

## 2

## 腎移植後の低リン血症

## POINT

- 腎移植後低リン血症は高頻度に発症し、移植後長期経過後も同程度の腎機能のCKD患者と比較して血清リンは低い。
- 腎移植後直後はFGF23によるリン利尿が低リン血症を招く。
- 腎移植後長期では遷延する副甲状腺機能亢進症が血清リン低下、リン利尿の原因である。
- 腎移植後低リン血症は1.0～1.5 mg/dLになってリン補充を検討し、過剰なリン補充には注意する。
- 腎移植前の厳重なCKD-MBD管理が重要と思われる。

## はじめに

腎移植後のCKD-MBDに関連する報告は近年増加傾向である。保存期CKDとは異なり、移植後では低リン血症となることが多く、本項ではおもに腎移植後血清リンの経過、病態、治療について述べる。

## I. 腎移植後血清リン値の推移

腎移植後の低リン血症は高頻度に出現する合併症である<sup>1)</sup>。低リン血症を<2.4 mg/dLと定義した際、われわれの34名の前向き検討でも90%以上に腎移植後低リン血症を認め、<2.0 mg/dLの発症も50%存在した<sup>2)</sup>。生体腎移植後の血清リン値の経過を図5-2-1aに示す。移植後約1週間で最低値( $1.9 \pm 1.2$  mg/dL)を示し、以後緩徐に漸増し、約2カ月

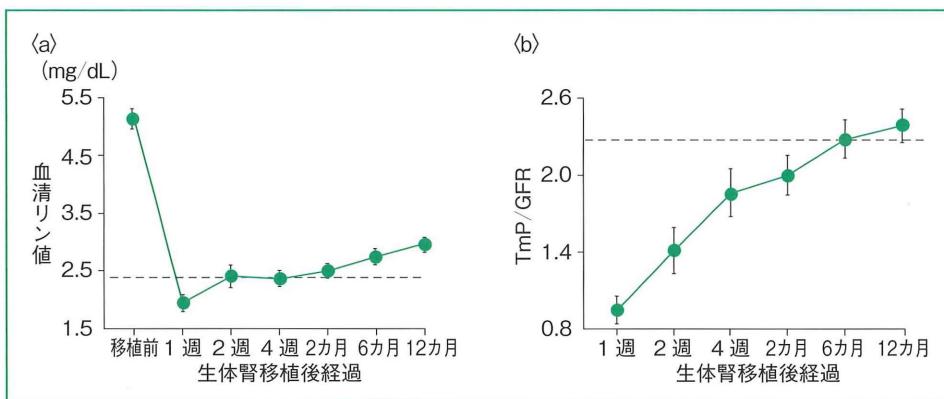


図5-2-1 腎移植後の血清リン値(a), TmP/GFR(b)の推移

後に基準値 ( $2.6 \pm 0.1$  mg/dL) に達する。そして、腎移植後1年経った患者 (eGFR 約 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) でも、約 15% の症例に低リン血症を認めている。後に述べるが、腎移植後の低リン血症は過度なリン利尿が原因であり、図 5-2-1b に TmP/GFR (GFR で補正したリン再吸収閾値) の経過も示す。興味深いことに、腎移植後でない同程度の腎機能をもつ保存期腎不全患者 (ともに eGFR 約 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) を比較した研究 (各群 n=247) では、移植後長期経過 [移植後 128 (12~425) カ月] しても腎移植後患者は血清リン値が低め ( $3.5 \pm 0.8$  vs  $3.2 \pm 0.7$  mg/dL, p<0.001) であり、TmP/GFR も低値を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。腎移植後の CKD-MBD は、保存期 CKD と病態が異なることが推測される。

## II. 腎移植後 PTH, FGF23 の推移

腎移植後の CKD-MBD に影響を与える因子として、副甲状腺ホルモン (PTH) の存在は長年認識されていた。腎移植前の二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) がそのまま移植後も遷延し、腎機能の回復とともに過剰なリン利尿が起きてしまう。献腎移植を中心とした欧米の報告によると腎移植約 3~6 カ月後に PTH は横ばいになり、比較的高値を維持するとされている<sup>4)</sup>。日本で行われている腎移植はほとんどが生体腎で、海外に比べて透析歴が長いことを考慮すると、腎移植後 CKD-MBD の経過や病態も異なることが想像される。

