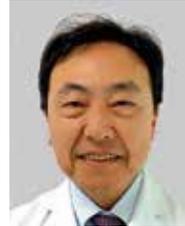


## CKD-MBDに関する トピックス

**執筆者** 稲熊 大城 先生  
(藤田医科大学医学部腎臓内科学)

**Q & A** 日本臨床内科医会 腎・電解質班  
磯崎 泰介 先生  
(いそぎファミリークリニック院長)



稲熊先生



磯崎先生

### はじめに

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) は、CKDの代表的な合併症であり、腎代替療法が必要となる以前の保存期から発症する<sup>1)</sup>。腎性骨異常栄養症は、CKDに伴う骨の成長障害あるいは代謝障害を示した概念であるのに対し、CKD-MBDは血管石灰化などの病態を介した生命予後に関連する全身疾患としての概念であることから、臨床的に看過できない点で注目される。本稿では、保存期におけるCKD-MBDの病態ならびに管理を中心に概説する。

### 異所性石灰化の発生機序

異所性石灰化とは文字通り本来石灰化していない部分が石灰化することであり、特にCKD-MBDに関連する石灰化は、血管、心臓弁膜ならびに軟部組織の石灰化である。これらの中で、特に臨床問題となるのは、前2者であり、心血管イベントあるいは生命予後に直結する重大な病態である。動脈硬化のリスク因子である高血圧、脂質異常症、糖尿病ならびに喫煙などが原因である血管石灰化は、主として血管内膜に発生する。一方、MBD特に高リン血症に起因する血管石灰化は中膜に発生する<sup>2)</sup>。中膜に存在する平滑筋細胞が、高リン環境下において形質転換を起こし、骨芽細胞様に変化することに加え、血管石灰化を抑制する因子である

MGP (matrix Gla protein) ならびにフェチュイン Aレベルが腎不全環境下で抑制されていることで石灰化が進行する。しかしながら、内膜と中膜の石灰化は独立して発生するわけではなく、粥状動脈硬化による慢性炎症が引き金となり、CKD発症から進行に至る一連の過程が血管に反映されていると理解できる。また最近注目されているのが、CKD患者に合併する大動脈弁狭窄症であり、透析患者の透析困難症さらには生命予後に関連する。大動脈弁狭窄症の主病態は弁膜の石灰化であり、血管石灰化に類似した機序で発症する。この場合、弁膜の間質線維芽細胞が骨芽細胞様に形質転換することが報告されている<sup>3)</sup>。以上、血管あるいは心臓弁膜の石灰化は、CKD患者の生命予後を規定する重要な因子の一つであり、今後これらの予防あるいは進行抑制が大きな課題であるといえる。

### CKDにおけるFGF23とビタミンD

腎機能低下による体内へのリン負荷の刺激でFGF23 (線維芽細胞増殖因子23: Fibroblast Growth Factor 23) は骨/骨芽細胞から分泌され、尿細管のナトリウム依存性リン酸トランスポーター (NaPi II a) を抑制することでリン利尿が促される。FGF23はリンの貯留を抑制する重要な生理機能を担っているが、腎不全環境下で過剰に分泌されたFGF23は、心肥大あるいは炎症に関連する可能性がある。

また同時に尿細管におけるビタミンDの $1\alpha$ 位水酸化酵素活性を抑制し、血清活性型ビタミンDレベルを低下させる。活性型ビタミンDレベルの低下は腸管からのカルシウム吸収抑制に働き、血清PTH濃度を上昇させる。これはCKD-MBDの代表的病態である二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序であるが、リン貯留が引き金となっている。リン貯留ならびにPTH上昇は、先述した血管あるいは心臓弁膜の石灰化に深く関与している。リン貯留はこの他、直接的に血管内皮機能障害を引き起こす可能性も示唆されている。一方、活性型ビタミンDは血管石灰化の抑制因子であるMGPや $\alpha$ -Klothoレベルを上昇させるが、過剰となれば血清カルシウムならびにリン上昇を招き血管石灰化を進行させる可能性がある。

### 保存期におけるCKD-MBD治療の考え方

CKD-MBDは生命予後に関わる病態であることから、必然的に管理ならびに治療の目的は、生命予後の改善である。治療を考える上で、日常臨床で用いられる血清マーカーは血清リン、カルシウムならびにPTHであり、これらの推移を観察しながら管理していくのが現状である。当然のことながら、透析を含むCKD患者の治療をする上で、良好な栄養状態の維持は基本的なスタンスであり、それがクリアできた段階でのCKD-MBD治療となる。例えば、食事摂取量が不十分で、体重が減少してきている患者に対してのタンパク質やリンの制限はナンセンスということである。

現在CKD-MBDに使用できる薬剤を表に示す。それぞれの薬剤が各種マーカーをどのように変化させるかを意識した使用が望ましい。しかしながら、保存期で使用できる薬剤は少なく、炭酸カルシウム、一部のカルシウム非含有リン吸着剤(炭酸ランタン・クエン酸第二鉄・ピキサロマー)、経口のビタミンD受容体刺激剤(VDRA)に限定される。保存期CKDの場合、腎機能の低下に伴い、血清カルシウム濃度が低下するため、リン吸着剤の使用を考えた場合、炭酸カルシウムが理にかなっているように思われ

るが、カルシウム負荷による異所性石灰化のリスクとなり得る。したがって、基本的にはカルシウム非含有リン吸着剤を使用する。どの時点からリン吸着剤を使用するべきかに関して、まだ一定の見解はないが、血清リン濃度が正常域からの使用はかえって血管石灰化を進行させるという報告があるので<sup>4)</sup>、実臨床においては、リンの摂取制限を実施しても血清リン濃度が正常上限を上回った場合とするのが良いと考える。

