

CKD-MBD と慢性炎症，栄養障害，そしてサルコペニア

山田俊輔*1 荒瀬北斗*2 中野敏昭*3

*1 九州大学病院腎・高血圧・脳血管内科 *2 福岡歯科大学総合医学講座内科学分野 *3 九州大学大学院医学研究院総合コホートセンター

key words : 慢性炎症, サルコペニア, 栄養障害, CKD-MBD, MICS

要 旨

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常症 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD) は、かつて副甲状腺および骨の疾患と認識されていたが、現在では様々な臓器やシステムに悪影響を及ぼし、生命予後の悪化や日常生活動作や生活の質の低下につながる全身性疾患であると認識されるに至っている。近年、透析患者の高齢化とともに、慢性の栄養障害やサルコペニアが大きな問題になっている。興味深いことに、CKD-MBD は慢性炎症、栄養障害、さらにはサルコペニアの進展にも関係していることが明らかになりつつある。CKD-MBD の治療薬が非常に充実しつつある現在、CKD-MBD の適切な治療は心血管合併症の進行抑制にとどまらず、栄養障害やサルコペニアの進展にも好ましい効果を及ぼす可能性があり、その適切な管理が今後一層求められる。また、栄養障害やサルコペニアに適切に介入することは、CKD-MBD による多臓器障害を低減できる可能性も指摘されている。したがって、CKD-MBD と慢性炎症、栄養障害、さらにはサルコペニアの病態を同時に治療することが、CKD/透析患者の日常生活動作や生活の質を保ち、生命予後を改善するうえで非常に重要な治療戦略になると考えられる。

はじめに

腎臓は骨ミネラル代謝の要となる臓器であり、腎機能障害は骨やミネラル代謝の異常を必然的に伴う。か

つて、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) に伴う骨・ミネラル代謝異常は、副甲状腺や骨の異常と認識され、治療されてきた。1990年代に入ると、血清リン濃度や血清カルシウム濃度の異常が生命予後に関係すること、CKD患者に頻発する高度の血管石灰化がリン負荷と関連することなどが明らかになり、全身性疾患としてのCKDに伴う骨ミネラル代謝異常症 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD) という概念が提唱されるに至った¹⁾。今でこそ、CKD-MBD という疾患概念およびその呼称は腎臓/透析領域で当然のこのように認知されているが、発表当時は非常に斬新な発想に基づいていた。その後のCKD-MBDに関する研究の進歩は目覚ましく、多くの知見が累積され、我々の理解も大いに進展した²⁾。

CKD-MBDは、左室肥大をはじめとする心血管系臓器障害を進展させるのみならず、腎線維化、貧血、認知症、さらには感染症とも関連することが明らかになった³⁾(図1)。また、2000年代後半から、CKD-MBD治療薬が次々と市販され、CKD-MBDに関する個別治療を実現するためのツールが出そろい、患者予後をさらに改善させうる時代がすぐそこに到達しつつある。

他方、透析導入および維持透析患者の高齢化は着実に進展し、2020年末の時点での透析導入患者の平均年齢は70歳を超えている。高齢化した透析患者で問題となるのが、栄養障害、サルコペニア、フレイルである。日常生活動作 (activity of daily living; ADL) や生活の質 (quality of life; QOL) の低下につながり、

媒介因子

- ・カルシウム
- ・リン
- ・PTH
- ・FGF23
- ・CPP
- ・Klotho
- ・Vitamin D

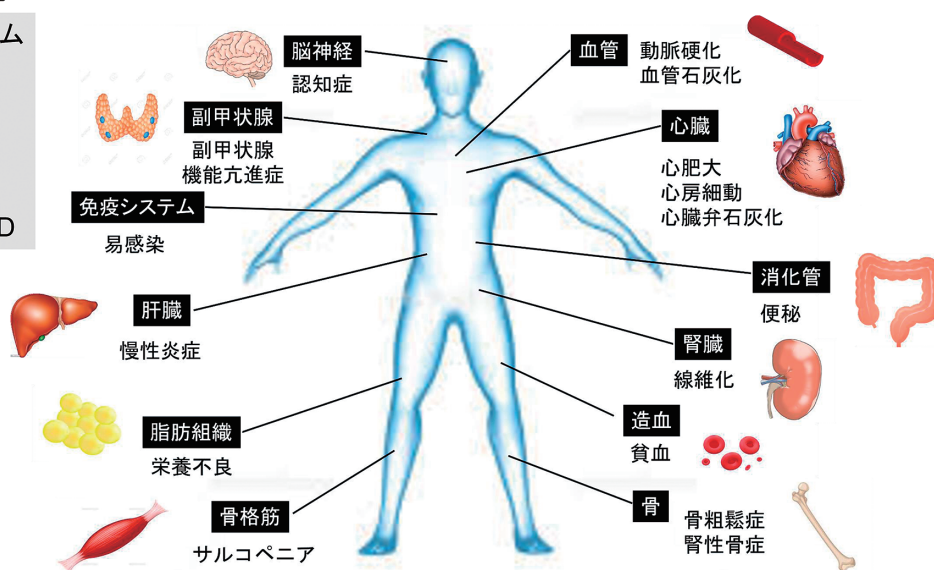


図1 CKD-MBDによる多彩な臓器およびシステムの障害

CKD患者では、CKD-MBDの進展に伴って、カルシウムやリンなどの様々な媒介因子によって、骨病変や副甲状腺の機能異常はもとより、心臓血管系疾患の発症、腎臓の線維化、貧血、認知症、慢性炎症、栄養障害、サルコペニアなど、様々な臓器とシステムの障害を引き起こすことがわかっている。

