

臨床と検査

—病態へのアプローチ— (VOL.68)

CKD-MBD (慢性腎臓病と骨ミネラル代謝異常) chronic kidney disease-mineral and bone disorder

はじめに

腎臓は、骨・副甲状腺・腸管と密接な関係をもって、生体のミネラルバランスを保持している。腎臓は副甲状腺ホルモン(PTH)などのホルモンの調節を受けてカルシウム(Ca)やリン(P)を尿中に排泄する一方、活性型ビタミンD[1,25(OH)2D]の産生臓器として働き、腸管でのカルシウム吸収や骨代謝の維持にも密接に関与している。したがって、CKD患者では、活性型ビタミンDの低下やリンの蓄積とともに、さまざまな骨病変、ミネラル代謝異常が出現する。

CKD-MBDという概念の登場

腎臓病を起因としたこのような病態は従来、主に骨病変に着目して、腎性骨異常栄養症(renal osteodystrophy: ROD)として認識されてきたが、近年、複数の観察研究により、この病態が血管石灰化を介して死亡リスクの増大に関与していることが示された。このような臨床データの蓄積を背景に、国際腎臓病診療ガイドライン機構(Kidney Disease Improving Global Outcome: KDIGO)により『慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-mineral and bone disorder: CKD-MBD)』という全身性疾患としての概念が創出され、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。

CKD-MBD発症メカニズムと二次性副甲状腺機能亢進症

CKD早期の骨ミネラル代謝異常は、リン蓄積によって始まると考えられている。近年、この初期の病態において、新規リン利尿ホルモンであるFGF23(fibroblast growth factor 23)が重要な役割を担っていることが示されている。FGF23は近年同定された骨細胞由来のホルモンで、腎臓においてリン利尿を促進するとともに、活性型ビタミンDの産生を抑制する。CKD患者では、リン負荷に反応してFGF23濃度が上昇することにより、初期には血清リン値は正常範囲に保たれる。しかし、FGF23は腎臓での活性型ビタミンDの産生も抑制するため、活性型ビタミンD低下を生じ、CKD早期におけるPTH分泌亢進の要因となる。このような状況でCKDがさらに進展すると、PTHやFGF23の過剰分泌によって代償されていたリン蓄積が顕在化し、血清リン値が上昇し始めるとともに、ビタミンD低下により低カルシウム血症が出現する。これらが適切に管理されなければ、PTH分泌が持続的に刺激されるため、副甲状腺過形成を伴う二次性副甲状腺機能亢進症を発症することとなる。

骨ミネラル代謝異常

I. 高リン(P)血症

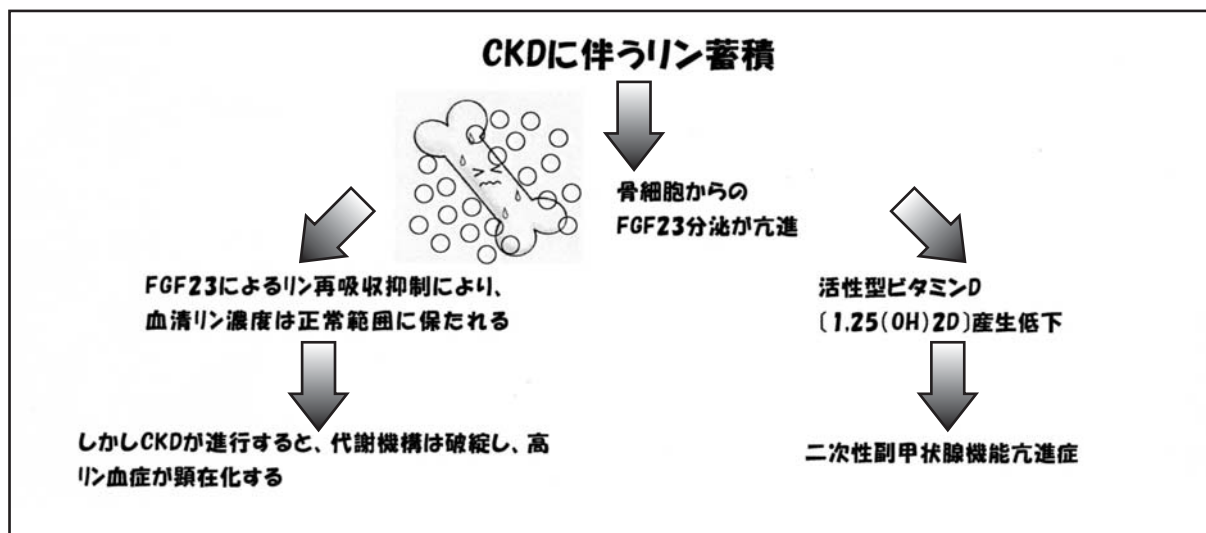
透析導入に至ると、腎臓のリン排泄能が廃絶し、体内からのリンの除去は透析に依存することになる。通常の血液透析では、1回あたりのリン除去量は約1000mgと限界があるため、食事からリン摂取を通常の半分(500~750mg/日)に制限しても、そのみでは容易に高リン血症をきたしてしまう。そのため、多くの患者でリン吸着剤が必要となる。高リン血症は、二次性副甲状腺機能亢進症の原因となるだけでなく、血管石灰化を介して心血管リスク、死亡リスクの増大に大きく関与するため、その管理はCKD-MBD診療において最も重要な課題である。

