

CKD-MBDって何？

埼玉メディカルセンター 腎センター
柏真紀

COI 開示

発表者名： 柏真紀

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべき
COI 関係にある企業などはありません。

CKD-MBDとは

- Chronic kidney disease mineral bone disorder
- つまり慢性腎臓病に関連した電解質と骨の代謝の異常

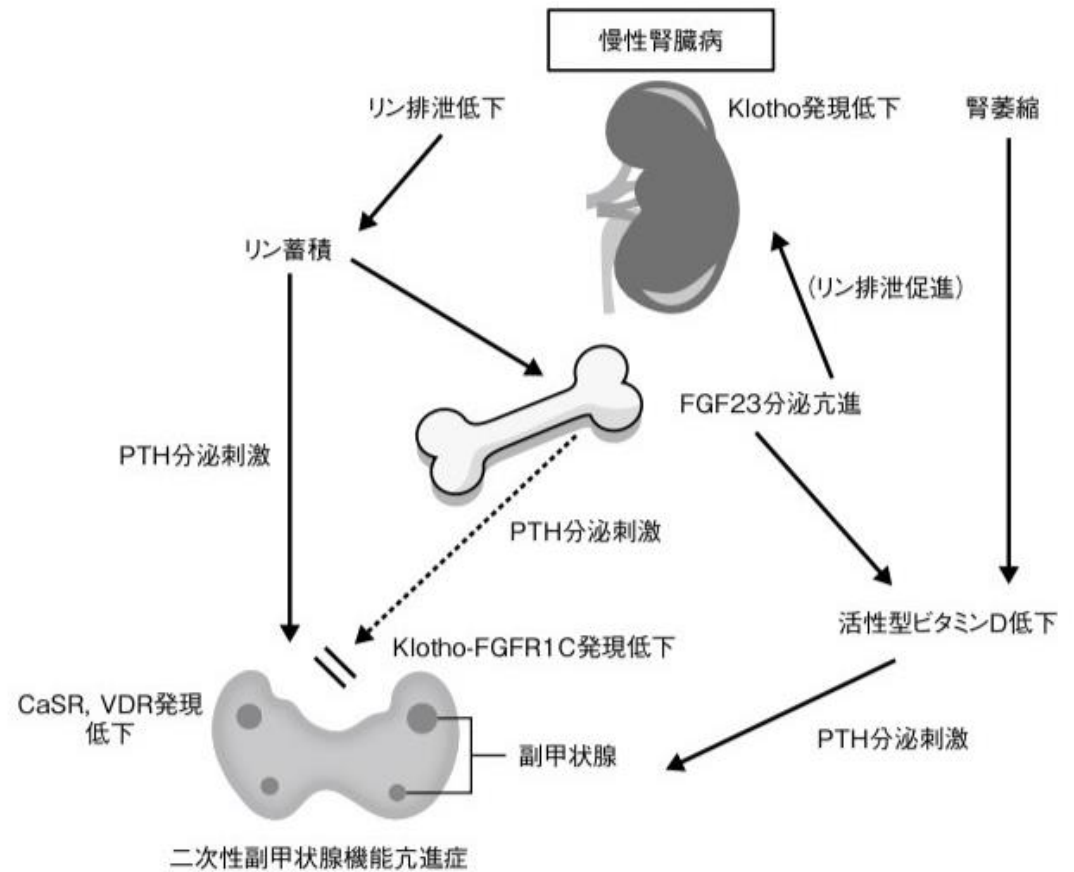


図1 腎機能低下に伴う骨ミネラル代謝異常

具体的には
この3つ

生化学的な異常

異所性石灰化

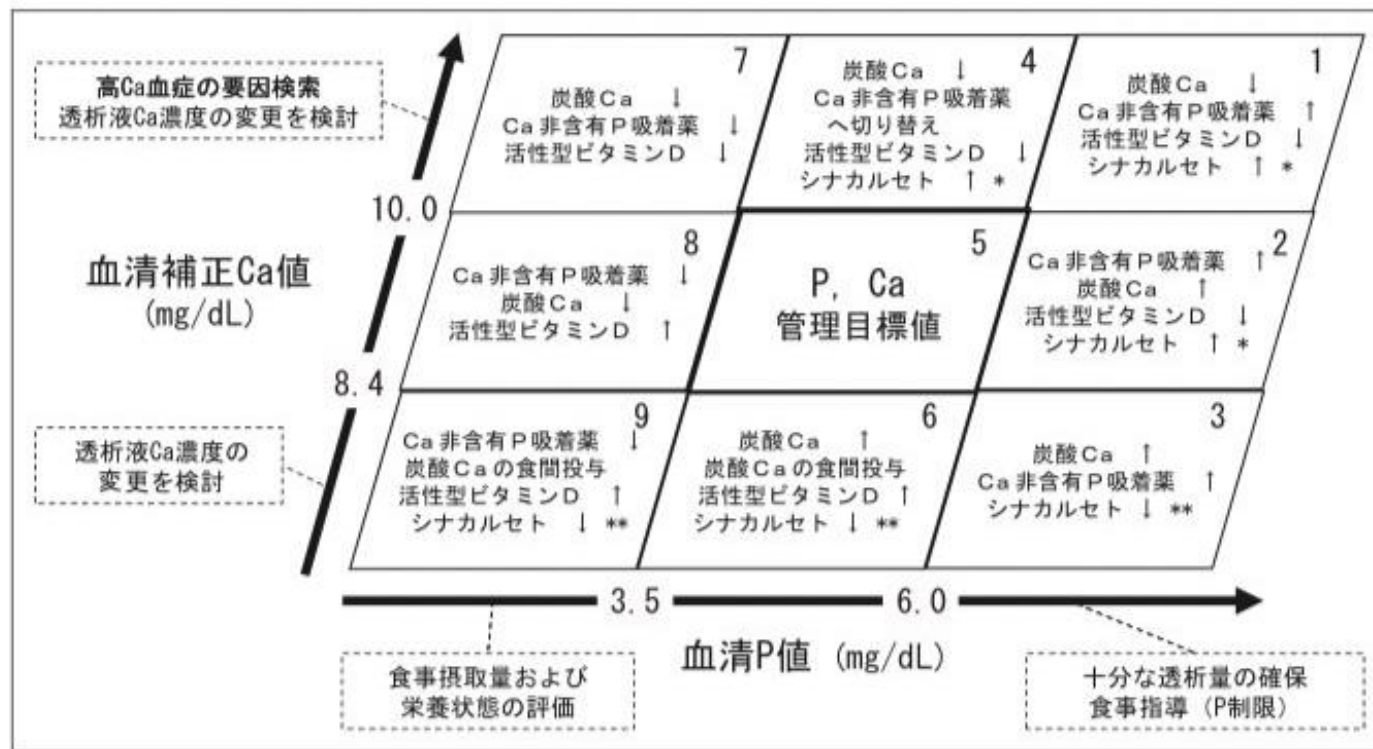
骨代謝の異常

生化学的な異常

透析患者のCKD-MBD管理

- ルーチン検査として血清リン、カルシウム、アルブミン、副甲状腺ホルモン、ALPを測定
- 週の初回透析時の値を用いるのが妥当
- リンとカルシウムは月1～2回の測定
- 副甲状腺ホルモンは3か月に1回
- 血清リン、補正血清カルシウム濃度、副甲状腺ホルモンの順に優先して管理目標値内に維持する
- 副甲状腺ホルモンについては活性型ビタミンD製剤もしくはシナカルセト塩酸塩の投与を調整する

管理目標値 と治療



「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 (4) : 301~356, 2021

CKD-MBDはもっと早く始まっている

- 保存期の慢性腎臓病においては特に治療を行わなくても血清リンやカルシウムは基準値内におさまっていることが多く、高リン血症や低カルシウム血症は慢性腎臓病ステージ4以降に顕在化する
- 副甲状腺ホルモンの値の異常は慢性腎臓病ステージ2～3で顕在化。PTHインタクトの測定はステージ3から推奨されている
- カルシトリオール（活性型ビタミンD）、FGF23、Klothoという慢性腎臓病のより早期の段階で変化が生じているマーカーもあり、実はもっと早くCKD-MBDは始まっている

