

CKD-MBD 治療を考える

予後改善への突破口は何か？

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 山本裕康

key words

CKD-MBD（慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常）、高リン症、二次性副甲状腺機能亢進

I. はじめに

海から陸に上がり進化してきた地球上の生物は、水やミネラルを豊富に含む海水とは大きく異なる環境で生体内の恒常性を維持するため、様々な器官や制御系の発達により順応してきた。細胞内情報伝達物質の一つであるカルシウム（Ca）は、セカンドメッセンジャーとしての重要な役割を担うため、極めて精緻な機序により細胞内外の濃度が制御されており、骨組織がCaの貯蔵庫としての海の代役を務め、ビタミンD（Vit-D）や副甲状腺ホルモン（PTH）などが骨組織および腎尿細管におけるCa出納を調節することでその恒常性を維持している。このように腎臓と骨・Ca代謝は密接に関連しており、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）の進展に伴って骨・Ca代謝異常が惹起される事は必然と言える¹⁾。

CKD患者に認められる骨病変は多様であり、かつては骨痛や骨折などの臨床症状を呈することも稀ではなく、腎性骨異栄養症（Renal Osteodystrophy: ROD）として治療の主眼が置かれていた。しかし、活性型Vit-D製剤の登場により骨軟化症は激減し、PTHレベルのコントロールも可能になると骨病変は徐々に改善されてきた。

その一方で、血管を主体とする異所性石灰化が心血管系合併症のリスクとなり生命予後にも影響することが注目されるようになると、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) から慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders: CKD-MBD）²⁾ という新たな疾患概念が提唱され、生命予後の改善に向けた取り組みが開始された。即ち、骨病変に大きく影響するPTHレベルの抑制よりも、血管石灰化の誘因となる高リン（P）血症のコントロールを最優先するとともに、低Ca血症の過剰な是正を避け、血清Ca値は出来るだけ基準範囲の下限に抑える治療指針が示されるようになったのである。このような治療のパラダイムシフトが生じて既に10年以上になり、わが国でもこの方針に準じて治療ガイドラインが策定³⁾ されているが、CKD-MBDの課題は未だに尽きない。本稿では予後改善に向けたCKD-MBD治療について考察する。

II. 透析患者の骨病変

PTHは副甲状腺細胞にて産生される。その主

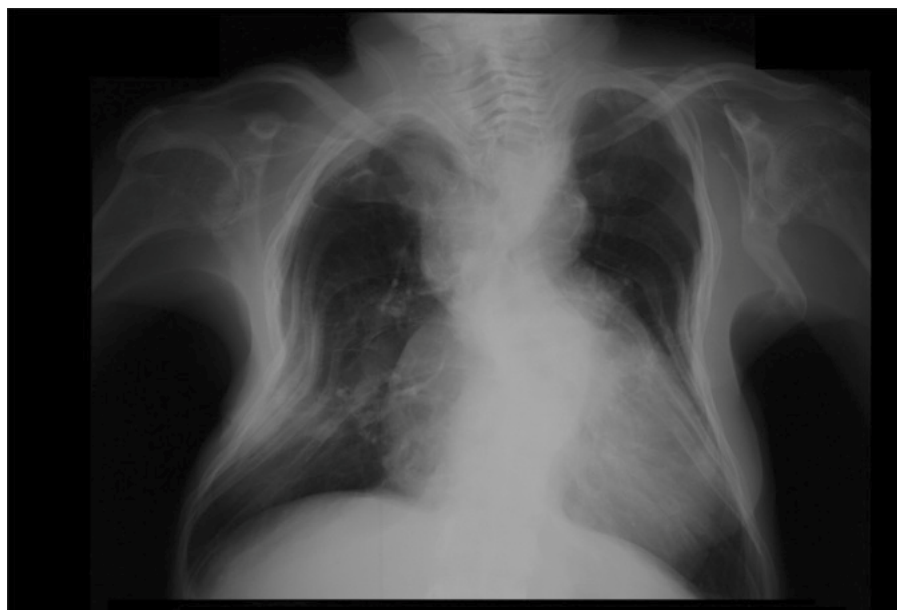


図1 二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高度な胸郭変形を呈した長期透析患者

たる制御は細胞膜に存在するCa感受性受容体(CaSR)と核内にあるVit-D受容体(VDR)が担っているが、CKDでは病期の進展に伴いCaSRやVDRが減少する。さらに、透析療法の黎明期は十分な血液浄化とは言えず、活性型Vit-D製剤もなかった為、高リン(P)血症のみならず低Ca血症の是正も不十分であり、腎機能低下に伴うVit-D欠乏も相俟って血中PTH値は異常高値となりやすかった。この二次性副甲状腺機能亢進症(2 HPT)は、高回転型骨病変である線維性骨炎(OF)を惹起し、骨密度減少による骨脆弱性の主因となるばかりでなく、高P血症の増悪をも齎したのである。その一方で、低回転型骨病変である骨軟化症や無形成骨も大きな問題であり、現在では透析患者への投与が禁忌となっているアルミニウム含有P吸着剤による毒性やVit-D欠乏により惹起されていた。このように多彩な骨病変を伴うRODは、透析患者にとって最重要臨床課題の一つであった。図1は約30年前に筆者が経験した2 HPTを伴う長期血液透析患者の胸部X線画像である。内科的治療は困難と判断し副甲状腺摘出術(PTx)を施行したが、その際の骨生検にて胸郭の著明な変形はPTH過剰によるOFであると診断した。当時としても際立つ症例ではあったが、

