総　説

CKD-MBD診療における新たな潮流

CPPs，FGF23，鉄代謝，そしてHIF-PH阻害薬

山田俊輔[1)]，松枝修明[2)]，中野敏昭[3)]

1）九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科
2）九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学
3）九州大学大学院医学研究院 総合コホートセンター

I. はじめに

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（chronic kidney disease; CKD-MBD）と腎性貧血は，透析患者の2大合併症である．CKD-MBDと腎性貧血の治療薬は過去30年間に飛躍的に増加し，オーダーメイド治療が可能になりつつある．一方，どの薬剤をどのような患者に使用すれば患者アウトカムを最大化できるのか，我々治療者にとっては，治療選択肢が増えたことによって判断に迷う状況も増えてきたのも事実である．これまでCKD-MBDと腎性貧血はそれぞれ独立して管理され，ガイドラインの作成も別建てで発表されてきた．近年，CKD-MBDと腎性貧血の間に緊密なクロストークがあることが明らかになり，両者を同期して管理することが求められる時代がすぐそこまで近づいている．転換点になったのは，鉄含有リン吸着薬の上市であろう．鉄の過不足によって透析患者の血清線維芽細胞増殖因子23（fibroblast growth factor 23, FGF23）濃度が変動することが報告され，鉄代謝とFGF23代謝の関係がクローズアップされるようになった．また，hypoxia-inducible factor-prolyl-hydroxylase（HIF-PH）阻害薬の台頭はその流れに拍車をかけている．さらに，CKD-MBDの中心病態であるFGF23の上昇は炎症や造血系細胞への直接作用によって造血を抑制することも明らかになり，CKD-MBDの管理が貧血管理にも影響を及ぼすことがわかってきた．CKD-MBDと腎性貧血は双方向性の病態であると言えそうだ．さらに一歩踏み込めば，CKD-MBD治療と腎性貧血治療においては，双方を意識したアプローチが必要不可欠なのである．最後に，Calciprotein particles（CPPs）に関する研究の動向からも目が離せない．CPPsはCKD-MBD領域の話題を常に席捲しており，次の10年でさらに新たな展開を見せるであろう．今，CKD-MBDと腎性貧血治療は新たな局面を迎えつつある．

本稿では，CKD-MBDの最近の潮流について，前半ではFGF23とCPPsを中心に展開し，後半では腎性貧血とのクロストークについて，HIF-PH阻害薬の特徴も踏まえつつ，今後のCKD-MBDと貧血診療の方向性について考察する．

II. 平成から令和時代への移行期におけるCKD-MBD診療の潮流 ～FGF23とCPPs

腎臓は骨ミネラル代謝の中心臓器であり，腎機能の低下は必然的に骨ミネラル代謝に異常を来す[1)]．

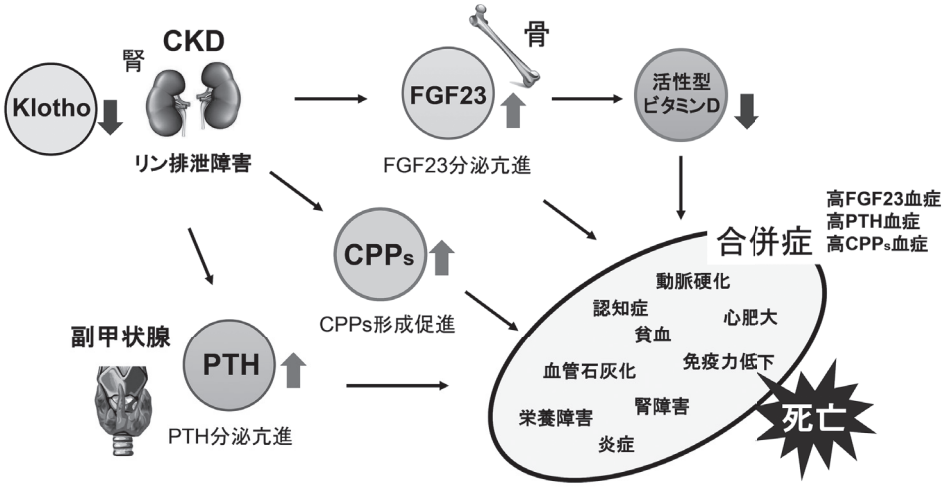

図1　CKD/ 透析患者におけるリン負荷，各種メディエーター，アウトカムの関係
腎機能が低下すると，相対的にリン負荷が増加し，PTH や FGF23 などのリン利尿因子が増加するとともに，CPPs の形成も増加する．増加した PHT, FGF23, そして CPPs は心血管合併症をはじめ様々な臓器障害を引き起こすため，CKD 患者は死亡リスクが高くなる．本図は筆者が独自に作成した
CKD, chronic kidney disease; CPPs, calciprotein particles; FGF23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone.

透析患者，特に無尿の透析患者では，リンの排泄低下に伴うリンの相対的過負荷，活性型ビタミンDの産生障害による低ビタミンD血症，二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT），骨回転の異常，血管石灰化や大動脈弁の石灰化など，実に多彩な合併症を呈する．これらは総じて慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（CKD-MBD）と呼ばれている[2]．

CKD-MBDは，血清生化学パラメータの測定によって認識される．血清リン値，血清カルシウム値，血清副甲状腺ホルモン（PTH）値を測定し，2006年，そして2012年に日本透析医学会が定めた目標範囲にこれらの血清マーカーの数値を管理することで，様々な合併症の発症と進展を予防することを目指している[3,4,5]．CKD-MBD治療薬は過去30年間に非常に充実した[6]．リン吸着薬は金属含有，金属非含有に大別され，それぞれの薬剤が有する付加価値と特有の副作用を考慮した処方が一般化した[7]．血管石灰化の予防の観点からカルシウム含有リン吸着薬の使用割合は激減した．2008年の初登場以降，カルシウム受容体作動薬は経口，静注製剤それぞれ2種類ずつ使用可能になり，SHPTの管理は飛躍的に向上した[8]．ビタミンD受容体作動薬も経口，静注製剤が充実し，SHPT治療薬，ビタミンDの補充，骨粗鬆症治療など，患者ごとの用途に応じた使い分けが可能である[9]．骨代謝作動薬として，デノスマブさらにはロモソズマブが上市され，透析患者の骨粗鬆症を治療できる時代が幕を開けた[10,11]．透析液についても，透析中のカルシウムバランスをゼロバランスに近づけるためのカルシウム組成の変更，高齢透析患者の増加に対応するためのマグネシウム濃度とカリウム濃度を調整した透析液の登場など，時代を反映する製剤が販売されるに至っている．

