Dialysis therapy, 2016 year in review

7. CKD-MBD

重松 隆¹ 小岩 文彦²

¹和歌山県立医科大学腎臓内科学講座

²昭和大学藤が丘病院腎臓内科

はじめに

骨・ミネラル代謝障害 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder: CKD-MBD) において 2016 年を中心に 1 年間の進歩と変遷について述べる。特筆すべきことは 2 点で、国内では 2 剤目となる新しい calcimimetics (Ca 受容体作動薬) である etelcalcetide の臨床使用が可能となったこと、世界的には KDIGO (the Kidney Disease Improving Global Outcomes) の CKD-MBD ガイドラインが改訂になったことである。

I. Etelcalcetide

2017 年 2 月に世界に先駆けて国内で発売され、一般臨床で使用が可能となった。本製剤は calcimimetics としては 2 剤めであり、初めての静注製剤である¹⁾。すでに 2016 年には治験が進んでおり、その結果が続々と現在も報告されているところである。そのうち、Fukagawa らの 3 か月の論文を紹介する²⁾。開始用量は 5.0 mg×3 回/week である。Intact-PTH のみならず、血清 Ca・血清リン・骨吸収マーカー・血中 FGF23 のレベルをすべて低下させることが可能である。投薬アドヒアランスは静注薬であり 100% である。すでに 1 年間の長期試験結果も Shigematsu らから報告され、低 Ca 血症は効果発現の結果出現するが、嘔気・嘔吐などの消化器系の副作用の発現は少ない³⁾。ただし米国からは cinacalcet との比較研究結果が報告され、嘔気・嘔吐などの消化器系の副作用の両薬剤の発現頻度には有意差がなかったとされる⁴⁾。今後のわが国の実臨床成績の蓄積が待たれる。

II. KDIGO Clinical Practice Guideline of CKD-MBD

まずは種々の上記ガイドラインには多バージョンが存在するが、KDIGO のホームページで以下の URL 「<http://kdigo.org/guidelines/ckd-mbd/>」 からアクセスできるので試してほしい。間に種々のコメントなどの動きがあったが、前回のフルバージョンは 2009 年度版⁵⁾であり、実に 8 年ぶりの改訂である⁶⁾。以下に筆者が比較検討し 2009 年度版から変わったと感じたところを列記する。

1. CKD 患者の高齢化を反映し、骨粗鬆症を意識した記述が増えた。特に dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) による骨密度測定を推奨するようになった。
2. 腎性骨症の治療方針決定には骨生検も有用であるとし、若干であるが骨生検の意義が復活した。
3. Ca とリン・PTH に対する対応方針は基本は変わっていないと思われる。ただ微妙に言い回しの強さが以下のように変わったようだ。
 - 1) 血清リン濃度は正常範囲を目指す。食事中リン制限を評価し、特に添加物制限と植物性蛋白推奨の姿勢が認められる。
 - 2) 高 Ca 血症は避けることは同様であるが、かなり低 Ca 血症は容認姿勢となった。Ca 含有リン吸着剤 (炭酸 Ca) の使用はより制限する方向の記述がなされている。
 - 3) 透析液 Ca 濃度は、2.5~3.0 mEq/L の間とするように強調され、低 Ca 透析液の重点化のニュアンスが減弱した。ビタミン D 製剤の使用への消極性の反映かもしれない。
 - 4) 二次性副甲状腺機能亢進症治療には、Ca 受容体拮抗薬の使用が全面に押し出されてきて、活性型ビタミン D 製剤はどちらかというと Ca 受容体

