

CKD-MBD という新しい概念の紹介

渡邊有三

春日井市民病院内科

key words : 骨代謝異常, ミネラル代謝異常, CKD, 二次性副甲状腺機能亢進症

要 旨

2005年、二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインが日本透析医学会から発表された。このガイドラインは透析患者の骨合併症をミネラル代謝異常としてとらえ、透析患者の生命予後を改善する目的で、CKD-MBDという概念の下にまとめられたものである。本稿では、CKD-MBDがRODにとって代わった理由、CKD-MBDは何を意味するのか、わが国のガイドラインと世界のガイドラインとの違い、新しいガイドラインを使用してどのような治療対策をとるのかについて概説した。また、最近ではビタミンD治療が透析患者の生命予後改善に寄与することが報告されているし、cinacalcetという新しい治療薬も登場した。ガイドライン制定時にはあまり注目されていなかったこれらの点についても概説し、CKD-MBDに対する管理のポイントについて考察した。

はじめに

骨ミネラル代謝異常は、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者において比較的早期から見られる合併症である¹⁾。従来、この合併症は腎性骨栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) と総称され、骨生検で得られた組織所見を中心にして高回転型 (high turnover) と低回転型 (low turnover) に大別し、その中間に混合型 (mixed type) という両者の病態を併せ持つ群と、これらの変化が軽度な軽度変化型という4群に分類してきた²⁾ (表1)。しかし、RODという病態の中には、そのほかにも透析性骨減少症とも呼ばれる骨粗鬆症 (dialysis osteopenia) や異所性石灰化 (ectopic calcification), アミロイド骨関節症なども存在しており、CKD患者に伴う骨ミネラル代謝異常を十分に表現できているとはいえないという欠点がある。さらに、近年では、ビタミンDやP吸着薬として使用される炭酸Caによる高Ca血症や、高P血症に伴って発生する血管石灰化という状態

表1 RODの病型と一般的特徴

骨回転	組織所見	PTH値	Alの蓄積
1. 高回転型骨症	線維性骨炎 (OF)	著増	
2. 低回転型骨症	骨軟化症 (OM) 無形成骨症 (ABD)	正常ないし軽度増加 正常以下ないし軽度増加	++
3. 混合型骨症	(OFとOMの組織像を併せ持つ)	軽度増加ないし増加	
4. 軽度変化型		軽度増加	

OF : osteitis fibrosa, OM : osteomalacia, ABD : adynamic bone disease
PTH値は正常範囲 (10~65 pg/ml) からの変化, Al : aluminum

とミネラル代謝異常との関連が注目されるようになってきた³⁻⁵⁾。また血管石灰化は透析患者の予後にも影響をおよぼす危険性が示唆され、無形成骨 (adynamic bone) 患者では骨に行くべき Ca や P が血管に移動するのではないかとの推測から、骨-血管相関という概念も登場した⁶⁾。

このような状況を背景にして、2005年にマドリッドで開催された第2回 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) 会議の作業部会の一つである GBMI (Global Bone and Mineral Initiative) において、CKD患者に合併する Ca, P, PTH, ビタミンD代謝異常, 骨回転, 石灰化, 骨量, 骨強度の異常, 血管・軟部組織の異所性石灰化というものを包括する概念として CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder) という用語が提唱された^{5, 7)}。丁度この頃はわが国でも、アメリカの K/DOQI ガイドライン (Kidney Disease Outcome Quality Initiative)⁸⁾ に対応するわが国発の二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン作成が日本透析医学会で計画されていた頃であり、わが国のガイドラインは CKD-MBD を強く意識したものとなった。

本稿では、このような血管石灰化も含めた分類である CKD-MBD という新しい病態について概説しながら、今後の問題について私見を交えて解説したい。

1 従来の ROD 分類の問題点

ROD という概念で透析患者の骨病変を分類し、治療法を考えていく時に様々な問題点が存在する。その理由を以下に述べる。

- ① 1回の骨生検のみによって行われる分類が、病態を把握することに対し適切な指標となりうるかどうかは大きな問題である。骨生検は患者への侵襲も大きく、繰り返し実施することは困難である。また、1回の骨生検で治療効果、予後まで

の判定はできない (これは腎生検が有する問題と同様である)。

- ② ROD 分類は純粹に骨組織の評価であり、血管石灰化などは評価できない。これは、とりもなおさず骨ミネラル代謝異常すべてを包含していないということになる。
- ③ 近年、PTH の高値、血清 Ca 濃度の高値が透析患者の死亡の危険度に影響するといわれている。一方、血清 P 濃度は高くても低くても生命予後に影響することが知られている⁹⁾。P や Ca がどのような機序で CKD 患者の心血管病変に関与するのか、本当に生命予後決定因子であるかどうか、まだ結論はついていないが、このような現況では、単に組織病変のみで評価するのではなく、血液生化学検査なども勘案した総合的な評価が必要である。

