

# 序論

## 1 腎と骨の深い関係

### POINT

- 腎臓は、ミネラル代謝の調節に中心的な役割を果たしている。
- 腎臓は、骨、副甲状腺、腸管、血管など多数の臓器と相互作用を及ぼし合っている。
- 腎機能低下に伴って、骨や副甲状腺以外の臓器にも異常が生ずる。

### はじめに

腎臓は、副甲状腺、骨、腸管とともに、生体のミネラルバランスの維持に重要な臓器である（図1）<sup>1)</sup>。腎臓は、副甲状腺ホルモン（PTH）をはじめとするさまざまなホルモンの標的臓器になると同時に、自らミネラル代謝に重要なビタミンDの活性化を行っている。したがって、腎機能が障害されると、ミネラル代謝異常は必発であり、進行すれば骨の異常や骨折を生ずるはずで、古くから尿毒症患者で副甲状腺腫大を伴う骨の病気として認識されてきた<sup>2)</sup>。この腎性骨異常栄養症の概念は、最近血管の石灰化なども含む全身疾患として、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常」（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder；CKD-MBD）として再定義され、生命予後が重視されるようになった（図2）<sup>3)</sup>。

た（図2）<sup>3)</sup>。

さて、この本を手にとっていただいた読者の方々にとっては、腎臓と骨の間に深い関係があるということは、当然のことかもしれないが、最近では、その関係は双方向性であり、さらに多数の臓器系とネットワークを作っていることもわかってきている。ここでは、CKD-MBDと総称されている病態が、どのくらいの広がりをもっているのかを、例を挙げて俯瞰してみたい。

### I. リン負荷の情報は、どのようにして骨に伝わるのか？

慢性腎臓病で生ずる代表的なミネラル代謝異常というと、低カルシウム（Ca）血症、高リン（P）血症によって生ずる二次性副甲状腺機能亢進症が、まず頭に浮かぶ<sup>4)</sup>。しかし、保存期の進行に沿って観察すると、高P

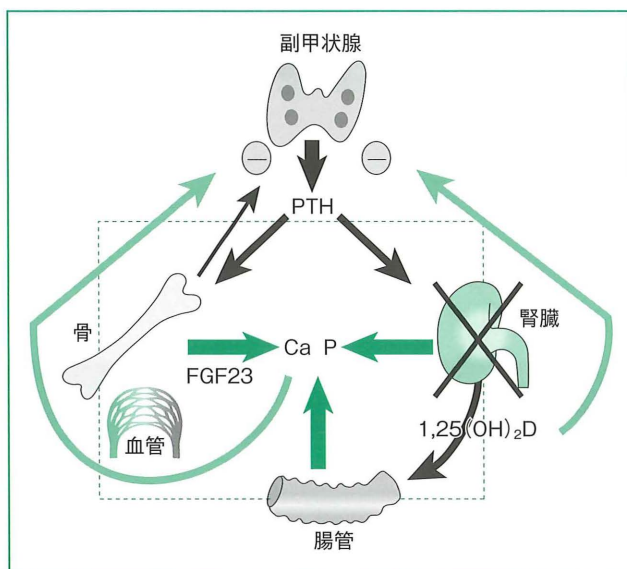
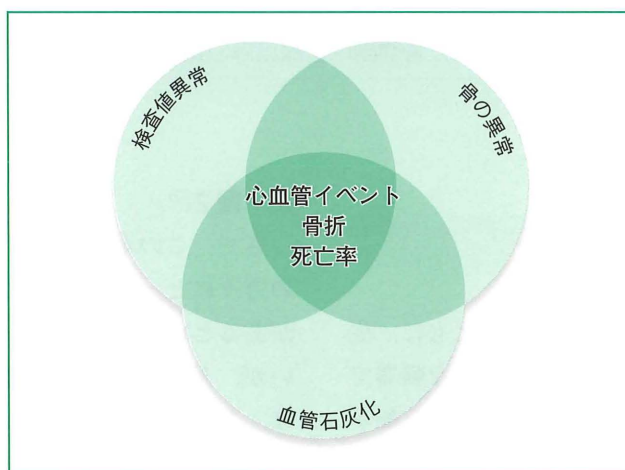


図1 ミネラル代謝調節系と腎臓

図2 CKD-MBD の概念  
(KDIGO によるものを改変)

血症がみられるはるか前の段階からすでに PTH の過分泌は起こっており，さらにこれに先立って別の P 利尿因子である線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23; FGF23) 濃度が上昇していることがわかった<sup>5)</sup>．FGF23 は骨細胞から分泌されるホルモンで，P 利尿を促進するとともに，腎臓におけるビタミン D の活性化を抑制 (PTH と逆)，さらに副甲状腺からの PTH 分泌を

抑制する<sup>6)</sup>．さらに詳しく調べた研究では，FGF23 分泌の刺激は血中 P 濃度が変わらなくても，食事による P の負荷量によって変化することがわかった．すなわち，P の負荷量の情報が，骨に伝わって FGF23 の分泌を刺激していることになる．これが，消化管からの情報なのか，ネフロン当りの P 負荷の情報が腎臓から伝わるのか，その機序とともにまだわかっていない．

## II. ビタミンD 欠乏の全身への影響とは？

慢性腎臓病患者では、活性型ビタミンD [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] の前駆体であり、血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度で評価されるビタミンD 欠乏の頻度が多いことが知られている。そのリスク因子を解析したところ、蛋白尿と糖尿病が有意であった。これは、糸球体で濾過されるビタミンD 結合蛋白-ビタミンD 複合体が、蛋白尿が多量であるか、近位尿細管での再吸収に関わる膜蛋白 megalin の機能が十分でないことを表している。

