

第4章

CKD-MBD の予防と治療（透析期）

1 透析期における CKD-MBD の進行と Point-of No-Return（総論）

POINT

- CKD-MBD のエンドポイントは、血管石灰化に起因する生命予後の悪化である。
- CKD-MBD では骨の面だけでなく、血管石灰化を抑制するためにも、血清 PTH レベルを適切にコントロールする必要がある。
- CKD-MBD における血管石灰化を抑制するには、血清 P および Ca 濃度のコントロールがもっとも大切である。
- CKD-MBD の進行における Point-of No-return としては、血管石灰化が第一で、ほかに極度の骨量低下、骨変形、重症の副甲状腺過形成などが挙げられる。

はじめに

CKD における骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）は、カルシウム（Ca）、リン（P）、副甲状腺ホルモン（PTH）などの検査値異常、骨の異常、血管石灰化の3種類の異常の組み合わせによって構成されており、それぞれの異常に対して有効な予防・治療を行い、心血管イベントや骨折率を低下させ、生存率を改善させることが最終目標となっている。この目標を達成するためには、CKD-MBD の進行における各異常の原因と可逆性の限界点を

理解して、治療法を選択することが重要である。本項では、CKD-MBD 進行のメカニズムと各異常の Point-of No-Return について概説する。

1. CKD-MBD 進行のメカニズム

1. 二次性副甲状腺機能亢進症の発症・進展メカニズム

CKD に伴い糸球体濾過値（GFR）が低下すると、P 排泄が障害される。これを代償するために、GFR が低下し始める初期段階で血清 FGF23 濃度が上昇する¹⁾。血清 FGF23

濃度の上昇は、尿細管での再吸収を抑制して P 排泄を亢進するとともに、ビタミン D (25D) 活性化を抑制して血清活性型ビタミン D (1,25D) 濃度を低下させ、腸管からの Ca、P 吸収を抑制して、血清 P 濃度の上昇を抑制する。さらに、25D 活性化障害、それによる低 Ca 血症、血清 P 濃度の上昇は PTH 分泌を亢進し、尿細管での Ca 再吸収、25D 活性化による腸管からの Ca 吸収、骨吸収による Ca 動員を促進して、血清 Ca 濃度の低下を抑制する。また、血清 PTH 濃度の上昇は尿細管での P 再吸収を抑制して血清 P 濃度を低下させる。しかしながら、GFR が 30 mL/min を下回ると代償機構は破綻し、血清 FGF23、PTH 濃度の上昇にもかかわらず、血清 P 濃度は上昇し、血清 Ca 濃度は低下する。したがって、透析期には血清 FGF23 濃度は正常者の 1,000 倍以上にまで達する²⁾が、血清 P 濃度は高いままで、血清 1,25D と Ca 濃度は低下し、持続的に PTH 分泌が亢進して、二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) に至る。

CKD に伴う高 P 血症、25D 活性化障害、低 Ca 血症は PTH 分泌を亢進させるだけでなく、副甲状腺細胞増殖も刺激し、過形成を進行させる。また、過形成の進行に伴い、ビタミン D 受容体 (VDR) や Ca 感受受容体 (CaSR) の発現が減少するなど副甲状腺細胞も変化するため、SHPT に対する内科的治療に抵抗性を示すようになる。その結果、細胞増殖能がさらに亢進し過形成が進行して、さらに PTH が過剰分泌されるようになる。

2. PTH 過剰分泌に伴う骨回転の亢進と異所性石灰化の発症メカニズム

PTH は透析期では骨が標的で、骨芽細胞の PTH/PTHrP 受容体に作用し、RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B

ligand) の発現を増加させるとともにそのデコイ受容体である OPG (osteoprotegerin) の発現を抑制して、続発的に破骨細胞を成熟・活性化させ、骨吸収を亢進させる。カップリングにより骨形成も亢進するが、骨回転が亢進した状態では骨吸収を埋めきれず、骨量が減少する。したがって、持続的に PTH が過剰分泌した状態では、皮質骨が減少し、骨から Ca と P が動員される。

