

高リン血症がもたらす多様な臓器障害

炎症と栄養を考慮したリン管理について考える

山田俊輔¹⁾, 荒瀬北斗²⁾

1) 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科

2) 九州大学 病態機能内科学

key words

PTH, FGF23, リン負荷, 高リン血症

I. リンは生体にとって善か悪か

リンは生体で7番目に多い元素で、生体にとって必須のミネラルである。骨におけるハイドロキシアパタイト、細胞の脂質二重膜、アデノシン三リン酸や遺伝情報としての核酸の構成成分であり、リン酸化／脱リン酸化による細胞内情報伝達シグナルの担体としても機能している。しかしながら、哺乳類の中では、血清リン値が低い哺乳類ほど寿命が長いという報告があり、リンは生体にとって有害である可能性も示唆される。

慢性腎臓病（CKD）を合併した患者では血清リン値が高い患者で生命予後が悪いことが広く知られている。日本透析医学会の統計調査委員会のデータを用いた解析の結果、血清リン値が高いほど透析患者の死亡リスクが高いことが示された¹⁾。その後、驚くべきことに、血清リン値が正常の範囲内でも、リン値がより高い患者で心血管合併症のリスクが高いことが近年報告されている。このことは、リンの毒性はCKD患者に限ったものではなく、広く一般住民の問題でもある可能性を示唆している²⁾。

II. リンの生体恒常性にかかわるホルモン

食物として生体内に取り込まれたリンは、消化管でその一部が吸収される。リンが消化管で吸収され、血中リン濃度が上昇すると、副甲状腺から副甲状腺ホルモン（PTH）が分泌されるとともに、未知のメカニズムによって骨がリンの生体への負荷を感知して線維芽細胞増殖因子23（FGF23）が骨から分泌される。そして、これらのホルモンが近位尿細管におけるNa-Pi IIa／IIcの発現を低下させ、尿中リン排泄量を増加させる（図1）。以上のようにリン利尿ホルモンの増加によってリン負荷の増大に見合ったリン利尿が作動している間は、血清リン値の上昇を認めない。ところが、CKDがさらに進展してFGF23やPTHの代償作用が限界を超えると、CKD患者はついには高リン血症を呈する。通常はCKDの病期G4－5で顕性的高リン血症を呈することになる³⁾。

このように、FGF23とPTHはリン利尿を促し、生体内のリン負荷を減らす作用がある一方で、これらのホルモンは腎の尿細管以外にも作用して、様々な影響を及ぼす可能性が報告されている。その中で、FGF23とPTHの高値が持続することは必ずしも生体にとって有利でない可能性が浮上し

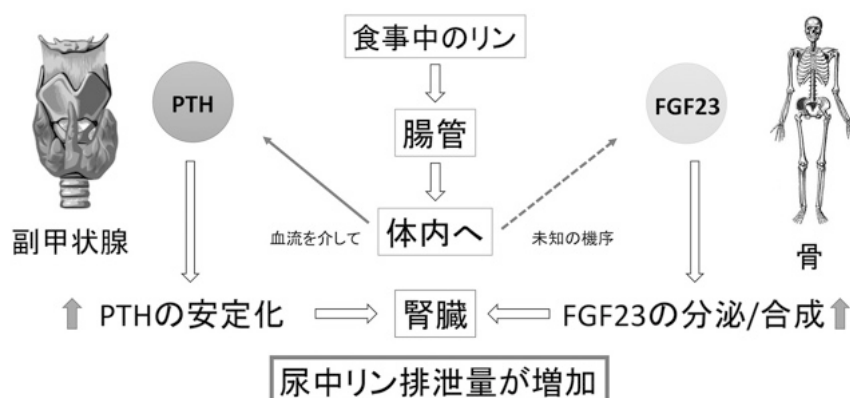


図1 リン負荷とリン利尿ホルモン（筆者作成）
FGF23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone.

