

(2) 各種リン吸着薬及びビタミンD製剤の使用と生命予後 (図表38)

概要

2004年末に、透析前血清カルシウム濃度、透析前血清リン濃度が望ましい値の範囲内にあった週3回の血液透析患者のみを対象に、各種リン吸着薬そしてビタミンD製剤と2005年末までの1年間の生命予後との関係を、比例ハザードモデルを用いて解析した。

対象

2004年末に週3回の施設血液透析を施行されており、且つ2004年末時点での透析歴が2年以上であった患者130,965名を対象とした。

これらの患者の中から、性別、年齢、透析歴、透析導入原疾患、透析前後体重、血清アルブミン濃度、蛋白異化率 (normalized protein catabolic rate; 以下、nPCR)、Kt/V、Body Mass Index (以下、BMI)、透析前血清リン濃度、透析前血清カルシウム濃度、血清インタクトPTH濃度、塩酸セベラマー内服量、炭酸カルシウム内服量、アルミゲル内服量、その他のリン吸着薬内服状況、経口ビタミンD製剤使用状況、そして静注ビタミンD製剤使用状況、の全ての項目に有効な回答のあった患者44,172名を抽出し、予後解析の対象とした。これらの患者の疫学的背景を表1に、2005年末までの転帰を表2に示す。なお、血清アルブミン濃度が4.0g/dl以下の患者については、以下の補正式を用いて血清カルシウム濃度を補正した。

補正血清カルシウム濃度(mg/dl) = 実測血清カルシウム濃度(mg/dl) + (4 - 血清アルブミン濃度(g/dl))

表1 解析対象患者(2004年末に週3回の血液透析を施行され、且つ必要なデータに不備のなかった患者)の背景

	患者数	平均値	標準偏差
年齢(歳)	44,172	62.7	12.5
透析歴(年)	44,172	8.4	6.4
透析時間(時間)	44,172	4.00	0.45
Kt/V for urea	44,172	1.40	0.27
透析後体重(kg)	44,172	52.8	10.5
体重減少率(%)	44,172	4.78	1.73
Body Mass Index (BMI)	44,172	20.8	3.1
蛋白異化率(nPCR, g/kg/日)	44,172	0.94	0.18
血清アルブミン濃度(g/dl)	44,172	3.82	0.41
血清インタクトPTH濃度(pg/ml)	44,172	193	214
透析前血清リン濃度(mg/dl)	44,172	5.50	1.48
透析前血清カルシウム濃度(mg/dl)	44,172	9.21	0.93
補正透析前血清カルシウム濃度(mg/dl)	44,172	9.47	0.92
塩酸セベラマー内服量*(g/日)	44,172	0.80	2.15
炭酸カルシウム内服量*(g/日)	44,172	2.27	2.63
アルミゲル内服量*(g/日)	44,172	0.013	0.272
経口ビタミンD製剤内服量** (μg/週)	44,172	0.85	1.42
静注ビタミンD製剤使用量** (μg/週)	44,172	2.09	6.11

* : これらの「内服量」「使用量」の平均には、内服・使用されていない患者の内服・使用量も「0」として含まれている。

+ : ビタミンD製剤の種別を無視して機械的に内服・使用量を集計している。

表2 解析対象患者転帰

		転帰	合計
		生存	39,621
途中中断	治療変更	1,795	
	腎移植	0	
	行方不明	381	
	自殺 拒否 災害死	40	
		死亡	2,335
		合計	44,172

血清カルシウム濃度、血清リン濃度が望ましい値にある患者

解析にあたり、透析前血清カルシウム濃度と透析前血清リン濃度の「望ましい値」を、仮に、透析前血清カルシウム濃度：8.4≤≤10.0mg/dl、透析前血清リン濃度：3.5≤≤6.0mg/dl、とした。そして、透析前血清カルシウム濃度と透析前血清リン濃度がそれぞれこの値の範囲にある患者(18,572名)のみを抽出し、今回の解析対象とした(表3)。

表3 解析対象患者の血清カルシウム濃度と血清リン濃度の分布

		血清リン濃度 (mg/dl)			合計
		<3.5	3.5≤≤6.0	6.0<	
血清カルシウム濃度 (補正值; mg/dl)	<8.4 (%)	280 (0.6)	2,104 (4.8)	1,280 (2.9)	3,664 (8.3)
	8.4≤≤10.0 (%)	2,091 (4.7)	18,572 (42.0)	9,073 (20.5)	29,736 (67.3)
	10.0< (%)	590 (1.3)	6,234 (14.1)	3,948 (8.9)	10,772 (24.4)
合計 (%)		2,961 (6.7)	26,910 (60.9)	14,301 (32.4)	44,172 (100.0)

解析対象となった患者と、対象とはならなかった患者の背景因子を以下の表4、5に示す。

表4、5から、「解析対象者」には以下のような特徴が読みとれるかもしれない。

第一に、「対象者」には、「透析歴の短い」患者が多い。高齢者や糖尿病患者が対象者に多いのは、このためであるのかもしれない(透析歴の短い患者ほど糖尿病や高齢の患者が多い)。同時に、解析対象者の血清インタクトPTH濃度は非対象者のそれよりも有意に低い。これらの所見は、解析対象者には、長期透析に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に起因するカルシウム・リン代謝異常を、未だ来していない患者が比較的多く含まれていることを示している。

