

第3章

CKD-MBD の予防と治療（保存期）

1

いつからどう始まるのか？（総論）

POINT

- 保存期における CKD-MBD は、CKD の進行に伴い、まず、線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) の上昇、その後、活性型ビタミン D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] の低下、副甲状腺ホルモンの上昇、血清リンの上昇を認める。25 位水酸化ビタミン D [$25(\text{OH})\text{D}$]、血清カルシウム (Ca) は CKD がかなり進行した段階で低下を認める。
- MBD で認める検査値異常に対して、現段階では、低 Ca 血症、高リン血症、二次性副甲状腺機能亢進症を指標に介入が行われているが、血清リン値には反映されない潜在的なリン負荷や $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の低下はより早い段階で始まっている。
- FGF23 が鋭敏な診断・治療マーカーになりうる報告が蓄積されてきており、CKD 早期からの栄養管理（リン制限）・リン吸着薬投与の有用性についてのエビデンスが期待される。
- 活性型ビタミン D 投与について、開始時期や方法についてさらなる検討の必要性がある。

はじめに

おもに透析期において腎性骨異常症として古くから知られていた疾患は、慢性腎臓病における骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）という疾患概念に昇華された。つまり骨折に繋がる骨病変のみならず、血管石灰

化などを介して心血管病や死亡を引き起こす全身性疾患という新概念となった¹⁾。さらに、骨・ミネラル代謝の検査値異常が、保存期の段階からすでに認められ、心血管病、生命予後のみならず、腎予後の予測因子でもあるというエビデンスが国内外で蓄積されつつある^{2)~7)}。近年、こうした報告を踏まえ、CKD 患者の骨・ミネラル代謝異常に対する

早期からの積極的な介入による予後の改善が期待され、重要視されるようになった。しかし、これらの検査値異常に対する治療介入の具体的な開始時期や方法などについては未だ十分に確立されていない。

I. 保存期慢性腎臓病におけるMBD検査値異常

保存期のMBD管理を行ううえで、この病態がいつの時点から始まっているかがまず問題となる。血清リン値の上昇はCKD後期になって初めて認めるが、リン利尿ホルモンである副甲状腺ホルモン(PTH)や線維芽細胞増殖因子23(FGF23)はCKDのより早期から上昇を認める。最近の知見では、FGF23がPTHに先行して上昇することが明らかとなった^{6),8)}。

そもそも、CKDでは機能ネフロン数の減少に伴い、尿中リン排泄の低下から高リン血症をきたし、近位尿細管における 1α 水酸化酵素の活性低下から $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の低下をきたすと考えられていた。しかし、腎萎縮の結果としてこうした変化が出現すると考えられる時期よりも先に、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の低下や低カルシウム(Ca)血症に起因するはずのPTH分泌の増加を認めることより、CKD早期における病態は不明な点が多かった⁹⁾。2000年に新たにリン利尿ホルモンとしてFGF23が報告され¹⁰⁾、CKD早期における病態も徐々に解明されつつある。

Hasegawaらは、抗GBM抗体による腎不全ラットを用いて、FGF23がほかのMBD因子に与える影響をFGF23の中和抗体を用いて検討した¹¹⁾。このラットでは、FGF23高値、PTH高値、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低値、尿中リン排泄分画(FEPi；糸球体で濾過された原尿中のリンのうち、最終的に尿中に排泄され

る割合)の増加を認めるが、血清リン濃度は正常である。FGF23中和抗体を投与すると、まずFEPiの低下、血清リン値の上昇とともに、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度が正常化した。その後、血清Ca濃度が上昇し、血清PTH濃度の低下を認めた。つまり、FGF23は機能ネフロン数の減少とは別に、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ を低下させる重要な要因である。また、FGF23中和抗体投与により、PTH低下よりも先にFEPiが低下し、血中リン濃度が上昇したことは、少なくともCKD早期において、PTHよりもFGF23がリン代謝の重要な役割を担っていることを示唆する。ただし、抗GBM抗体による急速進行性糸球体腎炎では、尿細管は糸球体に比してはるかに機能が残っていることから、これがヒトでの慢性腎不全においてもFGF23が同様な働きをしているかはわからない。

