
オルケディア時代のSHPT治療戦略

—おぢいさんのランプ—

角田隆俊

東海大学医学部附属八王子病院 腎内分泌代謝内科

CKD-MBD2018

Takatoshi Kakuta

Division of Nephrology, Endocrinology and Metabolism

Tokai University Hachioji hospital.

1. CKD-MBD (Chronic kidney disease and Mineral bone disorder) 疾患概念の変遷

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者では、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 低下やリン蓄積とともに、さまざまな骨病変、ミネラル代謝異常が出現する。この病態は主に骨病変に着目され、腎性骨栄養症 (renal osteo dystrophy : ROD) として認識されてきた。その中には、高回転骨の結果である線維性骨塩や腎不全における骨のPTH抵抗性と低PTHによる低回転骨の結果である無形性骨、と呼ばれる病態などがふくまれる。これらは、骨折率を上昇させるとともにCKD患者のADLを低下させ、QOLを損なう大きな要因となる。この病態には血管の石灰化も関与する。CKD患者の血管石灰化は従来、血液中のCa、P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要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。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¹⁾。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) は「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を創出し、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²⁾。CKD-MBDとは①Ca、P、PTHなどの検査値異常②骨の異常③血管石灰化の3つの異常の組み合わせによって構成される。

昨今では、このCKD-MBDの概念に加えて、高PTHは脂肪細胞や筋肉にも悪影響を及ぼすことがわかってきた。サルコペニア、Protein Energy Wasting、Frail、といった栄養障害も合わせて、腎不全による代謝異常の合併症としてとらえられるようになりつつある。

2. 始まりはGFR<60ml/minから始まるリンの蓄積 (図1)

腎機能障害の進行により、食事から摂取した過剰なリンの排泄障害による蓄積が始まる³⁾。このリンを排泄しようとして2種類のリン利尿ホルモン：骨から線維芽細胞増殖因子 (FGF23) と副