第二に、「対象者」は「非対象者」よりも、体重減少率(=体重増加率)が少なく、nPCR(=蛋白摂取量÷食事摂取量)が少ない。これらの所見は、「対象者」は「非対象者」よりも「食事管理をきちんとしている」ことを示唆しているように思われる。同時に「対象者」は「非対象者」よりも、透析後体重が軽く、BMIが少ない。これらの所見は、対象者では食事制限を厳しくしているために、結果としてやや低栄養傾向を来していることを示しているのかもしれない。しかし、血清アルブミン濃度には有意差を認めていない。従って、「対象者」の低栄養傾向は重篤なものではないと考えられる。

対象者の透析前血清リン濃度が低いのは、透析前血清リン濃度が高いために解析対象外となった患者が多いことを反映している。同様に、対象者の透析前血清カルシウム濃度が低いのも、血清カルシウム濃度が高いために解析対象外となった患者が多いことを反映している。

対象者の塩酸セベラマー内服量が、非対象者より少なかったのは、対象者のリン管理が良好であることを示唆している。しかしながら、同じリン吸着薬である炭酸カルシウムについては、対象者と非対象者の間に有意な違いを認めていない。有意な違いがないだけでなく、両者の内服量平均値は「ほぼ同等」と言って良いほど一致している。ここから何を読みとるかは難しい。しかし、敢えて読みとるなら、「一定の範囲内」の「高リン血症」には炭酸カルシウムのみで対応されるが、「限度を超えた高リン血症」に対しては、炭酸カル

シウムの更なる増量ではなく、塩酸セベラマーの併用で対応される傾向があることを示しているのかもしれない。逆に、良好なリン管理のためには、少なくとも一定量の炭酸カルシウムの内服は必須であることを、今回の結果は示している、と言えるかもしれない。

経口ビタミンD製剤内服量は、対象者で非対象者よりも多い傾向を示した。これは、対象者では、カルシウム・リン管理が良好であるために充分量のビタミンD製剤を使用できることを示しているのかもしれない。あるいは逆に、対象者では、充分量のビタミンD製剤を使用しているためにカルシウム・リン管理が良好に維持されていることを示しているのかもしれない。このどちらであるのかを、今回の集計結果のみから導くことはできない。いずれにしても、今回の内服量集計では、使用されているビタミンD製剤の種別を考慮していない。ビタミンD製剤の種別によってその「力価」は異なる。従って、今回認められたビタミンD製剤内服量の違いの厳密な評価のためには、使用されたビタミンD製剤の種別を考慮した内服量の比較が必要である。

静注ビタミンD製剤使用量は、対象者で非対象者よりも有意に少なかった。静注ビタミンD製剤は、経口ビタミンD製剤の内服で管理困難となった二次性副甲状腺機能亢進症症例に対して適応される。従ってこの所見は、対象者には非対象者よりも、その管理に静注ビタミンD製剤を要するほど管理困難な二次性副甲状腺機能亢進症症例が少なかったことを示している。実際、先に記したように対象者の血清インタクトPTH濃度は非対象者のそれよりも有意に低く、これは前述の仮定を支持する。しかし、言うまでもなく対象者はカルシウム・リン管理が良好な症例なので、この所見は当然であるかもしれない。

表4 解析対象患者となった患者とならなかった患者の背景因子の比較

背景因子	解析対象となった患者			解析対象とならなかった患者			t検定 p値
	患者数	平均値	標準偏差	患者数	平均値	標準偏差	
年齢(歳)	18,572	64.4	12.3	25,600	61.6	12.5	<.0001
透析歴(年)	18,572	7.7	6.1	25,600	8.9	6.5	<.0001
透析時間(時間)	18,572	3.99	0.46	25,600	4.01	0.44	0.0004
Kt/V for urea	18,572	1.40	0.27	25,600	1.39	0.27	0.0002
透析後体重(kg)	18,572	52.2	10.1	25,600	53.2	10.8	<.0001
体重減少率(%)	18,572	4.64	1.71	25,600	4.89	1.74	<.0001
Body Mass Index (BMI)	18,572	20.7	3.0	25,600	20.9	3.2	<.0001
蛋白異化率(nPCR, g/kg/日)	18,572	0.92	0.17	25,600	0.96	0.19	<.0001
血清アルブミン濃度(g/dl)	18,572	3.82	0.39	25,600	3.81	0.42	0.4816
血清インタクトPTH濃度(pg/ml)	18,572	162	174	25,600	215	236	<.0001
透析前血清リン濃度(mg/dl)	18,572	4.89	0.69	25,600	5.95	1.72	<.0001
透析前血清カルシウム濃度(mg/dl)	18,572	8.99	0.51	25,600	9.38	1.11	<.0001
補正透析前血清カルシウム濃度(mg/dl)	18,572	9.24	0.44	25,600	9.64	1.11	<.0001
塩酸セベラマー内服量*(g/日)	18,572	0.57	1.59	25,600	0.97	2.47	<.0001
炭酸カルシウム内服量*(g/日)	18,572	2.27	2.49	25,600	2.27	2.72	0.8549
アルミゲル内服量*(g/日)	18,572	0.010	0.343	25,600	0.015	0.206	0.0563
経口ビタミンD製剤内服量** (μg/週)	18,572	0.87	1.33	25,600	0.84	1.48	0.0107
静注ビタミンD製剤使用量** (μg/週)	18,572	1.15	4.30	25,600	2.77	7.06	<.0001

