

1. CKD-MBD 診療ガイドライン

—第 55 回日本透析医学会シンポジウムより—

風間 順一郎

新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

はじめに

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) は 2005 年秋に提唱されたばかりの新しい疾患概念であり¹⁾、現場に経験の積み上げは浅い。従って標準化された診療ガイドラインの果たす役割は大きい。本稿では CKD-MBD 診療における診療ガイドラインの位置づけとその展望を概説する。

I. CKD-MBD とは何なのか？

CKD-MBD とは「骨や心血管の異常を呈するに至りうる慢性腎臓病 (CKD) に伴う全身性のミネラル代謝異常」と定義される。具体的には、検査値の異常、骨代謝の異常、石灰化の異常の三つの柱からなる一つの不可分な疾患であると認識されている。この疾患概念は、明瞭であるかにみえて実は判然としない境界領域を抱えている。

例えば、CKD-MBD を構成する三つの柱のうちの一つは検査値の異常である。血清 Ca, P, PTH 値などがこれに含まれる。あるいは血清 ALP, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, FGF23 値なども加えてもよいかもしれない。一方、K, UN, Cr 値などがここに含まれると考える人は少ない。すなわち CKD につきものの検査値異常であるといっても、それらが全て CKD-MBD の構成要因であるというわけではない。

この観点で、より大きな問題は「骨代謝の異常」である。

その定義を厳密に当てはめれば、CKD-MBD の部分症状であるところの代謝性骨疾患とは「全身性のミネラル代謝異常の結果として引き起こされる骨代謝の異常」に限定されるべきである。一方、骨代謝を規定するのは全身性のミネラル代謝ばかりではない。ミネ

ラル代謝にさしたる異常のない腎機能正常者にも発症する骨粗鬆症と同様の、あるいは加えて何か CKD 特有のメカニズムが、ミネラル代謝異常を介さずに骨代謝に影響を与えている可能性は高い。これら全身性のミネラル代謝異常を原因としない CKD 患者の代謝性骨障害をも CKD-MBD の部分症状と捉えることに対しては否定的な意見が主流である。それはそれで筋の通った見解ではあるが、それは同時に「CKD-MBD の部分症状である骨代謝異常とは CKD 患者にみられる骨代謝異常の一部にしかすぎない」ことを意味する。

II. CKD-MBD の診療に何を期待するのか？

CKD 患者の検査値を指標とすると、全身のミネラル代謝は生命予後と密接な関連を持っているようである²⁻⁶⁾。従って、CKD-MBD 診療の目的の一つが「検査値を管理することによって生命予後を改善すること」であるのは自然な流れである。

一方、障害された骨代謝は生命予後以前に骨折を増加させる。従って、骨代謝を重視する考え方からは「CKD-MBD 対策によって骨折が減る」という結果を望む声も生まれる。その考え方は妥当であろうか？

ミネラル代謝は CKD 患者の骨代謝を規定する諸因子の一つにしかすぎない。その中で有力な骨強度規定因子であると考えられる根拠もないし、そう思わせる証左もない。現状はミネラル代謝が CKD 患者の骨強度を絶対的に規定しているに違いないという思い込みが暴走しているだけなのである。CKD-MBD 診療で骨折を減らそうという目標を立てることは、あるいは CKD-MBD 診療によって高 K 血症を予防しようと考えられるくらい頓珍漢な企てなのかもしれない。

というわけで、CKD-MBD の診療目的を「生命予後の改善」と考えるのは理に適っている。しかし、少なくとも現時点においては、骨折予防をその目標に設定

する合理的必然性はない。血管石灰化に至っては、何を期待するのか、何に期待ができるのかもはっきりと定まっていない。

Ⅲ. ガイドラインには、誰が、何を求めているのか？

診療ガイドラインには大きく分けて三つの集団が関連してくる。すなわち① 策定者/研究者、② 為政者/行政、③ 実地臨床家、である。この三者がガイドラインに要求するものは必ずしも一致していない。特に利害が対立するのは①と③の集団である。

技術者集団である①は診療ガイドラインに科学的厳密性を要求する傾向が強い。従ってエビデンスを詳細に吟味し、それらに裏付けられたものみに記述を限定しようと試みる。これは科学者の良心的行動として十分に理解できる心情ではある。

これに対して③の集団は診療ガイドラインをベッドサイドにおけるナビゲーターと認識している。従ってそこに求められるものは、想定される全ての事態への明快かつ具体的な対応の提示である。

この両者の対立が際立つのが信頼できるエビデンスに裏打ちされていないグレイゾーンへの対応である。

①の立場では、そこにあまり踏み込んだ記述をしたくない。科学的には「わからない」からであり、わからないことに口を挟むのは科学者として「無責任」だからである。一方、③にしてみればそういう悩ましい問題にこそ明快な指針が欲しいのであって、そこを避けて通ることは全く「無責任」である。この対立を解消することは容易でない。

