

特集：腎臓と骨代謝

# CKD の進行とミネラル骨代謝異常

濱野 高行

## はじめに

透析患者におけるミネラル骨代謝異常(MBD)は別稿に譲り、本稿では保存期について触れる。

保存期ではまだまだ日本におけるエビデンスは乏しく、日常臨床でも血圧や蛋白尿の管理に比して軽視されていると思われる。例えば、intact PTH (以下、iPTH) などの測定を定期的にする腎臓内科医はまだまだ少ないのではないだろうか。CKD-MBD は検査値異常、骨代謝異常、血管石灰化の3本柱から成るので、本稿では腎機能の低下とともに、これらがどのように発現するかについて記述する。

## 検査値異常の進行

### 1. リン、カルシウム、PTH

近年、iPTH という第二世代の assay では、真に生物活性のある 1-84 PTH に加え、活性のない 7-84 PTH を計測していることが明らかとなった。そして、1-84 PTH のみを計測できる、whole PTH などの第三世代 assay が登場した。腎不全では 7-84 PTH は貯留するため、1-84 PTH の iPTH に占める割合は腎不全の進行とともに低下する<sup>1)</sup>。

われわれは現在、OVIDS-CKD(Osaka Vitamin D Study in CKD)という横断観察研究を行っている<sup>2)</sup>。その結果、腎機能の増悪とともにまず変化するのは 1-84 PTH であり、eGFR が 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満から有意に上昇をみた。その後に eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満になって初めて血清リン値が上昇をみる。そして、eGFR が 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> になって血清カルシウム濃度が最後に低下をみる。ほぼ PTH と同じ時期から上昇をみる fibrob-

表 CKD stage 別の iPTH 目標値

CKD stage	GFR range (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Intact PTH 目標値 (pg/mL)
3	30~59	35~70 (opinion)
4	15~29	70~110 (opinion)
5	< 15	150~300 (evidence)

(5 D に関しては日本透析学会、二次性副甲状腺機能亢進症ガイドラインより 60~180 pg/mL が iPTH の目標値とされた。)

last growth factor-23 (FGF-23) とならば、1-84 PTH は代表的なリン利尿ホルモンである。いわば、viable nephron number の低下に対応して、これらのホルモンが上昇することで、FE<sub>Po4</sub> を上昇させ、結果として血清リン値を正常範囲内に保っている。これらの事実は、仮に血清リン値が見かけ上は正常範囲にあっても、viable nephron number に対する相応なリン摂取量であるとは言えないことを物語る。逆に述べると、血清リン値が上昇してきたならば、nephron loss に対するリン利尿ホルモンの代償の上昇をもってしても、リンを正常範囲に保てなくなった、非代償的状态であると言える。

つまり血清リン濃度が上昇してから、あるいは血清カルシウム濃度が低下してから、ミネラル骨代謝異常が起こったと判断して介入するようでは、二次性副甲状腺機能亢進症の管理は遅くなる。このことは、より早期の stage から PTH 評価が必要であることを意味し、実際、K/DOQI ガイドラインでも、eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以下になれば定期的に iPTH を測定することが推奨されている。iPTH の CKD stage 別の目標値を K/DOQI ガイドライン<sup>3)</sup> から引用する (表 1)

この目標値にはエビデンスが乏しいが、保存期の iPTH の値が高い患者ほど、心血管イベントが多い<sup>4)</sup> ことや、心拡張能が悪い<sup>5)</sup> ことも報告され、cardiovascular event 抑制の観点からも管理の必要性が窺われる。また動物実験で

は、片腎摘モデルに高蛋白食を与えると腎肥大がさらに進むが、副甲状腺摘除術(PTX)をすることでこれが抑制されることも古くから報告され<sup>6)</sup>、何らかの手段によるPTHの管理が腎保護作用を有する可能性もあろう。実際ビタミンDアナログであるParicalcitolが、RAS抑制薬の使用の有無と無関係に尿蛋白を減少させたという報告<sup>7)</sup>もあり、長期の腎機能への影響に期待がもてる。

現在、透析導入時にiPTHが高い症例については副甲状腺エコーを施行しているが、導入時点ですでに副甲状腺腫大が認められる例はときにある。

## 2. Vitamin D status

PTHに影響を及ぼすものは、リン代謝だけではない。近年、ビタミンDとして活性をもつ1,25(OH)<sub>2</sub>Dだけでなく、その基質である25-hydroxyvitamin D(25(OH)D)が注目されている。

