

一般社団法人 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  
(2025年改訂版)

Clinical Practice Guidelines for CKD-MBD 2025

JSDT CKD-MBD GL 2025

For Official Publication

Ver. 251225

## 目次

### 内容

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| ガイドライン序文.....                         | 3   |
| 第1章 CKD-MBD 管理における基本的事項.....          | 13  |
| 第2章 保存期 CKD-MBD .....                 | 17  |
| 第3章 血液透析患者における P, Ca の管理.....         | 33  |
| 第4章 血液透析患者における PTH 値の管理.....          | 55  |
| 第5章 骨代謝の評価と管理.....                    | 75  |
| 第6章 腹膜透析患者における CKD-MBD .....          | 91  |
| 第7章 腎移植患者における CKD-MBD .....           | 96  |
| 第8章 小児患者における CKD-MBD.....             | 112 |
| 【日本透析医学会】 CKD-MBD ガイドライン委員の COI ..... | 125 |

# ガイドライン序文

## このガイドラインの目的

このガイドラインは慢性腎臓病（CKD）の併存疾患である骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)の改善を介して、心血管イベント、骨折、ひいては死亡を減らすことを目的としている。おもにリスク評価と MBD の治療に重点を置いている。治療介入の内容は、リン低下薬や活性型ビタミン D 製剤、カルシミメティクスなどの薬剤だけでなく、食事療法や透析を受けている場合は透析量も含めている。

## 対象とする患者集団

CKD ステージ 3b 以上の CKD 患者（透析患者、腎移植患者、小児期を含む）

重視するアウトカム：心血管イベント、骨折、死亡、残腎機能（腹膜透析）

参考とするアウトカム：血管石灰化、骨塩量

（これらはアウトカムというよりリスク因子としての価値を重んじた）

## このガイドラインの利用者

CKD および透析医療にかかわる医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、臨床工学技士を想定している。

## この時期に出すことの意義

前回の「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」が公表されたのは、2012 年であり、10 年以上が経過した。この間に、鉄含有リン吸着薬も複数上市されカルシウム非含有リン吸着薬の種類は著しく増えた。また新規のリン低下薬であるテナパノルも承認され使える時代に入った。さらに二次性副甲状腺機能亢進症の治療で静注製剤を含めカルシミメティクスを使うことはごく普通になっており、実に全透析患者の 3 分の 1 以上の患者がカルシミメティクスを使う状況になっている。前回のガイドライン作成時に根拠にされたのは、カルシミメティクスがまだほとんど使われていない頃の日本透析医学会の統計調査の解析結果であり、カルシミメティクスを使っている患者には、役立たない可能性が高い。

## 日本人透析患者のための CKD-MBD ガイドライン

従来から指摘されているように、日本の intact PTH の目標値は欧米のそれに比べて著しく低い。日本独自の目標値設定であるが、これもまた統計調査の解析結果に基づいている。今回のガイドラインを作成するにあたって KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) ガイドラインあるいは 2023 年にマドリードで開催された CKD-MBD の KDIGO controversies conference を参考にした。しかし、国際的なすべての検査値とアウトカムとの関連についてシステムティック・レビューをした上で目標値を設定すると KDIGO ガイドラインと同様なものが作

成されてしまい、眞に日本人透析患者のガイドラインには足りえない。一例をあげると、日本では週初め、つまり透析を2日間していない後に採血するが、欧米では週中日で評価するため透析を1日していない状態での採血となり、おのずから血清リンの値やintact PTHの値は異なってくることになる。そのため、目標値の設定に関して、日本のデータを優先して使用した。さらに日本ではカルシウム摂取量は欧米の約半分であり、欧米のメタ解析で報告されているカルシウム含有リン吸着薬の全死亡に対する悪影響は日本で実施された大規模な無作為化研究のランドマーク研究では再現されなかった。よって、介入薬剤の選択に関しても、欧米のデータよりも、日本の研究を優先することとなった。しかし、そうすることで欧米のデータを使っていない場合もあり、当然エビデンスレベルは国際的には低くなることもある。また、目標値設定にあたっては、全死亡や心血管死亡や骨折といったハードアウトカムとの関連を重視し、骨生検での分類や血管石灰化といったサロゲートマーカーは使用しなかった。また、前回のガイドラインでは「血管石灰化」という章があったが、今回は廃止した。その経緯は、血管石灰化は死亡を予測する有用なマーカーであるものの、血管石灰化の進行を抑制することが予後を改善するか否かが現時点において、いまだ不明であるからである。また何らかの予後の改善に資する薬剤があったとして、その機序が血管石灰化の改善を介したものであるかどうか不明であるからである。ただし、後述するPractice Pointの中では取り上げた。前回のガイドラインではアミロイドーシスの章もあったが、厳密な意味においてこれはCKD-MBDではないため割愛した。

### テーラーメイド医療を意識

ある患者集団における検査値の治療目標範囲は、他の集団の目標範囲とは違った方がハードアウトカムを改善するうえではより良い可能性がある。具体的には、その目標範囲に低下することでどれだけのイベントが減るかをモデルで予測し、そこから一つのイベントを抑制するために何人に介入すればよいかを評価をすることで、どの集団に厳格な治療範囲を提示すればよいかを判断する”ようすが”とした。つまり、一律全員に一つの目標範囲を提示するのではなく、個々の患者特性に応じた目標値設定を意識した。この考え方によって限られた医療資源をどの集団に傾注すればよいかが明らかになる。また介入効果の薄い患者集団や副作用が起こりやすい集団に薬剤を使うことは医療経済上も好ましくない。さらに薬剤選択にあたっても、これだけ多種類なリン低下薬やカルシミメティクスがある現況において、どのような患者にどの薬剤が好ましいかが一目でわかりやすいガイドラインを目指した。これらを実践することで、患者の良好な予後につながるだけでなく、コスト面だけでなく服薬アドヒアラランスにも配慮したガイドラインとなった。

### 用語の統一

リン吸着薬に加えリン吸收阻害薬が上市されたので、これらをまとめてリン低下薬、またカルシウム感知受容体作動薬はカルシミメティクスと統一した。またカルシウムはCa、リンはPと表記した。

### 保存期と移植期の項目

本ガイドラインは日本透析医学会から発行されるものであり、保存期も移植期も透析期を念頭においたものとした。具体的には、保存期はいわゆる Transition Study の結果を重視して、透析になってから困らないよう透析導入後への影響も含め書かれている。また透析患者が移植に移行する可能性が高い場合、透析期にできうる二次性副甲状腺機能亢進症の評価と対処にも触れた。

## 作成手順

全体会議でガイドライン全体の方向性を決定し、各章の内容の割り当てを行った。その後に各章でクリニカルクエスチョン（CQ）にすべき事項、Practice Point を作り、進捗状況を見ながら各章間の矛盾や重複がないよう全体会議を時宜に応じて行い軌道修正を行った。CQ に対するステートメント作成にあたっては、原則として系統的レビュー（Systematic Review：SR）を行い、エビデンス総体（body of evidence）を評価して、エビデンスの強さを提示した。ただし、すでに SR が行われているものに関してはそれを引用した。また日本と欧米で結果がかなり違うものに関しては、日本の結果を優先し、SR を行わなかったものもある。SR に用いた論文の採用基準は、各章ごとにエビデンスの収集と選定方法や論文の検索式を提示した（付録参照）。介入に関する推奨に関しては、エビデンス総体に採用された研究デザインは無作為化介入研究に限った。ただし、副作用に関するものについては観察研究も取り入れた。毎回の全体会議で問題になった事項、メタ解析をするべき事項、引用するべき文献情報の整理などが討議され、この話し合いをもとに各章で SR 委員に新たなメタ解析を必要に応じて行ってもらった。そのうえで再度改訂、推敲を繰り返し行った。そのため、以下のように各章の会議は頻回のものとなっている。

また根拠として採用する研究論文は、原則として英文で出版されたものとした。ガイドライン作成に十分でない場合、必要に応じ日本透析医学会の統計調査の解析を行い、それを活用し、この解析結果も早急に英文化した。また必要なメタ解析がいまだ行われていない場合は、無作為化研究を集めたメタ解析を行い、ガイドライン作成のために必要な情報を抽出した。

## 推奨の作成、推奨の強さの決定

推奨は①アウトカム全体のエビデンスの確実性、②望ましい効果と望ましくない効果のバランス、③患者の価値観や希望、④コストや資源利用、に基づいて作成し、その強さを決定した。今回のガイドラインでは、患者の価値観や希望などに関しては積極的に情報収集していないため、ガイドライン作成委員が患者の思いを推定して対応した。

## CQ、ステートメントに加え、Practice Point を充実

われわれはガイドラインを作成するにあたって、データがあるのでシステムティック・レビューができるからするというスタンスにするとユーザーの利便性に必ずしも資することはないと考え、CQ の設定には注意を払った。ユーザーに本当に使ってもらえるガイドラインにするために、近年KDIGO のガイドラインでも頻用されている Practice Point を多く取り入れた。Practice Point とは、「直接それを証明するエビデンス」がたとえなくとも、今までの類似研究からそうすることが臨床上妥当であり、そうすることでサロゲートマーカーの改善を介して予後改善につながることが期待される治療指針を、できるだけ表やフローチャートに示したものである。特に保存期の

CKD-MBD に関しては、ハードアウトカムに関してシステムティック・レビューができるほどのエビデンスレベルが高い推奨は提示できないため、Practice Point の記載だけになっている。

### 推奨とエビデンスの強さ

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 に基づき、「推奨の強さ」と「エビデンスの確実性（強さ）」に関して提示を行った。

#### 【推奨の強さ】

- 1： 強く推奨する
- 2： 弱く推奨する・提案する

記載なし： 明確な推奨ができない

#### 【エビデンスの強さ】

- |           |                     |
|-----------|---------------------|
| A (強)     | 効果の推定値に強く確信がある      |
| B (中)     | 効果の推定値に中程度の確信がある    |
| C (弱)     | 効果の推定値に対する確信は限定的である |
| D (非常に弱い) | 効果の推定値がほとんど確信できない   |

### ガイドラインの評価

最終的な推奨とその強さに関するガイドライン委員の合意は、匿名投票による修正 Delphi 法で評価した。具体的には、同意度 1 ~ 9 点で 7 点以上を同意の基準とし、1 回目の投票で 70% 以上、2 回目、3 回目の投票では 3 分の 2 以上の参加者が同意した場合に合意が得られたと判断した。この過程で合意が得られていない場合は文言を修正しながら、次の投票に進んだ。同時に、下に掲げるガイドライン内部評価委員からの意見を各委員から募り、対応した。2 回目、3 回目の投票結果の比較から安定性を評価し、Statement の内容が収斂していることを確認した。その際、利益相反 (COI) を考慮するため、各章の担当者および特定の薬剤の開発に携わった者を評価者から除外した（詳細は付録に記載）。なお、2 回目、3 回目の投票で安定性が確認できない場合（ノンパラメトリックなカイ二乗検定で有意差がみられた場合）は推奨を取り下げる取り決めであったが、それに該当したものはなかった。

内部評価については、2024 年 8 月 11 日に日本透析医学会会員を対象にハイブリッド形式で「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公聴会」を実施し、そこで出された意見に対応し推敲を行った。パブリック・コメントは、日本透析医学会のホームページからガイドライン改訂原案を閲覧できるようにして求め、寄せられた意見は CKD-MBD ガイドライン改訂委員会にて審議を行い、修正が必要かつ可能と判断された事項については修正を加え、さらなる改善をはかった。この修正案を顧問および理事の間で審議し、2024 年 12 月 6 日 2024 年度第 2 回理事会で以下の 3 つの論点につき議論された。

1. PTH 下限値および薬剤介入による PTH 低下療法に関する注意喚起について
2. エテルカルセチド投与開始時の血清カルシウム値について
3. ガイドラインに採用された論文の研究デザインの記載について（一部の採用論文において JRDR を用いた研究を prospective study と記載した点）

これらに関しては、1，2は「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（2025年改訂版）のパブコメに関する委員会」（委員長 脇野修）、3に関しては「JRDRの検証委員会」（委員長 正木崇生）の2つの臨時委員会が設置され、審議された。なお、各臨時委員会の構成委員は理事長より指名された。これらの臨時委員会の答申を受け、1，2に関しては文章の改変が、3に関しては「改訂案承認の前提としてガイドライン採用論文において研究デザインに関する correction の提出とその雑誌への掲載が必要」と理事会で結論された。同時に2025年3月18日「コホート研究における Prospective・Retrospective の判断と JRDR データの位置づけについて」が理事長より声明された。これらの理事会審議結果、理事長声明について、委員会で真摯に対応し、journalへの correction 申請およびその掲載に時間がかかったが、根気よくかつ適切に修正が加えられた。そして最終改訂案を2025年9月10日、再度、上記2臨時委員会委員、顧問、理事に回覧し、最終的に、関連学会（日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、日本CKD-MBD学会、日本臨床腎移植学会）の協力も得て、最終文言となった。この最終案が2025年12月12日、2025年度第3回理事会で承認され現在の文言で公表されるに至った。

### 資金源と利益相反

本書の作成のための資金は日本透析医学会が負担した。この資金は、委員会のための交通費・会場費・通信費・弁当費・飲料費に使用され、作成委員に報酬は支払われていない。

「日本透析医学会における医学系研究の COI に関する指針」に基づき、SR 委員を含めた全作成委員に COI に関する申告書の提出を求め、この内容を巻末にまとめた。COI の存在がガイドラインの内容に影響を及ぼすことがないように、複数の査読委員やパブリック・コメントを通じて意見を求めた。

### ガイドラインの今後の改訂

一般にガイドラインは作成から5年程度で50%が「時代遅れ」になると言われている。本ガイドラインについても、この領域で新薬が多く開発されることも期待され、日本透析医学会主導のもと5年から8年程度で再改訂することを議論する。

## ガイドライン作成にかかわった委員リスト

### CKD-MBD 診療ガイドライン改訂ワーキンググループ (WG)

WG 委員長 深川雅史 東海大学客員教授／神戸大学客員教授／池上総合病院  
(2024年12月まで)

脇野修 徳島大学 腎臓内科学分野 教授 (2024年12月より)

WG 副委員長 濱野高行 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎臓内科  
小岩文彦 昭和医科大学藤が丘病院 腎臓内科 (2024年12月より)

#### WG 委員

谷口正智 福岡腎臓内科クリニック (連携：日本CKD-MBD学会)

山田俊輔 九州大学病院 腎疾患治療部

後藤俊介 神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科

今西康雄 大阪公立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学 (2025年3月まで)  
大阪公立大学大学院医学研究科 血管病態制御学 (2025年4月より)

(連携：日本骨代謝学会)

駒場大峰 東海大学医学部 腎内分泌代謝内科学

風間順一郎 福島県立医科大学 腎臓高血圧内科 (連携：日本骨粗鬆症学会)

山本卓 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学

藤井直彦 兵庫県立西宮病院 腎臓内科 (連携：日本腎臓学会)

村島美穂 近畿大学医学部 腎臓内科

窪田拓生 大阪大学大学院医学系研究科 小児科 (2025年3月まで)

大阪母子医療センター 腎・代謝科 (2025年4月より)

(連携：日本小児腎臓病学会)

藤崎毅一郎 飯塚病院 腎臓内科

常喜信彦 東邦大学医療センター大橋病院 腎臓内科

岡田学 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植内分泌外科

今泉貴広 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部データセンター (2025年5月まで)

名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学 (2025年6月より)

河原崎宏雄 帝京大学医学部附属溝口病院 内科 (連携：日本臨床腎移植学会)

藤井秀毅 神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科

溝渕正英 昭和医科大学藤が丘病院 腎臓内科

長谷川毅 昭和医科大学 臨床疫学研究所／

大学院医学研究科 腎臓内科学分野・衛生学公衆衛生学分野

#### SR 委員

木村浩 福島県立医科大学 腎臓高血圧内科

齋藤浩孝 福島県立医科大学 腎臓高血圧内科

若松拓也 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学

|       |   |
|-------|---|
| 松尾浩司  | 新潟白根総合病院 腎臓内科   |
| 中井健太郎 | 福岡赤十字病院 腎臓内科  |
| 河野圭志  | 神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科／腎・血液浄化センター                          |
| 野間久史  | 統計数理研究所 データ科学研究系                                      |
| 西脇宏樹  | 昭和医科大学藤が丘病院 腎臓内科                                      |
| 土井洋平  | 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学／<br>愛媛大学大学院医学系研究科 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学 |
| 内田大介  | 帝京大学医学部附属溝口病院 内科                                      |
| 宮内隆政  | 第二服部医院 内科／聖マリアンナ医科大学病院 腎臓高血圧内科                        |
| 大迫希代美 | 聖マリアンナ医科大学病院 腎臓高血圧内科／白石病院 腎臓内科                        |
| 亀井啓太  | 山形大学医学部 内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）                            |
| 橋本幸始  | 信州大学医学部附属病院 腎臓内科                                      |
| 水上礼   | 昭和医科大学藤が丘病院 腎臓内科                                      |
| 西本雅俊  | 奈良県立医科大学 腎臓内科   |

#### ガイドライン内部評価委員

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| 緒方浩顕  | 昭和医科大学横浜市北部病院 内科・腎臓内科                |
| 小岩文彦  | 昭和医科大学藤が丘病院 腎臓内科（2024年12月まで）         |
| 横山啓太郎 | 東京慈恵会医科大学大学院 健康科学／慈恵医大晴海トリトンクリニック    |
| 庄司哲雄  | 大阪公立大学大学院医学研究科 血管病態制御学（2025年3月まで）    |
|       | 大阪公立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学（2025年4月より） |
| 徳本正憲  | 福岡赤十字病院 腎臓内科                         |
| 服部元史  | 東京女子医科大学 腎臓小児科                       |