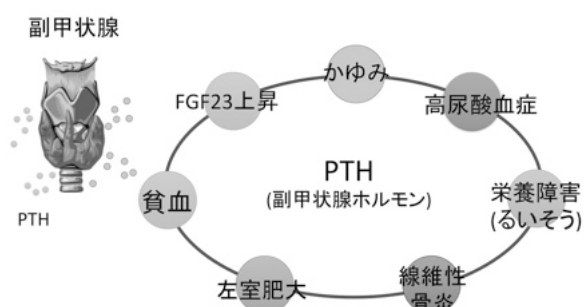


図2 PTHによる様々な臓器機能障害（筆者作成）
FGF23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone.

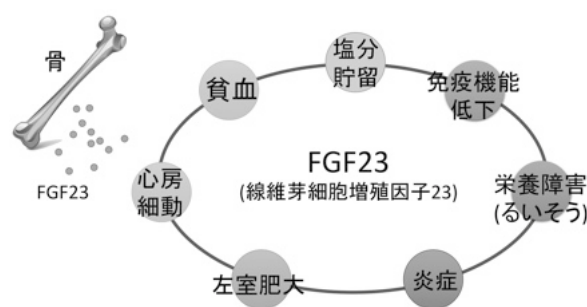


図3 FGF23による様々な臓器機能障害（筆者作成）
FGF23, fibroblast growth factor 23.

てきた（図2, 3）。

Ⅲ. リン負荷による心血管合併症

透析患者の死因を調べてみると、国や地域を問わず、約30–50%の患者が心血管合併症で死亡していることがわかる。第2の死因は感染症で、第3位が悪性腫瘍である。透析患者が心血管合併症によって死亡する原因の1つと考えられているのが血管石灰化である。血管および弁の石灰化は心血管死亡の重要な危険因子であり、この心血管系臓器の石灰化とCKD-MBD、なかでもリンの負荷が密接に関係していることが広く知られている。

血管平滑筋細胞は、高リン環境に曝露されると、本来の平滑筋としての形質を喪失するとともに、骨芽細胞に似た骨関連蛋白を産生する形質を獲得

し、血管局所におけるハイドロキシアパタイトの生成・進展を促進し、血管石灰化を助長している⁴⁾。さらに、リンは血管内皮細胞の障害とも関係しており、血管拡張機能障害を促進し、心血管イベントのリスクに関係している。

また、リン負荷に伴って増大するFGF23は、心筋細胞に直接作用し、心肥大を起こすとともに、腎臓の遠位尿細管におけるナトリウムチャネルの発現を増加させ、塩化ナトリウムの貯留を介して心肥大や心不全に関係している可能性も報告されている⁵⁾。さらに、もう1つのリン利尿ホルモンであるPTHと心肥大との関係も報告されている。以上のことから、リン負荷とそれに伴って上昇するリン利尿ホルモンは複数のメカニズムを介して心血管障害を複合的に促進している可能性があり、これらのホルモンが高値であり続けることの弊害にも目を向けなければならないことが容

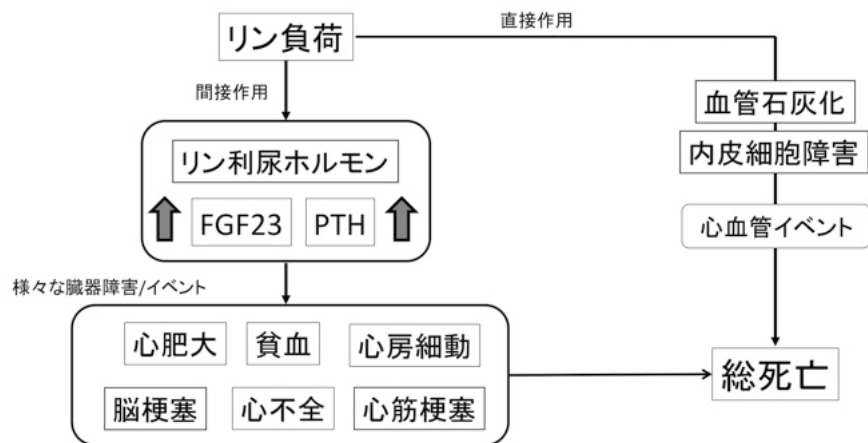


図4 リン負荷を起点とした様々な臓器機能障害（筆者作成）
FGF23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone.