CKD-MBDの病態理解も格段に深化した．特に注目すべきは，1990年代から報告されてきた高リン血症および高カルシウム血症と悪い生命予後の関係に関する因果論が，今，新しい物語として編み直されつつある点である．その再編成過程において脚光を浴びているのがcalciprotein particles（CPPs）でありFGF23である[12,13]．高リン血症および高カルシウム血症では血中のCPPsとFGF23の濃度が上昇するため，これまで高リン血症および高カルシウム血症によってもたらされると信じられていた種々の臓器障害が，実はFGF23とCPPsというこれらの2つのメディエーターによる臓器障害を間接的に観察していた可能性が示されつつある（図1）．

FGF23は骨細胞中心に産生されるリン利尿ホルモンで，リン負荷，PTH，活性型ビタミンD，カルシウム負荷などによってその合成と分泌が刺激される[14]．特にリン負荷によってFGF23が分泌・合成されることは，CKD患者において非常に合目的であ

るわけだが，過剰に分泌されたFGF23は一転，生命予後や臓器障害を起こす可能性が次々と報告されている[15]．まず2008年に血清FGF23濃度が高値の血液透析患者は生命予後が悪いことが報告され，我々は大いに衝撃を受けた[16]．なぜFGF23が生命予後と関係するのか，説明できる原理が当時は存在しなかったのである．その一報から数年後，原因を説明する妥当な原理のひとつとしてFGF23による心肥大のストーリーが報告されたとき，我々はCKD-MBDの深淵にあるいは恐懼し，あるいは拍手喝采した[17]．その後，FGF23と各種臓器障害との関係が続々と報告されるに至り，今やFGF23による障害を受けない臓器やシステムを探すことの方が難しいほどである[13),18]．他方，非特異的と思われるほど多彩なFGF23の臓器障害作用には矛盾や疑念も抱かれており，潜在する交絡因子の存在についても取りざたされている[19]．FGF23が単純な予後や臓器合併症のマーカーなのか，はたまたエフェクターとしても作動するのか，FGF23に関する今後の研究成果を我々は注視したい．

CPPsを取り上げずして令和時代のCKD-MBDを語ることは不可能であるといっても過言ではない．それほどまでにCPPsはCKD-MBD領域の話題を席捲しているのである．かつてnanobacteriaと形容され，異所性石灰化周囲でその存在が確認されていたナノレベルの物体は，実は今CPPsと呼ばれて広く知られるようになったnanoparticle，すなわちCPPsである．CPPsの生成は，体内で過剰になったカルシウムとリンをコロイド化し，血中でハイドロキシアパタイトとして結晶化させないための生物としての戦略機構であると推察される[20]．カルシウムとリンの結晶体であるハイドロキシアパタイトが毛細血管レベルで血管を閉塞してしまうと，全身諸臓器が血流障害に陥って種々の臓器不全を発症するだろう．このCPPsシステムは生物，特にハイドロキシアパタイトを内骨格として採用した脊椎動物にとって非常に重要な防御機構と考えられる．肝臓で合成されるfetuin-Aは血中のカルシウムとリンを包み込んでミセル化し，骨などカルシウムとリンが必要な臓器へ運搬し，他方過剰なCPPsは腎臓や網内系組織で処理し，CPPsが細胞毒性を発揮する前に処理される．ところが，CKD/透析患者では，腎臓や網内系組織におけるCPPsのクリアランスが低下するとともに，慢性炎症によって肝臓におけるfetuin-Aの産生が低下するとともに，骨ミネラル代謝の異常によって血中のカルシウムとリンが増加し，その結果，全身で形成されるCPPsが増加する[21]．CPPは形態と生物活性から一次性CPP（CPP-I）と二次性CPP（CPP-II）に分類される．どのような物理化学的プロセスを経てCPP-IからCPP-IIになるのか，炎症や血管石灰化を促進しやすい性状に変化するのかについての詳細な機序も解明されつつある[22]．臨床研究では，高カルシウム血症，高リン血症，低マグネシウム血症，低アルブミン血症，低fetuin-A血症，低ピロリン酸血症などがCPP-IをCPP-IIに遷移させやすくすることが示されている[23]．

III．血清リン値の厳格管理時代の到来と次世代の治療

CKD-MBDは多彩な病態を内容する包括的疾患概念である．その病態の最上流に位置するのが，リンの相対的過負荷である．透析患者では腎機能が廃絶しているため透析治療によってリンの除去を代行するが，週3回のスタンダードな透析では多くの患者においてリンバランスは正となり，生体にリンが負荷される．そこで，リン降下薬によって消化管からのリン負荷を低減することが重要な治療戦略になっている[24]．

ここで，透析患者のリン管理において革新的な研究成果をもたらしたEPISODE研究について触れたい[25]．EPISODE研究は，日本で実施された維持血液透析患者を対象にしたランダム化比較試験で，2つの目的をもって実施された．1つ目は，炭酸ランタンとスクロオキシ水酸化鉄の冠動脈石灰化に与える影響を比較すること，2つ目は血清リン濃度の管理目標を従来の目標範囲（血清リン濃度5–6 mg/dL）に管理した場合とより厳格に管理した場合（3.5–4.5 mg/dL）の冠動脈石灰化に及ぼす影響を比較することである．本研究は，2x2のfactorial designという手法を用い，1つの試験で2つのテーマを検証できた．興味深いことに，厳格管理群は従来管理群と比較して冠動脈石灰化の進展速度を有意に低下させ，冠動脈石灰化スコアの変化量においては，スクロオ