通常のカ ルシウム代謝

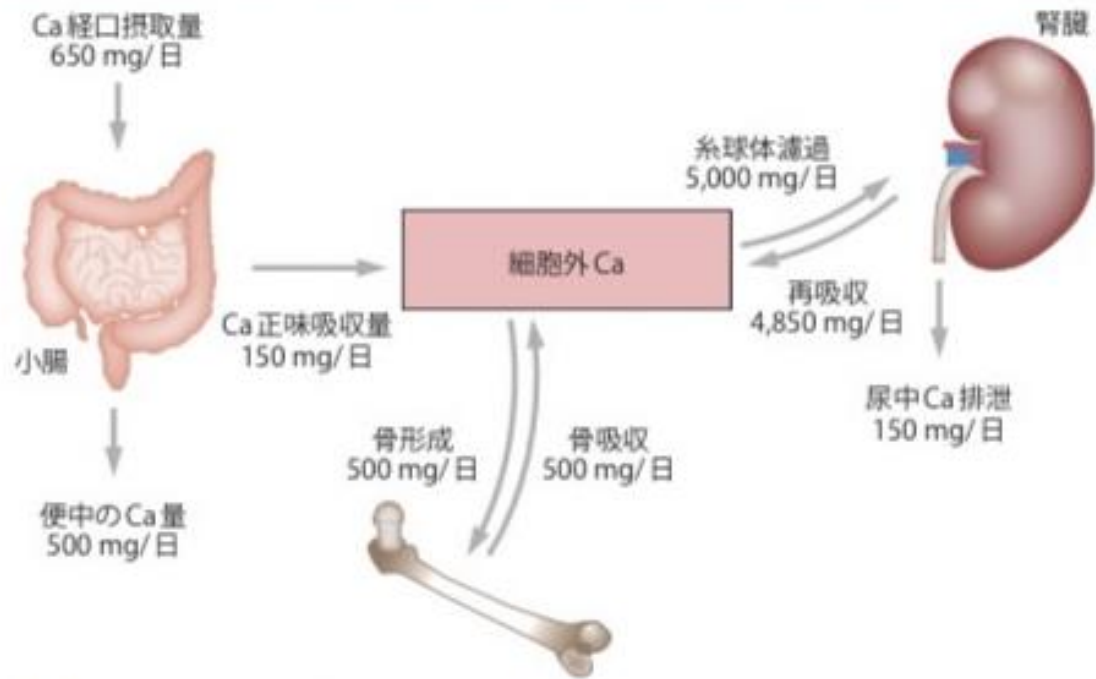


図1 生体のカルシウムのバランス
腸管から吸収された正味の量（吸収量－分泌量）が腎臓から排泄される。また、骨形成と骨吸収のバランスのとれている状態では、骨のCa出納も正味0となる。

生体内のリン

- 体内では85%が骨、14%が軟部組織、細胞外液中には1%にも満たない量が存在しているに過ぎない
- 骨においてはそのほとんどがカルシウムとともにハイドロキシアパタイトを形成している
- 軟部組織では細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質として存在するほか、細胞内液中ではATPの構成成分でもある。核酸の構成要素でもあり、また血球の機能の保持にかかわる2,3ジホスホグリセレートの構成要素でもある
- 血液中に存在するリンのうち30%が無機リンであり、血液検査で測定しているものはこの無機リン

