

特集：腎臓と骨代謝

# CKD-MBD の概念とその管理

大城戸一郎 横山啓太郎

## はじめに

細胞外液中の Ca イオン濃度は、腎臓が副甲状腺、骨、腸管とともに中心的な役割を果たし、生理的範囲に厳密に保たれている。したがって、腎機能が障害される慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)においてはさまざまな骨ミネラル代謝異常が生ずる。CKD における骨ミネラル代謝の異常は、従来から使われている腎性骨異常栄養症(renal osteodystrophy: ROD)に主眼をおいて評価され管理されていた。しかし、CKD におけるミネラル代謝の異常は骨病変を生ずるだけでなく、長期的には血管を含む全身石灰化を介して生命予後にも影響を及ぼすことが明らかになってきた。そのため、ROD という用語は骨そのものの病変に限定して使用することとし、新たに全身性疾患として「慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-mineral and bone disorder: CKD-MBD)」という概念が提唱されている<sup>1)</sup>。このような疾患概念のパラダイムシフトは、1990 年以降の欧米を中心とした EBM(evidence-based medicine)研究とそれに基づくガイドライン作成によってなされた。2003 年 K/DOQI(Kidney Disease Outcome Quality Initiative)Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease が米国 National Kidney Foundation(NKF)より公表され<sup>2)</sup>、わが国でも 2006 年に、透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン(JSDT ガイドライン)が日本透析医学会により作成された<sup>3)</sup>。

## CKD-MBD へのパラダイムシフト

世界的規模で起こっているこのような動きの中心的な役

*Conception and the control of CKD-MBD*  
東京慈恵会医科大学

表 CKD-MBD 分類の枠組み案

病型	検査値上の異常(L)	骨病変(B)	軟部組織および血管の石灰化(C)
L	+	-	-
LB	+	+	-
LC	+	-	+
LBC	+	+	+

割を演じている Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)は、1) 明確で、臨床的に意義があり、国際的にも受け入れられる定義および分類体系の作成、2) 骨生検による評価・分類のコンセンサスづくり、および3) CKD 患者の臨床評価用の検査・画像マーカーの検討、を目的として、腎性骨異常栄養症に関するコントロバシーカンファレンス(Controversies Conference on Renal Osteodystrophy)を主催した。その推奨事項は以下の2点である。1) 「腎性骨異常栄養症(ROD)」という用語は、CKD に関連する骨形態の変化(組織形態計測により精密な評価が可能)を示す場合にのみ使用し、その所見は、統一的な分類体系(骨の代謝回転、石灰化、および骨量といったパラメーターを含む)に基づき報告する。2) 「CKD-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD)」という用語は、CKD による全身性のミネラル・骨代謝異常を発症している幅広い臨床症候群(ミネラル・骨代謝および異所性石灰化またはそのいずれかの異常が認められる)を示す場合に用いる。そして、CKD-MBD 分類の枠組み案(表)は、本疾患の定義に用いる3つの主要要素の異常、すなわち検査値異常(L)、骨疾患(B)、骨以外の組織の石灰化(C)の有無に基づいて患者を4タイプに分類するものである。この枠組みは、コミュニケーションの促進と研究の促進を図る最初の試みとして、予測するためのものというよりは記述するためのものである。発表される新しいデータの詳細な分析により、今後改良・改善が必要になる研究用