以上の観点から CKD-MBD という概念が発生したのである。

2 CKD-MBD 分類の基本的特徴

CKD に伴う骨ミネラル代謝異常を臨床的、生化学的、レントゲン変化、画像診断、骨生検などを含めてより広範な臨床的概念として CKD-MBD を分類するという観点から、CKD-MBD は CKD に伴う骨ミネラル代謝異常を示す全身性疾患で、以下の内一つ以上を含むものと定義された。

- ① 生化学的異常 (laboratory abnormalities; L) : Ca, P, PTH, ビタミン D 代謝の異常
- ② 骨病変 (bone disease; B) : 骨回転, 石灰化, 骨量, 骨強度の異常
- ③ 石灰化 (calcification; C) : 血管またはほかの軟部組織の石灰化

上記の所見により、L 群、LB 群、LC 群、LBC 群という 4 群に分類された (表 2)。今後の課題として

表 2 CKD-MBD の分類

形式	検査値異常 (L)	骨病変 (B)	軟部組織石灰化 (C)
L	+	-	-
LB	+	+	-
LC	+	-	+
LBC	+	+	+

L: 検査値異常が主体 (Ca, P, PTH, ALP やビタミン D など)

B: 骨代謝異常 (骨回転, 石灰化, 骨体積, 骨の成長, 骨の強度など)

C: 血管石灰化などの異所性石灰化

は、石灰化などの画像診断結果も包含した新しい分類が、本当に生命予後判定の有用な指標となりうるかどうか検証していく必要がある。

3 各国のCKD-MBDガイドラインの比較

1) Stage 5 (GFR<15 ml/min, 透析療法含む)

わが国では、2005年、日本透析医学会から二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインが発表された¹⁰⁾。このガイドラインは「患者の生命予後を良好に保つことを基本目標とし、血清P値、Ca値が管理されているという前提で、PTH値を管理していく」という方針に基づいて作成された。

世界のガイドラインとの比較を行うために表3に諸国のガイドラインを示した。また、これらのガイドラインのいくつかについて、文末にURLを掲載した。欧州では血清P値を厳しく制限している。

わが国のガイドラインでは、透析医学会の統計調査により4~6 mg/dl程度が最も死亡危険率が低かったという事実に基づき、3.5~6.0 mg/dlという値を採用した。Ca値については、欧州やCARI (Caring for Australians with Renal Impairment) が若干高めに設定されている。わが国では、ガイドライン作成にあたり、あまり実態とかけ離れた目標を設定しても臨床現場に混乱を招くという観点から、Caに関しても8.4~10.0 mg/dlとされた。なお、Ca負荷が生命予後に悪影響を与える危険性を考慮し、炭酸Caの投与量

は3 g/dayまでに制限された。PTH値に関しては、最も議論が分かれたところであるが、K/DOQIの値よりも低めに設定された。PTH値と生命予後の観点では、PTH値が高いほど心血管死が多いことが、わが国の統計調査でも示されているので、今後目標値が変更される可能性もある。

2) Stage 4 (GFR 15~29 ml/min)

わが国では保存期のガイドラインについては未だ設定されていない。欧米のガイドラインを表4に示す。この時期において欧州では血清Ca値を若干高めに設定している。米国は低めを推奨しており意見の分かれるところである。また、この時期での血清25(OH)D₃濃度の測定と、不足時には補充することを推奨している。CKD患者における25(OH)D₃低下については最近注目されているが^{11~13)}、蛋白制限による食品構成の問題や低栄養状態の関与も考えられ、今後の検討が重要である。

3) Stage 3 (GFR 30~59 ml/min)

欧州では、この時期から若干高めのCaとPTH値を設定している。現実問題としては、この時期においては腎臓にまだ代償能力があるので、CaやPに関して異常値が観察されることは稀である。しかしながら、この時期において血清1,25(OH)₂D₃濃度の低下やPTH値の軽度上昇はすでに始まっている¹⁾。このよ

表3 世界のガイドライン/CKD-MBD (stage 5)

