［透析医療における Current Topics 2009］

CKD-MBD の新たな治療戦略

山鳥真理　駒場大峰　深川雅史
神戸大学医学部附属病院腎臓内科腎・血液浄化センター

key words：CKD-MBD，二次性副甲状腺機能亢進症，活性型ビタミン D，シナカルセト塩酸塩，炭酸ランタン

要　旨

透析患者のミネラル代謝異常が骨病変だけでなく，生命予後に深く関っていることが明らかとなり，CKD-MBD という新たな概念の登場とともに，わが国においても独自のガイドラインが発表された．さらにその後，シナカルセト塩酸塩や炭酸ランタンなどの新たな薬剤も使用可能となり，CKD-MBD 領域の治療は大きな変換点を迎えている．今後，このような治療の変化が，心血管疾患や生命予後といったアウトカムに与える影響について検証していく必要がある．

1　はじめに

カルシウム（Ca），リン（P），副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone；PTH）の異常に伴う骨病変，血管石灰化は，長期透析患者において最も頻度が高く，深刻な合併症の一つである．

2006 年に日本透析医学会（Japanese Society for Dialysis Therapy；JSDT）による「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（JSDT ガイドライン）」が発表されてから，頻繁にルーチン検査値の目標値達成率が論議されるようになった．このことは，日常的に行われている検査の情報が有効に使われるようになったという意味で，画期的な進歩といえる．さらに最近では，シナカルセト塩酸塩や炭酸ランタンなど，目標達成に有用な薬剤が使用可能になってきており，ますます管理が容易になることが期待されている．

しかし，ここでわれわれは「腎性骨異栄養症（renal osteodystrophy；ROD）」という用語が「慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常（chronic kidney disease-mineral and bone disorder；CKD-MBD）」に変わった理由を思い起こす必要がある．われわれが目標とすべきは，検査値の改善だけでなく，心血管イベント，骨折，生命予後というハードエンドポイントの改善である．われわれは，そのために何をすべきかを考える時にきている．

本稿では CKD-MBD の概念，JSDT ガイドラインのエッセンス，そして最近登場した新たな治療薬を紹介し，透析患者のアウトカムを改善するための課題に関して考察を加える．

2　CKD-MBD という新しい概念

腎臓は，骨・副甲状腺・腸管と密接な関係をもって，Ca，P のバランスを保持している．腎臓は P 排泄やビタミン D 活性化の場であるため，CKD 患者では P 蓄積，低 Ca 血症，活性型ビタミン D 欠乏などの異常を生じる．これらが適切に補正されなかった場合，PTH 分泌が刺激され，二次性副甲状腺機能亢進症を呈し[1)]，高回転骨病変（線維性骨炎）を生ずる．また逆に，PTH 分泌を抑制するために過剰な Ca 製剤や活性型ビタミン D 製剤が投与された場合は，低回転骨

New strategies for the treatment of CKD-MBD
Division of Nephrology and Kidney Center, Kobe University School of Medicine
Mari Yamadori
Hirotaka Komaba
Masafumi Fukagawa

病変（無形成骨）を生じる場合もある[2]．

このような腎機能低下に伴う代謝異常は，最近まで主に骨病変に着目されてきたが，近年，これらの代謝異常が血管を含む全身の石灰化を介して，生命予後により大きく関与していることが明らかとなった[3]．その結果，新たに全身性疾患としてCKD-MBDという概念が提唱され，その管理も生命予後をアウトカムとして行われるようになった[4]．

3 わが国のガイドラインの運用と今後の課題

CKD-MBDへのパラダイムシフトを受け，生命予後を重視する観点から，わが国においてもJSDTガイドラインが発表された．本ガイドラインは，透析医療に従事している医師およびスタッフが日常診療の現場で使いやすいように，可能な限りシンプルに構成されている．ガイドラインを使用するにあたっては，以下のようなポリシーが重要視されている[5]．

① ルーチン検査の結果をきちんと解釈する．
② 血清P，Ca値の管理をすべてに優先する．
③ これが達成されている場合にかぎって，PTHを適切に調節する．
④ 内科的治療に反応しない重篤な副甲状腺機能亢進症は，早期にインターベンションを検討する．

ガイドラインでは，アウトカムに与える影響は血清P値，血清Ca値，intact PTH値の順で寄与度が高いため[6]，コントロールの優先度もこの順とするとされた．血清P値の目標値は3.5～6.0 mg/dL，補正Ca値（補正Ca値は，血清アルブミン値＜4.0 g/dLの患者の場合のみ血清Ca（mg/dL）＋（4－血清アルブミン値）で算出する）の目標値は8.4～10.0 mg/dLとされている[5]．

血清P，Ca値の治療指針に関しては，それぞれ管理目標値と比較して，①低い，②コントロールされている，③高い，の組み合わせに基づく治療指針が作成された．P吸着薬の使用に関しては，血管石灰化を防ぐ観点から，炭酸カルシウム投与量は3 g/日までに制限し，特に高Ca血症を認める場合は，炭酸カルシウムから塩酸セベラマーに切り替えることが推奨されている．