#### ガイドライン外部評価委員

|      |                  |
|------|------------------|
| 石川英二 | 済生会松阪総合病院 腎臓センター |
|------|------------------|

#### 顧問

|      |                                      |             |
|------|--------------------------------------|-------------|
| 重松隆  | りんくう総合医療センター 腎臓内科                    | 前編集委員会委員長   |
| 土谷健  | 東京女子医科大学医学部 血液浄化療法科                  | 前総務委員会委員長   |
| 中元秀友 | 埼玉医科大学医学部 総合診療内科                     | 前理事長        |
| 新田孝作 | 東京女子医科大学医学部 腎臓内科                     | 前統計調査委員会委員長 |
| 友雅司  | 大分大学医学部附属臨床医工学センター                   | 前学術委員会委員長   |
| 花房規男 | 東京女子医科大学医学部 血液浄化療法科                  | 統計調査委員会委員長  |
| 阿部雅紀 | 日本大学 腎臓高血圧内分泌内科                      | 編集委員会委員長    |
| 武本佳昭 | 大阪公立大学医学部 泌尿器病態学                     | 理事長         |
| 脇野修  | 徳島大学大学院医歯薬学研究部 腎臓内科学<br>(2024年12月まで) | 学術委員会委員長    |

## 委員会等開催記録

### 全体会議

|       |                 |  |
|-------|-----------------|--|
| 第 0 回 | 2022 年 6 月 22 日 | Web 会議 (CQ の整理)  |
| 第 1 回 | 2023 年 1 月 29 日 | スペースアルファ三宮   |
| 第 2 回 | 2023 年 3 月 4 日  | JP タワー名古屋 5 階「ミッドタウンクリニック名駅」内<br>名古屋市立大学ミッドタウン名駅サテライトセミナー室 |
| 第 3 回 | 2023 年 4 月 23 日 | 京橋エドグラン 24F 東京アスピクリニック会議室                                  |
| 第 4 回 | 2023 年 9 月 18 日 | 京橋エドグラン 24F 東京アスピクリニック会議室                                  |
| 第 5 回 | 2024 年 3 月 10 日 | Web 会議   |
| 第 6 回 | 2025 年 8 月 1 日  | Web 会議   |

### 各グループ会議の日程

#### 第 2 章 保存期グループ

|        |                  |         |
|--------|------------------|---------|
| 第 1 回  | 2022 年 5 月 24 日  | Web 会議  |
| 第 2 回  | 2022 年 6 月 2 日   | Web 会議  |
| 第 3 回  | 2022 年 10 月 2 日  | Web 会議  |
| 第 4 回  | 2022 年 10 月 16 日 | Web 会議  |
| 第 5 回  | 2022 年 11 月 6 日  | Web 会議  |
| 第 6 回  | 2022 年 12 月 4 日  | Web 会議  |
| 第 7 回  | 2023 年 2 月 16 日  | Web 会議  |
| 第 8 回  | 2023 年 4 月 17 日  | Web 会議  |
| 第 9 回  | 2023 年 6 月 9 日   | 会議 (横浜) |
| 第 10 回 | 2023 年 8 月 27 日  | Web 会議  |

#### 第 3 章 P, Ca グループ

|        |                  |        |
|--------|------------------|--------|
| 第 1 回  | 2021 年 12 月 19 日 | Web 会議 |
| 第 2 回  | 2022 年 3 月 21 日  | Web 会議 |
| 第 3 回  | 2022 年 6 月 29 日  | Web 会議 |
| 第 4 回  | 2022 年 7 月 26 日  | Web 会議 |
| 第 5 回  | 2022 年 8 月 9 日   | Web 会議 |
| 第 6 回  | 2022 年 8 月 30 日  | Web 会議 |
| 第 7 回  | 2022 年 10 月 7 日  | Web 会議 |
| 第 8 回  | 2022 年 11 月 24 日 | Web 会議 |
| 第 9 回  | 2022 年 12 月 28 日 | Web 会議 |
| 第 10 回 | 2023 年 5 月 8 日   | Web 会議 |
| 第 11 回 | 2023 年 6 月 1 日   | Web 会議 |

第12回 2023年8月10日 Web会議  
第13回 2023年8月25日 Web会議  
第14回 2023年12月11日 Web会議  
第15回 2024年2月17日 Web会議

#### 第4章 PTHグループ

第1回 2022年4月28日 Web会議  
第2回 2023年7月23日 Web会議  
第3回 2023年11月8日 Web会議  
第4回 2023年12月5日 Web会議  
第5回 2024年3月4日 Web会議

#### 第5章 骨代謝グループ

第1回 2022年1月31日 Web会議  
第2回 2022年6月22日 Web会議  
第3回 2022年9月20日 Web会議  
第4回 2022年12月26日 Web会議  
第5回 2023年1月19日 Web会議  
第6回 2023年4月11日 Web会議  
第7回 2023年8月10日 Web会議

#### 第6章 腹膜透析・P低下薬グループ

第1回 2022年4月11日 Web会議  
第2回 2022年5月25日 Web会議  
第3回 2022年6月29日 Web会議  
第4回 2022年7月27日 Web会議  
第5回 2022年8月24日 Web会議  
第6回 2022年9月28日 Web会議  
第7回 2022年10月26日 Web会議  
第8回 2022年11月30日 Web会議  
第9回 2023年1月18日 Web会議  
第10回 2023年2月15日 Web会議  
第11回 2023年3月22日 Web会議  
第12回 2023年4月19日 Web会議

#### 第7章 移植グループ

第1回 2022年1月23日 Web会議  
第2回 2022年6月6日 Web会議

第3回 2022年7月11日 Web会議  
第4回 2022年8月22日 Web会議  
第5回 2022年9月26日 Web会議  
第6回 2022年10月31日 Web会議  
第7回 2022年11月21日 Web会議  
第8回 2023年1月10日 Web会議  
第9回 2023年1月12日 Web会議  
第10回 2023年1月23日 Web会議  
第11回 2023年4月26日 Web会議  
第12回 2023年5月30日 Web会議  
第13回 2023年9月12日 Web会議

#### 第8章 小児グループ

第1回 2022年4月30日 Web会議  
第2回 2022年7月8日 Web会議  
第3回 2022年12月30日 Web会議  
第4回 2023年7月12日 Web会議

#### 利益相反

各委員のCOIは巻末にまとめた。

# 第1章 CKD-MBD 管理における基本的事項

## 1 ルーチン血液検査の基本的評価

**Statement 1.1** CKD-MBD に関連したルーチン検査として、血清 P, Ca 値\*, アルブミン (Albumin : Alb) 値、血清 PTH 値、アルカリリフォスファターゼ (Alkaline phosphatase : ALP) 値の測定が望ましい。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

**Statement 1.2** 病態の評価や治療方針の決定において、1回の検査結果ではなく、検査値の動向から判断することを推奨する。

【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：C】

**Statement 1.3** 検査値が基準値内の動きでも、そのまま変動すれば基準値範囲外に外れることが予想される場合には、治療法の変更が望ましい。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

**Statement 1.4** 血液透析患者においては、週の初回透析開始時の値を用いるのが妥当である。

【推奨の強さ：なし】

補足 \* 低 Alb 血症 (4.0 g/dL 未満) がある場合には、以下の式を用いて計算される補正 Ca 値を目安として用いる。

$$\text{補正 Ca 値} = \text{実測 Ca 値} + (4 - \text{Alb 値}) \quad [\text{Payne の補正式}]$$

## 1 ルーチン血液検査の基本的評価

**Statement 1.1** CKD-MBD に関連したルーチン検査として、血清 P, Ca 値\*, アルブミン (Albumin : Alb) 値、血清 PTH 値、アルカリリフォスファターゼ (Alkaline phosphatase : ALP) 値の測定が望ましい。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

合意率：100% (19 / 19)

**Statement 1.2** 病態の評価や治療方針の決定において、1回の検査結果ではなく、検査値の動向から判断することを推奨する。

【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：C】

合意率：100% (19 / 19)

**Statement 1.3** 検査値が基準値内の動きでも、そのまま変動すれば基準値範囲外に外れることが予想される場合には、治療法の変更が望ましい。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

合意率：100% (19 / 19)

**Statement 1.4** 血液透析患者においては、週の初回透析開始時の値を用いるのが妥当である。

【推奨の強さ：なし】

合意率：95% (18 / 19)

補足 \* 低 Alb 血症 (4.0 g/dL 未満) がある場合には、以下の式を用いて計算される補正 Ca 値を目安として用いる。

補正 Ca 値 = 実測 Ca 値 + (4 - Alb 値) [Payne の補正式]

### <解説>

透析患者の診療において、ルーチンに測定されている検査結果を有効に活用し、特殊な検査は必要な場面に応じて実施するべきである。骨代謝マーカーにおいても日常診療の範囲に限定されるため、肝胆道系疾患の合併がない場合、ALP 値はある程度骨型 ALP 値を反映すること、および ALP 値が骨折リスクや死亡リスクを予測できる(1, 2)こと、ALP 値が CKD-MBD の治療に応答することから、通常月 1 回測定する ALP 値をまず利用することは妥当である。また保存期においても ALP が透析導入後の予後を予測するという報告もある(3)。血清 Ca 値の評価にあたり、本ガイドラインでも同時に Alb 値も測定して、Payne の式で補正 Ca 値を計算することが妥当である。ただ、この式を使うと特に Alb 値が低い時にイオン化 Ca に比べて高値となる(4)こと、また複数の Alb 測定アッセイが混在することなどにより、補正 Ca 値よりイオン化 Ca 値を用いた評価が隠れ低 Ca 血症を検知するために本来は望ましい(4)が、日常診療レベルでの定期的な測定は困難である。また補正 Ca 値を算出する式として Payne の補正式(5)を選択した理由は、高 Ca 血症を見逃さない観点からである。

管理目標値からの 1 回だけの逸脱や変動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た。ひとつの理由は、1 回だけのデータを使った場合は平均値を使う場合よりも、予後予測能が落ちるからである(6)。また、PTH 値を用いた副甲状腺機能の評価におい

て、検査値が基準値内であっても高値が持続する、あるいは経時に上昇する場合には、病態の進行が予想される。さらに、血清 P, Ca 値が管理目標上限付近で推移すれば、生命予後の悪化や血管石灰化などの合併症も進行する可能性があり(7, 8), この場合には基準値内であっても治療法の変更が望ましいとした。血清 P 値の採血タイミングについて、週の初回透析開始時と週半ばの結果で比較すると、食事や透析療法による除去の影響を受けることで値が異なり、特に血清 P 値は週の初回透析開始時の値が有意に高くなる(9)。歴史的にわが国では週の初回透析(月、火曜日)開始時の値を用いることが圧倒的に多いことから、本ガイドラインでもその結果を用いることが妥当であると判断した。

検査項目の望ましい測定頻度に関しては、保存期と透析期、また移植後早期あるいは晚期で異なり、さらに PTH に対する介入治療(副甲状腺摘除術、カルシミメティクス、活性型ビタミン D 製剤)によって、速やかに変化することもあるため、各章を参照されたい。一般に安定している透析患者に関しては血清 P, Ca 値は 1 ヶ月に 2 回、PTH 値は 2, 3 ヶ月に 1 回というのが通常ではあるが、カルシミメティクス使用開始時や検査値異常を呈し治療方針を変更した場合には、測定頻度を増やすことが妥当である。特に血清 Ca 値が目標範囲を超えている場合には、頻回に測定することで治療の変更に至り血清 Ca 値は目標範囲内に収まる可能性が高まること、PTH 値を毎月測定することで PTH 値が目標範囲内に収まる可能性が高くなることが本邦の血液透析患者では報告されている(10)。

## 文献

1. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1532-8.
2. Yamamoto S, Jørgensen H, Zhao J, et al. Alkaline phosphatase and parathyroid hormone levels: International variation and associations with clinical outcomes in the DOPPS. *Kidney Int Rep* 2024;9:863-76.
3. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Prognostic significance of pre-end-stage renal disease serum alkaline phosphatase for post-end-stage renal disease mortality in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:264-73.
4. Yamaguchi S, Hamano T, Doi Y, et al. Hidden hypocalcemia as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality among patients undergoing incident hemodialysis. *Sci Rep* 2020;10:4418.
5. Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4:643-6.
6. Lopes MB, Karaboyas A, Bieber B, et al. Impact of longer term phosphorus control on cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1794-801.
7. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
8. Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, et al. Progression of aortic calcification is associated with disorders

- of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1662-9.
- 9. Fernández-Martín JL, Dusso A, Martínez-Camblor P, et al.; COSMOS group. Serum phosphate optimal timing and range associated with patients' survival in haemodialysis: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:673-81.
  - 10. Yokoyama K, Kurita N, Fukuma S, et al. Frequent monitoring of mineral metabolism in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: associations with achievement of treatment goals and with adjustments in therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:534-41.

## 第2章 保存期 CKD-MBD

### 2.1 CKD ステージ G3b 以上を有する患者の高 P 血症に対するアプローチ

- Practice Point 2.1.1 血清 P の値にかかわらず、P 添加物を含む加工食品等の摂取を減らす。
- Practice Point 2.1.2 腎機能に応じて血清 P, Ca, PTH 値のモニタリング頻度を調整する。
- Practice Point 2.1.3 上昇した血清 P 値を正常域に下げることを目指す。
- Practice Point 2.1.3a P 負荷の少ないたんぱく質を優先し、過剰なたんぱく質摂取を避ける。
- Practice Point 2.1.3b それぞれの P 吸着薬の特徴を考慮して P 低下療法を行う。
- Practice Point 2.1.3c Ca 含有 P 吸着薬については 3,000 mg/日（炭酸 Ca の場合）を投与量上限の目安とする。

### 2.2 CKD ステージ G3b 以上を有する患者の低 Ca 血症に対するアプローチ

- Practice Point 2.2.1 低 Ca 血症の評価は補正 Ca 値 $<8.4\text{ mg/dL}$  もしくはイオン化 Ca  $<1.15\text{ mmol/L}$  を用いる。
- Practice Point 2.2.2 低 Ca 血症を認めたら、それを誘発する薬剤の有無を確認する。
- Practice Point 2.2.3 低 Mg 血症があれば、高 Mg 血症に注意しながら補正を行う。
- Practice Point 2.2.4 PTH や P の値から二次性副甲状腺機能亢進症以外の病態を除外する。
- Practice Point 2.2.5 血清 P 値に応じて活性型ビタミン D 製剤または Ca 製剤（Ca 含有 P 吸着薬含む）の投与を検討する。
- Practice Point 2.2.6 透析導入時に intact PTH $>450\text{ pg/mL}$  とならないように心がける。

## 【背景】

本ガイドラインに先立ち、日本腎臓学会より「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」(1)が発刊された。その中で保存期 CKD における食事療法を含めた P 低下療法や Ca 含有 P 吸着薬、活性型ビタミン D 製剤の投与に関してシステムティック・レビューが行われているが、それらを推奨するだけの確固たるエビデンスは示されなかった。本ガイドライン作成時点においても、保存期 CKD-MBD 治療 (P 低下療法、活性型ビタミン D 製剤投与、PTH 低下療法など) に関する、心血管死亡や腎代替療法の導入などハードエンドポイントを主要アウトカムとした RCT はほとんど報告されておらず、システムティック・レビューには適さなかった。そこで本ガイドラインでは、保存期 CKD-MBD 管理においてしばしば遭遇する高 P 血症および低 Ca 血症を中心に、透析導入後の CKD-MBD 管理もふまえて Practice Points という形でまとめた。そのため、CKD-MBD 以外の病態による検査値異常が多く含まれる CKD ステージ G1～G3a に関してはあえて含めていない。前提として、活性型ビタミン D 製剤による高 Ca 血症 (ビタミン D 中毒) や原発性副甲状腺機能亢進症など他疾患の鑑別が重要であり、Ca 値が基準範囲内であっても、そうした病態がマスクされている場合もあるため、病態の解釈には注意を要する (図 2.1)。PTH や ALP などに関しては、介入研究による裏付けが乏しいため独立した項目とせず、Practice Points の解説に含めることにとどめた。

