphatemia, coronary calcification, and the role of phosphate binders. *Cleve Clin J Med* (2002) 69, S21-27.
 - 24) Raj DS, Charra B, Pierratos A, Work J : In search of ideal hemodialysis : is prolonged frequent dialysis the answer? *Am J Kidney Dis* (1999) 34, 597-610.
 - 25) Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guedon-Rapoud C, Petrover M : Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients : analysis of risk factors. *Nephrologie* (1999) 20, 217-225.
 - 26) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Hu L, O'Dea R, Murray DC, Barre PE : Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Nephrol* (1996) 16, 386-393.
 - 27) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE : Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* (1995) 47, 186-192.
 - 28) Slinin Y, Foley RN, Collins AJ : Calcium, Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Diseases in Hemodialysis Patients : The USRDS Wave 1, 3, and 4 Study. *J Am Soc Nephrol* (2005) 16, 1788-1793.
 - 29) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ : Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* (1998) 32, S112-119.
 - 30) Block GA : Prevalence and clinical consequences of elevated Ca *P product in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* (2000) 54, 318-324.
 - 31) Klemmer PJ : Calcium Loading, Calcium Accumulation, and Associated Cardiovascular Risks in Dialysis Patients. *Blood Purif* (2005) 23, 12-19.
 - 32) Block G, Port FK : Calcium phosphate metabolism and cardiovascular diseases in patient with chronic kidney disease. *Semin Dial* (2003) 16, 140-147.
 - 33) Marco MP, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernandez E : Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int* (2003) 85, S111-114.
 - 34) The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients : in *Death on Dialysis : Preventable or inevitable?* Friedman EA (ed), Kluwer, Norwell (1994) pp 121-141.
 - 35) Block GA, Port FK : Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients : recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* (2001) 37, 1331-1333.
 - 36) Hsu CH : Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* (1997) 29, 641-649.
 - 37) Levin NW, Hulbert-Shearon TE, Strawderman RL, Port FK : Which causes of death are related to hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* (1998) 9, 217.
 - 38) Okechukwu CN, Lopes AA, Stack AG, Feng S, Wolfe RA, Port FK : Impact of years of dialysis therapy on mortality risk and the characteristics of longer term dialysis survivors. *Am J Kidney Dis* (2002) 39, 533-538.
 - 39) Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF Jr : Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* (2002) 287, 1548-1555.
 - 40) Yokoyama K, Katoh N, Kubo H, Murai S, Imamura N, Shoji R, Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Takasu S, Kono T, Yoshida T, et al. : Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. *Am J Kidney Dis* (2004) 44, 383-384.
 - 41) Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H : Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* (2001) 38, S34-37.
 - 42) 福井次矢, 青木則明監訳 : EBM のためのデータ統合型研究, Diana B. Petitti 著, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京 (1999).