

【総 説】

慢性腎臓病で起こりうる骨・ミネラル代謝異常， P 管理， 何故コントロールするか？

横 山 啓 太 郎

東京慈恵会医科大学内科学腎臓・高血圧内科

(受付 平成 25 年 9 月 19 日)

CHRONIC KIDNEY DISEASE-MINERAL AND BONE DISORDER (CKD-MBD)

Keitaro YOKOYAMA

Division of Kidney and Hypertension, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

In the early stages of chronic kidney disease, serum phosphorus levels are maintained within the normal range by a compensatory increase in parathyroid hormone and fibroblast growth factor 23, which inhibits reabsorption of phosphorus by the proximal renal tubules. However, as chronic kidney disease progresses, the risk of overt hyperphosphatemia also increases as the limit of the kidney's ability to excrete phosphorus is reached. In addition to abnormalities in the serum phosphorus profile, abnormalities of chronic kidney disease-mineral and bone disorder include those of bone turnover, mineralization, volume, and growth and of vascular calcification. Indeed, the co-localization of osteoblast-like cells and bone markers, such as osteopontin, alkaline phosphatase, and osteocalcin, in the arterial walls of patients with uremia indicates that vascular calcification is an active biological process with analogies to bone mineralization. To prevent hyperphosphatemia, patients with end-stage renal disease limit their intake of foods that are naturally high in phosphorus. However, phosphorus-containing additives are increasingly found in processed foods and fast foods. Therefore, educating patients with end-stage renal disease to avoid phosphorus-containing food additives results in modest improvements in hyperphosphatemia. We tend not to routinely measure serum phosphorus levels in patients. However, we should measure serum phosphorus levels to clarify the effect of serum phosphorus on vascular calcification and mortality, even in patients without chronic kidney disease.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2013;128:241-46)

Key words: chronic kidney disease , hyperphosphatemia, vascular calcification, phosphorus-containing additives

I. はじめに

我が国の透析患者数は2012年末には30万人を超え、欧米諸国に比べても長期透析患者の割合が高いことが際立っている¹⁾。欧米の透析患者の年間粗死亡率が約20%であるのに対して本邦の透析患者の年間粗死亡率は10%である²⁾。この結果には人種による遺伝的な要因も関与しているが、我が国の透析医療の水準が他国に比べきわめて高いことが寄与している。それでも一般国民に比べると各年代別の死亡率は高く (Fig. 1) 我々はそ

の克服に努めなくてはならない。そのために慢性腎臓病患者の死亡と関連する因子を見出し、その治療介入を行う必要がある。それらの因子中でもっとも有力なのが血清リン (P) 値である。

II. 慢性腎臓病は国民病である。

腎臓は余力のある臓器であり、腎機能の廃絶よって症状が出て来てからの治療では、その対応が遅れることが問題視されていた。そこで、腎臓病を早い段階で見出す疾患概念である「慢性腎臓

Table1. 慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の定義
日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012. 東京：東京
医学社；2012. p.1. 表1より転載.

① 尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか.
特に0.15 g/gCr以上の蛋白尿 (30 mg/gCr以上のアルブミン
尿) の存在が重要

② GFR < 60 mL/分/1.73 m²

①, ②のいずれか, または両方が3ヵ月以上持続する

eGFR = 194 Xクレアチニン[mg/dL]^{-1.094}X年齢[才]^{-0.287}(女性はX 0.739)

病」が提唱された。慢性腎臓病は、以下の2項目の何れかを満たせば診断できることが特長である。①尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか。とくに0.15 g/gCr以上の蛋白尿 (30 mg/gCr以上のアルブミン尿) の存在が重要。②GFR (糸球体濾過量) < 60 mL/分/1.73 m²の2項目のみで慢性腎臓病の診断が可能となった。その結果, 我が国の慢性腎臓病数は1310万人と試算されている³⁾。また, GFR (糸球体濾過量) はTable1.の式で算出される。この数式は年齢によって規定されるので, 一定の年を重ねれば, 誰もが慢性腎臓病と診断されることになる。そして腎臓はP調節系の主座であり, 加齢に伴う腎機能の低下は必然的にP代謝の恒常性の破綻をもたらす。

