

## 2 何をいつから評価するか？

### POINT

- 血清リン、カルシウム、PTH、Al-p は CKD ステージ 3 から測定する。
- CKD3 以降で骨密度をルーチンに検査することは薦められていない。
- PTH、Al-p 以外の骨代謝マーカーについては、CKD3 以降でその有用性は確立されておらず、ルーチン検査としては推奨されない。
- 副甲状腺のエコー検査については、スクリーニング検査は必要でなく、PTH が高値を示した段階で検査する。
- 血管石灰化をもっとも簡便に評価する方法は、腹部側面の X 線写真による大動脈の石灰化の評価である。

### はじめに

骨・ミネラル代謝異常は保存期腎不全の早期からみられ、腎不全の進行とともに進行して、透析期にはすでに中等度以上に進行していることが少なくない。CKD-MBD の発症予防と是正、異所性石灰化などによる心血管系イベントの発症予防、死亡リスクの低減を目的に CKD-MBD を保存期の適切な時期から評価することは重要である。本稿では、保存期における CKD-MBD の評価に関して、時期と方法について述べる（表 3-2-1）。

### I. CKD-MBD の検査値では、何をいつからみていくか

血清リン、カルシウム (Ca) の異常は糸球体濾過量 (GFR) が  $40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  を下回ってから出現するのに対して、副甲状腺ホルモン (PTH) は GFR  $80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  以上でも 12% の患者が正常値より高値を示し、 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  未満では

60% の患者が高値を示す<sup>1)</sup>。

腎機能が低下すると、もっとも早くみられる変化が、骨細胞および骨芽細胞から分泌される線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) の増加である<sup>2)</sup>。FGF23 は血中リンには変化がないうちから、リンの負荷により増加する。血中リンの変化なしにこの FGF23 が増加する機序は未だ不明である。FGF23 は、リンの負荷を早期に診断するには、良いマーカーであり、その臨床的意義についても多くの可能性を有している。FGF23 の血中濃度は透析患者の生命予後とも関連するが、その機序はまだわかっていないことも多い。また、FGF23 は保存期腎不全においても生命予後と関連し<sup>3)</sup>、左室肥大や腎機能の低下にも関与することが明らかにされている<sup>4)~6)</sup>。また、CKD ステージ 3 において、FGF23 が冠動脈狭窄の程度と相関することが報告されている<sup>7)</sup>。

リンの負荷を反映する検査としては、尿中リン排泄量、リンの排泄分画 (fractional excretion of phosphorus ; FE<sub>p</sub>) などがある。早期のリン負荷を軽減することによって、腎

表 3-2-1 CKD-MBD では何をいつから評価するか

| 評価対象  | 検査法  | 測定開始時期               |
|-------|--|----------------------|
| 検査値異常 | 血清リン<br>補正カルシウム<br>アルカリフォスファターゼ (Al-p)<br>(骨型 Al-p)<br>PTH   | CKD ステージ 3 以降        |
|       | 25-水酸化ビタミン D*<br>TRACP-5b<br>FGF23<br>尿中リン, FE リン  | 必要に応じて CKD ステージ 3 以降 |
| 骨     | DXA CT   | 必要に応じて               |
| 副甲状腺  | エコー CT   | PTH が高い場合            |
| 血管石灰化 | マルチスライス CT (冠動脈)<br>エレクトロンビーム CT (冠動脈)<br>腹部 CT (腹部大動脈)<br>胸腹部単純側面 X 線写真 (腹部大動脈)<br>大動脈脈波速度 (PWV)<br>心エコー (弁石灰化) | 必要に応じて CKD ステージ 3 以降 |

\*: 保険では認められていない

表 3-2-2 各 CKD ステージにおける CKD-MBD 血液検査測定頻度

| CKD<br>ステージ | Ca      | P       | PTH            | Al-p    |
|-------------|---------|---------|----------------|---------|
| 3           | 6~12 カ月 | 6~12 カ月 | ベースライン値<br>を測定 | 6~12 カ月 |
| 4           | 3~6 カ月  | 3~6 カ月  | 6~12 カ月        | 3~6 カ月  |
| 5           | 1~3 カ月  | 1~3 カ月  | 3~6 カ月         | 1~3 カ月  |

不全の進行や心血管病あるいは生命予後まで改善するかどうかは不明である。

2012 年に日本透析医学会から発表された CKD-MBD 診療ガイドラインでは、保存期腎不全における CKD-MBD 管理についてもカバーされている<sup>8)</sup>。その内容の多くは、2009 年の KDIGO の CKD-MBD ガイドラインを踏襲している<sup>9)</sup>。

CKD ステージ 3 で、血清 Ca、リン、PTH、アルカリフォスファターゼ (Al-p: 総 Al-p あるいは骨型 Al-p)、血清重炭酸

濃度を測定することが推奨されている。

小児の場合は、ステージ 2 からの測定が推奨される。

さらに、CKD のステージにより、測定間隔が表 3-2-2 のように推奨される。これらの測定間隔で検査すると予後がよくなるといったエビデンスはなく、理論的に適正と考えられる間隔であり、実際には症例に応じて個別化されるべきものである。前記の検査値に異常が認められた場合や CKD-MBD に対してなんらかの治療が行われている場合はこの