出典	年	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Ca×P 積	PTH (ng/ml)
CARI	2000	8.8~10.4	<6.8	<71.9	上限の2~3倍
Europe	2001	8.8~11.0	2.5~4.6	なし	85~170
EBPG	2002	なし	2.5~5.5	<55	なし
K/DOQI	2003	<10.2	3.5~5.5	<55	150~300
		可能なら8.4~9.5			
UK	2002	8.8~10.4	なし	なし	上限の4倍以下
JSDT	2006	8.4~10.0	3.5~6.0	なし	60~180

stage 5 : GFR<15 ml/min or 透析

EBPG : European Best Practice Guideline, UK : UK-guideline, JSDT : 日本透析医学会

表4 世界のガイドライン/CKD=MBD (stage 3 & 4)

stage	出典	年	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Ca×P 積	PTH (pg/ml)
CKD-stage 3 (GFR 30~59 ml/min)	Europe	2001	8.8~11.0	2.5~4.6	なし	85~170
	K/DOQI	2003	8.4~9.5	2.7~4.6	なし	35~70
CKD-stage 4 (GFR 15~29 ml/min)	Europe	2001	8.8~11.0	2.5~4.6	なし	85~170
	K/DOQI	2003	8.4~9.5	2.7~4.6	<55	70~110

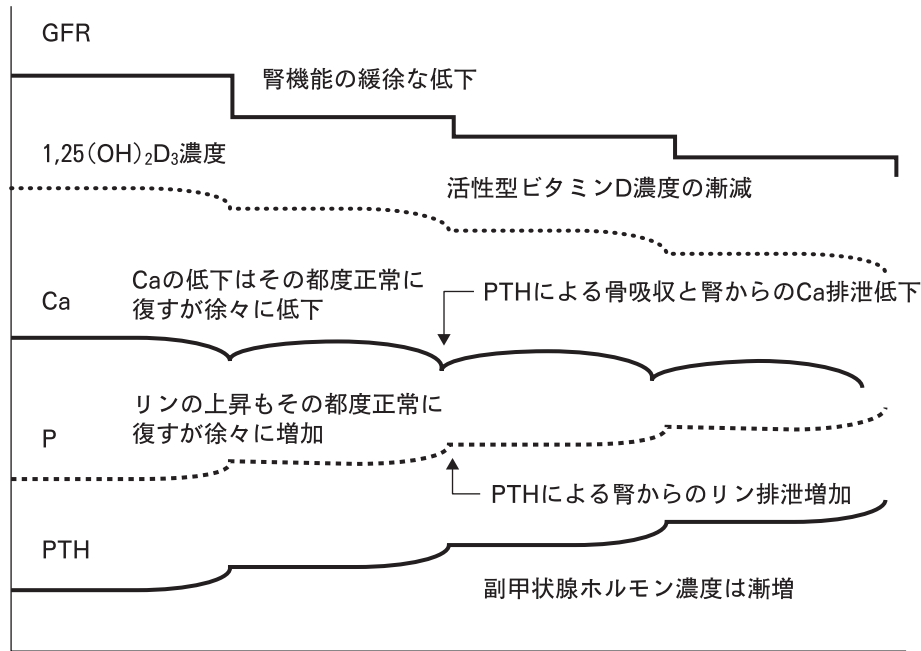


図1 ビタミンD主犯説模式図

うな事実を背景として、Bricker¹⁴⁾が当初提唱した trade-off 仮説はビタミンD主犯説に変貌しつつあるのだが、今後この時期のCKD患者に対して積極的に治療介入していくかどうかは今後の重要な課題である(図1)。

4 わが国のガイドラインの特徴と問題点

前述したように、わが国のガイドラインは血清PとCa管理が主眼であって、PTH値や骨代謝の管理を一義的に考えたものではない。また、CKDのStage 3~4の保存期患者への対応も検討されていない。しかし、臨床の現場では、内科的治療に抵抗性の二次性副甲状腺機能亢進症への対応こそが喫緊の課題なのである。ガイドラインでは、内科的治療抵抗例については、積極的な副甲状腺摘除術やPEIT治療を推奨しているが、これとて、わが国の何処の地域でもできるわけではない。さらに、二次性副甲状腺機能亢進症に罹患しやすい患者は長期透析患者であり、これらの患者は高齢者であり、関節アミロイドーシスをも合併していることが多く、全身麻酔が困難な場合もある。目標PTH値については、低PTH=無形成骨という概念が払拭されていないために、積極的な治療に関する記載ができなかったと推測されるが、今後のデータの集積を待ちたいところである。