われわれが観察した本邦での生体腎移植後 PTH の推移を図 5-2-2a に示す。移植前 (中央値 238 pg/mL) から移植後 2 週目 (中央値 125 pg/mL) までは漸減傾向となるが、以後は横ばいとなり、遷延する副甲状腺機能

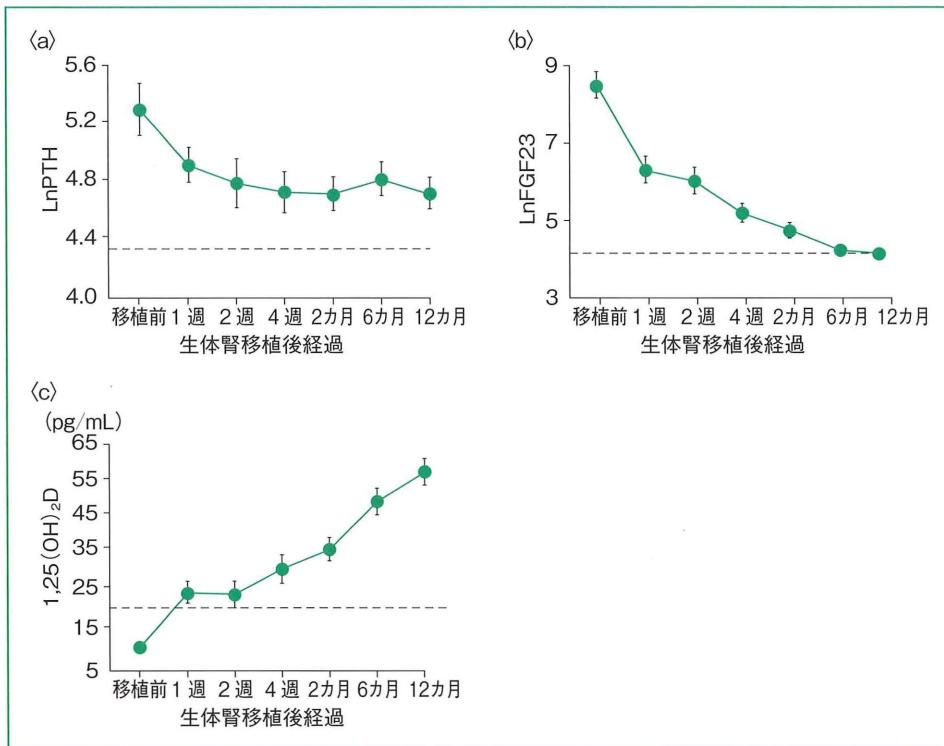
亢進を示す。なお、移植後 PTH は移植前 PTH に相関を示す。移植後 1 年の段階 (中央値 107 pg/mL) で、KDOQI のガイドライン<sup>URL1)</sup> で推奨される腎機能に応じた PTH と比較すると、15% 程度のみがその基準値内に入っている。

しかし、SHPT がなくても、移植後早期には低リン血症を起こす症例が経験され<sup>5)</sup>、PTH 以外のリン利尿ホルモンの存在が示唆されるようになった。リン利尿作用を示すホルモンを総じてフォスファトニンと呼ぶが、そのなかでも FGF (fibroblast growth factor) 23 がもっとも有名で、最近では末期腎不全を予測する因子、生命予後との関連が報告され、注目されている<sup>6)</sup>。腎移植後の FGF23 の推移を図 5-2-2b に示す<sup>2)</sup>。まず移植前 FGF23 は幅があるものの高値を示し [4,645 (600~18,175) pg/mL]、腎移植 1 年後まで緩徐に漸減し [52.0 (45.0~67.3) pg/mL]、保存期の同程度の腎機能を有する患者と同程度の値になる。