通常のリンの代謝

リンは消化管と腎臓から排泄される

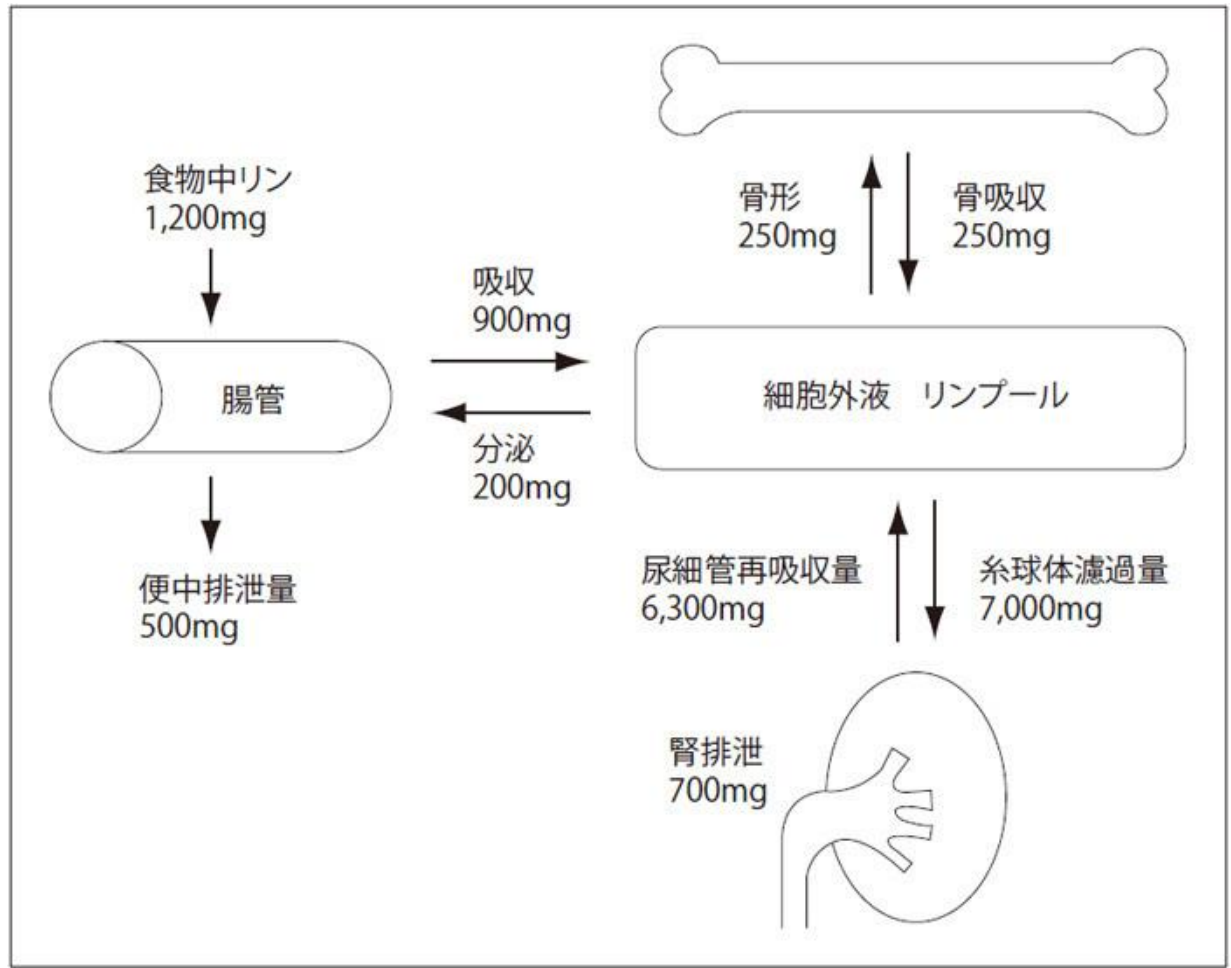


図1 1日当たりの体内におけるリンの動態

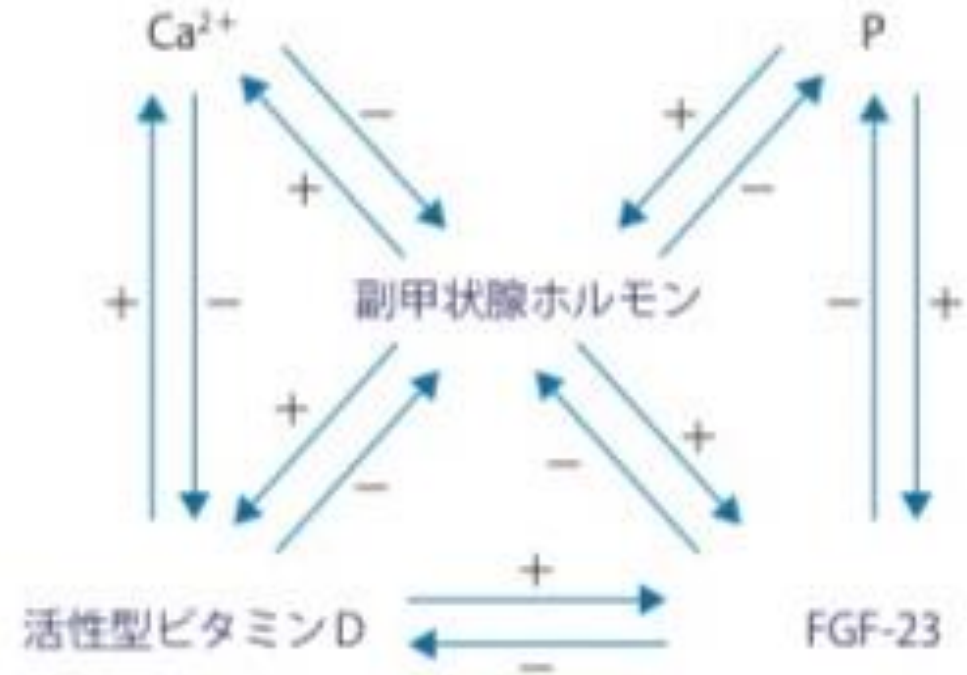
カルシウムリン代謝の相互関係

カルシウムやリンの濃度に影響する因子

- ・ 消化管吸収
- ・ 骨形成と骨吸収
- ・ 腎排泄



これを制御するのが
FGF23、副甲状腺ホルモン、
活性型ビタミンD



副甲状腺ホルモンとは

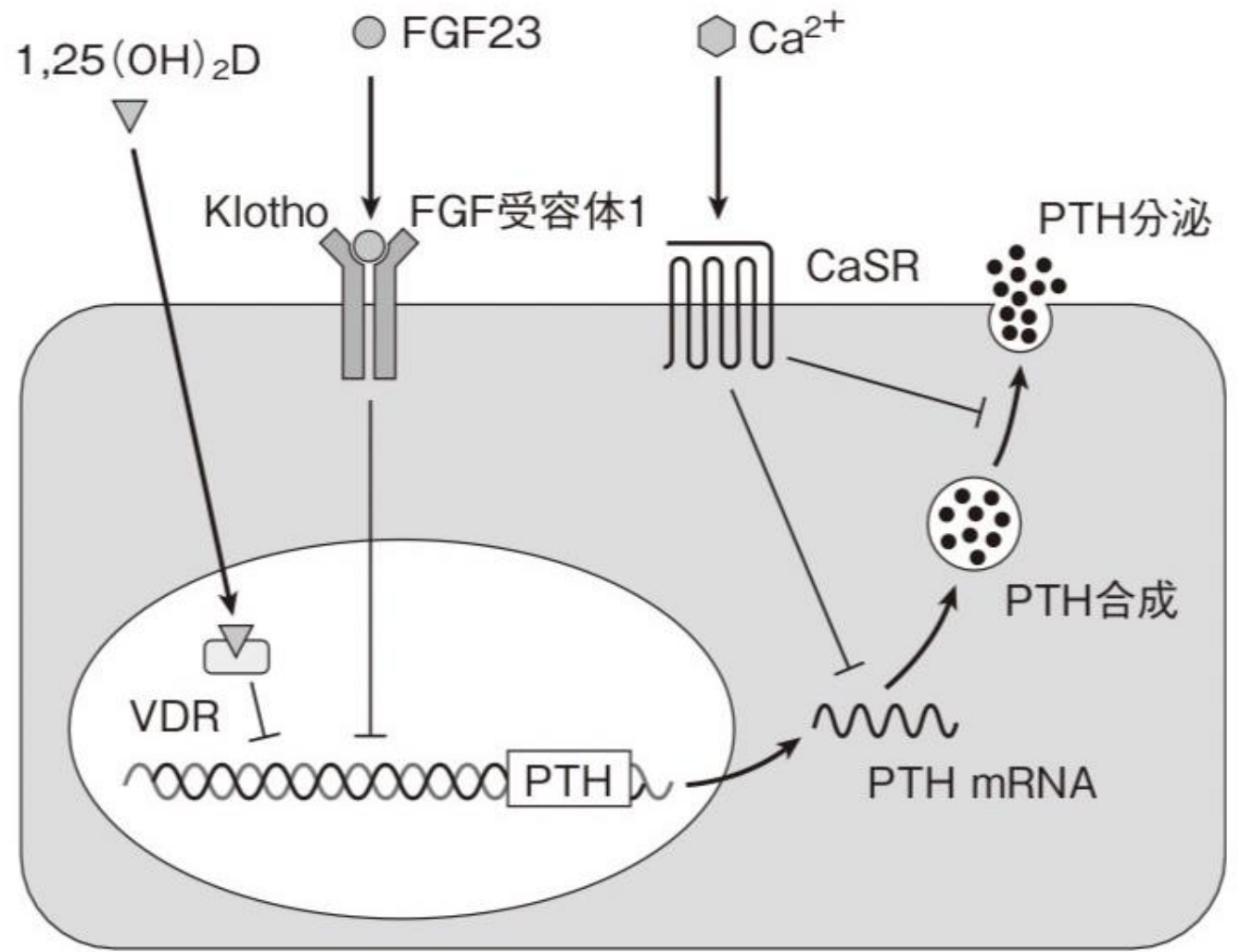
- 副甲状腺（上皮小体）から分泌
- 主として血清カルシウムで制御されるが、カルシトリオール、FGF23、血清リンなどの影響も受ける
- 血清カルシウム濃度の変化はカルシウム感受性受容体(CaSR)で感知する。カルシウム濃度の上昇が起きると副甲状腺ホルモン分泌を抑制する
- 血清リン濃度も副甲状腺が直接感知していると考えられている
- 血清中での半減期は2～4分。少しの血清カルシウム濃度変化にも鋭敏に反応

通常の副甲状腺ホルモンの作用

- 副甲状腺ホルモンの受容体 (PTH1R)は主として骨と腎臓に発現して作用する
 - 骨吸収の促進
 - 腎尿細管でのカルシウムの再吸収促進
 - リン排泄の促進
 - 腎におけるカルシトリオールを促進することを介して腸管からのカルシウムの吸収を促進する

副甲状腺の 制御

カルシウム、カルシトリオール、FGF23が副甲状腺ホルモン分泌に対して抑制的に働く



副甲状腺細胞

FGF23

- ヒトの低リン血症性疾患に関与する因子としてもクローニングされた
- Klotho-FGF受容体複合体に結合することにより作用を発揮する
- 主に骨細胞で産生される。腎臓や副甲状腺に作用する。
- 近位尿細管での2a,2c型ナトリウムリン共輸送体の作用を抑制することでリンの再吸収を低下させる
- ビタミンDを活性型のカルシトリオールにする 1α 水酸化酵素を抑制する。カルシトリオールの活性を下げるための24水酸化酵素を促進する。カルシトリオールの作用を抑制することでリン吸収を低下させる。

Klotho

- 早老症マウスの原因遺伝子としてKlothoが特定された。Klotho欠損マウスは動脈硬化、心肥大、骨粗しょう症、高リン血症、異所性石灰化などをきたす。
- KlothoはFGF受容体と複合体を形成することでFGF23の高親和性受容体。
- 慢性腎臓病患者では腎臓でのKlotho発現は早期から低下している
- 血管を石灰化から保護する作用があることは多くの報告で一致しており、今後の治療への応用の可能性あり