表 1 血液透析患者における Lubiprostone 療法に伴う便性状と血清リン濃度の推移

Parameter	Before treatment	Month 1		Month 2		Month 3	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	p value	Mean $\pm$ SD	p value	Mean $\pm$ SD	p value
Stool frequency (times/month)	1.8 $\pm$ 1.3	4.3 $\pm$ 1.8	p<0.001	4.9 $\pm$ 1.9	p<0.001	4.5 $\pm$ 1.5	p<0.001
Bristol Stool Form Scale	2.3 $\pm$ 1.0	3.4 $\pm$ 0.7	p<0.001	3.5 $\pm$ 0.8	p<0.001	3.6 $\pm$ 0.6	p<0.001
Serum Na (mEq/L)	137.3 $\pm$ 3.3	137.5 $\pm$ 3.0	p=0.963	138.2 $\pm$ 3.5	p=0.070	138.2 $\pm$ 4.0	p=0.180
Serum Cl (mEq/L)	102.6 $\pm$ 4.0	103.0 $\pm$ 3.0	p=0.434	103.1 $\pm$ 3.6	p=0.504	103.0 $\pm$ 3.2	p=0.743
Serum K (mEq/L)	4.4 $\pm$ 0.7	4.4 $\pm$ 0.7	p=0.873	4.3 $\pm$ 0.6	p=0.415	4.3 $\pm$ 0.6	p=0.626
Serum Ca (mg/dL)	9.2 $\pm$ 0.6	9.1 $\pm$ 0.6	p=0.159	9.2 $\pm$ 0.6	p=0.608	9.2 $\pm$ 0.6	p=0.499
Serum IP (mg/dL)	4.7 $\pm$ 1.5	4.5 $\pm$ 1.6	p=0.123	4.0 $\pm$ 1.3	p<0.001	3.8 $\pm$ 1.1	p<0.001
Geriatric nutritional risk index	85.6 $\pm$ 12.8	85.4 $\pm$ 11.9	p=0.501	86.2 $\pm$ 11.9	p=0.220	86.4 $\pm$ 11.1	p=0.061

SE: standard deviation, Na: sodium, Cl: chloride, K: potassium, Ca: calcium, IP: inorganic phosphorus
(文献 11 より引用)

拮抗薬との併用療法が勧められている。

- 5) 保存期 CKD 患者には、活性型ビタミン D 製剤は二次性副甲状腺機能亢進症治療を目的とする以外は基本的には用いないこととされた。
- 6) 腎移植患者においても骨粗鬆症の治療について詳述されるようになった。
- 7) 前回の 2009 年度版から変更はないが、血中 25(OH)D の測定がかなり推奨され、ビタミン D 欠乏症が骨粗鬆症との関係から意識されている。わが国では（活性型ではない）ビタミン D 製剤は、薬品としての扱いはなくサプリメントとして販売されている。ただ血中 25(OH)D 測定が、クル病と骨軟化症と限られた対象疾患となっているが保険診療として収載されたのは喜ばしい動きである。

Ⅲ. 2016 年中心の日本発ならびに世界からの CKD-MBD 領域の業績

わが国における CKD-MBD 領域の研究は世界的にみて、最も活発に行われている領域である。2016 年においても世界的にも評価されると思われる業績が多数報告されている。そのうち筆者が論文を検索し得た中から、好印象をもった論文をいくつか紹介する。ただし繰り返しになるが、あくまでも能力の限られた検索能力を有する個人の好み中心の選択であり、科学的な普遍的価値と並行するほどの意義はないことを強調しておく。

1. リン吸着剤関連

- 1) 炭酸ランタンの治験 Phase III Study 開始後 8 年以上観察できたわが国での症例が Shigematsu らが、新しく創刊された日本透析医学会の公式欧文誌 (Renal Replacement Therapy 誌) に報告している⁷⁾。これらの症例では危惧されていた肝

障害や血液障害などの副作用はなく、8 年継続服用例が示されている。これは世界的にも長期投与の報告である。

- 2) 2 番めの鉄含有リン吸着剤としての鉄含有リン吸着剤：スクロオキシ水酸化鉄のわが国の HD 患者におけるデータが Koiwa らから報告されている⁸⁾。リン吸着力がかなり強く、服用製剤数の減薬が認められ有効性が高いと報告されている⁹⁾。
- 3) すでにリン吸着剤として用いられている Ferric Citrate が、経口鉄補給剤として評価され、腎性貧血治療にもプラスになるとの米国の報告が Fishbane らからなされた¹⁰⁾。
- 4) 下剤である lubiprostone が高リン血症を改善する報告がわが国の Gen らからなされている。便秘は高リン血症を悪化させ、下痢は血清リン値を下げることは知られているが、「Lubiprostone, a novel laxative, might improve hyperphosphatemia without water dilution」と記載されており、便秘に関係なく血清リン値を低下させるというユニークな報告である (表 1)¹¹⁾。

2. 食事療法関連

- 1) 添加物を減らすと血清リンコントロールが改善する報告がブラジルからなされている。予想された結果であるが、極めて困難と考えられる前向きランダム化研究 (randomized controlled trial: RCT) できちんと証明されている。今後の添加物とリン関係の基本論文となり記憶すべき論文と思われる¹²⁾。

