

# 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) の発症機序・病態・対処法

永野伸郎

平成 26 年 7 月 19 日/大阪府「大阪透析医会透析合併症対策講演会」

## 1 はじめに：CKD-MBD とは

血中のカルシウム (Ca) およびリン (P) 濃度は、副甲状腺ホルモン (PTH)、線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23)、活性型ビタミン D<sub>3</sub> (VD) が、腎、腸管、骨における出納を制御することで、その恒常性が維持されている。慢性腎臓病 (CKD) 下では、ミネラル代謝異常が必発する。CKD-MBD とは、死亡、入院、心血管病や骨折などのハードアウトカムと関連する、①検査値異常 (Ca, P, PTH)、②骨の異常 (代謝回転、骨量、骨密度)、③異所性石灰化 (心血管、軟部組織) の 3 項目を包括する概念であり、KDIGO より 2005 年に提唱されている。

## 2 CKD-MBD の発症機序

CKD-MBD の発症機序は、40 年以上前に Bricker により提唱された trade-off 仮説 (腎機能が低下すると PTH 分泌が亢進し、尿中 P 排泄が増加することで高 P 血症の発症が回避されるものの、代謝性骨疾患の対価を支払う) で説明される。

CKD ラットへの P 吸着剤投与は、副甲状腺機能を低下させ、骨の劣化や血管石灰化の進展が抑制されるため、あらためて P の蓄積が本病態の根幹をなすことが確認できる。また、透析患者へのシナカルセット塩酸塩 (シナカルセット) 投与により、PTH 低下に付随して骨からの P 動員が低下するため、血中 P は低下する。一方、保存期 CKD 患者へのシナカルセット投与は、PTH の尿中 P 排泄促進作用を減弱・消失させるため、

血中 P は上昇する。すなわち、薬理的に trade-off 仮説を検証した皮肉な結果とも言える。さらには、CKD ラットへの FGF23 中和抗体投与により、血中 P、VD の上昇および PTH の低下が認められる。すなわち、FGF23 は PTH と協調的に働き尿中 P 排泄を促進させることで、CKD 末期まで血中 P を正常域に維持すると同時に、VD 産生低下を介して PTH 分泌に対し促進的に作用していると考えられる。

## 3 CKD-MBD の病態

腎機能が廃絶した場合、もはや PTH および FGF23 の尿中 P 排泄促進作用は期待できず、高 P 血症が不可避となる。保存期 CKD および透析患者において、血中 P の上昇は、冠動脈石灰化および死亡のリスク因子となる。P は副甲状腺細胞に直接作用し、PTH の分泌・生合成、細胞肥大、細胞増殖、副甲状腺過形成を多段階的に促進し、VD 欠乏とも相まって二次性副甲状腺機能亢進症が発症・進展する。持続的 PTH 高値は骨代謝回転を亢進させ、線維性骨炎や皮質骨の粗鬆化をもたらす。骨から動員された Ca および P は、心血管系や関節部の異所性石灰化に繋がる。また、FGF23 の高値と、炎症、骨折、左室肥大、鬱血性心不全、死亡との関連も明らかになりつつある。

## 4 CKD-MBD の対処法：低用量 VD とシナカルセット併用の勧め

透析患者における、低用量 VD とシナカルセット併用の想定される七つのメリットを列挙する。

### ① PTH 低下

VD で PTH 生合成を抑制するとともに、シナカルセトで PTH 分泌を抑制することで、迅速かつ安定的な PTH の持続的低値が実現可能となる。

### ② Ca 低値

CKD-MBD 診療ガイドラインの Ca 目標値 (8.4~10.0 mg/dL) の範囲内であっても、生命予後の観点からみれば、目標値の前半部分を目指すことが望ましい。また、Ca 低値は痒みのリスク低下やメンタルヘルスの面からもメリットとなる。VD を低用量化し、シナカルセトを併用することでその実現が可能となる。シナカルセトは、血中 Ca が極端に低値になると PTH 抑制作用が消失するため、過度の Ca 低下を起こさないユニークな特性を有する。

### ③ 副甲状腺過形成抑制

VD およびシナカルセトは、いずれも副甲状腺細胞増殖抑制作用を有するとともに、副甲状腺の VD 受容体および Ca 受容体の発現を増加させる。両者の併用により、過形成腺の退縮が認められ、副甲状腺摘除術が減少し、薬剤の減量まで期待される。

### ④ 血管石灰化進展抑制

CKD ラットへの薬理量の VD 投与により、動脈の中膜石灰化が生じるが、シナカルセトの併用により発症が抑制される。透析患者において、VD 使用量を半減しシナカルセトを併用することで、通常量 VD 単独

群と比較して、Ca, P, PTH が低値で推移し、動脈や心臓の弁の石灰化進展が抑制される。

### ⑤ 骨代謝改善

過剰量の VD 投与は過度の PTH 低下を招き、低代謝回転骨をもたらし、血中 Ca 高値の素地を作る。VD の減量に加え、シナカルセトによる PTH のオシレーションは、適度な骨代謝回転の維持に有用である。

### ⑥ FGF23 低下

VD は FGF23 を増加させ、シナカルセトは低下させる。VD を減量しシナカルセトを併用することで、血中 FGF23 はさらに低下する。一方、著明高値となった FGF23 を部分的に低下させることで、どのような臨床上のメリットが期待できるかは定かではない。

### ⑦ 生命予後改善

VD は生命予後を改善することに加えて、観察研究およびランダム化比較試験により、シナカルセトの生命予後改善作用も示されている。

## 5 おわりに

従来は、Ca 製剤により P 管理を行いながら、VD 製剤により PTH 管理を行うといった、いわば“体内に Ca を押し込む療法”が主流であった。2008 年のシナカルセトの登場により、CKD-MBD 治療にパラダイムシフトがもたらされたと言っても過言ではない。

\* \* \*