* : これらの「内服量」「使用量」の平均には、内服・使用されていない患者の内服・使用量も「0」として含まれている。

+ : ビタミンD製剤の種別を無視して機械的に内服・使用量を集計している。

表5 解析対象者、非対象者の分布比較

	男性	女性	合計		非糖尿病	糖尿病	合計
解析対象者	10,949	7,623	18,572	解析対象者	13,166	5,406	18,572
(%)	(59.0)	(41.0)	(100.0)	(%)	(70.9)	(29.1)	(100.0)
非対象者	15,288	10,312	25,600	非対象者	19,185	6,415	25,600
(%)	(59.7)	(40.3)	(100.0)	(%)	(74.9)	(25.1)	(100.0)
合計	26,237	17,935	44,172	合計	32,351	11,821	44,172
(%)	(59.4)	(40.6)	(100.0)	(%)	(73.2)	(26.8)	(100.0)

* カイ二乗検定 p値 : 0.1063

* カイ二乗検定 p値 : <.0001

ここで、カルシウム・リン代謝と特に関係の深い、血清インタクトPTH濃度、経口ビタミンD製剤内服量、そして静注ビタミンD製剤使用量の3つのパラメータのみについて、血清カルシウム濃度と血清リン濃度の推奨値によって分類された9群の患者群毎に平均値を比較した（表6）。

表6 血清カルシウム濃度と血清リン濃度の分布と血清インタクトPTH濃度、ビタミンD製剤使用量

血清インタクトPTH濃度 (pg/ml) 経口ビタミンD製剤内服量* ($\mu\text{g}/\text{週}$) 静注ビタミンD製剤使用量* ($\mu\text{g}/\text{週}$)		血清リン濃度 (mg/dl)		
		<3.5	$3.5 \leq \leq 6.0$	$6.0 <$
血清カルシウム濃度 (補正值; mg/dl)	<8.4	153 \pm 146	180 \pm 154	216 \pm 180
		0.79 \pm 1.85	0.92 \pm 1.66	1.03 \pm 1.79
		0.37 \pm 2.33	0.56 \pm 2.91	1.09 \pm 4.25
	$8.4 \leq \leq 10.0$	113 \pm 129	162 \pm 174	226 \pm 240
		0.76 \pm 1.52	0.87 \pm 1.33	0.85 \pm 1.38
		0.48 \pm 3.02	1.15 \pm 4.30	2.33 \pm 6.27
	$10.0 <$	119 \pm 174	209 \pm 232	293 \pm 303
		0.77 \pm 1.35	0.81 \pm 1.39	0.80 \pm 1.55
		1.22 \pm 4.43	3.66 \pm 7.96	5.69 \pm 9.87

注：セル内は全て平均 \pm 標準偏差

*：これらの「内服量」「使用量」の平均には、内服・使用されていない患者の内服・使用量も「0」として含まれている。また、ビタミンD製剤の種別を無視して機械的に内服・使用量を集計している。

血清インタクトPTH濃度については、血清リン濃度が高いほど高く、また、低い血清カルシウム濃度と高い血清カルシウム濃度の両者でその値が高い傾向が認められる（図1）。

