

特集 : CKD-MBD

# CKD-MBD の概念と生命予後

The concept of CKD-MBD and mortality

濱野 高行

Takayuki HAMANO

## はじめに

高リン血症や二次性副甲状腺機能亢進症などの検査値異常を呈している患者では、腎性骨症だけでなく、血管石灰化などの軟部組織の石灰化が生じ、これらが原因となって骨折や心血管イベント、さらには死亡というアウトカムにつながるという全身疾患概念(シンドローム)を、CKDに伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)という概念で捉えるようになった。この概念は Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)によって2006年に提唱され<sup>1)</sup>、すでに10年以上経過し、腎臓内科分野では人口に膾炙したと思われる。もともと透析期において提唱された概念であるが、実は保存期にその黎明がある。非常に進展したCKD-MBDに対して、透析期になってから対処するよりも保存期のうちにその程度を評価し、その対策を早めに講じることは、透析が不可避なステージ4以上の患者では大切なことであろう。例えば、石灰化病変がもともと全く見られない患者の石灰化進展速度は遅いが、すでに血管石灰化が進展している患者では、その進展速度は速い。実際、血管石灰化病変に関しては、心血管イベントの既往のあるCKDあるいは糖尿病合併CKDでは簡単に見つけることができ、それらが透析導入されてからの基点病巣(nidus)になることは想像に難くない。また、各種降圧薬などの進歩によって保存期は昔に比べて格段に長くなった。その結果、透析導入時において、すでに二次性副甲状腺機能が進展し、頸部超音波検査で副甲状腺腫大を見つけることも稀ではない。この意味において、患者にどのような食事がMBDを進展させるかを早くから教育することは非常に意味があることだと考える。

## CKD-MBD の概念の拡がり

線維芽細胞増殖因子23(FGF23)が発見され、この因子がMBDの重要因子になってから、MBDの心血管系への影響として血管石灰化以外に、心不全が意識されるようになった。それは、この因子の血清または血漿濃度が高いと心不全の発症率が高く<sup>2)</sup>、FGF23が直接心肥大をもたらすという知見が報告された<sup>3)</sup>からである。これによって、器質的な変化としては心肥大をCKD-MBDの因子に入れるべきではないかと筆者は感じている<sup>4)</sup>(図)。MBDの重大なアウトカムである心血管イベントをそもそも血管石灰化だけで説明するのは困難であるし、さらに、シナカルセトなどのPTH介入薬で心不全が有意に減少した<sup>5)</sup>ことを考えると、これを入れるのは自然である。また今まで、CKD-MBDの概念では、主に骨に関しても血管に関しても器質的な変化に着目してきたが、機能的なものを研究対象にしないと真理は見えてこないと思われる。例えば、PRIMO研究においても<sup>6)</sup>、OPERA研究<sup>7)</sup>においても、パリカルシトールの心肥大抑制効果はみられなかったものの、心不全発症は有意に活性型ビタミンD投与群で少なかった。おそらくビタミンDは心臓の拡張能を改善させたことがその機序であろう。実際PRIMO研究において、拡張能を反映するといわれている、心エコー上の左房径はビタミンD投与によって有意に短縮していた<sup>8)</sup>。このようなことを考えるに、血管石灰化、心肥大といった器質的病変だけでなく、例えば血管のトーンスや脈波伝達速度、心拡張能といった機能的なものをMBDの一因子に入れるほうが妥当かもしれない。

また、アウトカムに関しても、従前の死亡、心血管イベント、骨折だけでなく、保存期のMBDを考えたときには、renal outcomeを4つめのアウトカムとして捉えてもよいかもしれない<sup>9)</sup>。われわれは、FGF23が高く25(OH)Dが低いと

