

CKD-MBD 管理の重要性を再考する

ビタミン D 受容体作動薬治療を中心に

福岡歯科大学総合医学講座 内科学分野 徳本正憲

key words

石灰化、炎症、心肥大、感染症、ビタミン D 受容体作動薬

I. はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者では、腎機能が低下するに当たって心血管病 (cardiovascular disease: CVD) の発症が増加するだけでなく、CVD による死亡も増加することが明らかとなっている。この CKD 患者における CVD の発症や CVD による死亡の増加の原因を、糖尿病、高血圧症、高脂血症、喫煙などの古典的な危険因子の増悪だけに求めるのは難しく、腎機能低下に伴う特有な病態の関与が考えられている。腎機能低下に伴うミネラルバランスの異常に起因する骨代謝障害は、古くから腎性骨異常栄養症 (renal osteodystrophy: ROD) として知られていたが、血管石灰化を伴い、CVD による死亡に関与することが明らかとなってきたことから、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder: CKD-MBD) として、再認識されるようになってきた。CKD-MBD の病態は、リン (phosphate: P) の蓄積を発端とし、血清 P 濃度が上昇しないように骨から P 利尿因子 fibroblast growth factor 23 (FGF 23) が分泌され、尿中 P 排泄が促進されるとともにビタミン D の活性化が抑制されることに始まり、その結果、

血清カルシウム (calcium: Ca) 濃度が低下するため、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) の分泌が亢進し、骨代謝回転が亢進して、骨量が減少することが基本となる。CKD-MBD を管理するために、P 制限を中心とした食事療法、P 吸着薬やビタミン D 受容体作動薬 (vitamin D receptor activator: VDRA), Ca 受容体作動薬 (calcimimetics) などの薬物療法、透析による P の除去や Ca の調整などが行われているが、治療により更に病態が複雑になっている部分もある。

本項では、CKD-MBD における P および Ca 管理の重要性と、過剰投与により血清 Ca 濃度を上昇させ、血管石灰化を誘導する可能性が否定できない、二次性副甲状腺機能亢進症治療薬 VDRA 投与の必要性について概説する。

II. CKD-MBD における P 管理の重要性

2013 年に日本透析医学会の年末調査のデータを用いて維持血液透析患者の血清 P 濃度と生命予後の関係が解析され、血清 P 濃度が 5.5 mg/dl を超えると、高くなればなる程、全死亡のリスクが

高くなるのが谷口らによって報告された¹⁾。海外でも同様の報告がなされており、Pによる血管石灰化の誘導がこのメカニズムの中心を担っていると考えられている。

我々は、重篤な血管石灰化を来している個体が、ヒトでも動物でもやせている点に着目し、CKDではP負荷によって炎症および栄養障害が誘導されるという仮説をたて、動物実験を行った²⁾。アデニン負荷CKDモデルラットを用い、食餌のP含量を0.3, 0.6, 0.9, 1.2%にした群と、食餌のP含量を1.2%にし、P吸着薬として6%の炭酸ランタンを投与する群を作成し、8週間観察した。CKDにおけるP負荷が、生命予後や血管石灰化に加え、心肥大、血清FGF 23濃度、酸化ストレス、炎症、栄養状態などに及ぼす影響を検討した。腎機能に変わりはないが、食餌中のP含量が増えるにしたがって、血清P濃度は上昇し、炭酸ランタンの投与によって低下した。既報のように、血管石灰化も血清P濃度の上昇に伴って増加し、炭酸ランタンの投与によって血清P濃度を低下させると減少した。心筋重量も血管石灰化の増加に伴って増加し、P含量が1.2%の食餌をした群では有意差も認められたが、やはり炭酸ランタンの投与によって減少した。また、血清P濃度の上昇に伴い、酸化ストレスのマーカーである尿中8-hydroxy-2'-deoxyguanosine/creatinine (8-OHdG/Cr) 比、炎症のマーカーである血清tumor necrosis factor α (TNF α) 濃度も上昇し、P含量が0.9あるいは1.2%の食餌をした群では有意差も認められたが、やはり炭酸ランタンの投与によって減少した。血清P濃度と尿中8-OHdG/Cr比、あるいは血清TNF α 濃度との間には有意な正の相関が認められ、P負荷が酸化ストレスおよび炎症を誘導する可能性が示唆された。また、P含量が0.9あるいは1.2%の食餌をした群では、血清アルブミン濃度や体重が減少し、炭酸ランタンの投与によって回復したことから、CKDにおけるP負荷により酸化ストレスや炎症が惹起され、消耗して、血清アルブミン濃度の低下および体重減少に至ったものと考えられた。血管平滑筋細胞を用いた *in vitro* 研究³⁾ でも、P負

