

特集：腎移植

腎移植後の CKD-MBD の管理の問題点とシナカルセトについて

Management of CKD-MBD in kidney transplant patients

猪阪善隆*¹ 藤井直彦*² 楽木宏実*¹

Yoshitaka ISAKA, Naohiko FUJII, and Hiromi RAKUGI

はじめに

腎移植後の慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) は、①透析期 CKD-MBD のキャリーオーバー、②三次性副甲状腺機能亢進症、③ステロイドおよび免疫抑制薬による続発性骨粗鬆症、④移植腎機能低下による続発性副甲状腺機能亢進症、が混在する複雑な病態である。主な病態としては、遷延する相対的な副甲状腺機能亢進症があげられ、透析期と異なり、高カルシウム血症、高PTH血症のほかに低リン血症が観察されるのが特徴である。移植患者の骨折リスクが高いことは大規模臨床研究により判明しているが、十分なエビデンスがないのが現状である。

本稿では、腎移植後の CKD-MBD の管理の問題点について概説したい。

透析期 CKD-MBD のキャリーオーバー

移植待機年数の長いわが国では、移植時に高度の二次性副甲状腺機能亢進症を伴っていることが多く、その傾向は特に献腎移植症例で顕著であり、二次性副甲状腺機能亢進症に伴う線維性骨炎や、逆に骨代謝回転が抑制された無形性骨、長期透析に伴うアミロイド骨症などがあげられる。従来の腎性骨異常栄養症は、骨生検により、類骨量、線維組織量、骨形成率を評価し、4つの病態(線維性骨炎、低回転骨～無形性骨、混合型、骨軟化症)に分類されていたが、近

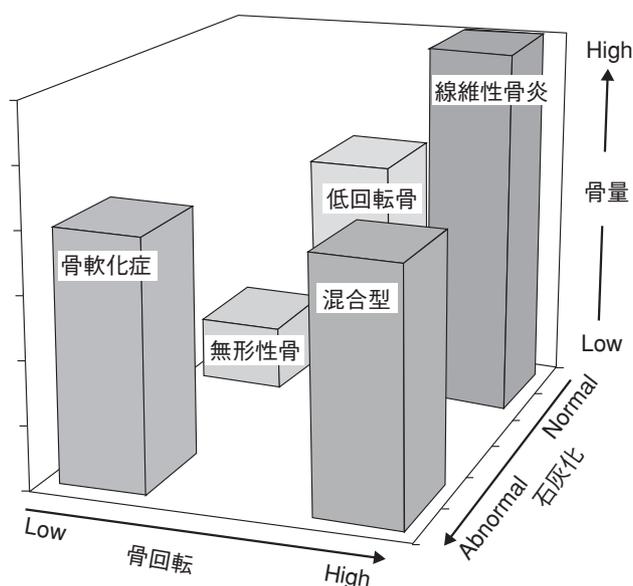


図 1 従来の腎性骨異常栄養症と CKD-MBD による TMV 分類の関係 (文献 1 より引用, 改変)

年, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) より、骨回転 (Turnover)、石灰化 (Mineralization)、骨量 (Volume) を組み合わせて表記する TMV 分類が提唱されている (図 1)¹⁾。

骨合併症に加えて、血管石灰化も腎移植患者では問題となる。移植時の血管吻合困難や、移植後の腎血流不良・血圧管理困難の原因となる。また、心血管病を有さない腎移植患者 (平均年齢 38.7 歳) において、腎移植による冠動脈石灰化への影響を調べた報告によると²⁾、腎移植により冠動脈石灰化の進行が止まる、あるいは改善するということではなく (図 2)、平均 2.8 年後には冠動脈石灰化スコアも 60.0 から 94.9 へと進行し、冠動脈石灰化を認めなかった 97 例