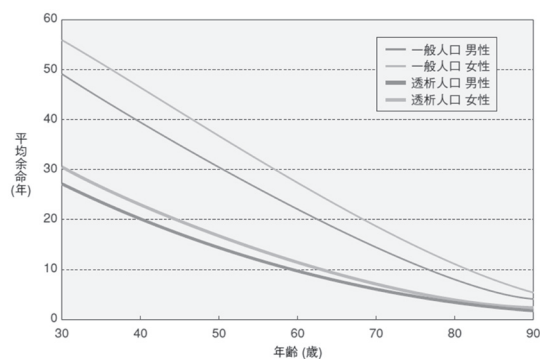


Fig. 1. 透析患者と一般人口の平均寿命 一般人口と生命予後が顕著なのは若年者
日本透析学会統計調査委員会編. わが国の慢性透析療法の現況 (2005年12月31日現在). 東京：日本透析学会；2013. p. 43. 図表37より転載.

III. 腎機能低下によるPの破綻

P調節ホルモンはカルシウム同様副甲状腺ホルモン (PTH) とビタミンDであると考えられていたが, 常染色体低リン血症性クル病 (ADRH) の原因遺伝子および腫瘍性低P血症性クル病の原因遺伝子として, fibroblast growth factor (FGF) 23が, P代謝を調節する液性因子として同定された。血清リン濃度が上昇すると骨 (骨芽細胞) からFGF23が分泌され, 腎の尿細管におけるリン再吸収が低下しリンの排泄が上昇する。慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の病態形成において, このFGF23 (fibroblast growth factor 23) を組み込んだトレードオフ仮説が提唱されている⁴⁾。FGF23は骨芽細胞や骨細胞で合成される液性因子で, 血清Pの上昇に伴い増加する。①しかしながら腎機能が低下するとP利尿が出来ず, Pは蓄積に転じる。②Pの蓄積は, 骨のFGF23産生を増加させ, FGF23が腎臓に働いてP排泄を促進させるはずであるが, 腎障害により, Pの蓄積は是正されない。③Pの蓄積は低Ca血症を惹起する。④Pの蓄積は1 α 水酸化酵素を抑制しビタミンD (VD) 活性化障害を助長する。⑤加えてFGF23産生亢進も1 α 水酸化酵素を抑制しビタミンD (VD) 活性化障害を助長する。⑥さらに腎傷害はVD産生を失うことになるので, 慢性腎臓病では3つの機序でVD産生が低下する。⑦VDの活性化障害は腸管からのCa吸収を抑制し低Ca血症を惹起する。⑧Pの蓄積とVDの活性化障害による低Ca血症はPTHの分泌を促進する。⑨PTHの上昇により, 骨芽細胞, 骨細胞, 破骨細胞によるリモデリング

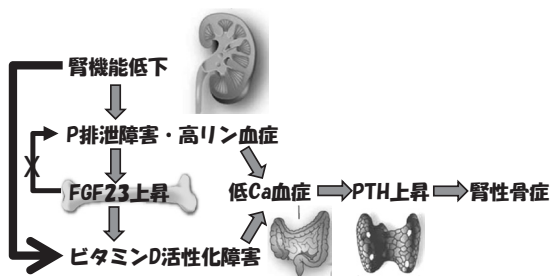


Fig. 2. CKD/MBDのパラダイムシフト

バランスが変化し、骨から血液へCaが動員される。これにより、高回転骨病変（線維性骨炎）を発症させ、心血管系の石灰化のリスクを高める⁵⁾。この過程でFGF23の上昇は活性型ビタミンDの産生低下や血清P濃度の上昇に先行することが明らかになっている⁶⁾。すなわち、腎機能の低下→FGF23の上昇→活性型ビタミンDの産生低下→血清Ca低下→PTHの上昇というaxisが病態形成に重要であると考えられている（Fig 2）。