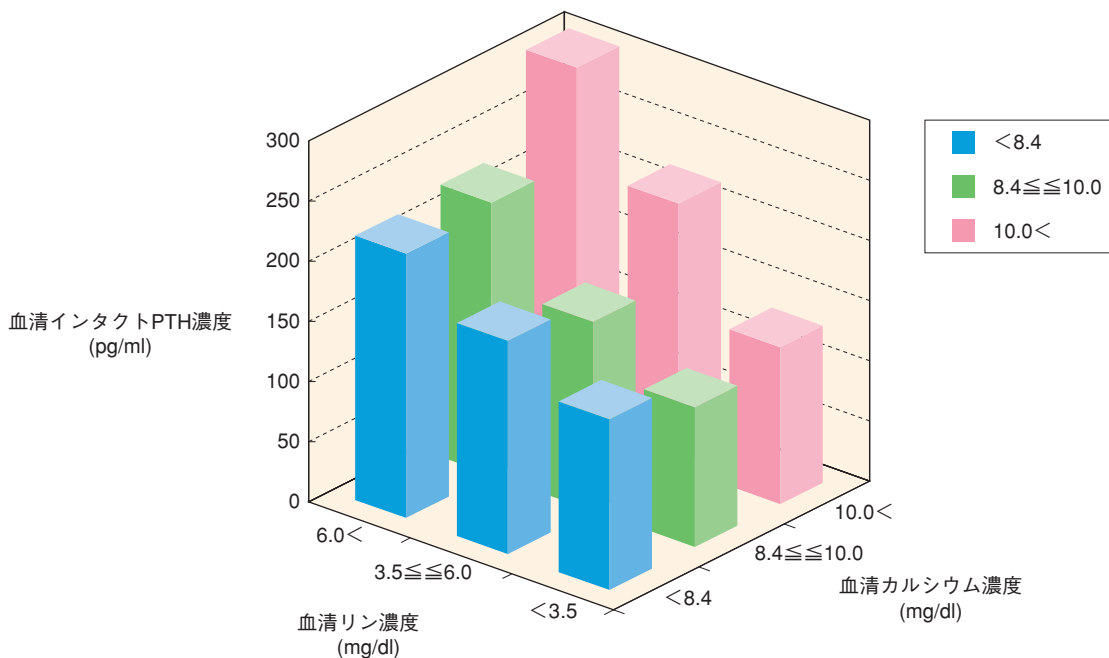


図1 血清カルシウム濃度・血清リン濃度と血清インタクトPTH濃度

経口ビタミンD製剤内服量では、血清リン濃度が高い患者が多く、血清カルシウム濃度が高い患者で少ない傾向が認められる（図2）。

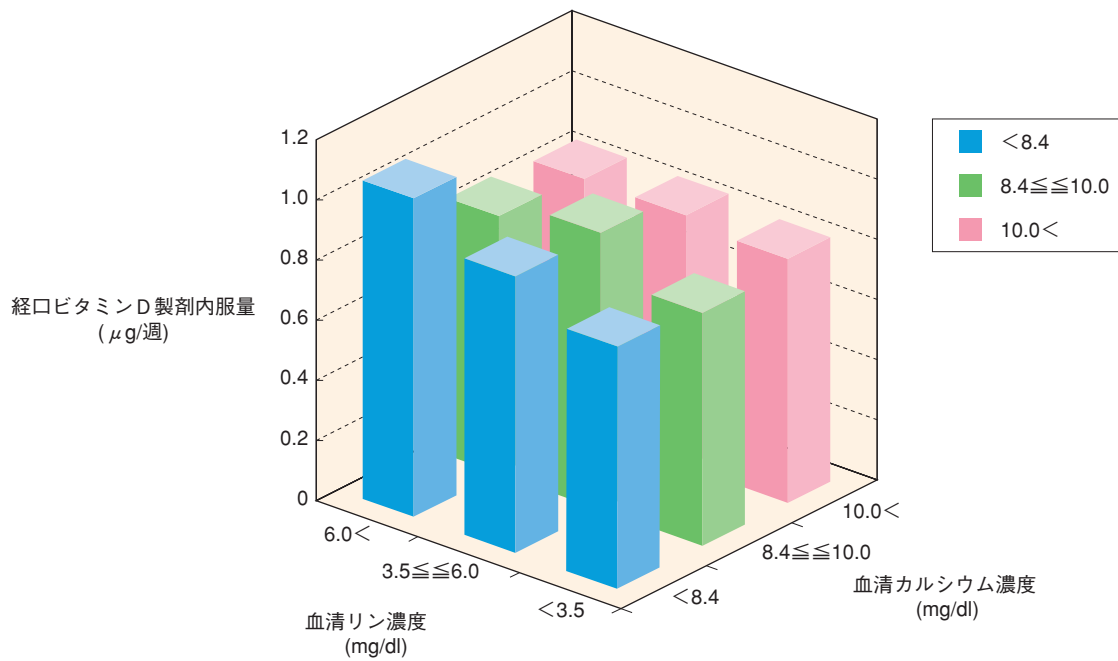


図2 血清カルシウム濃度・血清リン濃度と経口ビタミンD製剤内服量

これに対して静注ビタミンD製剤使用量は、血清リン濃度と血清カルシウム濃度の両者において、その値が高い患者で使用量が多い傾向が、かなり明瞭に認められる。血清リン濃度の高い患者で静注ビタミンD製剤使用量が多いのは、血清リン濃度の高い患者に高度の二次性副甲状腺機能亢進症を来している患者が多いことを示しているものと考えられる。これは血清リン濃度の高い患者で高い血清インタクトPTH濃度が認められたことから支持される。一方、血清カルシウム濃度の高い患者で静注ビタミンD製剤使用量が多いのは、逆に、静注ビタミンD製剤を多く使用している患者では、血清カルシウム濃度が高くなることを反映している、と考えるのが妥当であろう(図3)。