その理由は、この濃度が体内のビタミンDの貯留量を反映し、腎機能正常者でもPTHと逆相関することが報告されている<sup>8)</sup>からである。実は、腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症でも、同様にiPTHは血清25(OH)Dと逆相関している。このことはOVIDS-CKDでもわれわれは再確認できた<sup>2)</sup>。また、25(OH)Dはインスリン分泌や抵抗性と関連をもつこと<sup>9)</sup>や、さらにこの血清レベルが低いことが糖尿病の発症<sup>10)</sup>とも関連することが報告されている。また、25(OH)Dの産生を皮膚で促すUVBを照射することで血圧が低下すること<sup>11)</sup>や、カルシウム製剤とこの栄養素を補うことで血圧、脈拍が低下する<sup>12)</sup>ことも報告されている。

25(OH)Dは、魚介類やきのこ類の摂取か日照によって皮膚で生合成される。日本人のデータも数多く出ているが、欧米人同様に非常にvitamin D statusが悪いことが報告されている。OVIDS-CKDでも中央値が24 ng/mLと非常に低値であった<sup>2)</sup>。

K/DOQIガイドライン<sup>3)</sup>では、CKD stage 3, 4で25(OH)Dが30 ng/mL以下で、先のiPTHの目標値を満たさなければ、ergocalciferolを補うことが推奨されているが、推奨投与量にはエビデンスはない。われわれのOVIDS-CKDからデータをとってみると、このergocalciferolの投与が推奨される患者の割合はCKD stage 3では実に約35%、stage 4では約50%であった。

血清25(OH)Dは女性で有意に低く、腎機能との関係は直接ないが、栄養状態や日照量と強く関係することが報告されている。またわれわれは、ネフローゼほど尿蛋白量が多くなくても、試験紙で2+以上の蛋白尿では低いことも

報告している<sup>2)</sup>。これは、vitamin D binding proteinと結合した25(OH)Dが尿中に漏出するためであろう。

一方で1,25(OH)<sub>2</sub>Dは腎機能とともに非常に早期から直線的に低下をみる。25(OH)Dが腎機能と関係ない以上、その変換酵素1- $\alpha$ hydroxylaseが腎機能とともに低下するためであろう。近年、FGF23がその低下に関わっている一つの因子であることが知られるようになった。つまり、リン負荷によるcalcitriolの低下がFGF23で説明されるようになった。

われわれの検討では、1,25(OH)<sub>2</sub>Dは25(OH)Dとstage 3, 4では比例するが、stage 5では比例しない。その意味で、近位尿細管障害が強いCKD stage 5では、もはやergocalciferolではなく、活性型ビタミンDを、管理基準を逸脱した二次性副甲状腺機能亢進症患者に投与するように謳っているK/DOQIガイドライン<sup>3)</sup>は理にかなっていると言える。

Ergocalciferolは日本では市販されておらず、CKD stage 3, 4でリン制限をしてもiPTHが管理目標を超えていれば、活性型ビタミンD製剤を使わざるをえない。では、活性型ビタミンDの投与は本当に腎機能を悪化せしめるのであろうか。なるほど、過量投与では明らかに腎機能を悪化せしめる。しかしエビデンスからは、少量投与では(alfacalcidolで0.5  $\mu$ g/day, calcitriolで0.25  $\mu$ g/dayまでは)腎機能に対する悪影響はない<sup>13,14)</sup>。確かにcalcitriolも0.5  $\mu$ g/dayの高用量であれば、4カ月投与で血清クレアチニン(Cr)は上昇し、Crクリアランスは低下する。しかし興味深いことに、イヌリンクリアランスによるGFR測定では全く変化がなかった<sup>15)</sup>。そして上昇したCrも、薬物中止で前値に復すと報告されており、イヌリンクリアランスとパラアミノ馬尿酸クリアランスを評価した別の報告<sup>16)</sup>でも同様な結果となっている。どうやら、calcitriol 0.5  $\mu$ g/day以上では、尿細管でのCrの分泌に影響を与えるようである。依然日本では、保存期におけるビタミンDの投与について否定的な見解をもつ医師が多いが、cystatin Cやイヌリンを指標としたGFRに関してのデータを取らない段階で、安易に腎機能障害を招くと結論づけるのは早計であろう。(もちろん尿中カルシウム/Crのモニターが重要なのは言うまでもないことであり、特にカルシウム製剤との併用時は注意が必要である。)