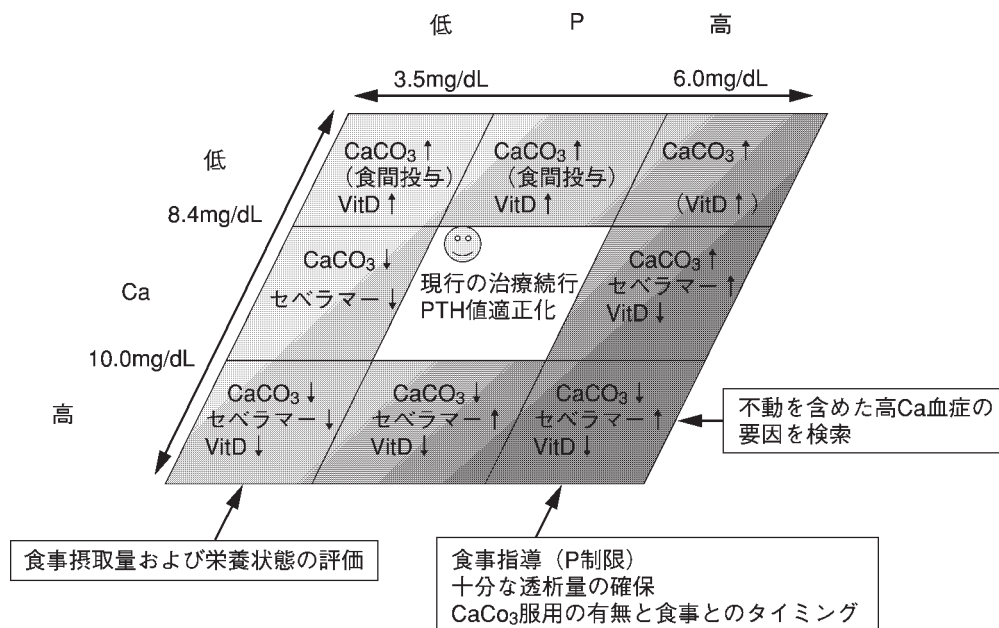


図 1 P, Ca 治療管理

高 Ca 血症では VitD と CaCO<sub>3</sub> 減量・中止, 高 P 血症では VitD 減量・中止と P 吸着剤の増量を図る。高 P 血症で血清 Ca 値が管理目標値内のときの CaCO<sub>3</sub> 増量は高 Ca 血症の出現に留意し, 3g/day までの増量とする。高 P 血症で血清 Ca 値が管理目標値以下のときは CaCO<sub>3</sub> で P のコントロールができないときに VitD を減量する。

モデルで, この単純な枠組みは, 患者データベースの解析や CKD 患者の前向き評価に基づく今後の批判的な評価や改良に役立つと考えられる。

### CKD 患者におけるリスクファクターとしてのミネラル代謝異常

CKD 患者では, 保存期・透析期を通して, CVD 発症に至る「ミネラル (P・Ca) 代謝異常」はリスクファクターの一つであるが, その治療戦略はこの数年で大きく変化している。従来, CKD 患者のミネラル (P・Ca) 代謝異常は骨代謝病変として捉えられてきた。腎機能の低下により, ビタミン D 活性化障害と尿中 P 排泄能低下が生じ, 高 P 血症を引き起こす。そして, 高 P 血症は 1 $\alpha$  水酸化酵素を抑制しビタミン D の活性化障害を助長し, 血清 Ca 値を低下させ, その結果, 副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌が上昇し, いわゆる二次性副甲状腺機能亢進症 (2HPT) を呈する。このとき骨では, 破骨細胞と骨芽細胞のリモデリングバランス (ホメオスタシス) が変化し, 骨から血液中に Ca を動員する。また, 高 P 血症と活性型ビタミン D の低下は直接的に PTH の合成を促進する。さらに近年, FGF23 (fibro-

blast growth factor-23) が新たな液性因子として同定された。FGF23 は早期 CKD 患者で血清 P 値の上昇に伴って増加し始め, 透析期では著しく増加する。FGF23 は 1 $\alpha$  水酸化酵素を抑制することで, 2HPT の病態形成に一定の役割を演じている。FGF23 の上昇は 2HPT の進展に関与することが認められている (図 1)。このような病態により, 透析患者には, ミネラル代謝異常の改善や骨病変の治療のため, 活性型ビタミン D の低下に対しては活性型ビタミン D 製剤投与, 高 P 血症には P 吸着剤, 低 Ca 血症に対しては透析液からの Ca 負荷が行われてきた。しかしながら, CKD 患者の P・Ca 代謝異常が骨代謝病変のみならず血管病変と関連することが明らかになり, 従来の活性型ビタミン D 製剤あるいは P 吸着剤の投与が医原性に血管石灰化を惹起する危険性も注目されるようになってきた。

2005 年 12 月 31 日現在の日本透析医学会統計調査委員会のまとめ<sup>4)</sup>によれば, 日本の透析患者数は 257,765 人, 前年度より 9,599 人増加しており, これは人口 100 万人当たり透析人口 2,017.6 人で, 調査開始以来ここ数年ほぼ直線的に増加している。同調査における死亡原因の第一位は心不全 (24.3%), 次いで感染症 (23.7%), 悪性腫瘍