動員された Ca、P は骨以外の組織に沈着し、異所性石灰化を引き起こす。異所性石灰化の一つである心血管石灰化は生命予後に影響することから、PTH 過剰分泌による骨回転の亢進は骨の面だけでなく生命予後の観点からも問題となる。実際、血液透析 (HD) 患者において血清 PTH や ALP 値の上昇が生命予後悪化の危険因子であることが報告されている³⁾。

3. 骨病変発症メカニズムとその影響

CKD-MBD ではほかにもさまざまな骨の異常が認められ、これらもミネラル代謝異常と密接に関連している。近年、KDIGO は骨形態計測の結果を骨回転、骨石灰化、骨量の三つのパラメーターで評価することを推奨しているが、従来、CKD-MBD の骨病変は、① SHPT に伴う高回転骨である線維性骨炎に加え、② これに石灰化異常が伴った混合型、③ アルミニウム (Al) の石灰化前線への沈着などが原因で生じる石灰化異常を伴った低回転骨である骨軟化症、④ 石灰化異常のない低回転骨である無形成骨 (ABD) の四つに分類されていた。

SHPT に対する治療や管理の向上、糖尿病性腎症の増加や高齢化などの患者背景の変化に伴い、高回転骨の頻度は減少し、低回転骨の頻度が増加してきた⁴⁾。CKD 患者への Al 製剤の投与が原則禁忌となつて以降、ABD

が CKD 患者の低回転骨の代表である。

混合型における石灰化障害の原因には、石灰化骨成分としての Ca, P の絶対量不足 (低 Ca, P 血症) と、副甲状腺機能が亢進し類骨産生量が過剰になることによる Ca, P の相対的不足があり、後者の場合も異所性石灰化を誘発する可能性がある。

破骨細胞および骨芽細胞数の減少、活性の低下による類骨や線維組織量の減少を伴った骨形成率の著明な低下が特徴である ABD は、絶対的な PTH の分泌不足、あるいは骨の PTH に対する抵抗性に起因する相対的な PTH 分泌不足が主因と考えられている。VDR 作動薬 (VDRA) の過剰投与は、PTH 過剰抑制および Ca 過剰負荷を誘発し、骨回転を過度に抑制して、ABD を誘発する。また、骨芽細胞の PTH 受容体の減少や PTH フラグメントの蓄積、破骨細胞分化抑制因子である OPG の蓄積などが骨の PTH 抵抗性の原因と考えられている。低 PTH 群の症例は骨折頻度が高い⁵⁾ と報告されており、ABD では骨が脆弱であると考えられる。また、HD 患者で低回転骨と血管石灰化の程度や進展に関連性が報告され⁶⁾、低回転骨による血管石灰化の進展が生命予後に影響する可能性がある。ABD や骨軟化症など、骨回転が低下した病態では骨形成が低下しており、骨の Ca, P の緩衝剤としての働きが著しく低下するため、行き場を失った Ca, P が血管に沈着して、血管石灰化が進行するものと考えられる。

4. 血管石灰化の発症・進展メカニズムとその影響

また、CKD における血管石灰化の発症・進展には、直接的に高 P 血症や炎症反応の亢進なども重要な役割を果たしている。高 P 血症は PiT-1 を介して血管平滑筋細胞の骨芽

細胞への分化を促進するだけでなく⁷⁾、Gas6-Axl-PI3K-Akt 系 (cell survival 経路) の阻害によるアポトーシス促進を介して⁸⁾、血管石灰化を発症させる。一方、CKD に伴う炎症反応の亢進も、血管平滑筋細胞における ALP の発現⁹⁾ を含めた骨芽細胞への分化やアポトーシス¹⁰⁾などを誘導して血管石灰化を促進する。また、fetuin A¹¹⁾、ピロリン酸¹²⁾など石灰化抑制因子の発現低下も血管石灰化の促進に寄与している。FGF23 は CKD 患者の心血管病や死亡率との関連性が報告され¹³⁾、基礎的検討では FGF23 が直接的に心筋肥大を引き起こすことが示されたが¹⁴⁾、FGF23 の発現が高い Klotho^{-/-}マウスの血管石灰化を含めた老化のフェノタイプは、血清 P 濃度を低下させると改善することから¹⁵⁾、FGF23 は直接作用よりも P 負荷のマーカーとしての役割が高いものと思われる。