さて、このビタミンD 欠乏は、結果として  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  の低下を通じてPTH 分泌を刺激しミネラル代謝に影響を与えるだけでなく、腎機能の予後<sup>7)</sup>、慢性腎臓病患者の心血管リスクや生命予後にも関わってくるのがわかってきた。これはどういうことなのだろうか？ 皮膚で合成されるか食物から摂取されたビタミンD は、肝臓で  $25$  位が水酸化され  $25(\text{OH})\text{D}$  となり、さらに腎臓で  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  になる。驚くべきことに、腎臓で活性化される  $25(\text{OH})\text{D}$  は全体の2割以下で、むしろほかの臓器にいく  $25(\text{OH})\text{D}$  のほうが多く、実際腎臓以外の臓器にも  $1-\alpha\text{-hydroxylase}$  が証明されている。心血管系や副甲状腺、さらにマクロファージをはじめとする免疫系の細胞の局所で  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  が産生されることが、ミネラル代謝以外への効果の説明になるかもしれない<sup>8)</sup>。

## III. 骨と血管のカルシウムバランスとは？

血管の石灰化は、慢性腎臓病患者では中膜に生じ、進行を抑制する以上の治療は不可能

だと考えられてきた。この病態は、単純に  $\text{Ca} \times \text{P}$  積が高ければ起こる受動的なものでもないが、骨代謝回転との関係を考えると、高回転骨で骨からのCa放出が多い場合と、逆に無形成骨で骨へのCaの取り込みが少ない場合の両方で血管石灰化は増悪していることが示されている<sup>9)</sup>。このことは、CKD-MBDでは、骨と血管の間で、カルシウムバランスが異常になっていることを示す。したがって、血管の石灰化を予防・治療する方法は、骨に悪影響を与えないかも注意して開発しなくてはならないだろう。

## IV. 尿毒症毒素は骨や血管にも蓄積する？

慢性腎臓病の進行に伴ってさまざまな尿毒症毒素が蓄積し、腎臓そのものにも障害を与えてさらに悪化することが知られている。このような尿毒症物質は、骨や血管にも蓄積することが知られており、骨質の悪化<sup>10)</sup>や血管石灰化の進行<sup>11)</sup>に関与している可能性も示唆されている。これらは、通常ミネラルによる検査だけでなく、尿毒症毒素の血中濃度の測定だけではわからない異常であり、腎移植によって改善するかどうか不明である。

## おわりに：骨・ミネラル代謝と生命予後の関わりとは？

以上のように、腎臓は、骨、副甲状腺だけでなく、血管やほかの臓器系ともさまざまに相互作用している。したがって、腎臓が障害されるときに、これらのシステム全体に生ずる異常は、複雑な様相を呈すると考えられるが、それを一つひとつ解明していくことは意義のあることである。



最近では、長寿遺伝子の一つとして同定された klotho<sup>12)</sup> が, FGF23 の受容体の cofactor として働くだけでなく, 単独で P 排泄や血管石灰化にも関与していることも示唆されており, FGF23 と klotho は, ミネラル代謝と生命予後をつなぐ鍵になるかもしれない. 今後の発展と統合に期待したい.

#### 文 献

- 1) Fukagawa M, Hamada Y, Nakanishi S, Tanaka M : The kidney and bone metabolism : A nephrologist's view. *J Bone Mineral Metab* 2006 ; 24 : 434-438
- 2) 黒川 清, 深川雅史 : 透析骨症 : 臨床像の変遷. 黒川 清 監, 深川雅史 編 : 新しい透析骨症. 2003, 21-26, 日本メディカルセンター, 東京
- 3) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al : Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945-1953
- 4) Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M : Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 797-809
- 5) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al : Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 1370-1378
- 6) Komaba H, Fukagawa M : FGF23-parathyroid interaction. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 292-298
- 7) Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al : Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 810-819
- 8) Fukagawa M, Komaba H, Hamano T : Vitamin D supplement in renal disease : Is calcitriol all that needed? *Scand J Clin Lab Invest* 2012 ; 72 (Suppl 243) : 120-123
- 9) London GM : Soft bone-hard arteries : a link? *Kidney Blood Press Res* 2011 ; 34 : 203-208
- 10) Iwasaki Y, Yamato H, Fukagawa M : Changes in chemical composition of cortical bone associated with bone fragility in rat model with chronic kidney disease. *Bone* 2011 ; 48 : 1260-1267
- 11) Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, et al : Sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 422-431
- 12) John GB, Chen CY, Kuro-o M : Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and in CKD. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 127-134

(深川雅史)



## 2 ミネラル代謝はなぜ生命予後に影響するか？

### POINT

- リンの心血管イベントに及ぼす機序は、血管平滑筋の骨芽細胞への形質転換（血管石灰化）を介すると考えられてきたが、内皮細胞に及ぼす影響も無視できない。
- FGF23 に関しては、心肥大を直接惹起させるという直接毒性が報告された。これ以外にも炎症との関連が指摘されている。
- ALP に関しては、ALP が内因性の血管石灰化阻害因子であるピロリン酸を分解する機序がいわれている。感染との関連の機序は詳細には不明である。

### はじめに

骨血管相関という考え方に現在疑念を抱く臨床家はいなくなったのではないだろうか。透析患者で副甲状腺ホルモン（PTH）が高い患者や低すぎる患者（つまり極端な高回転骨や無形成骨）で血管石灰化がひどい事実や、骨塩量が低い患者で血管石灰化がひどいことは今では周知の事実である。骨へ行き場のなくなったリンが、あるいはカルシウムが血管石灰化をもたらすという考え方である。そして、この概念はさらに広がりを増し、CKD-MBD という概念に昇華された<sup>1)</sup>。もともとは透析患者において、この概念が生まれるに至った。血清リンやアルカリフォスファターゼ（ALP）をはじめとする骨代謝マーカーあるいは、vitamin D status が生命予後や心血管（CVD）イベントと関連するという報告が相次いだのも透析患者においてである。しかし、これらの関係は実は透析患者に限ったものではなく、透析導入前の保存期においても同様な関連が報告され、これにより CKD-MBD の概念が保存期にまで敷衍し