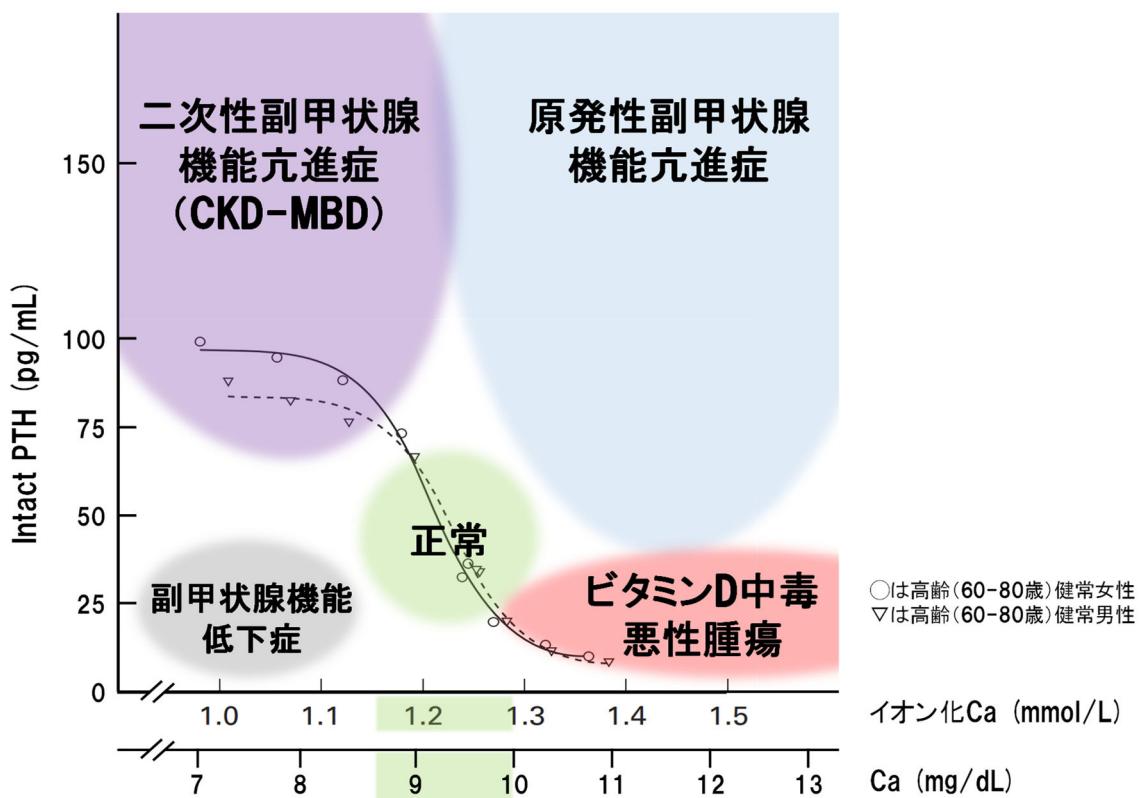


図 2.1 各疾患における Ca 値と intact PTH 値の分布

○は高齢 (60-80 歳) 健常女性、▽は高齢 (60-80 歳) 健常男性におけるイオン化 Ca と intact PTH の関係 (Harden ST, et al. Clin Endocrinol 2000;52:329-38.より引用、改変)

## 2.1 CKD ステージ G3b 以上を有する患者の高 P 血症に対するアプローチ（図 2.2）

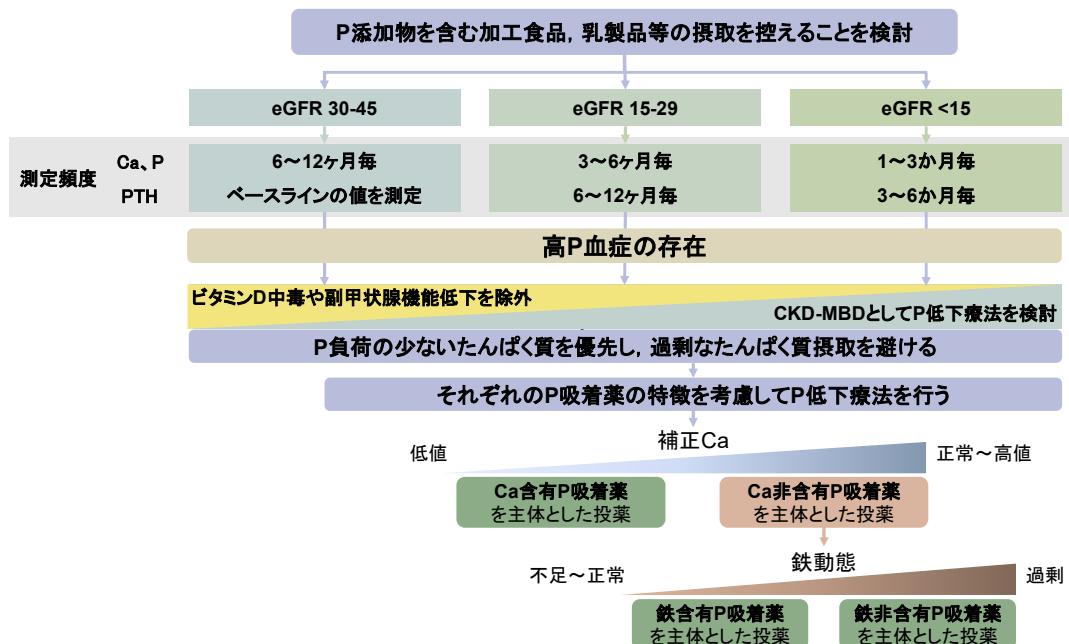


図 2.2 CKD ステージ G3b 以上を有する患者の高 P 血症に対するアプローチ

**Practice Point 2.1.1** 血清 P の値にかかわらず、P 添加物を含む加工食品等の摂取を減らす。

### <解説>

保存期 CKD 患者では、正常なネフロン数の減少に伴い尿からの P 排泄量が減少し、それを代償するかたちで骨細胞から分泌される P 利尿ホルモンの FGF23 が CKD の初期から上昇する(2, 3)。FGF23 は一方でビタミン D の活性化を抑制し PTH 分泌を亢進する(4, 5)。こうして血清 P 値は eGFR 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>程度まで正常範囲に維持されるが、P 負荷が水面下で起こっていることは病態生理学的に明らかである。血清 P 値の上昇は正常範囲内であっても心血管疾患(6, 7)や冠動脈石灰化(8)と関連することが観察研究によって示されており、RCT による裏付けはされていないが、少なくとも不必要な P 負荷は避けるべきであろう。近年、清涼飲料水や加工食品等に含まれる栄養価に影響しない P 添加物（保存剤や着色料等）が問題視されている(9)。天然食材に含まれる有機 P に比べ、P 添加物等の無機 P は腸管での吸収効率が高く(10)，それゆえ P 負荷に直接影響することが懸念される(11)。最近報告された小規模な経口摂取試験によると、CKD 患者では P 添加物を減らすことで、FGF23 と PTH の双方が減少することが明らかになっている(12)。病態生理学的な観点から、P 排泄能の低下している保存期 CKD 患者では、P 負荷を助長する加工食品等の摂取は控えるべきである。

**Practice Point 2.1.2** 腎機能に応じて血清 P, Ca, PTH 値のモニタリング頻度を調整する。

### <解説>

P 利尿ホルモンの上昇により単位ネフロンあたりの P 排泄量は増加するが、ネフロン数の減少によりいずれも P 排泄量が摂取量を下回り、血清 P 値が上昇するかたちで新たな定常状態が形成される(13, 14)。こうして eGFR 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満では加速度的に血清 P 値が上昇する。血清 P 値上昇の背景には FGF23 と PTH の上昇が隠れており、さらに腎機能が低下すると PTH の上昇によっても血清 Ca 値が維持できなくなり、低 Ca 血症が顕在化する(3)。そのため、CKD ステージの進行とともに、これらの数値の測定頻度を増加させることが望まれる。こうした観点から、CKD ステージ G3b (eGFR 30~44 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) では少なくとも 6~12 ヶ月毎に、CKD ステージ G4 (eGFR 15~29 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) では少なくとも 3~6 ヶ月毎に、血清 P, 補正 Ca, PTH を測定することが望ましい。CKD ステージ G5 (eGFR<15 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) では、血清 P, 補正 Ca については少なくとも 1~3 ヶ月毎に、PTH については少なくとも 3~6 ヶ月毎にモニタリングすることが望まれるが、異常値がみられた場合にはこの限りではない。

直接アクションプランにつながらないことから定期測定項目には含まれていないが、ALP や 25(OH)D の測定は CKD-MBD の病態把握に役立つことが知られている。肝疾患を伴わない ALP 高値は、骨型 ALP 高値と同様に骨代謝回転の亢進を示唆し(15, 16)、二次性副甲状腺機能亢進症に伴う骨塩量減少(特に大腿骨近位部)を疑う起点となり得る。観察研究においては、保存期 CKD 患者の ALP 高値が総死亡や入院リスクと関連したとする報告(17)や、透析導入前の ALP 高値が透析導入後の予後不良と関連したとする報告(18)があるだけでなく、CKD を伴わない心筋梗塞の既往がある患者においても ALP 高値が心血管死亡や総死亡と関連したと報告されている(7)。一方、25(OH)D 欠乏は活性型ビタミン D の相対的な低下を介して PTH 高値を招くことが知られているだけでなく(19-21)、腎予後(22)や生命予後(23)とも関連することが知られており、保存期 CKD 患者では蛋白尿増加に伴って 25(OH)D が低値となる(24)ため、特に注意が必要である。しかしながら、治療薬にあたる天然型ビタミン D 製剤については、本邦では保険適用となっておらず、サプリメントに頼るほかない状況である。ビタミン D 欠乏を伴った保存期 CKD 患者に対する天然型ビタミン D 製剤の投与は、25(OH)D 値を上昇させ PTH の低下をもたらす一方で、活性型ビタミン D 製剤に比べ高 Ca 血症や高 P 血症のリスクは低いとされるが(25-27)、CKD 患者の予後を改善したとするエビデンスはない。なお 25(OH)D の測定についても原発性骨粗鬆症の患者に対して薬剤治療方針を選択する場合に限って 1 度しか保険で認められていないため、測定の際にはその臨床的意義について考える必要がある。

### Practice Point 2.1.3 上昇した血清 P 値を正常域に下げるることを目指す。

<解説>

保存期 CKD 患者を対象とした観察研究において、高 P 血症は、CKD 進展(28)、血管石灰化(8)、死亡リスク(17)などと関連することが報告されている。施設基準値以上に血清 P 値が上昇した場合、それがビタミン D 中毒による医原性のものや副甲状腺機能低下症など CKD 以外の疾患によるものでないことを確認する必要がある。血清 P 値の上昇が CKD によるものであれば、P 吸着薬を主体とした P 低下療法を行い、血清 P 値を施設基準値内にまで下げることを目指すことは妥当である。血清 P 値を積極的に下げることで心血管リスクが減少するかどうかについてはまだ明らかにされていないが、少なくとも血清 P 値の上昇が、化学的に血漿中の calciprotein particles

(CPPs) の集積を促し(29), 血管石灰化や慢性炎症をもたらす可能性が示唆されており(30), 血清 P 値の上昇を抑えることに一定の意義はあると考えられる.

**Practice Point 2.1.3a** P 負荷の少ないたんぱく質を優先し, 過剰なたんぱく質摂取を避ける.

<解説>

食事に含まれるたんぱく質には一定の比率で P が含まれており, かつて P 制限はたんぱく質制限と同一に扱われてきた. しかしながら, 食材によってはたんぱく質に比して P が多く含まれるものもあり, 加工食品や乳製品, 小魚などはその代表である(9, 31, 32) (表 3.1). 食事からの P 負荷を考えた場合, こうした食品の過剰摂取は避けなければならない. 低たんぱく食が, 腎予後 (eGFR 25%以上の低下, 血清 Cr 値の倍化, 末期腎不全) や eGFR 低下速度, 蛋白尿を有意に改善する(33)ことが報告される一方で, 過度なたんぱく質制限は, 特に高齢者において低栄養をもたらし, 結果的に CKD 患者の予後を悪化させることが懸念されている(34, 35). 透析患者においては P 摂取制限に関する食事指導がむしろ予後不良と関連したことが観察研究で示されており(36), 「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」(1)でも, 保存期 CKD における P 制限食が生命予後に及ぼす効果は明らかではなかったと結論づけられている. こうした観点から, 確固たるエビデンスのない現状においては, P 負荷の少ないたんぱく質を優先し, 患者の栄養状態を損なわない範囲で, 過剰なたんぱく質摂取を避けるべきと考えられる. 適度なたんぱく質制限については「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」(37), および「サルコペニア・フレイルを合併した保存期 CKD の食事療法の提言」(35)を参照されたい.

**Practice Point 2.1.3b** それぞれの P 吸着薬の特徴を考慮して P 低下療法を行う.

<解説>

保存期 CKD 患者に適応のある P 吸着薬は, Ca 含有 P 吸着薬と Ca 非含有 P 吸着薬に大きく分かれ, 後者は鉄を含有するものとそれ以外に分けられる (表 2.1). 現時点において P 低下療法による予後改善を示した確固たるエビデンスはなく, それゆえ管理目標値を明確に指示することは難しいが, 血管石灰化の病態生理を考えれば高 P 血症を放置できないことは明らかであろう. 一方で, P 吸着薬は維持透析患者において pill burden の大きな要因となっており(38), 保存期 CKD においても, 腎機能低下とともに増加する処方薬に対するアドヒアラנסを高める上で, 「より少ない錠数」という観点を考慮する必要がある.

|        |            | P | Ca | PTH | 鉄負荷 |
|--------|------------|---|----|-----|-----|
| P吸着薬   | Ca含有P吸着薬   | ↓ | ↑  | ↓   | →   |
|        | Ca非含有P吸着薬  | ↓ | →  | →   | →   |
|        | 鉄含有P吸着薬    | ↓ | →  | →   | ↑   |
|        | 活性型ビタミンD製剤 |   | ↑  | ↑   | ↓ → |
| 骨吸収抑制薬 |            | ↓ | ↓  | ↑   | →   |

表 2.1 保存期 CKD で使用できる P 吸着薬・活性型ビタミン D 製剤・骨吸収抑制薬と CKD-MBD パラメータの関係

### 1) Ca 含有 P 吸着薬

炭酸 Ca は、古くから保存期 CKD に用いられており、安価に血清 P 値を下げ、二次性副甲状腺機能亢進症による PTH 上昇を抑える一方で、高 Ca 血症を引き起こすリスクがある(39-41). CKD ステージ G3～G4 を対象に行われたバランス研究では、炭酸 Ca は高 P 血症を伴わない場合、生体への P 負荷をほとんど減らすことができなかった一方で、高 Ca 血症を呈さなくても有意な Ca 負荷となることが示されている(42). 長期にわたる Ca 負荷が、CPPs の集積、ひいては血管石灰化を促すことにつながる(29)と考えられることから、炭酸 Ca を投与する際には、補正 Ca 値が低めであることを確認した上で、その推移をみながら注意深く処方する必要がある。Block らは、保存期 CKD 患者(eGFR 20～45 mL/分/1.73m<sup>2</sup>)を対象とした小規模なパイロット RCT において、P 吸着薬はプラセボ群に比して冠動脈石灰化を増悪させたと報告しているが、その多くの部分が Ca 含有 P 吸着薬によるものであり、他の Ca 非含有 P 吸着薬はプラセボ群と同等であった(40). さらに、CKD ステージ G3～G4 において炭酸 Ca と本邦未承認の炭酸セベラマーを比較したパイロット RCT では、炭酸セベラマー群に比し炭酸 Ca 群で総死亡リスクや末期腎不全に至るリスクが有意に高かったことが報告されている(43). これらの報告から、Ca 負荷を助長する Ca 含有 P 吸着薬の投与は必要最小限にとどめるべきであると考えられる。保存期 CKD 患者では一般に高 Ca 血症を呈する前に代償的に尿中 Ca 排泄が増加することが知られており、高 Ca 尿症(尿中 Ca/Cre 比 > 0.3; 厚生労働省ホルモン受容機構異常調査研究班により作成された「活性型ビタミン D 製剤による副甲状腺機能低下症の治療基準」に基づく)の出現にも注意を払う必要がある。

### 2) 鉄含有 P 吸着薬

保存期 CKD 患者に使用できる鉄含有 P 吸着薬はクエン酸第二鉄に限られるが、同薬剤は本邦において鉄欠乏性貧血の治療薬としても保険適用があり、投与の際には鉄動態を勘案する必要がある。一般に CKD 患者における鉄不足は「TSAT < 20% またはフェリチン < 100 ng/mL」で診断するが(44)，本邦の指標では「鉄不足」に該当しない症例が大半を占める CKD ステージ G4～G5 (eGFR ≤ 20 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) を対象とした海外のパイロット RCT において、クエン酸第二鉄投与群は通常治療群に比べて初回入院リスク (HR 0.44 [0.23～0.82]) や死亡／腎代替療法導入リス

ク (HR 0.42 [0.25~0.74]) を低下させたと報告されている(45). 同試験においてクエン酸第二鉄は血清 P 値を低下させ FGF23 の上昇を抑えた一方で, TSAT, フェリチン, ひいては Hb を上昇させており, P に対する介入が予後改善につながったのか, 貧血に対する介入が予後を改善したのか明らかではない. しかしながら, 介入前の血清 P 値が 4.5 mg/dL と正常範囲内であったことを踏まえれば, 血清 P 値がより高く鉄欠乏傾向がより強い保存期 CKD 患者に対しては, クエン酸第二鉄投与がより多くのメリットをもたらすことが期待される.

### 3) その他の P 吸着薬

Ca も鉄も含まない P 吸着薬に関しては, 金属系の炭酸ランタンとポリマー系のビキサロマーが保存期 CKD 患者に保険適用となっている. 海外では塩酸セベラマーや炭酸セベラマーが使用され, 血管石灰化の進展を抑制したと報告(39, 40)されているが, ここでは割愛する. ランタンは物理化学的に三価鉄よりも P 吸着力が強いとされ, 炭酸ランタンでは他の薬剤に比べてより少ない錠数で血清 P 値を低下させることが期待される. Ca を含まないという特性から, Ca 含有 P 吸着薬に比べて冠動脈石灰化を悪化させない傾向が小規模なパイロット RCT(40)で示されているが, プラセボ群と同等であり冠動脈石灰化を抑制したという確固たるエビデンスはない. 長期服用により生体内に蓄積することが懸念されたランタンだが, 登場からすでに 10 年以上経過しているものの臓器障害などの副作用は報告されておらず, 悪心, 便秘などの消化器症状が一般的となっている. ビキサロマーをはじめとするポリマー系の P 吸着薬は, 物理化学的に P 吸着力が弱く, 多くの錠数を要する一方で, 水を含むと膨潤する性質のため便秘などの消化器症状をきたしやすいとされる. 一方で, Ca や他の金属イオンの蓄積を懸念することなく使用することができるという安全面における利点がある.