CKD-MBD: chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CPPs: calciprotein particles, FGF23: fibroblast growth factor 23, PTH: parathyroid hormone

(著者作成)

生命予後をも規定するため、栄養障害とサルコペニアの進展を抑制することは健康寿命の延伸の観点からも重要な課題である⁴⁾。近年の研究結果により、CKD-MBDが栄養障害やサルコペニアとも非常に密接な関係にあることが明らかになってきた。すなわち、リンの適切な管理が栄養障害やサルコペニアの進展にも影響する可能性が示唆されるのである。

本稿では、近年解明されつつあるCKD-MBDと栄養障害そしてサルコペニアの関連について、基礎研究と臨床研究の結果を交えて概説する。

1 CKD-MBDの現況と今後の潮流

CKD-MBDが心血管臓器を含めた諸臓器とシステムに悪影響を及ぼし、生命予後を悪化させる全身性疾患であることに関しては論を俟たない。2005年に提唱されて以来、CKD-MBDが包摂する範囲はさらに拡張しつつある。線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23; FGF23)が心肥大を起こすとの報告を皮切りに、FGF23による臓器障害が次々と報告された。実例を挙げると、貧血、心肥大、心房細動、認知症、栄養障害、炎症、免疫機能異常が過剰なFGF23によ

ってもたらされる可能性が指摘されている³⁾。

また、血管石灰化の領域では、calciprotein particles (CPPs)の注目は群を抜いている⁵⁾。CPPsはカルシウムとリンとfetuin-Aからなるナノサイズの粒子で、形態的そして病態的な観点から一次性CPPsと二次性CPPsに分類される。リンやカルシウムの負荷、栄養障害の存在は、より細胞毒性が高いとされる二次性CPPsを増加させる。また、骨におけるFGF23の分泌・合成にも骨に到達する循環血中のCPPsが重要であることが報告され、リン負荷による炎症や血管石灰化の本体も無機リンではなくCPPsである可能性が高まりつつある⁶⁾。血中CPPs濃度の測定は臨床ではまだ実用化に至っていないが、臨床前研究においては、様々な治療がCPPsやその代用指標であるT50 (calcification propensity)に影響することが判明し、将来の血管石灰化治療の基盤になる知見が集積されつつある⁷⁾。

また、血管石灰化との関連ではマグネシウムへの期待が日増しに強くなっている。観察研究の結果から、血清マグネシウム濃度と骨折、心血管死亡、総死亡との関連が明らかになり、また、保存期CKD患者においては酸化マグネシウムの投与が冠動脈石灰化の進展

を抑制することが示された⁸⁾。マグネシウムが脚光を浴び、透析液のマグネシウム濃度が高く設定された製剤も市販されるに至り、CKD/透析患者における至適血清マグネシウム濃度に関する議論が今後熟を帯びてくるだろう。さらに、血管石灰化を標的にした治療薬も臨床治験が行われており、今後の血管石灰化治療に関しても興味が尽きない。

透析患者のリン管理については、EPISODE 研究の結果が衝撃的であった⁹⁾。EPISODE 研究は、本邦の維持血液透析患者を対象にしたランダム化比較試験で、リン吸着薬の種類（炭酸ランタンとスクロオキシ水酸化鉄）と血清リン濃度の目標範囲をそれぞれランダムに割り付け、冠動脈石灰化の進展速度に与える影響を検討した。血清リン濃度 3.5~4.5 mg/dL を目標にリン管理を行った群は、5.0~6.0 mg/dL を目標にした群と比較して、冠動脈石灰化の進展速度が有意に低値であった。このことは、現行の血清リン濃度の管理目標範囲内であっても、より低い血清リン濃度に管理することは患者予後をさらに改善する可能性があることを示している。現在海外で進行中の HiLO 試験も含めて、EPISODE 研究が今後の血清リン濃度の管理方針に与える影響はきわめて大きいと考えられる。

カルシウムの管理については、血管石灰化を予防する観点から、その負荷量を低減する方向に世界的に舵が切られている¹⁰⁾。本邦においても、カルシウム濃度が 2.5 あるいは 2.75 mEq/L の透析液を使用する施設が増加し、また血清副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) 濃度の管理方法として、ビタミン D 受容体作動薬よりも calcimimetics が積極的に使用される事例が増加している。また、リン吸着薬はカルシウム非含有のものが選択されることが多くなり、カルシウム含有リン吸着薬を使用する場合には、週あたりのカルシウムバランスを考慮した処方推奨される。

本邦で実施された維持血液透析患者を対象にしたランダム化比較試験である LANDMARK 研究は、リン吸着薬としての炭酸ランタンと炭酸カルシウムがハードアウトカムに及ぼす効果を直接比較したが、両薬剤の使用は総死亡や心血管死亡に関して有意な差を認めなかった¹¹⁾。このため、カルシウム含有リン吸着薬を回避することのメリットは、治療をうける透析患者の背景に影響を受ける可能性があり、今後この点についてもさらなる検証が必要である。