(9.4%), 脳血管障害(6.5%), 心筋梗塞(3.8%)の順となっており, CVD は実に全体の 41.3% を占めている。ミネラル代謝異常と CVD 発症リスクの関連については, 12,833 例の透析患者を 2 年間追跡調査したところ, 血清 P 値が 6.5 mg/dL を超えた高 P 血症患者群では, 血清 P 値が 2.4 ~ 6.5 mg/dL の患者群に比較して全体の死亡リスクは 21% 上昇, さらに冠動脈疾患 (coronary artery disease: CAD) による死亡リスクは 41% 高かった<sup>9)</sup>。また, 血清アルブミン (Alb) 値で補正した血清 Ca 値 (血清 CaAlb 値) 9.0 ~ 9.5 mg/dL を 1 とすると, 血清 CaAlb 値の上昇に伴い死亡リスクは上昇する。血清 P 値は, 年齢, 性, 人種, 糖尿病などの影響が大きいものの, 5.0 mg/dL を超えると死亡リスクは血清 P 値の上昇に伴って増加する<sup>9)</sup>。USRDS (United States Renal Data System) の検討でも, 血清 CaAlb 値と血清 P 値は全死亡に影響を与えていた。これらの報告から, ミネラル代謝異常である血清 P および Ca 値の上昇は CVD のリスクファクターとして重要である。このようなリスクを軽減するために血清 P および Ca 値のコントロールを厳重に行うことが必要となる。

### 日本の現状と対策

2003 年に NKF から K/DOQI が発表された<sup>9)</sup>。本ガイドラインは 2 万報以上の膨大な文献の検討によるエビデンスに基づき, CKD 患者の骨病変を各病期にわたり幅広く捉えている。K/DOQI では, CKD の各 stage ごとに P, Ca, iPTH の維持目標範囲を定めて, 異所性石灰化や Ca 負荷に注目し目標とする P, Ca 値を設定している。しかし, 日本でこのガイドラインを用いるにはいくつかの問題点がある。まず, Ca 補正法の違いである。このガイドラインの補正式は日本で一般的に用いられている Payne の補正式とは若干異なっている。また, 透析患者の P, Ca などの生化学検査の測定は, 米国の透析中 1 日採血に対し, 日本では週末を挟んだ透析中 2 日後採血が一般的である<sup>9)</sup>。さらに米国では推奨透析液 Ca 濃度が 2.5 mEq/L であるのに対し, 日本では 3.0 mEq/L の使用頻度が最も高い。そして, 活性型ビタミン D 製剤の投与に関しては, 米国ではビタミン D<sub>2</sub> の補給を推奨しているが, 現在日本ではビタミン D<sub>2</sub> 製剤 (ergocalciferol) は承認されていない<sup>9)</sup>。一方で, 国際的なガイドライン作成の動きも始まっている。2005 年に KDIGO のガイドライン検討グループの一つである GBMI (Global Bone Mineral Initiative) の第 1 回検討会が開催され, 世界共通で活用できるガイドライ

ンの確立を目指して活動している<sup>9)</sup>。わが国でも 2006 年に透析患者における JSDT ガイドラインが日本透析医学会により作成された。JSDT ガイドラインは K/DOQI ガイドラインの大きな特徴の一つである, 「腎疾患患者の Ca, P 代謝異常を骨病変との関連のみで捉えるのではなく, むしろ動脈硬化や生命予後の関連した病態として捉える」という理念を踏襲している。しかしながら, K/DOQI ガイドラインでは多くのアルゴリズムがあり, その幾つかは関連し合うため, 大変複雑なものとなっている。一つのアルゴリズムでは完結せず, さらに他のアルゴリズムに適応しなければならぬ場合があり, 日常臨床上 K/DOQI ガイドラインのアルゴリズムを使用することは不可能に近い。JSDT ガイドラインでは K/DOQI ガイドラインのように他のアルゴリズムに移るような複雑性は排除された。また JSDT ガイドラインは, 維持血液透析患者の大規模横断的観察研究から生命予後を良好に保つための血清 P 濃度と血清 Ca 濃度を管理目標値として設定したため, CAPD 患者に関しては妥当性を示すエビデンスは乏しい。したがって, JSDT ガイドラインは原則として一般的な維持血液透析患者を想定して作成されたものである (図 2)。

### CKD-MBD の管理

CKD 患者のミネラル代謝異常の改善および CVD 発症を予防するために多くの臨床試験が行われたが, 重要なのは, 高 P 血症を改善する P 吸着剤に関する研究である。現在日本では, P 吸着剤として Ca 製剤である炭酸 Ca および Ca を含まない塩酸セベラマーが市販されている。塩酸セベラマーは Ca およびアルミニウム (Al) を含まないポリマー性の P 吸着剤であり, 陽性荷電状態のアミノ基が陰性荷電のリン酸イオンとイオン結合することが主な作用機序である。透析患者を対象に行われた塩酸セベラマーと Ca 製剤との比較試験では<sup>9)</sup>, 塩酸セベラマーおよび Ca 製剤は両者とも血清 P, Ca・P 値を同様にコントロールし, 塩酸セベラマーでは冠状動脈および大動脈石灰化の石灰化スコアに変化が認められなかったが, Ca 製剤では石灰化スコアの増加を認めた。100 例の透析患者において, K/DOQI ガイドラインで推奨される P 値 5.5 mg/dL および Ca・P 積値  $\leq 55$  mg/dL に到達するよう P 吸着剤として酢酸 Ca または塩酸セベラマーを使用した CARE study (Calcium Acetate Renagel Evaluation study)<sup>10)</sup> によると, 塩酸セベラマーに比して酢酸 Ca のほうが血清 P および Ca・P 積値の改善に有効であったが, Ca 含有 P 吸着剤による Ca

