

## 5 ルーチン検査で何を見るか？

### POINT

- CKD-MBD は検査値異常，骨代謝異常，心血管などの石灰化の 3 病態を含む全身性病態で，4 カテゴリーに分類され，いずれも検査値異常を伴う。
- わが国の CKD-MBD におけるルーチン検査は日常の透析診療でルーチンに測定される血中 P，Ca，PTH，ALP を指す。
- P，Ca，PTH の管理目標値はわが国の透析患者の生命予後がもっとも良好となる値に設定され，ALP は骨代謝マーカーとして健常の骨代謝回転に相当する施設基準値である。
- 検査値を評価するうえで，採血と服薬のタイミング，薬剤の用法や服薬時間など，検査値に影響する因子を確認する必要がある。

### はじめに

2012 年に改訂された「CKD-MBD 診療ガイドライン」<sup>1)</sup>では，通常の透析診療でルーチンに測定されている検査結果を有効に活用する前ガイドライン<sup>2)</sup>の姿勢が踏襲された。本稿ではルーチン検査の意義や評価するうえで注意すべき点を中心に解説する。

### I. 定義，分類

腎臓病予後改善対策国際機構（Kidney Disease : Improving Global Outcomes ; KDIGO）により定義された CKD-MBD とは，① CKD に合併するカルシウム（Ca），リン（P），副甲状腺ホルモン（PTH），ビタミン D 代謝障害などの検査値異常（L），② 骨代謝回転や骨石灰化，骨密度，骨強度の異常などの骨代謝の異常（B），③ 血管や軟部組織の異所性石灰化（C），の 3 種類の異常が単独あるいは複数組み合わせた全身性病態で，臨床的

表 2-5-1 CKD-MBD の分類

分類	検査値異常	骨代謝異常	血管その他の石灰化
L	+	-	-
LB	+	+	-
LC	+	-	+
LBC	+	+	+

L : Laboratory abnormalities

B : Bone disease

C : Calcification of vascular or other soft tissue

〔文献 3〕を改変引用〕

観点から現時点では表 2-5-1 に示すように四つのカテゴリーに分類される<sup>3)</sup>。いずれのカテゴリーも検査値異常を含んでいるのが特徴で，現時点では腎機能の低下に伴って出現する検査値異常が病態の主幹であり，患者予後にも影響する重大な合併症と認識されている。したがって各種検査値異常の是正は患者予後の改善を主目的とした CKD-MBD 管理上重要な対策となる。

## II. ルーチン検査で何をみるか

### 1. P, Ca, PTH

CKD-MBDにおけるルーチン検査とは、日常透析診療で一般的に測定され、CKD-MBDの診断根拠となり、管理目標値を逸脱した検査結果が予後に影響する検査値と定義することができる。1998年に報告された大規模観察研究により血清Pの高値が透析患者の予後悪化と関連することが報告され<sup>4)</sup>、その後も国内外から同様の報告が相次いで発表され、高P血症は透析期や保存期CKD患者の予後悪化と関連することが明らかとなった。また、日本透析医学会で集計された統計調査結果を解析した報告では高P、低P、高Ca血症のいずれも日本の透析患者の予後悪化と関連し、高PTH血症も死亡リスクが上昇することも明らかになった<sup>5)</sup>。したがって、前ガイドラインではP, Ca, PTHは患者予後のサロゲートマーカーとなるルーチン検査として、管理目標値や測定頻度、管理指針が示された。その後KDIGOから発表されたCKD-MBDガイドライン<sup>6)</sup>や欧州renal best practice (ERBP) ガイドライン<sup>7)</sup>でもP, Ca, PTHは診療現場でルーチンに測定される検査値として認識されている。

今回、日本透析医学会から発表された前ガイドラインの改訂に当たり、当初設定されたP, Ca, PTHの管理目標値がわが国の透析患者の生命予後が良好とした設定値として妥当であるかを検証する目的で再解析が実施された。その結果、わが国では前ガイドラインで設定された血清Pが3.5~6.0 mg/dL、血清Caが8.4~10.0 mg/dLの管理目標値は新ガイドラインでも踏襲されたが、血中PTHは上限値が上方修正されて60~240 pg/mLに変更された<sup>1)</sup>。