測定間隔にこだわらずに、必要に応じて検査する。また、1回の検査だけでなく、トレンドを見て判断することが薦められている。

**血清リン**は保存期腎不全においても、生命予後、腎予後と関連する。最近の報告によると、正常範囲内でも、血清リン値が高いほど、腎予後および生命予後が悪化することが報告されている<sup>10)</sup>。この原因として、血清リン上昇による血管の石灰化が推測されている。しかし、血管石灰化を介さない機序による予後の悪化とする報告もある。その候補の一つが、早期の血清リンの上昇に先立って認められる、FGF23の上昇である。また、FEPは腎機能が一定であれば、リンの負荷を反映する。

今後、高リン血症あるいはその前の段階のリン負荷への介入が予後を改善するかどうか、介入するとしたらどの段階からか、などの検証が必要である。

**血清Ca**については、イオン化Caあるいはアルブミン補正Caの測定が望ましい。アルブミン補正はわが国のガイドラインとKDIGOガイドラインでは異なり、わが国では、Peyneの式（血清アルブミン4.0 g/dL未満で、総Ca－血清アルブミン＋4）が採用されている<sup>11)</sup>。

**Al-p**は、全身の臓器に分布するが、多くは骨と肝臓由来であり、肝機能に問題がなければ、骨由来と考えられる。骨代謝回転や治療に対する反応を見るのに有用である。骨型Al-pは骨由来であり、特異性が高いが、一般的ではなく、ルーチン検査としてはAl-pでよい。

**ビタミンD**は骨代謝のみでなく、心血管系、内分泌代謝系、免疫系に作用し、その欠乏は、癌、高血圧、糖尿病、心不全に関与する。ビタミンDの欠乏の頻度はCKDでは多く、生命予後や腎予後との関連が、CKDス

テージ2～5でもみられたとする報告がある<sup>12)</sup>。

25-水酸化ビタミンDは半減期が約3週間と長く、安定して測定することが可能であり、食事と日光による皮膚での合成とを合わせた値を測定できる。そして、25-水酸化ビタミンDの欠乏に対しては、一般人と同様に25-水酸化ビタミンDによる補充が薦められるとされている。KDIGOガイドラインでは、CKDステージ3以降では、25-水酸化ビタミンD濃度を測定することが推奨されているが、わが国では保険で認められていない。さらに、わが国では、25-水酸化ビタミンDは日本薬局方に収載がなく、薬剤としては認められていない。

また、アシドーシスは骨代謝に悪影響を及ぼすことから、**重炭酸濃度**も必要に応じて測定する。

## Ⅱ. 骨をどのようにみていくか

CKDでは、一般人と比べて、骨量減少を示す割合が多い。一方、骨粗鬆症を有する高齢者はすでにCKDステージ3あるいは4である可能性が高く、両者はオーバーラップする。

CKDステージ1, 2では、加齢や閉経後に関連する一般と同様な骨量減少を伴う骨粗鬆症の病態がみられるので、骨密度検査などは、一般の骨粗鬆症のガイドラインに準ずる。一方、検査値異常が出現するCKDステージ3以降は、骨量減少を伴う骨粗鬆症と骨質の異常を伴うCKD-MBDの病態が合わさって、CKD-MBDの病態ができる。CKDでは、骨折が多いことが透析患者を中心に報告されている。透析を開始した患者における大腿骨骨折は健常人の4.4倍多いとされる<sup>13)</sup>。

骨密度を診断するDXA（dual energy X-ray absorptiometry）やCTは、とくに脊椎を測定する場合には、異所性石灰化の影響で、高値をとる可能性があるので、測定部位にも注意する必要がある。骨密度を測定することにより骨折が予測できるか、については賛否両方の報告があるが、一般人より骨折との関連が少ないとされる。CKDでは、二次性副甲状腺機能亢進症などにより、骨量だけでなく、骨質も変化するのが原因ではないかと推察される。また、骨密度と骨病変のタイプとの相関も認められていない。以上より、CKD3以降で骨密度をルーチンに検査することは薦められていない。

骨病変を非侵襲的に推定するには、種々の骨代謝マーカーのうち、PTHおよび骨型Al-pが薦められる。とくに、骨型Al-pは腎機能の影響も受けず、骨代謝回転と比較的よく相関する。

そのほかの骨代謝マーカーについては、CKD1, 2および生化学異常を呈さないCKD3では、一般人と同様に「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」に準じて測定することは妥当とされる。しかし、CKD3以降でその有用性は確立されておらず、ルーチン検査としては推奨されない。骨吸収マーカーである酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ（TRACP-5b）は、骨型Al-pと同様に腎機能の影響を受けにくく、CKDでも利用可能であるが、臨床的有用性についての成績は不十分である。

