

# 慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常 診療ガイドライン

横山啓太郎

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words : CKD-MBD, ガイドライン, カルシウム, リン, 生命予後

## 要 旨

腎臓は骨ミネラル代謝調節の主座であり、腎機能の廃絶は必然的に骨ミネラル代謝の恒常性の破綻をもたらす。そして慢性腎臓病 (CKD) における骨ミネラル代謝の異常は、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して、生命予後にも影響を及ぼす病態として、全身性疾患として「慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD)」という概念でとらえられるようになった<sup>1-3)</sup>。CKD-MBD に関するガイドラインを読み解くうえで、CKD-MBD ガイドラインの特殊性を理解することが肝要である。腎性貧血や血圧のガイドラインは生命予後から至適ヘモグロビン値、至適血圧値を設定すればよいが、CKD-MBD では、P, Ca, PTH と三つのお互いに影響を与え合う測定値の管理目標値の設定を目指したきわめてユニークなガイドラインである。そのため、CKD-MBD に関するガイドラインに通常のアプローチを当てはめることはその運用を容易にしない。CKD-MBD に関するガイドラインにおいて治療指針を示すためには、P, Ca, PTH に優先順位をつけて管理目標値を示す必要がある。二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン (日本透析医学会 (JSDT) ガイドライン: 前ガイドライン) 作成に先行して作成された K/DOQI ガイドラインではそのようなコンセプトが明確に打ち出されていなかった。前 JSDT/2HPT ガイドライン作成時に、作成委員であった著者は明確に

P, Ca 管理を PTH 管理に優先させる方法として「9分割図」を提案した。

そして2006年に我が国において「9分割図」を取り入れた前ガイドラインが策定された。6年が経過し、2012年春にシナカルセト塩酸塩や炭酸ランタンなど新規薬剤の使用を組み込んだ新ガイドラインが策定された。2012年に改訂された新しいガイドラインでも前ガイドラインと同様に、日本透析医学会統計調査の再解析の結果を受けて、P, Ca, intact PTH の管理目標値が決定された。血清 P 値は 3.5~6.0 mg/dl, 血清補正 Ca 値は 8.4~10.0 mg/dl で前ガイドラインと変更がなかったが、血清 intact PTH 値は PTH 60~240 pg/ml と上限値が引き上げられた。

## 1 透析患者の CKD-MBD 管理における基本事項

まず、どのような測定で P, Ca, PTH を評価するかであるが、血清 Ca 濃度の評価に当たり、Payne の式<sup>4)</sup>

補正 Ca (mg/dl)

= 血清 Ca (mg/dl) + (4 - 血清アルブミン濃度)

で補正 Ca 値を計算することが妥当であるとされている。

加えて注意を要するのが、採血タイミングである。週の初回透析開始時と週半ばの結果で比較すると、食事や透析療法による除去の影響を受けて値が異なり、とくに血清 P 濃度は週の初回透析開始時の値が有意に高くなる<sup>5)</sup>。わが国では週の初回透析 (月、火曜

日) 開始時の値を用いることが圧倒的に多いことから、新ガイドラインでもその結果を用いることが妥当であるとされている。

PTH は intact PTH を主として用いるが、intact PTH には複数の測定キットが存在し、キット間の測定誤差に加えて検体の種類(血清、血漿)も影響することを理解したうえで測定値を評価することが必要である。

そのうえで、血清 P 濃度と血清 Ca 濃度の測定は最低月 1~2 回の測定が妥当であるとされている。ただし、シナカルセット塩酸塩や静注ビタミン D 製剤などの開始・中止や、投与量の変更、副甲状腺摘出術 (PTx) や副甲状腺エタノール注入療法 (PEIT) などのインターベンション施行中で、血清 P, Ca が管理目標値から著しく逸脱した場合、あるいは逸脱する危険性が高い場合には、安定するまでより頻回に測定することが望ましいとされている。