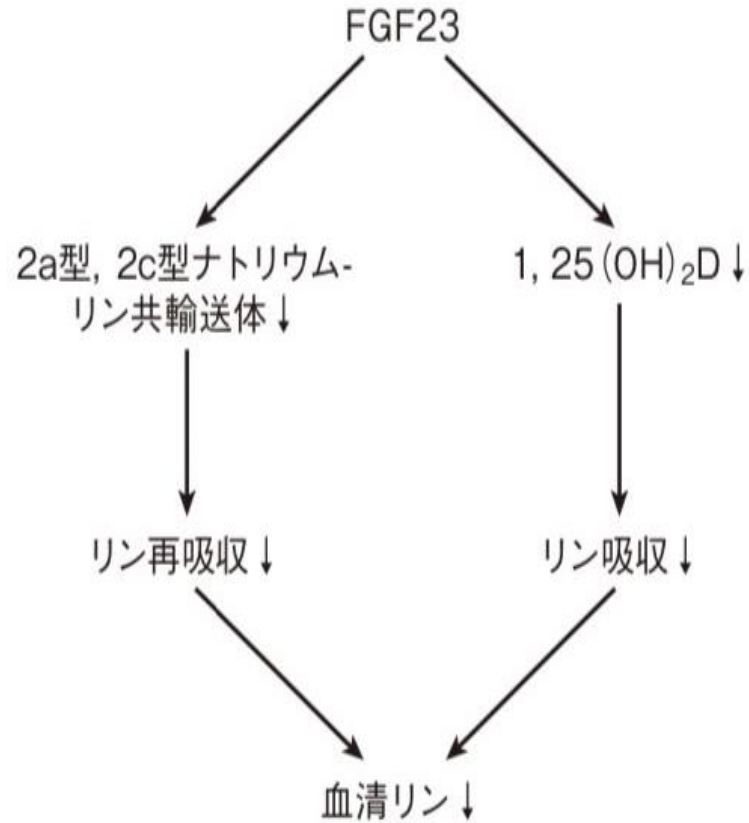


図 2 FGF23 の作用

FGF23 は、腎近位尿細管冊子縁膜における 2a 型および 2c 型ナトリウム-リン共輸送体の発現を低下させることにより、リン再吸収を低下させる。FGF23 はまた、ビタミン D 代謝酵素の発現調節を介して 1,25(OH)₂D 濃度を低下させ、腸管リン吸収を抑制する。

FGF23と骨細胞、尿細管細胞、副甲状腺

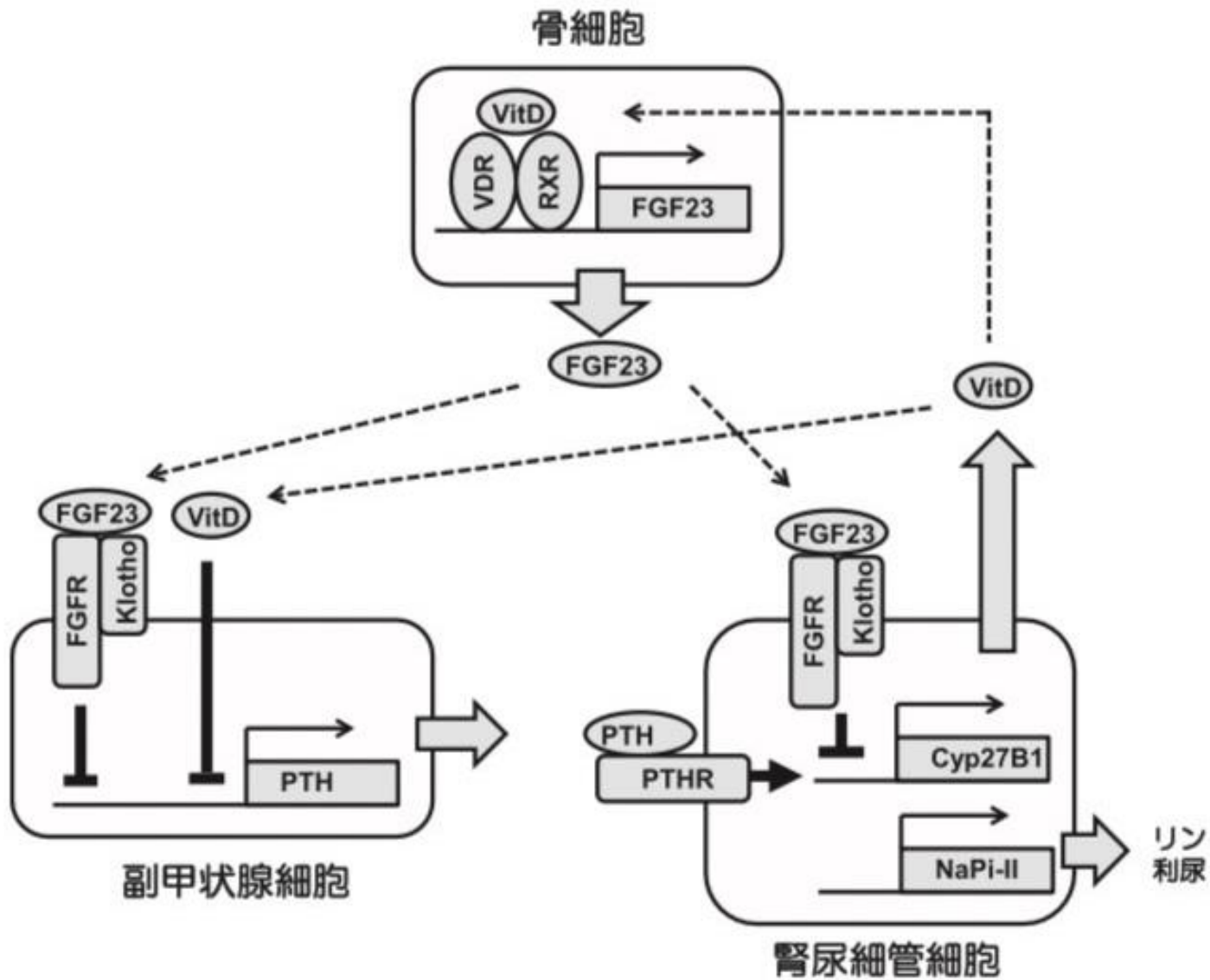


図 2 骨細胞, 尿細管細胞, 副甲状腺細胞での FGF23, ビタミン D, PTH の関係

カルシトリオール

- 活性型ビタミンD
- 食事や日光にあまり影響されず、血清カルシウム濃度、副甲状腺ホルモン、FGF23などにより制御されている
- ビタミンD受容体 (VDR)を介して作用する
- 副甲状腺ホルモンにより促進される
- FGF23により抑制される

ビタミンD代謝

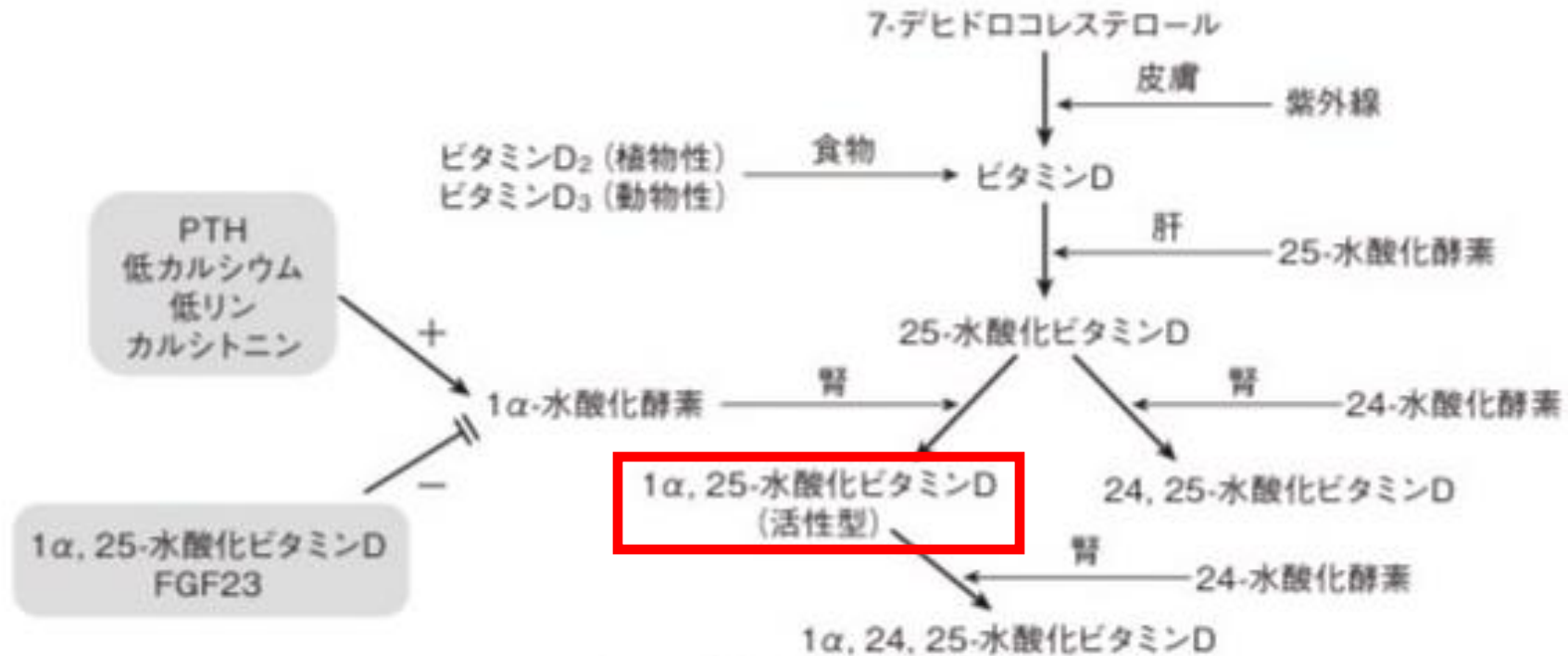


図1 ビタミンDの代謝

ビタミンDは複数のステップを経て活性化されるが、腎臓における1α-水酸化酵素が律速段階である。1α-水酸化酵素はカルシウム・リン代謝に関連するさまざまな因子によって制御を受けている。

