

J-DAVID News



Japan Dialysis Active Vitamin D Research Group



9月27日は中秋の名月。自然を愛でる日本の心。でも、阿蘇山噴火、台風18号による鬼怒川決壊など自然の猛威を実感しました。

さ～て今月は、東香里病院井上徹先生と福岡腎臓内科クリニックの谷口正智先生からメッセージをいただきました。

世話人・幹事からのメッセージ

「医学研究の王道」

東香里病院 副院長
井上 徹 先生



前職、大阪医科大学腎臓内科の時代に症例登録呼びかけをほんの少しお手伝いしたご縁で世話人に加えていただいております。私自身ビタミンDを研究したことはないのですが少し昔を振り返ってみます。

私が医学研究を志した頃はちょうど分子生物学が細胞生物学の手法を塗り替えてつつある時でした。cDNAクローニングにより蛋白の一次構造決定が可能となり、次に遺伝子改変により蛋白の機能を明らかにすることで多くの基礎医学研究が花開きました。エリスロポエチンの臨床応用もこの頃です。いっぽう私は腎炎の進展に関与するかもしれない未知の脂質因子を追いかけているラボに留学したのですが、生体脂質の分析には蛋白化学のようなブレイクスルーはなく、結局その金鉱掘りみたいな研究は実を結ぶことなく終わりました。

帰国後、臨床に復帰した私が実感したのは、優秀な研究者が注力し数多くの学術論文に結実した前述の研究成果がエリスロポエチン以降あまり患者の役に立っていないのではないかという反省でした。臨床医は臨床研究をすべきだ。研究は小ネタでもいいから実臨床を変える、あるいは経験で行われている診療に科学的根拠を与えるものでなくてはいけない。私だけでなく、この時期多くの臨床医が同じように考えていた気がします。

しかし、そこで私が苦しんだのが研究デザインと臨床統計に関する素養のなさです。動物や培養細胞なら結果が出なければ作業仮説を変えて何度でもやり直せるし、統計だって簡単な有意差検定で事足りた。でも臨床研究は違う。相手が患者さんだけに恐ろしく手間と時間がかかるし、やり直しもきかない。そもそも疫学的知識がなければ適切な研究計画すら組めない。実際、私にも900人規模の観察研究においてせっかくビタミンD使用で予後に有利な差が出ていながらデザインの不備と統計学的解釈の行き詰まりから論文化できなかった苦い経験があります。また日常臨床業務の傍らその手間な部分を誰がやるのか、この陥穽に落ちた「メーカー主導研究」が批判を浴びたのは記憶に新しいところです。

J-DAVID研究は、緻密な研究計画と庄司先生始め多くの関係者の労を惜しまぬご努力により、腎臓病診療に勇気を与える成果を生むだけでなくこの領域の臨床研究のベンチマークとなるものと確信しています。

「一臨床医から見たJ-DAVID研究のすばらしさ」

福岡腎臓内科クリニック
谷口 正智先生



2000年、当時の九州大学第2内科腎臓研究室主任の平方秀樹先生のもとで臨床の研鑽を積んでいたが、敬愛する徳本正憲先生にお誘いいただき二次性副甲状腺機能亢進症の研究に従事することとなった。当時は腎性骨症の概念のもと、活性型ビタミンDを用いてPTHを制御することが話題の中心であり、われわれのグループではビタミンD治療と副甲状腺過形成の関係を中心に研究を進めてきた。またこの頃は血管石灰化が徐々に問題になり始めた頃であり、その後は生命予後を重視したCKD-MBDの概念へと移行していった。このような中、Shojiらはいち早くビタミンDと生命予後の関連に着目し、透析患者におけるalfacalcidol投与と予後との関連を示したことは非常に意義深い。