Ⅳ. 誰もが納得できるガイドラインは策定できるのか？

CKD-MBDの世界では、前項に記した対立を解消しうるポテンシャルを秘めた試みが進められている。

ある範囲の数字を示す際、科学的厳密性を担保しようとするならば、その範囲の境界内外に明らかな差があることを示すデータで支持されなければならない。そんなエビデンスがいつも揃っているわけではないので、一般的に科学的厳密性を保つことを優先的に指向する診療ガイドラインほど明瞭な数字を示しにくい。その典型がKDIGOガイドラインである。KDIGOガイドラインは極力エビデンスに基づく記載に徹し expert opinion を避けると自ら宣言している⁷⁾。その結果、できあがったKDIGOガイドラインは、少なくとも

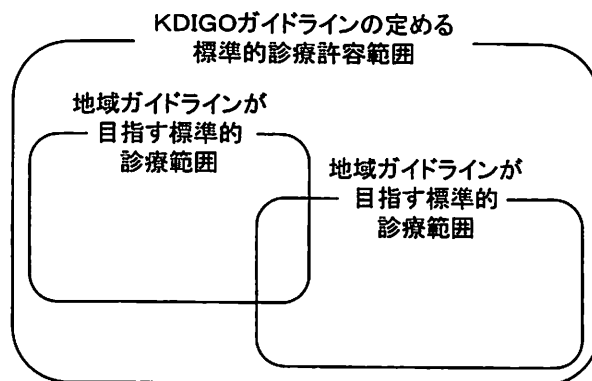


図1 KDIGOガイドラインと各地域診療ガイドラインとの補完関係

各々の集合は各ガイドラインが提示する標準域の範囲を示しているとする。科学的厳密性を優先するKDIGOガイドラインでは必然的にその目指す目標範囲が広がってしまう。このままではエンドユーザーが使いにくい。各地域診療ガイドラインはそれよりも絞った狭い範囲の目標値を提唱する。科学的厳密性を保とうとすればこのように焦点を絞った標準域は示せない。ここには必ず expert opinion が介入する。この結果、ユーザーが使いやすいだけでなく、ある意図、あるいは方向性を持ったガイドラインができあがる。ただし、そこで示された範囲がKDIGOガイドラインの定めた広い枠内に収まっているのならば、最低限の科学的厳密性は担保される。こうして診療ガイドラインを巡る策定者とエンドユーザーとの間のジレンマを解消する道が拓ける。

もある程度は科学的評価に耐えるものになった。そのかわりその内容は曖昧な記述に終始し、とてもそのままベッドサイドでは使えない。これは科学的厳密性を指向したガイドラインの宿命である。

そのかわりにKDIGOガイドラインは各地域ガイドラインを併用しながら運用することを推奨している⁷⁾。

図1にKDIGOガイドラインと各地域診療ガイドラインとの補完関係を示した。このように二つのガイドラインを併存させれば、臨床研究者にもエンドユーザーにも納得のいくガイドラインの運用が可能になるかもしれない。確かに秀逸な解決策である。

このような高所から俯瞰すれば、KDIGOガイドラインの枠内に局在する部分集合の一つとなる日本透析医学会ガイドライン (JSDTガイドライン) はエンドユーザー寄りの策定方針に徹するべきであろう。生半可なエビデンスとやりに拘泥する必要はない。どっさり expert opinion を盛り込んだ、わかりやすく、主張の明快なガイドラインを目指すべきではないか。

結 語

CKD-MBDを対象とするJSDTガイドラインでは患者の生命予後延長をその目標とすべきである。CKD-MBDの領域ではKDIGOガイドラインと各地域診療ガイドラインを併用することで策定者とエンドユーザーとの間に出現する対立が解消できるかもしれない。JSDTガイドラインは、エンドユーザーの視点に立った、わかりやすく、主張の明快な診療ガイドラインを目指すべきである。

文献

- 1) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G : Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69 : 1945-1953, 2006
- 2) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK : Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study. *Am J Kidney Dis* 31 : 607-617, 1998
- 3) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2208-2218, 2004
- 4) Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK : 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* 52 : 519-530, 2008
- 5) Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Fukuhara S, Akizawa T, Saito A, Asano Y, Kurokawa K, Pisoni RL, Port FK : Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients : the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int* 11 : 340-348, 2007
- 6) Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tominaga Y, Iseki K, Tsubakihara Y : Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo, Japan : Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 12 : 49-54, 2008
- 7) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 113 (Suppl) : S1-130, 2009