

# CKD-MBD 管理 Up-To-Date

昭和大学横浜市北部病院 医学教育学, 内科腎臓 緒方浩顕

## I. はじめに

透析患者は健常人に比較して、年代にかかわらず平均余命は短く、心血管疾患の罹患率、死亡率とも高いことが知られている。この原因は、尿毒症、慢性的な体液過剰、免疫不全など様々な因子が関与しているが、CKD-MBD も高い心血管リスク、死亡リスクに強く関連していることが様々な研究で明らかにされている。Taniguchi らは、日本透析医学会 (JSDT) の統計データを用いて、血中のリン (P) 濃度、アルブミン補正カルシウム (Ca) 濃度及びインタクト副甲状腺ホルモン (intact PTH) と総死亡リスクの関連を 3 つのモデルで検証した<sup>1)</sup>。観察開始の血清濃度だけでなく、血清濃度を時間依存性変数としたモデルや時間平均モデルでも P は総死亡リスクと U 字状の関連がみられ、血清 P 濃度を管理すべきとする大きな根拠の 1 つとなった。一方、アルブミン補正 Ca 濃度は高 Ca 血症では死亡リスクが上昇するが、低 Ca 血症と総死亡リスクと関連は明確でなかった。iPTH との関連では、二次性副甲状腺機能亢進症が悪化と総死亡リスクの上昇の関連はみられたが、P、Ca ほど強い関連ではなかった。他の観察研究では、高 P 血症は総死亡リスクだけでなく、心血管イベントに関連していることが示されている。一般集団や保存期 CKD 患者においても、血清 P 濃度の上昇は総死亡、心血管イベントや腎イベントに関連

することも報告されており、人体にとって過剰な P は有害であると考えられる。

## II. なぜ過剰なリンは問題か？

基礎研究から P 負荷が引き起こす様々な異常が明らかにされている<sup>2), 3)</sup>。P は直接的な細胞毒性を有し、酸化ストレス、細胞内シグナル伝達系等の異常を引き起こし、炎症やアポトーシスを誘導する。過剰な P 負荷は血管内皮障害を引き起こし、また血管中皮細胞の形質転換を促進し、中膜石灰化を生じる。P 負荷の増大は、骨組織では fibroblast growth factor (FGF)-23 産生、分泌を促進し、副甲状腺では PTH 産生、分泌を亢進 (二次性副甲状腺機能亢進症 [SHPT]) させる。過剰な FGF-23 は心肥大や免疫異常に関与することが想定されている。高 PTH 血症は、骨組織に作用し、線維性骨炎を惹起することが古くから知られているが、近年脂肪組織や筋組織の PTH 受容体の活性化を介して白色脂肪細胞の褐色化 (エネルギー消費の増大) や筋萎縮への関与が報告され、透析患者の痩せやサルコペニアに関連する可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。

## III. CKD-MBD の管理目標

現在使用されている『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2012年』(JSDT編)では、管理目標値を血清P濃度3.5–6.0 mg/dL、血清アルブミン補正Ca濃度8.4 mg/dL、血清iPTH濃度60–240 pg/dLに定めている。JSDT統計調査では、これらの管理目標値の達成状況を調査しているが<sup>4)</sup>、血清P濃度では2011年以降、65%程度で横ばいである。一方、アルブミン補正Ca濃度の達成率は徐々に改善し、80%近くまで上昇している。これは、Ca非含有P吸着薬やCa受容体作動薬の普及によりCa負荷を回避したP、PTH管理が可能となっていることの反映であろう。反面、低Ca血症の患者比率が徐々に上昇しており、2019年には10%を超えている。疫学的研究では、アルブミン補正Ca濃度の減少と予後の関連は明確ではないが、低Ca血症のアウトカムに与える影響を再考すべき時期に来ているのではないだろうか？血清iPTH濃度の管理目標の達成率は徐々に上昇し、2019年には63%であった。Ca受容体作動薬の登場により副甲状腺摘除術の数が著減しており、その中でPTH管理状況が徐々に改善していることは1つの大きな進歩であろう。しかしながら、iPTH>240 pg/mLの患者も15%程度いることは留意すべきである。

#### IV. PTH管理の重要性

CKD-MBDが腎性骨異常栄養症と呼ばれていた時代(2000年代初頭まで)は、PTHこそがuremic toxinであり、骨病変だけでなくさまざまな腎不全合併症の原因として、PやCaなどをあまり気にせず活性型vitamin D製剤を使用して、SHPTの治療、高PTH血症の管理に躍起になっていた。難治性SHPTに対しては副甲状腺インターベンション(PTx、経皮的エタノール注入やビタミンD注入)が盛んに行われていた。しかしながら、PTHと生命予後、心血管イベントリスクの関連は、PやCaとの関連より弱いことが多くの大規模臨床研究から判明した。これらの結果を受けて、JSDTガイドラインの2012年度版ではP、CaそしてPTHの順に管理することが推奨されている<sup>5)</sup>。しかしながら、血清PTH濃度の上昇(SHPTの悪化)に伴い、PとCaの管理が困難になることが示されている<sup>6),7)</sup>。日本人SHPT合併血液透析患者を対象に実施された前向き観察研究、MBD-5D研究では、血清iPTH濃度と血清P濃度、アルブミン補正Ca濃度の両者の管理目標の達成率との関連を検討し、血清iPTH濃度が300 pg/mL以上になるとPとCaが共に管理目標を達成することが困難になり、500 pg/dL以上の患