また、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 値は腎移植後の腎機能の回復とともに、遷延する HPT、漸減する FGF23 からの抑制の解除から、徐々に漸増する (図 5-2-2c)。

## III. 腎移植後低リン血症の病態

腎移植後の低リン血症の病態は移植後早期と長期で異なる。腎移植直後では PTH, FGF23 ともに高値、活性型ビタミン D 低値、ステロイド使用などが原因で、低リン血症の方向に働くが、なかでも FGF23 によるリン利尿の影響が強いと考えられる<sup>1)</sup>。しかし、図 5-2-2b にも示したように、移植後 FGF23 は漸減し、1 年後には腎機能相応の値になるのに対して、PTH は高値を維持し続けることから、長期的には PTH によるリ

図 5-2-2 腎移植後の LnPTH (a), LnFGF23 (b), 1,25(OH)<sub>2</sub>D (c) の推移

ン利尿が低リン血症の原因となる<sup>2), 3)</sup>。腎移植1年後以降も、同程度の腎機能を有する非腎移植保存期CKD患者と比較して、血清リン値およびTmP/GFRは低値を示し、PTHが血清リン値、TmP/GFRとともに相関することが示されている<sup>3), 7)</sup>。遷延するHPTの原因として、腎移植前の副甲状腺結節性過形成による、ビタミンD受容体やカルシウム受容体の発現低下などが、腎移植後も回復せずPTH産生が抑制できないと考えられている<sup>8)</sup>。透析歴が長く、移植前PTHが高値を示す患者で遷延するHPTおよび低リン血症、リン利尿亢進を示しやすいこと<sup>2), 3)</sup>も説明しうる。

その他、移植後低リン血症に寄与しうる因子として、その他のフォスファトニン、1,25(OH)<sub>2</sub>D不足、糖質コルチコイドなどが挙げられるが、遷延するHPT、FGF23などの影

響は報告されていない。

#### IV. 腎移植後低リン血症の対応

リンは、遺伝情報伝達(DNA, RNA)、生体エネルギー代謝(ATP)、細胞膜の構成要素(リン脂質)など、体内の恒常性を保つうえで重要な化合物に含まれている。持続するリン利尿と低リン血症は一部には骨密度低下とも関連する可能性があるものの、その病的意義は未だ不明である。よって腎移植後の低リン血症の治療適応も明確でないものの、過度なリン投与は低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進、高リン血症、活性型ビタミンD低下、さらには尿細管内の結石産生亢進を惹起しうることから注意が必要であり、血清リン濃度が1~1.5 mg/dLになったときに初めて補充することが推奨されている<sup>9)</sup>。

## まとめ

腎移植後低リン血症は、腎機能が同程度の非腎移植後保存期腎不全患者との比較で、移植後と移植前でのCKD-MBDの機序が異なることを示してくれる興味深い病態である。腎移植後の長期にわたるリン利尿と低リン血症がどのような影響を及ぼすかはまだ解明されていないが、移植前の厳重なCKD-MBD管理は重要と思われる。

### 文献

- 1) Bhan I, Shah A, Holmes J, et al : Post-transplant hypophosphatemia : tertiary "Hyper-Phosphatoninism". *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1486-1494 観察研究（前向き）
- 2) Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al : Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation : a one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 481-487 観察研究（前向き）
- 3) Tomida K, Hamano T, Ichimaru N, et al : Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. *Bone* 2012 ; 51 : 729-736 観察研究（後向き）
- 4) Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, et al :

Recovery of hyperphosphatoninism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1829-1836 観察研究（前向き）

- 5) Kawarazaki H, Shibagaki Y, Shimizu H, et al : Persistent high level of fibroblast growth factor 23 as a cause of post-renal transplant hypophosphatemia. *Clin Exp Nephrol* 2007 ; 11 : 255-257
- 6) 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）
- 7) Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, et al : Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 323-331 観察研究（後向き）
- 8) Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, et al : Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients : vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, and apoptosis. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 363-370 観察研究（後向き）
- 9) Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM : CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 310-325

### 参考 URL (2013年4月現在)

- 1) [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_bone/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/index.htm)

(河原崎宏雄)