IV. Pの蓄積と疾病

体内でもっとも多いミネラルはカルシウムで、リンはその次に多く、リンとカルシウムは1:2の割合で存在している。Pは生命活動維持に必須のものであるが、最近になりPの蓄積が生命予後に対してネガティブな影響を与えることが注目されている。基礎研究では、培養血管平滑筋細胞において、培養液中のP濃度を上昇させると、血管平滑筋細胞は骨芽細胞様の細胞に形質転換し、細胞外基質での石灰化が促進される。細胞外P濃度が上昇すると、ナトリウム依存性P共輸送体（Pit-1）により細胞内へPが取り込まれ、細胞内リン濃度が上昇する。細胞内リン濃度の上昇は、本来骨芽細胞に特異的に発現する骨基質蛋白であるオステオカルシンや核内転写因子であるcore binding factor α -1 (Cbfa-1)などの発現を促進させる。我々の剖検による検討では内膜の石灰化でも中膜の石灰化でも透析患者においてCbfa1と複合体を形成するRunx2の増強を認めていた⁷⁾。また、fibroblast growth factor (FGF) 23欠損マウス、Klotho変異マウス、OPG (osteoprotegerin) 欠損マウスにおいて腎臓からのPの排泄が低下していることが⁸⁾、血管石灰化あるいは生命予後の悪化と関連することが明らかになっている。興味深いことはこれらのモデル動物と腎臓病患者の表現系きわめて類似していることである。老化、異所性石灰化、肺気腫、皮膚萎縮、脱毛、性腺機能低下である。

また、観察研究ではDhingra, Rが腎機能正常で血清P値が約2,000例を、血清P値で4群に分け、心血管合併症の発症頻度を調べたところ、正常範囲の中でもP高値群はP低値群より、その発症頻度は2倍に及んだことを報告している⁹⁾。また、

高P血症が腎機能を悪化させたり、肺癌などの発症と関連することが、注目されている¹⁰⁾。さらに最近の研究ではPの血清濃度が必ずしも増加していなくても、腎臓からのP排泄が低下しているヒトでは生命予後が悪いことが見出されている。そして腎機能が廃絶した透析患者では血清P濃度が、強く生命予後と関連している¹¹⁾⁻¹⁴⁾。保存期腎不全患者でも血清PをコントロールするためにP吸着薬投与された群でP吸着薬投与されていない群より生命予後が良好であることが明らかになっている¹⁵⁾。

一方、前述のように血清P濃度が高くなると血清FGF23値が上昇することが判っている。血清FGF23値が高いことが保存期腎不全患者の生命予後悪化とも関連している。そのため、高P血症と高FGF23血症のどちらが血管石灰化誘発や生命予後悪化に影響を与えているかという疑問が生じる。最近のScialla J. J.の報告では、高P血症と高FGF23血症ともに血管石灰化と関連するが、血清P値で補正を加えるとFGF23の血管石灰化への寄与度は消失することを示している。さらに彼らはヒト血管平滑筋細胞を用いて培養液中のP濃度は血管石灰化に影響を与えるが、培養液中のFGF23濃度は血管石灰化に影響を与えないことを確認し、高P血症が高FGF23血症とは独立して直接血管石灰化を悪化させることを明らかにしている。

V. P制限の重要性

食事とは細胞を食べることであり、リンは細胞に存在するため、どんな食品にも含まれている。食品中のリンはほとんどがタンパク質と結合しているため、タンパク質の摂取量が増えるとリンの摂取量が増える。前述のように腎機能正常の健康人においても血清P濃度が心血管合併症と関連することが明らかになっている⁹⁾。さらに食餌中のカロリーや蛋白摂取を制限することは、腎機能正常の健康人においても生命予後の改善につながる可能性が期待されている¹⁶⁾。とくに食品添加物にPが含まれていることが注目されている。食品添加物は成分表示がされていないが、食品添加物には多くのPが含まれていることが明らかになってきた。しかも食品添加物に含まれているPは有機