者では、180 pg/mL未満の患者に比して両者が共に管理目標に到達するオッズは0.5以下であった<sup>6)</sup>。Taniguchiらは、JSDT統計調査のデータを解析し、さらに詳細な検討を行った。血清iPTH濃度が60–180 pg/mLを対照群とすると、同濃度の上昇に伴いP、Caの両者が管理目標を達成する確率はPTH濃度の増加に伴い減少することを明らかにした<sup>7)</sup>。PTH値の上昇は、骨吸収を亢進からP、Caの遊出をさせ、両者の細胞外液への負荷を増大させることがP及びCa管理を悪化させる原因と考えられている。つまり、PやCaの負荷を増加させずに高PTH血症を管理できれば、P及びCa管理がより容易になることが考えられる。活性型vitamin Dと異なり、Ca受容体作動薬では血清P、Ca濃度を上昇させることなく血清PTH濃度を低下させる。SHPTの場合は積極的にCa受容体作動薬を使用し、SHPTの改善を図ることによりP、Ca管理が容易になることが期待できる。事実、calcimimeticsの登場により、PTx実施数は劇的に減少するとともに、P/Ca管理が改善した。積極的なPTH管理の重要性を再認識したい。

#### V. リン管理の現状と課題

先述したように血清P濃度は、CKD患者において腎機能悪化、心血管イベントリスク、総死亡などの様々なアウトカムと関連している。様々な基礎研究から、P自体だけでなく、P負荷の代償反応として骨組織から分泌されるFGF-23が様々な生体反応を引き起こす“毒素”であると考えられている<sup>8)</sup>。基礎研究では、FGF-23は左心室肥大や好中球機能異常を引き起こすことが示されている。これらことは血清P濃度管理、ひいてはFGF-23濃度の上昇抑制が、アウトカムを改善させる可能性を示している。JSDTの診療ガイドライン2012年版では大規模臨床研究の結果を検討し、血清P濃度の管理目標値を3.6–6.0 mg/dLに定め、10年以上使用されてきた。現在、CKD-MBD診療ガイドラインの改訂作業が行われているが、その中で大きなテーマの1つが血清P濃度の管理目標値である。現在の上限値は6.0 mg/dLであるが、欧州で実施された観察研究、COSMOS研究では管理目標の上限値を低下させた方が予後を改善する可能性が示唆されている<sup>9)</sup>。日本人血液透析患者を対象としたLANDMARK研究の二次解析では、心血管イベントの最もリスクが少なかった濃度は3.5–5.5 mg/dL、総死亡リスクは3.6–5.3 mg/dLであった<sup>10)</sup>。さらに、Isakaらが実施

した厳格管理群 (P=3.5-4.5 mg/dL) と通常管理群 (5.0-6.0) を年間冠状動脈石灰化スコア (CACS) 変化率で比較した EPISODE 研究では厳格管理群で有意に CACS 変化率が有意に抑制された<sup>11)</sup>。これらの最近の研究結果を考えると血清 P 濃度の管理基準の上限値を厳格化の妥当性を検討すべき時期に来ているのは確かであろう。

では、この血清 P 濃度の管理基準上限の厳格化は現実的に可能であろうか？ 高 P 血症管理としては、食事性 P 摂取制限、透析療法による P 除去と P 低下薬による薬物治療がある。食事性 P 摂取制限の有効性については、明確なエビデンスはなく、過剰な P 摂取制限はタンパク摂取不足を招来する危険がある。食材の選択、その摂取量や調理法など多くの検討課題が残されている。血液透析による P 除去は、ダイアライザの種類や血液流量、透析時間より週当たりの透析回数に大きく依存していることが判明している。そのため、短時間頻回透析を行うことにより、P 管理は改善し、P 吸着薬が大幅に減量できたことが報告されている<sup>12)</sup>。しかしながら、透析回数の増加は保険診療や患者の QOL を考慮すると、現状では非常に困難である。

食事療法や透析療法による P 管理の厳格化は現状では困難である。必然的に薬物療法、P 吸着薬による厳格管理が必要となるが、P 吸着薬にも大きな問題点がある。その 1 つにポリファーマシーによる患者 ADL、アドヒアランスの低下がある。2000 年初頭までは、P 吸着薬としては炭酸カルシウムがほぼ一択であった。しかし、2003 年に塩酸セベラマーが上市されたのを皮切りに、2009 年には炭酸ランタン、2012 年にはビキサロマーが発売され、数多くの Ca 非含有 P 吸着薬が使用できるようになった。その後、2014 年には鉄含有 P 吸着薬であるクエン酸第二鉄水和物、2018 年にはスクレオキシ水酸化鉄が臨床応用され、P 吸着薬の選択の幅は広がった。しかしながら、単剤で十分な P 管理ができない患者も多く、複数の P 吸着薬の投与が必要である。さらに P 吸着薬の作用機序から、食事の直前直後に服用しなければならないという大きな制限があり、アドヒアランスも問題である。永野らの調査では、外来血液透析患者の平均処方錠数は 17.8 錠であり、その約 1/3 は P 吸着薬であったという<sup>13)</sup>。米国からの報