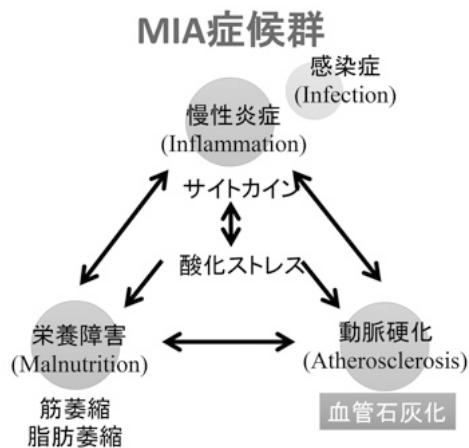


図5 MIA 症候群とその構成要素（筆者作成）
MIA, malnutrition inflammation atherosclerosis

易に理解できる（図4）。

Ⅳ. CKD 患者の生命予後を大きく規定する MIA 症候群

MIA 症候群は malnutrition, inflammation, atherosclerosis の 3 つの病態の頭文字をとって命名された病態である⁶⁾。MIA 症候群は 1999 年に Stenvinkel らによって初めて提唱され、CKD 患者において、慢性炎症と栄養障害の合併率が高く、さらに動脈硬化性疾患の併存も多いということを端的に表したものである（図5）。近年、消耗関連疾患として、サルコペニア、ダイナペニア、フレイル、ロコモティブ症候群、Protein Energy Wasting（PEW）などの多く類似した疾患概念が提唱されているが、MIA 症候群もこれらの概念

が示す範囲と部分的に重なっている。MIA 症候群は、慢性炎症と栄養障害と動脈硬化疾患の間に悪循環があることに焦点をあてた概念と考えてよい。

CKD 患者は慢性炎症と栄養障害を合併することが多い。その背景には、尿毒素の蓄積、炎症や酸化ストレスの亢進、酸蓄積に伴う筋肉の低下、性ホルモンの異常、insulin-like growth factor-1（IGF-1）シグナルの低下など様々な要因が集積していることが関係していると推測されている。これまでの報告に基づけば、慢性炎症や栄養状態を示す血清マーカーや栄養の指標と様々なアウトカムが関連することが報告されている。以上のことを考え合わせると、MIA 症候群を予防し、その進展を抑制するための戦略が求められているということになる。しかし、一部の患者が運動療法や食事療法などの恩恵を受けることができるものの、大多数の患者にとっては MIA 症候群に対

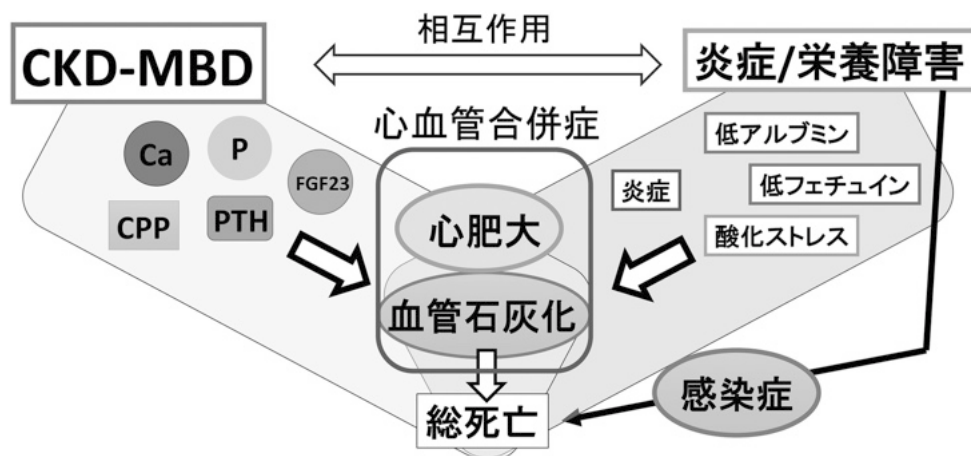


図6 慢性炎症／栄養障害とCKD-MBDの共役作用による臓器合併症促進機構（筆者作成）
Ca, calcium; CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CPP, calciprotein particle; FGF23, fibroblast growth factor 23; MIA, malnutrition inflammation atherosclerosis; P, phosphate; PTH, parathyroid hormone.