二次性副甲状腺機能亢進症の治療は，前提として血清P，Ca値の管理が達成されている必要がある．その目標値は，骨代謝よりも生命予後を重視し，60～180 pg/mLとされた[5]．活性型ビタミンD製剤は有効な治療法であるが[1]，血清P，Ca値を上昇させるため，治療抵抗性を示す症例では，早期に副甲状腺インターベンションを検討することが明記された．特に超音波検査で測定した推定体積（π/6×長径×短径×厚み）500 mm^3以上，または長径1 cm以上の腫大腺は，結節性過形成の可能性が高く，経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection therapy；PEIT），副甲状腺摘除術（parathyroidectomy；PTx）の重要な因子となる[7]．PEITは1腺のみ腫大しており，穿刺可能な部位に副甲状腺が存在する場合に長期的な管理が期待されるが[8]，2腺以上腫大している症例ではPTxを選択すべきとされた．

しかし，本ガイドライン発表後，血清Ca，P値を上昇させることなくPTH分泌を直接的に抑えるシナカルセト塩酸塩や，新たなP吸着薬である炭酸ランタンが登場し，わが国においても臨床応用が始まっている．これらの治療薬によりCKD-MBDの治療はまさに大きな変換点を迎えており，JSDTガイドラインもこれらを踏まえて更新していく必要がある．またKDIGO（Kidney Disease：Improving Global Outcomes）の主導により，国際ガイドラインが発表される予定にあり，わが国のガイドラインのローカルな運用の仕方も明確にしていく必要がある．

4 アウトカムからみた従来のP吸着薬と新たなP吸着薬

高P血症の治療は，従来炭酸カルシウムと塩酸セベラマーが中心的役割を果たしてきた．特に炭酸カルシウムはコストパフォーマンスに優れ，P吸着効果も大きいため，現在でも高P血症の治療の大きなウェイトを占めている．しかし炭酸カルシウムは生体へのCa負荷となることから，血管石灰化の進行が危惧され，JSDTガイドラインでも，その使用は3 g/日までに制限されている[5]．

ここで問題となるのは，心血管合併症や生命予後といったアウトカムに与える影響に差があるかどうかである．Chertowらは，200例の維持透析患者において，Ca含有P吸着薬投与群と塩酸セベラマー投与群の冠動脈および胸部大動脈の石灰化を比較し，塩酸セベラマーが血管石灰化の進行を抑制したことを示した[9]．また，Blockらは，新規透析導入患者においても，塩

酸セベラマーが血管石灰化の進行を抑制することを示した[10]．さらに Block らは同じデータベースを用いて生命予後に与える影響を解析し，塩酸セベラマー投与群の生命予後が有意に良好であることを示した[11]．しかし本研究は先の研究の副次エンドポイントを解析したものであり，症例数も不十分であることから，結果は暫定的に捉える必要がある．一方，より大規模に維持透析患者の生命予後に与える影響を解析した DCOR 研究では，65 歳以上の高齢者を除いては，炭酸カルシウム群と塩酸セベラマー群の生命予後に有意な違いはなかった[12]．

このように，炭酸カルシウムと塩酸セベラマーの優位性は未だ議論のあるところである．日本人は塩酸セベラマーに対して，便秘などの副作用が出現する頻度が高いという事実もあり，実際には，高 Ca 血症がない限り，コストパフォーマンスに優れ，P 吸着効果も大きい炭酸カルシウムが選択され，それでも高 P 血症の管理が十分でない場合に塩酸セベラマーを加えることが多いように思われる．このような治療方針がはたして妥当か，今後検証する必要がある．

このような状況で，わが国においても新たに炭酸ランタンが使用可能となった．炭酸ランタンは，食事由来の P と腸管内で結合することにより，リン酸ランタンとして糞便中に排泄される．体内にはきわめて微量しか吸収されず（吸収率 0.00003％），主に胆汁から排泄される[13]．わが国の臨床試験では，炭酸カルシウム群と比較してランタン投与群の P 低下作用はほぼ同等で，かつ Ca は上昇させないことが示されている[14]．今後さらなる臨床研究により，炭酸ランタンによる治療が炭酸カルシウムと比較して，血管石灰化，心血管イベント，生命予後などのリスク低減につながるか，明らかにされることが期待される．

5　二次性副甲状腺機能亢進症における シナカルセト塩酸塩の役割

シナカルセト塩酸塩は，イオン化 Ca の Ca 感受受容体に対する作用を増強することにより，PTH 分泌を直接的に抑制する薬剤である．PTH 分泌作用とともに，血清 Ca 値，血清 P 値を下げる作用があり，従来の活性型ビタミン D 製剤を中心とする治療では抵抗性を示していたような重篤な二次性副甲状腺機能亢進症でも管理が可能となることが期待されている[15, 16]．