た。さらに驚くべきことに、腎機能が正常と考えられる一般健常者においてまで、この関連が保存されていることが判明した。健常者ゆえに、これらの検査値は正常範囲内であり、正常高値がリスクとなることが判明したわけである。これにより、いわゆる従前の骨血管相関という概念は、新たな時代を迎えたともいえる。つまり従来は骨塩量が低い患者において血管石灰化が進むという古典的骨血管相関の考えであったが、血管石灰化や骨塩量低下がほとんどみられない健常者においてさえ、正常範囲内の骨代謝マーカーやミネラル代謝が生命予後や心血管死亡を予測するというものである。これらの報告は多くは「関連」に基づく新たな予後因子の創出につながるが、未だ完全にそのメカニズムが判明したわけではない。一般論では議論がぼやけるので、本稿では MBD の代表的なマーカーであるリン、線維芽細胞増殖因子（fibroblast growth factor 23；FGF23）、ALP（BAP）に関して別々にデータを示し、その機序を論じたい。ビタミン D に関しては他稿を参照されたい。

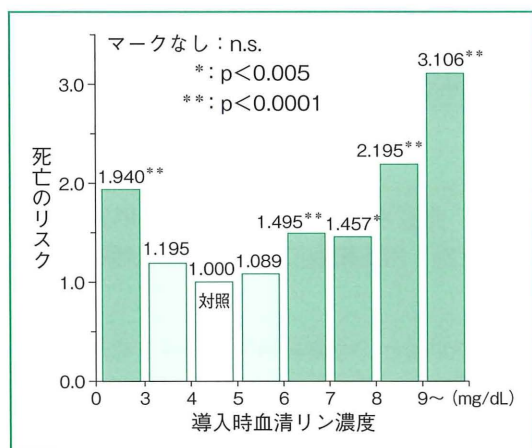


図1 導入時血清リン濃度と生命予後  
 [図説わが国の慢性透析療法の現況  
 (2007年12月31日現在)<sup>4)</sup> p. 67より引用]

## I. 血清リン値

### 1. 透析患者

日本からは、baseline modelで血清リン値と生命予後との関連が日本透析医学会の統計調査から示され、これが本邦における血清リン値の目標値設定に寄与した。このbaseline modelとは観察開始時の検査値しか用いないので、検査値が変化することを勘案しない方法であり、そこに限界もあり、最近 time-average modelなどの解析もなされた<sup>2)</sup>。この解析では約17万人を対象として調べたところ、1年生命予後のもっとも良好なリン値は5~6 mg/dLであり、有意に死亡リスクが上昇したのは4 mg/dL未満と8 mg/dL以上であった。つまり生命予後とリンの関係はU字の関係となった。3年生命予後では4.0~4.9 mg/dLを基準にすると5.0 mg/dL以上でも有意な上昇がみられた<sup>3)</sup>。一方導入時の血清リン値と予後を2007年末の調査で調べたところ〔2006年1年間に導入した患者を対象としているため、予後追跡の最長期間は

約2年間(23カ月)となる〕、やはりU字の関係になり、3 mg/dL未満と6 mg/dL以上で有意な死亡率の上昇を認めた(図1)<sup>4)</sup>。

一方、海外からは透析導入期の患者について<sup>5)</sup>、そしてその後に6万人近くのDaVitaの透析施設の血液透析患者について<sup>6)</sup>、リンと生命予後との関係がtime-dependent model(時間依存性モデル)で解析された。まず、前者の導入期の患者約600人を対象とした研究では、6.0 mg/dLの血清リン値は4.3~5.1 mg/dLの患者に比べて1.57倍の死亡率であり、これは有意であった。そしてU字の関係ではなく、高い血清リン値のみに死亡率上昇を認めた。後者の維持期の研究では、baseline modelでもtime-dependent modelでも血清リンと生命予後の関係はU字の関係になった。

研究によって死亡リスクが有意に上昇する閾値が異なるが、これは観察期間の違いだけではなく、死亡率の差による。アメリカ人の生命予後は日本人に比し格段に悪いので、おのずから検出力が高くなり、微妙な差を検出できることになる。しかし、日本の統計調査の場合は、研究対象の患者数が10万を超えかなり多いために、軽微な差も結局は検出できている。

### 2. 保存期CKD患者

複数の研究で保存期においても、リンが高いほどCVDイベントが多いことが確認されている。ただし、これらは後述のように、FGF23を計測した研究では、この因子で補正するとリンの有意性が消失する。

### 3. 腎機能正常者

腎不全のまったくない一般健常者においても正常範囲内の軽度のリンの上昇が心血管疾患のリスクや総死亡と関連していた<sup>7), 8)</sup>。ま

た収縮期心不全既往のある外来患者で、リンの上昇が心不全による入院を予測した<sup>9)</sup>。

#### 4. 機序

血清アルブミンやクレアチニンなどでこれらの解析は補正されているものの、なおも認められる有意な低リン血症と透析患者の悪い予後との関係は、おそらく血清アルブミンやクレアチニンといった指標では評価できない低栄養の生命予後に及ぼす悪影響をみていると考えられる。