して有効かつ効率的な治療方法はいまだ確立されていないというのが現状である。

V. MIA 症候群とCKD-MBDのクロストーク

近年、CKDに伴う骨ミネラル代謝異常症（CKD-MBD）の概念は拡大しつつあり、炎症や栄養障害とも関連する可能性を示唆する研究結果が蓄積されてきている。培養肝細胞を用いた実験では、FGF23は培養肝細胞に作用して炎症性サイトカインやC反応性蛋白の産生を促進することが報告された⁷⁾。また、PTHはPTH 1受容体（PTH 1 R）を介して、白色脂肪細胞を褐色脂肪細胞に変化させ、エネルギーを熱として喪失する方向に作用すること、さらに未知の機序で筋肉量をも減少させることが報告された⁸⁾。

また、リン負荷による血管石灰化誘導の本体ではないかと近年目されているcalciprotein particle（CPP）は、白血球やマクロファージなどの炎症細胞に負荷されると、炎症性サイトカインの分泌を増加させることが報告されている。また、CKD患者の血液を用いて血管石灰化のしやすさを測定するT50という検査を用いた研究によれば、血管が石灰化しやすい患者は血清カルシウム

やリン値が高く、血清マグネシウムが低く、さらに低アルブミン血症や低フェチューイン血症を呈する患者であったということがわかっている⁹⁾。このことは、血管石灰化はCKD-MBDとともに炎症や栄養状態とも関係が深いことを示している。以上をまとめると、MIA症候群とCKD-MBDは密接不可分の関係にあり、CKD-MBDを管理することは、炎症を抑制し栄養状態を改善することにもつながる可能性があると言える（図6）。

VI. 慢性炎症と栄養状態を考慮したCKD-MBD診療

リンの負荷量を制御するための方略とは、食事の中のリンの総量を減らすこと、消化管から吸収されるリンの総量を減らすこと、腎臓で排泄され透析で除去される量を増やすこと、骨から遊離するリンの総量を減らすことである（図7）。

腸管からのリン吸収量を減らすためには、食事によるリン摂取量を減らすか、リン吸着薬を用いて、消化管からのリン吸収量を減らす必要がある。リンは蛋白質として摂取されることが多いので、蛋白質制限が重要な選択肢になるが、蛋白質制限は栄養障害を引き起こす懸念がある。蛋白質摂取量が多いほど、血清アルブミン値が3.8 g/dL以

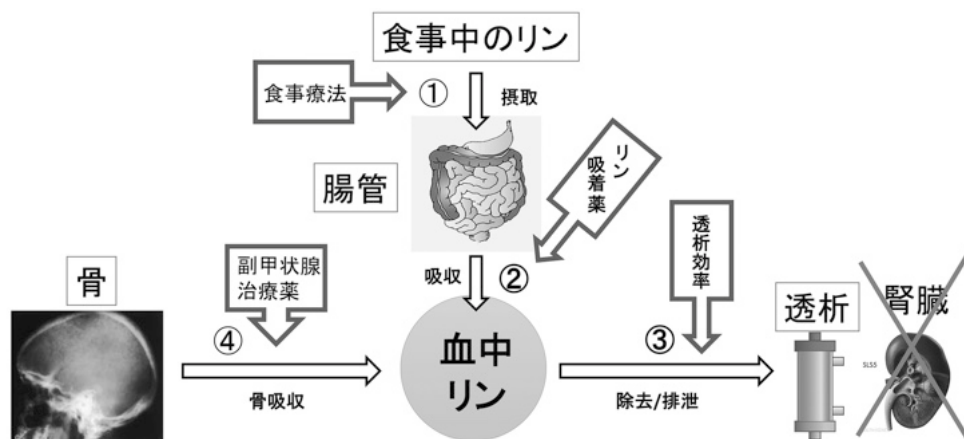


図7 CKD患者における”リンの流れ”と治療ターゲットの関係（筆者作成）
CKD, chronic kidney disease.