最近、ビタミンDは骨折の契機ともなる転倒との関係も報告されている。筋肉にはビタミンDの受容体があり、ビタミンDの不足が筋肉の虚弱化と転倒をもたらしてい

る。CKD 患者でも最近興味深い報告がなされた。calcitriol 治療をされていない患者は腎機能が低下するほど、転倒頻度は増えるが、calcitriol 0.5  $\mu$ g/day の治療でこの傾向は消失したと報告されている<sup>17)</sup>。

### 骨代謝異常(腎性骨症)の進行

骨密度の低下は腎機能の低下とともにあらゆる部位で認められるが、海綿骨成分の多い腰椎よりも皮質骨成分の豊かな大腿骨頸部の低下により強く腎機能が反映される。PTH の骨吸収作用は皮質骨により強く出るためである。われわれの検討では、両部位の骨塩量に body mass index と血清 25(OH)D が正に寄与していた<sup>18)</sup>。

保存期における骨生検での報告では、透析患者と同様に、無形成骨、骨軟化症、軽度変化型、混合型、線維性骨炎のすべてのタイプが認められることが報告されており<sup>19)</sup>、臨床的に判断することは困難を極める。この組織所見の広さゆえに、骨塩量が同じであっても骨強度が違うことが予想され、CKD-MBD では骨塩量の骨強度への貢献度は相対的に低い。そのため、骨塩量の評価が必ずしも骨折リスクの予測に役立つとは言えない。

しかし、腎機能の悪化とともに骨折リスクが増えることは報告されている。例えば、cystatin C と大腿骨頸部骨折の頻度を比較した報告が最近なされ<sup>20)</sup>、意義深い疫学研究である(図 1)。

骨折リスクの低減をアウトカムにした研究は非常に少ないが、アミノビスフォスフォネートのうち、リセドロネートは大規模臨床研究の post hoc analysis ではあるものの、骨折抑制効果が腎機能が非常に悪い患者でも証明された<sup>21)</sup>。しかし、骨回転の過度の抑制、つまり無形成骨もアミノビスフォスフォネートの長期投与では骨生検上報告され<sup>22)</sup>、何年使うべきかなど、更なる議論が必要であろう。

### 血管石灰化の進行

血管石灰化は、腎不全でよくみられる中膜の石灰化(メンケベルグの石灰化)とプラークと関係深い内膜の石灰化の二つに大きく分かれる。前者は血管の狭窄やプラークの rupture とは直接関係ないが、心臓の後負荷を増大させる。透析患者で、血管石灰化は骨ミネラル代謝異常の一つとして頻繁に報告されるが、これには両方の石灰化が混じっており、残念ながら両者を臨床的に明瞭に峻別することは難

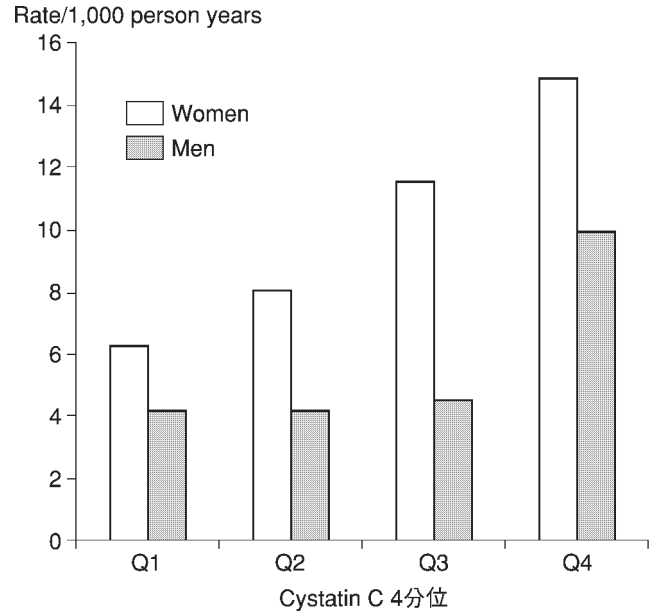


図 1 Cystatin C の 4 分位と大腿骨頸部骨折の頻度 (文献 20 より作図)