では、高リン血症と生命予後の関係はどうか？ 従来はリンがもたらす血管石灰化で説明されてきた。つまり、ナトリウム依存性リントランスポーターを介したリンの血管平滑筋細胞内への移送が契機となって、平滑筋細胞が骨芽細胞様に形質転換する<sup>10)</sup>。これが腎不全に特有の中膜石灰化をもたらし、結果的に心臓の後負荷を増大することで、生命予後の悪化につながるというストーリーである。この概念はCKD-MBDの基本的概念<sup>11)</sup>であり、異所性石灰化はおそらく心筋内のカルシウム含有量とも関連があることも推察される。

しかし、この機序を否定するわけではないが、それ以外の機序も考えなければならぬ。それは一般健常者における正常範囲内の軽度のリンの上昇とCVDとの関連は、この機序では説明がつかないからである。なぜなら中膜の石灰化は観察されない集団だからである。リンが血管平滑筋細胞ではなく、内皮細胞において酸化ストレスの増大とNO産生の低下を招くという報告（血管拡張反応の低下）<sup>12)</sup>、さらに*vitro*の系においてリンが内皮細胞のアポトーシスを起こすことを考えると<sup>13)</sup>、リンの動脈に及ぼす影響は、「内皮から始まる」という古典的な動脈硬化の機序で一部説明される可能性もある。実際透析患者

においても、頸動脈の内膜中膜複合体の厚さが血清リン濃度と相関していたという報告もある<sup>14)</sup>。

## II. FGF23

### 1. 透析患者

FGF23と生命予後の関連が初めて報告されたのは、血液透析導入患者についてである。血清リン、カルシウムでマッチングしたcase control studyで、高いFGF23が導入患者で悪い生命予後を予測することがWolfらのグループによって示された<sup>15)</sup>。この報告ではビタミンD投与患者は除かれており、のちに続くフランスのタッシンからの長時間透析（5～8時間）での報告で、この内容が拡張された<sup>16)</sup>。つまり、このFGF23の生命予後予測能はビタミンD投与患者を含めても成立し、導入患者だけに絞られたものではなかった。これらの報告からリンは一日一日変わるglucoseのようなもので、FGF23はリン負荷の程度を全体的に示し、そして予後への影響が反映されるHbA1cのようなものという概念の創出にもつながったといえよう。実際、Wolfらは腹膜透析患者において、FGF23の経時的変化率は非常に小さく、FGF23の個人内変動は毎月の変動のわずかに10%を占めるにすぎなかったが、PTHに関しては、個人内変動が50%で、リンに至っては60%と報告した<sup>17)</sup>。

### 2. 保存期CKD患者

CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) 研究から、保存期においても生命予後との関連が確認された<sup>18)</sup>。またハザード比は腎機能にかかわらずほぼ一定であったことは注目に値する。CVDイベントとの関連はどうか？ 149人のCKD患者を約5年間観



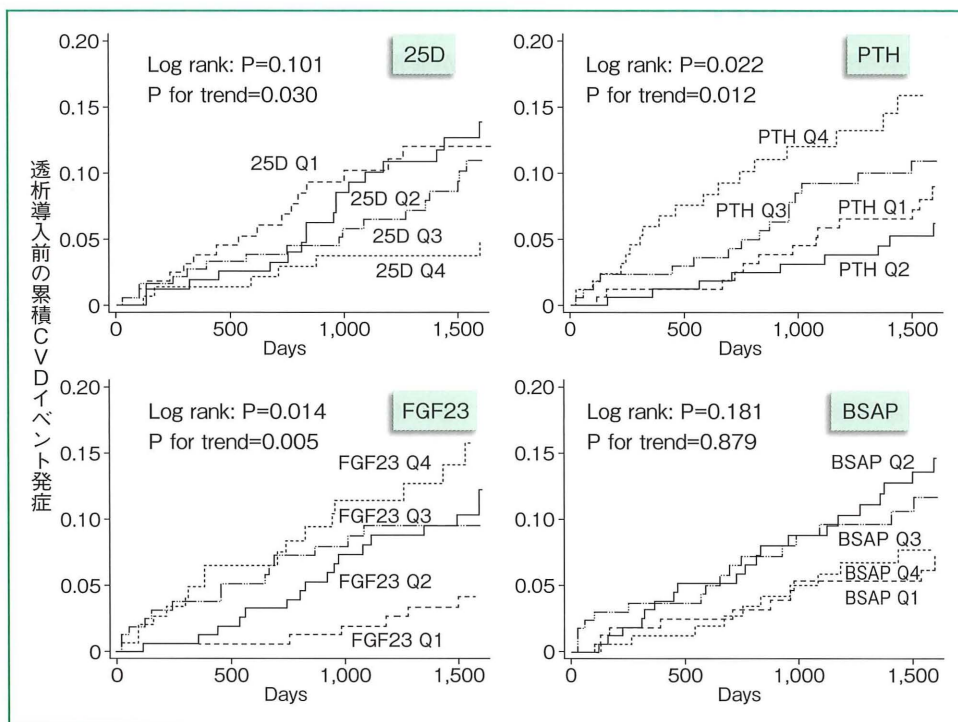


図2 透析導入前のCVDイベント発症率に対する  
Kaplan-Meier生存曲線(単変量)

[Nakano C, Hamano T, et al : Bone 2012 ; 50 : 1266-1274<sup>21)</sup> より改変]

察した研究で FGF23 高値が既報のリスク因子とは独立に CVD イベントを予測した<sup>19)</sup>。しかし、この研究では PTH の値が不自然なことに、なぜか提示されておらず、補正もなされていない。また小規模な研究ゆえに、CVD イベントの内訳に対する影響を分別できていない。これらの欠点を完全に補った研究が最近報告された<sup>20)</sup>。1,099 名のクレアチニンクリアランス (Ccr) が 30 mL/min 以下の患者を約 3 年間観察したところ、FGF23 高値は CVD イベントを予測した。その内訳については、心筋梗塞と四肢切断を予測したものの、脳卒中は予測しなかった。この研究では PTH はもちろんのこと、各種薬剤のほか 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D なども計測されており、かなり広範な補正を行っても FGF23 が有意