CKD-MBD の治療薬に関しては、過去 10 年間に多彩なリン吸着薬が使用可能になるとともに、calcimimetics は経口製剤に加えて静注製剤も上市され、一層充実した。また、denosumab や romosozumab が新たに導入され、維持透析患者の骨粗鬆症治療に関する選択肢が増えたことは特筆すべきである¹²⁾。

強力な骨折予防効果を有するビスホスホネート製剤は、その蓄積性が危惧される CKD 患者においては忌避され、その恩恵にあずかることが難しい状況が続いていた。このような状況下で、これらの新薬は透析患者では比較的 safely 使用できる可能性が報告されており、骨強度を維持・強化して骨折リスクを低減するための重要薬剤として、より安全な使用方法も含めて今後積極的に検証されるであろう。また、近い将来、汎リン酸トランスポーター阻害薬や sodium-proton exchanger 3 (NHE3) 阻害薬などの新規リン降下薬が使用可能になり、維持透析患者のリン管理の方法もさらに拡充され、個別化治療の道が開けるとともに、我々治療する側の CKD-MBD に関する正しい理解と十分な経験が益々重要になる時代が到来する¹³⁾。

本邦の CKD-MBD に関するガイドラインは 2012 年に発表され、約 10 年が経過しようとしている。上述したように、この間使用可能になった薬剤も飛躍的に増加するとともに、質の高い臨床研究結果も蓄積されつつある。近い将来ガイドラインの改訂が行われ、令和時代に即した新しい診療指針が提示される日もそう遠くない。

2 CKD/透析患者の栄養障害について

CKD 患者は腎障害を合併しない健常人と比べて、栄養障害を合併する頻度が高い⁴⁾。CKD 患者では栄養障害が進行しやすい原因が集積していることが知られている。

CKD 患者では、尿毒症による食欲の低下、代謝性アシドーシスによる異化亢進、種々の食事制限に起因する栄養素とエネルギーの摂取不足に加え、慢性炎症や酸化ストレスのための食欲の低下と体蛋白の異化が起こりやすい。また、性ホルモンの異常やインスリンシグナルの障害などにもなって細胞のエネルギー/基質代謝が円滑に進まなくなる。さらに透析患者においては、ダイアライザーから透析液への栄養素の喪失、ダイアライザーと血液接触に伴う炎症反応の惹起など、

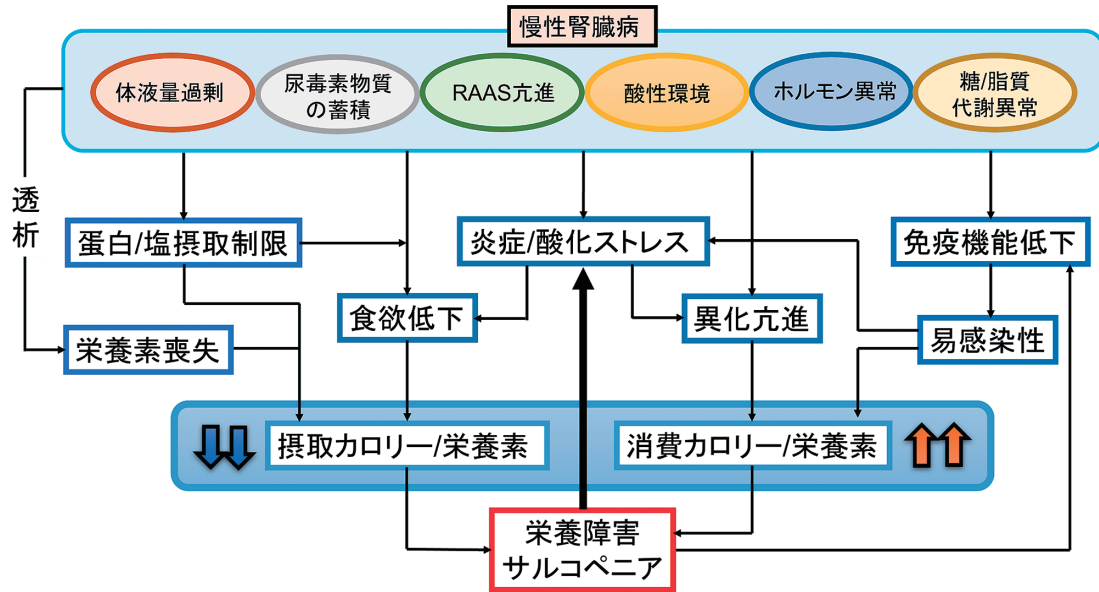


図2 CKD/透析患者における栄養障害とサルコペニアの推定発生機序
慢性腎臓病 (CKD)/透析患者では、腎不全に端を発する様々な病態が複合的に作用してエネルギーバランスが負に傾き、栄養障害とサルコペニアが進行する。
RAAS：renin-angiotensin-aldosterone system
(著者作成)

栄養障害と慢性炎症を合併する素地が整っている。以上のような複合的な要因によって栄養障害が進行する。

また、CKD 患者は持続性の炎症を合併することが多い。CKD 患者は感染症のリスクが高く、感染症は持続性の炎症によって栄養障害を引き起こす。CKD における尿毒素の蓄積、脂質代謝異常、糖代謝異常、体液過剰、代謝性アシドーシス、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化などの様々な原因によって、免疫担当細胞や各組織における炎症性サイトカインの持続的な産生が起こる。持続的な炎症は、エネルギー消費量の増加、異化による体蛋白の分解亢進、骨格筋や脂肪組織の萎縮などにより栄養障害が進行する (図 2)。