**Practice Point 2.1.3c** Ca 含有 P 吸着薬については 3,000 mg/日（炭酸 Ca の場合）を投与量上限の目安とする.

<解説>

保存期 CKD 患者における Ca バランスについては, 小規模なバランススタディが複数報告されている. Spiegel らは, CKD ステージ G3b～G4 では, 腎機能正常者に比し尿中 Ca 排泄量が有意に少なくなる一方で腸管からの Ca 吸収も抑制されることを見いだし, 1 日 800 mg の Ca 摂取では生体への Ca 負荷はややマイナスバランス傾向となり, 1 日 2,000 mg では  $759 \pm 120$  mg のプラスバランスとなることを示した(46). また, Hill らは, CKD ステージ G3b～G4 の患者に標準的な食事 (Ca 摂取量 957 mg) を与えた上でプラセボまたは Ca にして 1,500 mg 相当の炭酸 Ca を投与して, 同薬剤により 508 mg のプラスバランス (プラセボでも 61 mg のプラスバランス) となることを示した上で, 取り込まれた Ca の一部は骨に取り込まれるもの, 残りの一部が検出できない体内的骨以外の部分に蓄積されていることを, 放射性同位元素を用いて明らかにした(42). Ca 負荷の懸念は, Ca 含有 P 吸着薬と Ca 非含有 P 吸着薬を比較した保存期 CKD 対象の RCT においても現れており, K/DOQI が推奨する総 Ca 負荷 2,000 mg/日未満(47)であっても, Ca 含有 P 吸着薬による Ca 負荷量に応じて高 Ca 血症や血管石灰化進行リスクを高めることが明らかとなった (表 2.2). これに従いヨーロッパ腎臓学会では, CKD 患者における総 Ca 負荷の上限を 1,500 mg/日とすることを提案している(48). 牛乳・乳製品の消費量が少ないアジア人の CKD 患者では

Ca 摂取量が 300～600 mg/日と少なめであることが報告されており(49-51), 炭酸 Ca に含まれる Ca 含有量が 40%で腸管での吸収効率が低いことも踏まえれば、前回のガイドラインで提案されていた炭酸 Ca 3,000 mg/日 (1,200 mg の Ca 摂取に相当) を投与上限の目安とすることは妥当と思われる。ただし低 Ca 血症や hungry bone 症候群を伴っている場合にはその限りではない。

| 著者, 年                  | 対象         | 人数  | 期間<br>(月) | 治療介入   | Ca含有P吸着薬による<br>Ca負荷(食事以外) <sup>1)</sup> | 高Ca血症                    | 血管石灰化      |
|------------------------|------------|-----|-----------|--|---|--------------------------|------------|
| Kovesdy, 2018<br>(41)  | CKD G3a～G4 | 120 | 12        | 炭酸ランタン 中央値500mg/日<br>酢酸Ca 中央値1334mg/日<br>対照群                               | 336mg/日                                 | 有意差なし                    | 有意なリスク上昇なし |
| Russo, 2007<br>(39)    | CKD G3a～G5 | 90  | 24        | 低リン食+塩酸セペラマー <sup>2)</sup> 1600mg/日<br>低リン食+炭酸Ca 2000mg/日<br>低リン食のみ        | 800mg/日                                 | 血清Ca <sub>g</sub> 軽度上昇   | 有意なリスク上昇なし |
| Di Iorio, 2012<br>(43) | CKD G3a～G4 | 212 | 36        | 塩酸セペラマー <sup>2)</sup> 平均2184mg/日<br>炭酸Ca 平均2950mg/日                        | 平均1180mg/日                              | 78%で高Ca血症<br>(セペラマーでは5%) | 石灰化リスクが上昇  |
| Block, 2012<br>(40)    | CKD G3b～G4 | 148 | 9         | 炭酸ランタン 2700mg/日<br>炭酸セペラマー <sup>2)</sup> 6300mg/日<br>酢酸Ca 平均5900mg<br>プラセボ | 平均1500mg/日                              | 17%で高Ca血症<br>(プラセボでは0%)  | 石灰化リスクが上昇  |

表 2.2 保存期 CKD を対象とした RCT における Ca 含有 P 吸着薬による Ca 負荷と副作用の関係

1) 保存期 CKD 患者に対する塩酸セペラマー, 炭酸セペラマー, 酢酸 Ca の使用は、本邦では保険承認されていない。

2) 炭酸 Ca, 酢酸 Ca に含まれる Ca 含有量はそれぞれ 40%, 25%として計算(48)。

## 2.2 CKD ステージ G3b 以上を有する患者の低 Ca 血症に対するアプローチ (図 2.3)

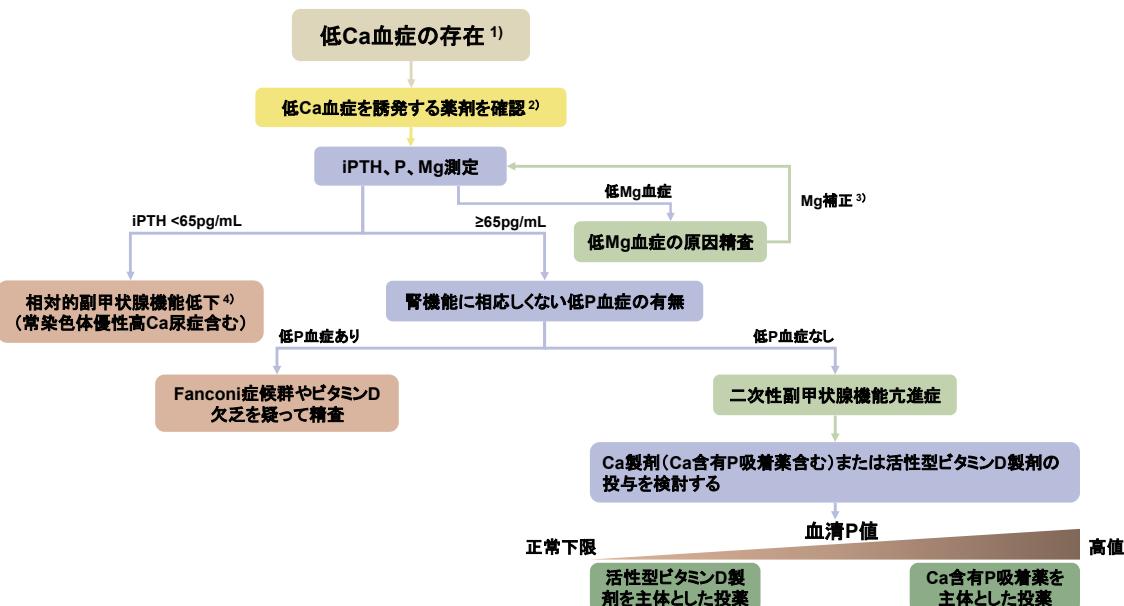


図 2.3 CKD ステージ G3b 以上を有する患者の低 Ca 血症に対するアプローチ

- 補正 Ca 値<8.4 mg/dL もしくはイオン化 Ca<1.15 mmol/L を目安とする。
- デノスマブ・ビスホスホネートなどの骨吸収抑制薬, カルシミメティクス, 免疫チェックポイント阻害薬など。
- 高 Mg 血症に注意。
- 相対的副甲状腺機能低下には、副甲状腺機能低下症や Ca 感知受容体異常の他に副甲状腺摘出術後、甲状腺摘出術後、頸部放射線治療後なども含まれる。

## 【背景】

低 Ca 血症は、臨床症状としてテタニーに代表される神経筋症状、QT 延長を含んだ不整脈や血圧低下を生じうる。近年、低 Ca 血症が心不全患者の予後増悪に関連するとした観察研究の報告(52, 53)や急性冠症候群の患者予後増悪に低 Ca 血症が関連していたという報告(54)があり、低 Ca 血症と心血管死リスクや死亡リスクが注目されている。また、保存期 CKD 患者においては、腎機能低下の初期から FGF23 の上昇がみられ、CKD 初期に (eGFR 57.8 mL/分/1.73m<sup>2</sup>程度を境に) FGF23 は上昇し、副甲状腺ホルモンは eGFR 49.6 mL/分/1.73m<sup>2</sup>程度から上昇することが報告されている(2)。これらは腎機能障害の出現による尿中 P 排泄障害に対する代償システムのひとつと考えられる。また、腎機能障害発症は  $1\alpha$  水酸化酵素発現低下と 24 水酸化酵素発現亢進を誘導し、 $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  の産生低下に至り、低 Ca 血症を生じる。低 Ca 血症の CKD 患者に与える影響は、近年報告が散見される。Gromadziński らは、CKD 患者において低 Ca 血症が心臓の拡張不全の独立した予測因子であると報告した(55)。これらのエビデンスから CKD 患者における低 Ca 血症の Practice Points を提示し、実臨床の指標としたい。

**Practice Point 2.2.1** 低 Ca 血症の評価は補正 Ca 値 $<8.4 \text{ mg/dL}$  もしくはイオン化 Ca  $<1.15 \text{ mmol/L}$  を用いる。

### <解説>

腎機能障害（CKD ステージ G3b 以上）の進行、特に eGFR が 20 mL/分/1.73m<sup>2</sup>以下となると補正 Ca 値は低下してくると報告されている(22)。体内ではイオン化 Ca が生理的に重要な役割を果たしているが、通常の病院検査ではイオン化 Ca 値の即時的測定は困難であり、通常 Payne の式(56)により算出される補正 Ca 値で評価を行っていることが多いと推察される。しかしながら、Payne の式はもともと高グロブリン血症を伴った肝疾患患者における高 Ca 血症の評価に適したものであり、低 Ca 血症の評価には適していない。また、補正に用いられる Alb 値の測定法自体も各施設で標準化されていない点にも注意が必要である。補正 Ca 値とイオン化 Ca 値を比較した本邦の後ろ向き観察研究(57)では、補正 Ca が正常または高値で、イオン化 Ca 値が低値を示した、いわゆる“隠れ低 Ca 血症(hidden hypocalcemia)”の患者が 46%を占めていたと報告されている。この研究において、隠れ低 Ca 血症患者群は補正 Ca 値とイオン化 Ca 値がともに低い患者群と比較して死亡リスクが高いことが示され、適切な Ca 補正が行われづらかった可能性が示唆されている。さらに、補正 Ca 値で区分した 2 群間では、生命予後に有意差はなかったが、イオン化 Ca 値での低 Ca 血症群は有意に予後不良であったと報告されており、測定できる環境であればイオン化 Ca 値による評価も合わせて行うべきと考えられる。ただし、上記の研究は透析導入期の CKD 患者を対象としており、一般的な保存期 CKD 患者ではない。より早期の保存期 CKD を対象とした本邦の横断研究において、補正 Ca 値よりも補正なしの Ca 値の方がイオン化 Ca 値との相関が高く、低 Ca 血症の検出に優れたとの報告(58)もあり、補正 Ca 値を用いた低 Ca 血症の診断には注意を要する。

**Practice Point 2.2.2** 低 Ca 血症を認めたら、それを誘発する薬剤の有無を確認する。

<解説>

近年、新しい薬剤の登場により、進行した CKD では低 Ca 血症のリスクが上昇しており、薬剤性低 Ca 血症の除外はまず行うべきことである。デノスマブやロモソズマブ、ビスホスホネート製剤などの一部の骨吸収抑制薬は骨粗鬆症を伴った CKD ステージ G3b～G5 の患者に対して使用される可能性があり、他院で投与されているかもしれない骨吸収抑制薬についても気を配る必要がある。特に CKD ステージ G4 以降ではデノスマブ(59, 60)やロモソズマブ(61)の初回投与時に急激な血清 Ca の低下がみられることがあり、血圧低下や急性腎障害など臨床症状を伴うこともあるため注意が必要である。デノスマブを開始する前には適切な予防措置を行い、活性型ビタミン D 製剤、Ca 製剤を先行投与することによって回避すべきである(62)。また、悪性腫瘍の治療薬として使用例が増加している免疫チェックポイント阻害薬は、投与患者の 9% に低 Ca 血症を合併したと報告されている(63)。この機序としては Ca 感知受容体に対する自己抗体が形成され、自己免疫性副甲状腺機能低下症による低 Ca 血症が推定されている(64)。

**Practice Point 2.2.3 低 Mg 血症があれば、高 Mg 血症に注意しながら補正を行う。**

<解説>

低 Mg 血症（基準値未満：通常 <1.8 mg/dL）を有する症例では、PTH 分泌低下および PTH への反応性低下により低 Ca 血症をきたしている可能性がある(65)。低 Mg 血症は①経口摂取不足、②腸管吸収障害、③尿中排泄亢進の 3 つに大別される。①の原因としては、神経性食思不振症のような長期間の経口摂取不良で低栄養状態があげられる。このような患者では急速な栄養補充で refeeding 症候群を発症し、低 Mg 血症をきたすため注意が必要である(66)。②の腸管吸収障害を起こす原因薬剤としてプロトンポンプ阻害薬が知られているが、慢性肺炎や慢性下痢によっても起こることが知られている。一方、保存期 CKD 患者に多用されるループ利尿薬は③の尿中排泄亢進を助長する可能性がある。薬剤性が疑われる場合、まずは原因薬剤の中止・変更を検討する(67)。悪性腫瘍治療薬である抗 EGFR 抗体では TRPM6 発現低下により低 Mg 血症を呈することがあり、注意が必要である。不整脈、テタニー、意識障害を有した緊急性のある症例には経静脈的 Mg 製剤の投与を行い、緊急性のない場合には Mg 製剤の経口投与を行う。Mg 製剤投与の際には、下痢などの消化器症状や過剰投与による高 Mg 血症にも注意が必要である。

保存期 CKD では高 Mg 血症をきたす懸念から一般に Mg 製剤の処方は避けられることが多い、逆に低 Mg 血症を呈する患者が多いとの報告がある(68)。CKD ステージ G3a～G4 を対象とした本邦の RCT において、血清 Mg 2.5～3.0 mg/dL を目標に酸化 Mg  $507 \pm 352$  mg/日を 2 年にわたり投与しても、重度の高 Mg 血症をきたすことではなく、むしろ非投与群に比べて冠動脈石灰化の進展が有意に抑えられたとする報告(69)は、酸化 Mg 投与の安全性が示されただけでなく、保存期 CKD-MBD 管理を行う上で重要な知見である。ただし、欧米で行われた水酸化 Mg 製剤を用いた二重盲検 RCT では同様の効果が得られなかつたと報告されており(70)、Mg による治療介入を一般化できるまでにはしっかりと裏付けが必要であろう。

**Practice Point 2.2.4 PTH や P の値から二次性副甲状腺機能亢進症以外の病態を除外する。**

<解説>

PTH が相対的に低値であれば十分なフィードバックが起こらず血清 Ca 値が低下する。一般に GFR 低下に伴って PTH は上昇するが、それが相応しくない場合、相対的副甲状腺機能低下症の存在を除外する必要がある。この相対的副甲状腺機能低下症には Ca 感知受容体異常、副甲状腺摘出術後、甲状腺摘出術後、頸部放射線治療後などが含まれる。

一方、CKD の進展に伴う PTH と FGF23 の上昇は、P 負荷に対するフィードバックとして起こっており、一般に低 P 血症を伴うことはない。低 P 血症がみられた場合には、Fanconi 症候群など高度の近位尿細管障害により P の再吸収ができなくなっている病態や、ビタミン D 欠乏症、くる病 I・II 型などビタミン D 代謝に関連した病態(71)の合併を疑う必要がある。

**Practice Point 2.2.5** 血清 P 値に応じて活性型ビタミン D 製剤または Ca 製剤（Ca 含有 P 吸着薬含む）の投与を検討する。

<解説>

臨床症状（テタニー、不整脈、低血圧等）を呈する低 Ca 血症では、グルコン酸 Ca など静注製剤の使用を検討する。無症候性で緊急性がないと判断した場合には、血清 P 値を勘案して活性型ビタミン D 製剤または Ca 製剤（Ca 含有 P 吸着薬含む）の投与を検討する。

薬剤選択に際しては、表 2.1 を参照して薬剤の特性を考慮し薬剤を選択する。目安としては P 値が高値でなければ、活性型ビタミン D 製剤を主体とした投薬を選択し、高 P 値であれば Ca 含有 P 吸着薬を主体とした投薬を選択する。なお、食事性に Ca を補うことの是非については明らかではない。

**Practice Point 2.2.6** 透析導入時に intact PTH > 450 pg/mL とならないように心がける。

<解説>

二次性副甲状腺機能亢進症は保存期 CKD においても高回転型骨病変の原因となるため、骨代謝の観点からこれを管理することは妥当と考えられるが、具体的な推奨や目標値を提案できるだけのエビデンスはない。「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」でも、PTH 値を低下させるための活性型ビタミン D 製剤投与に関しては適応や生命予後への効果は明らかでないとされている(1)。

保存期 CKD 患者（CKD G2～G4）を対象とした前向き観察研究で intact PTH 高値群（>65 pg/mL）は末期腎不全および死亡リスクが低値群と比して有意に高かったと報告された(72)。また、保存期から透析導入後まで継続観察した研究では、透析導入時に intact PTH > 450 pg/mL の患者群では維持透析導入後（9～12 ヶ月後）も PTH 高値が持続する可能性が高いと報告されている(73)。保存期 CKD における Ca 低下に起因する高 PTH 血症に対しては、活性型ビタミン D 製剤や炭酸 Ca などの Ca 製剤が有用であるが、投与後は血清 P や Ca 値の変化に注意しながら投薬を調整する必要がある。本邦で保存期 CKD に使用可能な活性型ビタミン D 製剤は、アルファカルシドールとカルシトリオールのみであるが、海外からの報告では、アルファカルシドール 0.5 μg/日、カルシトリオール 0.25 μg/日までは腎機能に対する影響は少ないとされている(74)。近年では骨粗鬆症治療として整形外科領域でエルデカルシトールが用いられることもあり、他の

医療者からの処方にも注意を要する。なお、前述した研究は観察研究であり、因果関係を実証するものではないが、透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症が透析導入後にどのような影響を与えるかを知るための貴重な報告と考える。

## 文献

1. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023. 東京: 東京医学社, 2023.
2. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1370-8.
3. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone* 2012;50:1266-74.
4. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;44:250-6.
5. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205-15.
6. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-33.
7. Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, et al. Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 2009;120:1784-92.
8. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-7.
9. Sullivan CM, Leon JB, and Sehgal AR. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. *J Ren Nutr* 2007;17:350-4.
10. Bell RR, Draper HH, Tzeng DY, et al. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr* 1977;107:42-50.
11. Uribarri J, and Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial* 2003;16:186-8.
12. Khan MB, Carnethon MR, Isakova T, et al. Effects of Lowering Dietary Phosphorus Additive Intake on Mineral Metabolism in Adults with and without CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2025;20:950-7.
13. Komaba H, and Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:292-8.
14. Gutierrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1710-6.
15. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, et al. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 - 5. *Clin Nephrol* 2008;70:296-305.
16. Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, et al. Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:997-1007.