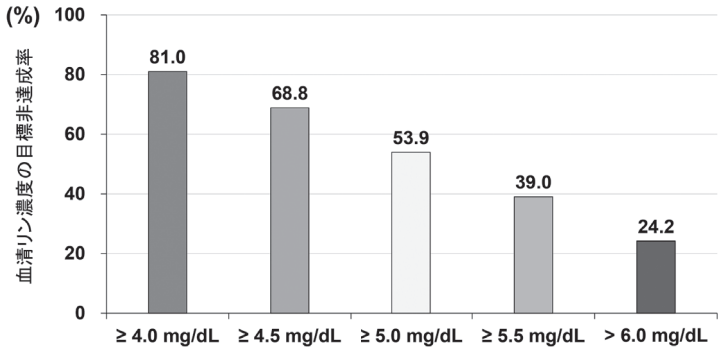

図 2　日本透析医学会の年度末統計調査に見るリン管理目標値とその非達成率の関係
Y 軸はリン管理目標値の " 非達成率 " を示している．例えば，血清リン濃度 5.0 mg/dL 未満の非達成率，すなわち血清リン濃度が 5 mg/dL 以上の患者は 53.9% であり，一方，46.1% の患者が 5 mg/dL 未満を達成できていることになる．本グラフは，日本透析医学会が発刊する我が国の慢性透析療法の現況（2019 年 12 月 31 日現在）に提示されたデータをもとに筆者が作成した

キシ水酸化鉄の方が炭酸ランタンよりも有意に低値であった．本研究がもたらした重要な知見は，①リンは厳格に管理すれば冠動脈石灰化の進展を抑制できること，②鉄含有リン吸着薬は単純にリンを下げる以上の石灰化抑制効果を有している可能性があることである．現在，海外において，PHOSPHATE研究やHiLo研究がリン管理目標値をランダム化したRCTとして進行中であり[26]，これらの研究結果が発表される日が来るのが非常に待ち遠しい．

では，EPISODE研究で示されたようにリンを厳格に管理するにはどうすればよいか．日本透析医学会の年度末統計調査の結果を参照すると，残念ながら，透析患者の約 25% は未だに血清リン濃度 6 mg/dL 未満を達成できていないようだ[27]（図 2）．RCTのように多くの医療者が積極的に患者に関わり，患者側も試験に参加することで意識が変容してリン管理に対して前向きになる環境では，目標値が通常よりも達成しやすい特殊な状況になる．そうでない場合には，カリウムと違って自覚症状がほとんどない高リン血症に対する意識は容易に薄れてしまい，リンの摂取量制限やリン吸着薬の適正服用はなおざりになる．実際，日本透析医学会の年度末統計調査の結果によれば，仮にEPISODE研究が目標とした血清リン値 5 mg/dL 未満を達成しようとすると，現状では約半数にすぎない[27]．このことは，我々が現在手にしている治療薬や治療スタンスの限界を示していると言えよう．EPISODE研究が提示した世界はリアルワールドでは夢物語なのか，あるいは医療者と患者の相当な覚悟が必要な難題なのか．

幸い，これまでになかった機序により血清リン濃度を低下させるリン降下薬が近々上市される．そのトップランナーが汎リン酸トランスポーター阻害薬であり，sodium/hydrogen exchanger 3（NHE3）阻害薬，tenapanorである[28),29]．これらの薬剤は，これまでのリン吸着薬とは異なる機序によって，より効果的に消化管からのリン吸収量を減少させ，血清リン濃度の管理が容易になる可能性を秘めている[30]．汎リン酸トランスポーター阻害薬は，小腸上皮に発現するナトリウム・リン酸トランスポーター（Na-Pi Ⅱb，PiT-1，PiT-2 など）を阻害することによって，経上皮細胞性のリン吸収を減少さて血中リン濃度の上昇を抑制する．一方，NHE3 阻害薬は，腸管上皮に発現するNHE3 を阻害し，経上皮的な腸管内への水素イオンの排泄を阻害する．その結果，細胞間隙におけるpHが変化して細胞間隙の細胞骨格が二次的に変化し，細胞間隙を通って消化管から吸収されるリンの吸収量が減少することが知られている．これらの薬剤が使用可能になれば，リン吸着薬によって腸管内でリンを吸着薬し，小腸上皮で吸収されるリン酸をさらに減少させ，生体へのリン負荷を大幅に減らすことで血清リン濃度の管理がさらに容易になることが期待される（図 3）．すなわちEPISODE研究で実現された厳格リン管理が達成しやすい時代が到来するかもしれない．CKD-MBD診療もますます進化し，透析患者がより大いなる福音を享受できる時代の足音が近づいてきている．