しい。

保存期にも、血管石灰化の萌芽はみることができる。海外からの報告によると、CKD stage 5 になる前に、糖尿病患者の 90%以上に、そして非糖尿病患者の CKD では 40%以上に認められ、しかもそれらの患者は炭酸カルシウムの投与も受けておらず、また血清リン値も上昇していないことから、透析患者とは違って、ミネラル骨代謝異常とは独立の事象であるとも考察されている<sup>23,24)</sup>。

以下に 1 例を示す。82 歳の男性、血清 Cr 3.8 mg/dL、リン 4.3 mg/dL、補正カルシウム 8.4 mg/dL、血清 Alb 3.0 mg/dL、iPTH 212.3 pg/mL、骨型アルカリフォスファターゼ 19.2 U/L で、心不全にて死亡した。本症例は糖尿病もなく、また CKD stage 5 であり、この stage では iPTH も目標範囲内にあった。低栄養は著明ではあったが、CKD で管理すべき検査値異常はないとも言える。しかし、図 2 に示すように、剖検では冠状動脈の内膜の石灰化はほとんどなく、非常に重篤な中膜の石灰化を認めた。

糖尿病症例の石灰化病変は腎不全がなくてもみられるが、腎不全が存在すれば、石灰化病変は明らかに進行している<sup>25)</sup>。実際われわれは、特に石灰化病変の強い糖尿病性腎症の患者で、MDCT で冠状動脈石灰化スコア(CACS)を評価した。その結果、CKD stage の進行につれて CACS は指数関数的に上昇をみた<sup>25)</sup>。これには、腎不全自体による低栄養の進行や、酸化ストレスの亢進、AGE (advanced glycation end-product) の蓄積による可能性もあ