血管石灰化は動脈壁のコンプライアンスを低下させ、脈波速度を上昇させて、収縮期血圧の上昇、拡張期血圧の低下をもたらし、左室後負荷の増加と冠動脈灌流圧の低下を引き起こす。このような血管石灰化に伴う動脈壁の機能障害が心血管系死亡のリスクに関与するものと推測されている。

II. 骨の異常に対する治療と Point-of No-Return

VDRA¹⁶⁾、CaSR 作動薬¹⁷⁾、副甲状腺全摘除術 (PTX)¹⁸⁾ など、PTH を低下させる治療前後で得た骨生検の結果から、治療により PTH 分泌を抑制できれば、線維性骨炎は改善して正常化することが報告されている。HD 患者には骨の PTH に対する抵抗性が存在し、PTH レベルの過剰な抑制は ABD を誘導してしまうため^{16)~18)}、正常な骨回転を維持するには PTH レベルを中等度にコント

ロールしなければならない。

Sanchez ら¹⁹⁾ によって示されたように、過剰な Ca 負荷が ABD の発達に重要であるため、ABD に対しては、Ca 含有 P 吸着薬や VDRA の減量ないし中止、または透析液 Ca 濃度を下げて、Ca 負荷を減らし、PTH 分泌を促すことが望ましい。

また、骨粗鬆症患者に合成 PTH を投与すると、PTH の日内変動が増強し、骨形成と骨強度が改善する。CaSR 作動薬は間欠的 PTH 分泌抑制作用によって PTH の日内変動を増強することから、骨量ないし骨強度を改善する可能性がある。実際、Miller ら²⁰⁾ は、骨粗鬆症モデルラットに R-568 を投与すると、骨量の減少が有意に抑制されたと報告した。また、Ishii ら²¹⁾ は、アドリアマイシン腎症ラットの低回転骨（骨軟化症）に R-568 を投与し、骨形態計測上の骨量が増加したと報告しており、CaSR 作動薬の投与は合成 PTH の間欠的投与とともに ABD 治療に有効である可能性がある。

このように、CKD-MBD の骨病変の治療は繊細なバランスを要するうえ、骨の状態を正確に把握するのが難しいため容易ではないが、骨の状態に応じて PTH 分泌を適度にコントロールできれば、CKD-MBD の骨病変はある程度可逆的に治療することができると考えられる。ただし、骨量や骨強度の極度の低下、その結果としての骨変形は元に戻らないため、そうなる前に治療を開始することが重要である。

Ⅲ. PTH 分泌の異常に対する 治療と Point-of No-Return

SHPT の管理として、十分な透析、食事による P 制限、P 吸着薬や VDRA の投与によって P および Ca を目標範囲内に適切に維持

するとともに、骨回転が正常に維持されるように、VDRA や CaSR 作動薬の投与によって PTH をコントロールすることが重要である。SHPT の内科的治療は PTH の合成・分泌を抑制するだけでなく、過形成の進行も抑制するが、過形成が進行すると VDR や CaSR が減少するため、治療抵抗性となる。したがって、PTH 分泌を適度にコントロールし続けるためには、過形成を退縮させるか、少なくとも過形成の進行を完全に抑制しなければならない。

Fukagawa ら²²⁾ は、HD 患者に経口 1,25D パルス療法を行い、副甲状腺体積が有意に減少したと報告した。これに対し、Quarles ら²³⁾ は、間欠的静注あるいは経口 1,25D 療法を行ったが、副甲状腺サイズは減少しなかったと報告した。これらの二つの結果の違いは、前者に比べて後者の研究で SHPT の程度が重症であったためと考えられている。また、1,25D 治療後の長期予後は副甲状腺サイズに依存し、結節性過形成を示唆する 0.5 cm³ 以上の副甲状腺を有する患者は 1,25D パルス治療に抵抗性を示すことが報告された²⁴⁾。したがって、0.5 cm³ という副甲状腺サイズが VDRA 治療で退縮できるかどうかの境界であると考えられている。