であることは特記すべきことである。

日本からもわれわれは、保存期に計測した FGF23 が透析導入前の CVD イベントを予測することを報告した<sup>21)</sup> (図 2)。この研究の特徴は、FGF23 をカイノス社の intact molecule のみを計測するアッセイで計測した点、また透析導入後の CVD イベントをまとめて解析すると、統計学的パワーは増えるにもかかわらず、FGF23 が全 CVD イベントを予測しなかった点にある。おそらく FGF23 を一時点でしか計測していなかったために、透析導入後のイベントまでにかんがりの時間的距離が生じた結果、FGF23 の経時変化までは予測できなかったためだと思われる。

### 3. 冠動脈疾患既往患者、心不全患者

Heart and Soul Study の結果から、狭心症や心筋梗塞の既往のある患者において報告がなされた<sup>22)</sup>。FGF23 が死亡を予測し、またこの関連は従来の古典的因子や CRP、腎機能で補正をしても有意であった。また、FGF23 は心不全と脳梗塞の新規発症は予測したが、心筋梗塞は予測しなかった。これは Kendrick らの報告<sup>20)</sup> とは異なる。

収縮期心不全既往のある外来患者でカイノス社のキットで計測した高い intact FGF23 が全死亡を予測することも最近報告された<sup>9)</sup>。ここで特記すべきことは、ほとんどの患者で FGF23 は正常範囲であるということである。

### 4. 健常者

アメリカの 70 歳以上の女性において、カイノス社のキットで計測した intact FGF23 が CVD の既往を予測したという報告がある<sup>23)</sup>。ただし、この報告では新規発症は評価していない。一方で腎機能の正常な患者に限った症例対照研究で、冠動脈疾患の発症に FGF23 は関わっていなかったという報告もある<sup>24)</sup>。この研究では、Immutopics 社の C 末端アッセイで FGF23 は計測されていた。

### 5. 機序

保存期の患者で、FGF23 が左室心重量係数と独立した相関関係があるということも報告され<sup>25)</sup>、おそらく、これらが生命予後との関連の根拠となるのだろう。しかしながらこの研究では、血清 25-hydroxyvitamin D や貧血で補正していないなどの問題点も残る。これらの欠点を補った縦断研究が CRIC 研究から報告された。ベースラインで左室肥大がなかった CKD 患者が約 3 年後に新たに左室肥大を呈することを FGF23 は予測し

た<sup>26)</sup>。そのオッズ比は、全体の患者で ln (FGF23) の 1 単位上昇につき 2.4 倍であったが、高血圧のなかった患者では実に 4.4 倍であった。さらに彼らは FGF23 を直接心筋に打つことで FGF2 と同様に心肥大を招くことを *in vivo* (動物実験)、*in vitro* の両方の系で示した。Klotho の存在しない心筋に FGF23 が肥大効果をもたらすことを報告した画期的な報告であるが、これらの結果は追試が必要であろう。

FGF23 が高いと血流依存性血管拡張反応が悪いことも CKD stage 3~4 で確認されている<sup>27)</sup>ことを考えると、心肥大への影響以外の機序としては、リンと同じく内皮機能との関連であろう。

FGF23 と炎症の関連も最近になって初めて CRIC 研究で確認された<sup>28)</sup>。この研究では FGF23 は IL-6、CRP、TNF- $\alpha$  と独立に関連しており、さらには fibrinogen と関連をみた。これらの炎症との関連が CVD イベントと FGF23 の連関の一部を説明するのかもしれない。FGF23 は腎臓での 1- $\alpha$  hydroxylase のみならず、monocyte のそれをも抑制することが報告された。その結果局所での 1,25 (OH) $_2$ D を抑制し、これが抗炎症効果をもつがゆえに炎症を惹起しているのかもしれない。

## Ⅲ. ALP あるいは BAP

### 1. 透析患者

維持透析患者で、血清の ALP が生命予後や入院のリスクを予測できるという報告がなされた<sup>29), 30)</sup>。興味深いことに ALP は感染などとも関連があり、CVD イベントとの関係だけでないのが面白い。CKD-MBD でのパラメーターとして PTH ばかりが優先されていた現状に風穴をあけた論文であろう。臨床

現場ではPTHが低くてもALPが高い患者はまま見受けられる。おそらく閉経後の女性のようにPTHに対する骨反応性が高い患者であることが推察される。ALPは計測費用も安く、日常臨床ではPTHより頻回に計測できるので、非常に意味のある報告である。さらに骨型ALP (BAP) に関しても最近報告された<sup>31)</sup>。6カ月以内の短期の生命予後を予測し、これはCVD死亡のみならず、非CVD死亡も予測した。4年の長期間の観察では、CVD死亡を予測した。いずれもALPの効果量 (effect size) よりも大きいのがポイントである。つまり骨代謝が生命予後に関わっていることが明瞭となった。

## 2. 保存期CKD患者

透析で報告されたことが、アフリカ系アメリカ人だけを対象にしたAASK研究でCKD stage 3~4にも拡張された<sup>32)</sup>。CVDイベントには関連はなかったがALPが倍加すると、全死亡のリスクが1.55倍となった。1,158名の在郷軍人のデータでは、どのモデルでも高いALPと全死亡との関連は有意であり、baseline modelとtime-dependent modelでは、70 IU/Lを底とするU字となった<sup>33)</sup>。保存期の心血管死を高いBAPと低い骨吸収マーカーのTRACP-5b (骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ) が予測したという報告<sup>34)</sup>もあるが、エントリー基準が非常に恣意的であり、判断に困る報告である。