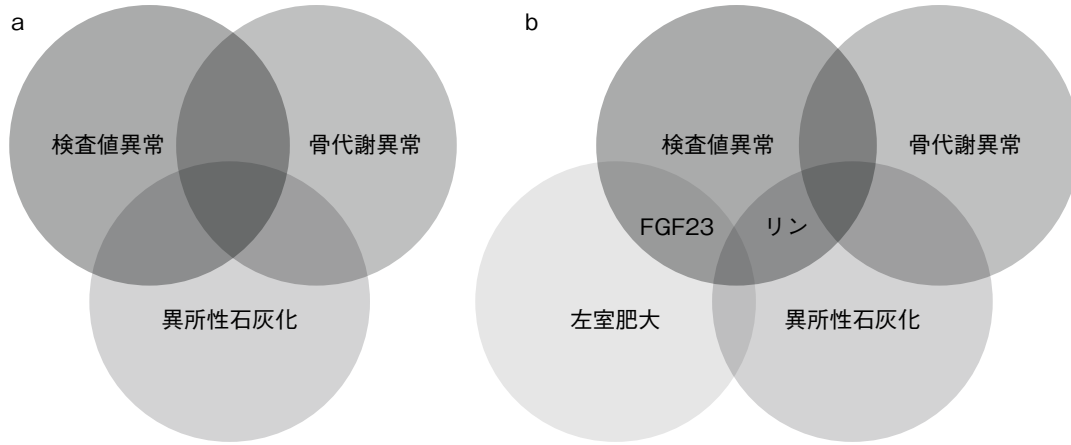


図 CKD-MBD の構成因子

a: KDIGO が提唱した CKD-MBD の 3 つの因子

b: 上記の 3 つの因子に、新たに左室肥大を加えた概念(文献 4 より引用, 改変して作図)。血管石灰化と関連する検査値異常が高リン血症で、左室肥大と関連するのが高 FGF23 血症である。

腎予後が悪いことなども報告しており<sup>10)</sup>、保存期に日本では、心血管イベントや死亡よりもはるかに透析導入のほうに頻度が高いからである。

さて、FGF23 が感染時の好中球への病巣への移動を邪魔する<sup>11)</sup>ことがわかってから、MBD と感染との関係に注目が集まっている。実際 HEMO study からは、FGF23 が高く、25(OH)D が低いと感染死亡が多いことも報告されている<sup>12)</sup>。また、保存期においても FGF23 が高いと感染症による入院が多いと報告されている<sup>13)</sup>。透析患者では、活性型ビタミン D を投与されている患者では、感染症による死亡が少ないことも報告され<sup>14)</sup>、MBD の心血管イベント以外のアウトカムとして、感染症も重要である。

前述のごとく、MBD と心不全、腎予後、感染症といったアウトカムとの関連も近年示唆され、MBD の概念が拡張されつつある。

### 貧血分野と MBD 分野の結合

保存期や透析の二大合併症といえ、腎性貧血と CKD-MBD であることは論を待たない。この二大分野を結合させたことにおいても、FGF23 の発見が果たした役割が大きい。そもそも鉄欠乏で FGF23 の転写が亢進することが判明し<sup>15)</sup>、また、逆に鉄欠乏を改善するクエン酸第二鉄で FGF23 が著明に低下することもわかっている<sup>16)</sup>。心不全患者における無作為介入研究で、鉄投与が心不全入院を抑制したことなども報告されている〔ハザード比 (95% 信頼区

間): 0.39 (0.19 ~ 0.82),  $p = 0.009$ ]<sup>17)</sup>が、これも鉄投与による FGF23 の低下で説明がなされるのかもしれない。そもそも、貧血だけではなく鉄欠乏自体がミトコンドリアの機能異常を介して心臓の機能障害や心肥大を招来することが判明しつつあり、FGF23 が心不全とかかわるのは、鉄欠乏を一部介してなのかもしれない。つまり、FGF23 は単に MBD 分野のキープレイヤーではなく、貧血分野でも重要であることが判明しつつあるのだ。実際、FGF23 KO マウスではエリスロポイエチン(EPO)上昇を介して多血症になり、FGF23 を投与すると内因性 EPO が低下し、貧血が増悪することもわかってきた<sup>18)</sup>。さらに、近年では、EPO の投与が FGF23 を強く誘導する<sup>19)</sup>こともわかっており、先の知見と合わせると、EPO 投与時に、FGF23 の上昇を介して内因性 EPO 産生の抑制が起こることを示唆し、EPO と FGF23 の間における negative feedback の存在を感じさせる。腎性貧血の管理上、まず鉄を投与する米国のようなスタンスか、あるいはまず EPO を投与する日本に多いスタンスかで、全く FGF23 への影響が違うことになる。

また最近では、鉄の投与が、*in vitro* においては血管平滑筋細胞の石灰化を<sup>20)</sup>、*in vivo* においても血管石灰化を抑制する<sup>21)</sup>ことが判明しており、鉄と MBD の密接な関係を示唆している。

