

7

CKDに伴う骨ミネラル代謝異常

ステートメント

① CKDに伴う骨ミネラル代謝異常(mineral and bone disorder : MBD) (CKD-MBD)の疾患概念 **グレードA** **コンセンサス**

CKD患者における骨ミネラル代謝異常は、腎性骨異栄養症に加えて血管の合併症を含む、生命予後に影響する全身性疾患(CKD-MBD)として捉える^{a)}。

② CKD-MBDにおけるCaとPの管理目標 **グレードC** **レベル4**

CKD患者において、血清P濃度が高いと腎機能障害が進行し、生命予後は不良となるが^{1, 2)}、ステージ5Dを除くCKD患者の血清Ca濃度やP濃度の至適管理目標値は明らかではない。

③ CKD-MBDにおける二次性副甲状腺機能亢進症の治療 **グレードC** **レベル2**

ステージ3~5(5Dを除く)のCKD患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対し、活性型ビタミンD製剤を使用した際の腎機能障害の進行抑制効果は明らかではないが³⁻⁸⁾、生命予後を改善する可能性がある⁹⁾。

解説

① CKD-MBDの概念

CKDでは骨病変が起こるのみならず、血管を含んだ全身の石灰化を介して生命予後に影響することが明らかとなり、近年、全身性疾患としての、CKDに伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)という概念が提唱されている^{a)}。これに伴い、従来から使われてきた腎性骨異栄養症(renal osteodystrophy : ROD)という用語は骨そのものの病変に限定して使用することとなった。

活性型ビタミンD製剤の投薬を受けていないステージ3~5のCKD患者1,814例の臨床パラメータの解析では¹⁰⁾、1,25(OH)₂D₃濃度の減少(22 pg/mL以下)とintact PTH濃度の上昇(65 pg/mL

以上)はeGFR 60 mL/分/1.73 m²以下のCKD患者で、また血清P濃度の上昇(4.6 mg/dL以上)はeGFR 40以下のCKD患者で認められた。また多変量解析の結果、1,25(OH)₂D₃濃度低下の予測因子として、糖尿病、尿中アルブミン/Cr比上昇とeGFR低下が有意であった¹⁰⁾。

② CKD-MBDの治療

血清P濃度の上昇に応じて生命予後は不良となることが報告されている¹⁾。CKD-MBD治療の研究は維持透析患者を対象としたものが中心で、ステージ5Dを除いたCKD患者の治療目標値に関する成績は少ない。日本人の成績に限るとさら

表 K/DOQI ガイドラインに示された骨ミネラル代謝マーカーの管理目標値

CKD ステージ	P (mg/dL)	補正 Ca (mg/dL)	iPTH (pg/mL)
3	2.7~4.6	各測定施設の正常値	35~70
4	2.7~4.6	各測定施設の正常値	70~110
5	3.5~5.5	8.4~9.5	150~300

に乏しい。K/DOQI ガイドラインも横断的観察研究の結果に沿ったガイドラインであり、RCTによるエビデンスに基づくものではないが、表に示すような骨ミネラル代謝マーカーの管理目標値が設定されている^{b)}。(血清 Alb 濃度が 4.0 g/dL 未満の場合には、本邦では Payne の式：

$$\text{補正 Ca [mg/dL]} = \text{血清 Ca (mg/dL)} + [4 - \text{血清 Alb 値 (g/dL)}]$$

を用いて補正 Ca を計算することが多い^{c)}。)しかしこの目標値に関しても根拠に乏しいことが、最近作成されている KDIGO ガイドラインでも指摘されている。

本邦においては専門医の臨床的経験に基づく治療法として、目標値よりも血清 P 濃度が高い場合には低たんぱく質食で P のコントロールを図

り、効果不十分であれば炭酸 Ca などの P 吸着薬を投与することが行われている。また P のコントロールが達成され、Ca 低値あるいは iPTH 高値を認めれば、活性型ビタミン D 製剤が投与されている。しかし現在までのところ、ステージ 5D を除いた CKD 患者における血清 Ca 濃度や P 濃度の至適管理目標値や P 吸着薬投与効果などに関する、RCT による説得力のあるエビデンスはない。活性型ビタミン D 製剤の使用に関しては、iPTH の上昇を抑制し³⁻⁵⁾、生命予後を改善する可能性が示されたが⁹⁾、腎機能障害の進行抑制効果は明らかではない⁶⁻⁹⁾。CKD-MBD の管理については、K/DOQI ガイドラインの KDIGO ガイドラインによる見直しを含めた今後の検討が待たれる。

アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Kestenbaum B, J Am Soc Nephrol 2005 コホート研究 レベル④	内科を受診した米国人 95,619 例	6,730 例が CKD 患者であり、その予後、心筋梗塞の発症などを、腎機能、血清 P 値から検討	P > 3.5mg/dL の高 P 血症を呈する患者では予後が悪く、血清 P 値は CKD 患者における独立した予後規定因子であった。
2. Schwarz S, Clin J Am Soc Nephrol 2006 コホート研究 レベル④	男性の退役軍人で、ステージ 1~5(5D を除く) の CKD 患者 985 例	血清 Ca 値、血清 P 値、Ca × P 値と CKD 進行(血清 Cr 倍化および末期腎不全)の相関を、Cox ハザードモデルにて解析	血清 P 値および Ca × P 値の上昇は、CKD 進行と有意に相関していた。
3. Ritz E, Nephrol Dial Transplant 1995 RCT レベル②	血清 Cr 1.4~6.5 mg/dL で、1,84PTH > 6 pmol の CKD 患者 66 例	カルシトール 0.125 μg/日投与群とプラセボ群に分け、血清 P > 1.7 mmol/L の場合炭酸 Ca を追加し、12 カ月間観察	少量カルシトール投与は高 Ca 血症、高 P 血症を呈することなく、また腎機能にも影響を与えず、1,84 PTH の上昇を抑制した。
4. Coyne D, Am J Kidney Dis 2006 RCT レベル②	GFR 15~60 mL/分/1.73 m ² かつ iPTH > 150 pg/mL、血清 Ca 8.0~10.0 mg/dL、血清 P < 5.2 mg/dL の二次性副甲状腺機能亢進症を持つステージ 3、4 の CKD 患者 220 例	ベリカルシトール 3 回/週内服群、ベリカルシトール毎日内服群、プラセボ群に分け、iPTH、Ca、P、血清 Cr などを 24 週間観察	30% 以上 iPTH が低下した割合は、ベリカルシトール群 91% に対して、プラセボ群 13% と、ベリカルシトールは iPTH の低下に寄与した。ベリカルシトールは CKD ステージ 3、4 でも腎機能や Ca、P バランスに影響を及ぼさず、iPTH を低下させるのに有効である。
5. Agarwal R, Kidney Int 2005 RCT レベル②	GFR 15~60 mL/分/1.73 m ² かつ二次性副甲状腺機能亢進症を持つステージ 3、4 の CKD 患者 220 例	ベリカルシトール群 (平均 9.5 μg/週)、プラセボ群に分け、蛋白尿を 24 週間観察	蛋白尿を認めたベリカルシトール群 52 例中の 25 例が(51%)尿蛋白が減少、蛋白尿を認めたプラセボ群 61 例中の 15 例が(25%)蛋白尿が減少し、ベリカルシトール群の蛋白尿の有意な減少効果を認めた。
6. Rix M, Nephrol Dial Transplant 2004 RCT レベル②	CCr が 10~60 mL/分の患者 36 例	アルファカルシトール投与群とプラセボ群の BMD、osteocalcin、BAP、PICP、カルシウムホメオスタシスを 18 カ月観察	GFR は両群で有意に低下したが、両群間での差はなかった。
7. Panichi V, Clin Nephrol 1998 RCT レベル②	CCr 8~32 mL/分、iPTH > 150 pg/mL の CKD 患者 16 例	A 群:カルシトール 0.5 μg/日 B 群:カルシトール 2 μg×3/週 C 群:カルシトール 2 μg/週 の iPTH、1,25 ビタミン D、ALP、CCr を 3 カ月観察	いずれの群においても、腎機能は低下したが、各群間に差はなかった。
8. Hamdy NA, BMJ 1995 RCT レベル②	CCr 15~50 mL/分の CKD 患者 176 例	アルファカルシトール 0.25 μg とプラセボ群の骨生検、各種骨代謝パラメーター、腎機能を 2 年間フォローアップ	両群間で腎不全の進行に差はなかった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
9. Shoben AB, J Am Soc Nephrol 2008 コホート研究 レベル④	ステージ3, 4のCKD患者で, 副甲状腺機能亢進症を有し, かつ高Ca血症を伴わない1,418例の退役軍人	経口ビタミンD(カルシトリオール)投与の有無による, 死亡および透析導入への影響を, 患者データベースを用いて検討	1.9年間(中間値)の観察期間中に408例(29%)が死亡し, 217例(16%)が維持透析導入となった。合併症, 残存腎機能, 併用薬と副甲状腺ホルモン/Ca/Pレベルで補正した結果, 経口ビタミンD投与により死亡が26%, 死亡+維持透析導入が20%減少した。
10. Levin A, Kidney Int 2007 横断研究 レベル④	ステージ3~5のCKD患者1,814例	腎移植, 原発性副甲状腺機能亢進症, ビタミンD処方などのある例は除外, ビタミンDを含むサプリメントの摂取は可	平均血清P濃度が4.6mg/dL以上に上昇したのはeGFR 40 mL/分/1.73 m ² 以下になってから, 一方, 平均iPTH濃度上昇(> 65 pg/mL)と1,25(OH) ₂ D ₃ 低下はeGFR 60以下の全般にわたって観察された。

文 献

1. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 520-528.
2. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 ; 1 : 825-831.
3. Ritz E, Küster S, Schmidt-Gayk H, Stein G, Scholz C, Kraatz G, Heidland A. Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicentre trial). *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 2228-2234.
4. Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Battle D, Rosansky S, Fadem S, Levine B, Williams L, Andress DL, Sprague SM. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 263-276.
5. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, Williams L, Battle D. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2823-2828.
6. Rix M, Esbensen P, Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 870-876.
7. Panichi V, Andreini B, De Pietro S, Migliori M, Taccola D, Giovannini L, Ferdeghini M, Palla R. Calcitriol oral therapy for the prevention of secondary hyperparathyroidism in patients with predialytic renal failure. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 245-250.
8. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, Josse S, Meyrier A, Lins RL, Fairey IT. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995 ; 310 : 358-363.
9. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-1619.
10. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. 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* 2007 ; 71 : 31-38.

参考にしたガイドラインなど

- a. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. *Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945-1953.
- b. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 (Suppl 3) : S1-S201.
- c. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973 ; 4 : 643-646.