荷がミトコンドリアにおける酸化ストレスを誘発し、酸化ストレスがinhibitor kappa beta (I κ B) を分解して、nuclear factor-kappa beta (NF- κ B) 経路を活性化することが示され、同時に、これがPによる血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質変化および石灰化のメカニズムであることが示唆された。このように、P負荷は酸化ストレスを誘導し、その結果として炎症を惹起して、血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質変化および血管石灰化、その結果としての後負荷増大による心肥大とともに、栄養障害も誘導することが明らかとなった。

また、健常人ではP負荷により骨細胞や骨芽細胞からfibroblast growth factor (FGF) 23が分泌され、腎臓においてP利尿が促進されるとともに、ビタミンDの活性化が抑制され、腸管からのPの吸収が抑制されて、P負荷が是正される。しかしながら、腎機能が低下し、残存ネフロン数が減少してくると、血清FGF 23濃度がいくら上昇しても、十分に腎臓からPを排泄できなくなって、血清P濃度も上昇するようになる。このようにして、CKD患者では血清P濃度と血清FGF 23濃度がともに高くなるのである。それでは、血清FGF 23濃度が上昇すると、どのような影響を及ぼすのだろうか？ 導入初期の血液透析患者において、血清FGF 23濃度を測定し、四分位で群分けすると、血清FGF 23濃度が高い群ほどその後の死亡リスクが高かったことが報告された⁴⁾。別のグループによってそのメカニズムが検討され、血清FGF 23濃度が高い群ほど左室が肥大し、収縮能が低下することが明らかとなった⁵⁾。実際、マウスにFGF 23を投与すると左室が肥大し、心負荷のマーカーである血清atrial natriuretic peptide (ANP) 濃度や血清brain natriuretic peptide (BNP) 濃度も上昇することが報告された。また、血清FGF 23濃度が高い群ほどC-reactive protein (CRP) やinterleukin (IL)-6などの炎症マーカーが高かったことが報告され、FGF23と炎症の関係が示唆された⁶⁾。このメカニズムを明らかにするために、マウスにFGF 23を投与する研究が行われ、FGF 23の投与により肝臓におけるCRP、IL-6の発現がともに亢進することが明

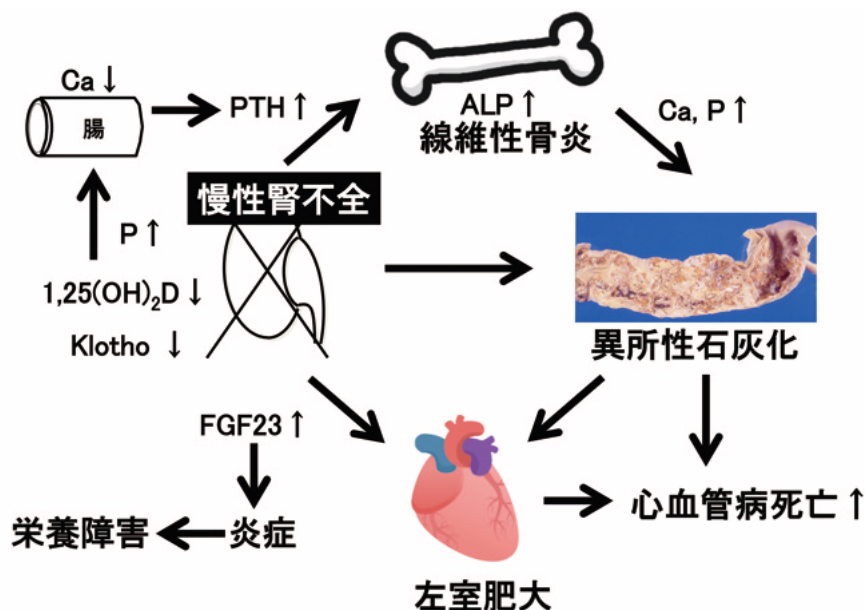


図1 CKD-MBD 発症および進行のメカニズム

らかになった。血清 FGF 23 濃度が上昇する *klotho* マウスや P 負荷マウスでも同様に、肝臓における CRP, IL-6 の発現が亢進していることが報告された⁷⁾。このように、P 負荷による血清 FGF 23 濃度の上昇は、心肥大を起こすだけでなく、炎症も誘発することが示唆されている。