### 心血管リスク、生命予後に影響する機序

保存期において血清リン値が高いと腎予後が悪いこと、

あるいは、心血管イベントが起りやすいことは多くの論文で報告されている。しかし、これらは FGF23 で補正するようになると、ことごとく血清リン値は有意ではなくなる。リンが上昇するのは、保存期では末期であり、それまでは上昇しない<sup>10)</sup>。ということは、CKD 早期においては、変化しない血清リン値を既知の予後予測因子に加えても、予測能を改善させないのは当然ということになる。リンの負荷量は血清リン値には反映されず、血清リン値をみても何の情報にもならないからである。一方、FGF23 は CKD がなければリン摂取量と相関するし、CKD では単位ネフロン当たりのリン負荷量をおそらくは反映するだろう。FGF23 は腎予後も心血管予後も予測するが、特に心血管イベントのうち最も予測するのは、狭心症/心筋梗塞や末梢血管疾患などの動脈硬化性心血管イベントよりもうっ血性心不全である<sup>2)</sup>。これは、FGF23 が心肥大を *klotho* とは独立にもたらすという基礎研究<sup>3)</sup>と矛盾しない。

このように、将来の予測という点では、リンは FGF23 より劣っているが、一点だけ例外がある。それは、血管石灰化に関してである。CRIC 研究から、FGF23 は冠状動脈石灰化指数(CACS)と相関するが、しかしリンで補正すると FGF23 と CACS は何ら関係がなくなる。CACS と相関があったのは血清リンのみであった<sup>22)</sup>。この結果は、従来のリンが血管平滑筋を骨芽細胞や軟骨細胞に形質転換させて中膜の石灰化を招くという古典的な実験結果<sup>23)</sup>と一致する。この研究では、FGF23 を大動脈リングの培養メディアウムに添加しても、*klotho* 添加の有無にかかわらず血管石灰化には全く影響しないことが報告されている。動物実験では、FGF23 が血管石灰化を促す、あるいは抑制するという報告もあるが、少なくともヒトにおける臨床研究では、血管石灰化と関連するのはリンであり、心不全と関連するのは FGF23 であったことは重要な事実である。

しかし、一般健常者における正常範囲内の軽度のリンの上昇と心血管疾患との関連は、この機序では説明がつかない。例えば、腎不全の全くない一般健常者においても正常範囲内の軽度のリンの上昇が心血管疾患のリスクや総死亡と関連していた<sup>24,25)</sup>、また収縮期心不全既往のある外来患者で、リンの上昇が心不全による入院を予測した<sup>26)</sup>ということが報告されているが、これらの説明にはならないであろう。なぜなら、中膜の石灰化は観察されない集団だからである。リンが血管平滑筋細胞ではなく、内皮細胞において酸化ストレスの増大と NO 産生の低下を招くという報告(血管拡張反応の低下)<sup>27)</sup>、さらに *in vitro* の系においてリンが内皮細胞のアポトーシスを起こすことを考えると<sup>28)</sup>、リ

ンの動脈に及ぼす影響は、「内皮から始まる」という古典的な動脈硬化の機序で一部説明される可能性もある。実際、透析患者においても、頸動脈の内膜中膜複合体の厚さが血清リン濃度と相関していたという報告もある<sup>29)</sup>。

## 日本と海外の差

日本では、そもそも CKD 患者では低たんぱく食が推奨される。一方、MDRD 研究では、超低たんぱく食でも腎予後が改善しないばかりか、むしろ透析に導入されてからの早い死亡につながった<sup>30)</sup>ことから、低たんぱく食は推奨されていない。実際、筆者が米国留学中に出会ったペンシルバニア大学の腎臓内科医で低たんぱく食を勧める医師は皆無であった。また、CKD に限った知見ではないが、日本では乳製品の消費量が少ない。これらの背景因子の違いもあって、CRIC 研究との比較でも日本では圧倒的に血清リン値は低い。よって保存期で高リン血症に日本の医師が難渋するのは、透析導入間近の時点といっても過言ではない。

米国留学中もう一つ驚いたことは、若い留学生の健診の採血に 25(OH)D の計測が普通に入っていることである。そして、その値が低いことが判明した女性の日本人留学生は、ビタミン D のサプリメントを摂るように指導されていた。米国ではジュース、シリアルや牛乳にビタミン D を強化した製品がほとんどであるが、日本ではビタミン D 強化食もなければ、カルシウム摂取量も欧米に比して低い。このような環境の日本では、保存期において二次性副甲状腺機能は起りやすいことになる。