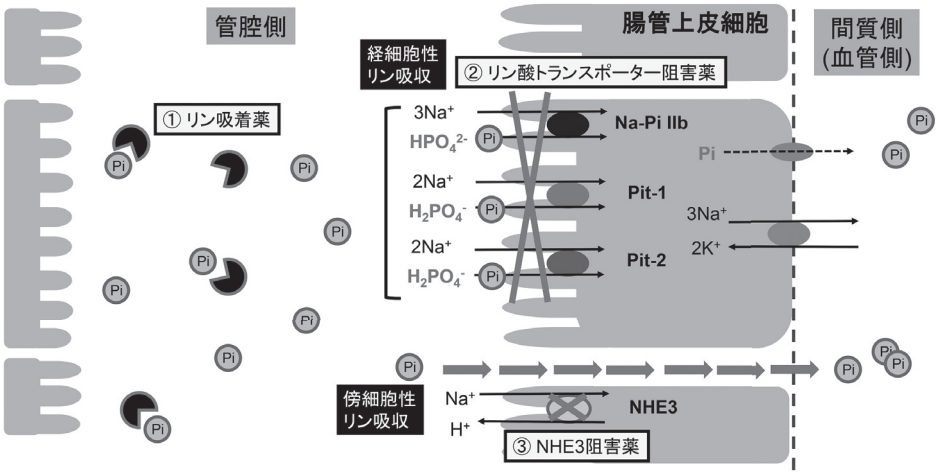

図 3　リン降下薬の作用点
リン吸着薬は腸管内で無機イオンを吸着する．リン酸トランスポーター阻害薬は，小腸上皮細胞に発現する Na-Pi Ⅱ b や PiT-1 や PiT-2 を阻害して，経細胞性リン吸収を抑制する．NHE3 阻害薬は，小腸上皮に発現する NHE3 を阻害することによって，tight junction を経由する傍細胞性リン吸収の経路を抑制する．図中で Pi と $H_2PO_4^-$ の扱いは同等である．本図は筆者が独自に作成した．
H+, hydroxy ion; $H_2PO_4^-$, inorganic phosphate; K+, potassium ion; Na+, sodium ion; NHE3, sodium/hydrogen exchanger 3; Na-Pi Ⅱ b, sodium-phosphate cotransporter Ⅱ b; Pi, inorganic phosphate.

Ⅳ. CPPsによる血管石灰化と合併症に立ち向かう

CPPsを制御する方法はリン負荷の低減に限らない．CPPsを議論する場合に忘れてはならないのがマグネシウムである．マグネシウムはリンと同様に腎排泄性であり，CKD/透析患者では高マグネシウム血症の懸念が常について回る．近年，CKD/透析患者においては，血中イオン化マグネシウムが潜在的に低下しており，総マグネシウム値では低マグネシウム血中を見落とす可能性，さらにはマグネシウムによる好ましい効果を取りこぼしている可能性が指摘されている．実際，総マグネシウム値としては，従来目標とされていた値よりも血中濃度が高い方が臨床的に重要なアウトカムにとっては都合が良いことが報告されている[31]．例えば，血清総マグネシウム値が高いと骨折リスクが減り，心血管イベントも抑制できるのである[32), 33]．本邦のマグネシウム研究に関する第一人者がCKD/透析患者におけるマグネシウムの重要性について簡潔にまとめた総説を参照されたい[34]．坂口らは，これまでの透析患者の観察研究結果に基づいて，至適血中マグネシウム濃度は2.7–3.1 mg/dL程度が妥当と提言している．透析患者の血中マグネシウム濃度を上昇させる手段には，透析液中のマグネシウムを高くする，酸化マグネシウムなどのマグネシウム含有薬剤の服用，経腸栄養製剤の使用などが考えられる．どの方法がもっとも適切なのか，今後検証が必要である．

CPPsの管理において当然カルシウムの負荷を避けることは論を俟たない．低カルシウム透析液を使用し，PTHの管理にはビタミンD受容体作動薬ではなくcalcimimeticsを使えば，カルシウムバランスが正になる状況は減少する．また，CPP-IからCPP-IIへの遷移を抑制できるfetuin-Aの体内総量を増やすために，慢性炎症や感染症を避けることが重要である[35]．さらに，血液がアルカリ性になればなるほど，血中における3価のリン酸イオンが増加してハイドロキシアパタイトの形成が促進される．したがって，異所性石灰化予防のためにはアルカリ血症を避けるのが良い．透析患者に時々認めるred eye（赤目）を思い起こしていただければ，異所性石灰化におけるpHの重要性を想起するには十分であろう．この観点は透析液を選択する際に留意すべきである．CPPsによる細胞毒性を低減するための現時点での戦略を表としてまとめ提示する（表1）．

最後に，CPPsによる血管石灰化に対するより直接的な治療薬が近々使用可能になるので紹介したい．SNF472はカルシウムに強力な親和性をもつフィチ

表1　二次性 CPPs を増加させないための治療戦略　CPPs, calciprotein particles

CPPs の生成 / 成熟に関与する病態	CPPs の生成 / 成熟を抑制する方法
アルカリ血症	・透析液中のアルカリ化物質の用量制限
高リン血症 / リン負荷	・リン降下薬の使用 ・リン摂取制限
高カルシウム血症	・カルシミメティクスの使用 ・ビタミン D 受容体作動薬の使用回避・制限
低マグネシウム血症	・透析液中のマグネシウム濃度を高める ・酸化マグネシウムなどの内服 ・マグネシウム含有補助食品の摂取
低フェチュイン血症	・良好な栄養状態の維持 ・感染症の回避、感染症の治療 ・慢性炎症の回避

ン酸の誘導体である[36]．石灰化部位に沈着し，ミネラル形成の進展を抑制する．SNF472 については本邦と海外で臨床治験が進行しており，第三相試験の結果が海外報告された．非常に興味深いことに，維持血液透析患者を対象としたランダム化比較試験において，SNF472 の投与群においては，胸部大動脈および冠動脈の石灰化スコアが，placebo 群と比較して有意に抑制され，透析患者における血管石灰化の進展を抑制することが実証された[37]．一方で，ミネラル化が重要な骨に対して負の効果が出る可能性があり，長期的に透析患者に使用した場合に骨折リスクが高まるのかどうか，慎重な見極めが必要である[38]．実際，石灰化抑制効果を認めるマグネシウムについても骨障害のリスクは動物実験ですでに示されており，血管石灰化治療の難しさの一面を露呈していると言えるだろう．

V. HIF-PH 阻害薬の到来によって明らかになる CKD-MBD と腎性貧血のクロストーク

CKD/ 透析患者では腎臓における内因性のエリスロポイエチン（EPO, erythropoietin）産生が低下するため，いわゆる狭義の腎性貧血を合併する[39]．加えて，CKD/ 透析患者では鉄欠乏をはじめ，貧血を惹起するその他の多くの病態を合併しやすく，広義の腎性貧血マネージメントが重要である．とりわけ，CKD/ 透析患者で問題となるのが慢性炎症などによって引き起こされる鉄の囲い込みであり，この鉄の囲い込みによる相対的鉄欠乏 / 機能性鉄欠乏を突破できる治療手段を我々はこれまで持ち合わせていなかった[40]．

