

京都大学	博士（医学）	氏名	福間真悟
論文題目	Prescription Patterns and Mineral Metabolism Abnormalities in the Cinacalcet Era: Results from the MBD-5D Study (シナカルセット時代の処方パターンとミネラル代謝異常：MBD5D 研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: CKD-MBD）は、副甲状腺ホルモン（PTH）、血清リン（P）、血清カルシウム（Ca）の代謝異常から、骨疾患のみならず、動脈硬化の進展を介して心血管疾患・死亡に関連することが指摘されている。そのため、各国の診療ガイドラインでは、PTH、血清 P、血清 Ca を目標範囲に管理することが推奨されている。また、Ca 受容体作動薬であるシナカルセットの登場後、CKD-MBD に対する治療選択肢は多様化した。そこで、本研究では、血液透析患者において、シナカルセットと活性型ビタミン D 製剤（VDRA）で定義される処方パターンと、PTH、血清 P、血清 Ca の変化との関連を検討した。</p> <p>Mineral and Bone Disorder Outcomes Study for Japanese Chronic Kidney Disease Stage 5D Patients (MBD-5D) 研究は、二次性副甲状腺機能亢進症を有する維持血液透析患者を 3 年間（2008 年 1 月開始）追跡したケースコホート研究（全体コホート 8229 例）である。本研究は、全体コホートからランダムに選択された部分コホート（3276 例）の前半 1.5 年分のデータを用いた。MBD-5D 研究では 3 ヶ月毎に処方内容や検査データが繰り返し測定された。本研究では連続する 3 回の測定単位（ビジット）を解析単位（セット）とした。</p> <p>解析対象は、各セットのベースラインにおいて、intact PTH 180pg/mL 以上、VDRA 静脈内投与あり、かつシナカルセット投与開始していない 1716 名（4048 セット）とした。要因となる処方パターンは、シナカルセット投与開始の有無と、VDRA 投与量の変化（減量：-25%未満、維持：-25%～25%、増量：25%超）の組み合わせから、2×3 の 6 パターンを定義した。主要アウトカムは、intact PTH (pg/mL) を 180 未満、180～299、300～499、および 500 以上と分類した場合に、少なくとも 1 段階以上の改善（低下）とした。副次アウトカムは、血清 P (3.5～6.0 mg/dL) と血清 Ca (8.4～10.0 mg/dL) のガイドライン推奨値の達成とした。</p> <p>1.5 年間の観察期間中に、解析対象セットの 33.7% でシナカルセットが開始された。シナカルセット開始と VDRA 増量は、それぞれ独立して intact PTH の改善に関連した（調整 Proportion Difference [PD] 0.25 [0.19-0.31]、0.13 [0.09-0.17]）。さらに、両者の組み合わせは、相加的に intact PTH 改善と関連した（調整 PD 0.34 [0.20-0.42]）。一方、シナカルセット開始と VDRA 減量の組み合わせは、血清 P（調整 PD 0.12 [0.04-0.20]）と血清 Ca（調整 PD 0.09 [0.01-0.17]）のガイドライン推奨値達成と関連した。</p> <p>本研究はシナカルセット登場後の real world の CKD-MBD の診療実態を捉えた。さらに、VDRA とシナカルセットの組み合わせにより、PTH、血清 P、血清 Ca の管理状況の改善につながることを示唆された。これらの結果は、CKD-MBD 患者の診療の質や患者アウトカムの向上に寄与する可能性がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: CKD-MBD）は、副甲状腺ホルモン（iPTH）、血清リン（P）、血清カルシウム（Ca）の代謝異常から、骨疾患のみならず、動脈硬化の進展を介して心血管疾患・死亡に関連することが指摘されている。本研究では、血液透析患者において、シナカルセットと活性型ビタミン D 製剤（VDRA）の組み合わせで定義される処方パターンが血清 MBD マーカーに与える影響を検討した。

解析対象におけるシナカルセット使用割合は、1.5 年間の観察期間中に 0% から 33.7% に増加した。処方を変更しない場合と比較して、シナカルセットを開始、かつ VDRA を増量した場合、iPTH 改善割合が増加した（点推定値 34%、95%CI 25～42）。シナカルセット開始と VDRA 増量の間には iPTH 改善に対する相加的効果を認めた。一方、シナカルセットを開始、かつ VDRA を減量した場合、血清 P（12%、95%CI 4～20）と血清 Ca（9%、95%CI 1～17）のガイドライン達成割合が増加した。

以上の研究は、CKD-MBD 治療におけるシナカルセット・ビタミン D の処方パターンが血清 MBD マーカーの改善に与える影響の解明に貢献し、CKD-MBD 診療の質の向上、患者アウトカムの改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 11 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降