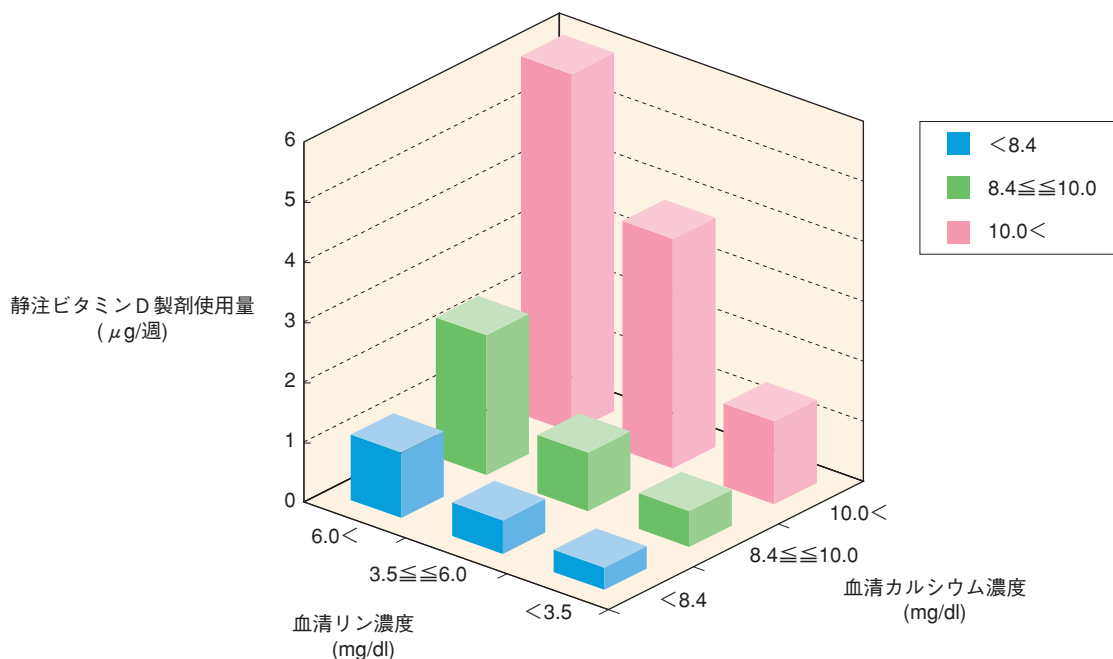


図3 血清カルシウム濃度・血清リン濃度と静注ビタミンD製剤使用量

解析対象患者の各種リン吸着薬、ビタミンD製剤の使用状況

解析対象となった18,572名の各種リン吸着薬及びビタミンD製剤の使用状況を表7に示す。塩酸セベラマーと炭酸カルシウムについては、使用量分布と共に示した。

塩酸セベラマーは、対象者の約8割で「使用されていない」。しかし、炭酸カルシウムは逆に対象者の約8割で「使用されている」。アルミゲルやその他のリン吸着薬を使用されている患者はごく少数であった。

約4割の患者で経口ビタミンD製剤は使用されており、最も使用されているのはアルファカルシドールであった。逆に言えば、約6割の患者では経口ビタミンD製剤は使用されていなかった。

静注ビタミンD製剤を使用されていた患者は1割程度にとどまっており、その多くはマキサカルシトールを使用されていた。

表7 解析対象患者の各種リン吸着薬、ビタミンD製剤使用状況

塩酸セベラマー			炭酸カルシウム			アルミゲル			その他のリン吸着薬		
使用量 (g/日)	患者数	(%)	使用量 (g/日)	患者数	(%)	使用の有無	患者数	(%)	使用薬剤	患者数	(%)
なし	14,931	(80.4)	なし	4,223	(22.7)	なし	18,487	(99.5)	なし	18,069	(97.3)
0<<1.5	509	(2.7)	0<<1.5	1,046	(5.6)	使用	85	(0.5)	スクラルファート	45	(0.2)
1.5≤	1,426	(7.7)	1.5≤	5,276	(28.4)				コレスチミド	87	(0.5)
3.0≤	1,372	(7.4)	3.0≤	5,449	(29.3)				ニセリトロール	100	(0.5)
6.0≤	334	(1.8)	4.5≤	1,546	(8.3)				その他	271	(1.5)
			6.0≤	1,032	(5.6)						
合計	18,572	(100.0)	合計	18,572	(100.0)	合計	18,572	(100.0)	合計	18,572	(100.0)

経口ビタミンD製剤			静注ビタミンD製剤		
使用薬剤	患者数	(%)	使用薬剤	患者数	(%)
なし	10,663	(57.4)	なし	16,240	(87.4)
アルファカルシドール	5,667	(30.5)	カルシトリオール	790	(4.3)
カルシトリオール	1,708	(9.2)	マキサカルシトール	1,528	(8.2)
ファレカルシトリオール	474	(2.6)	その他	14	(0.1)
その他	60	(0.3)			(0.0)
合計	18,572	(100.0)	合計	18,572	(100.0)

解析した予後因子と解析方法

生命予後解析に当たり、基礎的な予後因子として、性別、年齢、透析歴、そして糖尿病を、また、予後補正のための因子として、体重減少率、血清アルブミン濃度、nPCR、Kt/V、BMI、透析前血清リン濃度、透析前血清カルシウム濃度、そして血清インタクトPTH濃度を用いた。年齢は連続変量として解析モデルに組み入れた。しかし、これ以外の連続変量をもつ因子は、適当な値によって5群から8群程度に層別化し、その上で解析モデルに組み入れた。各変数の層別化については、表6を参照されたい。

各種リン吸着薬やビタミンD製剤と生命予後との関係を解析するにあたり、これらの因子が生命予後に与える影響は数学的に補正された。

予後解析には比例ハザードモデルを用いた。

予後追跡期間と追跡決着点 (end point)

予後追跡期間は2004年末から2005年末までの1年間とした。

予後追跡決着点 (end point) は、患者の内科的疾患による死亡とした。自殺、透析拒否、そして災害や事故による死亡は、死亡として扱わず、途中中断例 (censored case) として扱った。

2005年末までに死亡していなくても、治療方法が週3回の血液透析以外の治療方法に変更された患者、予後追跡ができなかった患者についても途中中断例 (censored case) として扱った。対象患者の転帰について集計した結果を表8に示す。

表 8 解析対象患者転帰

転帰		合計
生存		16,825
途中中断	治療変更	676
	腎移植	0
	行方不明	138
	自殺 拒否 災害死	20
死亡		913
合計		18,572