17. 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;5:1064-71.
18. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Prognostic significance of pre-end-stage renal disease serum alkaline phosphatase for post-end-stage renal disease mortality in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:264-73.
19. Al-Badr W, and Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1555-60.
20. Kalantar-Zadeh K, and Kovesdy CP. Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1529-39.
21. Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, et al. The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:407-13.
22. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:810-9.
23. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009;76:977-83.
24. Hamano T, Fujii N, Matsui I, et al. Guideline-practice gap in the management of predialysis chronic kidney disease mineral bone disorder in Japan. *Ther Apher Dial* 2011;15 Suppl 1:2-8.
25. Gravesen E, Hofman-Bang J, Lewin E, et al. Ergocalciferol treatment and aspects of mineral homeostasis in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:107-16.
26. Kendrick J, Andrews E, You Z, et al. Cholecalciferol, calcitriol, and vascular function in CKD: A randomized, double-blind trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1438-46.
27. Franchi M, Gunnarsson J, Gonzales-Parra E, et al. Paricalcitol and extended-release calcifediol for treatment of secondary hyperparathyroidism in non-dialysis chronic kidney disease: Results from a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:e1424-32.
28. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-8.
29. Pasch A, Farese S, Gruber S, et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1744-52.
30. Kuro OM. Calcium phosphate microcrystallopathy as a paradigm of chronic kidney disease progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2023;32:344-51.
31. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, 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.
32. 文部科学省 科学技術・学術審議会 資源調査分科会 報告. 日本食品標準成分表（八訂）増補 2023 年.
33. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, et al. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:235-45.
34. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;52:778-91.
35. サルコペニア・フレイルを合併した CKD の食事療法検討 WG. サルコペニア・フレイルを合併した保存期

- CKD の食事療法の提言. 日腎会誌 2019;61:525-56.
36. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, et al. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:620-9.
  37. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 日腎会誌 2014;56:553-99.
  38. 永野伸郎, 伊藤恭子, 本多雅代, 他. リン吸着薬に医薬品添加剤として含まれるマグネシウムが透析患者の血清マグネシウム値に影響する可能性. 透析会誌 2016;49:571-80.
  39. Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007;72:1255-61.
  40. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1407-15.
  41. Kovesdy CP, Lu JL, Wall BM, et al. Changes with lanthanum carbonate, calcium acetate, and phosphorus restriction in CKD: A randomized controlled trial. *Kidney Int Rep* 2018;3:897-904.
  42. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:959-66.
  43. Di Iorio B, Bellasi A, and Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487-93.
  44. 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン改訂ワーキンググループ. 2015 年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 2016;49:89-158.
  45. Block GA, Block MS, Smits G, et al. A pilot randomized trial of ferric citrate coordination complex for the treatment of advanced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1495-504.
  46. Spiegel DM, and Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int* 2012;81:1116-22.
  47. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
  48. Evenepoel P, Jorgensen HS, Bover J, et al. Recommended calcium intake in adults and children with chronic kidney disease - a European consensus statement. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:341-66.
  49. Satirapoj B, Prapakorn J, Punpanich D, et al. The effect of ONCE renal on minerals and electrolytes in predialysis patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:81-6.
  50. Kim SM, Kim MH, Ryu DR, et al. The dietary intake of chronic kidney disease according to stages: Findings from the Korean National Health and Nutritional Examination Survey. *PLoS One* 2021;16:e0260242.
  51. Huang MC, Hung SC, Tai TH, et al. Using a short food frequency questionnaire to evaluate macronutrients, fiber, phosphorus, potassium, and calcium in adults with stages 3-5 chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:11998.
  52. Jensen AC, Polciartek C, Sogaard P, et al. The Association between serum calcium levels and short-term mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2019;132:200-8.e1.
  53. Liu F, Zhang H, Li Y, et al. Hypocalcaemia predicts 12-month re-hospitalization in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2020:e13261.
  54. Su W, Zhu JG, Zhao XQ, et al. Altered serum calcium homeostasis independently predicts mortality in patients

- with acute coronary syndrome: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open* 2021;11:e049957.
55. Gromadzinski L, Januszko-Giergiewicz B, and Pruszczyk P. Hypocalcemia is related to left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *J Cardiol* 2014;63:198-204.
  56. Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4:643-6.
  57. Yamaguchi S, Hamano T, Doi Y, et al. Hidden hypocalcemia as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality among patients undergoing incident hemodialysis. *Sci Rep* 2020;10:4418.
  58. 前田益孝, 椎貝達夫. 血中イオン化カルシウム分画への血清アルブミン濃度による影響. *日腎会誌* 2005;47:821-7.
  59. Dave V, Chiang CY, Booth J, et al. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol* 2015;41:129-37.
  60. Cowan A, Jeyakumar N, McArthur E, et al. Hypocalcemia risk of denosumab across the spectrum of kidney disease: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2023;38:650-8.
  61. Cejka D. Cardiovascular safety of anti-sclerostin therapy in chronic kidney disease. *Metabolites* 2021;11:770.
  62. Nitta K, Yajima A, and Tsuchiya K. Management of osteoporosis in chronic kidney disease. *Intern Med* 2017;56:3271-6.
  63. Seethapathy H, Rusibamayila N, Chute DF, et al. Hyponatremia and other electrolyte abnormalities in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2241-7.
  64. Piranavan P, Li Y, Brown E, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypoparathyroidism associated with calcium-sensing receptor-activating autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:550-6.
  65. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008;35:215-37, v-vi.
  66. Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, et al. Management of refeeding syndrome in medical inpatients. *J Clin Med* 2019;8:2202.
  67. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, et al. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect* 2021;9:e00829.
  68. Oka T, Hamano T, Sakaguchi Y, et al. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1154-62.
  69. Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, et al. A randomized trial of magnesium oxide and oral carbon adsorbent for coronary artery calcification in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1073-85.
  70. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. The effect of magnesium supplementation on vascular calcification in CKD: A randomized clinical trial (MAGiCAL-CKD). *J Am Soc Nephrol* 2023;34:886-94.
  71. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, et al. Causes and Differential Diagnosis of Hypocalcemia--Recommendation Proposed by Expert Panel Supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. *Endocr J* 2008;55:787-94.
  72. Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham M, et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients. *BMC Nephrol* 2013;14:14.
  73. Tabibzadeh N, Karaboyas A, Robinson BM, et al. The risk of medically uncontrolled secondary

- hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:160-9.
74. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD008175.

## 第3章 血液透析患者におけるP, Caの管理

### 3.1 血液透析患者の血清P値はどのように管理するべきか？

**Statement 3.1.1** 高P血症を是正することを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：B】

**Statement 3.1.2** 血清P値は、3.5 mg/dL以上, 5.5 mg/dL未満を管理目標にすることを提案する。ただし、栄養状態が悪い高齢患者においてはこの限りではない。原疾患が糖尿病、あるいは動脈硬化性疾患の既往がある場合には、目標値上限を下げるなどを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

**Statement 3.1.3** 高P血症を是正するために、適切な透析量の確保を提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

**Statement 3.1.4** 高P血症を是正するために、P摂取の制限を提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

**Statement 3.1.5** P低下薬の特性と患者背景に応じて、適切なP低下薬を選択することを提案する。

【推奨の強さ：なし】

**Statement 3.1.6** 二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高P血症に対して、カルシミメティクスの投与を提案する。ただし、低Ca血症の場合は除外する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

### 3.2 血液透析患者の血清補正Ca値はどのように管理するべきか？

**Statement 3.2.1** 血清補正Ca値は、8.4 mg/dL以上, 9.5 mg/dL未満を管理目標にすることを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

**Statement 3.2.2** 二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高Ca血症に対して、カルシミメティクスの投与を提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

### 3.3 透析患者のP, Ca管理（9分割図）

**Practice Point 3.3.1** 原則として、P, Ca管理をPTH管理より優先する。

**Practice Point 3.3.2** ただしPTHを適正に管理することで、P, Caが管理しやすくなることも

考慮に入れる。

### 3.4 透析患者の高 P 血症に対するアプローチ

**Practice Point 3.4.1** 高 P 血症を呈する場合は、まず適切な透析量が確保できているか、適切に P が制限されているかを評価し、その上で 9 分割図を用いて薬剤を調整する。

**Practice Point 3.4.2** 高 P 血症を呈する場合は、Ca 値によって対応が異なる。

### 3.5 透析患者の高 Ca 血症に対するアプローチ

**Practice Point 3.5.1** 高 Ca 血症を呈する場合は、牛乳・乳製品やサプリメントなどの摂取がないか確認する。

**Practice Point 3.5.2** 高 Ca 血症を呈する場合は、PTH 値によって対応が異なる。

**Practice Point 3.5.3** 薬剤を調整しても高 Ca 血症が持続する場合は、他疾患の合併がないか模索する。

### 3.6 透析患者における P 低下薬の選択に関するアプローチ

**Practice Point 3.6.1** P 低下薬に関しては、生命予後や血管石灰化リスク以外にも、消化器症状、血清 Ca 値、pH、鉄動態、ポリファーマシーの問題、併用薬剤なども考慮に入れて選択する。

### 3.1 血液透析患者の血清 P 値はどのように管理するべきか？

**Statement 3.1.1 高 P 血症を是正することを提案する。**

**【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：B】**

**合意率：100% (16 / 16)**

<解説>

2017 年に改訂された KDIGO の CKD-MBD ガイドライン (KDIGO2017) (1)では、「CKD ステージ G3a～G5D 患者において、P 値が高い場合は、正常範囲を目標に低下させることが望ましい【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】」とした、その根拠として、多くの観察研究が高 P 血症と死亡リスクの関連を示しているものの、いくつかの研究では確認されていないこと(2, 3), ‘患者中心の結果 (patient-centered outcome)’を改善する介入試験が欠けることから推奨の強さを【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】とされた。DOPPS(4), ArMORR(5), COSMOS(6)などの観察研究で示されるように、P 低下薬の投与が生命予後を改善することが示唆されるが、観察研究であるため未調整の交絡因子やバイアスが完全に排除できておらず、依然エビデンスレベルおよびガイドライン推奨度は低くならざるを得ないという問題点を残している。

そこで、血清 P 値をアウトカムに含む RCT に関して後述の検索式（付録を参照）で調べた結果、P 低下薬に関するランダム化比較対照試験 (RCT) が 167 編、透析効率に関して 14 編、食事療法と教育に関して 40 編が抽出された。透析効率、食事療法、教育に関して抽出された RCT はいずれも P を低下させる診療行為に関する報告であり、実際に‘血清 P 値が低下する’ことで生命予後が改善するかを明らかにしたものではなかった。P 低下薬に関しても、プラセボを対照薬に設定して生命予後を評価項目とした RCT は 1 編(7)のみで、P を低下させること自体が直接的な生命予後の改善につながるかを検証することは困難であった。この状況の中、わが国から 2×2 の要因デザイン (factorial design) という手法を用いて P 管理目標の違い（厳格治療群：3.5～4.5 mg/dL、標準治療群：5.0～6.0 mg/dL）および P 吸着薬の違い（スクロオキシ水酸化鉄、炭酸ランタン）が透析患者の冠動脈石灰化スコア (CACS) の進行に及ぼす影響について介入試験が施行された (EPISODE) (8)。その結果、主要評価項目である CACS 変化率 (%) は、P 吸着薬の違いで有意差はなかったものの、厳格治療群では標準治療群と比較して、有意に CACS 進行抑制を認めた（それぞれ、中央値 8.52 [四分位範囲：-1.0, 23.9], 21.8 [10.0, 36.1], P=0.006）。この報告は CACS というサロゲートマーカーを見た検討であるものの、‘P 値を低下させること’が有意義であることを示した初めての RCT であり、これを受けてわが国のガイドラインでは推奨の強さ/エビデンスレベルの確実性を【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：B】と設定した。

2015 年、前述の COSMOS から興味深い報告がなされた(6)。試験開始時（ベースライン）の血清 P 値が 3.6～5.2 mg/dL の層でもっとも死亡リスクが低く、それより高くても低くても予後が増悪するという点においては、他の多くの観察研究とおおむね合致する結果であった。一方でベースラインの血清 P 値が 5.2 mg/dL 以上の場合、その後の観察期間で血清 P 値が低下すると死亡リスクの低下につながるが、ベースラインが 3.6～5.2 mg/dL の場合は血清 P 値が低下すると逆に死亡リスクが上昇することが示されており、過度の P 低下は予後を増悪する可能性が示唆され

た。同様の傾向は保存期 CKD においてもみられる。血清 P 値が 4.2 mg/dL 程度の CKD ステージ G3a～G4 の患者を対象に炭酸セベラマー、炭酸ランタン、酢酸 Ca を投与したパイロット研究において、プラセボ群に比べて治療群では有意な血清 P 値低下と尿中 P 排泄低下を認めたが、FGF23（線維芽細胞増殖因子 23）は低下せず、血管石灰化はむしろプラセボ群より進展した(9)。これらの報告を受けて、KDIGO2017(1)では 2009 年の CKD-MBD ガイドライン (KDIGO2009) (10) の「血清 P 値を正常範囲に維持する」という表現から「P 濃度が高い場合は、正常範囲を目標に低下させる」という表現に変更した。しかしその後に報告された RCT である EPISODE 研究の結果(8)から、CACS というサロゲートマーカーがエンドポイントであるものの、より厳格な P 管理が好ましいことが示唆される。この点に関しては米 DaVita およびユタ大学関連の 120 透析施設、4,400 名の施設血液透析患者を対象とした HiLo 研究(11)と、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、英国等の施設の 3,600 名の施設血液透析または腹膜透析患者を対象とした PHOSPHATE 研究(12)が進行中である。前者の試験デザインはオープンラベルの多施設クラスターRCT であり、高 P 管理目標（血清 P 値  $\geq$  6.5 mg/dL）と低 P 管理目標 ( $< 5.5$  mg/dL) に群分けし、主要アウトカムは全死亡および全入院の複合エンドポイントとしている。後者はオープンラベルの RCT であり、高 P 管理目標（血清 P 値 6.2～7.7 mg/dL）と低 P 管理目標 ( $\leq 4.6$  mg/dL) に群分けし、主要アウトカムは心血管イベントとしている。これらの結果によりさらなるエビデンスが得られることが予想される。

**Statement 3.1.2** 血清 P 値は、3.5 mg/dL 以上、5.5 mg/dL 未満を管理目標にすることを提案する。ただし、栄養状態が悪い高齢患者においてはこの限りではない。原疾患が糖尿病、あるいは動脈硬化性疾患の既往がある場合には、目標値上限を下げるなどを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

合意率：94% (15 / 16)

#### <解説>

P 管理目標値に関して後述の検索式（付録を参照）を用いて RCT 4 編を抽出した。このうち生命予後に関する RCT は 1 編(13)、冠動脈石灰化に関するものが 1 編(8)であった。いずれも P 管理目標値について普遍的な結果を得るには十分ではないと考えられ、前回ガイドラインと同様に、わが国の大規模観察研究から得られた結果を採用することになった。前回 2012 年ガイドラインの解析では 2006 年末～2009 年末の 3 年間のデータを用いた(14)が、今回はシナカルセトが上市された後の 2009 年末～2018 年末の 9 年間のデータを用い、前回同様ベースライン(B)モデル、時間依存(TD)モデル、時間平均(TA)モデルの 3 つの統計モデルで検討された(15)。対象となったのは 2009 年末時点の血液透析もしくは血液透析濾過患者 180,136 人で、観察期間の中央値は 98 ヶ月であった。まず血清 P 値と生命予後をみた 3 次スプライン解析では、B モデル、TD モデルにおいて J 字状、短期的な変動の影響を低減させた TA モデルにおいては直線状の関係であった。対象を 10 分位に分けて総死亡リスクをみたところ、B/TD/TA モデルにおいてそれぞれ血清 P 値