以上のように、CKD では P 負荷によって血清 FGF 23 濃度が上昇し、ビタミン D の活性化が抑制されるため、血清 Ca 濃度が低下し、血清 PTH 濃度が上昇する。血清 PTH 濃度の上昇は骨代謝回転を亢進して、骨から Ca および P を誘導するため、CKD では腎における P 排泄能の低下と相まって、血管および心臓弁の石灰化が誘発される。これは心臓の後負荷を上昇させるため、P 負荷による血清 FGF 23 濃度の上昇の作用と相まって左室肥大に至る。左室肥大による相対的虚血と血管石灰化による冠動脈血流の減少によって、心筋は線維化し心機能が低下して、心血管死亡のリスクが増大する。また、P は直接的にも血清 FGF 23 濃度の上昇を介しても炎症を惹起するため、動脈硬化や栄養障害、老化などを誘導する。(図1) したがって、CKD-MBD による死亡リスクを低下させるためには、血清 P 濃度を上昇させないように P 管理をすることが最も重要であると考えられる。

Ⅲ. CKD-MBD における Ca 管理の重要性

日本透析医学会の年末調査のデータを用いて維持血液透析患者の血清 Ca 濃度と生命予後の関係を解析した谷口らの報告では、血清 Ca 濃度が正常下限の 8.5 mg/dl を超えると、高くなればなる程、全死亡のリスクが高くなることが示された¹⁾。

Ca 負荷は本当に悪いのであろうか？ 米国において行われた血液透析患者の観察研究では、P 吸着薬に酢酸 Ca を使用した群に比べて、Ca 非含有 P 吸着薬である塩酸セベラマーを使用した群の方が、半年および 1 年後の冠動脈および大動脈の石灰化の進行が緩やかであったことが報告された⁸⁾。この報告は Ca 負荷が血管石灰化を進行させる可能性を示唆するものであったが、より直接的に Schroff RC らによって示された⁹⁾。彼らは手術により摘出した血管を *ex vivo* で培養し、培養液中の血清 Ca および P 濃度をそれぞれ変化させて、血管石灰化に及ぼす影響を検討した。血液透析患者から摘出した血管では、培養液の P 濃度を倍にするだけよりも、培養液の P 濃度を倍にした上、Ca 濃度も 1.5 倍にした方が著明に石灰化を誘導することを明らかにした。また、ラットを用いた実験で、高 Ca 食や高ビタミン D 食によっ

て血清Ca濃度を上昇させると、血清Caイオン濃度が1.1 mMを超えるくらいから、血清FGF23濃度が上昇することが報告された¹⁰⁾。

このように、Ca負荷はP負荷による血管や弁の石灰化を増悪させるとともに、P負荷による血清FGF23濃度の上昇も助長することが明らかとなった。つまり、Ca負荷はP負荷による全身に及ぼす悪影響を増悪するため、CKD-MBDにおいては、Ca負荷をかけずに血清P濃度をコントロールすることが重要であると考えられる。

IV. CKD-MBDにおけるPTH管理の重要性

日本透析医学会の年末調査のデータを用いて維持血液透析患者の血清intact PTH濃度と生命予後の関係を解析した谷口らの報告では、血清intact PTH濃度が300 pg/mlを超えると、高くなればなる程、全死亡のリスクが上昇することが示唆された¹⁾。

血清PTH濃度はどのようにコントロールするのが良いのであろうか？ これまでの研究により、二次性副甲状腺機能亢進症が進行し、副甲状腺過形成が進展すると、それに伴ってCa感受受容体(Ca sensing receptor: CaSR)やビタミンD受容体(vitamin D receptor: VDR)の発現が低下するため、細胞外Caイオンや活性型ビタミンD濃度を感知する能力が低下し、治療抵抗性に至ることが明らかとなっている。このような状態に至った二次性副甲状腺機能亢進症に対しては、減少したCaSRやVDRを活性化するシナカルセットやエテルカルセチドなどのcalcimimeticsやカルシトリオールやマキサカルシトールなどのVDR作動薬が有効で、使用されている。

