

## 第2章

# CKD-MBD の診断と評価

## 1 CKD で起こりうる骨・ミネラル代謝異常 (総論)

### POINT

- CKD-MBD は、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して、生命予後にも影響を及ぼす病態として、全身性疾患としてとらえられるようになった。
- CKD-MBD の病態形成において FGF23 を組み込んだトレードオフ仮説が提唱されている。
- 血清 P、Ca 濃度を同時に管理目標値内に保つことで生命予後が改善することが示唆されている。
- 透析患者の骨折頻度は健常者よりも著しく高い。ミネラル代謝異常以外の骨折に影響を与える要因が尿毒症病態に備わっている可能性もある。
- 慢性腎臓病 (CKD) では血管石灰化が高頻度にみられ、生命予後とも関連する重要な合併症と考えられている。

### はじめに

腎臓は骨・ミネラル代謝調節の主座であり、腎機能の廃絶は必然的に骨・ミネラル代謝の恒常性の破綻をもたらす。そして慢性腎臓病 (CKD) における骨・ミネラル代謝の異常は、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して、生命予後にも影響を及ぼす病態として、全身性疾患として「慢性腎臓病にとも

なう骨・ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD)」という概念でとらえられるようになった<sup>1)~3)</sup>。本稿では CKD-MBD の病態、生命予後、骨代謝、血管石灰化など CKD で起こりうる骨・ミネラル代謝異常について概説するが、詳細については別項を参照いただきたい。

## I. CKD-MBDの病態

CKD-MBDの病態形成において新規リン(P)調節系の因子としてFGF23(fibroblast growth factor 23)を組み込んだトレードオフ仮説が提唱されている。FGF23が重要な役割を演じていることが明らかになっている<sup>4)</sup>。FGF23は骨芽細胞や骨細胞で合成される液性因子で、血清Pの上昇に伴い増加する。本来FGF23は腎臓に働いてP排泄を促進させるはずであるが、腎機能が低下するとP利尿ができず、Pは蓄積に転じる。血清Pの上昇により、①直接的にカルシウム(Ca)低下(高P血症により軟部組織にCa塩沈着)、② $1\alpha$ 水酸化酵素を抑制しビタミンD(VD)活性化障害を助長、③副甲状腺ホルモン(PTH)による破骨細胞の活性化が障害(PTHに対する骨抵抗性)されることなどから、低Ca血症を呈する。VDの活性化障害は腸管からのP吸収を抑制し、PTHを直接、または間接的に抑制することで、二次

性副甲状腺機能亢進症の進展に関与することが認められている。すなわち、腎機能低下によりFGF23の上昇に見合わない尿中へのP排泄機能の低下とVDの活性化障害が生じ、高P血症を呈する。細胞外Caイオン濃度が低下すると、PTHの分泌が亢進し二次性副甲状腺機能亢進症へと進展する。PTHの上昇により、骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞によるリモデリングバランスが変化し、骨から血液へCaが動員される。これにより、高回転骨病変(線維性骨炎)を発症させ、心血管系の石灰化のリスクを高める。

活性型VDの産生抑制にはおもに三つの機序が想定されている。一つめは腎機能が低下することにより産生をなくすこと、二つめは血清Pの上昇により $1\alpha$ 水酸化酵素を抑制しVD活性化障害を助長すること、三つめはFGF23の上昇により活性型VDの産生低下が生じることである。FGF23の上昇は活性型ビタミンDの産生低下や血清P濃度の上昇に先行することが明らかになっている<sup>8)</sup>。すなわち、腎機能の低下→FGF23の上