$\geq 6.3 \text{ mg/dL}$ ,  $\geq 5.8 \text{ mg/dL}$ ,  $\geq 4.7 \text{ mg/dL}$  でリスクの上昇を認め, 心血管死亡は $\geq 6.3 \text{ mg/dL}$ ,  $\geq 5.8 \text{ mg/dL}$ ,  $\geq 5.1 \text{ mg/dL}$  でリスクの上昇を認めた(ハザード比 $> 1.15$ )。血清 P 値 $< 3.5 \text{ mg/dL}$  ではいずれもリスクの上昇を認めなかった。COSMOS の手法(6)を参考に, ベースラインからの血清 P 値の変化と生命予後との関連をみた解析では, ベースラインの血清 P 値が $5.0 \text{ mg/dL}$  以上の場合には血清 P 値低下により生命予後が改善したが,  $3.5 \text{ mg/dL}$  未満の場合は増悪することが示された(16)。以上の結果を総合して, また前述の EPISODE 研究(8)の結果も重要視して, 今回のガイドライン改訂では血清 P 値の管理目標値を $3.5 \text{ mg/dL}$  以上,  $5.5 \text{ mg/dL}$  未満とした。観察研究から得られた結果であるものの本邦独自のデータを用いた解析であることを加味して, 推奨の強さ/エビデンスレベルの確実性は【推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: C】と設定した。

さらに P 管理については年齢や栄養状態など臨床背景により目標値が異なる可能性があるため, "Individualized therapy (個別化治療)" という観点から, さまざまな層別化解析も行われた。動脈硬化性疾患(心筋梗塞, 脳梗塞, 四肢切断)の既往や原疾患が糖尿病で層別化した解析では, ベースラインの血清 P 値が $5.5 \sim 6.0 \text{ mg/dL}$  の場合は, それらの有無にかかわらず血清 P 値低下により生命予後が改善したが, ベースラインの血清 P 値が $5.0 \sim 5.5 \text{ mg/dL}$  では, 動脈硬化性疾患の既往または原疾患が糖尿病である人のみ生命予後が改善した(16)。また, Number needed to be exposed (NNE) 法を用い, 血清 P 値が $6.0 \text{ mg/dL}$  の人が,  $3.5 \sim 5.0 \text{ mg/dL}$ ,  $5.0 \sim 5.5 \text{ mg/dL}$ ,  $5.5 \sim 6.0 \text{ mg/dL}$  に低下したと仮定して, 総死亡や心血管死亡のイベントを 1 減らすための必要人数も計算した(17)。その結果, 動脈硬化性疾患の既往がある, または原疾患が糖尿病である人では, ない人と比べてより少ない必要人数でイベントを 1 減らすことができる事が示された。この結果より, 動脈硬化性疾患の既往がある, または原疾患に糖尿病がある場合, 厳格な P 管理が好ましいことが示唆された。また, Alb 値で五分位に分けた解析では, Alb 値が最も低いところでは P 値と死亡との関連が消失したため, 栄養状態が悪いと P と生命予後との関連が弱くなる可能性が示唆された。年齢で分けた解析では, Alb 値で層別化すると, Alb 値が保たれている群では高齢であっても若年者と同様の血清 P 値と死亡との関連を認め, 一方 Alb 値が低い群では, 高齢者において血清 P 値を低下させることによる利益を認めなかった。そのため, 年齢ごとの P と死亡との関連についても栄養状態が重要であると思われた。これらの結果は栄養状態 (Alb 値) や年齢層別での血清 P 値と予後との相関を示したものであるが, 身体活動度が低い患者でも, 血清 P 値の変化と生命予後の関連が弱くなる可能性が指摘されており(16), 個々の患者に合わせた P 管理が重要であることが示唆される。

**Statement 3.1.3** 高 P 血症を是正するために, 適切な透析量の確保を提案する。

【推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: D】

合意率: 94% (15 / 16)

<解説>

高 P 血症を是正する手段として, まず適切な透析量を確保することが重要である。透析量に関して後述の検索式(付録を参照)を用いて RCT を 10 編抽出した。生命予後を主要アウトカムに

した報告は Rocco らが行った夜間頻回透析と通常の透析を比較した The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial(18)の 1 編のみで、他の 9 編については、透析時間(19)や血液透析濾過(20, 21), 頻回透析(22), 夜間透析(23, 24)が P 低下に寄与するという報告であった。わが国の保険診療の事情を考慮すると、施設透析における頻回透析や夜間透析は施行できる施設が限られており、高 P 血症の改善のための透析時間延長や血液透析濾過については考慮してよいと考えられる。透析時間については、200 人の血液透析患者を透析時間延長群（週 24 時間以上）および標準群（おもに 12~15 時間、最大 18 時間）に振り分け 12 ヶ月間観察した RCT において、前者で有意に血清 P 値が低下することが示された（群間差 -0.78 mg/dL, P<0.001）(25)。またこの試験の事後解析では、透析時間延長群で、P 吸着薬の投与量が有意に少ないと示された(19)。血液透析濾過に関しては、血液透析と比較した 493 人の RCT で、6 ヶ月の観察期間で有意に血清 P 値が低くなることが示された（群間差 0.36 mg/dL, P=0.02）(20)。

何をもって“適切な透析量”というかはやや曖昧な部分はあるが、透析量に影響するさまざまな要因（透析時間、透析回数、血液透析濾過など）が P 低下に寄与するという RCT が複数報告されていることを勘案し、推奨の強さ/エビデンスレベルの確実性は【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】と設定した。

**Statement 3.1.4** 高 P 血症を是正するために、P 摂取の制限を提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

合意率：88% (14 / 16)

#### <解説>

この問題に関して、KDIGO2017 では 2 報の RCT が採用され(26, 27), P 制限の食事療法は血清 P 値を下げるものの、生命予後に関する検討がないことから推奨度を【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】と設定している。今回の CKD-MBD ガイドラインにおける検討では、食事療法に関して後述の検索式（付録を参照）を用いて RCT 29 編を抽出したが、生命予後を主要アウトカムに設定した報告はなく、ほとんどが血清 P 値の変化をアウトカムとした報告であった。このためメタ解析は新たに行わず、2020 年に報告されたシステムティック・レビューおよびメタ解析の報告を採用した(28)。この検討では 2000~2019 年に施行された 12 の介入試験（うち RCT 11 報）が採用され、すべての報告で食事療法により血清 P 値が低下することが確認され、うち有意差が出たのは 8 報であった。しかし問題点として研究間のランダム化の問題、プロトコルに隔たりが大きいこと、P 制限の手法の違いなどがあげられ、エビデンスとしては質が低いと筆者は結論づけている。以上の結果からメタ解析、システムティック・レビューであるものの問題点があること、生命予後を勘案した解析でないこと、またこの報告では食事療法の中止により P 低下効果は持続しないことも加味して、推奨度の強さ/エビデンスの確実性を【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】と設定した。

食事による P 制限について、食物中の P 含有量とたんぱく質含有量は正の相関を示すことから、一般的な P 制限はたんぱく質摂取を制限することになる。したがって透析患者においては、規定通

りのP制限が生命予後を改善しない可能性やむしろ過度のP制限が死亡リスクを高める可能性が指摘されている(29). J-DOPPSによる検討(30)においても、低栄養状態ではPと生命予後の相関が希薄になることや米DaVitaにおける検討(31)でもたんぱく質摂取が多くて血清P値が低い群の予後が良いなど、食事療法によるP制限に関しては常に栄養状態を考慮に入れる必要がある。

食事中のPについては bioavailability (生物学的利用能) すなわち吸収率を考慮することが重要である。有機Pである動物性Pは腸管のビタミンD受容体の活性化を介して、その40~60%が吸収されるのに対して、同じ有機Pでも植物性Pは腸管から吸収されにくく、その吸収率は20~50%と比較的低いとされている(32). その理由として、植物性Pであるフィチン酸を分解するフイターゼの酵素活性がヒトにおいては低いことが想定されている(33). 一方で、無機Pは吸収率がとても高く、加工食品やPを多く含む添加物についてはその摂取を控えるべきである。海外の報告ではP添加物や加工食品で60~70%のP負荷が増加するとされている(34, 35). P栄養源の違い（動物性P、植物性P、無機P）が生命予後に及ぼす影響については、Suら(36)によって検討されている。8,110人のコホート集団において食事調査が行われた検討において、総P摂取量が総死亡リスク、心血管死リスクと有意に相關する（それぞれ1SD毎に16%, 18%上昇）とともに、植物性P摂取では死亡リスクが有意に低下すること（1SD毎に5%低下）、他のP栄養源（加工食品、ソース、ケーキ、飲料など）の摂取では死亡リスクが有意に上昇する（1SD毎に6%上昇）ことが示された。加工食品やP添加物など、無機Pの摂取を避けることが臨床上重要であることが示唆される。その他、サプリメントや医薬品に含まれるPも隠れたPの摂取源である(37). 特に処方量が多い透析患者においては、医薬品に含まれるPも看過できない。

P制限を行う上で、P/たんぱく質比が高い食品を避けることもまた重要である。米DaVitaにおけるコホート研究において、224人の血液透析患者を対象に栄養調査を行い、P/たんぱく質比が生命予後に及ぼす影響について5年間観察された。その結果、無調整でも、炎症や栄養を含めた因子で補正された後でも、食事中のP/たんぱく質比が高いほど死亡リスクが有意に上昇することが示された(38). この関係は3次スプライン解析においても同様の傾向がみられ、P/たんぱく質比と総死亡は直線状の正の相関を示した。具体的にP/たんぱく質比が高い食品について、日本食品標準成分表(39)によると、P/たんぱく質比が最も高いのは、たんぱく質をほぼ含まない食品添加物、一部の清涼飲料水などである（表3.1）。P/たんぱく質比>30以上に分類される食品として牛乳・乳製品（有塩バター、普通牛乳、ヨーグルト/ドリンク、プロセスチーズ、マーガリン、クリームなど）や一部の魚介類があげられる。一方、植物性P（穀類、豆類）や肉類のP/たんぱく質比は比較的低い層に分類される。以上のような適切なP制限を行った上で高P血症を是正できない際には、以下に示すような適切なP低下薬の選択を考慮する。

| P/たんぱく質比<br>(mg/g) | 肉類  | 魚介類   | 乳製品   | 穀類、豆類  | その他  |
|--------------------|---|---|---|--|--|
| <10                | 豚ひき肉 7.5<br>牛バラ 9.1<br>生ハム 9.7<br>牛サーロイン 9.8<br>鶏もも皮付き 10.0                   | ぶり 7.0  |   | 中華めん 6.0<br>うどん 7.8<br>食パン 9.1   | サイダー 0.0<br>卵白 1.2                                   |
| ≥10, <20           | 牛肩ロース 10.2<br>豚ロース 10.5<br>牛ヒレ肉 10.8<br>ロースハム 17.5<br>牛レバー 19.0<br>ワインナー 19.1 | さんま 11.0<br>まぐろ(赤身) 12.1<br>鮭 12.7<br>まだこ 13.7<br>かんぱち 15.5<br>魚肉ソーセージ 19.4 | クリームチーズ 11.2<br>モツツアラチーズ 14.1<br>カマンベールチーズ 18.6   | 絹ごし豆腐 12.8<br>糸挽き納豆 13.1<br>木綿豆腐 13.1<br>豆乳 14.4<br>油揚げ 15.2<br>精白米 17.0 | 全卵 15.0  |
| ≥20, <30           | ペーコン 20.5   | 牡蠣 20.4<br>するめ 21.9<br>しらす干し 26.0<br>煮干し 28.4                               | バルメザンチーズ 20.7<br>低脂肪牛乳 26.5<br>乳飲料/コーヒー 28.9  | そば 20.5  |  |
| ≥30                |   | 生うに 33.3<br>きんめだい 33.6<br>焼きあご 37.4<br>しらこ 58.9                             | 有塩バター 30.0<br>普通牛乳 31.0<br>ヨーグルト/ドリンク 30.8<br>プロセスチーズ 33.8<br>マーガリン 42.5<br>クリーム/乳脂肪 52.5 | 玄米 54.2  | 卵黄 39.1<br>ビール(淡色) 75.0<br>コーラ 110<br>ベーキングパウダー 3700 |

表3.1 食品中のP/たんぱく質比

**Statement 3.1.5** P 低下薬の特性と患者背景に応じて、適切な P 低下薬を選択することを提案する。

【推奨の強さ：なし】

合意率：100%（15 / 15）

#### <解説>

透析患者に P 低下薬を投与する際、その特性を理解した上で、患者背景に合わせて適切な P 低下薬を選択することが重要である。その場合、蓄積されたエビデンス、特にメタ解析の結果は非常に参考になる。2024 年 3 月時点において、P 低下薬に関する複数のネットワークメタ解析 (network meta-analysis: NMA) が発表されている(40-42)。なかでも Palmer ら(40)の解析は総死亡や血管石灰化も解析対象にしているため非常に有用であり、現状ではこの主解析結果に基づいて P 低下薬を選択することは妥当であると考えられる。

Palmer ら(40)は P 低下薬に関する CKD 患者を対象にした 77 の RCT(合計 12,562 名)を基に NMA を実施した。解析対象のうち、62 の RCT(合計 11,009 名)が維持透析患者を対象にしたものであった。本解析では、総死亡を主要評価項目とし、副次評価項目として心血管死亡、心血管イベント(心筋梗塞と脳卒中)、冠動脈石灰化、消化器症状(悪心、腹痛、下痢、便秘)、血清 Ca 値と血清 P 値を解析対象とした。対象とされた 8 種類の P 低下薬には本邦で P 低下薬としては未発売のコレステラミン、ニコチン酸、マグネシウム製剤も含まれるが、ここでは本邦で処方可能な P 低下薬を含む、Ca 含有 P 低下薬(炭酸 Ca あるいは酢酸 Ca)、セベラマー(炭酸セベラマー(本邦未承認)あるいは塩酸セベラマー)、ビキサロマー、炭酸ランタン、鉄含有 P 低下薬(クエン酸第二鉄とスクロオキシ水酸化鉄)に限定して記載する。なお、本邦で処方できるテナパノルは Palmer らの NMA には対象薬として含まれていない。そして、Palmer らが行った NMA においては、ブ

ラセボを対照にした RCT が非常に少なく、多くの RCT は既存の P 低下薬を対照に設定している場合がほとんどであり(8, 43), P 低下薬とプラセボとの比較は間接比較の結果に基づくことを承知されたい。

第一に、すべての P 低下薬はプラセボとの比較において血清 P 値を有意に低下させることができた。中でも、鉄含有 P 低下薬が血清 P 値低下効果の観点でのランキングにおいては最上位であった。いずれの P 低下薬もプラセボと比較した場合には総死亡や心血管イベント発症に関するオッズ比を有意に低下させなかつた。総死亡に関しては有意差こそなかつたものの、現在わが国で使用可能なセベラマー、炭酸ランタン、鉄含有 P 低下薬においてプラセボを対照とした場合のリスク比推定値は 0.45~0.93 であった。この結果は、P 低下薬の投与が総死亡リスクを低減させる可能性を示唆し、観察研究によって繰り返し確認されている‘P 低下薬の総死亡リスク低減効果’を裏付ける結果と言えよう(4, 5, 44)。

次に、Ca 含有 P 低下薬と比較した場合、セベラマーは総死亡リスクおよび冠動脈石灰化の進展を有意に抑制し、炭酸ランタンは冠動脈石灰化の進展を抑制する傾向にあったが有意差は認めなかつた。セベラマーと炭酸ランタンは、Ca 含有 P 低下薬と比較して、高 Ca 血症のオッズ比が有意に低値であった。腹痛に関してはどの P 低下薬間にも有意な差を認めなかつた。また、Ca 含有 P 低下薬と比較して、炭酸ランタンは恶心を、セベラマーは便秘を、鉄含有 P 低下薬は下痢を引き起こすオッズ比が高いという結果が得られている。

以上のように、それぞれの P 低下薬には NMA によって裏付けられる特徴が確認されており、P 低下薬の選択に際して参考になる。ただし、今回の Palmer らの解析は、①2016 年時点での論文化されている研究に限定された解析であり、2016 年以降に報告されている鉄含有 P 低下薬やテナパノルを含む多くの RCT の結果が解析に含まれていないこと、②RCT の観察期間の中央値は多くの P 低下薬において 6 ヶ月未満であること、特にプラセボ対照の RCT は 4 週から 3 ヶ月と非常に短い観察期間であること、③対象となった RCT の約 13% が非透析患者であること、④解析対象となった RCT の多くが海外で実施されており、特に消化器症状については、解析結果を日本人に直接外挿できない可能性があることなど、留意すべき点があることも記憶されたい。

総括として Palmer らが行った NMA の結果から、P 低下薬はプラセボと比べて血清 P 値を有意に低下させること、それぞれの P 低下薬がさまざまな血清パラメータや消化管に及ぼす特性が明らかになった。しかし既存のエビデンスの範囲内では、プラセボを比較対照とした場合に総死亡リスクの低減や冠動脈石灰化の進展抑制効果などを統計学的に明確に示すことができた P 低下薬はなかつたため、Minds の推奨の作成方法なども総合的に勘案して、P 低下薬の使用に関する推奨の強さは設定できず、‘推奨の強さ：なし’と設定した。詳細な P 低下薬の選択については、「Practice Point：透析患者における P 低下薬の選択に関するアプローチ (3.6)」を参照する。