我々は血管石灰化に対してどちらが良いのか、動物実験を行った。5/6腎摘ラットに6週間P1.2%の高P食を食餌させ、VDR作動薬であるパリカルシトールあるいはcalcimimeticsであるシナカルセットを投与して、血管石灰化に対する影響を検討したところ、パリカルシトール投与群では

血管石灰化が増悪したのに対し、シナカルセット投与群では血管石灰化が全く認められなかった。このように、VDR作動薬は過剰投与により血管石灰化を増悪させる可能性がある。そのメカニズムとしては、VDR作動薬はPTHの分泌を抑制して骨代謝回転を低下させ、骨のミネラル緩衝能を減弱させるとともに、腸管からのCa、Pの吸収を促進するため、VDR作動薬の投与量が多くなると血清CaおよびP濃度が上昇しやすくなり、血管石灰化を増悪させるものと考えられる。血清CaおよびP濃度を上昇させやすいVDR作動薬は使用しない方が良いのであろうか？ しかしながら、コホート研究などにおいて、VDR作動薬が生命予後を改善させる可能性が示唆されているため、VDR作動薬投与の有用性について再考してみる。

V. VDR作動薬の心血管病に対する有用性

Mathewらは、Apo Eノックアウト(knock-out: KO)マウスに5/6腎摘を施し、高脂肪食を食餌して血管内膜の石灰化を誘導し、それに対するカルシトリオールおよびパリカルシトールの効果を検討した¹¹⁾。この研究の結果では、カルシトリオール20 ng/kg、パリカルシトール100 ng/kgまでは、投与量依存的に血管内膜の石灰化が抑制されたが、パリカルシトール400 ng/kgでは、血管石灰化が逆に増悪することが明らかとなった。以上のことから、適量のVDR作動薬の投与は、炎症に起因する血管石灰化の増悪を抑制する可能性が考えられる。実際、VDR KOマウスの線維芽細胞を用いて行われた*in vitro*研究において、wild typeと比較して、VDR KOマウスの線維芽細胞では、炎症を惹起する中心的経路であるNF- κ B系の活性化を抑制するI κ Bの発現が低下しており、その結果としてNF- κ B系が活性化し炎症が惹起されることが明らかとなった¹²⁾。さらには、TNF α やサルモネラ菌の投与によるNF- κ Bの活性化も、VDR KOマウスの線維芽細胞

胞でより増強されることが明らかとなった。このように、VDR 作動薬の投与は NF- κ B の活性化を抑制して炎症を抑制し、炎症による血管石灰化の増悪を抑制する可能性がある。

VDR 作動薬の心臓に対する作用はどうであろうか？ VDR KO マウスを用いた Li らの研究によると、VDR KO マウスでは、傍系球体装置におけるレニンの産生が増加し、レニン・アンジオテンシン系が活性化して、血圧が上昇するとともに心筋の重量が増加することが明らかとなった¹³⁾。さらに、血液中のレニン・アンジオテンシン系の活性化や血圧の上昇がない、心筋特異的 VDR KO マウスでも、心筋におけるレニン・アンジオテンシン系が活性化して心肥大が認められることから、VDR 作動薬が心筋におけるレニン・アンジオテンシン系の活性化を抑制して心肥大を抑制する可能性が示唆された。実際、心筋特異的 VDR KO マウスでは、心肥大の原因となる calcineurin/nuclear factor of activated T cell (NFAT) 系の直接的な下流標的遺伝子である modulatory calcineurin inhibitory protein 1 (MCIP 1) の発現が亢進していることが明らかとなった¹⁴⁾。また、新生児の心筋細胞にイソプロテレノールを投与すると MCIP 1 の発現が亢進するが、カルシトリオール投与により抑制されるため、カルシトリオールによる心肥大の抑制には、心肥大の原因である calcineurin/NFAT 系の活性化の抑制が寄与しているものと考えられる¹⁴⁾。