もう一つの問題点は、P/Ca値を指標とした治療管

理図が示されたことへの誤解である。この図の中央には、血清P値もCa値も目標にあてはまっている、所謂ストライクゾーンともスウィートスポットとも呼ばれる領域がある。現在の臨床現場では、この図が一人歩きをして、「このゾーンに入っていれば安全？」と考えられてしまう不思議な現象が起こっている。また、ビタミンDなどの治療は考慮されず、炭酸CaとP吸着薬のみでもこのゾーン内で管理されていれば良いという風潮もある。しかし、これは大きな誤解である。活性型ビタミンDなど本来不足しているものを補充することが内科治療の基本であって、ビタミンD治療などに伴ってPやCa値に異常値が出現した時の対応を示した図であることが忘れられているような印象がある。低PTH値は悪であるという概念から、低Ca濃度透析液を積極的に使用し、二次性副甲状腺機能亢進症の悪化を促進した轍は踏まないようにすべきであるというのが筆者の持論である。

最後の問題点は、このガイドライン作成時には、cinacalcet(レグパラ®)がまだ市販されていなかったということである。本薬剤は従来のビタミンD製剤などと異なり、血清P、Ca値を低下させながらPTH値を抑制することができる画期的な薬剤である。本剤による治療効果は内科的副甲状腺摘除術(medical parathyroidectomy)ともいえるほど劇的であり、投与を中止することによってPTH分泌は回復するの

で、可逆的副甲状腺摘除術 (reversible parathyroidectomy) ともいえる。今後わが国での使用経験が蓄積された際には、ガイドラインの大幅な手直しが必要になってくると予想される。

5 ビタミンDなどによる治療の再検討

ガイドライン作成時には、高Ca血症や高P血症が発生する元凶として考えられていたビタミンD関連製剤であるが、最近では心血管死などを軽減する可能性のある薬剤として見直される傾向がある。

わが国からはShojiら¹⁵⁾が、活性型ビタミンD製剤である1α(OH)D₃製剤を服用していた透析患者群のほうが心血管死が少ないということを報告した。同様の研究は表5に示すように多く報告されているが、ほ

とんどがビタミンD治療の有用性を認めている^{4, 16~18)}。生命予後に対する有用性は、ビタミンDが持つ様々な生理効果に由来すると考えられている¹⁹⁾。また、ビタミンD治療によりPTH値が抑制されることも心血管死の減少に寄与するとも考えられる。

現在考えられているビタミンDの効果について図2に示す。なお、外国の論文では活性型ビタミンDよりも血清CaやPに影響を与えにくいビタミンDアナログ製剤の有用性を報告するものが多いことも付記しておく。

まとめ

わが国の慢性透析療法の現況で報告されたように、PTH値が高いほど死亡に対する危険度が上昇するし、

表5 ビタミンD治療の功罪に関する観察研究

研究者名	症例数	比較	結果
Shoji et al.	242	経口ビタミンD群と非投与群	D群で心血管死抑制
Teng et al.	51,037	あらゆるビタミンD群と非投与群	D群で全死亡の20%低下
Melamed et al.	1,007	活性型ビタミンDと非投与群	D群で全死亡が低下
Kalanth-Zadeh et al.	58,058	paricalcitol群と非投与群	時間因子も加えP群で全死亡が低下
Tentori et al.	7,731	あらゆるビタミンD群と非投与群	D群で全死亡が低下