また最近では，活性型ビタミン D 製剤とどのように併用すべきかということにも関心が向けられている[17]．Chertow らは，シナカルセト塩酸塩が PTH だけでなく血清 Ca，P 値も低下させることに着目し，活性型ビタミン D 治療により PTH は良好にコントロールされているが，Ca×P 積 55 mg^2/dL^2 以上と高値を示す透析患者 72 名に，活性型ビタミン D 製剤を減量するとともにシナカルセト治療を開始し，Ca×P 積が低下し，K/DOQI ガイドライン達成率が大きく向上することを示した[18]．

OPTIMA study では，K/DOQI の治療指針にシナカルセトを組み合わせた独自のアルゴリズムを作成し，intact PTH が 300～800 pg/mL の二次性副甲状腺機能亢進症において，シナカルセトを治療の中心に置くことにより，活性型ビタミン D 製剤の減量が可能となるとともに，K/DOQI ガイドライン達成率も向上することが示された[19]．さらに，ACIEVE 研究により，活性型ビタミン D 製剤を順次増量して CKD-MBD の管理を行うよりも，これを低用量に固定してシナカルセト塩酸塩を追加するほうが，効果的に CKD-MBD を管理できることが示された[20]．

このように，シナカルセト塩酸塩と活性型ビタミン D の併用療法が，CKD-MBD 管理を改善することが複数の臨床試験により示されてきたが，重要なことは，このような治療指針がアウトカムを改善するかどうかである．理論的には，シナカルセト塩酸塩は PTH だけでなく，血清 Ca，P 値も低下させる作用もあることから，特に血管石灰化の進展や心血管合併症の発症を防ぐ効果が期待される．

Cunningham らは大規模臨床試験の後付け解析を行い，すでに終了した四つの大規模臨床試験のデータからシナカルセト治療群 697 名とプラセボ群 487 名を抽出し，試験期間中の副甲状腺摘出術，骨折，心血管合併症，入院，死亡のイベント発症率を解析した．その結果，シナカルセト治療群で有意に副甲状腺摘出術，骨折，心血管合併症のリスクが低減したが，入院，死亡のリスクは両群間に有意差は認められなかった[21]．しかしながら，本研究はそもそも臨床アウトカムを解析するために計画されたわけではなく，結果の解釈には注意を要する．現在，シナカルセトがアウトカムに及ぼす効果を前向きに検証する EVOLVE（evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events）

が進行中であり[22]，本研究がどのような結果を導くか，大きな注目が集められている．

6 おわりに

CKD-MBDという新たな概念の登場，JSDTガイドラインの発表，そして最近登場した新たな治療薬について概説した．これまではガイドラインの達成率や血管石灰化の抑制など，代理マーカーへの効果が主な研究対象となってきたが，これからは新しい薬剤も含めて，治療が本当にエンドポイントに有効であるかどうかを明らかにしていく必要がある．そのためには，より明確なコンセプトを持った臨床研究を戦略的に行っていく必要があろう．このような努力の積み重ねが，本当の予後の改善につながることを期待したい．

文 献

1） Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ : Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. Kidney Int, 70(suppl 102); S3-S7, 2006.

2） Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al. : Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis, 43; 558-565, 2004.

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） 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.

5） Clinical Practice Guideline for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients 2008. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 12; 514-525, 2008.

6） Nakai S, Akiba T, Kazama JJ, et al. : Effects of serum levels of calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. Ther Apher Dial, 12; 49-54, 2008.

7） Goto S, Komaba H, Fukagawa M : Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease:preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. NDT plus, 1(suppl 3); 2-8, 2008.

8） Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, et al. : Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant, 22; 522-528, 2007.

9） Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int, 62; 242-252, 2002.

10） Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. : Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. Kidney Int, 68; 1815-1824, 2005.

11） Block GA, Raggi P, Bellasi A ,et al. : Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int, 71; 438-441, 2007.

12） Suki WN; Dialysis Clinical Outcomes Revisited Investigators : Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. Kidney Int, 72; 1130-1137, 2007.

13） Veerle P, Geert J, An R, et al. : Lanthanum : A Safe Phosphate Binder. Seminars in Dialysis, 19; 195-199, 2006.

14） Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Group : Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. Clin Nephrol, 70; 404-410, 2008.

15） Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al. : Cinacalcet (KRN 1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrol Dial Transplant, 23; 328-335, 2008.

16） Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. : Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med, 350; 1516-1525, 2004.

17） Drüeke TB, Ritz E : Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. Clin J Am Soc Nephrol, 4; 234-241, 2009.

18） Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, et al. : Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. Clin J Am Soc Nephrol, 1; 305-312, 2006.

19） Messa P, Macario F, Yaqoob M, et al. : The OPTIMA study : assessing a new cinacalcet (Sensiper/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol, 3; 36-45, 2008.

20） Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, et al. : Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyper parathyroidism in dialysis patients compared with Vitamin D alone: the ACHIEVE study results. Clin J Am Soc Nephrol, 3; 1718-1725, 2008.

21） Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. : Effects of the calciumimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int, 68; 1793-1800, 2005.

22） Chertow GM, Pupim LB, Block GA, et al. : Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) : rationale and design overview. Clin J Am Soc Nephrol, 2; 2898-2905, 2007.