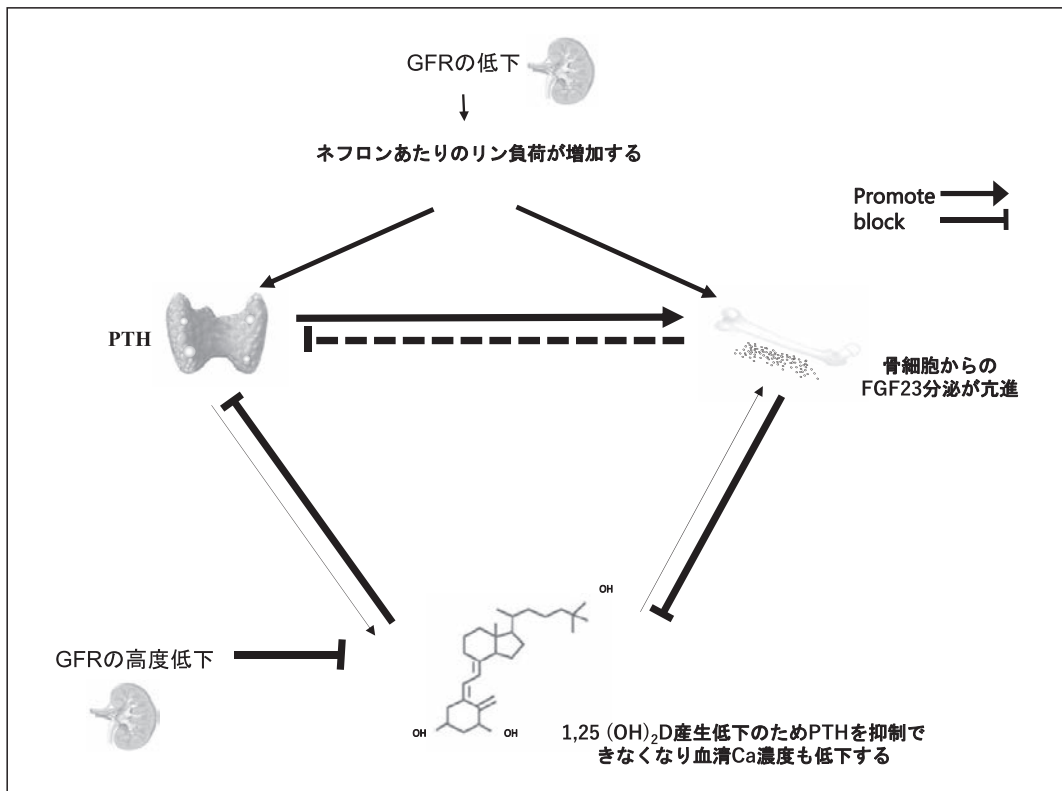


図1 二次性副甲状腺機能亢進症発症の機序

甲状腺ホルモン（Parathyroid Hormone, PTH）が分泌される⁴⁾。PTHは腎臓に発現するPTH受容体を介しリン利尿を促進させる。FGF23はKlothoとFGF受容体1と結合して腎の近位尿細管に発現するトランスポーターNa-Pi II bを抑制し、リン排泄を促す。しかし、応答器官であり唯一のリン排泄臓器である腎臓の機能が低下するに従い、血中FGF23濃度は上昇する。このFGF23の上昇が1 α 水酸化酵素活性を阻害し活性型VitDである1,25(OH)₂D₃の合成低下をまねき、さらにこの低下がPTHの分泌を促進することとなる。

他方、FGF23上昇にともなう活性型VitDの低下により生じる低カルシウム（Ca）血症は副甲状腺細胞表面にあるCa感受性受容体を介してPTHの産生と分泌を亢進させる。この、PTHは骨からのCaを動員し、同時に骨からのリンの動員も生じ、さらにリンを上昇させてしまう。また、活性型VitDの低下は腸管からのCa吸収を抑制するため、さらにCaイオン濃度の低下を引き起こす。

これらのリン、Ca調節因子はそれぞれ相互にフィードバックがかかる調節機構であるが、腎機能の低下とともに代償機能が破綻して、さらなるミネラル代謝異常が副甲状腺を腫大させ二次性副甲状腺機能亢進症を引き起こす。

3. 副甲状腺腫の進展

副甲状腺が分泌するPTHは破骨細胞を刺激し、骨からのCaを動員し低Caを是正するべく分泌亢進を繰り返す、本来働くはずのCaイオンやVitDによるフィードバック機構も後述のように破綻し、腺腫はびまん性過形成からついに腫瘍体積500mm³を超える結節性過形成へと腫大する。高PTH血

症は、骨吸収を促進し、線維性骨炎といった二次性骨粗鬆症の原因となる⁵⁾。また、Caの上昇によるPTH分泌抑制はCa感受受容体 (Ca SR)を介すが、VDR、CaSRいずれの受容体の数も腺腫の増大とともに減少していく⁶⁾。

4. MBDに対する治療

①リンのコントロール

MBDの管理、治療の第1段階はPのコントロールである⁷⁾。基本は十分な透析と食事療法である。2007年日本腎臓学会食事ガイドラインでは、たんぱく質：1.0-1.2g/kg DW/day. P：摂取蛋白×15mg/day以下とされている。高P血症ではP摂取制限が必要となるが、P摂取制限が、実際上蛋白制限となり、蛋白摂取不足による低アルブミン血症を生じると、予後不良の因子となる。このためP含有量の多い食品摂取またはP/蛋白比率に注意して、適切なカロリー、栄養を得られるような配慮とP吸着剤が必要となる。日本で使用可能なP低下薬はP吸着薬である①カルシウム系②ポリマー系③3価金属含有P吸着薬の3系統となる。更に腸管におけるリントランスポーターに作用する薬剤も検討されている。

②PTH管理

A 活性型ビタミンD製剤

我が国では、アルファカルシドール（1981年～）、カルシトリオール（1986年～）、ビタミンD誘導体であるファレカルシトリオール（2001年～）の3種類の経口型ビタミンD製剤と静注製剤のビタミンD製剤としてカルシトリオール（2001年～）、ビタミンD誘導体のマキサカルシトール（2000年～）が使用可能である。SHPTが進行すると副甲状腺細胞上に発現するビタミンD受容体（VDR）が減少しビタミンDの感受性が低下し細胞増殖は促進される。静注型活性型ビタミンD製剤は経口剤に比べて高い血中濃度が得られるためにVDR発現量が減少した透析患者の副甲状腺に対してもPTH合成、分泌抑制が可能である。これは、活性型ビタミンDの直接効果に加えて、副甲状腺細胞のCa感受性の改善によりもたらされる。しかし、VDRAは高Ca血症が惹起されるために容量の調節、休薬、カルシウム受容体作働薬との併用などが必要である。

B カルシウム受容体作働薬

2008年に、カルシウム偽薬であるシナカルセトが登場する。この薬剤は、副甲状腺におけるCaSRの7開膜貫通ドメインの構造にアロステリックに吸着し、カルシウムが大量に存在するように見せかけ、副甲状腺からのPTH分泌を抑える薬剤である。シナカルセトとVDRAを併用することで、より良好にCaP管理を行いながら、PTHを低下させることが可能となった。併用療法で副甲状腺腫縮小や大動脈の石灰化減少報告もある。この画期的なカルシウム偽薬の登場により、二次性副甲状腺機能亢進症の内科的治療の幅が広がり、国内における副甲状腺摘除術の件数が一時劇的に減少した。