カルシトリオールの通常的作用

- 副甲状腺に対する抑制作用
- 腸からのカルシウム吸収促進
- 骨からのカルシウム放出促進（低カルシウム血症のとき）
- 尿中へのカルシウム排泄抑制

慢性腎臓病早期における変化

- 初期には副甲状腺ホルモン、FGF23のリン排泄促進作用で血清リンは正常値内に保たれる。
- しかし初期の慢性腎臓病でもすでにリン貯留傾向ははじまっており、これを是正するために副甲状腺ホルモンやFGF23が増加している
- FGF23の上昇やKlothoの低下は慢性腎臓病の早期から始まっている

CKD-MBDの進行

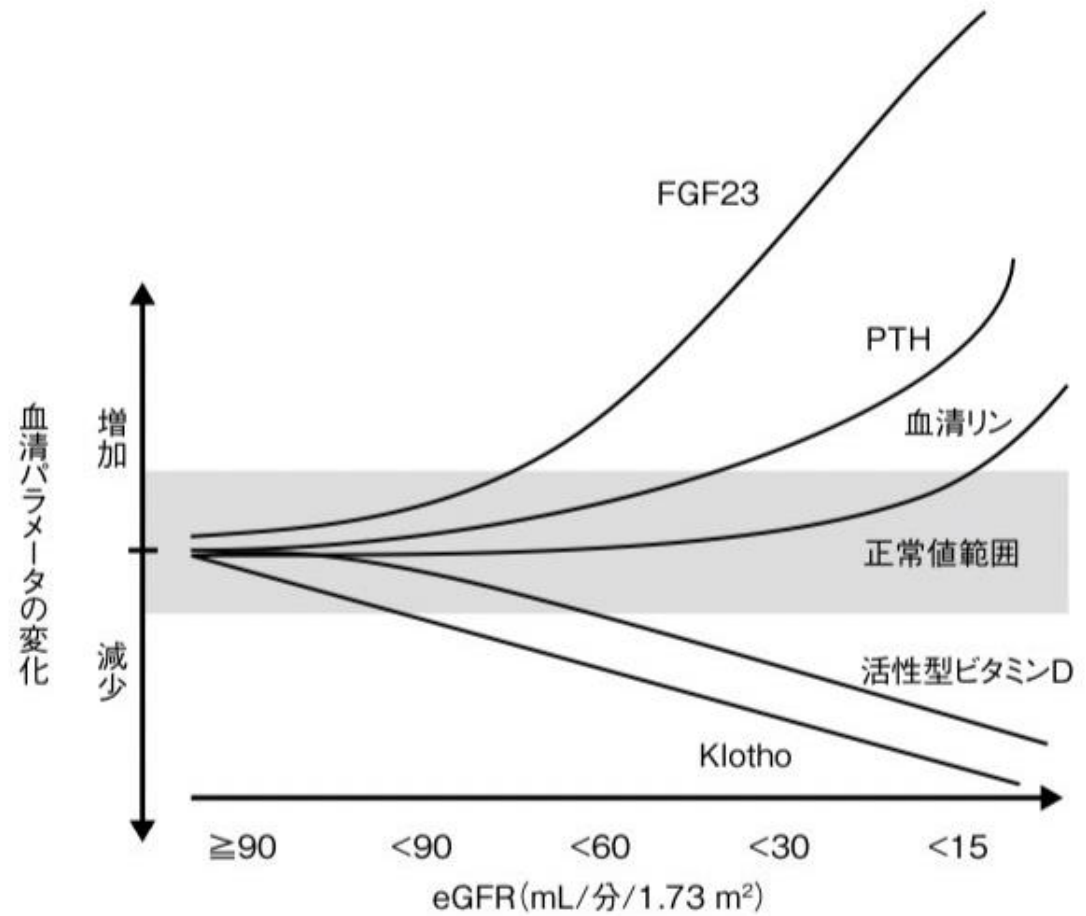


図2 腎機能低下によるミネラル関連因子の変化

保存期の慢性腎臓病の進行とともに起きる変化

慢性腎臓病ステージ4から顕在化

血清リンの蓄積の進行による
高リン血症

腎臓でのカルシトリオール産生低下による
低カルシウム血症

副甲状腺機能亢進症のさらなる進行

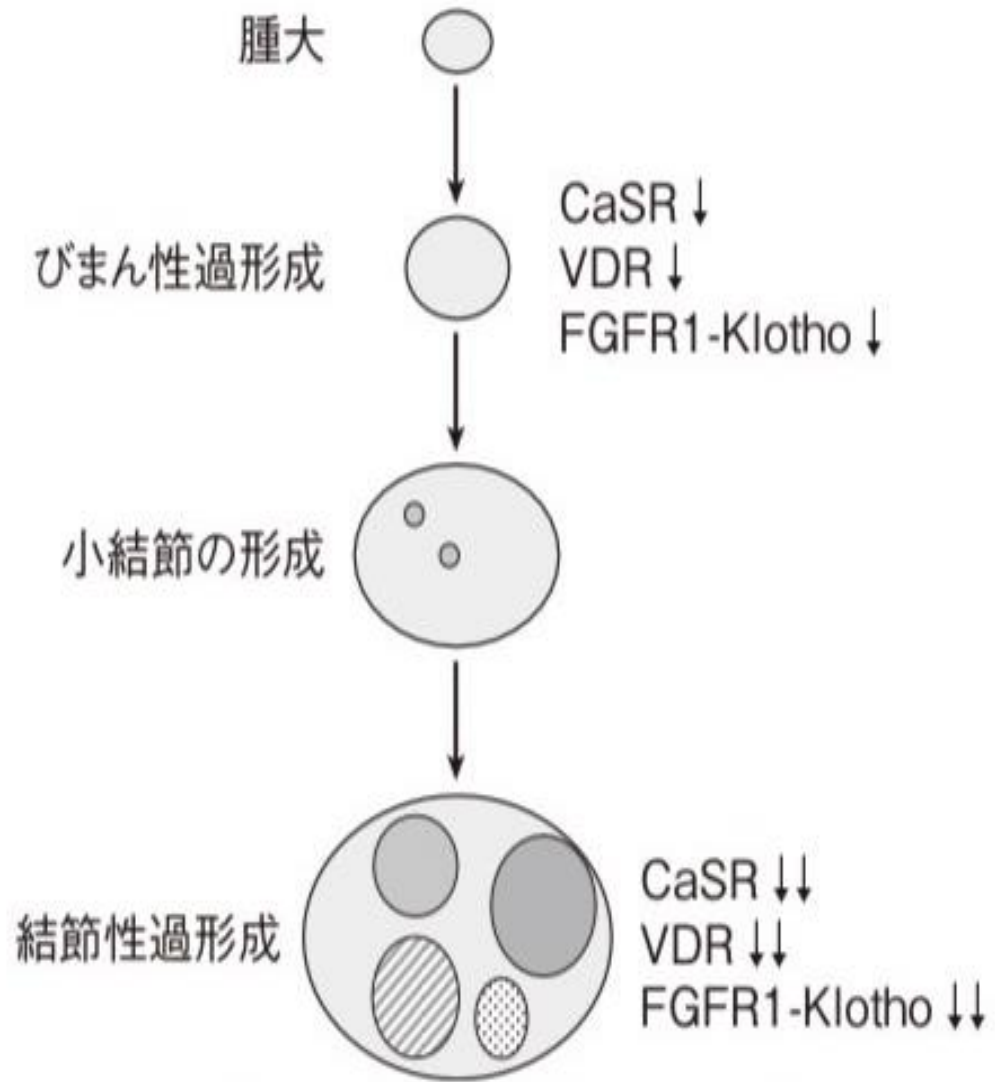
CKD-MBDでおきるFGF23とKlothoの変化

- リン貯留傾向となるためFGF23が増加してリン利尿をはかる
- 一方で慢性腎臓病早期にKlothoの発現は低下する
- 複数の報告においてKlothoは血管保護作用があるとされている一方で、FGF23の血管保護作用には相反する内容の報告がある
- 抗FGF23抗体はラットにおいて血管石灰化を悪化させたという報告がある
- FGF23増加はKlothoと独立して左室肥大に影響する。
- FGF23はナトリウムやカルシウムの再吸収を上昇させる。体液貯留傾向と高血圧の原因になる