*¹ 大阪大学大学院老年・腎臓内科学

*² 兵庫県立西宮病院腎臓内科

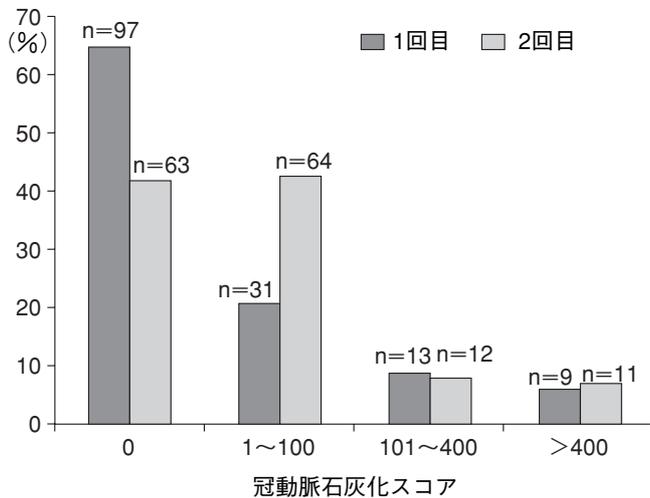


図 2 腎移植患者における冠動脈石灰化スコアの変化
(文献 2 より引用, 改変)

の腎移植患者のうち、34 例が冠動脈石灰化陽性となっている。進行の危険因子は、移植時の石灰化の程度、高中性脂肪、およびビスホスホネート製剤の使用であった。以上のような知見から、腎移植患者の遷延性の副甲状腺機能亢進症を予防するとともに、生命予後を改善させるためにも、腎移植前からの CKD-MBD の管理が重要となる。特に献腎移植の場合、移植施設において直前に十分な精査を行うことができないことから、維持透析期からの管理の重要性が問われることになる。

三次性副甲状腺機能亢進症

一般に二次性副甲状腺機能亢進症は移植後に腎機能の改善とともに軽快するが(図 3)³⁾、1 年以上経過しても 17~50%で遷延することが報告されている³⁾。血清 Ca は経時的に低下し、高カルシウム血症(>10.5 mg/dL)を呈するのは 0~12 カ月では 30.9%であるが、48~60 カ月では 12.4%に低下する。中等度~高度の二次性副甲状腺機能亢進症を有する患者では PTH 高値が遷延しやすく(図 3; 破線)、高カルシウム血症を呈するのは、0~12 カ月では 46.2%、48~60 カ月では 24.5%となる。遷延性二次性副甲状腺機能亢進症の危険因子として、移植時の PTH、Ca 高値、P 高値および長期透析があげられている。わが国の観察研究でも、移植後 12 カ月における血清補正 Ca 値に影響を及ぼす因子として、PTH、移植期間、女性であることが報告されている⁴⁾。

本来、Ca が低下すると副甲状腺から分泌された PTH は、

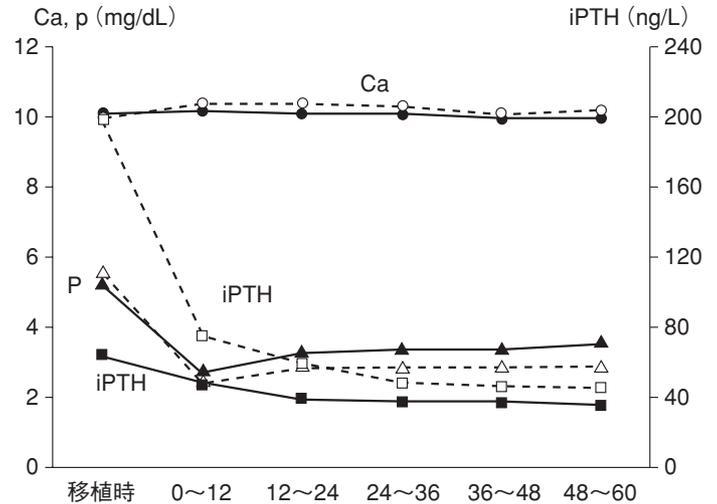


図 3 移植後の Ca(○)、リン(△)、iPTH(□)の推移
実線は全症例での推移、波線は中等度~高度の二次性副甲状腺機能亢進症を有する症例での推移を表わす。(文献 3 より引用, 改変)