**Statement 3.1.6** 二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高 P 血症に対して、カルシミメティクスの投与を提案する。ただし、低 Ca 血症の場合は除外する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

合意率：93% (14 / 15)

#### <解説>

二次性副甲状腺機能亢進症がある場合、カルシミメティクスを投与すると血清 Ca, P 値が低下することが知られている。この点に関して今回のガイドライン改訂では、新たにシステムティック・レビューおよびメタ解析を行った(45)。システムティック・レビューの手順としてまずワーキンググループ内で検索式を吟味、作成し、「血液透析患者のカルシミメティクスに関する RCT のうち、プラセボ対照の論文に限定する」、「アウトカムは血清 Ca 値、P 値の変化」、「治療介入期間については制限を設けない」を条件として検索を行った。文献検索には、PubMed, Ovid MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) の医療データベースを用いた。2 名のシステムティック・レビュー委員が独立して評価し、一次、二次スクリーニングを経て最終的に 21 論文を採用した。その結果、カルシミメティクス群の血清 P 値はプラセボ群と比較して 0.36 mg/dL [95%CI : 0.35~0.38] 低下することが示された。しかし問題点として、 $I^2$  検定が 88% と高く、異質性が高いことがあげられた。二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高 P 血症に対してカルシミメティクスの投与は有効であることが示唆されるが、メタ解析で異質性が高い点や生命予後を勘案した解析でないことも含めて、推奨度の強さ/エビデンスの確実性は【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】と設定した。

### 3.2 血液透析患者の血清補正 Ca 値はどのように管理するべきか？

**Statement 3.2.1** 血清補正 Ca 値は、8.4 mg/dL 以上、9.5 mg/dL 未満を管理目標にすることを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

合意率：100% (16 / 16)

#### <解説>

血清補正 Ca 値の管理目標値について、後述の検索式（付録を参照）を用いて網羅的に検索したが EPISODE 研究のように管理目標値をランダム化した RCT は抽出されなかった。したがって P と同様わが国の日本透析医学会統計調査データを用いた再解析が行われた（対象および方法は Statement 3.1.2 を参照）(15)。P における検討と同様に 180,136 人の血液透析もしくは血液透析濾過患者を対象とし、そのうちシナカルセト投与患者は 22,853 人含まれた。まず全体コホートにおいて血清補正 Ca 値と生命予後をみた 3 次スプライイン解析では、TD モデルにおいて U 字状、TA モデルにて直線状の関係であった。低 Ca 血症は、短期的な変動の影響を受けにくい TA モデルで死亡リスクの上昇を認めず、TD モデルのみでリスクの上昇を認め、短期的な血清補正 Ca 値低下が死亡リスクの上昇と関連する可能性が示唆された。

対象を 10 分位に分けた検討では、TD/TA モデルにおいていずれも血清補正 Ca 値  $\geq 9.9 \text{ mg/dL}$  で総死亡リスクの上昇、 $\geq 9.5 \text{ mg/dL}$  で心血管死亡リスクの上昇を認めた（ハザード比  $> 1.15$ ）。血清補正 Ca 値  $< 8.4 \text{ mg/dL}$  ではいずれのモデルも総死亡リスクの上昇を認めなかつたが、心血管死

死亡リスクに関しては $<8.4 \text{ mg/dL}$  (TD モデル) でリスクは上昇した。一方シナカルセト投与患者における検討では、B/TD/TA モデルにおいてそれぞれ血清補正 Ca 値 $\geq 10.3 \text{ mg/dL}$ ,  $9.9 \text{ mg/dL}$ ,  $9.7 \text{ mg/dL}$  で死亡リスクが上昇するとともに、B/TD モデルにおいては血清補正 Ca 値 $<8.4 \text{ mg/dL}$  でリスクの上昇を認めた。ベースラインからの血清補正 Ca 値の変化と予後をみた解析では、ベースラインの血清補正 Ca 値が  $9.5 \text{ mg/dL}$  以上の場合には血清補正 Ca 値低下により生命予後が改善したが、 $8.4 \text{ mg/dL}$  未満の場合は血清補正 Ca 値低下による予後の増悪は明らかではなかった(16)。

Ca 管理目標値に関して、KDIGO2009 で‘血清 Ca 値を正常範囲に保つことを提案する【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】’という表現から、KDIGO2017 では‘高 Ca 血症を避けることを提案する【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】’に変更した(1, 10)。すなわち Ca 下限目標値については事実上撤廃したことになるが、その理由として成人の不適切な Ca 負荷を避けることが重要で、軽度または無症候性の低 Ca 血症は容認できるためとしている。この点に関して前述の日本透析医学会統計調査の解析結果では、低 Ca 血症 ( $<8.4 \text{ mg/dL}$ ) について、B モデル、TA モデルでは心血管死亡リスクは上昇しないものの、比較的短期を予測する TD モデルでリスク上昇を認めたことを報告した(15)。このリスク上昇は、全体コホートおよびシナカルセト投与患者群のいずれにおいても認められており、シナカルセトの投与の有無にかかわらず、短期的な血清補正 Ca 値低下は透析患者の心血管関連死亡のリスクになることが示唆された。したがって今回のわが国のガイドライン改訂において Ca 下限値は撤廃せず、また上限値については上記の結果から引き下げるこことし、血清補正 Ca 値の管理目標値を  $8.4 \text{ mg/dL}$  以上、 $9.5 \text{ mg/dL}$  未満とした。また推奨の強さ/エビデンスの確実性は、P と同様に本邦独自のデータを用いた解析であることを加味し【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】と設定した。

**Statement 3.2.2** 二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高 Ca 血症に対して、カルシミメティクスの投与を提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C]  
合意率：100% (15 / 15)

<解説>

前述 (Statement 3.1.6 を参照) したカルシミメティクスが血清 Ca, P 値の変化に及ぼす影響を検討したシステムティック・レビューおよびメタ解析(45)において、プラセボ群との比較でカルシミメティクス群の血清補正 Ca 値は  $0.81 \text{ mg/dL}$  [95%CI:  $0.71 \sim 0.92$ ] 低下することが示された。ここでも問題点として、 $I^2$  検定が 75% と高く、異質性が高いことが示唆された。二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高 Ca 血症に対してカルシミメティクスの投与は有効であることが示されたが、メタ解析において異質性が高い点や生命予後を勘案した解析でないことも含めて、P の場合と同様、推奨度の強さ/エビデンスの確実性は【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】と設定した。

### 3.3 透析患者の P, Ca 管理 (9 分割図)

**Practice Point 3.3.1** 原則として、P, Ca 管理を PTH 管理より優先する。

**Practice Point 3.3.2** ただし PTH を適正に管理することで、P, Ca が管理しやすくなることも考慮に入れる。

<解説>

前回の CKD-MBD ガイドラインでは、一般ユーザーの使いやすさも考慮して、 $P > Ca > PTH$  の順で管理の優先順位を示したが、今回のガイドライン改訂では P と Ca の間に優劣をつけなかった。その理由として、高 P 状態は慢性的な生体毒性によって透析患者の長期予後に影響を及ぼすのに対して、Ca 値はその急激な変動が予後に影響を及ぼすと考えられ、その臨床的意味合いが違うことがあげられる。また、臨床的に P と Ca の管理が連動していること、生命予後を勘案した時にいずれも臨床的に重要なマーカーであることから、「原則として、P, Ca 管理を PTH 管理より優先する」という表現に変更した。ただし、日本透析医学会統計調査の報告から PTH をある程度低く管理することで、P, Ca 管理が良好になる傾向が示されている(14)ことから、Practice Point として“ただし、PTH を適正に管理することで、P, Ca 管理がしやすくなることも考慮に入れる”ことも提案する。

2008 年のわが国の二次性副甲状腺機能亢進症ガイドラインから採用されている 9 分割図について、2012 年の CKD-MBD ガイドラインに続き、今回も Practice Point として採用した(図 3.1)。新たな Ca 管理上限値 9.5 mg/dL を超える場合には、医原性の高 Ca 血症を避けるために、ビタミン D 受容体作動薬 (VDRA) および Ca 製剤 (この場合、沈降炭酸 Ca, 乳酸 Ca, グルコン酸 Ca, 酢酸 Ca, リンゴ酸 Ca, L-アスパラギン酸 Ca, 塩化 Ca, リン酸水素 Ca などすべて含む) の減量もしくは中止を提案する。各 P/Ca 分画 (segment) における薬剤の調整については、以下の表 3.2 を参考にする。

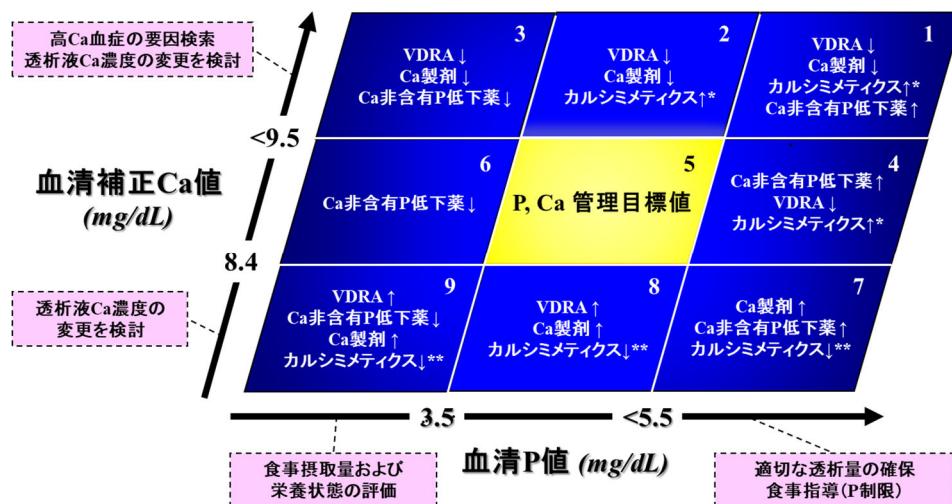


図 3.1 P, Ca 管理 (9 分割図)

「↑」は開始/增量、「↓」は減量/中止を考慮する。\*血清 PTH 値が高値の場合、\*\*血清 PTH 値が低値の場合に考慮する。P : リン、Ca : カルシウム、VDRA : ビタミン D 受容体作動薬、Ca 製剤 : 沈降炭酸 Ca, 乳酸 Ca, グルコン酸 Ca, 酢酸 Ca, リンゴ酸 Ca, L-アスパラギン酸 Ca, 塩化 Ca, リン酸水素 Ca を含む。

| 分画<br>Segment | Ca,P値   | 薬剤の調整  |
|---------------|---------|--|
| Seg.1         | 高Ca, 高P | <ul style="list-style-type: none"> <li>VDRAの中止/減量</li> <li>Ca製剤の中止/減量</li> <li>PTHが高値であれば、カルシミメティクスの開始/增量</li> <li>Ca非含有P吸着薬の開始/增量</li> </ul>                  |
| Seg.2         | 高Ca, 正P | <ul style="list-style-type: none"> <li>VDRAの中止/減量</li> <li>Ca製剤の中止/減量 (あるいはCa非含有P吸着薬への切り替え)</li> <li>PTHが高値であれば、カルシミメティクスの開始/增量</li> </ul>                     |
| Seg.3         | 高Ca, 低P | <ul style="list-style-type: none"> <li>VDRAの中止/減量</li> <li>Ca製剤の中止/減量</li> <li>Ca非含有P吸着薬の中止/減量</li> </ul>  |
| Seg.4         | 正Ca, 高P | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ca非含有P吸着薬の開始/增量</li> <li>著明な高P血症では、VDRAの中止/減量</li> <li>PTHが高値であれば、カルシミメティクスの開始/增量</li> </ul>                            |
| Seg.6         | 正Ca, 低P | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ca非含有P吸着薬の中止/減量</li> </ul>  |
| Seg.7         | 低Ca, 高P | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ca製剤の開始/增量</li> <li>Ca非含有P吸着薬の開始/增量</li> <li>PTHが低値であれば、カルシミメティクスの減量/中止</li> </ul>                                      |
| Seg.8         | 低Ca, 正P | <ul style="list-style-type: none"> <li>VDRAの開始/增量</li> <li>Ca製剤の開始/增量 (Ca製剤の食間投与も考慮する)</li> <li>PTHが低値であれば、カルシミメティクスの減量/中止</li> </ul>                          |
| Seg.9         | 低Ca, 低P | <ul style="list-style-type: none"> <li>VDRAの開始/增量</li> <li>Ca非含有P吸着薬の中止/減量</li> <li>Ca製剤の開始/增量 (Ca製剤の食間投与も考慮する)</li> <li>PTHが低値であれば、カルシミメティクスの減量/中止</li> </ul> |

表 3.2 各 P/Ca 分画 (segment) における薬剤調整法

### 3.4 透析患者の高P血症に対するアプローチ

**Practice Point 3.4.1** 高P血症を呈する場合は、まず適切な透析量が確保できているか、適切にPが制限されているかを評価し、その上で9分割図を用いて薬剤を調整する。

**Practice Point 3.4.2** 高P血症を呈する場合は、Ca値によって対応が異なる。

<解説>

高P血症が持続する場合は、適正な透析量を確保できているかを確認する(図3.2)。血液透析中の血清P値は透析開始後、経時的に低下していくが、透析後半にはその低下速度は鈍化し、透析終了後には再上昇する(リバウンド現象)。これは透析前半には主に細胞外液中のPが除去されるが、ある程度除去された透析後半には細胞内のPが除去されるため、血清P値の低下速度の鈍化やリバウンド現象がみられると考えられる(46)。透析によるP除去量を増やす方法として、透析時間を長くすることや血液透析濾過、頻回透析などが有効である(Statement 3.1.3を参照)。また2008年末のわが国の慢性透析療法の現況(47)によると、横断的検討であるが、透析血流量(Qb)260mL/分以上でP値が低下する傾向がみられ、Qb増量もP除去を増やす一つの方法として考慮する。次に適切なP制限がなされているかを確認する(Statement 3.1.4を参照)。食品添加物や一部の清涼飲料水、P/たんぱく質比が高い食品(牛乳・乳製品など)の摂取に注意が必要である。これらを管理した上で高P血症が持続する場合は、単にP低下薬を開始/增量するのではなく、血清補正Ca値の程度により対応が異なることに留意する。

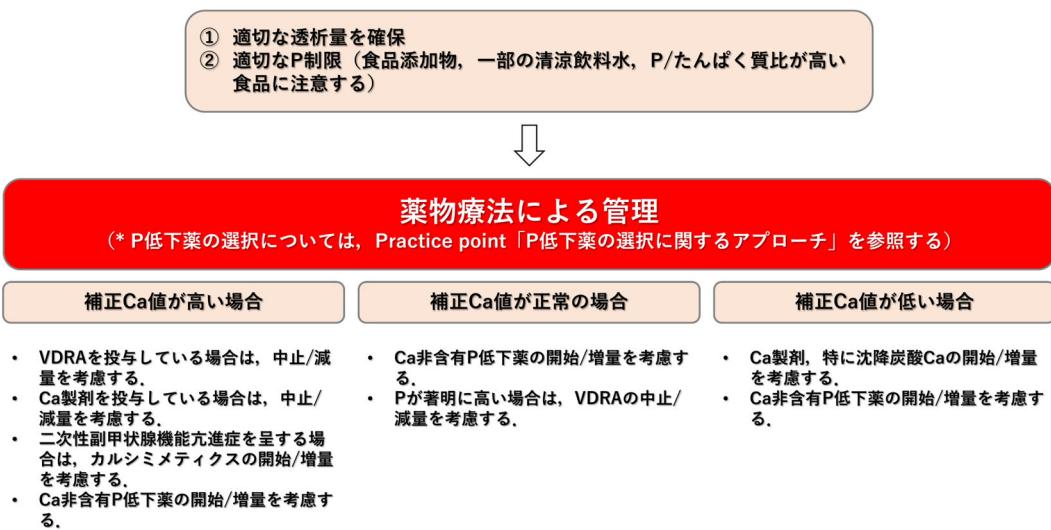


図 3.2 透析患者の高 P 血症に対するアプローチ

### 3.5 透析患者の高 Ca 血症に対するアプローチ

**Practice Point 3.5.1** 高 Ca 血症を呈する場合は、牛乳・乳製品やサプリメントなどの摂取がないか確認する。

**Practice Point 3.5.2** 高 Ca 血症を呈する場合は、PTH 値によって対応が異なる。

**Practice Point 3.5.3** 薬剤を調整しても高 Ca 血症が持続する場合は、他疾患の合併がないか模索する。

<解説>

高 Ca 血症に対しては、まず牛乳・乳製品の摂取がないか、Ca やビタミン D が含まれるサプリメントの摂取がないかなどを確認する（図 3.3）。その上で薬物療法による管理を考慮する。この場合、PTH 値の程度により対応が異なることに留意する。高 Ca 血症で PTH 値が高い場合は、カルシミメティクスの良い適応となる。カルシミメティクスを投与することにより、PTH 低下とともに Ca の低下が期待される（詳細は「第 4 章 血液透析患者における PTH 管理」の章を参照）。カルシミメティクスを十分投与しても治療抵抗性の場合は、副甲状腺摘出術を検討する。また Ca 製剤を投与している場合には、減量もしくは中止を考慮する。高 Ca 血症で、PTH が正常もしくは低い場合には、VDRA や Ca 製剤が投与されていたら減量もしくは中止を考慮する。