リンでなく無機リンである。有機リンが摂取量の半分しか吸収されないのに対して、無機リンは摂取量の90%が吸収されてしまう。無機リンを多く含むファーストフードの摂取は制限されるべきである。前述のようにNHANES IIIのデータでは血清P濃度とカロリー摂取量や蛋白摂取量の間に関連を認めていないが¹⁷⁾、成分表示がされていない食品添加物の影響が大きいのもかもしれない。食品添加物には添加物の使用基準や表示義務がないので、現状ではどのくらい摂っているかはわからない。とくに酸味のもととしてリン酸が使われているコーラ系の清涼飲料水、ファーストフードでは、Pを含んだ食品添加物を多く含むので注意を要する。米国での黒人低所得者層の食品添加物からのP摂取は、一日のP摂取量の50%におよぶことが試算されている。日本においては20%程度だと思われるが、外食中心の食事シフトすることで食品添加物からのP摂取量が増加することが見込まれる (Fig. 3)。

VI. P 測定的重要性

Pと腎機能の悪化や老化について述べてきたが、日常臨床上どのような頻度で血清Pが測定されているであろう。Fig. 4は2011年の4月に血清

クレアチニン測定された患者において血清カルシウム、血清Pおよび血清PTHが同時測定されていたかを調査したものである。腎臓・高血圧内科の患者は腎機能の低下とともにPが測定されているが、腎臓・高血圧内科以外で管理されていた患者は、腎機能に関係なく数%においてのみPが測定されているに過ぎなかった。前述のようにDhingra, Rが腎機能正常で血清P値が約2,000例を、血清P値で4群に分け、心血管合併症の発症頻度を調べたところ、正常範囲の中でもP高値群はP低値群より、その発症頻度は2倍に及んだことを報告している⁹⁾心血管合併症が2倍というインパクトはフラミング研究での高血圧の存在の有無と心血管合併症頻度とほぼ同じ値である¹⁸⁾。勿論対象も異なり、2つの研究を比較することはできない。しかしPの測定することで、Pの慢性腎臓病における生命予後悪化に対する他の因子に比べての貢献度も明らかになっていくと思われる。

今後、幾つかのP吸着薬が非透析患者をターゲットに上市される。我々は、治療薬の出現によって「腎機能が比較的保たれた患者へのP蓄積の軽減が老化や腎機能の悪化を抑制するか？」という新たな命題に直面している。

男

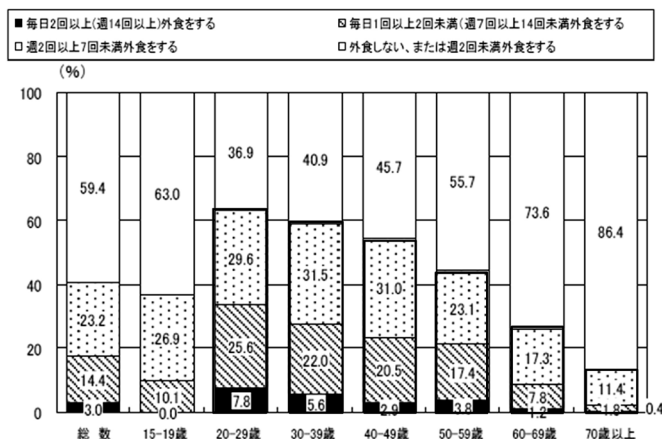


Fig.3. 今後外食を好む年代層が中心となる
厚生労働省. 国民健康・栄養調査報告書. 東京: 厚生労働省;
1997. p. 210. 第58表より引用改変.