2017年版のKDIGOのガイドラインによると、VDRAは保存期CKD患者へのルーチン的な投与は避けるべきであると示されている<sup>5)</sup>。これまで活性型ビタミンDの多面的作用(心肥大抑制・レニンアンジオテンシン系抑制・インスリン抵抗性改善・抗炎症作用など)をベースに様々な研究結果が報告されているが、CKD患者に関しては観察研究が主であった<sup>6)</sup>。心肥大抑制効果を検証する目的で計画実施された2つのランダム化比較試験の結果、VDRAの効果は証明できなかったことが、KDIGOガイドラインに反映されている<sup>7,8)</sup>。したがって、PTHの高い症例に限定して使用することが現実的なプラクティスであるが、PTHがどれくらいから使用が望ましいのかに関しては、明確な答えはない。低カルシウム血症はあるが、血清リン濃度が管理できている患者でPTHが上昇傾向を示している場合、積極的に使用を検討してもいいと個人的には考える。異所性石灰化を抑制する可能性のある薬剤に、各種カルシミメティクス(シナカルセット・エテルカルセチド・エポカルセット)があるが、透析患者への使用に限定されている。

### おわりに

保存期におけるCKD-MBDの病態と治療につき概説した。CKD-MBDの診療を行うにあたり、心にとどめておくべきことは、第一に、本病態は保存期から始まっていることを認識すること。第二に治療の最終的な目的は、血清リン、カルシウムならびにPTH濃度を管理目標範囲内に入れるのではなく、その先にある異所性石灰化さらには生命予後

見据えながら管理することにある。そのためには、  
個々の患者に実施している個々の薬剤の特徴を  
確認しながら、常に修正を重ねることが必要である  
と考える。

表. CKD-MBDに使用される薬剤の特徴

| 分類          | 特徴       | 一般名   | 血清Ca | 血清P | PTH | FGF23 | 異所性石灰化 |
|-------------|----------|---|------|-----|-----|-------|--------|
| リン吸着剤       | カルシウム含有  | 炭酸カルシウム   | ↑    | ↓   | ↓   | ↓     | ↑      |
|             | カルシウム非含有 | セベラマー塩酸塩<br>炭酸ランタン水和物<br>ピキサロマー<br>クエン酸第二鉄水和物<br>スクロオキシ水酸化鉄 | →    | ↓   | →~↓ | ↓     | →      |
| ビタミンD受容体刺激剤 | 経口       | アルファカルシドール<br>カルシトリオール<br>ファレカルシトリオール                       | ↑    | ↑   | ↓   | ↑     | →~↑    |
|             | 静脈内      | マキサカルシトール<br>カルシトリオール                                       | →~↑  | →~↑ | ↓↓  | ↑     | →~↑    |
| カルシミメティクス   | 経口       | シナカルセト塩酸塩<br>エボカルセト   | ↓    | ↓   | ↓↓  | ↓     | →~↓    |
|             | 静脈内      | エテルカルセチド塩酸塩   | ↓    | ↓   | ↓↓  | ↓     | →~↓    |

各種薬剤のMBDマーカーならびに病態に与える影響を示しているが、FGF ならびに異所性石灰化に関しては、まだ十分なエビデンスがなく私見が含まれる。斜体で示された薬剤の使用は透析患者に限定される。

- 文献 1) John GB et al.: Am J Kidney Dis 58: 127-134, 2011  
 2) Lanzer P et al.: Eur Heart J 35: 1515-1525, 2014  
 3) Pawade TA et al.: J Am Coll Cardiol 66: 561-577, 2015  
 4) Block GA et al.: J Am Soc Nephrol 23: 1407-1415, 2012  
 5) Group KDIGOKC-MUW Kidney Int Suppl 7: 1-59, 2017  
 6) Melamed ML et al.: Am J Kidney Dis 72: 834-845, 2018  
 7) Thadhani R et al.: JAMA 307: 674-684, 2012  
 8) Wang AY et al.: J Am Soc Nephrol 25: 175-186, 2014

## Q & A

### Q1 CKD-MBDは、どう検査するのでしょうか。

**A1** CKDステージG1・2、生化学的異常のないステージG3では、一般人同様「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2006年版)」に準じて骨密度検査を行います。血清P・Ca・ALP値は、ステージG3では6-12か月毎、G4では3-6か月毎、G5では1-3か月毎に測定します。PTH値(iPTH)はステージG3でベースライン値を測定し、G4では6-12か月毎、G5では3-6か月毎に行います<sup>1)</sup>。

### Q2 CKD-MBDの管理はどうすべきでしょうか。

**A2** P>Ca>PTHの優先順で管理します。管理目標はP値3.5-6.0mg/dL(可能な限り正常範囲に)、Ca値8.4-10.0mg/dL、iPTH値60-240pg/mLです。高P血症は正は、食事療法(P制限)→薬物療法→透析(透析患者例)の順で行います。P制限では、たんぱく質制限による栄養障害・サルコペニアに注意します。食品添加物は腸管での吸収率が高い無機Pを多く含むため、インスタント食品・ファストフード等は控えるよう指導します。保存期で使用可能な薬剤は本文表を参照下さい。Ca非含有P吸着薬はCa含有薬に比べて死亡・血管石灰化進行抑制効果を持つ可能性がありますが、保存期のエビデンスは未だ十分ではありません。活性型ビタミンD製剤は、高Ca血症・腎機能悪化に注意し少量から始めます<sup>2)</sup>。

- 文献 1) 日本腎臓学会編, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 第7章 CKD-MBD, p41-46, 2018, 東京医学社  
 2) 特集CKD-MBD, 透析医会誌51(11): 631-691, 2018