## 3. 腎機能正常者

心筋梗塞の既往のある患者4,115名において [the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) study], ALPが高いほど全死亡が多かった<sup>35)</sup>。NHANES (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) の対象の一般健常者14,716名においても同

様なことが確認され、さらにCVD死亡に関してもそのような関係がみられた。これらの関連は推算糸球体濾過量 (eGFR) が60未満、以上にかかわらずみられた。

最近、eGFR > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者約1万名の解析でも、ALPが全死亡、CVD入院、感染症での入院、骨折での入院を予測した<sup>36)</sup>。特記すべきことは、ALPのこれらの予後との関連は、正常範囲内のリンと予後との関連よりはるかに強いことである。

## 4. 機 序

高いALP活性が透析患者の血管石灰化と関連するという報告<sup>37)</sup>もあり、おそらくはCVDイベントとの関連を考えるときの一つの重要な説明となろう。機序としては、ALPが内因性の血管石灰化阻害因子であるピロリン酸を分解することが考えられている。ALPはエンドトキシンの脱リン酸化をすることで、その活性を失わせ、その後のエンドトキシンの曝露に対するトレランスを誘導することが報告されている。実際、つい先ごろRCTでALPの投与が敗血症での急性腎障害の程度を軽くすることが報告された<sup>38)</sup>。この文脈で考えるならば、ALPと感染症による入院との関連は、微小感染に対する生体の防御反応によるものかもしれないが、詳細な機序は今後の研究に期待される。

## 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 ; (113) : S1-130
- 2) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al ; Committee of Renal Date 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 ; 17 : 221-228
- 3) Nakai S, Akiba T, Kazama J, et al : Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo, Japan : Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 : 49-54 観察研究 (前向き)
  - 4) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説わが国の慢性透析療法の現況 (2007 年 12 月 31 日現在)
  - 5) Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, et al : Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients : a longitudinal study. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 351-357 観察研究 (前向き)
  - 6) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 771-780 観察研究 (前向き)
  - 7) Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al : Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 879-885 観察研究 (前向き)
  - 8) Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al : Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators : Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005 ; 112 : 2627-2633 観察研究 (前向き)
  - 9) Plischke M, Neuhold S, Adlbrecht C, et al : Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2012 ; 42 : 649-656 観察研究 (前向き)
  - 10) Jono S, McKee MD, Murry CE, et al : Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000 ; 87(7) : E10-E17
  - 11) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al : 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
  - 12) Takeda E, Taketani Y, Nashiki K, et al : A novel function of phosphate-mediated intracellular signal transduction pathways. *Adv Enzyme Regul* 2006 ; 46 : 154-161
  - 13) Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, et al : Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294(6) : F1381-F1387
  - 14) Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, et al : Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 859-865
  - 15) Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al : Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 584-592 観察研究 (前向き)
  - 16) Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al : High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2792-2796 観察研究 (前向き)
  - 17) Isakova T, Xie H, Barchi-Chung A, et al : Fibroblast growth factor 23 in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2688-2695 観察研究 (前向き)
  - 18) Isakova T, Xie H, Yang W, et al : Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011 ; 305 : 2432-2439 観察研究 (前向き)
  - 19) Seiler S, Reichart B, Roth D, et al : FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3983-3989 観察研究 (前向き)
  - 20) Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al : the HOST Investigators : FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1913-1922 観察研究 (前向き)
  - 21) Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al : Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone* 2012 ; 50 :

- 1266–1274 観察研究 (前向き)
- 22) Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, et al : The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease : the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 640–648 観察研究 (前向き)
  - 23) Dalal M, Sun K, Cappola AR, et al : Relationship of serum fibroblast growth factor 23 with cardiovascular disease in older community-dwelling women. *Eur J Endocrinol* 2011 ; 165 : 797–803 観察研究 (前向き)
  - 24) Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ, et al : Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J* 2011 ; 161 : 956–962 観察研究 (前向き)
  - 25) Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al : Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009 ; 119 : 2545–2552 観察研究 (前向き)
  - 26) Faul C, Amaral AP, Oskoue B, et al : FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4393–4408
  - 27) Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al : FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 679–685
  - 28) Mendoza JM, Isakova T, Ricardo AC, et al : for the Chronic Renal Insufficiency Cohort : Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1155–1162 観察研究 (前向き)
  - 29) Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, et al : Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2193–2203 観察研究 (前向き)
  - 30) Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al : High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 655–663 観察研究 (前向き)
  - 31) Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, et al ; NECOSAD Study Group : Bone alkaline phosphatase and mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1752–1759 観察研究 (前向き)
  - 32) Beddhu S, Ma X, Baird B, et al : Serum alkaline phosphatase and mortality in African Americans with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1805–1810 観察研究 (前向き)
  - 33) Kovesdy CP, Ureche V, Lu JL, et al : Outcome predictability of serum alkaline phosphatase in men with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3003–3011 観察研究 (前向き)
  - 34) Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR, et al : Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23 : 1850–1858 観察研究 (前向き)
  - 35) Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, et al : Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 2009 ; 120 : 1784–1792 観察研究 (前向き)
  - 36) Abramowitz M, Muntner P, Coco M, et al : Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of mortality and hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1064–1071 観察研究 (前向き)
  - 37) Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, et al : Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1106–1114
  - 38) Pickkers P, Heemskerk S, Schouten J, et al : Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury : a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Crit Care* 2012 ; 16 (1) : R14 RCT

(濱野高行)