改訂されたばかりの KDIGO ガイドライン<sup>31)</sup>においても、保存期の PTH の目標値は不明としながらも、PTH がかなり高い、あるいは上昇し続ける場合、補正することができる高リン血症、低カルシウム血症、リン摂取過剰に加えてビタミン D 欠乏の有無を調べることが推奨されている。ここでいうビタミン D 欠乏は、25(OH)D の測定をしないと不明である。欠乏の基準は 15 ng/mL が一般的によく使われているが、今回のガイドラインでは特段明示されていない。また、移植後 12 カ月以内の骨代謝治療薬は、血清カルシウム、リン、PTH、ALP に加え、25(OH)D に基づくべき、ときっちり明示されている。しかし、日本では 25(OH)D の測定の適応は、ビタミン D 欠乏性くる病もしくはビタミン D 欠乏性骨軟化症の診断時、またはそれらの疾患に対する治療中に限られている。これらの記述は欧米では、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロールといった天然型ビタミン D が使えることが前提となっているが、日本では

保険適用はなく、サプリメントの位置づけである。また、米国では FDA が OPKO 社の徐放型ビタミン D 製剤の二次性副甲状腺機能亢進症の適応を認めたが、日本ではまだ上市されていない。これらを使用できない日本では、活性型ビタミン D 製剤に頼らざるをえないが、25(OH)D 欠乏があるときに、活性型ビタミン D だけで病態を治療できるかどうかに関しては議論がある。例えば、極度の骨軟化症に活性型ビタミン D を投与するだけでは骨病変は改善せず、痛みや臨床検査値は天然型ビタミン D を補充して初めて改善することも報告されている<sup>32)</sup>。日本において、代謝性骨疾患における 25(OH)D 測定の薬事承認はなされたばかりであるが、まだ保険承認には至っていない。つまり日常臨床では測定できない。将来保険承認されれば、日本での CKD-MBD 治療は画期的に変わることになるだろう。

透析患者の PTH 目標値に関しては欧米と日本で全く違う。これに関しても筆者の経験をまず述べる。フィラデルフィアの Davita 透析クリニックでの回診で、患者の PTH を見て回診したが、ほとんどの患者で iPTH の値は 500 pg/mL を超えていた。一緒に回診した同僚に、「日本では iPTH が 500 pg/mL を超えると、副甲状腺摘除術 (PTX) を考える」と話をすると (当時まだシナカルセトは上市されたばかりで、ほとんど使われていなかった) 「じゃあ、お前は、ここの患者の全員で PTX をしろというのか?」とあきれられた記憶がある。ちなみに、その透析クリニックでは、黒人がほとんどであり、白人はほとんどいなかった。それだけ PTH が高いにもかかわらず、驚くべきことに彼らの ALP は全く正常であった。このことを不思議に思って論文を調べてみると、黒人では白人に比べて PTH 抵抗性が高い<sup>33)</sup> ことがすでに古くから報告されていた。つまり、PTH が高くても骨はそれなりに健康であり、それゆえに ALP の上昇を伴っていないのだ。このことは進化を考えてみれば当然のことかもしれない。黒人は太古の昔から皮膚の pigmentation があったために、25(OH)D は低いのだ。そうであれば、当然 PTH は高くなるし、それに合わせて骨が進化上、PTH 抵抗性を獲得したとしてもなんら不思議ではない。またこのことは、透析患者の骨生検での白人と黒人との比較をした報告でも確認されている<sup>34)</sup>。さて、国際的に日本人と欧米人透析患者の PTH 抵抗性を比較した文献はないが、おそらく日本人の PTH 抵抗性は低い、つまり PTH 感受性が高いと思われる。実際、日本で臨床をしていても PTH が 300 pg/mL を超えてくると、血清カルシウム濃度は上昇してくるし、閉経後女性では、ALP は正常範囲より高くなる。これは、日本人透析患者がそれほど食べないわりには週 3 回 4 時間

きっちり血液透析を受け、その結果尿毒素が低くなるため PTH 感受性が高いのかもしれない。これらの議論に基づけば、日本の透析患者における iPTH の目標値が欧米よりはるかに低い 60~240 pg/mL であっても不思議ではないことになる。