腎臓に作用し、ビタミン D の活性化を亢進させるとともに、Ca の再吸収および P 利尿を促す。同時に、PTH は骨に作用し、骨再吸収を亢進させ、Ca は上昇する。上昇した Ca および活性型ビタミン D(1,25D)は副甲状腺における PTH 産生を抑制するフィードバック機構が働く(図 4)。CKD の進展により、ビタミン D の活性化障害や Ca 再吸収低下に伴う低カルシウム血症やリン排泄低下による高リン血症により、PTH 産生は亢進し、副甲状腺はびまん性過形成をきたす。CKD の進展に伴い、尿毒症による骨の PTH 抵抗性が生じ、骨吸収障害をきたし、さらに低カルシウム血症を悪化させる。透析期になると上記の病態はさらに悪化する。透析期には健全な骨代謝回転を得るためには通常 2~5 倍の PTH 濃度が必要ともいわれており、透析期が長期化すると、副甲状腺も結節性過形成をきたす。

腎移植により尿毒症が改善すると、PTH 抵抗性は消失し、骨代謝回転は盛んになり、骨から Ca、P が供給されることになるために、移植後 1 年で骨塩量が大幅に減少する⁵⁾。移植直後から始まる骨塩量減少は、移植後に遷延する二次性副甲状腺機能亢進症によるところが大きいと考えられており、腎移植患者の骨折のリスクが高い⁶⁾要因の一つである。一方、尿細管機能の改善によるビタミン D の活性化の正常化や、Ca 再吸収や P 排泄機能の回復により、PTH に対する負のフィードバックが働くようになり、一般に PTH は移植直後より速やかに低下し、腫大した副甲状腺は縮小する⁷⁾。しかし、びまん性過形成が主体の病変においては、移植後にアポトーシスが生じ腫大腺の縮小を認めるものの、移植時に著明な副甲状腺機能亢進症を呈し、す