CKD-MBDにおけるカルシトリオールの 変化

- FGF23の増加によりカルシトリオール減少
- 慢性腎臓病が進行してくると高リン血症や腎臓の萎縮がおきてくることでカルシトリオールがさらに低下する
- カルシトリオールの副甲状腺に対する抑制作用低下で直接的に副甲状腺機能亢進症をおこす
- カルシトリオールの作用が低下することでの、低カルシウム血症により間接的に副甲状腺機能亢進症をおこす

CKD-MBD
進行に伴っ
て起きる甲
状腺の変化



VDRとCaSRの変化

- カルシトリオール活性低下がおきるとVDRの発現が減る
- 低カルシウム血症がつづくると副甲状腺ホルモンが増加するが、これが持続するとCaSRが減る
- 慢性腎臓病ではVDRとCaSRの低下が起きており、副甲状腺は結節状過形成がおきる
- この状態になるとビタミンDでの治療に抵抗性になる。また血清カルシウム濃度が正常でも副甲状腺ホルモンの過剰分泌がおきる

三次性副甲状腺機能亢進症

- 副甲状腺過形成に伴う副甲状腺機能亢進症
- カルシウム（炭酸カルシウムなど）やビタミンDの投与で説明のつかない高カルシウム血症をきたす
- 血清カルシウムに適切な反応はしない。ビタミンD受容体の発現も減っているので、カルシトリオールによる抑制もきかない
- 腎移植後も副甲状腺機能亢進症がつづく

異所性石灰化

異所性石灰化で問題になるのは血管石灰化

- 動脈の石灰化。静脈は石灰化しないけれど、外傷や動脈化により静脈でも石灰化がおきる
- 慢性腎臓病、末期腎不全のmortalityとmorbidityに大きくかかわっている
- 本邦において2021年の心血管死（心不全、脳血管障害、心筋梗塞）は透析患者の死因の31.5%を占める

透析患者の死因

図 11 慢性透析患者 死亡原因と性別 2021

(患者調査による集計)

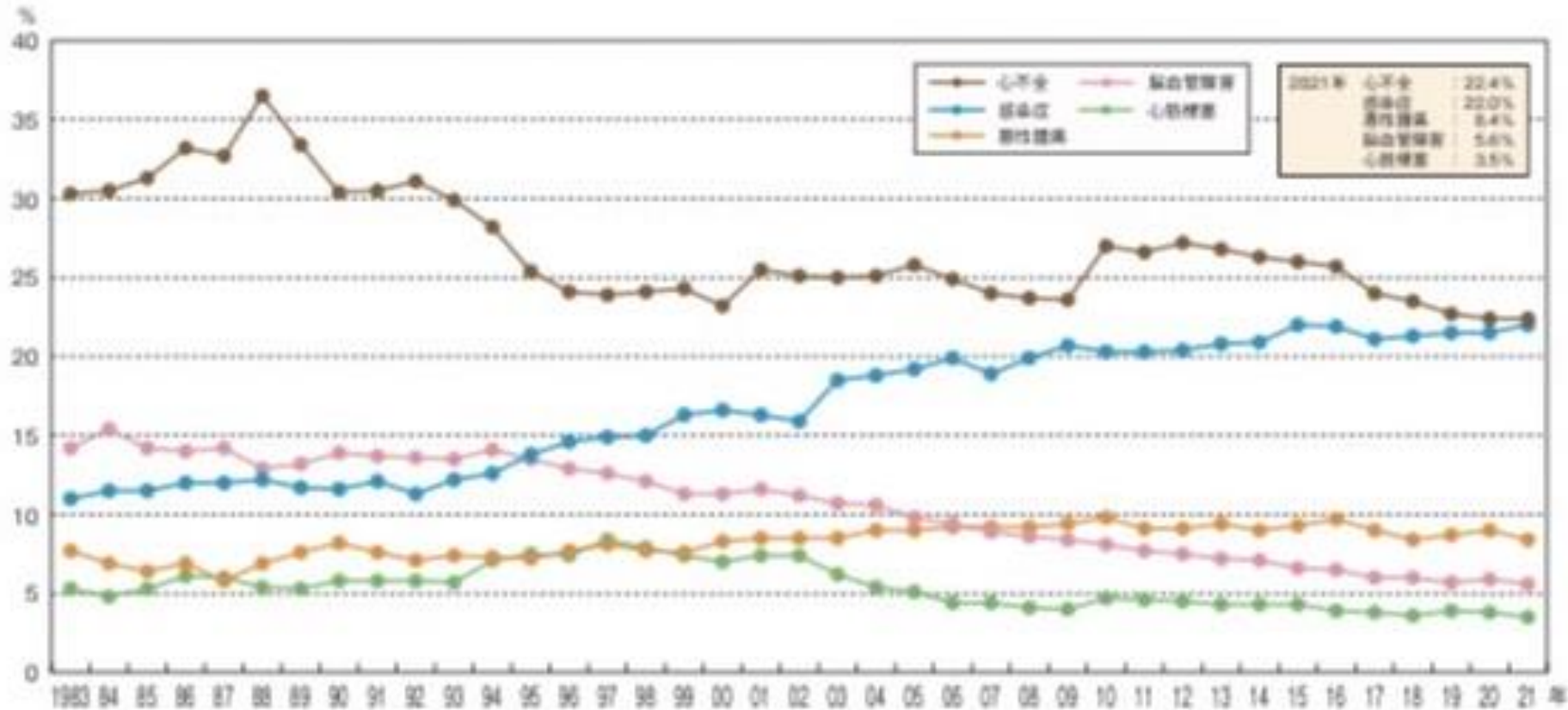


図 12 慢性透析患者 死亡原因割合の推移, 1983-2021

(患者調査による集計)

内膜石灰化と中膜石灰化

内膜石灰化

- アテローム硬化
- 過剰な脂質とマクロファージによる動脈硬化
- CKD以外の患者にも認められる
- CKD患者は内膜石灰化のリスク因子も合併していることが多い

中膜石灰化

- 血管平滑筋細胞の骨芽細胞への変化
- 石灰化抑制因子の発現低下

図 1 : 慢性腎臓病患者の冠動脈石灰化部位は中膜 + 内膜

非透析患者における内膜石灰化

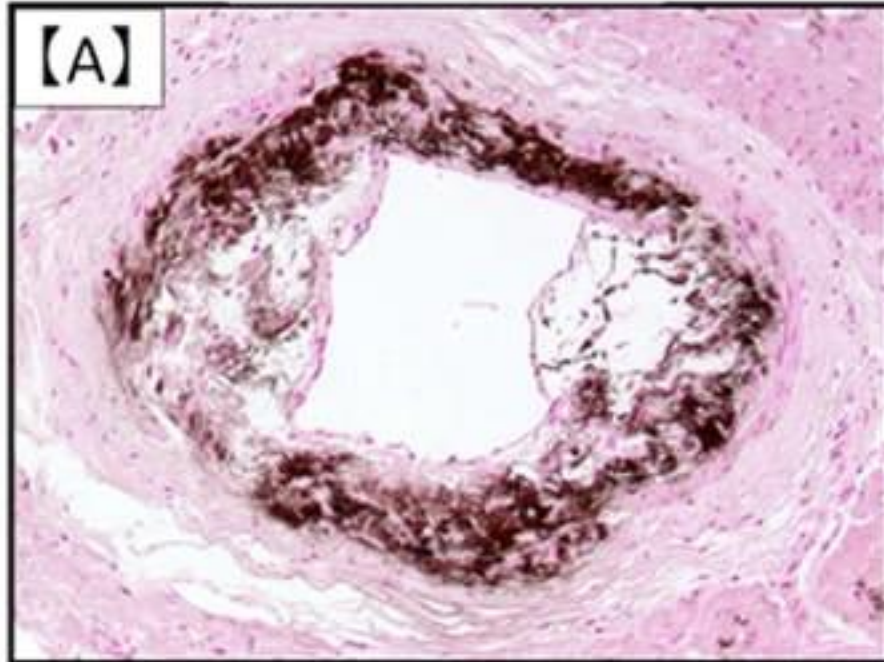
高コレステロール血症

Atherosclerosis

透析患者における中膜石灰化

高リン血症

Sclerosis



von Kossa染色 : 黒色が石灰化部位

血管石灰化の臨床的重要性

- 冠動脈石灰化
 - 冠動脈疾患のリスク因子
- 大血管石灰化
 - 高血圧、脈圧増加をもたらす。左心不全の原因となる
- 心臓の弁膜の石灰化
 - 弁膜症
- 脳血管の石灰化
 - 脳血管障害