予後補正因子と死亡のリスク

予後補正に使用した各種因子と生命予後との関係を表9に示す。各因子とも、過去の本報告において認められた解析結果にほぼ準じる結果である。

透析前血清カルシウム濃度、透析前血清リン濃度については、その値が「透析前血清カルシウム濃度：8.4≦≦10.0mg/dl、透析前血清リン濃度：3.5≦≦6.0mg/dl」の患者のみを解析対象としていることを再度ご確認願いたい。

表 9 予後補正に用いた因子と生命予後

危険因子	ハザード比	(95%信頼区間)	p 値	危険因子	ハザード比	(95%信頼区間)	p 値
■性別				■Body Mass Index (kg/m ²)			
男性	1.000	(対照)	対照	< 16	2.070	(1.648 ~ 2.600)	<.0001
女性	0.690	(0.595 ~ 0.800)	<.0001	16 ≦ < 18	1.165	(0.960 ~ 1.413)	0.1222
■年齢				18 ≦ < 20	1.000	(対照)	対照
1 歳増加毎に	1.044	(1.037 ~ 1.051)	<.0001	20 ≦ < 22	0.695	(0.575 ~ 0.840)	0.0002
■透析歴 (年)				22 ≦ < 24	0.572	(0.452 ~ 0.723)	<.0001
2 ~	0.990	(0.851 ~ 1.153)	0.9005	24 ≦ < 26	0.459	(0.324 ~ 0.651)	<.0001
5 ~	1.000	(対照)	対照	26 ≦	0.587	(0.392 ~ 0.879)	0.0096
10 ~	1.239	(1.010 ~ 1.520)	0.0402	■血清アルブミン濃度 (g/dl)			
15 ~	0.802	(0.557 ~ 1.156)	0.2369	< 3.0	2.623	(2.047 ~ 3.363)	<.0001
20 ~	1.261	(0.848 ~ 1.873)	0.2517	3.0 ≦ < 3.5	1.505	(1.277 ~ 1.774)	<.0001
25 ~	0.945	(0.566 ~ 1.576)	0.8271	3.5 ≦ < 4.0	1.000	(対照)	対照
■導入原疾患				4.0 ≦ < 4.5	0.735	(0.607 ~ 0.890)	0.0016
非糖尿病	1.000	(対照)	対照	4.5 ≦	0.682	(0.399 ~ 1.168)	0.1633
糖尿病	1.330	(1.153 ~ 1.534)	<.0001	■蛋白異化率 (nPCR, g/kg/日)			
■Kt/V for urea				< 0.5	2.473	(1.357 ~ 4.504)	0.0031
< 0.8	1.326	(0.827 ~ 2.127)	0.2414	0.5 ≦ < 0.7	1.118	(0.817 ~ 1.528)	0.4855
0.8 ≦ < 1.0	0.905	(0.673 ~ 1.215)	0.5055	0.7 ≦ < 0.9	1.108	(0.855 ~ 1.435)	0.4401
1.0 ≦ < 1.2	1.000	(対照)	対照	0.9 ≦ < 1.1	1.047	(0.810 ~ 1.353)	0.7243
1.2 ≦ < 1.4	0.854	(0.712 ~ 1.024)	0.0890	1.1 ≦ < 1.3	1.000	(対照)	対照
1.4 ≦ < 1.6	0.639	(0.519 ~ 0.788)	<.0001	1.3 ≦ < 1.5	1.558	(0.893 ~ 2.719)	0.1182
1.6 ≦ < 1.8	0.501	(0.382 ~ 0.658)	<.0001	1.5 ≦ < 1.7	1.706	(0.415 ~ 7.006)	0.4589
1.8 ≦	0.544	(0.386 ~ 0.766)	0.0005	1.7 ≦	0.000	(0.000 ~ 5.61×10 ¹²⁴)	0.9589
■体重減少率 (%)				■血清インタクトPTH濃度 (pg/ml)			
< 2.0	1.299	(1.005 ~ 1.678)	0.0454	< 30	1.063	(0.847 ~ 1.335)	0.5956
2.0 ≦ < 4.0	1.000	(対照)	対照	30 ≦ < 60	0.857	(0.683 ~ 1.077)	0.1853
4.0 ≦ < 6.0	1.043	(0.889 ~ 1.225)	0.6050	60 ≦ < 120	0.851	(0.697 ~ 1.038)	0.1114
6.0 ≦ < 8.0	1.129	(0.914 ~ 1.395)	0.2612	120 ≦ < 180	1.018	(0.831 ~ 1.248)	0.8611
8.0 ≦ < 10.0	2.069	(1.462 ~ 2.929)	<.0001	180 ≦ < 360	1.000	(対照)	対照
10.0 ≦	1.832	(0.747 ~ 4.489)	0.1857	360 ≦ < 720	1.243	(0.937 ~ 1.650)	0.1318
■補正透析前血清カルシウム濃度 (mg/dl)				720 ≦	1.033	(0.503 ~ 2.120)	0.9295
< 9	0.825	(0.709 ~ 0.960)	0.0130	■透析前血清リン濃度 (mg/dl)			
9 ≦ < 10	1.000	(対照)	対照	< 4	0.939	(0.773 ~ 1.142)	0.5300
10 ≦	0.942	(0.689 ~ 1.288)	0.7095	4 ≦ < 5	1.000	(対照)	対照
				5 ≦	0.962	(0.833 ~ 1.113)	0.6047