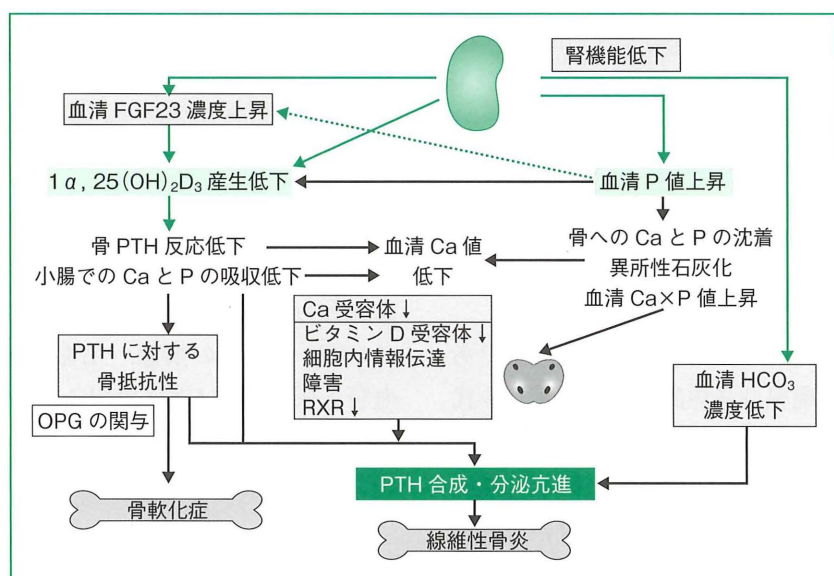


図 2-1-1 腎機能低下に伴う血清 Ca と血清 P およびその調節機構の変化

昇→活性型 VD の産生低下→血清 Ca 低下→PTH の上昇という axis が病態形成に重要であると考えられている (図 2-1-1)。

## II. CKD-MBD と生命予後

腎機能が低下すると必然的に血清 P, Ca 濃度の恒常性が破綻する。これまでの報告で, P, Ca 濃度を適正にコントロールした場合, PTH 濃度のみをコントロールするより生命予後が良いことが示されている<sup>5)~7)</sup>。日本透析医学会 (JSDT) の CKD-MBD 診療ガイドライン<sup>8)</sup>でも生命予後をアウトカムとした血清 P, Ca 濃度を管理目標値とするという趣旨から, JSDT の二次性副甲状腺機能亢進症ガイドライン<sup>3)</sup>と同様に今回も日本透析医学会の統計調査データを用いて, 血清 P, Ca 濃度を設定している。2006 年末から 2009 年末まで観察しえた透析患者 128,125 名のデータを用いて解析が行われた。

その結果, JSDT の CKD-MBD ガイドラインでも P の管理目標値は 3.5~6.0 mg/dL となっている。また Ca の管理目標値は, 8.4~10.0 mg/dL となっている。加えて, JSDT の二次性副甲状腺機能亢進症ガイドラインで提示した P, Ca, PTH 目標値の妥当性を検証した結果, 正 P 正 Ca 群および正 P 低 Ca 群において, 死亡リスクが低下することが確認された。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で生命予後が改善することが示唆されている。したがって恒常的に 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確認されている。

## III. CKD と骨代謝

観察研究によれば, 透析患者の骨折頻度は

健常者よりも著しく高い<sup>9)</sup>。骨代謝回転が骨折と関連し, 骨折が生命予後に影響を与えることは明らかになっている。透析患者の PTH 測定値はいわゆる骨代謝回転をよく反映し, この目的で用いられるほかの生化学マーカーと同等以上の良好な相関を示す<sup>10), 11)</sup>。しかしながら, PTH と骨折発生との関連は決して緊密ではない。それでも著しく重篤な副甲状腺機能亢進状態において骨折の危険が増加することは蓄積された臨床経験から導かれた共通認識であり, 多くの臨床研究がこの印象を支持している<sup>12), 13)</sup>。このことからミネラル代謝異常以外の骨折に影響を与える要因が尿毒症病態に備わっている可能性もある。

## IV. CKD と血管石灰化

CKD では血管石灰化が高頻度にみられ, 生命予後とも関連する重要な合併症と考えられている。血管石灰化部位には血管平滑筋細胞の骨芽細胞様の形質転換と骨基質蛋白の発現が確認されており, 血管石灰化は骨の石灰化と共通する能動的な病態であると考えられている。CKD における血管石灰化の機序については, 現在のところ以下の六つが有力視されている。① 血清 P 値あるいは血清 Ca 値の上昇および Ca 過負荷によるミネラル代謝異常, ② 石灰化抑制因子の欠如, ③ 石灰化促進因子の関与, ④ 血管平滑筋細胞のアポトーシス, ⑤ 血管平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換, ⑥ エラスチンの変性・断片化, である。この一連の反応はミネラル代謝異常に対する適応反応と考えられている。

血管石灰化病変には, 内膜の粥状動脈硬化巣の動脈硬化性石灰化 (アテローム型内膜石灰化) と, 高齢者, 糖尿病患者, CKD 患者に認められる, メンケベルグ型中膜石灰化とに分けられる。この二つの病態は内腔の狭小



化を伴うか否か、病態形成までの時間の長短がまったく異なることを認識する必要がある。内膜石灰化の進展過程としては、従来の動脈硬化の機序のように、過剰な脂質とマクロファージの動脈硬化巣への侵入が関与していると考えられている。このような内膜の石灰化は血管内腔の狭小化をもたらす。そのため、より末梢臓器への血液供給の不足を惹起する。さらに、注意を要するのは「内膜石灰化病変は動脈硬化の終末像であり安定プラークと考えられているが、内膜石灰化病変以外に不安定プラークの存在を考慮に入れないことはならないこと」である。したがって比較的に早く進行する中膜病変に比べ、より心血管疾患関連死亡や生命予後に与える影響が大きい。一方、後者では、開存病変である。胸部大動脈の中膜石灰化は透析患者では高頻度に認められる。そのため拡張期に大動脈に蓄えられた血液が末梢に送られなくなる。

われわれは「冠動脈に血液が送られないこと（ふいご機能低下）が冠動脈の石灰化を惹起し、心筋重量を増すことになり心重量を増

加させる」と考える。東京慈恵会医科大学の剖検例をまとめた吉田らの報告によると、冠動脈石灰化ともっとも相関が高い血管は胸部大動脈で、冠動脈石灰化は冠動脈内腔の狭小化より、心筋重量に大きな影響を与えていた。