一方、Meola ら²⁵⁾ は、HD 患者でシナカルセトの効果を観察し、体積が 0.5 cm³ 以下の副甲状腺では有意に減少したが、それ以上の副甲状腺では減少しなかったと報告した。一方、Komaba ら²⁶⁾ は、体積が 0.5 cm³ 以上の副甲状腺を有する重症 SHPT 患者でも、シナカルセトにより血清 PTH および副甲状腺体積が減少することを報告した。これはシナカルセト治療が VDRA に比べてより重症な副甲状腺過形成を退縮できる可能性があることを示唆している。CaSR 作動薬²⁷⁾ および VDRA²⁸⁾ がそれぞれ副甲状腺における CaSR

や VDR の発現を増加させ、併用により CaSR や VDR の発現がさらに増加する²⁷⁾ことから、CaSR 作動薬と VDRA の併用が互いの PTH 分泌や副甲状腺細胞増殖に対する抑制効果を増強するものと考えられる。

しかしながら、CaSR 作動薬と VDRA を併用しても PTH の過分泌を抑制できない症例もある。進行して保存的治療でコントロールできなくなった場合には、速やかに PTX を含めたインターベンションを施行するべきである。最近、Lomonte ら²⁹⁾は、CaSR 作動薬に抵抗性を示して PTX を施行した症例を検討し、主細胞に比べて好酸性細胞の割合が高かったことを報告した。この好酸性細胞が CaSR 作動薬抵抗性の鍵となる可能性があるが、CaSR 作動薬治療の限界点は明らかになっておらず、今後の検討課題である。

IV. 血管石灰化に対する治療と Point-of No-Return

CKD における血管石灰化の進行を抑制する治療として、セベラマー³⁰⁾や炭酸ランタン³¹⁾のような非 Ca 含有 P 吸着薬、CaSR 作動薬³²⁾やビスフォスフォネート製剤³³⁾の投与などが報告されてきた。しかしながら、血管石灰化が進行するほど生命予後が悪化することから、血管石灰化の進行を抑制するだけでなく、いったん形成された血管石灰化を退縮させる治療が望まれる。

しかしながら、いったん形成された血管石灰化が退縮したという報告はほとんどなく、正常ラットに過剰な 1,25D を投与して誘導した血管石灰化が 1,25D の中止により退縮したという報告³⁴⁾と、CKD モデルラットに 1,25D を過剰投与して誘発した血管石灰化が、1,25D の中止および P 制限あるいは P 制限 + CaSR 作動薬投与により退縮したという報告³⁵⁾

の二つだけである。後者では、P 制限のみよりも P 制限 + CaSR 作動薬投与のほうで血管石灰化退縮効果が強かったことが報告されているが、メカニズムについては明らかにされていない。このように、いったん形成された血管石灰化を退縮させる治療法は明らかになっておらず、今後の検討課題である。

おわりに

現在は、CKD-MBD において生命予後に影響を及ぼす血管石灰化を退縮する治療法が明らかとなっていないため、血管石灰化の発症・進行を少しでも抑制することが重要で、そのためには、骨回転の異常を含めた、体液における P および Ca の負荷を透析開始時から（少しでも早く）抑制しなければならない。厳密には、透析開始時にすでに血管石灰化を有する症例もあるため、保存期 CKD から体液における P および Ca の負荷を抑制する必要がある。

文 献

- 1) Isakova T, Whal 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 (後向き)
- 2) Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, et al : Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 2272-2279 観察研究 (後向き)
- 3) 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 (後向き)
- 4) Martin KJ, Gonzalez EA : Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc*