各種リン吸着薬と生命予後の関係

各種リン吸着薬に関する解析結果を示す。塩酸セベラマーと炭酸カルシウムに関しては、服用量を考慮して予後解析を行った。なお、各種薬剤と生命予後との関係は、上に記した予後補正因子によって補正されている。

1. 塩酸セベラマー

その内服量が1.5~6.0g/日の患者で、これを使用していない患者よりも死亡のリスクが有意に低い結果である。

この所見が、塩酸セベラマーを適当量（1.5~6.0g/日）服用することが生命予後を改善しているのか、あるいは生命予後の良い患者は塩酸セベラマーを適当量服用している傾向があることを示しているのか、このどちらであるのかを、今回得られた結果のみから結論づけることはできない。

表10 塩酸セベラマー使用量と死亡のリスク

塩酸セベラマー使用量 (g/日)	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
0.0 < < 1.5	1.089	(0.740 ~ 1.603)	0.6651
1.5 ≤ < 3.0	0.596	(0.416 ~ 0.854)	0.0048
3.0 ≤ < 6.0	0.546	(0.368 ~ 0.811)	0.0027
6.0 ≒	0.835	(0.412 ~ 1.695)	0.6177

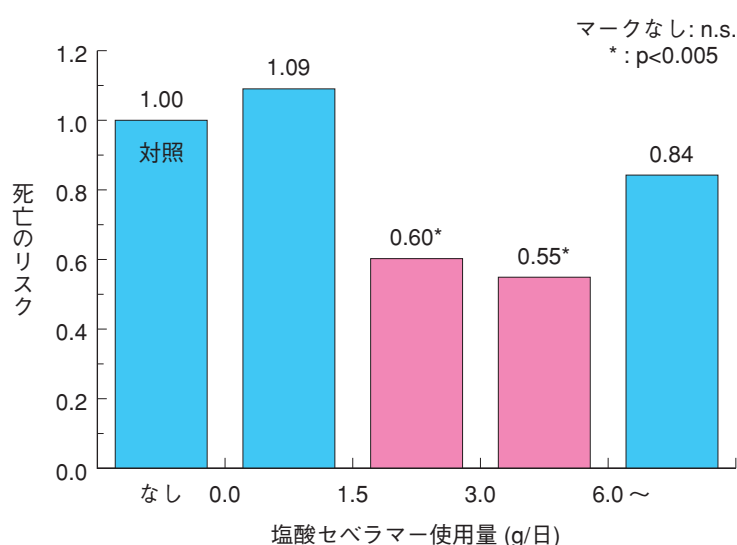


図4 塩酸セベラマー使用量と死亡のリスク

2. 炭酸カルシウム使用量

塩酸セベラマーで認められた結果と似た結果であった。すなわち、適当量の炭酸カルシウム（1.5~6.0g/日）を内服していた患者で、これを内服していない患者よりも死亡のリスクは有意に低い結果であった。

これも塩酸セベラマーと同様、この所見が、炭酸カルシウムを適当量服用することが生命予後を改善しているのか、あるいは生命予後の良い患者は炭酸カルシウムを適当量服用している傾向があることを示しているのか、このどちらであるのかを、今回の結果のみから結論づけることはできない。

表11 炭酸カルシウム使用量と死亡のリスク

炭酸カルシウム使用量 (g/日)	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
0.0 < < 1.5	0.879	(0.672 ~ 1.148)	0.3433
1.5 ≦ < 3.0	0.718	(0.601 ~ 0.859)	0.0003
3.0 ≦ < 4.5	0.663	(0.546 ~ 0.805)	<.0001
4.5 ≦ < 6.0	0.592	(0.431 ~ 0.812)	0.0011
6.0 ≦	0.689	(0.479 ~ 0.991)	0.0449

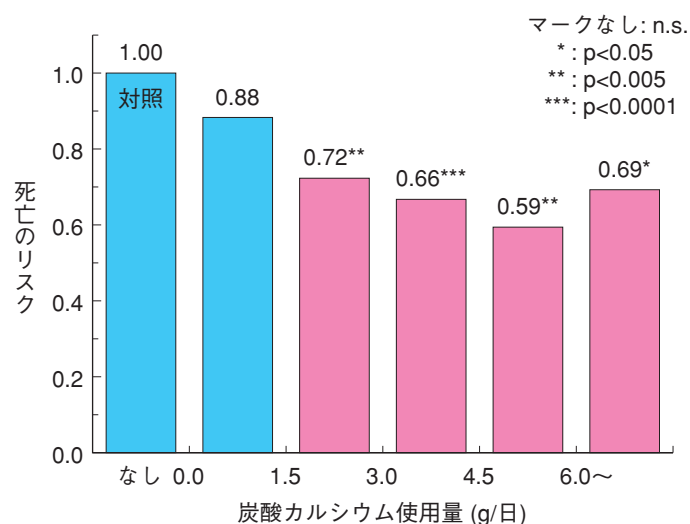


図5 炭酸カルシウム使用量と死亡のリスク

3. アルミゲル使用の有無

有意な結果を認めなかった。

表12 アルミゲル使用の有無と生命予後

アルミゲル使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	2.212	(0.911 ~ 5.371)	0.0796