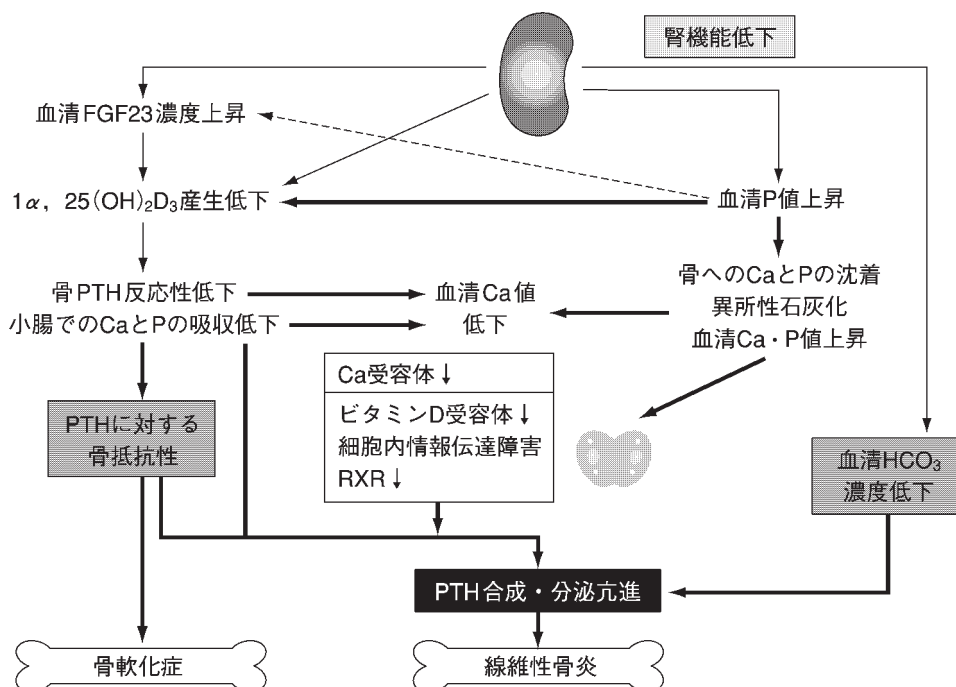


図2 腎機能低下に伴う血清Caと血清Pおよびその調節機構の変化

過負荷は心血管系の石灰化の一因となる可能性があるとして報告している。これらの検討は、Ca含有P吸着剤のCa過負荷は血清Ca値あるいはCa・P積値に変化を及ぼさなくても、血管石灰化に悪影響を与える危険性を示唆している。そのような観点から、塩酸セベラマーは単に血清Pをコントロールする薬剤ではなく、炭酸Caの使用量を抑制するため、すなわちCa過負荷を回避するための薬剤と考えることができる。

透析導入時の患者では、Ca、Pのコントロールが容易なことが多く、また低Ca血症を呈する症例が散見されるため、導入時のP吸着剤として炭酸Caが選択されることが多い。しかしながら、新規透析導入患者に無作為にP吸着剤としてCa製剤または塩酸セベラマーを投与し冠動脈石灰化に与える影響を検討した結果<sup>10)</sup>、塩酸セベラマー投与群ではCa製剤投与群に比して有意に進行速度および重症度が低かったと報告されている。また、最近になり生命予後の改善にも良好な影響を与える可能性が示されている<sup>11)</sup>。これは、塩酸セベラマーによる心血管系の石灰化の進行抑制は、血清P値の低下に加えて、LDLコレステロールの低下作用によるものとも推測されている。

二次性副甲状腺患者ではCa<sup>2+</sup>感受性の異常により、Ca<sup>2+</sup>セットポイントが右方偏位し、PTH最小分泌量が増加するが、ビタミンD投与により、Ca<sup>2+</sup>セットポイントの右方偏位を是正できるとされるため、CKD患者のミネ