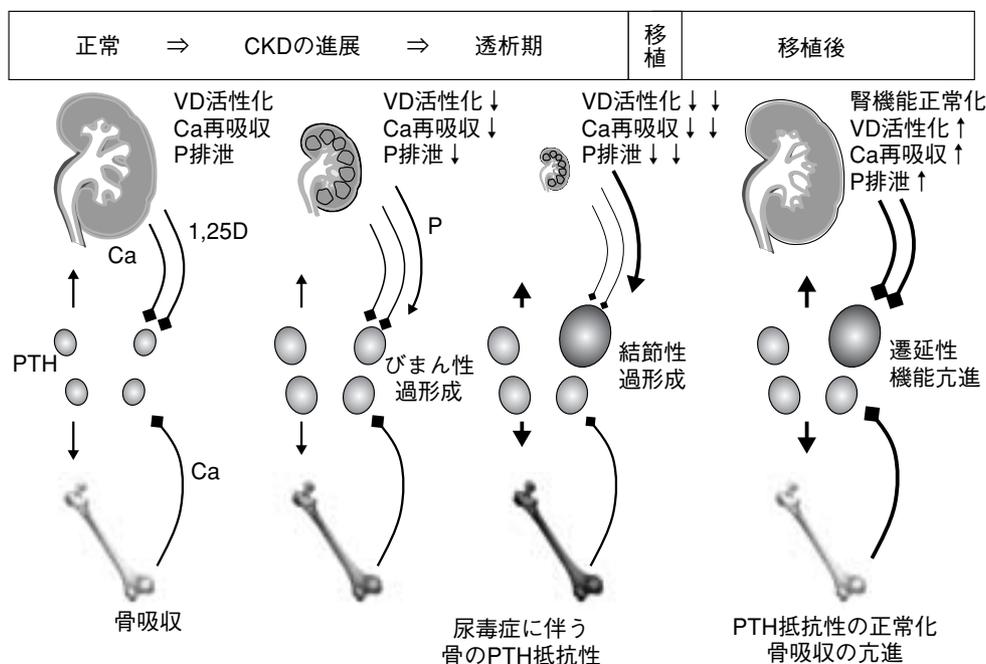


図 4 保存期から移植期における副甲状腺機能の推移

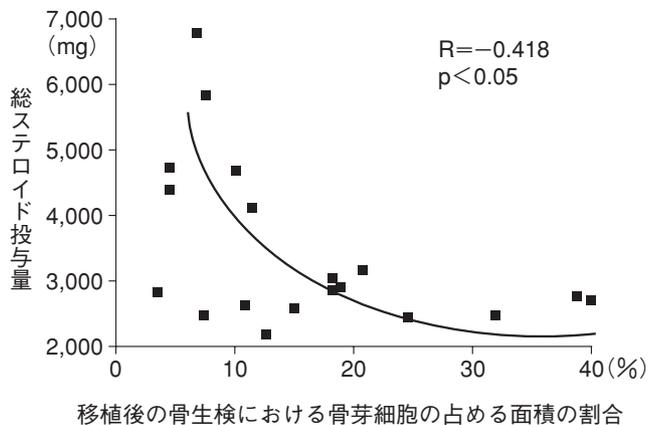
で PTH 分泌の自己調節能を失い結節性過形成に至っている病変では、アポトーシスが有意に少なく、移植後も高 PTH が遷延し、高カルシウム血症や低リン血症が顕著となる、いわゆる三次性副甲状腺機能亢進症の病態を呈する。そのため、移植後 1~2 カ月間は Ca や P の変動が大きく、週 1 回以上のモニタリングが必要となる。

日本透析医学会による「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」⁸⁾の腎移植患者における CKD-MBD には、「生体腎移植の前にインターベンションが必要な副甲状腺腫大を認めた場合、移植に先立って副甲状腺インターベンションを行うことが望ましい、また、移植後 1 年を経過しても高カルシウム血症(特に補正 Ca \geq 10.5 mg/dL)および高 PTH 血症(基準値上限以上)が遷延する場合には、副甲状腺インターベンションの適応を検討することが望ましい」と記載されている。しかしながら、これらは必ずしも十分なエビデンスに基づいたものではなく、前者については、Evenepoel らが、移植患者において副甲状腺摘出後にみられる GFR の低下は一過性的のもので、移植腎の長期予後には影響しないことを症例対照研究にて示しているもの⁹⁾、移植前のほうが GFR 低下のリスク回避という点で合理的であるという考えに基づいている。後者についても、移植 1 年後の補正 Ca が 10.5 mg/dL 以上の症例で有意に移植腎喪失のリスクが高かったという報告¹⁰⁾に基づいたものである。しかし、腫大した副甲状腺の検出が困

難な症例もあり、インターベンションが不可能な症例もある。カルシウム受容体作動薬であるシナカルセトは、そのような症例に対して効果をもたらす可能性があるが、現時点では保険適用はない。

薬剤性骨粗鬆症

前述した相対的 PTH 過剰による急速な骨塩量減少後は、その減少速度はやがて緩徐になるが、ステロイドや免疫抑制薬の長期服用もあり腎移植患者では骨折のリスクが高い。原因疾患が糸球体腎炎であるような移植患者は、原疾患の治療として、ステロイドを服用していた履歴のある患者が多く、このような患者では透析導入前から骨塩量の減少を認める。さらに腎移植後も、長期にわたりステロイドを服用することも少なくない。骨生検による研究などから、ステロイドは、骨芽細胞の働きや増殖を抑制するだけでなくアポトーシスを誘導する一方で、receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) の上昇や、osteoprotegerin (OPG) の低下を介して破骨細胞にも働きかけ骨吸収を促進し、骨吸収に比べ骨形成が抑制された、いわゆるアンカップリング状態をもたらす。このため、ステロイド治療開始により短期間で骨量が減少し、石灰化も正常に行われなくなることから、骨質の低下も顕著となることが報告されている。実際、腎移植患者の骨生検を行った検討によると¹¹⁾、腎移植



移植後の骨生検における骨芽細胞の占める面積の割合

図 5 総ステロイド投与量と骨芽細胞の関係
(文献 8 より引用, 改変)

後の骨病変は、移植後きわめて早期から起こり、おそらく骨芽細胞のアポトーシスがその大きな要因であり、その危険因子としては、低リン血症、ステロイド投与量(図 5)、および術前の骨病変であるという。そのほかにも、ステロイドは骨への直接的な作用以外に、腎尿細管細胞での Ca 再吸収抑制や腸管での Ca 吸収抑制を介して、PTH 分泌を促すことで、骨吸収を促進することも報告されている¹²⁾。