一方、iPTH の測定頻度は通常 3 カ月に 1 回測定する。ただし、管理目標値から逸脱した場合、治療の変更や高 PTH 血症に対する積極的な治療(静注活性型ビタミン D 製剤、シナカルセット塩酸塩、インターベンション)を施行中では、安定するまで月に 1 回の測定が望ましいとされている。

## 2 血清 P, Ca 濃度の管理

新ガイドラインでも P の管理目標値は 3.5~6.0 mg/dl となっている。また Ca の管理目標値は、8.4~10.0 mg/dl となっている。新ガイドラインでも生命予後をアウトカムとした血清 P, Ca 濃度を管理目標値とす

るという趣旨から、前ガイドライン<sup>3)</sup>と同様に今回も日本透析医学会の統計調査データを用いて、血清 P, Ca 濃度を設定している。2006 年末から 2009 年末まで観察しえた透析患者 128,125 名の解析を行ったが、この解析結果には time-dependent 解析、time-average 解析の結果が含まれている。time-dependent 解析や time-average 解析は観察経過中に対象が示した値をチェックし解析に組み入れることで、管理目標値を取り続けることが生命予後にどのような影響を与えるかを評価することが可能となる。今回の解析では 3 年間で 1 年毎の値の組み入れとなっている。その結果、P の管理目標値が 3.5~6.0 mg/dl となっている。また Ca の管理目標値は、8.4~10.0 mg/dl となったのである。

加えて、前ガイドラインで提示した P, Ca, PTH 目標値の妥当性を検証した結果、正 P・正 Ca 群および正 P・低 Ca 群において、死亡リスクの低下することが確認された。すなわち、血清 P, Ca 濃度を同時に管理目標値内に保つことで生命予後が改善することが示唆されている。そして P, Ca 管理を PTH 管理に優先させる方法として「9 分割図」は 2006 年ガイドラインと同様に踏襲された。

また、シナカルセット塩酸塩はおもに PTH 抑制を目的として用いられるが、同時に P, Ca も低下させる作用がある<sup>6)</sup>。ガイドラインでは血清 PTH 濃度が高い場合において、Ca もしくは P をコントロールする方法としてシナカルセット塩酸塩の投与を考慮することが望ましいとなっている。ただし、シナカルセット塩酸塩投与を開始するさいには、過度の低 Ca 血症

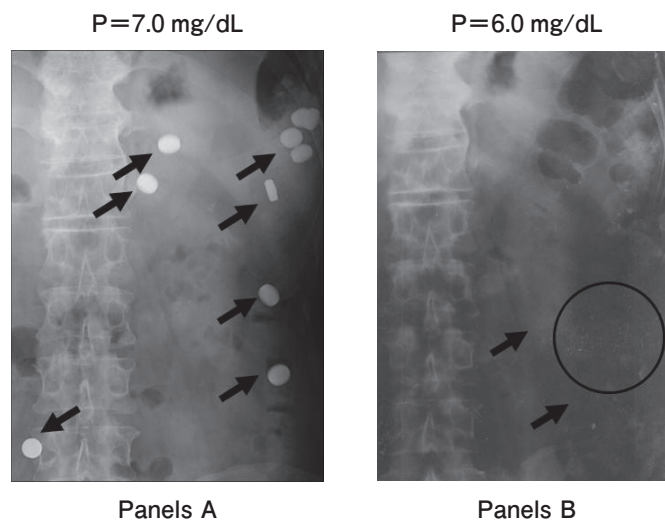


図 1 治療薬のアドヒアランス

(Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. : Kidney Int, 80; 572-586, 2011 より)

を避けるため、能書に従い血清補正 Ca 濃度は 9.0 mg/dl 以上が望ましいことが明記されている。また、シナカルセト塩酸塩は投与後 4~8 時間程度の短時間で血中 PTH や Ca 濃度が低下することから<sup>7)</sup>、検査結果の評価に当たり、ミネラル代謝に影響する服薬と採血のタイミングや服薬アドヒアランスを確認する必要がある。