このように、栄養障害と慢性炎症は緊密な関係にあり、相互に悪循環を形成して、CKD 患者の合併症の進行に関与している。さらに、栄養障害と炎症は動脈硬化性疾患などの様々な臓器障害を合併し、生命予後に悪影響を及ぼすことがわかっており、これらの三者の関係を重視して、malnutrition-inflammation atherosclerosis (MIA) syndrome や malnutrition-inflammation complex/cachexia syndrome (MICS) などの用語が提唱されている^{14,15)}。

3 CKD/透析患者のサルコペニア

サルコペニアは、加齢やそのほかの疾患に伴って筋肉量の低下と筋力が低下した結果、日常生活における身体能力の低下、骨折、さらには死の危険が高まった病態を指す。サルコペニアの定義は、European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) や Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS) が提唱しているが¹⁶⁾、CKD 患者にその診断基準を適用してよいかどうかについては議論がある。サルコペニアは一次性 (原発性) と二次性に分類され、一次性は加齢以外に明らかな原因がないもの、二次性は、活動、疾患、栄養に関連したサルコペニアに分類される。CKD 患者のサルコペニアは加齢と腎臓機能障害に伴う病態の両方を含んでいる。

CKD 患者におけるサルコペニアの頻度は 11~54% と報告され、同年齢の一般住民よりも合併率が高い。報告による頻度の違いは、適用されているサルコペニアの定義が一定しないことに起因する。サルコペニアと近縁の疾患概念として、フレイル、ダイナペニア、ロコモティブ症候群、カケキシアなどの老年期の消耗性疾患を指す病態が知られている。サルコペニアはフレイルと重複部分も大きい、特に骨格筋力と骨格筋量の低下に主眼が置かれた病態概念である。CKD 患

者のサルコペニアは特に *uremic sarcopenia* と呼ばれる。また、骨格筋量が低下しながらも肥満を合併している場合があり、その場合には“*sarcopenic obesity*”という概念も提唱されている。

サルコペニアの発病と病因については、特に基礎研究の分野で次第に明らかにされつつある。サルコペニアは、加齢に伴って、骨格筋の合成低下と分解の亢進、II型筋線維（速筋）の減少、II型線維サテライト細胞の減少、骨格筋ミトコンドリアの機能異常、骨格筋内の脂肪浸潤などが原因と考えられる。分子生物学的には、インスリン/IGF-1 (insulin-like growth factor 1)-Akt 経路の抑制による蛋白合成低下、ユビキチン・プロテアソーム系の亢進によるタンパク質の分解、オートファジー機能の低下による異常ミトコンドリアの蓄積などが指摘されている。

4 CKD/透析患者の栄養状態の評価方法

CKD/透析患者の栄養指標には、subjective global assessment (SGA) などの問診や身体診察を基盤にした栄養状態の評価、栄養に関連する血清生化学マーカーの測定、体格指標の測定、画像による骨格筋量の推定や筋力の測定など様々な手法が提案され、日常臨床で用いられている。いずれも一長一短がある。

血清アルブミン濃度やコレステロール濃度などの血清マーカーの測定は客観的ではあるが、栄養障害の一面しか抽出できず、情報量としては不十分である。骨格筋量の測定は computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), bioelectrical impedance analysis (BIA) 法が利用できるが、特殊な装置を必要とする。BIA 法はベッドサイドで簡便に骨格筋量を測定できるため、維持透析施設で重宝するが、体液量の影響を受けるため、透析前後で値が異なるなど、注意を要する。malnutrition-inflammation score (MIS) は MICS のために使用された総合栄養指標で、SGA に加えて血清マーカーや body mass index (BMI) などの合計 10 の指標をもとに総合スコアが計算される。30 点満点で、スコアが高い患者ほど、死亡リスクが高く、エリスロポエチン抵抗性など炎症や栄養障害との関連が知られている指標との関連も検証されている。

近年、日本人の大規模データを用いた透析患者の栄養に関する総合指標が報告され、日本腎臓学会も栄養

障害のスクリーニング法として推奨している。この栄養評価の指標は nutritional risk index for Japanese hemodialysis patients (NRI-JH) と呼ばれ、48,349 人の維持血液透析患者のデータをもとに作成された 1 年予後を予測するためのリスクスコアである¹⁷⁾。血清クレアチニン濃度、血清アルブミン濃度、血清総コレステロール濃度、BMI をもとに年齢と性別で重みづけした半定量スコアである。各患者の栄養状態に応じて、0 点から 13 点のスケールで評価され、validation cohort を使って内的妥当性が検証されている。