4. その他のリン吸着薬使用の有無

その他のリン吸着薬は、スクラルファート、コレスチミド、ニセリトロール、その他などに分類されて調査されている。しかし、個々の薬剤の使用患者数が少数であったので、これらを一括して「その他の吸着薬」とし、その使用の有無と生命予後との関係を解析した。

しかし、残念ながら有意な結果を認めなかった。

表13 その他のリン吸着薬の使用の有無と生命予後

その他のリン吸着薬使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	0.872	(0.520 ~ 1.464)	0.6053

5. リン吸着薬と生命予後についての考察

塩酸セベラマーと炭酸カルシウムのいずれにおいても、それを適量内服している患者で生命予後が良好であることが示された。

先に、解析対象患者と解析非対象患者の間の背景因子の違いを検討した結果を記した。「対象患者」は「カルシウム・リン管理が良好」な患者であり、「非対象患者」は「カルシウム・リン管理が不良」な患者である。この中で、対象患者は非対象患者よりも、BMIやnPCRが低く、低栄養傾向にあることが示された。

一般に蛋白摂取量の多い患者、すなわちnPCRが高い患者では、リンの摂取量も多く、高リン血症を来しやすいと考えられる。であるなら、やや低栄養傾向にある「カルシウム・リン管理が良好」な解析対象患者群の中であって、栄養摂取を十分にとりながらも、それによって生じる高リン血症を塩酸セベラマーや炭酸カルシウムで抑え込んでいる患者のほうが（食事制限のみでカルシウムやリンを管理している患者よりも）、トータルでは生命予後が良好になることを、今回の結果は示しているのかもしれない。

しかし、今回の解析では、リン吸着薬を使用している患者と使用していない患者の間に存在する、nPCRやBMIなど、栄養状態の違いに起因する生命予後への影響は、比例ハザードモデルを用いて数学的に補正されている。したがって、今回の結果が、これらの栄養指標によって予後補正された後の結果であることを考えると、残念ながら上記仮説は成り立たないと言わざるを得ない。

経口ビタミンD製剤使用の有無と生命予後

各種経口ビタミンD製剤の使用の有無と生命予後との関係について解析した。

各薬剤の使用量も同時に調査されているが、各薬剤で力価が異なる。このため、これを考慮して解析しようとする、対象となる患者数に比して解析モデルが複雑になりすぎてしまう。そこで今回の解析では、各薬剤の使用量は無視して、単に使用の有無だけについて予後との関係を解析した。

解析の結果を以下に示すが、残念ながら、いずれの薬剤にも生命予後との間に有意な関係を認めなかった。

そこで、これらの経口ビタミンD製剤の種別を考慮せずに、これを一括し、経口ビタミンD製剤の使用の有無と生命予後との関係を解析した。しかし、やはり有意な関係は認められなかった。

1. 経口アルファカルシドール

表14 経口アルファカルシドール使用の有無と生命予後

経口アルファカルシドール 使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	0.879	(0.755 ~ 1.024)	0.0978

2. 経口カルシトリオール

表15 経口カルシトリオール使用の有無と生命予後

経口カルシトリオール 使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	0.906	(0.711 ~ 1.154)	0.4228

3. 経口ファレカルシトリオール

表16 経口ファレカルシトリオール使用の有無と生命予後

経口ファレカルシトリオール 使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	0.654	(0.376 ~ 1.140)	0.1340

4. その他の経口投与ビタミンD製剤

表17 その他の経口ビタミンD製剤使用の有無と生命予後

その他の経口ビタミンD製剤使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	0.346	(0.048 ~ 2.471)	0.2899

5. 種別を考慮しないで経口ビタミンD製剤を一括した場合

表18 経口ビタミンD製剤(種別を考慮せず)使用の有無と生命予後

経口ビタミンD製剤使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	0.871	(0.758 ~ 1.001)	0.0519

静注ビタミンD製剤使用の有無と生命予後

各種静注ビタミンD製剤について、その使用の有無と生命予後との関係を解析した。経口ビタミンD製剤と同様、各薬剤の使用量は考慮せず、単に各薬剤の使用の有無と生命予後との関係について解析を行った。

静注カルシトリオールにおいてのみ、これを使用されていない患者よりも使用されている患者において有意に低い死亡のリスクを認めた。他の静注ビタミンD製剤には有意なリスクを認めなかった。

次いで使用されるビタミンD製剤の種別を考慮しないで一括し、静注ビタミンD製剤の使用の有無と生命予後との関係を解析したが、有意な関係は認められなかった。

1. 静注カルシトリオール

表19 静注カルシトリオール使用の有無と生命予後

静注カルシトリオール使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	0.625	(0.409 ~ 0.956)	0.0302

2. 静注マキサカルシトール

表20 静注マキサカルシトール使用の有無と生命予後

静注マキサカルシトール使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	0.922	(0.702 ~ 1.209)	0.5563

3. その他の静注ビタミンD製剤

表21 その他の静注ビタミンD製剤使用の有無と生命予後

その他の静注ビタミンD 製剤使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	1.609	(0.224 ~ 11.566)	0.6366

4. 種別を考慮しないで静注ビタミンD製剤を一括した場合

表22 静注ビタミンD製剤(種別を考慮せず)使用の有無と生命予後

静注ビタミンD 製剤使用の有無	死亡リスク	(95%信頼区間)	p 値
なし	1.000	(対照)	対照
あり	0.826	(0.650 ~ 1.049)	0.1163