われわれは、保存期CKD患者738名を対象とした前向きコホート研究(Osaka Vitamin D Study in Patients with CKD; OVIDS-CKD)において、CKDのどの段階[どの程度の推算糸球体濾過量(eGFR)]で、各MBD関連因子が変化し始めるかを検討し、同様の結果を得ている⁶⁾。研究登録時のMBD各因子とeGFRの関連をrestricted cubic spline曲線でモデル化し、その曲線の傾き(第1次導関数)の95%信頼区間が0から離れるeGFRを、その因子が有意に変化(上昇もしくは低下)するeGFRとした(図3-1-1)。FGF23の傾きはeGFRが80mL/min/1.73m²を超える早期より常に正であるが、PTHはCKD早期ではほぼ一定で、eGFRが50mL/min/1.73m²程度(図のB点)から有意に正の傾きとなる。リンの傾きが有意に正となるのはさらにCKDが進行した時期で、eGFRが40mL/min/1.73m²前後(図のC点)である。この結果は横断的

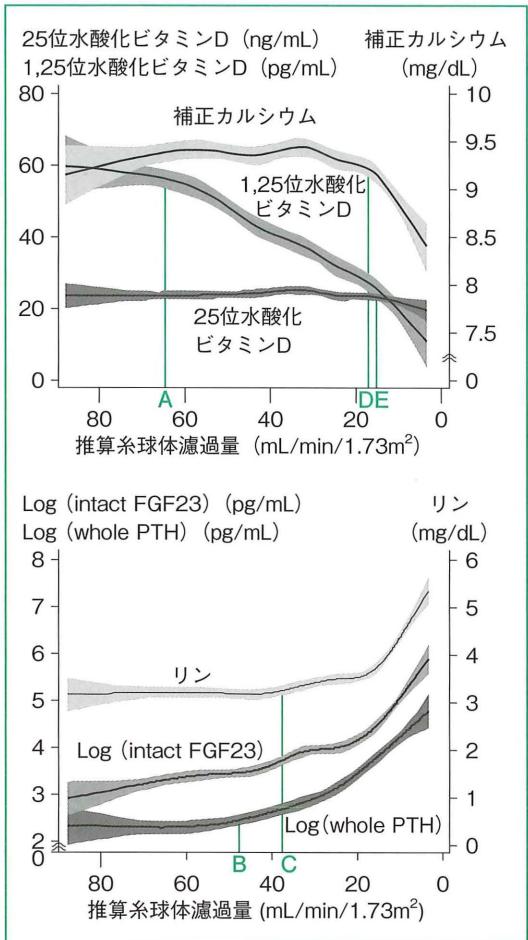


図3-1-1 骨ミネラル代謝因子とeGFRとの関係
曲線の周囲の灰色の部分は95%信頼区間を表す。X軸上のA点～E点は、それぞれの曲線[1,25(OH)₂D, PTH, リン, 补正Ca, 25(OH)D]の傾きが有意に0から離れる地点を示す。FGF23の曲線の傾きは、CKDの非常に早い段階より常に正であった。腎機能が低下するにつれ、まず、FGF23が上昇し、続いて、1,25(OH)₂Dが低下し(A点)、PTH(B点)、リン(C点)が上昇する。補正Caと25(OH)Dは、eGFRが20 mL/min/1.73 m²を下回る(D, E点)まで保たれていた。

[Nakano C, et al : Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 810-819⁶⁾ より改変]

に得られたため、個々の患者の経時的変化については推測の域を出ないが、FGF23上昇、1,25(OH)₂D低下、PTH上昇、リン上昇という、日本人のCKD-MBDの進展における検査値異常の出現順序を反映すると考える。

