

3

腎移植後の高カルシウム血症

POINT

- 腎移植後高Ca血症のおもな原因は、遷延する副甲状腺機能亢進症である。
- $1,25(\text{OH})_2$ ビタミンD産生増加、異所性石灰化の吸収、副甲状腺ホルモンの骨への作用増強、腸管・尿細管でのCa吸収増加、術後不動も原因になる。
- 腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症は、移植前の透析歴や副甲状腺組織（結節性過形成）に影響される。
- 腎移植後副甲状腺機能亢進症は、骨減少の原因になるだけでなく、持続する高Ca血症は、移植腎機能の低下につながる可能性がある。
- 腎移植後の骨・ミネラル代謝異常の管理は、生命予後にも影響するため、腎移植前からの管理が重要になる。

はじめに

腎移植は、末期腎不全患者における唯一の根治的治療法で、透析療法に比べて、quality of lifeのみならず生命予後においても優れた治療法といわれている。その成績は年代ごとに向上し、10～15年以上の長期的予後の向上も期待できる。

近年、CKD保存期からの骨・ミネラル代謝異常（MBD）管理が重要視されているが、腎移植患者は、末期腎不全を経験し、またMBDに影響するステロイド剤の投与を受けていること、さらに片腎である移植腎は、虚血再灌流障害をはじめ、拒絶反応や免疫抑制薬の毒性などの影響が加わることを考慮すると、下記の2点について留意しておかなければならぬ。

- 腎移植前のCKDに合併したMBDが、腎移植後もキャリーオーバーされる点。
- 良好とされる移植腎機能でも、糸球体濾過量で換算すると約60mL/min/1.73m²

程度であり、CKDステージで表すと大多数の症例は3T(or 2T)程度に相当する点。

すなわち腎移植患者の腎機能は定義上CKDのレベルであり、キャリーオーバーされた病態の程度と、移植後の移植腎機能が、病態の改善度に大きく影響することになる。

I. 腎移植後カルシウム値への影響因子

腎移植後のカルシウム(Ca)値は、移植前のMBDの状態によってさまざまな経過を辿ることになるが、直接影響を及ぼすのは、移植時における副甲状腺ホルモン(PTH)値(副甲状腺機能)と $1,25(\text{OH})_2$ ビタミンD(1,25VD)値と考えられる。

PTHは文献によれば、移植後の3～6カ月後に約50%低下するが、その後の低下は緩やかになり、6～12カ月以降の低下は約16%(8～27%)で、1～2年での変動は約3%と小さい¹⁾。Evenepoelら²⁾は、腎機能が良好な腎移植患者においても、1年後高PTH血症

が25%以上に認められることから、自施設の腎移植患者861例を検討し、1年後、5年後に高Ca血症が認められる頻度を、それぞれ30%、12%程度と報告している。

1,25VDは腎移植後に増加傾向を示す。2007年の研究では、腎移植後の1,25VD値は、良好な腎機能がもっとも関連規定因子となるが、そのほかにも移植前のPTH値や、fibroblast growth factor 23 (FGF23) の値が予測因子となることが報告されている³⁾。1,25VD産生の増加は、PTHの骨に対する反応性を増強させたり、腸管からのCa吸収を増加させることで、高Ca値に影響すると考えられる。

腎移植後の低リン(P)血症に関与することで知られているFGF23であるが、移植前に異常高値を示す症例は、移植直後は1,25VD産生を抑制する作用を介して、Ca値にも影響を及ぼす可能性がある。27名の生体腎移植の検討で、FGF23は比較的急速に低下するものの、しばらくは正常値より高く、FGF23高値は、腎移植後の1,25VDの低下と有意に相関することが示されている⁴⁾。献腎移植41名の前向き研究においても、移植後のFGF23高値が、低P血症、1,25VD値低下と相関するという同様の結果であった³⁾。すなわち移植後FGF23値が高値の期間は、高Ca血症に与える1,25VDの影響は小さいことが予想されるが、長期的には関与する可能性がある。