2020 年に使用可能になった HIF-PH 阻害薬は，①内因性 EPO の産生を増加させるとともに，②鉄代謝に関係する多くの代謝酵素群を同期して動員することで，体内の鉄を造血系細胞に移行させ，造血を改善して総合的に腎性貧血に介入する新しいタイプの腎性貧血治療薬である[41]．紙面の都合で HIF-PH 阻害薬の作用機序の詳細については割愛するが，今後 HIF-PH 阻害薬がヒト組み換え型エリスロポイエチン製剤（erythropoiesis stimulating agent, ESA）と並んで透析患者の腎性貧血治療薬の一角を担い，より多くの患者で投薬されることが予測される．実際，HIF-PH 阻害薬と ESA は生命予後に関して非劣勢であることが報告されている[42), 43]．しかし，HIF-PH 阻害薬には未解決の問題も抱えており，その使用にあたっては，注意すべき事項に常に留意すべきであろう[44]．

HIF-PH 阻害薬が登場し，CKD-MBD と貧血 / 鉄代謝のクロストークに関する新知見が急速に集積されつつある（図 4）．特に，鉄，FGF23，HIF- α がクロストークのキーワードになる．以下，HIF-PH 阻害薬の投与によってもたらされる潜在的な CKD-MBD への影響について紹介する．

血管石灰化は 1990 年代から透析患者で注目されてきた．興味深いことに同時期に腎性貧血治療の主力として台頭したのが ESA である．近年，高用量 ESA 投与が培養血管平滑筋細胞の石灰化を促進すること

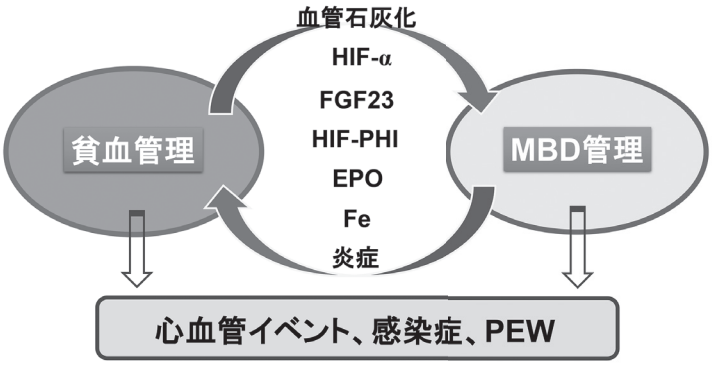

図 4　CKD-MBD と腎性貧血をつなぐ病態とキーワード
透析患者の貧血と CKD-MBD はともに心血管イベントや感染症の発症，さらには PEW の発症と関係している．さらに CKD-MBD と貧血は，HIF-α，FGF23，HIF-PH 阻害薬，EPO，鉄，炎症などを介して緊密な関係にあることが明らかになった．本図は筆者が独自に作成した
CKD, chronic kidney disease; EPO, erythropoietin; Fe, iron; FGF23, fibroblast growth factor 23; HIF-α , hypoxia-inducible factor-alpha; MBD, mineral and bone disorder; PEW, protein-energy wasting; PHI, prolyl-hydroxylase inhibitor.

が報告された[45), 46)]．一方，少量ではむしろ血管石灰化に対して保護的に作用するとする報告もある[47)]．これらの報告を総合的に考えると，EPO抵抗性を示す患者への高用量のESAの投与は心血管死亡リスクを上昇させる可能性がある．さらに臨床的文脈に換言すれば，内因性EPO濃度を生理的範囲に上昇させるHIF-PH阻害薬による貧血治療は，超生理的な血中EPO濃度を引き起こす外因性のESA投与よりも，血管石灰化を促進しないという観点からは望ましいのかもしれない．

HIF-PH阻害薬を用いると，体内の鉄が骨髄に動員されて造血に有効利用されるため，体内の鉄が欠乏傾向になることが多くの臨床研究によって実証されている[48)]．一般に，鉄が欠乏すると骨におけるFGF23の合成が亢進し，かつFGF23の分解が促進されるため，FGF23の過剰症状は発現しない[13), 49)]．ところが，CKD/透析患者では種々の要因によってFGF23の分解が抑制されているため，鉄欠乏を合併すると血中FGF23濃度が上昇する．このため，CKD/透析患者にHIF-PH阻害薬を使用する際には鉄欠乏を回避するために鉄を適宜補充し，FGF23濃度を上昇させないよう注意が必要である．この際，鉄含有リン吸着薬が重宝されるだろう．

FGF23の上昇は，様々な機序で貧血を引き起こすことも明らかになってきた．例えば，動物実験において，腎不全マウスにFGF23のブロッキングペプチドを投与すると貧血が改善する[50)]．FGF23が過剰になると，造血幹細胞の赤芽球系への分化・増殖が抑制され，赤芽球系の細胞がアポトーシスに陥いる[50)]．また，FGF23は肝細胞に作用して，炎症性サイトカインやC反応性蛋白の産生を促す[51)]．慢性炎症は肝臓におけるヘプシジンの産生を促し，鉄の囲い込みが起こる．また，炎症性サイトカインは造血を抑制する．以上のような複数の機序を介することによってFGF23の上昇は貧血を促すと推定されている．臨床研究においても，保存期CKD患者を血中FGF23濃度別に解析すると，FGF23濃度が高い患者で腎性貧血の発症率が高いことも示されている[52)]．前述のように，血中FGF23濃度が高い患者は心血管合併症をはじめ多くの臓器障害を発症し，生命予後が悪いという観察研究結果を思い起こしてほしい．FGF23がプレイヤーであるならば，貧血治療によって結果的にFGF23濃度を上昇させることは好ましくないだろうし，FGF23濃度の上昇は貧血回避の観点からも避けるべきだということになる．

また，HIF-PH阻害薬によって鉄欠乏を合併すると，心血管合併症のリスクを上昇させてしまうという理解が重要である．HIF-PH阻害薬だけでなくESA投与によっても鉄の囲い込みが部分的に改善するため，ESA投与によっても鉄欠乏に陥ることは以前から知られていた．さらに，ESA投与によって血栓性イベントが増加することも周知の事実である．

表 2　腎性貧血治療によって誘導される CKD-MBD 増悪機構
CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; EPO, erythropoietin; FGF23, fibroblast growth factor 23, HIF-1 α ; hypoxia-inducible factor-1.