Isakovaらによても、CKDの進行とともにFGF23がPTHに先行して上昇することが報告されているが⁸⁾、彼女の報告と違い、われわれの報告では、intact FGF23 (Kainos Laboratories), whole PTH (Scantibodies) といずれも生物学的活性のある whole moleculeのみを測定している。

II. 慢性腎臓病におけるFGF23上昇機序

FGF23に関する知見は徐々に集積されつつあるが、CKDにおけるFGF23上昇の機序は、未だ明らかとなっていない。現時点では、経口からのリン負荷、腎臓内のKlotho低下がFGF23上昇に関わると推測される。

FGF23は骨細胞や骨芽細胞で産生される全身性の液性因子で、おもにKlotho-FGF受容体複合体を介してシグナル伝達される。腎不全はKlothoが欠乏している状態¹²⁾であり、Klotho mutantマウスでFGF23が著明に高値であることからも、FGF23はKlothoの低下を反映して上昇している可能性が考えられる。また、FGF23は、①腎臓近位尿細管におけるIIa型もしくはIIc型ナトリウム-リン共輸送体の発現を低下させて、リンの再吸収を抑制することによりリン利尿を促すことと、②1α水酸化酵素発現を抑制し、24水酸化酵素発現を促進して、1,25D水酸化ビタミンD濃度を低下させ¹³⁾、その結果、腸管におけるIIb型ナトリウム-リン共輸送体の発現が低下し、腸管からのリン吸収を抑制すること¹⁴⁾により、血中リン濃度を低下させる。健常人において、経口の持続リン負荷でFGF23が上昇することが報告されており¹⁵⁾、FGF23は経口の持続的なリン負荷を反映して上昇すると考えられる。副甲状腺摘出ラットでは、腎不全が進行してもFGF23は上昇

せず、腎不全ラットの副甲状腺を摘出すると FGF23 が低下することより、腎不全進行に伴う FGF23 の上昇の少なくとも一因として PTH が絡んでいることは事実であろう¹⁶⁾。また最近、低 Ca 血症が FGF23 を低下させることも明らかとなった¹⁷⁾。しかしわれわれの報告では、PTH 上昇や血清 Ca 濃度の低下は FGF23 上昇の後にみられる変化であり、これらの機序が FGF23 の CKD 早期の上昇に関わっているかどうかは不明である。

一方、副甲状腺において、FGF23 は、PTH の mRNA 発現と分泌を低下させる¹⁸⁾。腎臓病が進行すると、副甲状腺の FGFR1 や Klotho の発現が低下するため FGF23 抵抗性が出現し、FGF23 による PTH 抑制作用が減弱する¹⁹⁾。また、FGF23 が 1,25(OH)₂D を低下させ、それにより PTH が上昇する機序も働くため、FGF23 が PTH よりも先に上昇すると考えられる。

III. 慢性腎臓病早期からの治療介入が有用な可能性

わが国において、現時点では、保存期 CKD に対し、蛋白制限食（リン制限食）、PTH・Ca・リンの値を治療マーカーとした活性型ビタミン D 製剤、リン吸着薬（炭酸 Ca）の治療が行われている。

1. FGF23 を低下させる治療

FGF23 がリンの経口摂取で上昇し、 1α 水酸化酵素の抑制と 24 水酸化酵素の活性上昇を介して 1,25(OH)₂D を低下させることより、少なくとも潜在的なリン負荷や活性型ビタミン D の低下は、われわれが日常臨床において認識するよりも非常に早い段階から始まっている。FGF23 は CKD において、生命予後・心血管病発症・CKD 進行の危険因

