

CKD-MBD



豆の木クリニック

吉原 邦男

1. はじめに

腎臓は副甲状腺、骨、腸管とともに生体のCa, Pのバランスを保持する役割をしているので、腎機能が低下してくると、さまざまな骨・ミネラル代謝異常が出現する。CKD-MBD (Chronic kidney disease-mineral and bone disorder) とはCKD (慢性腎臓病) に起因する骨ミネラル代謝異常を呈する全身性疾患で、次の3つの異常のうち1つ以上を含むものと定義される。(図1)

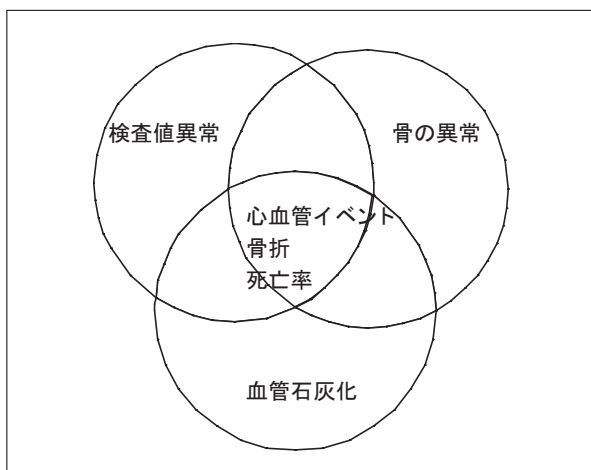


図1 CKD-MBDの概念

- (1) Ca, P, PTH (副甲状腺ホルモン)、ビタミンDなどの異常・・・ (検査値の異常)
- (2) 骨強度など骨の異常・・・ (骨病変)
- (3) 血管または他の軟部組織の石灰化・・・ (異所性石灰化)

CKDにおけるミネラル代謝異常は骨病変だけでなく、血管石灰化、心臓弁膜症などをきたし生命予後を悪くする。CKDでは末期腎不全になって透析に導入されるよりも、心筋梗塞などの心血管疾患で死亡する方が何倍も多いことがわかっているが、そのことにミネラル代謝異常も関与していると考えられる。これまで透析患者で腎性骨異常栄養症 (ROD) とよばれてきた骨病変はCKD-MBDの一部とみなされるようになった。

CKD-MBDはGFR 60ml/min以下になるとPTHが上昇するとされているので、この頃から始まると考えられる。

2. CKD-MBDを構成する3つの要素について

1) Ca, P, PTH (副甲状腺ホルモン)、ビタミンD

血清Ca値と血清P値は相互に関連しコントロールされている。血清Ca濃度は副甲状腺ホルモン (PTH) と活性型ビタミンDにより約8.4~10.0mg/dlの狭い範囲にコントロールされている。一方、腎機能が低下すると、尿中へのP排泄も低下し高P血症をきたす。これが活性型ビタミンD産生を低下させる。ビタミンDが欠乏すると腸管でのCa、P吸収が減少し、血清Ca値が低下する。低Ca血症はPTH産生を亢進させ骨から血中へのCaの遊出を引き起こす。その結果高PTH血症となっていく。(Trade off 仮説)

もう一方で、高P血症は骨からFGF-23 (fibroblast growth factor-23) の分泌亢進をもたらす、これがP利尿促進とビタミンD活性化抑制を引き起こす。これもPTHの産生亢進 (二次性副甲状腺機能亢進症) をもたらす。

**2) 骨病変**

CKDではPTHの過剰分泌により、破骨細胞が活性化され、骨吸収が亢進し、それに引き続いて骨形成も亢進するため繊維性骨炎になりやすい。

骨の強度は骨量と骨質で決まるが、繊維性骨炎では骨量（特に皮質骨）の低下が起こるため骨折を起こしやすくなる。一方、糖尿病性腎症の透析患者では骨密度の低下は認められず、低回転骨型の骨質の低下により骨折を起こしやすくなると考えられる。

**3) 異所性石灰化**

異所性石灰化は血管、関節周囲、心臓などの軟部組織にみられ、CKDの重要な合併症の一つである。特に血管石灰化は心血管疾患がCKD患者の最大の死因であることからわかる通り、CKD患者の予後を左右する重要な因子である。血管石灰化には内膜プラークに起こるアテローム硬化型石灰化と中膜平滑筋層にみられるメンケベルグ型石灰化がある。メンケベルグ型石灰化は透析患者や糖尿病に特徴的で、大動脈から細動脈までほとんどすべての血管に認められる。その機序としては、Pが血管平滑筋細胞に作用すると骨芽細胞へ分化し石灰化が起こるためとされている。

**3. CKD-MBDの診断**

CKD-MBDは3つの異常のうち、いくつあるかで分類するLBC分類で評価する。Lは臨床検査値の異常（Laboratory abnormalities）、Bは骨代謝異常（Bone）、Cは石灰化

（Calcification）のことで、これらの有無でL、LB、LC、LBCと分類される。（表1）

臨床検査値の異常はPTH、Ca、P、ALP、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>などで診断する。血清Ca値は補正Ca値を用いる。（Payneの式）

$$\text{補正Ca値 (mg/dl)} = \text{血清Ca値} + (4 - \text{血清Alb値})$$

骨代謝異常は主に骨代謝マーカーと画像診断で診断する。骨形成マーカーにはALP、骨型アルカリホスファターゼ（BAP）などがあり、骨吸収マーカーには骨型酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（TRAP5b）などがある。BAPは肝疾患や血液疾患がない場合は血清ALP値で代用する。骨の評価には骨生検が正確だが、侵襲度が高いので日常的には行われぬ。そこで、骨生検の代わりに骨代謝マーカー（ALPやintact-PTHなど）で骨の状態を推測することが一般的となっている。