貧血治療に関連した病態	CKD-MBD に対する潜在的影響
高 EPO 血症	・血管石灰化促進
HIF-1 α の上昇	・血管石灰化促進
鉄欠乏	・FGF23 の合成促進，分解促進
組織低酸素	・HIF-1 α を介した血管石灰化促進 ・FGF23 の合成促進，分解促進

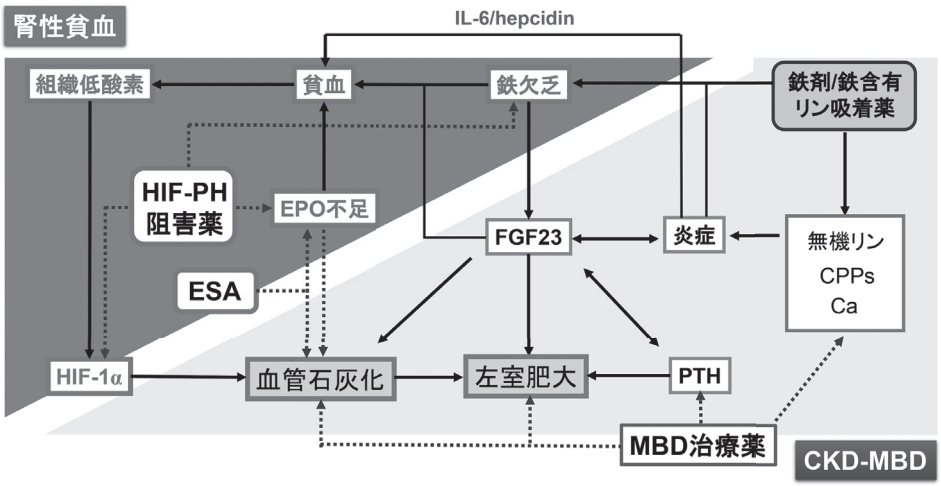

図 5.　CKD-MBD と腎性貧血のクロストークに関する病態相関
Ca, calcium; CKD, chronic kidney disease; CPPs; calciprotein particles; EPO, erythropoietin; ESA, erythropoiesis stimulating agent; FGF23, fibroblast growth factor 23; HIF-a, hypoxia-inducible factor alpha; IL-6, interleukin-6; MBD, mineral and bone disorder; PEW, protein-energy wasting; PHI, prolyl-hydroxylase inhibitor; PTH, parathyroid hormone.

近年，ESA 投与によって心血管合併症が増加する機序が明らかになった．ESA の使用によって鉄欠乏になると，トランスフェリンが増加し，この増加したトランスフェリンが血液の過凝固を引き起こすために脳梗塞などの血栓性イベントが増えることが基礎実験で示されたのだ[53]．さらに，鉄欠乏になると，造血幹細胞が巨核球へ分化する割合が増加するために血小板数が増加し，その結果血栓性イベントが増加することも明らかになっている[54]．ESA であれ HIF-PH 阻害薬であれ，透析患者の貧血管理において鉄欠乏を避けることが極めて重要であることをこれらの報告は示している．積極的な鉄補充は透析患者の生命予後が改善することを示した PIVOTAL 試験の結果も，これらのことを考え合わせると納得できるかもしれない[55]．

HIF-PH 阻害薬の使用に際して留意すべきもう一点がある．それは，HIF-PH 阻害薬は貧血改善に有用な HIF-2 α の発現を刺激するとともに HIF-1 α も上昇させることである．培養細胞実験では，HIF-1 α を培養血管平滑筋細胞に添加すると血管平滑筋細胞が骨芽細胞様細胞に変化し，細胞外マトリックスへのハイドロキシアパタイトの沈着が増加して石灰化が促進されることが報告されている[56]．この HIF-1a を介した経路にはミトコンドリアの機能障害を介していることも明らかになった[57]．一方，臨床研究では HIF-PH 阻害薬の使用が血管石灰化を促進するデータは現時点では報告されていない．今後長期的に HIF-PH 阻害薬を使用した場合に，透析患者で血

管石灰化が促進されるのかどうか，確認する必要があるだろう．同時に，HIF-PH阻害薬を使用する患者においては，血管石灰化を促進しないよう，CKD-MBDの管理をより徹底するのが望ましい．表2に貧血治療によってもたらされうるCKD-MBDへの悪影響を示す．

Ⅵ. おわりに

CKD-MBD診療と貧血診療は，令和時代を迎えて新たな局面に入りつつある．FGF23とCPPsを中心に急展開をみせつつあるCKD-MBDの領域では，新薬の登場によってさらに望ましいMBD管理についての議論が白熱してくるだろう．一方，腎性貧血の領域では，HIF-PH阻害薬の使用経験は全世界的に未だ不十分であり，ESAとの比較や適切な使い分けがますます盛んになると思われる．同時に，鉄代謝やFGF23をキーワードにCKD-MBD診療と貧血診療のクロストークが一層注目され，CKD/透析領域で常に時代の最先端治療が動員される2大合併症の理解と最適治療の確立が一層進むことが期待される．これらの医学の進歩によって，腎臓病患者が健常人に劣らないADLとQOLを維持しつつ，同等の生命予後を期待できる時代の到来を願ってやまない．最後に，現時点でのCKD-MBDと貧血のクロストークの相関図を示して本稿を終える．

【参考文献】

1）Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009 Aug;(113):S1–130.