### 3 診療ガイドライン遵守は本当に予後改善に役に立つか？

#### POINT

- 2012年CKD-MBDガイドラインで用いられたBaseline (B), Time-dependent (TD) および Time-average (TA) model について解説した。
- これらのモデルを用いることにより, 2006年二次性副甲状腺機能亢進症ガイドラインにおけるリン (P), カルシウム (Ca), 副甲状腺ホルモン (PTH) の管理目標値の妥当性を検証した。
- ガイドライン発表以降に, 管理目標値をアウトカムとしたランダム化比較試験の実施は事実上困難であると考えられる。
- 直接的な証明ではないものの, ガイドラインの管理目標値を達成している群の予後は良好で, かつ達成回数が多い群の予後も良いことが示され, このことはガイドラインの重要性や妥当性を示唆する結果であった。

#### I. 各国ガイドラインの共通点とその問題点

CKDにおける骨・ミネラル代謝異常の主座は骨だけでなく, 血管石灰化など全身にわたり生命予後に影響する病態と考えられ, CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常を体系づけて「CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD (慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常)」という概念で認識されている。このCKD-MBDの疾患概念が定着する以前から, 骨・ミネラル代謝異常に関するガイドラインは各国もしくは各地域から発表されている。2000年には豪よりCARI (Caring for Australians with Renal Impairment) ガイドライン, 2001年に欧州よりEBPG (European Best Practice Guideline), 2001年に英国よりUKガイドライン, 2003年には米国よりK/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality

Initiative) ガイドライン<sup>1)</sup> が相次いで発表された。このような背景のなか, わが国では2006年に二次性副甲状腺機能亢進症ガイドライン (2006ガイドライン) を発表し<sup>2)</sup>, それぞれの管理目標値を血清P濃度 3.5~6.0 mg/dL, 血清補正Ca濃度 8.4~10.0 mg/dL, 血清 intact PTH濃度 60~180 pg/mL と設定した。そして2012年, 日本透析医学会は2006ガイドラインの改訂を目的としてCKD-MBDガイドラインを発表した<sup>3)</sup>。

これまでの各国ガイドラインに共通して見えることは, すべての管理目標値は観察研究からのみ得られた知見から設定されたものである。たとえば, 高P状態や低P状態の患者の生命予後が悪いということは証明されているものの, 治療行為によりPを管理目標値に保つことがはたして予後の改善につながるかどうかは直接証明されていない。その証明のためには, 管理目標値をアウトカムとした前向きのランダム化比較試験が必要である



が、そのような臨床試験は事実上実施が困難である。このようなジレンマを解決するために、今回のわが国の CKD-MBD ガイドラインにおける検討ではさまざまな統計的手法を用いることによって、より質の高い管理目標値の設定、さらにその妥当性の検証が行われた。

## Ⅱ. 統計調査データの利用および解析にあたっての工夫点

生命予後をアウトカムとした血清 P, Ca 濃度に関する報告は欧米を中心に多く報告されているが<sup>4)~13)</sup>、わが国のガイドラインという立場から、わが国のデータを用いることが望ましい。したがって、日本透析医学会の統計調査データを用いて、P, Ca, PTH の管理目標値が再検討された。2006 ガイドライン以降、わが国においても CKD-MBD に関する意識が高まっていることや、シナカルセト塩酸塩や炭酸ランタンなどの新薬が薬価収載されたことを考慮し、2006 年以降の統計調査データが用いられた。ここで、今回解析の工夫点として、前回の 2006 ガイドラインでは欠損値のある症例は除外された 27,404 例を対象としていたが、今回の解析では欠損値にいわゆる“ダミー変数”を用いることにより、解析対象症例を増やすことが可能になった。その結果、今回の解析では 128,125 名のデータを用いて解析が行われた<sup>14)</sup>。

従来、観察研究においては観察開始時の臨床検査値を予測因子として、数年後の予後解析を行う Baseline model (B モデル) が一般的である。しかし、観察期間中に臨床検査値が変化することが十分考えられるため、観察期間中の検査値の変化までも考慮に入れたモデルが最近用いられている<sup>13)</sup>。近年のコホート研究でよく用いられる Time-dependent

model (時間依存性モデル, TD モデル) は、一般的に 3~4 カ月ごとの臨床検査値をプロットし、それぞれの観察期間における予後を集積して行う解析である。また、観察期間中の臨床検査値の平均値を予測因子として解析を行うモデルとして Time-average model (時間平均モデル, TA モデル) があげられる。詳細は他項に譲るが、今回の CKD-MBD ガイドラインにおける血清 P, Ca, PTH 管理目標値の設定においては、この B・TD・TA モデルを用いて、それぞれのモデルの特徴を考慮に入れたうえで総合的な評価を行ったところ、血清 P 濃度は 3.5~6.0 mg/dL, 補正 Ca 濃度 8.4~10.0 mg/dL, intact PTH 濃度 60~240 pg/mL と、ほぼ 2006 ガイドラインの管理目標値を踏襲する結果となった。

## Ⅲ. 診療ガイドラインの遵守は予後を改善するか?

2006 ガイドラインから血清 P, Ca 濃度を適正に保つための治療法として、「9 分割図」が提示された。血清 P, Ca 濃度により分けられた 9 つの分画において、血清 P, Ca 濃度を管理目標域に保つための薬剤の調整法が示された。「診療ガイドラインの遵守は予後を改善するか？」の検証の一つとして、9 分画ごとの 3 年予後が検討された (図 1)<sup>14)</sup>。P, Ca 同時達成群 (中央のグレーのバー) において、他群に比べておおむね死亡リスクの有意な低下を認めた。すなわち、血清 P, Ca 濃度を同時に管理目標値内に保つことにより生命予後が改善することが示唆された。