すなわち、P, Ca, PTHの異常は高P、高Ca血症に起因した心血管石灰化や、副甲状腺機能亢進症の進行、あるいは高P、高Ca血症の増悪による心血管病の増加の原因となり、こうした病態が死亡リスクの上昇や骨密度の減少、骨代謝回転の低下などの骨代謝異常にも関連する。一方、低P血症は慢性の栄養障害を介して生命予後悪化と関連する可能性がある<sup>8)</sup>。したがって、透析診療でルーチンに測定するP, Ca, PTHはこれらの病態の存在を疑って進行を予測するうえで重要な検査となる。

### 2. ALP

アルカリホスファターゼ (ALP) は肝臓、腎臓、骨 (骨芽細胞)、胎盤、小腸に存在する分解酵素で、肝由来のアイソザイムが正常成人の血清ALPの主体を占める。以前からALPは透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に合併した線維性骨炎で高値を呈し、高骨代謝回転との相関が示されていた<sup>9)</sup>。骨型ALP (BAP) は骨芽細胞由来のアイソザイムを選択的に測定して骨芽細胞の初期分化を反映する骨形成マーカーであり、ALPに比べてより鋭敏に骨形成を反映する。BAPはintact PTHと組み合わせることにより透析患者の骨代謝回転を良好に評価できる<sup>10)</sup>。PTHも骨代謝回転を反映するが、血中PTHと骨代謝回転が一致しないこともあることから、KDIGOガイドラインではPTHに加えてBAPが骨疾患を評価する骨代謝マーカーとして用いることが望ましいとした。一方、わが国の新ガイドラインでは、ALPは骨以外の器官のアイソザイムの影響を受けなければ骨代謝マーカーとして機能することから、著しい肝胆道疾患や血液疾患などの合併がなければルーチンで測定されるALPをまず利用する前ガイドラインの方針が踏襲された。ま



た、ALPの管理目標値は健常の骨代謝回転に相当する施設基準値が妥当とされた。

近年 ALP は骨代謝以外に透析患者の生命予後とも関連することが報告され<sup>11), 12)</sup>, CKDにおけるバイオマーカーとしての可能性が注目されている。その一方で、BAP、ALP いずれも透析患者の骨折リスクとの関連は示されておらず、現時点では二次性副甲状腺機能亢進症などの高代謝回転骨や、無形成骨などの低代謝回転骨を診断・評価する手段として用いているのが現状である。

### Ⅲ. 検査結果に影響する因子

検査値はさまざまな因子の影響を受けて変動する(表2-5-2)。採血のタイミングは検査値の日内変動に加えて食事、薬剤の服薬タイミングなどが影響して変動の原因となる。わが国では2012年末現在で4種類のP吸着薬が市販されているが、薬剤により食直前、食直後の異なる用法が設定されている。誤った用法による内服はP低下効果に影響する。また、シナカルセト塩酸塩は服用後4~8時間の短時間で血中PTHやCa濃度が大きく低下することから<sup>13)</sup>, 内服後8時間以内の採血は治療効果が過剰に反映されることがある。経口活性型ビタミンDにおいても午前内服と夜間内服で血中CaやPTHに差が生じる可能性がある<sup>14)</sup>。

表2-5-2 検査値に影響を及ぼす要因

- 採血のタイミング(服薬時間と採血時間のタイミング)
- 食事の影響
- 日内変動
- 薬剤の影響(用法、服薬時間による差)
- 服薬アドヒアランス
- 測定キットの種類
- 検体の種類(血清か血漿、あるいは血漿の種類)
- 透析療法