2）Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB. 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. 2017 Jul;92(1):26–36.

3）Kazama JJ. Japanese Society of Dialysis Therapy treatment guidelines for secondary hyperparathyroidism. Ther Apher Dial. 2007 Oct;11 Suppl 1:S44–7.

4）Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T; CKD-MBD Guideline Working Group; Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial. 2013 Jun;17(3):247–88.

5）Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K, Nakai S, Shigematsu T, Iseki K, Tsubakihara Y; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2013 Apr;17(2):221-8.

6）Komaba H, Ketteler M, Cunningham J, Fukagawa M. Old and New Drugs for the Management of Bone Disorders in CKD. Calcif Tissue Int. 2021 Apr;108(4):486–495.

7）Hara T, Hijikata Y, Matsubara Y, Watanabe N. Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people with chronic kidney disease stages 3-5D. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jul 7;7(7):CD013424.

8）Akizawa T, Ikejiri K, Kondo Y, Endo Y, Fukagawa M. Evocalcet: A New Oral Calcimimetic for Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism. Ther Apher Dial. 2020 Jun;24(3):248–257.

9）Friedl C, Zitt E.Int J Nephrol Renovasc Dis. Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. 2017 May 11;10:109–122. doi: 10.2147/IJNRD.S97637. eCollection 2017.

10）Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, Mitsui H, Endo T, Yamamoto Y, Iyoda M, Ryu K, Inaba T, Shibata T. Effects of Denosumab and Alendronate on Bone Health and Vascular Function in Hemodialysis Patients: A Randomized, Controlled Trial. J Bone Miner Res. 2019 Jun;34(6):1014–1024.

11）Sato M, Inaba M, Yamada S, Emoto M, Ohno Y, Tsujimoto Y. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study. J Bone Miner Metab. 2021 Nov;39(6):1082–1090.

12）Kuro-O M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. Clin Sci (Lond). 2021

Aug 13;135(15):1915–1927.
13) Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. Nat Rev Nephrol. 2020 Jan;16(1):7–19.
14) Rausch S, Föller M. The regulation of FGF23 under physiological and pathophysiological conditions. Pflugers Arch. 2022 Mar;474(3):281–292.
15) Takashi Y, Fukumoto S. FGF23 beyond Phosphotropic Hormone. Trends Endocrinol Metab. 2018 Nov;29(11):755-767
16) Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2008 Aug 7;359(6):584–92.
17) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest. 2011 Nov;121(11):4393–408.
18) Leifheit-Nestler M, Haffner D. How FGF23 shapes multiple organs in chronic kidney disease. Mol Cell Pediatr. 2021 Sep 18;8(1):12.
19) Komaba H, Fukagawa M. Jury still out on whether FGF23 is a direct contributor, a useful biomarker, or neither. Kidney Int. 2021 Nov;100(5):989–993.
20) Smith ER, Hewitson TD, Jahnen-Dechent W. Calciprotein particles: mineral behaving badly? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020 Jul;29(4):378–386.
21) Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. Circ Res. 2011 Jun 10;108(12):1494–509.
22) Kutikhin AG, Feenstra L, Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Hillebrands JL, Krenning G. Calciprotein Particles: Balancing Mineral Homeostasis and Vascular Pathology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021 May 5;41(5):1607–1624.
23) Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Bodenham E, McMahon LP, Farese S, Rajkumar C, Holt SG, Pasch A Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. .J Am Soc Nephrol. 2014 Feb;25(2):339–48.
24) Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: an updated narrative review of recent data. J Nephrol. 2020 Jun;33(3):497-508.
25) Isaka Y, Hamano T, Fujii H, Tsujimoto Y, Koiwa F, Sakaguchi Y, Tanaka R, Tomiyama N, Tatsugami F, Teramukai S. Optimal Phosphate Control Related to Coronary Artery Calcification in Dialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2021 Mar;32(3):723–735.
26) Edmonston DL, Isakova T, Dember LM, Brunelli S, Young A, Brosch R, Beddhu S, Chakraborty H, Wolf M. Design and Rationale of HiLo: A Pragmatic, Randomized Trial of Phosphate Management for Patients Receiving Maintenance Hemodialysis.Am J Kidney Dis. 2021 Jun;77(6):920–930.e1.
27) 日本透析医学会. 我が国の慢性透析療法の現況 (2020 年 12 月 31 日現在)
28) Block GA, Bleyer AJ, Silva AL, Weiner DE, Lynn RI, Yang Y, Rosenbaum DP, Chertow GM. Safety and Efficacy of Tenapanor for Long-term Serum Phosphate Control in Maintenance Dialysis: A 52-Week Randomized Phase 3 Trial (PHREEDOM). Kidney360. 2021 Aug 27;2(10):1600–1610.
29) Maruyama S, Marbury TC, Connaire J, Ries D, Maxwell W, Rambaran C. NaPi- Ⅱ b Inhibition for Hyperphosphatemia in CKD Hemodialysis Patients. Kidney Int Rep. 2020 Dec 23;6(3):675–684.
30) Fishbane SN, Nigwekar S. Phosphate Absorption and Hyperphosphatemia Management in Kidney Disease: A Physiology-Based Review. Kidney Med. 2021 Aug 27;3(6):1057–1064.
31) Oliveira B, Cunningham J, Walsh SB. Magnesium Balance in Chronic and End-Stage Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2018 May;25(3):291–295.
32) Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. Kidney Int. 2014 Jan;85(1):174–81.
33) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Hoshino J, Masakane I. Magnesium and Risk of Hip Fracture among Patients Undergoing Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2018 Mar;29(3):991–999.
34) Sakaguchi Y. The emerging role of magnesium in CKD. Clin Exp Nephrol. 2022 May;26(5):379–384.
35) Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T, Nakano T. Emerging cross-talks between chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) and malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS) in patients receiving dialysis. Clin Exp Nephrol. 2022 Mar 30. doi: 10.1007/s10157–022–02216-x.