- Nephrol 2007; 18: 875-885
- 5) Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2001; 36: 1115-1121 観察研究(後向き)
 - 6) London GM, Marty C, Marchais SJ, et al: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943-1951 観察研究(後向き)
 - 7) Jono S, McKee MD, Murry CE, et al: Phosphate regulation of vascular smooth muscle calcification. *Circ Res* 2000; 87: e10-e17
 - 8) Son BK, Kozaki K, Iijima K, et al: Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res* 2006; 98: 1024-1031
 - 9) Shioi A, Katagi M, Okuno Y, et al: Induction of bone-type alkaline phosphatase in human vascular smooth muscle cells: roles of tumor necrosis factor- α and oncostatin M derived from macrophages. *Circ Res* 2002; 91: 9-16
 - 10) Michowitz Y, Goldstein E, Roth A, et al: The involvement of tumor necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis. *Am J Coll Cardiol* 2005; 45: 1018-1024
 - 11) Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al: Association of low fetuin-A (AHGS) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-833 観察研究(前向き)
 - 12) Lomashvili KA, Khawandi W, O'Neill WC: Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2495-2500 観察研究(後向き)
 - 13) Wolf M: Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427-1435
 - 14) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al: FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393-4408
 - 15) Kuro-o M: Phosphate and Klotho. *Kidney Int* 2011; 121(Suppl): S20-S23
 - 16) Andress DL, Norris KC, Coburn JW, et al: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1989; 321: 274-279 観察研究(前向き)
 - 17) Malluche HH, Monier-Fauger MC, Wang G, et al: An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2008; 69: 269-277 RCT以外の介入研究
 - 18) Kaye M, D'Amour P, Henderson J: Elective total parathyroidectomy without autotransplant in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1390-1399 観察研究(前向き)
 - 19) Sanchez CP, He YZ: Effects of thyroparathyroidectomy, exogenous calcium, and short-term calcitriol therapy on the growth plate in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 148-158
 - 20) Miller MA, Fox J: Daily transient decreases in plasma parathyroid hormone levels induced by the calcimimetic NPS R-568 slow the rate of bone loss but does not increase bone mass in ovariectomized rats. *Bone* 2000; 27: 511-519
 - 21) Ishii H, Wada M, Furuya Y, et al: Daily intermittent decrease in serum levels of parathyroid hormone have an anabolic-like action on the bones of uremic rats with low-turnover bone and osteomalacia. *Bone* 2000; 26: 175-182
 - 22) Fukagawa M, Okazaki R, Takano K, et al: Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1990; 323: 421-422 観察研究(前向き)
 - 23) Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, et al: Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994; 45: 1710-1721 RCT以外の介入研究
 - 24) Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, et al: Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 221-228 観察研究(前向き)
 - 25) Meola M, Petrucci I, Barsotti G: Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol*

- Dial Transplant 2009 ; 24 : 982-989 観察研究 (前向き)
- 26) Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al : Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 2305-2314 観察研究 (前向き)
- 27) Mendoza FJ, Lopez I, Canalejo R, et al : Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. Am J Physiol Renal Physiol 2009 ; 296 : F605-F613
- 28) Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, et al : Parathyroid gland growth and regression in experimental uremia. Kidney Int 2006 ; 69 : 464-470
- 29) Lomonte C, Vernaglion L, Chimienti D, et al : Does vitamin D receptor and calcium receptor activation therapy play a role in the histopathologic alternations of parathyroid glands in refractory uremic hyperparathyroidism? Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 794-799
- 30) Chertow GM, Burke SK, Raggi P : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 2002 ; 62 : 245-252 RCT
- 31) Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, et al : Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in hemodialysis : A pilot randomized controlled trial. Nephrology (Carlton) 2011 ; 16 : 290-298 RCT
- 32) Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al : The ADVANCE study : a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 1327-1339 RCT
- 33) Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al : Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients with receiving long-term hemodialysis. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 680-688 観察研究 (前向き)
- 34) Bas A, Lopez I, Perez J, et al : Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. J Bone Miner Res 2006 ; 21 : 484-490
- 35) Lopez I, Mendoza FJ, Guerrero F, et al : The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraosseous calcification in uremic rats. Am J Physiol Renal Physiol 2009 ; 296 : F1376-F1385

(徳本正憲)