## おわりに

CKD-MBD の分野は腎予後、鉄、貧血、感染症、さらにはサルコペニアへと拡充を続けている。透析患者で議論されることが多い臨床概念ゆえに、臨床研究が不可欠な分野である。また、今後、エボカルセトなどのカルシウム受容体作動薬、テナパノールや NaPi2b 阻害薬などのリン吸着薬、慢性腎不全でも使用可能なスクレロスチン抗体などの骨粗鬆症薬が続々と上市され、おそらく CKD 分野で最も新薬が登場する活況を呈する分野と言えよう。専門家でも、最新の情報についていくのは大変ではあるが、今後も目を離せない領域であることは間違いない。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文献

1. Moe S, et al. 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 (11) : 1945-1953.
2. Scialla JJ, et al ; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 (2) : 349-360.
3. Faul C, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121 (11) : 4393-408.
4. Hamano T, et al. Clinical features of CKD-MBD in Japan : cohort studies and registry. *Clin Exp Nephrol* 2017 ; 21 (Suppl 1) : 9-20.
5. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 (26) : 2482-2894.
6. Thadhani R, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease : the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012 ; 307 (7) : 674-684.
7. Wang AY, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD--the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 (1) : 175-186.
8. Tamez H, et al. Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2012 ; 164 (6) : 902-909.e2.

9. Hamano T. Vitamin D and renal outcome : the fourth outcome of CKD-MBD? Oshima Award Address 2015. Clin Exp Nephrol.in press
10. Nakano C, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7(5) : 810-819.
11. Rossaint J, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. J Clin Invest 2016 ; 126(3) : 962-974.
12. Chonchol M, et al. Low Vitamin D and high fibroblast growth factor 23 serum levels associate with infectious and cardiac deaths in the HEMO study. J Am Soc Nephrol 2016 ; 27(1) : 227-237.
13. Nowak KL, et al. Fibroblast growth factor 23 and the risk of infection-related hospitalization in older adults. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28(4) : 1239-1246.
14. Obi Y, et al. Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Vitamin D receptor activator use and cause-specific death among dialysis patients : a nationwide cohort study using coarsened exact matching. Sci Rep 2017 ; 7 : 41170.
15. David V, et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. Kidney Int 2016 ; 89(1) : 135-146.
16. Yokoyama K, et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2014 ; 9(3) : 543-552.
17. Ponikowski P, et al ; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015 ; 36(11) : 657-668.
18. Coe LM, et al. FGF-23 is a negative regulator of prenatal and postnatal erythropoiesis. J Biol Chem 2014 ; 289(14) : 9795-9810.
19. Flamme I, et al. FGF23 expression in rodents is directly induced via erythropoietin after inhibition of hypoxia inducible factor proline hydroxylase. PLoS One 2017 ; 12(10) : e0186979.
20. Ciceri P, et al. Iron citrate reduces high phosphate-induced vascular calcification by inhibiting apoptosis. Atherosclerosis 2016 ; 254 : 93-101.
21. Seto T, et al. Suppressive effects of iron overloading on vascular calcification in uremic rats. J Nephrol 2014 ; 27(2) : 135-142.
22. Scialla JJ, et al ; Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. Kidney Int 2013 ; 83(6) : 1159-1168.
23. Jono S, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. Circ Res 2000 ; 87(7) : E10-17.
24. Dhingra R, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. Arch Intern Med 2007 ; 167(9) : 879-885.
25. Tonelli M, et al ; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation 2005 ; 112(17) : 2627-233.
26. Plischke M, et al. Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. Eur J Clin Invest 2012 ; 42(6) : 649-656.
27. Takeda E, et al. A novel function of phosphate-mediated intracellular signal transduction pathways. Adv Enzyme Regul 2006 ; 46 : 154-161.
28. Di Marco GS, et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis *in vitro*. Am J Physiol Renal Physiol 2008 ; 294(6) : F1381-1387.
29. Ishimura E, et al. Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2005 ; 45(5) : 859-865.
30. Menon V, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes : long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. Am J Kidney Dis 2009 ; 53(2) : 208-217.
31. Ketteler M, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update : what's changed and why it matters. Kidney Int 2017 ; 92(1) : 26-36.
32. Hernandez JD, et al. Osteomalacia in a hemodialysis patient receiving an active vitamin D sterol. Nat Clin Pract Nephrol 2007 ; 3(4) : 227-232.
33. Cosman F, et al. Resistance to bone resorbing effects of PTH in black women. J Bone Miner Res 1997 ; 12(6) : 958-966.
34. Sawaya BP, et al. Differences in bone turnover and intact PTH levels between African American and Caucasian patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2003 ; 64(2) : 737-742.