VII. おわりに

Pの制限は過食や運動などの日常生活と深く関わっている。今までは、Pの治療薬もなく日常臨床で測定されることも少なかったが、内科治療の新たなSeedとして注目されている。

著者の利益相反 (conflict of interest:COI) 開示:

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

参考文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会 [internet]. わが国の慢性透析療法の現況 (2012年12月31日現在). <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>. [accessed 2013-10-15]
- 2) 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012. 東京: 東京医学社; 2012.
- 3) Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Kenneth Chen K, et al. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney Int Suppl.* 2000; 74: S74-81.
- 4) Martin KJ, González EA. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 440-6.
- 5) 横山啓太郎. CKD患者における血管石灰化の機序と予防・治療戦略. *Clinical Calcium.* 2009; 19: 552-8.
- 6) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79: 1370-8.
- 7) Yoshida H, Yokoyama K, Yaginuma T, Ohkido I, Yamamoto H, Utsunomiya Y, et al. Difference in coronary artery intima and media calcification in autopsied patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2011; 75: 1-7.
- 8) Kagami S, Ohkido I, Yokoyama K, Shigematsu T, Hosoya T. Osteoprotegerin affects the responsiveness of fibroblast growth factor-23 to high oral phosphate intake. *Clin Nephrol.* 2008; 70: 306-11.
- 9) Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 879-85.
- 10) Wulaningsih W, Michaelsson K, Garmo H, Hammar N, Jungner I, Walldius G, et al. Inorganic phosphate and the risk of cancer in the Swedish AMORIS study. *BMC Cancer.* 2013; 13: 257.
- 11) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium ×

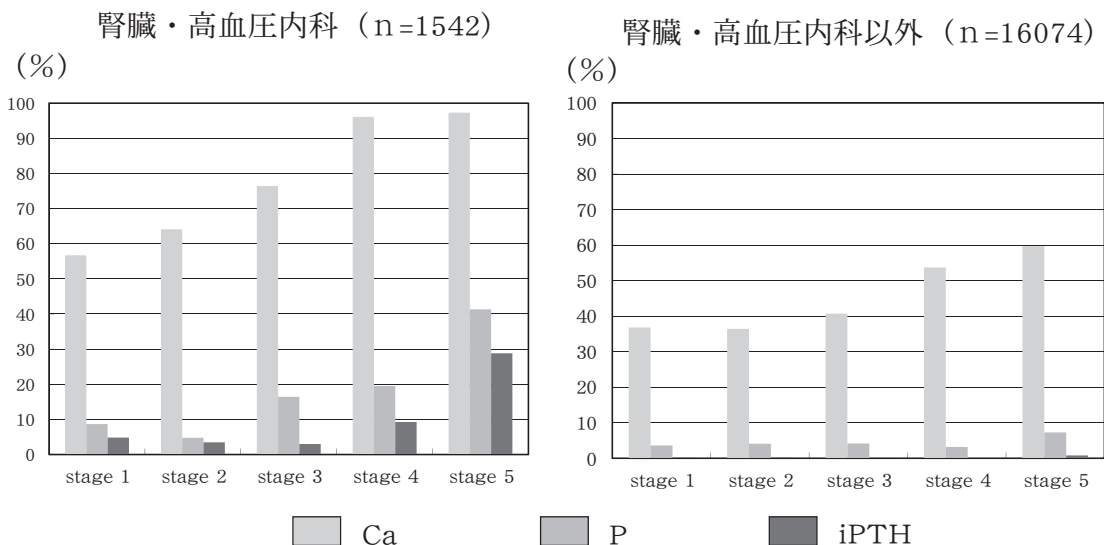


Fig. 4. CKDステージ分類別測定割合

腎臓高血圧内科受診以外の外来患者では、腎機能に関らず血清Pと血清PTHはほとんど測定されていない。

- phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 607-17.
- 12) Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 620-9.
- 13) Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tominaga Y, et al. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial.* 2008; 12: 49-54.
- 14) Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al.. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 519-30.
- 15) Kovesdy CP, Kuchmak O, Lu JL, Kalantar-Zadeh K. Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56: 842-51.
- 16) Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 562-71.
- 17) de Boer IH, Rue TC, Kestenbaum B. Serum phosphorus concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 399-407.
- 18) Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA.* 1996; 275:1571-6.