骨代謝マーカーから、CKD-MBDの骨病変を正確に診断することは困難で、骨生検はCKD-MBDの骨病変を診断するゴールドスタンダードである。しかし、侵襲性からもすべてに施行できるわけではなく、臨床所見や検査データから診断困難な症例に限定すべきである。アルミニウム骨症の診断や無形成

骨症を除外するためにビスホスホネートの治療前には適応となる。

### Ⅲ. 副甲状腺をどのようにみていくか

二次性副甲状腺機能亢進症が進行すると、副甲状腺はびまん性過形成から結節性過形成となり、ビタミンD受容体、カルシウム受容体が減少し、従来のビタミンD治療の効果が得られにくくなる。保存期で、ここまで進行することはまれであるが、少数例では高度の二次性副甲状腺機能亢進症を呈する。保存期で、どの段階から副甲状腺の画像検査を行うかの一定の見解はない。副甲状腺エコーによる観察は、びまん性過形成か結節性過形成かを判断する有力な手段である。一方、保存期にみられる副甲状腺機能亢進症が原発性か二次性かを区別するのは容易ではなく、経過や検査所見などから総合的に判断する。

副甲状腺のエコー検査については、スクリーニング検査は必要でなく、PTHが高値を示した段階で検査するのが、適切と考えられる。

### Ⅳ. 血管石灰化をどのようにみていくか

CKD-MBDの生命予後にもっとも影響すると考えられる異所性石灰化、なかでも血管石灰化は、透析患者で注目されているが、保存期腎不全の比較的早期のうちに始まり、進行する。CKDステージ3～5における冠動脈石灰化を検討した報告によると、40～80%に冠動脈石灰化が<sup>14)</sup>、大動脈石灰化も半数近くにみられる<sup>14)～16)</sup>。また、保存期腎不全における血管石灰化の予後との関連についても、いくつか検討されており、心血管病や生命予後に関与すると考えられる<sup>17)～20)</sup>。血管石灰

化をもっとも正確に測定する方法は、マルチスライス CT やエレクトロンビーム CT による冠動脈石灰化スコアの評価である。そのほかにも、エコーによる心臓弁石灰化、CT による腹部大動脈石灰化の定量などがあり、大動脈脈波伝播速度 (PWV) によっても血管石灰化を評価可能である。もっとも簡便に評価する方法は、腹部側面の X 線写真による大動脈の石灰化の評価である。

KDIGO ガイドラインでは、血管石灰化への介入方法や介入の利点がはっきりしないことより、すべての CKD に血管石灰化のスクリーニングをする根拠はないとしている。一方、高リン血症に対して大量のリン吸着薬を要する例や移植待機者などでは、血管石灰化の評価を推奨している。

## おわりに

血清 Ca, リン, PTH, Al-p については、CKD ステージ 3 からの評価を、腎機能や検査値異常の有無により、測定間隔を調節して評価する。一方、そのほかの骨代謝マーカー、骨密度、副甲状腺エコー、血管石灰化については、ルーチン検査は薦められず、必要に応じて評価する。

## 文 献

- 1) Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al : 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 : 31-38 観察研究 (後向き)
- 2) 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 観察研究 (前向き)
- 3) 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)
- 4) Faul C, Amaral AP, Oskoui B, et al : FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4393-4408 RCT 以外の介入研究
- 5) Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al : Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease : the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2600-2608 観察研究 (前向き)
- 6) 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)
- 7) Kanbay M, Nicoleta M, Selcoki Y, et al : Fibroblast growth factor 23 and fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1780-1786 観察研究 (後向き)
- 8) 日本透析医学会ワーキンググループ : 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
- 9) 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* 2009 ; 76 (Suppl 113) : s1-s130
- 10) Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, et al : Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 883-891 観察研究 (前向き)
- 11) Yokoyama K, Katoh N, Kasai K, et al : The influences of method of calcium 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 : 257-261 観察研究 (後向き)
- 12) Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al : Vitamin

- D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 88-95 観察研究（前向き）
- 13) Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al : Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2009 ; 58 : 396-399 観察研究（後向き）
  - 14) Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al : The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1255-1261 RCT
  - 15) Garland JS, Holden RM, Groome PA, et al : Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 849-858 観察研究（後向き）
  - 16) Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al : Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 381-387 観察研究（後向き）
  - 17) Hanada S, Ando R, Naito S, et al : Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 1888-1895 観察研究（前向き）
  - 18) Chue CD, Edwards NC, Davis LJ, et al : Serum phosphate but not pulse wave velocity predicts decline in renal function in patients with early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2576-2582 観察研究（前向き）
  - 19) Chiu YW, Adler SG, Budoff MJ, et al : Coronary artery calcification and mortality in diabetic patients with proteinuria. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 1107-1114 観察研究（前向き）
  - 20) Russo D, Corrao S, Battaglia Y, et al : Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 112-118 観察研究（前向き）

（安藤亮一）