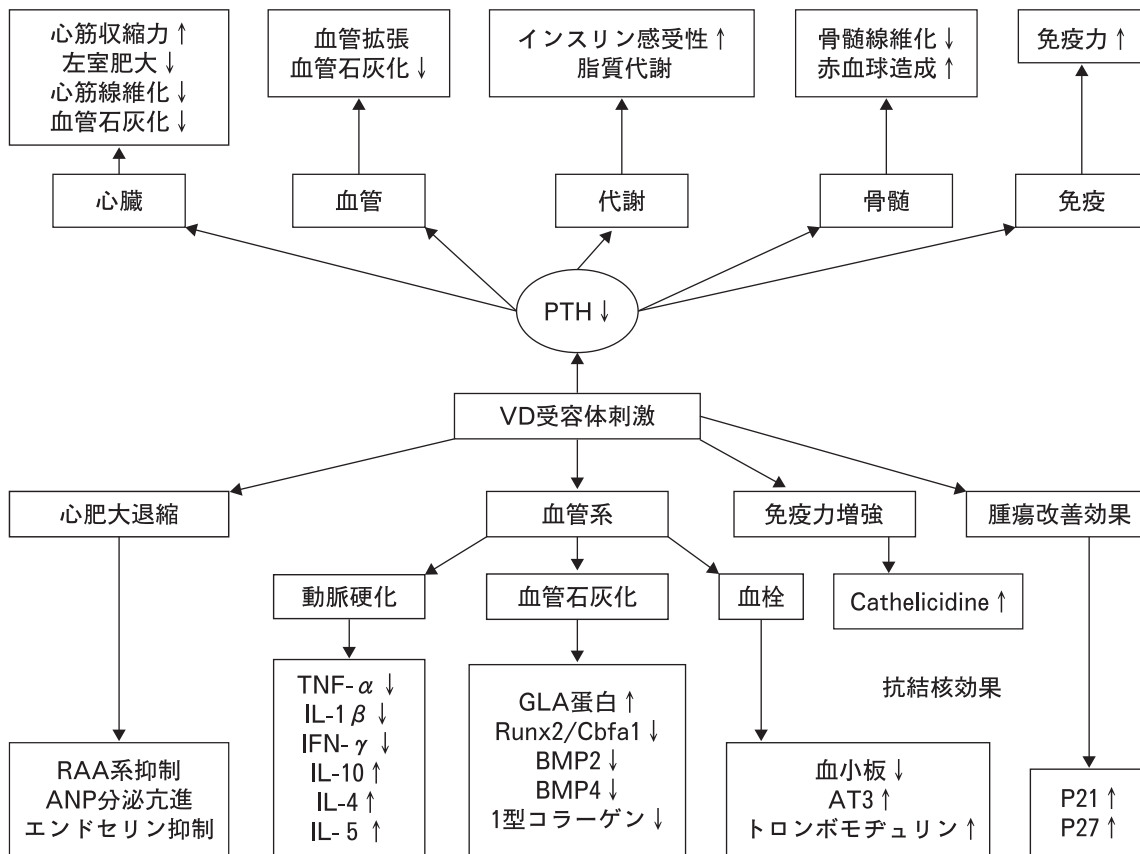


図2 ビタミンDの薬理効果 (文献19より改変)

2007 年末の検討では大腿骨骨折の既往を有する者ほど PTH 値が高い傾向と、PTX や PEIT の既往を持つ者が多いことが判明した²⁰⁾。低栄養、低 P、低 PTH である患者でも骨折が多いが、この患者たちは malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) 症候群の状態にある一群と推測される。このような患者では蛋白質摂取が少なく P もあまり摂取されないため、PTH 値は低い傾向がある。このような特殊例を主体にして治療対策を講ずるのではなく、比較的若くて長期透析が必要な新規導入患者への対応を主体とすることが重要と筆者は考えている。この目的を果たすには、貧血に対してエリスロポエチンを補充すると同様に、透析患者で枯渇している活性型ビタミン D を補充していくという姿勢を基本として CKD-MBD について再検討していく必要がある。

参考 URL

- a) CARI : <http://www.cari.org.au/>
- b) EBPG : <http://www.educational.org/guidelines.asp>
- c) UK-guideline : <http://www.renal.org/Standards/standards.htm>
- d) K/DOQI : <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm>

文 献

- 1) Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. : Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*, 71; 31-38, 2007.
- 2) Hruska KA, Teitelbaum SL : Renal osteodystrophy. *N Engl J Med*, 333; 166-174, 1995.
- 3) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15; 2208-2218, 2004.
- 4) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*, 70; 771-780, 2006.
- 5) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 69; 1945-1953, 2006.

- 6) Malluche HH, Monier-Faugere MC : Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int*, 38(suppl); S62-S67, 1992.
- 7) Levy AS, Eckhardt KU, Tsukamoto Y, et al. : Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 67; 2089-2100, 2005.
- 8) Massry S : K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis*, 42(suppl 3); S1-S201, 2003.
- 9) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2004 年 12 月 31 日現在, 日本透析医学会, 2005.
- 10) 日本透析医学会 : 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. *透析会誌*, 39; 1435-1455, 2006.
- 11) Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, et al. : Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 67; 876-881, 1988.
- 12) Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, et al. : 25-Hydroxyvitamin D(3) suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int*, 70; 654-659, 2006.
- 13) Zisman AL, Hristova M, Ho LT, et al. : Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*, 27; 36-43, 2007.
- 14) Bricker NS, Klahr S, Lubowitz H, et al. : The pathophysiology of renal insufficiency. On the functional transformations in the residual nephrons with advancing disease. *Pediatr Clin North Am*, 18; 595-611, 1971.
- 15) Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. : Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 179-184, 2004.
- 16) Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. : Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol*, 16; 1115-1125, 2005.
- 17) Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. : Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*, 70; 1858-1865, 2006.
- 18) Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, et al. : Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients. A longitudinal study. *Kidney Int*, 70; 351-357, 2006.
- 19) Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K : Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 73; 1355-1363, 2008.
- 20) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2007 年 12 月 31 日現在, 日本透析医学会, 2008.