われわれは以上の結果から、胸大動脈石灰化→ふいご機能の低下による冠動脈血流低下→冠動脈石灰化→心重量の増加は透析中の血圧低下につながることを主張してきた。透析中の血圧低下は生命予後と深く関わるが、血管石灰化の病態の総計を表している可能性が高い。最近、Brietらは固くなりPWVが上昇した患者では、拡張期に冠動脈血流低下する可能性を報告している（図2-1-2, 3）<sup>14)</sup>。

## おわりに

CKDで起こりうる骨・ミネラル代謝異常を全身性疾患として捉えられるようになり、その病態に関する解明は著しく進んでいる。次はわれわれ臨床医が眼前の患者にどの

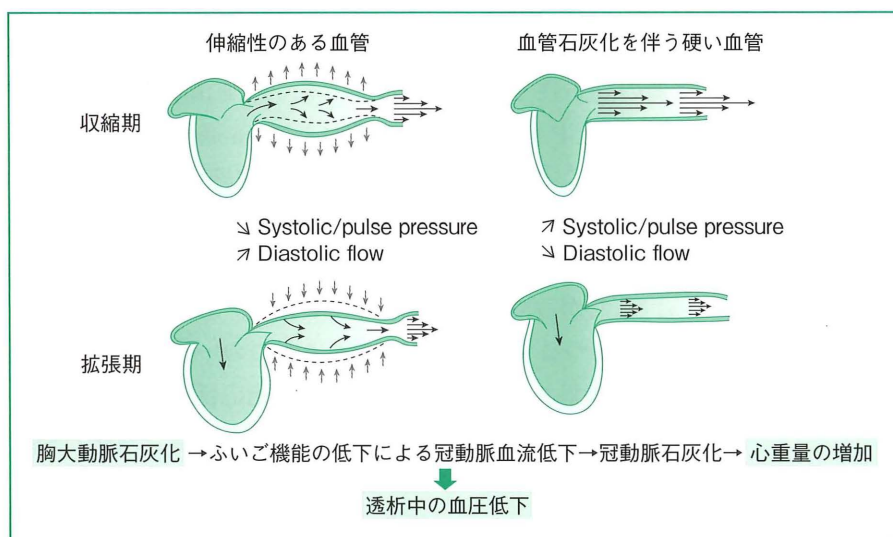


図2-1-2 透析患者における血管石灰化、心不全、血圧低下の連関（仮説）

〔Briet M, et al: Kidney Int 2012<sup>14)</sup> より引用, 改変〕

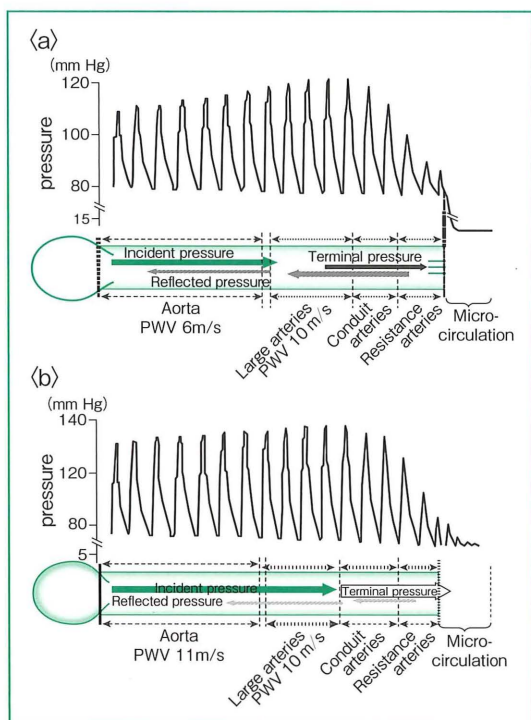


図 2-1-3

PWV 6m/s の血管では拡張期に心臓に血流が供給されるが、PWV 10m/s の血管では拡張期に心臓に血管が十分供給されない。

[Briet M, et al: Kidney Int 2012<sup>14)</sup> より引用, 改変]

ようにアプローチするのがベストであるかを明らかにすることが求められている。

## 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-S130
- 2) Massry S : K/DOQI Clinical Practice Guidelines. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 (Suppl3) : S1-S201
- 3) 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
- 4) Martin KJ, González EA : Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD : what is normal, when to start,

and how to treat? Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 440-446

- 5) Slinin Y, Foley RN, Collins AJ : Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients : the USRD waves 1, 3, and 4 study. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1788-1793
- 6) Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, et al : Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1423-1429
- 7) Kimata N, Albert JM, Akiba T, et al : Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients : the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. Hemodial Int 2007 ; 11 : 340-348
- 8) 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) : 301-356
- 9) Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al : Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000 ; 58 : 396-399
- 10) Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, et al : Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. Am J Kidney Dis 1995 ; 26 : 622-631
- 11) Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al : Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. Kidney Int 1993 ; 44 : 1071-1077
- 12) Danese MD, Kim J, Doan QV, et al : PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 149-156
- 13) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al : Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 2006 ; 70 : 1358-1366
- 14) Briet M, Pierre B, Laurent S, et al : Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. Kidney Int 2012 ; 82 : 388-400

(横山啓太郎)