腎移植後におけるおもな高Ca血症の原因是、このように遷延した副甲状腺機能亢進症と考えられるが、そのほかにも、異所性石灰化の吸収⁵⁾、1,25VDの産生増加、PTHの骨への作用の増強、腸管でのCa吸収増加⁶⁾、Caの尿細管吸収増加⁶⁾、手術後の不動などの関与が考えられる。

以上のように欧米諸家の報告を紹介した

が、本邦の場合、献腎移植のように透析期間が非常に長期に及ぶ症例が存在するなど、欧米の報告とは透析や腎移植の事情が異なることを考慮する必要がある。術前に副甲状腺摘出術の既往がない長期透析歴をもつ腎移植患者では、約半数に遷延性高Ca血症を認めるなど頻度が高い(自験例)。腎移植後には、PTH値は低下するが、作用する骨や、副甲状腺の組織学的変化によって、移植後Ca値は影響される。

II. 遷延性副甲状腺機能亢進症 (persistent hyperparathyroidism ; perHPT)

本邦における献腎移植症例の透析歴は、約16.6年⁷⁾と待機年数が長く、移植時に二次性HPTを合併している頻度は、約40%と高い⁷⁾。

1. 臨床像

perHPTにみられる臨床検査所見は、腎移植後、高PTH血症を伴った高Ca血症、低P血症である。アルカリリフォスファターゼなどの骨代謝マーカーも高値を示し、骨密度は低下傾向となる。高PTH値の腎移植患者は、低PTH値の患者より骨密度の低下が大きく、PTH値と骨密度には関連があると報告されているが⁸⁾、しかし一方でPTHと骨密度の関係は、部位や、移植後の経過時期によって、また性別によっても相違がある。また、骨折頻度については、副甲状腺機能が特別に関与しているというエビデンスには乏しい。腎移植後には、ステロイドを用いた免疫抑制療法を行うため、perHPTの状態が骨所見をさらに悪化させる可能性が高いので注意が必要である。

2. 病因

HPTの状態が腎移植後も遷延する原因としては、副甲状腺細胞の寿命が20年と長いこと、移植腎機能の低下、1,25VD値の低下があるが、もっとも大きな要因は移植前の副甲状腺組織の過形成の進展程度である。Taniguchiら⁹⁾は、結節性過形成に至った副甲状腺組織は、移植が行われても、びまん性過形成の腺のように、Ca感知受容体やビタミンD受容体の発現の上昇が認められず、apoptosisや増殖マーカーの検討から、細胞の消退が期待できないことを報告している。

さらにFGF23とその受容体(FGFR1)の関与もある。副甲状腺の結節性過形成に進展した腺では、びまん性過形成の腺に比べて、FGFR1-Klotho受容体の発現が低下している¹⁰⁾。したがってPTH分泌の抑制作用をもつFGF23の、副甲状腺に対する機能は限定

的となっている。経時的変化をとらえたものではないが、腎移植後にこの受容体の発現が上昇するという報告もあり¹¹⁾、腎移植後にFGFR1-Klotho発現が回復する可能性を示唆している¹²⁾（図5-3-1）。

3. 治療方針と手術適応

10年以上の長期透析歴（透析歴平均14.4年）をもつ腎移植患者34名において、移植後12カ月の時点で高Ca血症の症例は、移植直後から高Ca血症の状態にあり、これは観察期間の4年間遷延した。さらに副甲状腺摘出術に至った症例の副甲状腺は、重量が小さくても結節性過形成に進展していた。したがって、長期透析歴をもつ腎移植患者で、移植直後あるいは6カ月以内の早期に高Ca血症のあるperHPTの症例は、遷延する可能性が高く、間質石灰化などの影響が移植腎に

