

第5章

CKD-MBD の予防と治療（腎移植後）

1

腎移植後の CKD-MBD：戻る異常と戻らない異常（総論）

POINT

- ・腎移植前から CKD-MBD の管理をきちんと行うべきである。
- ・腎移植後のフォローアップ項目に、必ず CKD-MBD の項目を含めること。
- ・症例によって、腎移植時の状態が著しく異なること、その後は CKD3 と CKD3T の病態はまったく異なることを理解する。

はじめに

腎移植によって、末期腎不全患者のさまざまな病態が画期的に改善するが、CKD-MBD に関してはどうだろうか？　わが国では、診療上まだ十分にケアされてはおらず、その病態に注目してフォローする必要があることが啓蒙され始めた段階である¹⁾。各論については次項より詳しく解説するが、以下のような特徴があることを念頭において、個々の患者で病態を把握し、対処することが望まれる²⁾。

I. スタート位置はさまざま、その後もさまざま（表 5-1-1）

透析導入直後の CKD-MBD においても、年齢、性別、原病、治療歴などによって病態に差があるが、その後の透析歴、治療内容も含むミネラル代謝の管理状態によって、さらに大きく修飾されている。したがって、いわゆる透析期 CKD-MBD のキャリーオーバーは、症例によって大きく異なる。このことは逆に、腎移植までの CKD-MBD 管理の重要性を改めて示している。

移植後の病態の進展と予後も均一ではない。当然ながら、移植後の腎機能や、使われるステロイドやカルシニューリンインヒビタ

表5-1-1 移植後のCKD-MBDに影響を及ぼす要因

●年齢
●性別 ・女性の場合閉経の有無も
●原病 ・糖尿病の有無も ・透析導入までの期間、治療内容
●透析歴 ・透析内容
●透析期のCKD-MBD ・管理状態 二次性副甲状腺機能亢進症進展の評価 血管石灰化の評価 ・治療内容
●移植腎 ・生体腎か献腎か ・腎機能 治療内容などによる影響
●キャリーオーバーされたCKD-MBD ・移植後のFGF23 ・遷延する副甲状腺機能亢進症 ・尿毒症毒素低下によるPTH抵抗性解除
●免疫抑制薬 ・とくにステロイド ・カルシニューリンインヒビター
●骨作動薬による修飾

一などの免疫抑制薬によっても、骨代謝が修飾される。さらに、腎機能が同等でも、移植後と保存期の病態はまったく異なっていることも、前提として理解すべきである。

II. 腎移植直後の変化は急速である

腎移植後に起こるミネラル代謝の変化は劇的であり、とくに直後の1年以内はこまかく観察して対応する必要がある。多くの症例に生ずる低リン血症のおもな原因は、fibroblast growth factor 23 (FGF23) と副甲状腺ホルモン (PTH) の高値である^{3), 4)}。前者は、移

植後数カ月かけて低下していくことが普通であるが、後者の改善はより緩徐であり、どの程度改善するかも移植前の副甲状腺過形成の進展度に強く依存している⁵⁾ (p.250、図5-3-1参照)。さらに、PTHが十分下がらない例では、低リン血症が持続するだけでなく、蓄積していた尿毒症毒素の低下によって骨のPTHに対する抵抗性が解除されて骨回転が亢進するため⁶⁾、移植後1年で骨塩量が急速に減少するだけでなく⁷⁾、なかには高カルシウム血症を生ずる症例が存在することに注意が必要である（このこともあり、進展した副甲状腺過形成は、移植前に手術することが勧められている）。

III. 戻る異常と戻らない異常

腎移植によって、すべての異常が改善するわけではなく、戻らない異常も多く存在する。進展した副甲状腺過形成は代表的なものであるが、それ以外にも、血管や弁の石灰化、アミロイドによる骨囊胞などは、基本的には改善が望めないとされている。

一方、腎不全の骨においては、必ずしも骨密度の絶対値で骨折リスクを予想できないことが知られている。骨密度とは別に骨質の変化が骨の強度を決めるところであり、その機序として骨のコラーゲン架橋のペントシジンによる修飾が重要とされる⁸⁾。腎移植によって、尿毒症毒素の血中濃度は低下するはずだが、組織中に取り込まれた部分の改善がどの程度、どのくらいのスピードで起こるかわかつておらず、相当の期間影響が残ると考えてよからう。

IV. 移植腎機能への影響

腎移植後のCKD-MBD管理の重要な点

は、骨・ミネラル代謝異常や生命予後だけでなく、移植腎の腎機能の予後にも影響することである。高カルシウム血症に至らなくても、高カルシウム尿症が持続したり、活性型ビタミンD製剤やシナカルセト治療⁹⁾によって新たに生ずることも、腎機能悪化の原因となりうることに注意しなくてはならない。逆に、腎機能の悪化によって、それまでの病態がさらに進行、修飾されていくことも見逃さずに対処しなくてはならない。

おわりに

以上のように、腎移植後の CKD-MBD の病態は多様であり、保存期や透析期に比べても、応用問題といえる。したがって、担当医によるフォローアップのなかで慎重に診ていくべき課題である。そして、その前提として、腎移植までに生ずる異常を最低限にとどめること、ステロイドの使用量を最小限にすることが、きわめて重要であることはいうまでもない。

文 献

- 1) 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
- 2) Evenepoel P : Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation : a single-centre study. Nephrol Dial Transplant 2004 ; 19 : 1281-1287
- 3) Trombetti A, Richert L, Hadaya K, et al : Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF23 levels. Eur J Endocrinol 2011 ; 164 : 839-847
- 4) Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al : The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation : a 1-year prospective observational study. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 2691-2695
- 5) Komaba H, Koizumi M, Fukagawa M : Commentary : Resistance of parathyroid to FGF23 in kidney recipients : back to the past or ahead of the future? Kidney Int 2010 ; 78 : 953-955
- 6) Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, et al : Administration of oral charcoal adsorbent (AST-120) suppresses low-turnover bone progression in uremic rats. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 2768-2774
- 7) Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al : Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. N Engl J Med 1991 ; 325 : 544-550
- 8) 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
- 9) Selkirk C, Muhfeld A, Groene H-J, et al : Renal allograft failure in a hyperparathyroid patient following initiation of a calcimimetic. Nature Rev Nephrol 2011 ; 7 : 237-241

(深川雅史、松田明子)