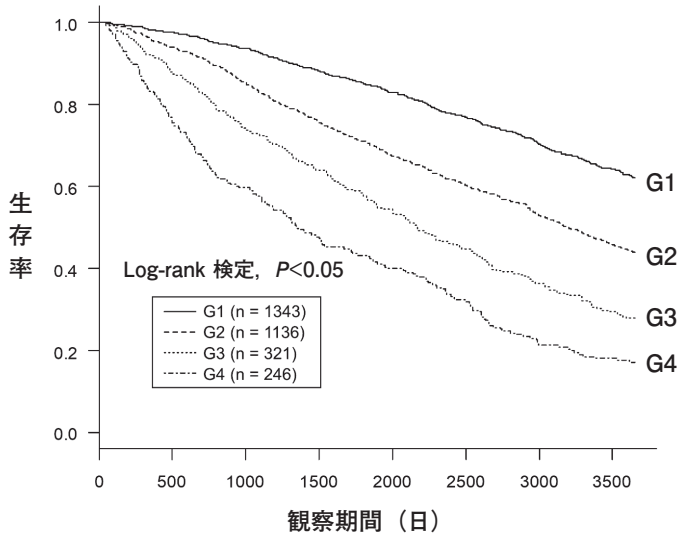
我々は、日本人維持血液透析患者の前向き観察研究である Q コホート研究の 3,046 名のデータセットを用いて、NRI-JH のスコアの 1 年予後、4 年予後、そして 10 年予後予測能も十分であることを示し報告した¹⁸⁾ (図 3)。NRI-JH は、各施設で毎月測定する採血結果などから簡便に計算できるため、維持透析患者の栄養状態を定期的に評価し、治療介入の必要性やその効果判定に用いることができ、その有用性が期待できる。

また、protein-energy-wasting (PEW) という概念が、CKD/透析患者の栄養障害を指す用語として International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) から 2008 年に提示されている⁴⁾。ISRNM は PEW の定義として以下の 4 カテゴリーを満たす病態と規定した。すなわち、

- ① 生化学マーカーの異常（血清アルブミン濃度や血清プレアルブミン濃度の低下など）
- ② 低体重、食事摂取量の低下、体重減少
- ③ 骨格筋量の低下
- ④ 蛋白やエネルギー摂取量の低下

である。これらの PEW の基準に照らして作成した簡易スコアがいくつか提唱されている。

Moreau-Gaudry らは、血清クレアチニン濃度、血清アルブミン濃度、標準化蛋白異化率 (nPCR), BMI を各カテゴリーの指標として選択し、それぞれのカットオフ値を設け、0~4 点の総スコアで維持透析患者を格付けし、総スコアの高い患者は総死亡率が高いことを示した¹⁹⁾。また、筆者らは、日本人の体格に合わせて前出のカットオフ値を一部変更し (図 4)、日本人維持透析患者 144 名の生命予後との関連を検討した。そして、Moreau-Gaudry らの報告と同様、PEW のスコアが高い患者で予後が悪いことを報告した²⁰⁾。これらの PEW の簡易スコアは、PEW の一面しか表現で



NRI-JH スコア算定表			
BMI	低値	≤20 kg/m ²	3点
アルブミン	低値	若年 <3.7 g/dL 高齢 <3.5 g/dL	4点
総コレステロール	低値	<130 mg/dL	1点
	高値	≥220 mg/dL	2点
クレアチニン	低値	若年男性 <11.6 mg/dL 高齢男性 <9.7 mg/dL 若年女性 <9.7 mg/dL 高齢女性 <8.0 mg/dL	4点

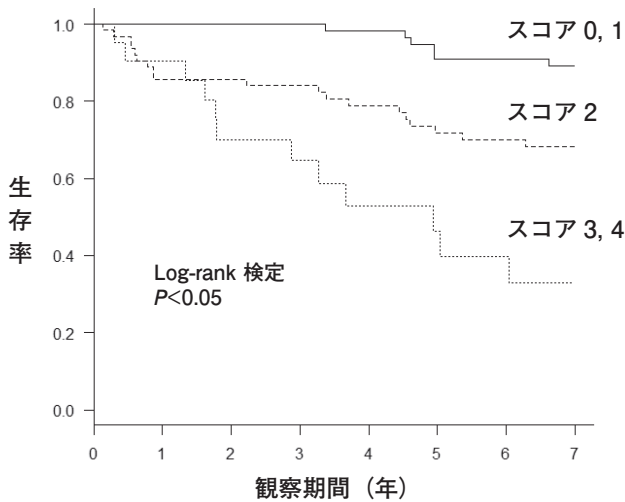
※ 若年は 65 歳未満，高齢は 65 歳以上
 ※ 血清アルブミンは BCG 改良法の場合

G1, NRI-JH 0-3 点 (n=1,343)
 G2, NRI-JH 4-7 点 (n=1,136)
 G3, NRI-JH 8-10 点 (n=321)
 G4, NRI-JH 11-13 点 (n=246)

図3 NRI-JH スコアと生命予後の関係

NRI-JH のスコアが高い維持血液透析患者は、栄養状態が悪いために生存率が相対的に低いことが Kaplan-Meier 曲線によって示される。

BMI : body mass index, NRI-JH : nutritional risk index for Japanese hemodialysis patients (文献 18 より)



簡易 PEW スコア算定表	
変数	スコア
血清アルブミン濃度 (g/dL)	
≥3.8	0
<3.8	1
血清クレアチニン/体表面積 (μmol/L/m ²)	
≥500	0
<500	1
BMI (kg/m ²)	
≥18.5	0
<18.5	1
nPCR (g/kg/day)	
>0.8	0
<0.8	1
総スコア	0-4

図4 簡易 PEW スコアと生命予後の関係

簡易 PEW スコアが高い維持血液透析患者は、栄養状態が悪いために生存率が相対的に低いことが Kaplan-Meier 曲線によって示される。

BMI : body mass index, nPCR : normalized protein catabolic rate, PEW : protein-energy wasting (文献 20 より引用)