Cinacalcetが上市されて以降、二次性副甲状腺機能亢進症は大半の透析患者において解決され、CKD-MBD研究は心血管病との関連を中心に議論されるようになり、リン調節因子としてのFGF23や老化遺伝子であるα klothoへとその興味が移っていった。FGF23はこれまでの研究から、二次性副甲状腺機能亢進症の起点になっている可能性が高く、またFGF23自体に病原性がある可能性が示されている。この病原性については議論の余地があるが、もしその病原性があるのであればFGF23が超生理的高値を示す透析患者においてこれを阻害する治療は魅力的である。すでに基礎研究において、intact FGF23と拮抗作用を示すC端FGF23を用いた方法、FGF受容体拮抗薬、FGF23抗体など、先行する報告がなされており今後の展開が望まれる。

このような状況の中、活性型ビタミンD投与が透析患者の予後を改善するかという命題について、わが国において最大規模のランダム化比較試験、J-DAVID研究が推進されている。機序からすればビタミンD投与は血中FGF23濃度を上昇させることになり有害な一面も予想されるのであるが、このことと本研究の結果との関連について注目したい。またビタミンD投与により心血管病のみならず、感染防御においてもその効果がどうであるか非常に興味深いところである。筆者が留学していた米国ではほとんどの牛乳製品に天然型ビタミンDが添加されていたが、その効果は十分検証されていないのが実情である。今後、J-DAVID研究においてビタミンDのさまざまな効果が検証されることに大いに期待したい。

最新進捗状況

進捗状況を報告いたします。(9月25日現在)

症例報告書回収状況報告

	観察開始時	3ヶ月目	6ヶ月目	12ヶ月目	18ヶ月目	24ヶ月目	30ヶ月目	36ヶ月目	42ヶ月目	48ヶ月目
前月	976	936	923	879	844	804	725	688	655	617
今月 (前月比)	976	938 (+2)	924 (+1)	880 (+1)	845 (+1)	805 (+1)	728 (+3)	691 (+3)	657 (+2)	619 (+2)

内容確認書(クエリー)回収状況報告

	開始時	3ヶ月目	6ヶ月目	12ヶ月目	18ヶ月目	24ヶ月目	30ヶ月目	36ヶ月目	42ヶ月目	48ヶ月目	コンプライアンス	中止時	脱落基準	SAE (イベント含む)	総数
発行	1137	814	655	662	639	579	581	463	417	459	1580	209	31	255	8481
回収	1137	804	640	651	615	547	558	439	387	400	1467	183	29	238	8095
回収率 (%)	100.0	98.8	97.7	98.3	96.2	94.5	96.0	94.8	92.8	87.1	92.8	87.6	93.5	93.3	95.4

J-DAVIDデータセンターからのお知らせ



内容確認書(クエリ)の回答をお願いします。【重要】

クエリの回答がまだのご施設様は至急データセンターまでご返送くださいますようお願いいたします。ご不明な点がございましたらデータセンターまでお問い合わせください。今後、定期的にリマインドをお送りすることになると思います。ご協力の程宜しくお願いいたします。

必要な書類がありましたらご連絡ください。

症例報告書など書類やレターパックが足りないなど必要な資材がございましたら、お送りいたしますのでデータセンターまでご連絡ください。

以前にもお知らせしておりますが、お手元にレターパックが残っている場合は、お問い合わせなどが発生することがありますのでデータ固定までの間保管ください。

最近の文献から

CKDにおける薬剤の血清PTH, P, Caへの効果と死亡率との関連:メタ解析

Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis

Palmer SC, et al. Am J Kidney Dis. 2015 May 20. pii: S0272-6386(15)00633-2. doi:10.1053/j.ajkd.2015.03.036.

【ポイント】生化学検査値と死亡のエンドポイントを報告している28のRCTのメタ解析。6999人の参加者において、薬物による生化学検査の変化と薬物による死亡エンドポイントの間の関連を検討した。CKDにおいては、血清Ca、P、PTH値への薬物効果は総死亡やCVD死亡との関連は弱く不正確である。治療による死亡に対するベネフィットも除外できない。

【詳しくは】<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003472>

編集・発行：J-DAVID研究会事務局
〒545-8585大阪市阿倍野区旭町1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学 内
電話 06-6645-3806 FAX 06-6645-3808
J-DAVID試験データセンター
電話 06-6645-3443 FAX 06-6646-3588

J-DAVIDのホームページ
<http://j-david.info/>