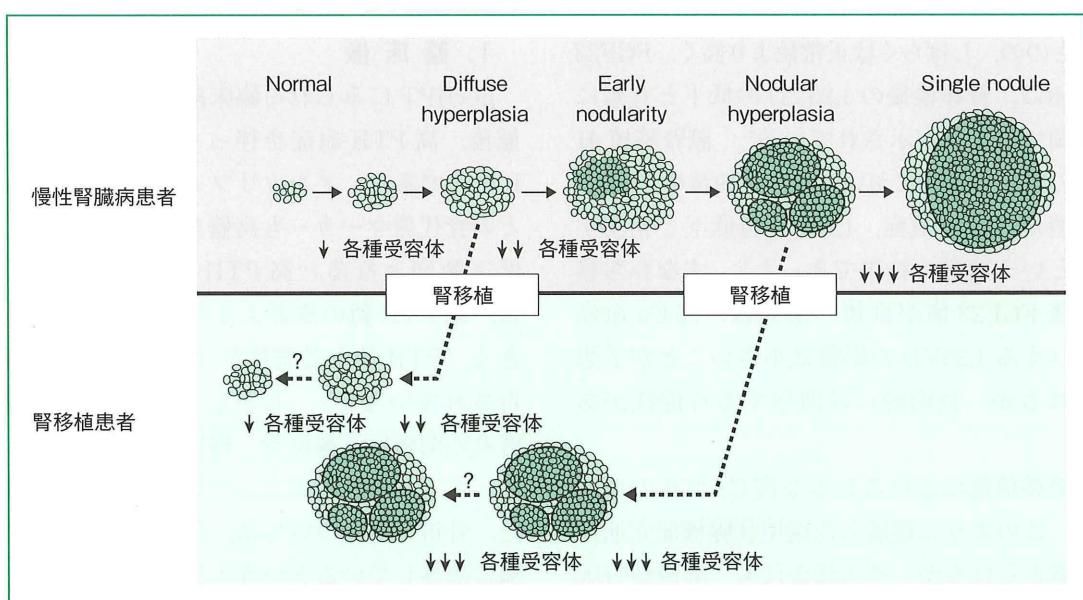


図5-3-1 perHPTの病因（仮説）

移植時にHPTの状態にあり副甲状腺が結節性過形成の状態にあると、発現の低下した種々の受容体は腎移植後腎機能が回復しても発現が上昇することなく、PTHの産生分泌が抑制されない状態が持続すると思われる。各種受容体として、Ca感知受容体、ビタミンD受容体、FGFR1-Klotho受容体などが考えられる。

[Komaba H, et al: Kidney Int 2010; 78: 953-955¹²⁾ より引用・一部改変]

及ばないうちに、また骨密度が悪化しないうちに介入する必要があると思われる (Ther Apher Dial 2013, in press).

perHPT に対して、シナカルセト塩酸塩の効果を示す報告は多い¹³⁾。しかし、すべての症例で効果があるわけではなく¹⁴⁾、高 Ca 尿症や尿管結石を合併した報告もあり¹⁴⁾、日本では現状では保険適応がない。投与後の移植腎機能低下や長期的な成績もまだ十分とはいえない。手術のリスクが高い症例などに限定して使用すべきかと考えている。

perHPT に対して手術適応と考えているのは表 5-3-1 のようである。

4. 移植腎・生命予後への影響

perHPT の移植腎機能への影響も考えられる。移植後 3 カ月前後の早期の腎生検で間質に石灰化の認められた症例は、1 年後の移植腎機能の低下に影響したとする報告¹⁵⁾があるほか、移植直後は delayed graft function の原因の一つになる可能性も報告されてい

表 5-3-1 腎移植後 perHPT の手術適応

1. 腎移植時に腎性 HPT の状態
2. 画像診断で腫大した副甲状腺を認める
3. 検査所見
 - 高 PTH 血症
 - 高 Ca 血症
 - ・著しい高 Ca 血症 (12 mg/dL 以上)
 - ・1 年以上持続する高 Ca 血症 (11 mg/dL 以上)
 - ・高 Ca 血症に伴う移植腎機能低下
4. 臨床所見
 - HPT あるいは高 Ca 血症による症状
 - 石灰化, calciphylaxis
 - 腎結石症, 腎石灰化
 - 情緒不安定, 食思不振, 倦怠感
 - HPT による骨障害 (骨密度が悪化傾向)