きていないものの、栄養状態の悪い患者を選別するうえで簡便であり、透析スタッフが活用しやすいと考えられる。

上記以外にも geriatric nutritional risk index (GNRI) や creatinine index などの複数の検査値を用いた栄養状態の複合指標が報告されているが、これらは連続変

量である。臨床の現場においては、連続変量よりも半定量的なスコアのほうがより直感的で使いやすく、スクリーニングには適しているとの考え方もある^{21, 22)}。特定の検査方法に固執せず、様々な角度から栄養状態を繰り返し評価し、治療介入の必要性や効果判定を総合的に行うことが堅実である。

5 CKD-MBD が炎症と栄養障害を起こす機序について

近年、CKD-MBD が炎症や栄養障害と直接関係することが基礎実験や臨床研究の結果から実証されつつある。まず、臨床研究では、CKD-MBD の重要な血清マーカーとしての位置づけを獲得した FGF23 が血清炎症性サイトカインと関連することが報告された。

Munoz-Mendoza らは、維持透析患者 3,879 名を対象に血清 C 反応性蛋白と interleukin-6 の濃度を測定し、血清 FGF23 濃度との関連を横断研究で検討した。血清炎症性サイトカイン濃度の上昇に対するオッズ比は、血清 FGF23 濃度で患者を 4 分位にわけた場合、第 1 四分位の患者に比べて、第 4 四分位の患者は統計学的に有意にオッズ比が高いことを報告している²³⁾。その後、培養肝細胞である HEPG2 細胞を用いた実験系において、FGF23 が肝細胞に直接作用して炎症性サイトカインの産生を促すことが基礎実験で報告された。

Singh らは、HEPG2 細胞という不死化した培養肝細胞を使用し、エンドトキシンを細胞に負荷して炎症反応を惹起した²⁴⁾。この系に FGF23 を追加で添加すると、HEPG2 細胞による炎症性サイトカインの合成が促進された。興味深いことに、この FGF23 による炎症性サイトカインの上昇は、線維芽細胞増殖因子受容体 (fibroblast growth factor receptor; FGFR) を欠損した HEPG2 細胞では消失しており、肝細胞における FGF23-FGFR シグナリングが炎症性サイトカインの産生に重要であることが示された。また、骨芽細胞における FGF23 の分泌・合成は、炎症の中核をなす nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) によって発現が正に制御されていることも示されている²⁵⁾。すなわち、FGF23 は炎症反応によって上昇するとともに、上昇した FGF23 が肝臓において炎症性サイトカイン産生を刺激するという悪循環が形成されることになる。