3. 血管石灰化関連

- 1) warfarin 投与 (Vit K 欠乏) は尿毒症性血管障害のリスクである。すでに warfarin 投与は calciophylaxis のリスク因子として知られていたが、透析療法導入時の種々因子を前向きに長期間観

図 1 High-flux hemodialysis and high-volume hemodiafiltration により, 血管石灰化指数 (serum calcification propensity) が低下する.
(文献 14 より引用)

察し, 二次性副甲状腺機能亢進症や糖尿病よりも CKD 時代に服用していた warfarin が最も血管障害の強い因子であることを厳密な統計結果から記述した Nigwekar らの論文がある¹³⁾.

- 2) 血管石灰化と透析 Modality の貴重な前向き論文が Dekker らから報告されている. このうち, Pasch は, primary to secondary Calciprotein Particle (CPP) の転換点の指標である T₅₀ test の提唱者で, この T₅₀ を high-flux HD と high-volume HDF が低下させるとしている¹⁴⁾ (図 1).
- 3) T₅₀ を blood calcification propensity として, 前向き 5 年間観察した研究でも, 心血管イベントと生存率は T₅₀ が高いほうが悪いことが Pasch らが報告している¹⁵⁾.
- 4) 実験的に Mg 負荷が, リン負荷誘導性の血管中膜石灰化を直接予防するという結果が Sonou らから血管培養 *ex vivo* 実験系から報告され, TRPM7 と Pit-1 が血管中膜石灰化進展に関与していることが画像的にも成分分析からも証明されている¹⁶⁾.

おわりに

CKD-MBD 領域は骨代謝領域・腎臓病領域・血液浄化領域・循環器領域のいずれも中心命題ではなく傍流領域である. しかしながら, 生命予後にも関係し CKD-MBD として注目を集め, 薬物療法を始め病態生理や疫学研究など多くの論文が報告されている. 今回, 紹介できたのはほんの一部にしかすぎない. 本項

が読者の興味と関心の一助になれば幸いである.

文献

- 1) Yokoyama K, Fukagawa M, Shigematsu T, et al. A 12-week dose-escalating study of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese hemodialysis patients. Clin Nephrol 2017; 88: 68-78.
- 2) Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, et al; ONO-5163 Study Group: A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 1723-30.
- 3) Shigematsu T, Fukagawa M, Yokoyama K, et al; ONO-5163 Study Group. Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Exp Nephrol 2017; Aug 23. Doi: 10.1007/s10157-017-1442-5.
- 4) Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317: 156-64.
- 5) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int

- Suppl. 2009; 113: S1-130.
- 6) Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017; 92: 26-36.
 - 7) Shigematsu T, Negi S, Ohya M. Long-term observational study in Japanese hemodialysis patients who completed a 3-year clinical study of lanthanum carbonate. *Ren Replace Ther* 20162: 30, doi. org/10.1186/s41100-016-0040-4
 - 8) Koiwa F, Terao A. Dose-response efficacy and safety of PA21 in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, Phase II study. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21: 513-22.
 - 9) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Terao A, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephrology (Carlton)*. 2017; 22: 293-300.
 - 10) Fishbane S, Block GA, Loram L, et al. Effects of Ferric Citrate in Patients with Nondialysis-Dependent CKD and Iron Deficiency Anemia. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1851-8.
 - 11) Gen S, Nobe K, Ikeda N. Lubiprostone, a novel laxative, might improve hyperphosphatemia without water dilution. *Ren Replace Ther* 2016; 2: 50.
 - 12) de Fornasari ML, Dos Santos Sens YA. Replacing Phosphorus-Containing Food Additives With Foods Without Additives Reduces Phosphatemia in End-Stage Renal Disease Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Ren Nutr* 2017; 27: 97-105.
 - 13) Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, et al. A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriopathy Risk Factors. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3421-9.
 - 14) Dekker M, Pasch A, van der Sande F, et al. High-Flux Hemodialysis and High-Volume Hemodiafiltration Improve Serum Calcification Propensity. *PLoS One* 2016; 11: e0151508.
 - 15) Pasch A, Block GA, Bachtler M, et al. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 315-22.
 - 16) Sonou T, Ohya M, Yashiro M, et al. Magnesium prevents phosphate-induced vascular calcification via TRPM7 and Pit-1 in an aortic tissue culture model. *Hypertens Res* 2017; 40: 562-7.