検査結果の評価に当たり、ミネラル代謝に影響する服薬と採血のタイミングや服薬アドヒアランスを確認する必要がある。このアドヒアランスを示したことは新ガイドラインで重要なポイントであると思われる。著者らの経験では、炭酸ランタンを噛み砕かないで服用していた患者が、アドヒアランスを守ることにより P のコントロールが良好になった症例を経験した (図 1)。

近年、活性型ビタミン D 薬の使用が、総死亡・心血管死亡の低リスクと関連することが、透析患者を対象とした多くの観察コホート研究で示されている<sup>8~13)</sup>。活性型ビタミン D 薬については、これまでの PTH 抑制薬としてだけでなく、不足ホルモンの補充という観点からも積極的に考慮すべきであるという意見がある。しかしながら、現時点ではそのような観点からすべての症例に活性型ビタミン D 薬を治療薬として投与することを推奨するだけの十分なエビデンスはないとされ、ステートメントでそのことを推奨することはしていない。サプリメントでなく治療薬として投与する場合には、適切な投与量と副作用を評価する治験と同様の厳しいハードルを越える検証が必要となるであろう。

### 3 副甲状腺機能の評価と管理

新ガイドラインでの intact PTH 管理目標値は 60~240 pg/ml である。前ガイドラインは生命予後を優先するという根拠から intact PTH は 60~180 pg/ml に設定された。その後発表された KDIGO では、やはり生命予後の観点から管理目標値が設定されているが、PTH の管理標準域として健常者における intact PTH の正常上限の 2 倍から 9 倍の範囲内にあることが好ましいと提言しており、上限値は 500 pg/ml を超えることになる<sup>1)</sup>。

今回の再解析では、生命予後の観点からは iPTH の上限値は 400 pg/ml 程度であることが示された。そう

であれば、管理目標値は 60~400 pg/ml であることが妥当であるのではないかとするが、以下の三つの根拠から上限値が 240 pg/ml に設定された。一つ目の根拠は、前述のように、今回の再解析によって 2006 年の P および Ca の管理目標値が守られていることが生命予後に完全につながることを示されたが、この条件には、前ガイドラインの intact PTH 60~180 pg/ml を目指すという管理目標も加わっている。すなわち、intact PTH の管理目標値を大幅に変更した場合は、P および Ca の管理目標値の設定の妥当性も危うくすることになる。二つ目の根拠は、高 PTH 血症が P、Ca のコントロールを困難にするということも明らかにされている<sup>14)</sup>ので、intact PTH の上限を 240 pg/ml とした。三つ目の根拠は、P および Ca と異なり、PTH の測定が 3 カ月に 1 度程度であることが多く、上限を高め設定すると次回の採血までに大きく逸脱するリスクがあるからである。

### 4 栄養状態の評価

CKD・MBD 診療ガイドライン発表後、最も盛んに議論されている命題は「P のコントロールと栄養状態改善と優先度」と「PTH 抑制以外の作用を期待した活性型ビタミン D の投与の妥当性」である。P のコントロールは食事制限を伴うので、高齢者が多い透析患者で栄養状態が悪い患者に P を制限させることはかえって生命予後を悪化させる可能性があるという懸念がある。この考えはおそらく正しいであろう。しかし、それを根拠に、ほとんどの透析患者に「沢山食べてもらって十分な透析を行うことが一番良い。」と明言することは問題のすり替えになっている。そのことは、証明されていないし、現実の我が国の透析医療の中で直ちに達成できることなのであろうか？

また、高 P 血症と栄養状態が生命予後に与える影響を比較するときには reverse epidemiology を考慮する必要がある。栄養状態の悪いことが生命予後に与える影響は 1~3 年の短期間で顕著であるが、過食の影響は 10 年を超える長期の生命予後に強く悪影響を与える可能性が高い。したがって、短期間の観察では、栄養状態が高 P 血症よりインパクトが大きく「沢山食べてもらって十分な透析を行うことが一番良い。」ということになる。しかし、長期の生命予後を考えてときにはそれが正しいとは断定できないのである。生