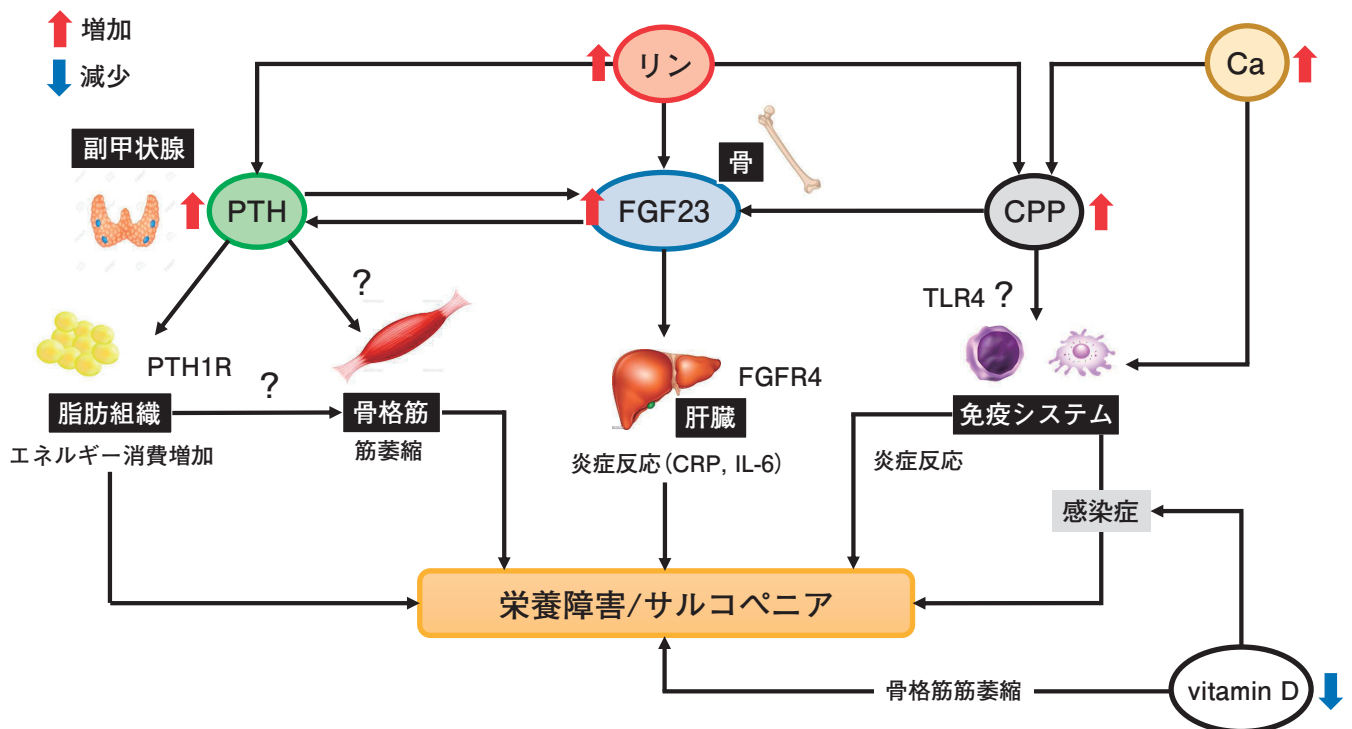


図5 CKD-MBD による慢性炎症, サルコペニア, 栄養障害

CKD-MBD はリンの相対的過負荷に端を発し、血中 PTH, FGF23, CPP の増加を介して骨格筋萎縮、脂肪組織におけるエネルギー消費亢進、肝臓における炎症誘導、免疫システムの低下に伴う感染症リスクの増大などを引き起こし、最終的に栄養障害やサルコペニアを引き起こすことが想定されている。さらに、この一連の病態には、高 Ca 血症や活性型ビタミン D の産生低下も密接に関与していることが推測されている。

CKD-MBD : chronic kidney disease-mineral and bone disorder, Ca : calcium, CPPs : calciprotein particles, CRP : C-reactive protein, FGF23 : fibroblast growth factor 23, IL-6 : interleukin-6, PTH : parathyroid hormone, PTH1R : PTH receptor 1, TLR4 : toll-like receptor 4

(著者作成)

Glosse らは、FGF23 がエネルギー代謝と連動している可能性について基礎実験で報告している。血清 FGF23 濃度は、wild-type マウスと比較して、adenosine monophosphate (AMP)-activated kinase のノックアウトマウスで高値を示した²⁶⁾。AMP-activated kinase はエネルギーセンサーとして作動しており、FGF23 の産生がエネルギー代謝によって制御されていることを示している。さらに他の実験においても、カロリー制限をしたラットは血中 FGF23 濃度が低下し、高カロリー餌を給餌したラットの血中 FGF23 濃度は上昇していた²⁷⁾。さらに、mammalian target of rapamycin (mTOR) の阻害薬である rapamycin を投与すると、高カロリー餌を給餌したマウスの血中 FGF23 濃度の上昇が抑制された。これらのことは、CKD-MBD で重要な FGF23 の分泌・合成がエネルギー代謝と密接に関連していることを示しており、今後 FGF23 をどのように管理すれば、CKD 患者のエネルギー代謝にとってメリットがあるのか、さらなる検証が待たれる。

また、Kir らは、CKD マウスを用いた基礎実験において、持続的に上昇した血清 PTH が PTH receptor 1 (PTH1R) を介して、白色脂肪細胞を褐色脂肪細胞に変化させ、エネルギー消費量を増加させること、PTH1R を介した未知の機序によって骨格筋量が減少することも報告した²⁸⁾。この基礎実験の結果は、最近、駒場らの DOPPS 研究のデータセットを用いた研究によって実証された。すなわち、維持血液透析患者を対象に血清 PTH 濃度と体重減少との関連を縦断的に解析し、血清 PTH 濃度が高い患者で体重減少の程度が大きいことが示された²⁹⁾。これらの結果は、CKD に伴う血清 PTH 濃度の持続的な上昇が、CKD 患者の栄養障害の一因になっている事実を突き止めた非常にインパクトのある研究と考えられる。

以上の議論により、CKD-MBD が慢性炎症、栄養障害、サルコペニア発症の重要な背景病態であることが示唆される (図 5)。

6 MICS を意識した CKD-MBD 診療の方向性

上述の論証により、CKD-MBD と慢性炎症/栄養障害の密接不可分な関係が明らかになった。それぞれの病態を個別に治療することも可能であるが、病態上の緊密な結合を意識した治療戦略も可能であろう。例えば、血清リン濃度の管理においては、リン吸着薬を積

極的に使っていくことも重要である。実際、リン吸着薬の使用は生命予後や感染症に関連した死亡リスクを低減したとする報告が複数ある。このリン吸着薬による好ましい効果は、タンパク質摂取制限によるリン摂取制限とは異なって、リン吸着薬を用いることでタンパク質摂取量を低下させることなく食事によるリン負荷量を低減できたためだと推測されている。また、我々が行った Q コホート研究の観察研究結果に基づけば、タンパク質摂取量が少ないと、骨折リスクが高値であることをも示されており、骨折予防の観点からもリン吸着薬の使用が推奨される³⁰⁾。

さらに、感染症死亡と栄養状態は密接な関係があり、感染症死亡が死因の第 2 位を占めている現状を考慮すれば、感染症を発症しないような透析患者管理が重要である。我々は観察研究によって、血清カルシウム濃度と血清アルカリホスファターゼ濃度が高い患者において感染症死亡リスクが高いことを報告した。すなわち、血清カルシウム濃度が高くないような、また骨代謝の亢進によって血清 ALP 濃度が高くないような CKD-MBD 治療が必要で、そのためには、PTH 濃度の管理方法として、calcimimetics の使用を推奨し、またリン吸着薬としてはカルシウム非含有薬の使用が望ましいと考えられる。ビタミン D 受容体作動薬は calcimimetics の到来により、またその血清カルシウム濃度上昇作用のために近年は活躍の場が制限されている。しかし免疫機能を賦活化し、がん免疫の強化や、維持透析患者においては感染症死亡リスクを低下させる可能性も指摘されており、血清カルシウム濃度と血清リン濃度を適切に管理しつつ VDRA を使用することにより、透析患者の感染症死亡リスクを低減できるかもしれない。