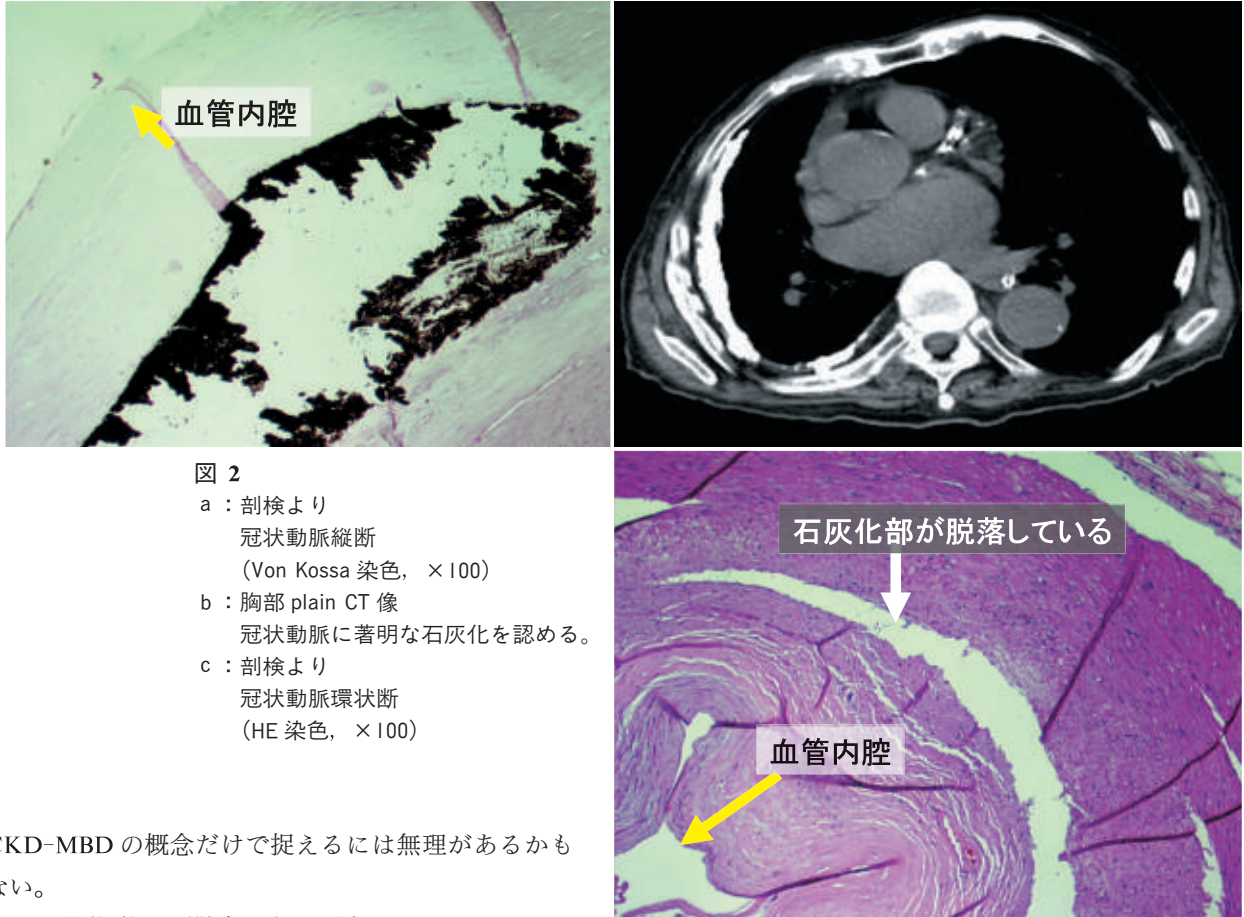


図 2

- a : 剖検より  
冠状動脈縦断  
(Von Kossa 染色,  $\times 100$ )
- b : 胸部 plain CT 像  
冠状動脈に著明な石灰化を認める。
- c : 剖検より  
冠状動脈環状断  
(HE 染色,  $\times 100$ )

り, CKD-MBD の概念だけで捉えるには無理があるかもしれない。

しかし, 骨代謝との関連が全く否定されたわけでもない。腎機能が正常の患者においても, 1年当たりの骨塩量の低下が大きい症例ほど, 1年間の大動脈石灰化の進行度が速いことも報告され<sup>26)</sup>, 骨血管相関の考え方はおそらく無視できないであろう。(実際, 先の症例も, CKD-MBD の検査値異常はなかったものの, 大腿骨頸部の骨塩量は DXA 法で T score  $-2.4$ , 腰椎の骨塩量は T score  $-1.6$  であった。)骨血管相関を無視できない大きな理由は, 動脈硬化を進行させる因子は多くは骨代謝に悪い影響を及ぼしうるゆえである。TNF- $\alpha$  や IL-6 は, 動脈硬化を招く炎症物質であると同時に骨吸収サイトカインでもある。閉経とともに女性ホルモンは著しく低下し, 脂質異常を招き, さまざまな機序で血管石灰化に寄与するが, 同時に閉経後骨吸収は増大する。加齢は骨, 血管にとって悪い共通因子であることは論を待たない。さらに健常者では血清 1,25(OH) $_2$ D が低いほど血管石灰化は高度であると報告されている<sup>27)</sup> が, これは, おそらくは骨にも悪いと思われる。つまり, CKD stage 4 までにおいては, 複数ある共通の原因によって骨代謝異常と血管石灰化が同時に進行していくと考えるほうが自然かもしれない。実際, 遠位尿細管での Klotho 産生の低下<sup>28)</sup> を持ち出すまでもなく, 腎不全の進

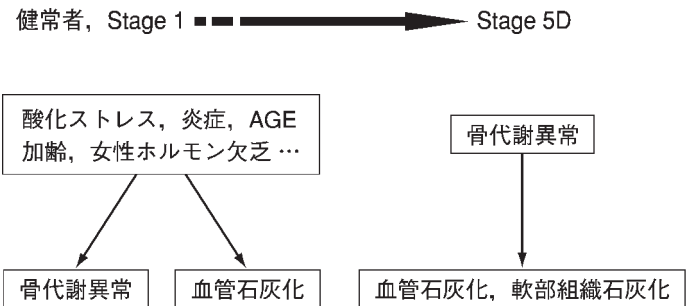


図 3

保存期(stage 1~4)から透析期(stage 5D)になるにつれてパラダイムを徐々に変えたほうがよいかもしれない。

AGE : advanced glycation end-product ; 糖化最終産物

行が老化プロセスに近いことは, 日常臨床で強く経験されることであろう。

一方, ミネラル骨代謝異常やその管理方法が原因で血管が石灰化するという考え方は, 明らかに透析患者では当てはまるであろう。これは, PTX によって異所性石灰化が改善し<sup>29)</sup>, CACS が低下する<sup>30)</sup> ことなどや, 炭酸カルシ