一方、免疫抑制薬に関しては、カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンやタクロリムスが骨粗鬆症と関連することが知られている。シクロスポリンは、T 細胞を介して破骨細胞を刺激し骨量を減少させることが基礎研究により示されているが¹³⁾、腎移植患者において骨折リスクの上昇と関連することを直接示した報告はない。タクロリムスもまた、動物実験などでは骨芽細胞分化を促進する¹⁴⁾ことで骨代謝回転を上げ海綿骨の骨量を減少させる¹⁵⁾ことが示

唆されているが、臨床においてその影響を示した確固たるエビデンスは報告されていない。ミコフェノール酸モフェチルやアザチオプリンは、動物実験では骨量に影響しないとされているが、これもまた臨床での裏付けはなされていない。最近保険適用となったエベロリムスは、基礎研究において破骨細胞の形成と活動および骨芽細胞分化を抑制し、海綿骨の骨量減少を抑えることが報告されており¹⁶⁾、移植後骨量減少に対して良い効果をもたらすことが期待される。

KDIGO の CKD-MBD ガイドラインでは、腎移植後 12 カ月以内では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上で低骨密度の患者ではビタミン D、カルシトリオール/アルファカルシドール、またはビスホスホネート製剤の投与を考慮するのが望ましいとされているが、腎移植後 12 カ月以降における治療法に関しては十分なエビデンスがない。われわれは、移植後 1 年以上経過している腎移植患者で、eGFR > 15 mL/min/1.73 m²、腰椎 DXA 上 YAM < 90% を満たす症例で、1 年間の観察期間の後、コントロール群(これまでの治療を継続)とリセドロネート群(リセドロネート 2.5 mg)の 2 群に割り振り、経時的に観察したところ、リセドロネート群で有意に腰椎の BMD の改善を認めたことを確認、骨代謝マーカーも改善させたことを確認し(図 6)、移植後 1 年以上経過した症例においても、ビスホスホネート製剤の投与が有効であると考えている。