子であることより、CKD 早期に FGF23 を評価し、FGF23 を低下させる治療介入（リン制限、リン吸着薬）が CKD 患者の予後を改善することが期待される。傾向スコアを用いて背景因子を補正した報告²⁰⁾があり、この研究ではリン吸着薬を投与されていた男性 CKD 患者では eGFR の低下は同じであったものの、死亡率は明らかに低かった（補正ハザード比 0.61, 95%信頼区間 0.45～0.81）。また最近 CKD ステージ 3～4 においてセベラマーと炭酸 Ca のランダム化比較試験がなされ、透析導入に関しては差がなかったが、前者が後者に比して有意に死亡を抑制したことが報告された²¹⁾。今後日本でも Ca 非含有リン吸着薬が開発中であり、期待される。

2. 活性型ビタミン D 製剤投与

また、活性型ビタミン D 製剤の有用性も一報だけ報告されている²²⁾。カルシトリオール²²⁾を投与されていた保存期患者のほうが、投与されていなかった患者よりも生命予後が良く、そもそも前者の患者のほうが PTH が高いこと、PTH が高い患者では予後が悪いことを考えると、これは驚きに値する。ただし、活性型ビタミン D 製剤の投与開始時期や投与量については、さらなる検討が望まれる。

3. 天然型ビタミン D 製剤投与

糖尿病を有する CKD 患者においては、CKD 早期より 25(OH)D が低下する²³⁾が、糖尿病を有さない CKD では血中 25(OH)D 濃度は CKD 後期まで一定に保たれている。尿蛋白で補正してもこの事実は成立することから糖尿病における megalin の不足がこの差の一因かもしれない。われわれも報告しているように 25(OH)D は FGF23 と同様に腎予後を予測できることから、早期にリスクを

評価するという意味において、保存期 CKD における 25(OH)D の測定は有用と考えられる。天然型ビタミン D 治療は、CKD 患者全体というよりもむしろ、とくに糖尿病や女性といった 25(OH)D 欠乏リスクの高い群においてその有用性が發揮される可能性が高い。

文 献

- 1) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945–1953
- 2) Isakova T, Xie H, Yang W, et al : 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）
- 3) Kendrick J, Cheung A K, Kaufman J S, et al : 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）
- 4) Kestenbaum B, Sampson J N, Rudser K D, et al : Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 520–528 観察研究（後向き）
- 5) Kovacs C P, Ahmadzadeh S, Anderson J E, et al : Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1296–1302 観察研究（後向き）
- 6) 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 観察研究（前向き）
- 7) 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）
- 8) Isakova T, Wahl P, Vargas G S, et al : Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 1370–1378
- 9) Martinez I, Saracho R, Montenegro J, et al : A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11(Suppl 3) : 22–28
- 10) Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N : Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 277 : 494–498
- 11) Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al : Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 975–980
- 12) 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 : 1015–1020
- 13) Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al : Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 561–568
- 14) Miyamoto K, Ito M, Kuwahata M, et al : Inhibition of intestinal sodium-dependent inorganic phosphate transport by fibroblast growth factor 23. *Ther Apher Dial* 2005 ; 9 : 331–335
- 15) Burnett S M, Gunawardene S C, Bringhurst F R, et al : Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : 1187–1196
- 16) Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al : PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure : a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 299 : F882–F889
- 17) Rodriguez-Ortiz M E, Lopez I, Munoz-Castaneda J R, et al : Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1190–1197

- 18) Ben-Dov I Z, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al : The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 4003–4008
- 19) Komaba H, Goto S, Fujii H, et al : Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 232–238
- 20) Kovacs C P, Kuchmak O, Lu J L, et al : Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 842–851 観察研究（後向き）
- 21) Di Iorio B, Bellasi A, Russo D : Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders : a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 487–493 RCT
- 22) Kovacs C P, Ahmadzadeh S, Anderson J E, et al : Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 397–403 観察研究（後向き）
- 23) Tanaka H, Hamano T, Fujii N, et al : The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients. *Bone* 2009 ; 45 : 949–955

(中野智香子, 濱野高行, 猪阪善隆)