血清P、Ca濃度の採血タイミングも検査値に影響する。わが国ではこれまで圧倒的に週初めの採血結果を用いることが多く、週初めと週半ばの採血結果は食事、透析などの影響を受けて大きく異なる。とくに血清P濃度は週初めの値が高値となることが知られている<sup>15)</sup>。前ガイドラインで示された中3日目(週初め)の月、火曜日の透析前の測定値を基準とすることが新ガイドラインでも踏襲された。したがって、ミネラル代謝に影響する薬剤の効果を評価する場合には服薬と採血のタイミング、服薬アドヒアランスなど、検査結果に影響する因子の影響を確認する必要がある。

### Ⅳ. 検査値を評価するうえで注意すべき点

検査結果から病態を評価して治療方針を決定する場合には、検査値の変動に影響するいくつかの要因を考慮して判断するが、その際に新ガイドラインでは管理目標値から逸脱、あるいは変動を呈した1回の値で判断するのではなく、複数の結果の動向を踏まえて判断することを推奨している。血清P、Ca濃度が基準値内であっても高値で推移すれば、血管石灰化の進行や生命予後も悪化する可能性がある<sup>16), 17)</sup>。二次性副甲状腺機能亢進症では、PTHが目標範囲に管理されていても経時的に上昇する場合には、病態の進行が予想される。したがって、検査値が管理目標値内であっても病態の進行が予想される場合には、治療法の変更を検討することが望ましい。

### まとめ

ルーチン検査を用いて何をみるか、について新ガイドラインで示された内容を中心に解説した。日常の透析診療で実施されているル

ーチン検査を最大限活用した管理法によって患者予後のみならず、QOLや骨病変などの合併症を改善することが理想的である。その一方で画一的な管理・治療ではなく、透析患者の高齢化や長期化に伴う多様な病態の対策に対応可能な新たなバイオマーカーの登場も待ち望まれている。

## 文 献

- 1) 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 2012；45：301-356
- 2) 日本透析医学会：透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン。透析会誌 2006；39：1435-1455
- 3) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al：Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy：a position statement from Kidney Disease：Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006；69：1945-1953
- 4) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al：Association of serum phosphorus and calcium×phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients：a national study. Am J Kidney Dis 1998；31：607-617 観察研究（後向き）
- 5) Nakai S, Akiba T, Kazama J, 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 観察研究（後向き）
- 6) 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 2009；76 (Suppl 113) S1-S113
- 7) Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, et al：Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines：a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. Nephrol Dial Transplant 2010；25：3823-3831
- 8) Fouque D, Pelletier S, Guebre-Egziabher F, et al：Have recommended protein and phosphate intake recently changed in maintenance hemodialysis? J Ren Nutr 2011；21：35-38
- 9) Pierides AM, Skillen AW, Ellis HA：Serum alkaline phosphatase in azotemic and hemodialysis osteodystrophy：a study of isoenzyme patterns, their correlation with bone histology, and their changes in response to treatment with  $1\alpha$  OHD<sub>3</sub> and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. J Lab Clin Med 1979；93：899-909 観察研究（後向き）
- 10) Urena P, Hruby M, Ferreira A, et al：Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1996；7：506-512 観察研究（後向き）
- 11) Abramowitz M, Muntner P, Coco M, et al：Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of mortality and hospitalization. Clin J Am Soc Nephrol 2010；5：1064-1071 観察研究（前向き）
- 12) Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, et al：Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2008；19：2193-2203 観察研究（前向き）
- 13) Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al：Alciminetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol 2002；13：1017-1024
- 14) Tsuruoka S, Wakaumi M, Sugimoto K, et al：Chronotherapy of high-dose active vitamin D<sub>3</sub> in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism：a repeated dosing study. Br J Clin Pharmacol 2003；55：531-537 RCT以外の介入研究
- 15) Yokoyama K, Katot N, Kubo H, et al：Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. Am J Kidney Dis 2004；44：383-384 観察研究（後向き）
- 16) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al：Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004；15：2208-2218 観察研究（後向き）
- 17) Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, et al, and for the NECSAD study group：Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2011；26：1662-1669 観察研究（前向き）

（小岩文彦，前住忠秀）