腎移植患者に対するシナカルセト

シナカルセトは副甲状腺のカルシウム受容体に直接作用し、PTH を抑制し、Ca を低下させる。この点で、PTH を

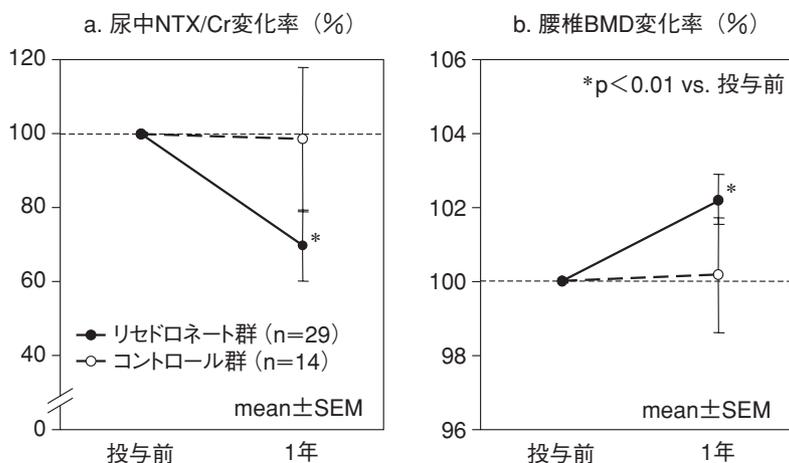


図 6 移植後 1 年以上経過している症例に対するビスホスホネート製剤の効果

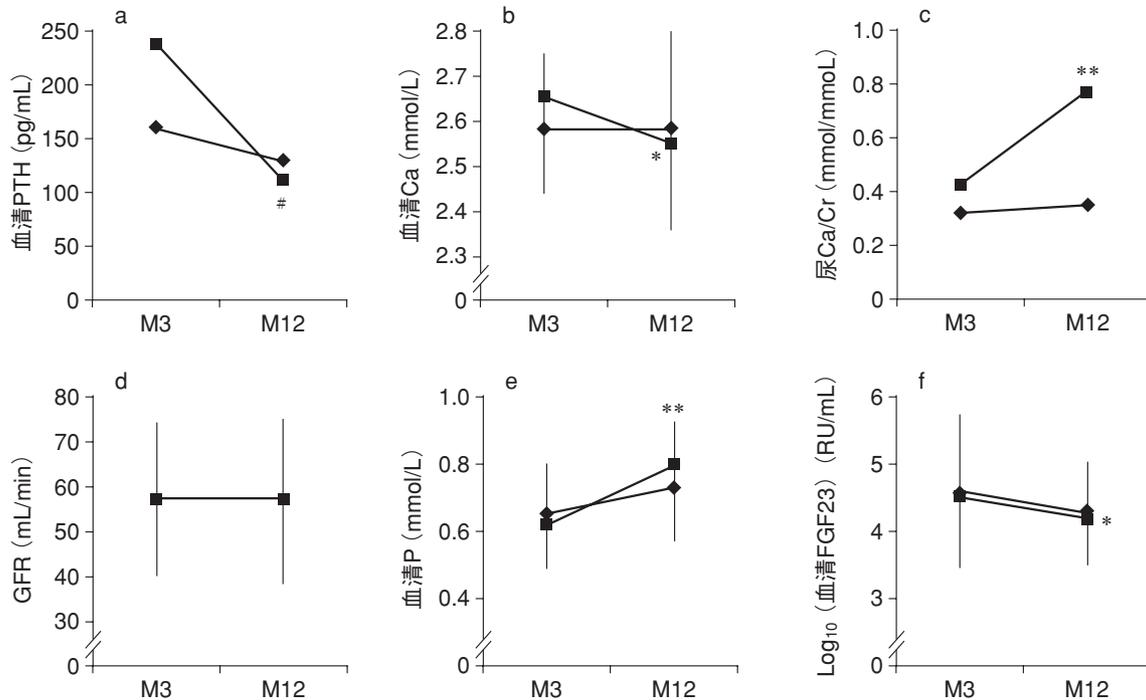


図 7 腎移植患者へのシナカルセトの影響

移植後 3 カ月から 12 カ月後までシナカルセト (■) を投与した際の PTH(a), 血清 Ca(b), 尿中 Ca/Cr(c), GFR (d), 血清 P(e), 血清 FGF23(f) の変化 (文献 19 より引用, 改変)

抑制するが Ca を上昇させるビタミン D 製剤より腎移植後の副甲状腺機能亢進症では使用しやすいと考えられる。シナカルセトは、腎移植患者に適応はないが、すでに臨床研究も報告されており、中等度～高度の副甲状腺機能亢進症を伴う腎移植患者において、PTH を 22～50% 低下させる。血清 Ca は 8～10% 低下させるが、リンは正常範囲まで上昇あるいは正常範囲内にとどめることが報告されている (図 7)^{17,18)}。シナカルセトを維持透析期から腎移植後も継続治療しても、コントロール群と比べて、拒絶反応や腎機能に差はなく安全に使用できたという報告はあるが¹⁹⁾、シナカルセトは低カルシウム血症を引き起こす恐れがあり、最も低カルシウム血症を起こしやすいあるいは Ca 値が正常化に向かう時期である移植後 3 カ月以内は、シナカルセト投与を避けるべきである。また、血清 Ca 値を定期的にモニタリングし、過剰な Ca の低下などをきたさないように、シナカルセト投与量の調整やビタミン D 製剤投与を考慮する必要がある。また、シナカルセト投与は、ヘンレの太い上行脚にあるカルシウム受容体に作用し、尿中への Ca 排泄を促し、高カルシウム尿症を引き起こすことから、Ca 結石に注意が必要である²⁰⁾。