る¹⁶⁾。さらには急速に進む石灰化が早期の移植腎廃絶の原因となることを示した症例報告もある。

また生命予後の観点からみると、心血管系合併症は、透析患者同様、腎移植後でも死因の大きな部分を占めている⁷⁾。

腎移植時に存在する血管石灰化が、移植腎や患者の予後に影響するといわれている^{17), 18)}が、それが移植後退縮していくかについての報告は乏しい。しかし縦断的研究で石灰化の進行する速度が透析患者に比べて遅くなるという報告があり^{19), 20)}、石灰化寄与因子のなかで、Ca/P/PTH などの MBD 関連パラメータや慢性炎症の移植後の改善がその主因であると考えられる。したがって、Ca も含めた MBD 関連因子のコントロールは、生命予後にとっても重要と考えられる。

おわりに

腎移植後高 Ca 血症の主因は、perHPT と考えられる。その治療方針については上記に述べたが、腎移植前に MBD 管理を適切に行い、病態を移植後にキャリーオーバーさせないことがもっとも重要である。予定手術である生体腎移植では、患者管理は比較的容易であるが、献腎移植においても、その待機期間中に HPT に対する適切な治療が施されているかを施設ごとに確認すべきである。とくに長期間透析後に移植される患者では、腎移植時すでに存在している心血管系合併症のうえに、CKD の範疇にある移植腎機能が危険因子として持続して加わる。生命予後の観点から、P や Ca を中心とした CKD-MBD 管理の重要性は腎移植後においても必要であり、今後の課題である。

文 献

- 1) Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, et al : Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients—A review. *Am J Nephrol* 2008 ; 28 : 246–253
- 2) Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al : Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation : a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1281–1287 **観察研究（後向き）**
- 3) Evenepoel P, Naesens M, Claes K, et al : Tertiary 'hypophosphatoinism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 1193–1200 **観察研究（前向き）**
- 4) Bhan I, Shah A, Holmes J, et al : Post-transplant hypophosphatemia : Tertiary 'Hyper-Phosphatonism'? *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1486–1494
- 5) Julian BA, Quarles LD, Niemann KM : Musculoskeletal complications after renal transplantation : pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 19 : 99–120
- 6) Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, et al : Low-turn over bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 2515–2521 **観察研究（後向き）**
- 7) 臨床腎移植学会 : 腎移植臨床登録集計報告 (2011)-2. *移植* 2011 ; 46 : 506–523
- 8) Torres A, Lorenzo V, Salido E, et al : Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 551–558
- 9) 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
- 10) Komaba H, Goto S, Fujii H, et al : Depressed expression of Klotho and FGFR1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 232–238
- 11) Krajsnik T, Olauson H, Mirza MA, et al : Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathy-
- roid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1024–1032
- 12) Komaba H, Koizumi M, Fukagawa M : Parathyroid resistance to FGF23 in kidney transplant recipients : back to the past or ahead to the future? *Kidney Int* 2010 ; 78 : 953–955
- 13) Cohen BJ, Cordon EC, Balk EM, et al : Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients : a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2012 ; 94 : 1041–1048
- 14) Okada M, Toinaga Y, Izumi K, et al : Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 (Suppl 1) : 33–37
- 15) Gwinner W, Suppa S, Mengel M, et al : Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies : causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 1934–1941 **観察研究（後向き）**
- 16) Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, et al : Calcium levels as a risk factor for delayed graft function. *Transplantation* 2004 ; 77 : 868–873 **観察研究（後向き）**
- 17) Deloach SS, Joffe MM, Mai X, et al : Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1314–1319 **観察研究（後向き）**
- 18) Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S, et al : Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 2015–2020 **観察研究（後向き）**
- 19) Moe SM, O'Neill KD, Reslerova M, et al : Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2387–2393 **観察研究（後向き）**
- 20) Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, et al : Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 685–690 **観察研究（後向き）**

(中村道郎)