次に、2006 年末、2007 年末、2008 年末の 3 回とも血清 P, Ca 濃度が記入されている 81,716 名の血液透析患者を対象にして、2009 年 1 月からの 1 年予後を Cox 比例ハザードモデルを用いて解析したところ、2006~2008

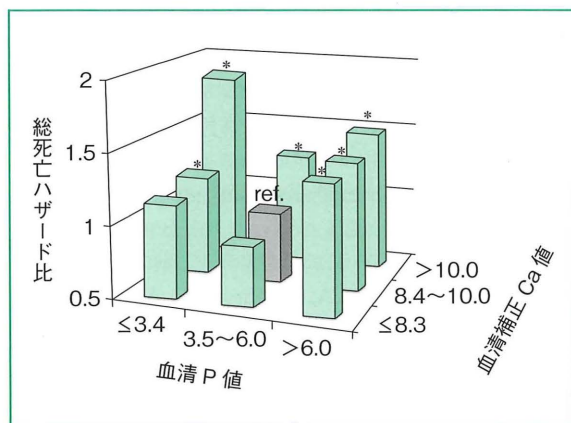


図1 9分画と3年予後 (N=128,125)

\* $p<0.01$ . 対照 (ref.) は P, Ca 同時達成群 (中央のグレーのバー)

性, 年齢, 透析歴, 糖尿病性腎症の有無, 心筋梗塞, 脳梗塞, 脳出血, 四肢切断の有無, 透析前クレアチニン, 尿素窒素, アルブミン, ヘモグロビン, BMI, Kt/V, nPCR にて補正.

[Taniguchi M, et al : Ther Apher Dial 2013 ; 17 : 221-228<sup>14)</sup> より引用]

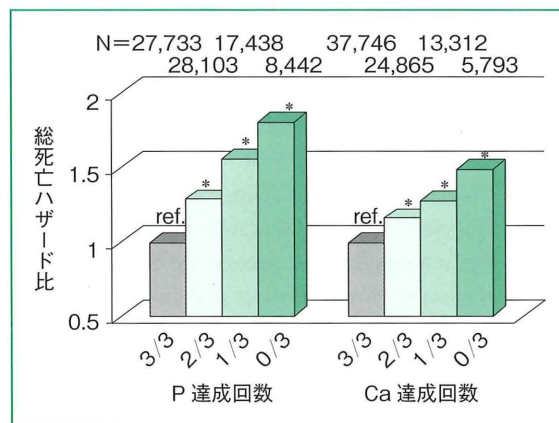


図2 2006 年末, 2007 年末, 2008 年末の3回の調査における P および補正 Ca の達成回数と1年予後 (N=81,716)

\* $p<0.01$ . 対照 (ref.) は 3 回すべて達成した群

性, 年齢, 透析歴, 糖尿病性腎症の有無, 心筋梗塞, 脳梗塞, 脳出血, 四肢切断の有無, 透析前クレアチニン, 尿素窒素, アルブミン, ヘモグロビン, BMI, Kt/V, nPCR にて補正.

[Taniguchi M, et al : Ther Apher Dial 2013 ; 17 : 221-228<sup>14)</sup> より引用]

年に P, Ca の管理目標値を達成した回数が, [3 回]>[2 回]>[1 回]>[0 回] の順に生命予後が良いことが示された (図2)<sup>14)</sup>. これらの結果は, 恒常的に P, Ca を管理目標値内に保つことが生命予後の改善につながることを示唆し, また同時に 2006 ガイドラインが妥当であった証明の一端になると考えられる.

## おわりに

本項では, わが国の CKD-MBD ガイドラインにおける P, Ca, PTH 管理目標値の設定の過程について解説するとともに, この管理目標値の達成が透析患者の予後を改善するかについて検討した. 管理目標値の設定には, わが国の統計調査データを解析し, 三つの解析モデルを用いて検証された. さらに, 2006 ガイドラインの妥当性については直接

的な証明ではないものの, P, Ca の管理目標値を同時に達成している群の3年予後は良好で, かつ達成回数が多い群の予後が最良であることが示された. このことは, 「診療ガイドラインを達成することが予後の改善につながっていること」を示唆している.

2006 ガイドライン以降, P, Ca 管理目標値の同時達成率は年々徐々に上昇している (未発表データ). 管理目標値の達成は患者の予後を改善すると考えられるが, 診療ガイドラインを理解して, 管理目標値を目指す治療行為が重要なかもしれない. すなわち, 診療ガイドラインが発表されることにより共通した治療指針が示され, ガイドラインに則した治療を意識することがとても重要で, このことが結果的に透析患者の予後改善にもつながると考えられる.

## 文 献

- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney failure. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 (Suppl 3) : S1-S201
- 2) Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy : Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 : 514-525
- 3) 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 : 301-356
- 4) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK : Association of serum phosphorus and calcium $\times$ phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 13 : 607-617 観察研究 (後向き)
- 5) Lowrie EG, Lew NL : Death risk in hemodialysis patients : the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 15 : 458-482 観察研究 (後向き)
- 6) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001 ; 38 : 938-942 観察研究 (前向き)
- 7) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al : Association of elevated serum PO(4), Ca $\times$ PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2131-2138 観察研究 (後向き)
- 8) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2208-2218 観察研究 (後向き)
- 9) Slinin Y, Foley RN, Collins AJ : Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients : the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1788-1793 観察研究 (前向き)
- 10) Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, et al : Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 68-77 観察研究 (前向き)
- 11) Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, et al : Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality : evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 770-779 観察研究 (後向き)
- 12) Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al : Predictors and consequences of altered mineral metabolism : The Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1179-1187 観察研究 (前向き)
- 13) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 771-780 観察研究 (後向き)
- 14) Taniguchi M, Fukasawa M, Fujii N, et al : Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013 ; 17 : 221-228

(谷口正智)