腎移植患者に対するシナカルセト投与は、必ずしもすべての報告で認められるわけではないが血清 P 値を上昇さ

せるという報告が多い¹⁷⁾。この点は、透析患者では、シナカルセト治療により血清 P が低下するのと異なっており²¹⁾、CKD 患者における P 調整メカニズムの複雑さを示す 1 例である。P が上昇すると FGF 23 が上昇するのではないかと考えられたが、実際にはシナカルセト投与 2 週間で FGF 23 は低下する²⁰⁾。

最近、二次性副甲状腺機能亢進症の血液透析患者を対象に、シナカルセトが死亡あるいは非致死性の心血管イベントリスクを低下させるかどうかを検討した第Ⅲ相二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験である EVOLVE 試験が報告された²²⁾。約 3,900 例の患者が、シナカルセト群とプラセボ群に無作為に割り付けられ、複合エンドポイント (①死亡, ②心筋梗塞, ③心不全, ④末梢血管疾患, ⑤不安定狭心症による入院の発生までの期間) に達したのは、シナカルセト群で 48.2%, プラセボ群で 49.2% であった。未調整の intention-to-treat (ITT) においてハザード比は 0.93 (95% CI, 0.85～1.02) で、シナカルセト群で複合エンドポイントの 7% のリスク低下が認められたが、有意差はみられなかった ($p=0.11$)。また、各エンドポイント別の ITT 解析では、心不全のハザード比が 0.82 (95% CI, 0.68～0.99) でシナカルセト群において 18% の有意なリスク低下が認められた ($p=0.03$) が、死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による入院、

末梢血管疾患イベントには有意なリスク低下は認められなかった。ただし、両群ともに試験からの脱落率が高く、プラセボ群で 70.5%，シナカルセト群で 66.7%の患者が脱落し試験薬の投与が中止となったこと、脱落後のプラセボ群の患者の 23%が市販のシナカルセトを服用したことなどが解析結果に影響したと考えられることから、試験薬投与中止 6 カ月後で打ち切ったデータを用いて解析(Lag-Censoring Analysis)を行った結果では、ハザード比 0.85 (95%CI, 0.76~0.95)でシナカルセト群において有意な複合エンドポイントの改善が認められた($p=0.003$)ことが報告された。前述したように、腎移植自体が血管石灰化を改善させることはない。シナカルセト治療が血液透析患者と同様に腎移植患者にも血管石灰化や心血管病の進展を抑制する可能性があるか否かについては、今後の検討が必要である。

利益相反自己申告：協和発酵キリンより奨学寄附金授与

文 献

- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945-1953.
- Seyahi N, Cebi D, Altiparmak MR, Akman C, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2101-2107.
- Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation : a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1281-1287.
- Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, et al. Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation : a one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 481-487.
- Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 544-550.
- Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002 ; 288 : 3014-3018.
- Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 642-649.
- 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. *日本透析医学会誌* 2012 ; 45 : 301-356.
- Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, et al. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation : a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1730-1737.
- Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 2007 ; 21 : 558-566.
- Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1915-1923.
- 大中佳三. ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズム. *総合臨牀* 2005 ; 54 : 2810-2816.
- Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, et al. Cyclosporin-A *in vivo* produces severe osteopenia in the rat : effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988 ; 123 : 2571-2577.
- Sun L, Blair HC, Peng Y, Zaidi N, et al. Calcineurin regulates bone formation by the osteoblast. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 17130-17135.
- Kirino S, Fukunaga J, Ikegami S, Tsuboi H, et al. Regulation of bone metabolism in immunosuppressant (FK506)-treated rats. *J Bone Miner Metab* 2004 ; 22 : 554-560.
- Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, Cortesi R, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone* 2004 ; 35 : 1144-1156.
- Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2010 ; 25 : 24-39.
- Courbebaisse M, Diet C, Timsit MO, Mamzer MF, et al. Effects of cinacalcet in renal transplant patients with hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2012 ; 35 : 341-348.
- Aalten J, Wetzels JF, Hoitsma AJ. Continuation of cinacalcet immediately after renal transplantation : a prospective cohort study. *Clin Nephrol* 2010 ; 74 : 433-439.
- Serra AL, Wuhmann C, Wuthrich RP. Phosphatemic effect of cinacalcet in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 1151-1157.
- Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1516-1525.
- Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2482-2494.