骨の画像診断としては、単純X-Pでは手指骨の骨膜下骨吸収像、頭蓋骨側面のsalt and pepper像などが繊維性骨炎の所見として有名である。高齢者やPTH低値の透析患者では、腰椎や大腿骨骨頭の骨折をきたしやすいため、それらの部位の骨塩量を測定し骨折リスクを評価することは有用である。

血管石灰化の評価には胸部X線による大動脈弓部石灰化の評価や腹部単純X線の腰椎側面像での大動脈石灰化がスクリーニングに適している。より詳細に調べるには、腹部CTにより腹部大動脈の大動脈石灰化指数（ACI）を計算したり、電子線CTにより冠動脈石灰化指数（CACS）を算出し虚血性心疾患の発症の危険性を予測したりしている。

**4. CKD-MBDの治療**

CKD-MBDの治療の目的は、心血管イベントのリスクを減少させ、CKD患者の生命、機能的予後を改善させることにある。つまり、高P血症、低Ca血症の是正、PTH過剰分泌の抑制、そして適切なビタミンD投与により骨回転、石灰化を正常に維持し、血管、軟部組織へ

表1 CKD-MBDのLBC分類

分類	Laboratory (検査値異常)	Bone (骨疾患)	Calcification (異所性石灰化)
L	○	×	×
LB	○	○	×
LC	○	×	○
LBC	○	○	○

の石灰化を回避することが目標となる。そのためにはまず、血清Ca値と血清P値のコントロールを計ることが重要である。その後PTHのコントロールを計る。

実際の治療においては、保存期 (CKD stage 3~5) と透析期 (stage 5D) では使用する管理目標や使用する薬剤が異なる。保存期ではK/DOQIのガイドラインを、透析期は日本透析医学会 (JSDT) による二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインを参照する。(表2)

保存期ではP吸着剤としての炭酸Caと経口活性型ビタミンDを使用する。透析期にはP吸着剤としてさらに塩酸セベラマーと炭酸ランタンが加わる。ビタミンDはさらに静注剤が加わる。そして、新たにシナカルセト塩酸塩が加わる。これらによってJSDTガイドラインの中央部の目標値をめざす。(図2) 今のガイドラインは炭酸ランタンとシナカルセト塩酸塩が発売される前に策定されたものなので改訂される予定である。

シナカルセト塩酸塩の登場によって副甲状腺摘出術 (PTX) の件数が激減している。

保存期で骨粗鬆症の治療のため活性型ビタミンDやCa製剤を投与することがあるが、腎機能の低下した高齢者に投与すると、時には高Ca血症をきたし、それによりさらに腎機能低下をもたらすことがあるので注意が必要である。

表2 CKD-MBDの管理目標 (CKD診療ガイド、日本腎臓学会編より引用、改変)

CKD stage	補正Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	i-PTH (pg/ml)
3	基準値 (8.4~10.0)	2.7~4.6	35~70
4	基準値 (8.4~10.0)	2.7~4.6	70~110
5	8.4~9.5	3.5~5.5	150~300
5D (透析期)	8.4~10.0	3.5~6.0	60~180

- 1) Stage 3~5はK/DOQIガイドラインより引用
- 2) Stage 5Dは「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」(日本透析医学会編)より引用

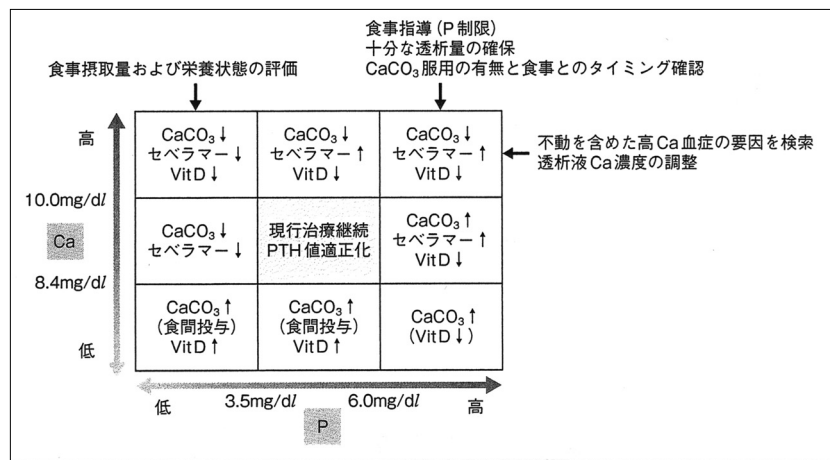


図2 P,Caの治療、管理 (日本透析医学会のガイドラインより)

参考文献

1. 日本腎臓学会 編：CKD診療ガイド. 2009. 東京医学社. 東京
2. 深川雅史 編：CKD-MBDハンドブック. 2009. 日本メディカルセンター. 東京
3. 『腎と透析』編集委員会 編：CKDのすべて. 2009. 東京医学社. 東京
4. 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 2006 ; 39 : 1435-1455

原稿募集!

プライマリ・ケアコーナー(2,500字程度)

当コーナーでは病診連携、診診連携等に資するため、発熱、下痢、嘔吐の症状等、ミニレクチャー的な内容で他科の先生方にも分かり易い原稿をご執筆いただいております。奮ってご投稿下さい。