

巻 頭 言

慢性腎不全において骨は生贄か，罪人か？

川口 良人*

2017 年度 ASN Kidney Week (New Orleans) において，“Bone, victim or culprit?” という興味あるセッションがあった。この課題について再考してみたい。

PTH 依存性の骨病変を生贄として捉えるならば，その元凶は PTH であり，calcitriol，その他の活性型ビタミン D アナログ，リン吸着薬，カルシミメティックス，PTX など，また骨吸収を抑制する denosomab など多様な治療介入により，わが国の透析患者において重篤な，制御できない二次性副甲状腺機能亢進症による線維性骨炎 (osteitis fibrosa) を目にすることはほとんどない。この観点からは“生贄を出さない”という治療戦略は成果を上げていると考えることができよう。

一方，骨を悪の巣窟として捉えるならば，悪さをする張本人は FGF23 であることは臨床の現場において 10 年も前からいわれており¹⁾，さらに，最近，5 年間にわたる年 2 回の血中 FGF23 測定により上昇を続ける患者，急激な上昇を示す患者は，eGFR，リン濃度，収縮期血圧の推移よりも死亡リスクが高いことが明らかにされ，血中 FGF23 の濃度の推移は腎障害進展の biomarker として重視されるべきであるという主張もある²⁾。いずれにしても状況証拠 (observational study) として捉えた結果である。FGF23 が罪人であるとしてそれを罰するために，過去に FGF23 を中和すべく monoclonal FGF23 antibody が開発され，5/6 腎摘ラットで投与実験が行われた。その結果は PTH を抑制し，血清リン濃度を上昇させ，1,25(OH)₂D₃ を上昇させ，明らかに FGF23 の生理作用を抑制することが示されたが，逆に大動脈石灰化の促進と死亡率の増加を招いていることが判明し，CKD 患者に使用できる可能性は期待できない残念な結

* 東京慈恵会医科大学客員教授 (〒105-8471 東京都港区新橋 3-19-18)

果であった³⁾。したがってその時点では、筆者は個人的には、FGF23が上昇することは血清リンを制御するための生体のもつ“protective/adaptive unphysiology”として、そのまま諦観する以外にないのではないかとも思っていた。しかし、最近の報告ではこの罪人を抑え込むことができる可能性が示されてきた。たとえば腸管内リン吸着薬として開発されたクエン酸第二鉄製剤が短期間であるがFGF23低下作用を示していること⁴⁾、また calcimimetics として臨床使用されている cinacalcet⁵⁾、静注製剤である etelcalcetide によっても FGF23 の低下と心血管系死亡の減少効果が観察されている⁶⁾。

ところが、最近の meta-analysis (透析患者8集団, 非透析 CKD 患者9集団) の結果、臨床的には FGF23 の上昇と心血管障害の関連性は疑問であるとの報告もなされ⁷⁾、“CKD の存在, 血清 FGF23 値の上昇, 心血管障害 risk の上昇”というそれなりにほぼ信じられていた関連については、どのような状況にある患者においてのみこの関連は成立するのか、再度の細かい分析が必要であると思われる。また、透析患者において上に述べた製剤の長期使用が FGF23 の血清濃度を持続的に低下させることができても、“FGF23 濃度を低下させると臨床上の outcomes が改善される”という因果関係がどのように証明されてゆくのか見守りたい。あたかも刑事事件の法廷のように多くの研究者が FGF23 の悪事を暴き立てることにこの 10 数年が費やされ、状況証拠は固まってきた。実際に CKD 患者を目の前にするとき、もし PTH が高ければどのように対処するかを考えるが、FGF23 が高いからといって、その値自体をどのように下げようかという発想には結びつかない。骨に潜む(?)悪人を“逮捕”できていても、CKD-MBD⁸⁾ の領域ではただちに“処罰”する方法を見出せていないことにジレンマを感じる。

文 献

- 1) Gutiérrez OM, et al : N Engl J Med 359 : 584-592, 2008
- 2) Isakova T, et al : J Am Soc Nephrol 29 : 579-560, 2018
- 3) Shalhoub V, et al : J Clin Invest 122 : 2543-2553, 2012
- 4) Yokoyama K, et al : Clin J Am Soc Nephrol 9 : 543-552, 2014
- 5) Moe SM, et al : Circulation 132 : 27-39, 2015
- 6) Block GA, et al : JAMA 317 : 156-164, 2017
- 7) Marthi A, et al : J Am Soc Nephrol 29 : 2018-2027, 2018
- 8) Emma F, et al : Kidney Int 94 : 846-848, 2018