ラル代謝異常に伴う2HPTにはしばしばビタミンD製剤が使用される。しかし、炭酸Caとの併用による静注活性型ビタミンD製剤の使用は高Ca血症をきたす可能性が懸念されてきた。P吸着剤としてCaを含まない塩酸セベラマーの使用が可能となり、活性型ビタミンDの使用が容易となり、このような症例が増える可能性が考えられる。さらに、今後新しい2HPT治療薬としてPTH分泌抑制薬であるcalcimimetics(Ca受容体作用薬)が期待されているが、calcimimeticsの登場によっても活性型ビタミンDの使用が可能となる症例も増えると予測される。活性型ビタミンDが投与されている患者の生命予後が良好であるという報告や、活性型ビタミンDがレニン・アンギオテンシン系を抑制することによって腎保護作用が期待できるという報告があり、活性型ビタミンD投与がCKD-MBDの病態にもたらす影響については更なる解明が待たれる<sup>12-14)</sup>。

塩酸セベラマーの使用に伴い活性型ビタミンDの投与状況が変わる可能性を述べたが、透析液Ca濃度についても再考する必要がある。透析患者では、透析液のCa濃度は透析液からのCa補充を考え症例ごとに設定されるのが理想的であるが、現在、日本では3.0 mEq/Lが繁用されている。CARE study<sup>10)</sup>は、透析液Ca濃度2.5 mEq/Lで酢酸Caを投与したほうが塩酸セベラマー投与より血清CaおよびCa・P積値のコントロールが良好であったと報

告している。特に CAPD 患者では、透析液 Ca 濃度が PTH 分泌に与える影響は大きい<sup>15)</sup>。

塩酸セベラマーや calcimimetics 投与が可能になれば、透析液の Ca 濃度が高く設定されるようになる可能性がある。大切なことは、血清 Ca 濃度ではなく Ca バランスを考えて透析液の Ca 濃度を選択することである。

## 結 語

ROD から CKD-MBD という疾患概念のパラダイムシフトが起こり、世界的な規模でガイドラインの作成がなされている。しかし、ガイドラインが作成する時点でのエビデンスとなった治療法はすでに現在行っているものと異なっている。今後、本邦でも活性型ビタミン D のアナログであるパリカルシトール、新規リン吸着剤である炭酸ランタン、Ca 受容体作用薬である calcimimetics が日常臨床で使用が可能となる。疾患概念を確立しながら新規薬剤の使用に伴うガイドラインを見直すことが肝要である。

## 文 献

- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Kidney Disease : Improving Global Outcomes(KDIGO).] Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes(KDIGO). *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945-1953.
- Massry S. K/DOQI Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42(Suppl3) : S1-201.
- 日本透析医学会. 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. *透析会誌* 2006 ; 39 : 1435-1455.
- 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2004年12月31日現在)
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca×PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients, *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2131-2138.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15(8) : 2208-2218.
- Yokoyama K, Katoh N, Kubo H, Murai S, Imamura N, Shoji R, Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Takasu S, Kono T, Yoshida T, Hosoya T. Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 383-384.
- Yokoyama K, Katoh N, Kasai K, Kubo H, Murai S, Imamura N, Shoji R, Sakai S, Yumita S, Ishida M, Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Takasu S, Yoshida Y, Kono T, Wakabayashi T, Kimura Y, Hosoya T. The influences of method of Ca correction and the timing of blood collection on application of the K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Japan. *Ther Apher Dial* 2006 ; 10(3) : 257-261.
- 塚本雄介. 腎性骨症ガイドラインの各国における現状と今後の方向性. *臨牀透析* 2006 ; 22(1) : 85-92.
- Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, Meyer MS, Simon M, Garza RO, Pelham RW, Cleveland MV, Muenz LR, He DY, Nolan CR. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients : The Calcium Acetate Renagel Evaluation(CARE Study). *Kidney Int* 2004 ; 65(5) : 1914-1926.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007 ; 71(5) : 438-441. Epub 2007 Jan 3
- Sekkarie M. The impact of over-the-counter vitamin D supplements on vitamin D and parathyroid hormone levels in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2006 ; 65(2) : 91-96.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease : results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007 ; 71(1) : 31-38. Epub 2006 Nov 8
- Brown AJ, Slatopolsky E. Drug insight : vitamin D analogs in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 ; 3(2) : 134-144.
- Yokoyama K, Yoshida H, Kato J, Iida R, Kawamura Y, Yamamoto H, Tatsuo H. The low calcium concentration of dialysate induced markedly an increase of serum PTH in a CAPD patient. *Kidney Int* 2007 ; 71(6) : 594.