カルシトリオール投与により、投与量依存的に血清 FGF 23 濃度が上昇することが報告されている¹⁵⁾。FGF 23 も calcineurin/NFAT 系を活性化して心肥大を誘導することが報告されているため、CKD において VDR 作動薬の投与が calcineurin/NFAT 系の活性化を抑制し、心肥大を抑制できるか否か議論の余地があるところであった。Leifheit-Nestler らは、5/6 腎摘ラットにカルシトリオールを投与すると、骨における FGF23 の産生は増加するものの、心筋における FGF23、FGF receptor type 4 (FGFR 4) の発現は抑制され、心筋における calcineurin/NFAT 系の活性化が抑制されるため、心肥大が抑制され

ることを明らかにした¹⁶⁾。このように、CKD でも、VDR 作動薬の投与は心筋における FGF23 および FGFR 4 の発現を抑制し、calcineurin/NFAT 系を抑制して、心肥大を抑制する可能性があると考えられる。

VI. VDR 作動薬の感染症に対する有用性

近年、VDR 作動薬の感染症に対する有用性が示唆されているが、我々のグループの田中らは、3,372 名の血液透析患者を 4 年に渡り経過観察したコホート研究の結果から、VDR 作動薬、特に静注製剤の投与が感染症死のリスク低下と関係することを明らかにした¹⁷⁾。そのメカニズムとしては、抗微生物遺伝子 cathelicidin antimicrobial peptide (*camp*) および defensin β 2 (*defB 2*) のプロモーター領域にビタミン D 応答領域が存在し、カルシトリオール投与により皮膚、単球、好中球など種々の細胞の *camp* および *defB 2* の発現が増加して、菌の増殖が抑制されるためである可能性が示唆されている¹⁸⁾。昨年、小尾らは透析医学会の年末調査のデータを用い、8,568 名の透析患者を 2 年間 follow up したコホート研究を行い、我々の研究結果と同様に、VDR 作動薬が投与されていた患者では感染症死のリスクが低かったことを報告した¹⁹⁾。この研究では、VDR 作動薬の投与と、敗血症あるいは肺炎による死亡リスクの関係がそれぞれ検討され、VDR 作動薬の投与が各々の死亡リスクの低下と関係していたことが示された。このように、VDR 作動薬の投与は初期免疫を改善させるとともに、過剰な炎症をコントロールして、感染症死を抑制する可能性がある。

VII. おわりに

CKD-MBD に関連する死亡を減少させるためには、血清 Ca 濃度を上げずに血清 P 濃度をコン

コントロールすることが最も重要であるが、その範囲内で VDR 作動薬も積極的に投与することが望まれる。

参考文献

- 1) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 17: 221-228, 2013
- 2) Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, et al. Phosphate overload directly induces systemic inflammation and malnutrition as well as vascular calcification in uremia. *Am J Physiol Renal Physiol* 306: F1418-F1428, 2014
- 3) Zhao MM, Xu MJ, Cai Y, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vitro and in vivo. *Kidney Int* 79: 1071-1079, 2011
- 4) Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *New Engl J Med* 359: 584-592, 2008
- 5) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 121: 4393-4408, 2011
- 6) Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, et al. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1155-1162, 2012
- 7) Singh S, Grabner A, Yanucil C et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 90: 985-996, 2016
- 8) Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62: 245-252, 2002
- 9) Shroff RC, McNair R, Skepper JN, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol* 21: 103-112, 2010
- 10) Rodriguez-Ortiz ME, Lopez I, Muñoz-Castañeda JR, et al. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J Am Soc Nephrol* 23:1190-1197, 2012
- 11) Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol* 19: 1092-1105, 2008
- 12) Sun J, Kong J, Duan Y, et al. Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291: E315-E322, 2006
- 13) Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110: 229-238, 2002
- 14) Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 124: 1838-1847, 2011
- 15) Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 17:1305-1315, 2006
- 16) Leifheit-Nestler M, Grabner A, Hermann L, et al. Vitamin D treatments attenuates cardiac FGF23/FGFR4 signaling and hypertrophy in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1493-1503, 2017
- 17) Tanaka S, Ninomiya T, Taniguchi M, et al. Comparison of oral versus intravenous vitamin D receptor activator in reducing infection-related mortality in hemodialysis patients: the Q-Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* 31: 1152-1160, 2016
- 18) Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 173: 2909-2912, 2004
- 19) Obi Y, Hamano T, Wada A, et al. Vitamin D receptor activator use and cause-specific death among dialysis patients: a nationwide cohort study using coarsened exact matching. *Sci Rep* 7:41170, 2017