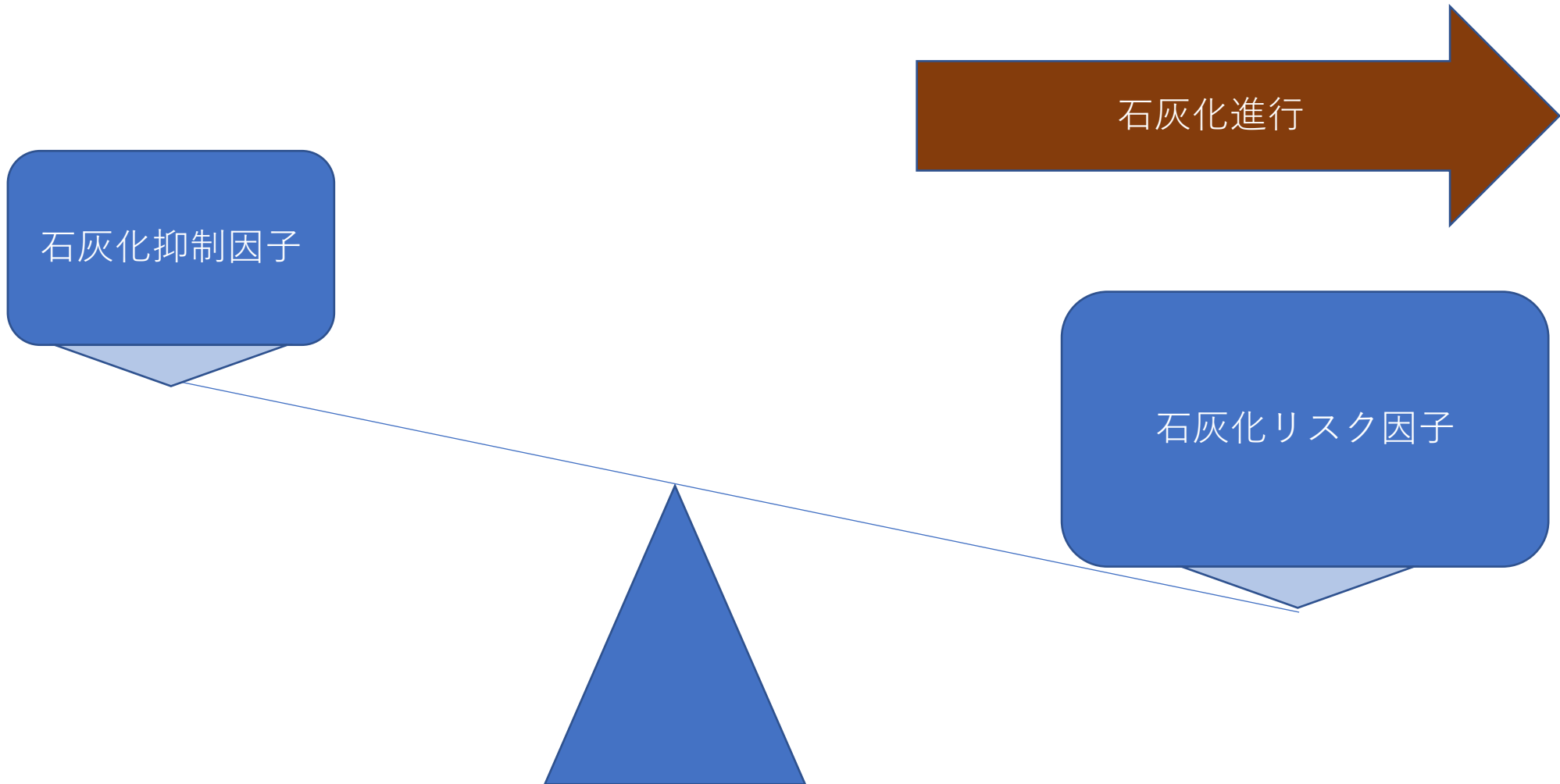
中膜石灰化と内膜石灰化

- 内膜石灰化
 - アテローム硬化による心筋梗塞、脳梗塞、その他末梢血管障害
- 中膜石灰化
 - 動脈硬化による高血圧、脈圧増加、左心不全

血管石灰化のきっかけ

- カルシウムやリンの結晶（ヒドロキシアパタイト）が中心。もともとは受動的なプロセスと考えられていたが、能動的なプロセスであると考えられるようになった。
- 血管内皮細胞のPhenotype switchがおきる。きっかけは高リン血症、高カルシウム血症、副甲状腺ホルモン、酸化ストレス。
- ナトリウム依存性リン共輸送体による血管平滑筋細胞へのリンの取り込みが起きる。この輸送体に対する阻害薬やsiRNAで石灰化を予防する可能性があるが、今のところはまだ実用化されていない
- リン吸着薬や食事制限が血管石灰化を抑制するという報告は複数あり、リンが重要な因子であるということがいえる

血管石灰化と血管石灰化抑制



血管石灰化のリスク因子

- 加齢
- 血液透析
- カルシウム過剰負荷
- 高リン血症
- 副甲状腺機能亢進症
- 糖尿病
- 脂質異常症

石灰化抑制因子

- Fetuin A
- マトリックスGla蛋白
- γ Carboxylated Gla rich蛋白
- α Klotho
- Osteoprotegerin
- マグネシウム
- Fe³⁺
- Activin A
- Bone morphogenic protein
- Osteopontin
- 亜鉛
- PTH関連蛋白

低回転骨と石灰化リスク

- 透析患者、非透析患者において、低回転骨は冠動脈石灰化と関連しているという報告がある
- Ca含有リン吸着薬による大動脈石灰化は、低回転骨の患者で有意に多かったという報告がある
- 骨がカルシウムやリンのバッファーになっているのではないかと考えられている

ビタミンD欠乏

- ビタミンD欠乏が石灰化の原因になるという報告がある。血管平滑筋細胞のPhenotype switchを抑制する
- しかしビタミンDが多すぎると高カルシウム血症、Ca-P産生物の増加、低回転骨により血管石灰化は亢進してしまう

経口ビタミンKアンタゴニスト

- マトリックスGla蛋白
- γ Carboxylated Gla rich蛋白

→ビタミンKにより活性化して血管石灰化を抑制する

→ビタミンKの活性を阻害するワーファリンなどは血管石灰化、カルシフィラキシス、皮膚微小血管石灰化のリスクを増大させる

▪

治療

- 血管石灰化に対する特異的な治療はない
- リン、カルシウム、副甲状腺ホルモンのコントロール
- 抗凝固薬の適切な使用
- 低マグネシウム血症の治療
- 鉄を含有したリン吸着薬の石灰化抑制効果が期待されている
- 心血管疾患の予防
 - 食生活の改善、適度な運動、肥満の改善
 - 禁煙
 - 血圧、脂質、血糖のコントロール
 - バイアスピリン
 - ω 3脂肪酸