理想的なリン吸着役に求められる特性

1. 1錠あたりのリン吸着効果が大い（少ない錠数でリンを管理）
2. 飲みやすく、内服を継続しやすい大きさと形状
3. 消化器症状などの副作用が少ない
4. カルシウムを負荷しない（異所性石灰化を助長しない）
5. 蓄積毒性がない
6. 低価格
7. 薬物相互作用が少ない

図8 理想的なリン吸着薬が備えるべき特性（筆者作成）

上になる血液透析患者が多いという報告もある。さらに、血液透析患者を対象にした観察研究で、蛋白質摂取量と血清リン濃度の増減による組み合わせと予後の関係に着目した非常に興味深い結果が報告されている。この研究によれば、最も生命予後がよかったのは、蛋白質摂取量が増え、かつ血清リン濃度が下がった患者群であった。このことは、リン吸着薬を使いながら、蛋白質を十分に摂取するプラクティスパターンが有効である可能性を示している。また、我々の研究ではリン吸着薬を使用した血液透析患者は、使用していなかった血液透析患者と比べて感染症死亡が少なかった¹⁰⁾。このことは、リン吸着薬を使うことによって栄養状態を良好に維持でき、感染症死亡のリスクをその結果低減できた可能性を示唆している。

リン吸着薬は現在7種類使用可能で、それぞれに特徴があるため、患者ごとに適切に選択し、組み合わせて処方することが重要である¹¹⁾。リン

吸着薬が備えるべき理想的な性質を図8に示す。近年、鉄含有リン吸着薬が上市され、鉄欠乏性貧血の改善のみならず、FGF23の低下作用や、心血管系臓器に対する好ましい作用が報告されている。一方で、鉄含有リン吸着薬は鉄過剰になる危険性もあり、患者に応じて投与量を調整することが必須である。透析患者の高リン血症を単剤では管理するのは困難である場合が多く、2種類以上のリン吸着薬を用いて、患者ごとにMBD管理の向上を図るのがよい。

VII. まとめ

CKD-MBDが包摂する範囲は日々拡大しつつある。腎性骨異常栄養症という名前で表現されていたように骨の障害として当初認識されてきた時代を経て、CKD-MBDは今や心血管系臓器障害は

総 説

もとより、貧血や慢性炎症や栄養障害なども関連病態として含むより広範な疾患概念であるというように認識されるに至っている。慢性炎症と栄養障害は、CKD／透析患者の重要な特徴であり、様々な合併症の危険因子であることがわかってい

る。今後、慢性炎症と栄養障害をどう克服していくかということがCKD／透析診療の重要な目標であり、そこにCKD-MBDの制御が重要であることを強調して本稿を終える。

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* Apr;17:221-228, 2013
- 2) Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 20:397-404, 2009
- 3) Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int* 79:121:S20-S23, 2011
- 4) Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone* 100:87-93, 2017
- 5) Faul C. Cardiac actions of fibroblast growth factor 23. *Bone* 100:69-79, 2017
- 6) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999
- 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) Kir S, Komaba H, Garcia AP et al. PTH/PTHrP Receptor Mediates Cachexia in Models of Kidney Failure and Cancer. *Cell Metab.* 23:315-323, 2016
- 9) Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 25:339-348, 2014
- 10) Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M et al. Use of phosphate-binders and risk of infection-related and all-cause mortality in patients undergoing hemodialysis: The Q-Cohort Study. *Sci Rep* 8:11387, 2018
- 11) Vervloet MG. Hyperphosphataemia: which phosphate binder? *Nephrol Dial Transplant.* 33:1091-1093, 2018