II. 副甲状腺過形成の進展

透析患者の過形成副甲状腺は、初期にはポリクロナールなびまん性過形成を呈すが、これがさらに進展すると、内部にモノクロナールな結節を複数含む結節性過形成となる。この段階に至ると、副甲状腺細胞のCa感受性受容体やビタミンD受容体の発現が低下するため、内科的治療に抵抗性を示す。重篤な二次性副甲状腺機能亢進症では、骨痛などの症状を伴うばかりでなく、活性型ビタミンD治療の影響もあって高カルシウム血症、高リン血症を介して血管石灰化の要因となるため、早期に副甲状腺摘出術を実施することが推奨されている。

Ⅲ. 血管石灰化

CKD患者の血管石灰化は従来、血液中のカルシウム、リンの過飽和に伴い石灰沈着が血管壁に析出することが主な原因と考えられていた。しかし最近では、骨組織、軟骨組織の生理的石灰化と類似したプロセスを経て形成されると考えられている。血管壁細胞には、骨芽細胞の分化マーカーであるalkaline phosphatase、osteopontin、core binding factor alpha-1 (cbfa-1)などが発現していることが示されており、実際に石灰化能を有することも確認されている。さらに最近では、このような血管壁の石灰化が、fetuin-A、matrix Glaprotein (MGP)、osteoprotegerin、bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) など様々な因子の調節を受けていることが示されており、心血管リスクの評価や治療薬への応用が期待されている。



骨病変とその評価

CKD患者の骨病変は、その背景にあるミネラル代謝異常や治療薬の影響を大きく受けて、多種多様な組織像を呈する。二次性副甲状腺機能亢進症が重篤な症例では、過剰なPTH作用により典型例では繊維性骨炎を呈するが、治療によりPTH分泌が過剰に抑制された場合は、無形成骨と呼ばれる病変を呈する。また活性型ビタミンD欠乏症の患者や、現在ではまれであるがアルミニウム蓄積が顕著な症例では、骨軟化症を呈する。最近ではKDIGOの主導により、骨回転(turnover)、骨石灰化(mineralization)、骨量(bone volume)の3つのパラメータ(TMV)で表現する試みも始まっている。CKD患者では、PTHが骨回転のマーカーとして使用されるほか、骨型アルカリホスファターゼ(BAP)が骨形成のマーカーとして使用されている。さらに最近では、骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRAP-5b)が市販開始され、CKD患者における骨吸収マーカーとしての有用性が期待されている。

CKD-MBD診断基準

生化学検査 Ca、P、ALPの測定はCKDステージ3から開始することが推奨されている。活性型ビタミンDの前駆体である25(OH)Dも測定し、不足・欠乏があれば補正することが望ましい。血清Ca、P濃度の評価はCa×P積ではなく、それぞれ個別に評価するのが望ましい。

骨代謝 骨代謝の評価には、PTH、ALPを用いるのが望ましい。その他の骨代謝マーカーをルーチン検査として行う必要はない。骨生検は原因不明の骨折や高Ca血症、低P血症など限られた状況で行うことは妥当である。一方、骨密度検査は骨折リスクの予測には有用ではなく、定期的に行う必要性はない。

血管石灰化 血管石灰化の検索には、CTの代替法として単純X線、心エコー検査を用いることが有用である。血管石灰化の存在は心血管疾患の最も高いリスクであり、この情報を積極的に診療方針に活用すべきである。

【おわりに】

CKD-MBDは検査値以上(高リン血症/高カルシウム血症、活性型ビタミンD低下)、二次性副甲状腺機能亢進症、血管石灰化、骨病変を含む全身性疾患であり、さらに透析療法や治療薬による影響を受けるため、その病態は非常に複雑である。しかし、近年の研究成果によって、その病態解明は進んでおり、これまで以上に生命予後を重視した治療指針の模索が始まっている。今後さらにCKD-MBDの病態解明が進み、患者の生命予後、QOLの改善につながることを期待される。