36）Perelló J, Ferrer MD, Del Mar Pérez M, Kaesler N, Brandenburg VM, Behets GJ, D'Haese PC, Garg R, Isern B, Gold A, Wolf M, Salcedo C. Mechanism of action of SNF472, a novel calcification inhibitor to treat vascular calcification and calciphylaxis. Br J Pharmacol. 2020 Oct;177(19):4400–4415.
37）Raggi P, Bellasi A, Bushinsky D, Bover J, Rodriguez M, Ketteler M, Sinha S, Salcedo C, Gillotti K, Padgett C, Garg R, Gold A, Perelló J, Chertow GM. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification With SNF472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized Phase 2b Study. Circulation. 2020 Mar 3;141(9):728–739.
38）Bushinsky DA, Raggi P, Bover J, Ketteler M, Bellasi A, Rodriguez M, Sinha S, Garg R, Perelló J, Gold A, Chertow GM; CaLIPSO Investigators*; CaLIPSO Study Group Clinipace GmbH, Intrinsic Imaging, LLC. Effects of Myo-inositol Hexaphosphate (SNF472) on Bone Mineral Density in Patients Receiving Hemodialysis: An Analysis of the Randomized, Placebo-Controlled CaLIPSO Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 May 8;16(5):736–745.
39）Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of rena anemia. Semin Nephrol. 2006 Jul;26(4):261–8.
40）Santos EJF, Dias RSC, Lima JFB, Salgado Filho N, Miranda Dos Santos A. Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020 Oct 8;13:231–237.
41）Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2017 Aug;92(2):306–312.
42）Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, Hu N, Okada H, Suzuki Y, Kim SG, Lim SK, Vareesangthip K, Hung CC, Nangaku M; APSN HIF-PHI Recommendation Committee. Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology (Carlton). 2021 Feb;26(2):105–118.
43）Singh AK, Carroll K, Perkovic V, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, Dole J, Kler L, Meadowcroft AM, Zhu X, McMurray JJV; ASCEND-D Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. N Engl J Med. 2021 Dec 16;385(25):2325–2335.
44）Singh AK, Carroll K, Perkovic V, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, Dole J, Kler L, Meadowcroft AM, Zhu X, McMurray JJV; ASCEND-D Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. N Engl J Med. 2021 Dec 16;385(25):2325–2335.
45）He J, Zhong X, Zhao L, Gan H. JAK2/STAT3/BMP-2 axis and NF- κ B pathway are involved in erythropoietin-induced calcification in rat vascular smooth muscle cells.. Clin Exp Nephrol. 2019 Apr;23(4):501–512.
46）Li X, Liu C, Li Y, Xiong W, Zuo D. Inflammation promotes erythropoietin induced vascular calcification by activating p38 pathway. Bioengineered. 2022 Mar;13(3):5277–5291.
47）Chang JR, Sun N, Liu Y, Wei M, Zhao Y, Gan L, Zhu JX, Su XL. Erythropoietin attenuates vascular calcification by inhibiting endoplasmic reticulum stress in rats with chronic kidney disease. Peptides. 2020 Jan;123:170181.
48）Fujikawa R, Nagao Y, Fujioka M, Akizawa T. Treatment of anemia associated with chronic kidney disease with the HIF prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat: A review of the evidence. Ther Apher Dial. 2022 Feb 26. doi: 10.1111/1744–9987.13820.
49）Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, Block GA. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):543–52.
50）Agoro R, Montagna A, Goetz R, Aligbe O, Singh G, Coe LM, Mohammadi M, Rivella S, Sitara D. Inhibition of fibroblast growth factor 23 (FGF23) signaling rescues renal anemia. FASEB J. 2018 Jul;32(7):3752–3764.
51）Singh S, Grabner A, Yanucil C, Schramm K, Czaya B, Krick S, Czaja MJ, Bartz R, Abraham R, Di Marco GS, Brand M, Wolf M, Faul C. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. Kidney Int. 2016 Nov;90(5):985–996.
52）Nam KH, Kim H, An SY, Lee M, Cha MU, Park JT, Yoo TH, Lee KB, Kim YH, Sung SA, Lee J, Kang SW, Choi KH, Ahn C, Han SH. Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Levels are Associated with an Increased Risk of Anemia Development in Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease. Sci Rep. 2018 May 8;8(1):7294.
53）Tang X, Fang M, Cheng R, Zhang Z, Wang Y, Shen C, Han Y, Lu Q, Du Y, Liu Y, Sun Z, Zhu L, Mwangi J, Xue M, Long C, Lai R. Iron-Deficiency and Estrogen Are Associated With Ischemic Stroke by Up-Regulating Transferrin to Induce Hypercoagulability. Circ Res. 2020 Aug 14;127(5):651–663.
54）Xavier-Ferrucio J, Scanlon V, Li X, Zhang PX, Lozovatsky L, Ayala-Lopez N, Tebaldi T, Halene S, Cao C, Fleming MD, Finberg KE, Krause DS. Low iron promotes megakaryocytic commitment of megakaryocytic-erythroid progenitors in humans and mice. Blood. 2019 Oct 31;134(18):1547–1557.
55）Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, McMurray JJV, Murray H, Tomson CRV,

Wheeler DC, Winearls CG, Ford I; PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. N Engl J Med. 2019 Jan 31;380(5):447–458.
56） Mokas S, Larivière R, Lamalice L, Gobeil S, Cornfield DN, Agharazii M, Richard DE. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. Kidney Int. 2016 Sep;90(3):598–609.
57） Leem J, Lee IK. Mechanisms of Vascular Calcification: The Pivotal Role of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4. Endocrinol Metab (Seoul). 2016 Mar;31(1):52–61.