告では、平均処方錠数は 19 錠、P 吸着薬は 9 錠であったという<sup>14)</sup>。総処方錠数、P 吸着薬数の増加は患者 ADL、アドヒアランスの低下に関連し、P 吸着薬処方数の増加は P 管理の悪化に関連したという<sup>14)</sup>。つまり、P 吸着薬だけでは P 管理の厳格化が難しい症例が少なからず生じる可能性がある。

## VI. Tenapanor への期待

Tenapanor は 2024 年初頭に上市された消化管内の P 吸着作用ではなく、腸管上皮からの P 吸収を抑制することにより生体への P 負荷を軽減する高 P 血症治療薬である。従来の P 吸着薬と異なり食事直前ないし直後に内服する必要はなく、1 日に 2 回の服用で血清 P 濃度を低下させる。Tenapanor の作用機序は、腸管上皮細胞に発現する Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交換輸送体を阻害することにより、細胞間隙における P 透過性を減少させ、腸管内より細胞外液に流入する P を減少させ、血中 P 濃度を低下させる。日本で実施された高 P 血症を呈する HD 患者を対象とした第 III 相臨床試験では、Placebo と比較して tenapanor 群では血清 P 濃度は有意に低下し、血清 P 濃度の目標達成率も有意に高かった。Koiwa らの検討では、tenapanor 群では試験開始時に平均 11.4 錠/日相当の P 吸着薬を内服していたが、終了時には 3.1 錠/日まで減少していたことを報告している<sup>15)</sup>。Tenapanor の使用により、血清 P 濃度管理の厳格化及び P 吸着薬の処方量の減少、アドヒアランスの改善が期待できるかもしれない。

## VII. おわりに

本稿では、最近の CKD-MBD に関する知見を概説した。現在、診療ガイドラインの改訂が進行中であるが、長年使用されてきた現在の管理目標値が改訂され、厳格化される可能性がある。特に、血清 P 濃度に関しては、厳格化によるアウトカムの改善が期待できることを示す研究成果が集積しつつある。管理目標が厳格化されても、達成し、維持できなければ意味をなさない。新規の治療薬も含め、今後の CKD-MBD 管理の進歩に期待したい。

## 【参考文献】

- 1) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17(2):221-8.
- 2) Komaba H, Fukagawa M. Phosphate-a poison for humans? *Kidney Int* 2016;90(4):753-63.
- 3) Ogata H, Takeshima A, Ito H. An update on phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a review of safety profiles. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(7):947-55.
- 4) 第5章CKD-MBD. 2019年末の慢性透析患者に関する集計. わが国の慢性透析療法の現況(2019年12月31日現在) <https://docs.jsdt.or.jp/overview/index2020.html>
- 5) 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* 2012;45(4):301-3561.
- 6) Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, Fukuhara S, Akizawa T, Kurokawa K, et al. Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: baseline data from the MBD-5D. *Am J Nephrol*. 2011;33(5):427-37.
- 7) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17(2):221-8.
- 8) Komaba H. Roles of PTH and FGF23 in kidney failure: a focus on nonclassical effects. *Clin Exp Nephrol* 2023;27(5):395-401.
- 9) Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(9):1542-51.
- 10) Yoshida K, Mizukami T, Fukagawa M, Akizawa T, Morohoshi H, Sambe T, et al. Target phosphate and calcium levels in patients undergoing hemodialysis: a post-hoc analysis of the LANDMARK study. *Clin Exp Nephrol* 2023;27(2):179-87.
- 11) Isaka Y, Hamano T, Fujii H, Tsujimoto Y, Koiwa F, Sakaguchi Y, et al. Optimal Phosphate Control Related to Coronary Artery Calcification in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(3):723-35.
- 12) Jiang JL, Ren W, Li Y, Liu GY, Zhou CP, Su KL, et al. The role of short daily hemodialysis in the control of hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism and anemia. *Int Urol Nephrol* 2013;45(6):1725-31.
- 13) 伊藤 恭子, 永野 伸郎, 高橋 伴彰, 石田 秀岐, 田ヶ原 綾香, 塚田 美保, 他. リン吸着薬処方錠数の増加は服薬アドヒアランス低下およびリン管理不良と関連する. *日透会誌* 2016;49(7):475-4821.
- 14) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1089-96.
- 15) Koiwa F, Sato Y, Ohara M, Nakanishi K, Fukagawa M, Akizawa T. Long-term safety and decrease of pill burden by tenapanor therapy: a phase 3 open-label study in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Sci Rep* 2023;13(1):19100.