命予後に関して世界有数の結果を出している我が国から、その解答となるエビデンスが発信されることを望む。

## 5 CKD と血管石灰化

慢性腎臓病 (CKD) では血管石灰化が高頻度にみられ、生命予後とも関連する重要な合併症と考えられている。血管石灰化病変には、内膜の粥状動脈硬化巣の動脈硬化性石灰化 (アテローム型内膜石灰化) と高齢者、糖尿病患者、慢性腎臓病 (CKD) 患者に認められる、メンケベルグ型中膜石灰化とに分けられる。この二つの病態は内腔の狭小化を伴うか否か、病態形成までの時間の長短がまったく異なることを認識する必要がある。

内膜石灰化の進展過程としては、従来の動脈硬化の機序のように、過剰な脂質とマクロファージの動脈硬化巣への浸入が関与していると考えられている。このような内膜の石灰化は血管内腔の狭小化をもたらす。そのため、より末梢臓器への血液供給の不足を惹起する。さらに、注意を要するのは「内膜石灰化病変は動脈硬化の終末像であり安定プラークと考えられているが、内膜石灰化病変以外に不安定プラークの存在を考慮に入れなくてはならないこと」である。したがって比較的早く進行する中膜病変に比べ、より、心血管疾患関連死亡や生命予後に与える影響が大きい。

一方、後者では、開存病変である。胸部大動脈の中膜石灰化は透析患者では高頻度に認められる。そのため拡張期に大動脈に蓄えられた血液が末梢に送られなくなる。我々は「冠動脈に血液が送られないこと (ふいご機能低下) が冠動脈の石灰化を惹起し、心筋重量を増すこととなり心重量を増加させる」と考えている。東京慈恵会医科大学の剖検例をまとめた吉田らの報告によると、冠動脈石灰化と最も相関が高い血管は胸部大動脈で、冠動脈石灰化は冠動脈内腔の狭小化より、心筋重量に大きな影響を与えていた。

筆者らは以上の結果から、「胸部大動脈石灰化→ふいご機能の低下による冠動脈血流低下→冠動脈石灰化→心重量の増加」は透析中の血圧低下につながることを主張してきた。透析中の血圧低下は生命予後と深く関わるが、血管石灰化の病態の総計を表している可能性が高い。最近、Briet M らは、血管が固くなり PWV が上昇した患者では、拡張期に冠動脈の血流が低下す

る可能性を報告している<sup>15)</sup>。

## 6 おわりに

ガイドラインを実行するにあたっては、透析医療に従事するすべての職種の協力が不可欠である。このガイドラインが、より良い診療のための指針となり、quality of life (QOL) や予後の改善につながることを期待したい。しかし一方、診療を選択し決定するのは医師の裁量による。本ガイドラインが、医師の裁量の助けとなることを望んでいる。

### 文 献

- 1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : Collaborators KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*, (Suppl 113); S1-130, 2009.
- 2) Massry S : K/DOQI Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis*, 42(Suppl 3); S1-201, 2003.
- 3) 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.
- 4) Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. : Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*, 4; 643-646, 1973.
- 5) Yokoyama K, Kato N, Kubo H, et al. : Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. *Am J Kidney Dis*, 44; 383-384, 2004.
- 6) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al.; KRN1493 study group : Cinacalcet (KRN1493) 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.
- 7) Ohashi N, Uematsu T, Nagashima S, et al. : The calcimimetic agent KRN 1493 lowers plasma parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in patients with chronic renal failure on haemodialysis both on the day of haemodialysis and on the day without haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol*, 57; 726-734, 2004.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. : Medical Directors of Dialysis Clinic Inc: Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*, 70; 1858-1865, 2006.
  - 12) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al. : Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*, 168; 397-403, 2008.
  - 13) Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, et al. : Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 74; 1070-1078, 2008.
  - 14) Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, et al.; MBD-5D Study Group : Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: baseline data from the MBD-5D. *Am J Nephrol*, 33; 427-437, 2011.
  - 15) Briet M, Pierre B, Laurent S, et al. : Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*, 82(4); 388-400, 2012.