おわりに

CKD-MBD を取り巻く現在の潮流と今後の展望、さらには CKD-MBD による炎症と栄養障害、さらにはサルコペニアに関する最近の知見を紹介した。CKD-MBD と炎症/栄養障害/サルコペニアは CKD/透析患者の非常に重要な合併症であり、これらの合併症の密接なつながりを念頭に双方の病態を現在使用可能な薬剤を駆使して治療することが、透析患者の ADL と QOL を改善し、ひいては健康寿命の延伸につながると信じて、本稿を終えたい。

利益相反自己申告：申告すべきことなし

文 献

- 1) Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, et al. : Fibroblast growth factor 23 and Klotho : physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol* 2013; 75 : 503-533.
- 2) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; (Suppl 113) : S1-130.
- 3) Richter B, Faul C : FGF23 Actions on Target Tissues-With and Without Klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9 : 189.
- 4) Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. : A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73 : 391-398.
- 5) Jahn-Dechent W, Büscher A, Köppert S, et al. : Mud in the blood: the role of protein-mineral complexes and extracellular vesicles in biomineralisation and calcification. *J Struct Biol* 2020; 212 : 107577.
- 6) Akiyama K, Kimura T, Shiizaki K : Biological and Clinical Effects of Calciprotein Particles on Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Int J Endocrinol* 2018; 2018 : 5282389.
- 7) Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al. : Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 : 339-348.
- 8) Sakaguchi Y, Iwatani H, Hamano T, et al. : Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88 : 833-842.
- 9) Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. : Optimal Phosphate Control Related to Coronary Artery Calcification in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32 : 723-735.
- 10) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group : KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; 7(Suppl (2011)) : 1-59.
- 11) Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. : Effect of Treating Hyperphosphatemia With Lanthanum Carbonate vs Calcium Carbonate on Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis : The LANDMARK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325 : 1946-1954.
- 12) Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, et al. : Effects of Denosumab and Alendronate on Bone Health and Vascular Function in Hemodialysis Patients : A Randomized, Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2019; 34 : 1014-1024.
- 13) Pergola PE, Rosenbaum DP, Yang Y, et al. : A Randomized Trial of Tenapanor and Phosphate Binders as a Dual-Mechanism Treatment for Hyperphosphatemia in Patients on Maintenance Dialysis (AMPLIFY). *J Am Soc Nephrol* 2021; 32 : 1465-1473.
- 14) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, et al. : Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55 : 1899-1911.
- 15) Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. : Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients : causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 : 864-881.
- 16) Patel HP, Syddall HE, Jameson K, et al. : Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition : findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing* 2013; 42 : 378-384.
- 17) Kanda E, Kato A, Masakane I, et al. : A new nutritional risk index for predicting mortality in hemodialysis patients : Nationwide cohort study. *PLoS One* 2019; 14 : e0214524.
- 18) Shimamoto S, Yamada S, Hiyamuta H, et al. : Association of the nutritional risk index for Japanese hemodialysis patients with long term mortality : The-Q-Cohort Study. *Clin Exp Nephrol* (In press).
- 19) Moreau-Gaudry X, Jean G, et al. : A simple protein-energy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2014; 24 : 395-400.
- 20) Yamada S, Nakano T, Tsuneyoshi S, et al. : Association between modified simple protein-energy wasting (PEW) score and all-cause mortality in patients receiving maintenance hemodialysis. *Ren Rep Ther* 2020; 6 : 39.
- 21) Yamada K, Furuya R, Takita T, et al. : Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 : 106-113.
- 22) Yamada S, Taniguchi M, Tokumoto M, et al. : Modified Creatinine Index and the Risk of Bone Fracture in Patients Undergoing Hemodialysis : The Q-Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 70 : 270-280.
- 23) Munoz-Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, et al. : Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 : 1155-1162.
- 24) Singh S, Grabner A, Yanucil C, et al. : Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90 : 985-996.
- 25) Zhang B, Yan J, Umbach AT, et al. : NFκB-sensitive Orail expression in the regulation of FGF23 release. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94 : 557-566.
- 26) Vidal A, Rios R, Pineda C, et al. : Direct regulation of fibroblast growth factor 23 by energy intake through mTOR. *Sci*

- Rep 2020; 10 : 1795.
- 27) Glosse P, Feger M, Mutig K, et al. : AMP-activated kinase is a regulator of fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int* 2018; 94 : 491-501.
- 28) Kir S, Komaba H, Garcia AP, et al. : PTH/PTHrP Receptor Mediates Cachexia in Models of Kidney Failure and Cancer. *Cell Metab* 2016; 23 : 315-323.
- 29) Komaba H, Zhao J, Yamamoto S, et al. : Secondary hyperparathyroidism, weight loss, and longer term mortality in haemodialysis patients : results from the DOPPS. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (In press).
- 30) Ohnaka S, Yamada S, Tsujikawa H, et al. : Association of normalized protein catabolic rate (nPCR) with the risk of bone fracture in patients undergoing maintenance hemodialysis : The Q-Cohort Study. *Clin Nutr* 2021; 40 : 997-1004.