ウムよりも塩酸セベラマーで高リン血症を管理したほうが CACS の悪化が軽度である<sup>31)</sup> ことなどから、容易に窺える。また、骨生検で骨回転が低い症例ほど血管石灰化が高度であることが報告されており<sup>32)</sup>、骨が透析液や経口リン吸着薬から負荷されたカルシウムを緩衝できないこと(骨不全; skeletal failure)が病態に関わっているといわれて久しいことにも窺える。つまり、血管石灰化と骨代謝との関連は透析患者と保存期もしくは腎機能正常者で違った捉え方をしたほうがよいのかもしれない(図3)。

### おわりに

CKD-MBD を強く日常臨床で意識できるのは透析患者であろうが、保存期にその病態の基礎ができあがっていることを、本稿では強調したい。電解質異常、それに伴う内分泌環境の変化、血管の石灰化や腎性骨症、副甲状腺の増殖刺激(場合によってはエコーでも検出できる副甲状腺腫大)はすでに保存期に完成されている。つまり、透析期に入ってから介入では遅きに失することもある。その意味で、CKD stage 4 までの評価と介入が必要である。腎炎をコントロールできない段階で、ややもすれば腎臓内科医として「負け戦」と捉える向きもあろうが、透析導入後のことを考え、腎臓内科医が骨や血管への早期評価と介入をすることで、将来のガイドラインへ繋がるようなエビデンスが生まれる可能性もある。今後、保存期で使用できる薬物として、paricalcitol<sup>33)</sup> や炭酸セベラマー<sup>34)</sup> も導入される可能性もあり、介入の選択肢が広がる前に、CKD-MBD と cardiovascular event や hard outcome との関連などの疫学的な知見が本邦からも出ることが強く望まれる。腎臓内科医は腎臓しかみない内科医ではなく、全身を腎臓とともに診ることができる general physician なのだから。

### 文献

1. Kazama JJ, Omori T, Ei I, et al. Circulating 1-84 PTH and large C-terminal PTH fragment levels in uremia. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7(2): 144-149.
2. Hamano T, Fujii N, Mikami S, et al. Urine dipstick test is a determinant of serum 25-hydroxyvitamin D in non-nephrotic CKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 261A.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3): S1-S202.
4. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, et al. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(11): 2762-2769.
5. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1): 125-132.
6. Shigematsu T, Caverzasio J, Bonjour JP. Parathyroid removal prevents the progression of chronic renal failure induced by high protein diet. *Kidney Int* 1993; 44(1): 173-181.
7. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(6): 2823-2828.
8. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338(12): 777-783.
9. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in East London Asians. *Diabetologia* 1995; 38: 1239-1245.
10. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(7): 1247-1257.
11. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352(9129): 709-710.
12. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1633-1637.
13. Rix M, Eskildsen P, Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(4): 870-876.
14. Bianchi ML, Colantonio G, Campanini F, et al. Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(11): 1595-1599.
15. Bertoli M, Luisetto G, Ruffatti A, et al. Renal function during calcitriol therapy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1990; 33(2): 98-102.
16. Perez A, Raab R, Chen TC, et al. Safety and efficacy of oral calcitriol(1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 134(6): 1070-1078.
17. Gallagher JC, Rapuri PB, Smith LM. An age-related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 51-58. Epub 2006 Oct 10
18. Tomida K, Hamano T, Fujii N, et al. Different contribution of 25-hydroxyvitamin D to non-diabetic predialysis CKD-MBD compared with serum calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 694A.
19. Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic

- renal failure : a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11(5) : 813-819.
20. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18(1) : 282-286.
  21. Miller PD, Roux C, Boonen S, et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method : a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20(12) : 2105-2115.
  22. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover : a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90(3) : 1294-1301.
  23. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, et al. Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 66(5) : 2022-2031.
  24. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44(6) : 1024-1030.
  25. Mikami S, Hamano T, Fujii N, et al. Nutritional parameters, but not fetuin-A are contributing factors to CACS in diabetic pre-dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 832A.
  26. Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89(9) : 4246-4253.
  27. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997 ; 96(6) : 1755-1760.
  28. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 280(4) : 1015-1020.
  29. Pecovnik-Balon B, Kramberger S. Tumoral calcinosis in patients on hemodialysis. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1997 ; 17(1) : 93-95.
  30. Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, et al. Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46(3) : 464-469.
  31. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005 ; 68(4) : 1815-1824.
  32. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15(7) : 1943-1951.
  33. Coyne D, Acharya M, Qiu P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47(2) : 263-276.
  34. Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, et al. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18(1) : 122-130.