2 HPTに伴う骨病変が如何に問題であったかご理解頂けよう。

Ⅲ. RODからCKD-MBDに

このような高度のOFを呈する2 HPTを回避するため、血液浄化療法自体の改良に加え、新たなリン吸着薬やVit-D製剤が次々と開発され、さらにはCa受容体作動薬(calcimimetics)も登場し薬物療法は急速に進歩した。その結果、骨軟化症は認められなくなり、副甲状腺摘除術(PTx)を要する高度の2 HPTへの進展も激減、OFに悩まされる事は稀となった。この時点で臨床的に骨病変は殆どなくなり、臨床的にRODは問題とされなくなったわけだが、前述の如く心血管合併症のリスクとしてCKD-MBDという概念で改めて病態を捉える必要に迫られた。高P血症および血清Ca値の不適切な是正が血管石灰化を促進する事で、心血管障害を招きやすくなり生命予後が悪化することを問題視し、骨病変から血管石灰化の防止へと治療戦略は移ったのである。

では、なぜこのような変遷をすることになったのであろうか。そのヒントは、calcimimeticsが

登場する前の ROD に対する治療戦略への反省にあるのではなかろうか。その当時、PTH 過剰分泌の抑制は Vit-D 製剤に依存していた為、Ca 含 P 有吸着剤の投与も加わり腸管での Ca 吸収を増加させ易かったが、PTH 抑制を目的とした Vit-D 投与を優先し、血清 Ca 値の基準上限あるいは若干の高 Ca 血症さえ許容する傾向にあった。しかし、このような状況により血管石灰化が進展する事は明白であり、強力な PTH 抑制効果を有する calcimimetics が登場してから過剰是正をさせない血清 Ca 値のコントロールに配慮するようになった。そして、その傾向は更に顕著となり、血清 Ca 値の基準下限へと管理目標は下方修正されるようになったのである。

IV. 新しい KDIGO の CKD-MBD ガイドライン

2017 年、KDIGO の CKD-MBD ガイドラインが改定された⁴⁾。一見、軽微な変更に見えるが、臨床的課題を適切に捉えた修正がなされている事に気付かされる。骨病変から血管石灰化を問題視して CKD-MBD という概念が提唱されたわけだが、今回の改定では骨病変に再び注目した記載が目立つ。例えば、骨折した CKD 患者では透析期のみならず保存期においても有意に骨密度が低下しており、CKD-MBD あるいは骨粗鬆症の評価として骨密度の測定を推奨している事、判断に窮する骨病変が認められる場合には適切な治療判断を行う為に骨生検による評価は妥当である事、などである。なぜ、このような記載がなされるようになったのであろうか。明確な根拠は示されていないが、前述したように血清 Ca 値の管理目標を基準下限へと下方修正した事で、再び PTH の過剰分泌が問題となり骨病変を悪化させ始めた為ではないかと筆者は推測している。

CKD 患者は、副甲状腺細胞における CaSR と

VDR が減少している為、PTH 分泌を抑制する為には健常者よりも血清 Ca 値を高めにする必要がある。にも拘わらず、血清 Ca 値を基準下限で管理しようとするれば、容易に 2 HPT が増悪するものと推測できる。理論的には十分量の calcimimetics を投与する事によりこの増悪は回避出来るはずだが、医療経済的問題、副作用、そして薬効自体の限界などから十分な PTH 制御がなされないものと危惧している。この改定において、血清 Ca 値の管理目標を「正常範囲に維持する事を提案する」から、「高 Ca 血症は避ける事を提案する」に改定されており、従来の血清 Ca 値の是正目標が過度に下方修正されていた事を戒めているように受け止めることができる記述となっている。骨折や骨密度低下に患者の高齢化が影響していることは否めないが、PTH 産生の制御は適切な血清 Ca 値の維持が前提であり、この基本を軽視する事で 2 HPT が再興しつつある、と捉えるのが素直な解釈ではなかろうか。

V. まとめ

血管石灰化を抑制する為に、血清 P および Ca 値のコントロールは重要である。本稿では血清 Ca 値の管理目標の推移に着目して、CKD-MBD 治療の課題について考察した。ROD を問題視した時代は、PTH 抑制を優先する為に血清 Ca 値の過剰是正をある程度は容認していたが、血管石灰化に注目し CKD-MBD が提唱されるようになると血清 Ca 値の管理目標を下方修正した。しかし、この修正が適正なのかを再評価する時期に入った、と KDIGO ガイドラインの改定が示しているように思う。今後、より有力な calcimimetics の登場が待たれるが、十分な血清 P 値の是正のために何をすべきか、血液浄化療法の在り方を含めて再考し実践することが最も重要なのではなかろうか。

参考文献

- 1) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 39: S1-266, 2002
- 2) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 69:1945-1953, 2006
- 3) 日本透析医学会 . 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン 透析会誌 45:301-356, 2012
- 4) Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Guideline Update: what' s changed and why it matters. Kidney Int. 92: 26-36, 2017