

# PTH とビタミン D の多面的作用からみた CKD-MBD 治療戦略

田中元子

平成 29 年 3 月 19 日/京都府「第 37 回京都透析医会総会・学術集会」

## はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の進行に伴って起こるリン、カルシウム、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) の異常などのミネラル代謝異常を現す全身性疾患を、CKD に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) と呼ぶ。腎臓の機能が低下するとビタミン D の働きが障害されるため、カルシウムが体内に吸収されず、血清カルシウム濃度が低下する。また、尿中へのリンの排泄機能が低下するため、血清リン濃度が上昇する。

CKD 患者では、カルシウムとリンの血中濃度の異常を調節しようとして、PTH が過剰に分泌され、骨が溶け骨折しやすくなり、さらには PTH の過剰分泌によって骨から溶け出したカルシウムがリンと一緒に血管壁に付着し、血管石灰化を引き起こす。血管石灰化は心血管系合併症の原因にもなり、生命予後に影響を及ぼすことが報告されている。すなわち、CKD-MBD 発症の原因として、ビタミン D の活性化障害と PTH 過剰分泌は大きな二つの柱となる。

## 1 ビタミン D の多面的作用

ビタミン D は、骨ミネラル代謝調節作用以外に、レニン分泌抑制作用、インスリン分泌・感受性調整作用、心筋肥大抑制、心機能改善作用、抗動脈硬化作用、抗炎症作用などの多面的作用を有することが示されている。さらに私たちは、ビタミン D による酸化ストレス改善効果を示した<sup>1)</sup>。

また、透析患者や保存期腎不全患者の観察コホートでは、活性型ビタミン D 投与群で死亡リスクが低く、CKD では末期腎不全への進行リスクやタンパク尿減少との関連が示されている。さらに CKD 患者はビタミン D 欠乏状態を認める患者の割合が高いことが知られているため、CKD 患者においては、ビタミン D の多面的作用を考慮した補充療法が必要と考えられる。

## 2 PTH の多面的作用

また、PTH は骨形成、骨吸収に必須のホルモンであり、リン利尿作用、造血抑制などの多面的作用を持つことが知られているが、近年私たちは、PTH による尿酸制御に関する新しいエビデンスを報告した。

尿酸は主に腎臓と腸管から体外排泄されるが、私たちは、尿酸排泄トランスポーターの一つである ABCG2 に着目し、PTH が ABCG2 発現と尿酸排泄に及ぼす影響について検討した。その結果、健常ラットに比べて、二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism; SHPT) モデルラットでは血清 PTH と尿酸値が有意に上昇し、腎臓および腸管からの尿酸排泄が有意に減少していた。そのさい、腎臓と小腸における ABCG2 の膜発現量の低下が観察された。これらの現象は、PTH 分泌抑制薬であるシナカルセット投与により有意に回復した。また、SHPT 合併透析患者を対象とした観察研究では、シナカルセット投与 3 カ月後において、血清中 PTH 濃度と尿酸値が有意に減少していた。以上の結果から、血清中 PTH の上昇は ABCG2 の膜発現量を低下させることで、尿酸排泄の低下に寄

与することが明らかとなった<sup>2)</sup>。

さらに、エリスロポエチン抵抗性貧血の原因の一つとして、PTHの尿毒症性物質としての造血抑制作用は古くから知られている。近年、透析患者のシナカルセト治療と貧血との関連性についての報告が見られるが、いずれも少数での検討である。そこで、今回私たちは、わが国における大規模臨床研究のMBD-5D研究に登録された全患者のうち、ランダム抽出された3,201名を対象とし、二次性副甲状腺機能亢進症の管理状況と貧血の関連について検討した。その結果、6カ月間のシナカルセト治療により、非治療群に比し、ターゲットヘモグロビン濃度が1.1倍上昇することが明らかとなった<sup>3)</sup>。この結果より、シナカルセトによるPTH低下作用による貧血改善効果が示唆された。

#### おわりに

CKD-MBDは骨ミネラル代謝異常のみならず、全身の臓器障害を引き起こす可能性があることが知られて

おり、CKD-MBDの新しい治療戦略としては、PTHとビタミンDの多面的作用を考慮した薬剤の選択が必要であると思われる。また、PTHとビタミンDの多面的作用を考慮した治療戦略により、CKD-MBDの管理のみならず腎性貧血の管理にもつながる可能性が示唆され、CKD患者の集学的治療としても有用であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Tanaka M, Tokunaga K, Komaba H, et al. : Vitamin D receptor activator reduces oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2011; 15(2) : 161-168.
- 2) Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, et al. : The down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2017; 91(3) : 658-670
- 3) Tanaka M, Yoshida K, Fukuma S, et al. : Effects of Secondary Hyperparathyroidism Treatment on Improvement in Anemia : Results from the MBD-5D Study. *PLoS One* 2016; 20; 11.

\* \* \*