研究段階にある治療

- Myo-inositol hexaphosphate (SNF472)
 - ハイドロキシアパタイトの形成を抑制する。
 - 透析患者を対象としたTrialで冠動脈及び大動脈弁の石灰化抑制効果が報告されている
- チオ硫酸ナトリウム
 - カルシフィラキシスの治療薬
 - 透析患者を対象としたTrialで腸骨動脈と大動脈弁の石灰化抑制効果が報告されている。またPulse wave velocityの低下が報告されている
- ソタテルセプト
 - 肺高血圧の治療薬
 - 透析患者を対象としたTrialで腹部大動脈の石灰化抑制効果が報告されている

骨代謝異常

CKD-MBDにおける骨代謝の異常

- 嚢胞性纖維性骨炎
- 低回転骨、無形成骨
- 骨軟化症
- 混合性腎性骨異栄養症
- 透析アミロイドーシス

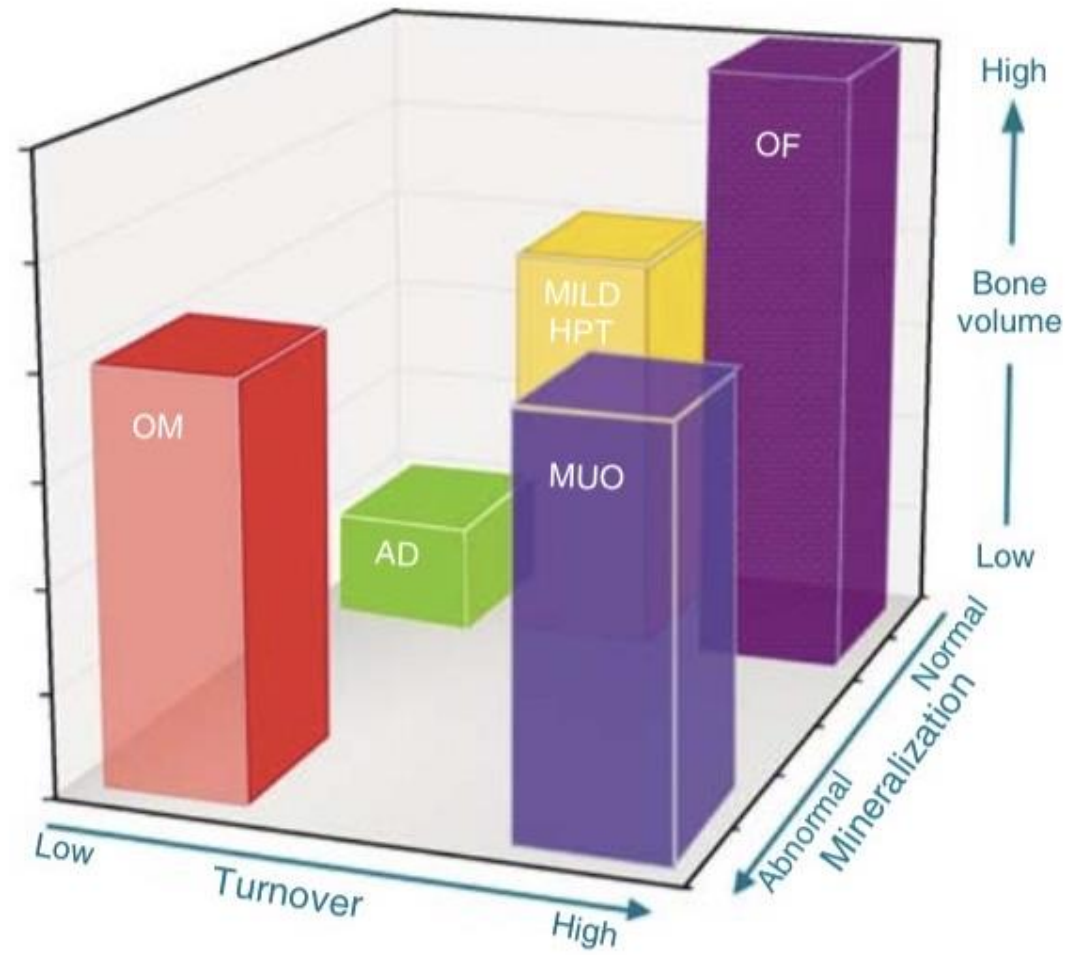
骨粗しょう症と同様の治療をしてよいのか？

- とくに高齢者の場合、通常の骨粗しょう症の病態とCKDを合併していることが多い
- 早期のCKDにおいては骨粗しょう症としての治療をしていいとおもわれるが、CKDが進行してくるとCKD-MBDとしての治療を行うことになる
- CKD-MBDが進行してくるにしたがって、骨粗しょう症としての治療が不適切になることもある
- そのためCKD-MBDと骨粗しょう症のいずれの要素が強いかアセスメントする必要がある

CKD患者における骨病変の診断

- CKD患者の骨病変の診断は生検によりおこなうのが基本だった。しかし侵襲的な検査である上に、骨生検ができる医師も医療機関も少ない
- 骨代謝マーカー、画像で診断をつける方向になってきた
- 骨代謝マーカーの難点 尿中排泄のものが多く、CKD患者での評価が困難
- 骨塩定量の難点 皮質骨と骨梁の密度の区別ができない
- CTなら皮質骨と骨梁の区別ができるので、検査方法として期待できる

TMV
system



腎性骨異栄養症の骨形態による分類

表 1. 腎性骨異栄養症 (ROD) の骨形態計測による病型分類

	類骨量 (%) (osteoid volume/ bone volume) 15%以上で類骨増大	線維組織量 (%) (fibrosis tissue volume/ tissue volume) 0.5% 以上で線維組織増大	骨形成速度 (%/year) (bone formation rate/ bone volume)
線維性骨炎型	< 15	> 0.5	亢進
骨軟化症型	> 15	< 0.5	低下
無形成骨型	< 15	< 0.5	低下
混合型	> 15	> 0.5	低下～亢進
軽度変化型	< 15	< 0.5	正常

- 1) 類骨量(OV/BV): 類骨が正しく石灰化されているか否かを示す骨形成パラメーター, 正常 15% 未満
- 2) 線維組織量(FV/TV): 骨組織の線維化骨吸収のパラメーター, 正常 0.5% 未満
- 3) 骨形成速度については低骨代謝回転で低下する

嚢胞性線維性骨炎 (Ostitis fibrosa ; OF)

- 高回転骨。骨吸収も骨基質形成も亢進しているが骨吸収のほうが優位
- 続発性副甲状腺機能亢進症が原因
- 骨からのリン、カルシウムの溶出が増えることで、骨がもろくなる
- 異所性石灰化の亢進もおきる

低回転骨、無形成骨 (adynamic/aplastic bone disease; AD)

- 昔はアルミニウムの沈着で起きる病態だった
- 近年は副甲状腺機能を抑制しすぎて起きていることが多い
- 保存期でも低回転骨はふえている（年齢、糖尿病、ビタミンD製剤の使用、カルシウム含有製剤）
- KDIGOでは副甲状腺ホルモンのターゲット値を正常上限の2～9倍とすることで低回転骨を予防する
- 骨芽細胞、破骨細胞とも減少。類骨も線維組織増加もない

骨軟化症 (Osteomalacia:OM)

- 骨表面が厚い石灰化類骨におおわれている。骨芽細胞の増加はなく、線維組織もほとんどない
- ミネラル化が大幅に遅くなる
- アルミニウム含有リン吸着薬や透析液中のアルミニウムによる、アルミニウム沈着が関連しているので今では少なくなっている

混合性腎性骨異栄養症

- 低回転骨または高回転骨とミネラル化の異常
- 副甲状腺ホルモンは増加している
- 骨芽細胞と破骨細胞は増加している

透析アミロイドーシス

- 保存期にも発症しうるといわれているが、ほとんどが10年以上血液透析を受けている患者に発症している
- 大関節や骨などの運動器にアミロイドが沈着
- 手根管症候群、肩関節周囲炎、破壊性脊椎骨関節症などをひきおこす
- 画像で診断、とくにMRIが推奨されており、溶骨性変化が起きている
- 血液透析の改良により発症は減ってきているといわれている
(透析液の清浄化、IV型V型透析器の使用、血液ろ過透析、 β 2 MG吸着など)

Take Home Message

- 透析患者のCKD-MBD管理についてはガイドラインも確立しているが、本当はそれより前からCKD-MBDは発症している
- 血管石灰化を防止するためにリスク因子を管理する必要がある
- 慢性腎臓病患者の骨代謝異常については一般的な骨粗しょう症とは異なる特徴がある