しかし、シナカルセトの経口摂取で嘔気を訴える患者も多く、コンプライアンスの問題が指摘さ

れていた。

2017年に、カルシウム偽薬の静注製剤であるエテルカルセチドが使用可能となった。これにより、透析終了時に静注することで、薬剤コンプライアンスは担保されるものの、一部の患者にはまだ、悪心嘔吐といった副作用がみられた。

2018年に、シナカルセトの消化器症状をおさえたバイオアベイラビリティの高いエボカルセトが登場した。これは、経口製剤でありながら副作用である嘔気嘔吐の発現が少ないとされる。また、1 mg単位での患者に合わせた細かい用量調整が可能となっている。

このように、現在では、VDAの経口製剤と静注製剤、カルシウム偽薬の経口製剤と静注製剤、多様なリン吸着薬など多種の治療薬とその組み合わせが選択可能となり内科的に副甲状腺腫の縮小も図れる時代になってきた。

C 副甲状腺摘除術

これらの治療薬により内科的副甲状腺摘除術（PTx）が可能となったかのようにも思えるが、治療に抵抗する高リン血症や高カルシウム血症を伴う制御不能な副甲状腺腫の症例には、外科的に副甲状腺摘除術+自家移植を行うことが、カルシウム、リン管理をたやすくする確実な方法である。これらの治療薬の登場で、副甲状腺切除術の全国の手術件数はシナカルセトの上市された2008年以後新薬発売とともに減少しているが、潜在的に外科的な治療を必要とする症例も未だ多い。

おわりに、おぢいさんのランプ（臨床透析巻頭言から）

孫が何気なく物置から出してきた古いランプからこの話は始まります。そのランプを見ておじいさんとなった巳之助が語ります。貧しかった自分がランプで生計を立て家族を持てたこと、電気と電灯が普及する兆しを見てやけになり火事を起こそうとしたこと、火をつけようとしてマッチを使おうとしましたが所持して居らず火打ち石を出しましたがその不便さに愕然となり「進歩」というものを止めてはいけないと気づいたこと。ランプに決別を告げるため深夜に大木にすべてのランプを掛け煌々と火を灯し石打って壊したこと。「ごんぎつね」で有名な新美南吉が29歳で無くなる1年前に書いたものです。

活性型ビタミンDに抵抗する二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）にたいし、PEITや副甲状腺摘出術（PTx）が行われてきました。私自身は骨痛やかゆみに苦しむ患者に何かできないかと、またPTx後再発例などを経験したことなどをBaseとしてこの疾病に興味を持ちこれらの治療に携わることになりました。現在は2008年のCalcimimeticsの登場でPEITは殆ど適応を失い、2017年度当院で30例行ったPTxが新薬の充実に伴い2018年は2件しかない状況の中で「おじいさんのランプみたいだな」と思いました。新美南吉は何を言いたかったのでしょうか、最後に巳之助に言わせています。「わしの言いたいのはこうさ、日本がすすんで、自分の古い商売がお役に立たなくなったら、すっぱりそいつをすてるのだ。自分の商売がはやっていた昔の方がよかったといたり、世の中のすすんだことをうらんだり、そんな意気地のねえことは決してしないということだ」。

現在もPTxは必要な治療であり、適応の有る治療です。引き継がなければならない治療です。

すっぱりPTxをやめて他のことに専念すると主張したいわけでもありません。ただこれまでやってきたことにとらわれずに何が今必要とされるかを考えなければならないと思うのです。いずれ、腎不全という病態、腎生検や腎代替療法も過去のものになる時が来ることでしょう。私の願うことは後世の人たちにあの西暦2000年前後の腎不全患者に関わっていた医療者は常にそのときできる最善のことは何かを考え、患者に真摯に向き合っていたと感じてもらいたいのです。

<参考文献>

1. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208-2218, 2004.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 76 (Suppl. 113) : S1-S130, 2009.
3. Nakano C, Hamano T, et al. : Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 7, 810-819, 2012.
4. Isakova T, Wahl P, Gabriela S., et al. : Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease *Kidney Int.* 79, 1370-1378, 2011.
5. Tominaga Y, et al. : Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism : *Surgical Oncology* Volume13, 2 1997.
6. Yano S, et al. : Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* Vol58, 5. Nov 1980-1986, 2000.
7. 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、*透析会誌* 45 : 301-356, 2012.