これらの対応をしても高 Ca 血症が持続する場合には、他疾患の合併の可能性を考慮する。寝たきり患者や術後の長期臥床患者などの不動症で骨吸収が亢進し、高 Ca 血症の原因になることがある。このような場合、骨吸収抑制作用のある骨粗鬆症治療薬が Ca 管理に有効なことがある。その他、悪性腫瘍や慢性肉芽腫症など高 Ca 血症の原因になる合併症がないか鑑別する。Ca 濃度が高い透析液を使用している場合は、より低い透析液への変更も選択の一つである。

透析液 Ca 濃度は、血清 Ca 値はもとより血清 PTH 値、骨代謝回転、血管石灰化、心血管機能にも影響する。このため、透析液 Ca 濃度は患者ごとに選択することが本来望ましい（1, 10）。わが

国ではセントラル方式の透析液供給体制が主流であるため、透析液 Ca 濃度の選択は透析施設の患者の血清 Ca 値管理に関係する。わが国の慢性透析療法の現況によれば、2.5 mEq/L 以上、3.0 mEq/L 以下の透析液 Ca 濃度で治療されている患者が透析患者全体の約 95%を占めている(48)。国内外の観察研究によって、2.5 mEq/L 未満の透析液および 3.0 mEq/L を超える透析液 Ca 濃度を使用すると死亡リスクが高いことが示されている(49-52)。他方、2.5~3.0 mEq/L の範囲内の透析液 Ca 濃度の比較では死亡などのハードアウトカムについては差がないという観察研究結果が多いが(53, 54)、糖尿病患者などの低回転骨の患者では高い Ca 濃度の透析液を使用した場合に急性心筋梗塞が多かったという報告もある(55)。RCT の中には、低い Ca 濃度の透析液は血管石灰化の進展を抑制し、また総死亡リスクも低値であったという結果も報告されている(56, 57)。このような状況を受け、KDIGO2009 および 2017 は 2.5~3.0 mEq/L の透析液 Ca 濃度を推奨している(1, 10)。

このような状況を受け、今回のガイドライン改訂において、透析液 Ca 濃度に関する RCT のメタ解析、システムティック・レビューを行った(58)。高い Ca 濃度(3.0 mEq/L 以上)の透析液と比較した場合、低い Ca 濃度(2.5 mEq/L 以上 3.0 mEq/L 未満)の透析液は、総死亡および心血管死亡の相対リスクが低い傾向、冠動脈石灰化スコアも低値の傾向にあったが、統計学的な有意差を認めなかった。一方、低い Ca 濃度の透析液は、脈波伝播速度がより低値で、内膜中膜肥厚の程度がより軽度であった。さらに、低い Ca 濃度の透析液の使用は、血清 Ca 値が有意に低く、血清 PTH 値は有意に高いことが示された。これらの結果は先行するメタ解析結果(59)とほぼ同様であった。今回のメタ解析結果の重要な背景として、採用されたほとんどの RCT が VDRA を PTH 管理手段とし、カルシミメティクスを使用していない透析患者集団を対象にしていたことである。したがって、カルシミメティクスが PTH 管理法として広く普及した現在のわが国の透析患者集団には当てはまらない可能性があることには十分に留意すべきである。結論として、透析施設で用いる透析液 Ca 濃度は、個々の患者の経口 Ca 摂取量、VDRA やカルシミメティクスの使用状況、骨代謝回転など多くの要因によって決定され、血清 PTH 値の管理や骨代謝とも連動するため、自施設の維持透析患者の背景を考慮して 2.5~3.0 mEq/L の範囲内で選択するのが現時点では妥当であると考えられる。

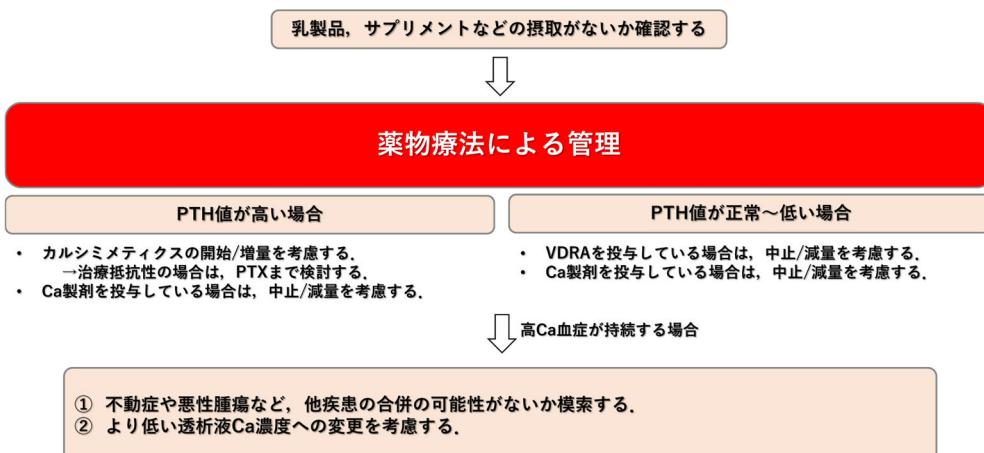


図 3.3 高 Ca 血症に対するアプローチ

### 3.6 透析患者における P 低下薬の選択に関するアプローチ

**Practice Point 3.6.1** P 低下薬に関しては、生命予後や血管石灰化リスク以外にも、消化器症状、血清 Ca 値、pH、鉄動態、ポリファーマシーの問題、併用薬剤なども考慮に入れて選択する。

<解説>

2024 年 3 月時点で、合計 7 種類の P 低下薬が処方可能である。患者の背景に即した個別化処方が可能になった反面、P 低下薬の選択において迷う機会も増加した。そこで、個々の患者の合併症や治療状況を考慮して適切に P 低下薬を選択する際の補助ツールになることを期待して、本 Practice Point を作成した（図 3.4）。

作成にあたっては、①NMA を筆頭に P 低下薬に関する国内外のエビデンスレベルの高い研究結果を基盤として、②日本人を対象にした臨床研究結果を積極的に参照しつつ、③わが国の保険診療も考慮した。そして、P 低下薬を選択する際に特に考慮すべき臨床局面を設定した。各 P 低下薬のそれぞれの項目に関する推奨度は、投与してよい（白）を基本に据え、投与することが好ましい（緑）、注意して投与する（黄）の 3 段階評定とし、視覚的に把握できるようにした。Practice Point の根拠となったエビデンスや各 P 低下薬の特徴については付録を参照されたい。

なお、P 低下薬に関する最新の NMA の解析結果が本ガイドラインの発刊直前に報告された。Nishimoto らは、Palmer らが NMA の結果を報告した 2016 年以降 2023 年 2 月までに発表された P 低下薬に関する RCT も対象とし、アップデートした NMA の結果を報告した(60)。その主要な結果は、1)セベラマーは Ca 含有 P 低下薬と比べて総死亡リスクが低値であったこと、2)セベラマーに加え、スクロオキシ水酸化鉄とテナパノルは総死亡リスク低下の観点から、他の P 低下薬よりも好ましい薬剤に位置づけられたこと、3)スクロオキシ水酸化鉄と炭酸ランタンは Ca 含有 P 低下薬と比べて冠動脈石灰化の進展速度が緩やかであったことである。今後、P 低下薬に関する RCT がさらに集積すれば、より確実なエビデンスに則って患者背景や薬剤特性に応じた P 低下薬の最善の選択が可能になると期待される。

### Practice Point: 透析患者におけるP低下薬の選択に関するアプローチ

| 薬剤名   | P<br>吸着薬                                   | 生命予後             |      | 血管<br>石灰化                           | 血清Ca濃度 <sup>(注1)</sup> |           | 酸血症<br><sup>(注2)</sup> | 消化器症状            |                  |    | 鉄動態<br><sup>(注3)</sup> | 総服薬<br>錠数負荷<br><sup>(注4)</sup> | 併用薬剤              |                               |                                 | 薬剤<br>コスト |
|---|--|------------------|------|-------------------------------------|------------------------|-----------|------------------------|------------------|------------------|----|------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------|
|   |  | 総死               | CVD死 |                                     | 高Ca<br>血症              | 低Ca<br>血症 |                        | 嘔気/嘔吐            | 便秘               | 下痢 |                        |                                | カルシ<br>ミメテ<br>ィクス | HIF-PH<br>阻害薬 <sup>(注5)</sup> | 胃酸分<br>泌抑制<br>薬 <sup>(注6)</sup> |           |
| セベラマ<br>ー塩酸塩<br><br>ビキサ<br>ロマー<br><br>クエン酸<br>第二鉄<br><br>スクロ<br>オキシ<br>水酸化鉄<br><br>P<br>吸収<br>阻害薬 | 炭酸<br>カルシウム                                |                  |      | Sev,<br>炭酸La,<br>SO<br>と比較          |                        |           |                        |                  |                  |    |                        |                                |                   |                               |                                 |           |
|   | 炭酸Ca<br>と比較<br><br>(海外)<br><br>(注7)        |                  |      | 炭酸Ca<br>と比較                         |                        |           |                        |                  |                  |    |                        |                                |                   |                               |                                 |           |
|   | ピキサ<br>ロマー                                 |                  |      |                                     |                        |           |                        | Sev<br>より<br>少ない | Sev<br>より<br>少ない |    |                        |                                |                   |                               |                                 |           |
|   | 炭酸<br>ランタン                                 |                  |      | 炭酸Ca<br>と比較                         |                        |           |                        |                  |                  |    |                        |                                |                   |                               |                                 |           |
|   | クエン酸<br>第二鉄                                |                  |      |                                     |                        |           | 炭酸Ca<br>と比較            |                  |                  |    |                        |                                |                   |                               |                                 |           |
|   | スクロ<br>オキシ<br>水酸化鉄<br><br>(海外)<br><br>(注7) |                  |      | 炭酸Ca<br>と比較<br><br>(海外)<br><br>(注7) |                        |           | 炭酸Ca<br>と比較            |                  |                  |    |                        |                                |                   |                               |                                 |           |
|   | テナバ<br>ノル                                  | (海外)<br><br>(注7) |      |                                     |                        |           |                        |                  |                  |    |                        |                                |                   |                               |                                 |           |

リン低下薬の選択に関する推奨

- 投与することが好ましい
- 注意して投与する
- 投与してよい

注1 低Ca血症とは、血清補正Ca値<8.4 mg/dL、高Ca血症とは、血清補正Ca値≥9.5 mg/dLを指す

注2 酸血症とは、透析前血中重炭酸値<18 mmol/Lを指す

注3 鉄欠乏とは、トランスフェリ鉄飽和度(TSAT)<20%未満または血清フェリチン値<100 ng/mLを指す

注4 服薬錠数の増加はアドヒアラنسの低下につながり、P管理が改善しない場合がある

注5 一部のHIF-PH阻害薬は併用注意薬に鉄を含む多価陽イオンを含む経口製剤が挙がっており、HIF-PH阻害薬の内服タイミングを調整する必要がある

注6 一部のP低下薬は胃内のpHに依存してP吸着効果が低下する点に留意する

注7 根拠とする研究が海外で実施されたものであり、日本人が対象ではないことに留意する

略語: Ca, カルシウム; CVD, 心血管疾患; HIF-PH, 低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素; La, ランタン; P, リン; Sev, セベラマー塩酸塩; SO, スクロオキシ水酸化鉄

図 3.4 透析患者におけるP低下薬の選択に関するアプローチ

## 文献

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.
2. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2600-8.
3. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.
4. Lopes AA, Tong L, Thumma J, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012;60:90-101.
5. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:388-96.
6. Fernandez-Martin JL, Martinez-Camblor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1542-51.
7. Liu XY, Yao JR, Xu R, et al. Investigation of nicotinamide as more than an anti-phosphorus drug in chronic hemodialysis patients: a single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Transl Med* 2020;8:530.
8. Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:723-35.
9. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1407-15.
10. 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.
11. Edmonston DL, Isakova T, Dember LM, et al. Design and rationale of HiLo: A pragmatic, randomized trial of phosphate management for patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2021;77:920-30.

12. Pragmatic randomised trial of High Or Standard PHosphAte Targets in End-stage kidney disease (PHOSPHATE). ClinicalTrials.gov. identifier: NCT03573089.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03573089>
13. Bhargava R, Kalra PA, Hann M, et al. A randomized controlled trial of different serum phosphate ranges in subjects on hemodialysis. *BMC Nephrol* 2019;20:37.
14. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17:221-8.
15. Goto S, Hamano T, Fujii H, et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet users. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:637-47. Correction in: *Nephrol Dial Transplant* 2025;40:1637.
16. Goto S, Hamano T, Taniguchi M, et al. Patient characteristics modify the association between changes in mineral metabolism parameters and mortality in a nationwide hemodialysis cohort study. *Sci Rep* 2025;15:8089.
17. Goto S, Hamano T, Fujii H, et al. The benefit of reduced serum phosphate levels depends on patient characteristics: a nationwide prospective cohort study. *Clin Kidney J* 2024;17:sfae263. Correction in: *Clin Kidney J* 2025;18:sfaf176.
18. Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, et al. Long-term effects of frequent nocturnal hemodialysis on mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis* 2015;66:459-68.
19. Zhan Z, Smyth B, Toussaint ND, et al. Effect of extended hours dialysis on markers of chronic kidney disease-mineral and bone disorder in the ACTIVE Dialysis study. *BMC Nephrol* 2019;20:258.
20. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2010;55:77-87.
21. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, et al. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006;16:47-53.
22. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1830-6.
23. Schorr M, Manns BJ, Culleton B, et al.; Alberta Kidney Disease Network. The effect of nocturnal and conventional hemodialysis on markers of nutritional status: results from a randomized trial. *J Ren Nutr* 2011;21:271-6.
24. Walsh M, Manns BJ, Klarenbach S, et al. The effects of nocturnal compared with conventional hemodialysis on mineral metabolism: A randomized-controlled trial. *Hemodial Int* 2010;14:174-81.
25. Jardine MJ, Zuo L, Gray NA, et al. A trial of extending hemodialysis hours and quality of life. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1898-911.

26. Karavetian M, de Vries N, Elzein H, et al. Effect of behavioral stage-based nutrition education on management of osteodystrophy among hemodialysis patients, Lebanon. *Patient Educ Couns* 2015;98:1116-22.
27. Lou LM, Caverni A, Gimeno JA, et al. Dietary intervention focused on phosphate intake in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol* 2012;77:476-83.
28. St-Jules DE, Rozga MR, Handu D, et al. Effect of phosphate-specific diet therapy on phosphate levels in adults undergoing maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;16:107-20.
29. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, et al. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:620-9.
30. Fukuma S, Ikenoue T, Akizawa T, et al. Impact of nutritional index on the association between phosphorus concentrations and mortality in haemodialysis patients: A cohort study from Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study in Japan. *BMJ Open* 2017;7:e016682.
31. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008;88:1511-8.
32. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:257-64.
33. Iqbal TH, Lewis KO, and Cooper BT. Phytase activity in the human and rat small intestine. *Gut* 1994;35:1233-6.
34. Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, et al. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr* 2011;21:303-8.
35. Sherman RA, and Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1370-3.
36. Su G, Saglimbene V, Wong G, et al. Dietary phosphorus, its sources, and mortality in adults on haemodialysis: The DIET-HD Study. *Nutrients* 2022;14:4064.
37. Sherman RA, Ravella S, and Kapoor T. The phosphate content of prescription medication: a new consideration. *Ther Innov Regul Sci* 2015;49:886-9.
38. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, et al. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:683-92.
39. 文部科学省 科学技術・学術審議会 資源調査分科会 報告. 日本食品標準成分表（八訂）増補 2023年.
40. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: A network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2016;68:691-702.

41. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, et al. Comparative effectiveness of phosphate binders in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2016;11:e0156891.
42. Sekercioglu N, Angeliki Veroniki A, Thabane L, et al. Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: A systematic review and NMA. PLoS One 2017;12:e0171028.
43. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate vs calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: The LANDMARK Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325:1946-54.
44. Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M, et al. Use of phosphate-binders and risk of infection-related and all-cause mortality in patients undergoing hemodialysis: The Q-Cohort Study. Sci Rep 2018;8:11387.
45. Nakai K, Kono K, Yamada S, et al. Calcimimetics treatment strategy for serum calcium and phosphate management in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: A systematic review and meta-analysis of randomized studies. Ther Apher Dial 2024;28:557-71.
46. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, et al. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. Nephrol Dial Transplant 1998;13(Suppl 6):43-8.
47. 中井滋, 鈴木一之, 政金生人, 他. わが国の慢性透析療法の現況 2008年12月31日現在. 透析会誌 2010;43:1-35.
48. 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2019年12月31日現在). 透析会誌 2020;53:579-632.
49. Pun PH, Horton JR, and Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:797-803.
50. Brunelli SM, Sibbel S, Do TP, et al. Facility dialysate calcium practices and clinical outcomes among patients receiving hemodialysis: A retrospective observational study. Am J Kidney Dis 2015;66:655-65.
51. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 2005;67:1179-87.
52. Kim HW, Kim SH, Kim YO, et al. Impact of dialysate calcium concentration on clinical outcomes in incident hemodialysis patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1694.
53. Iseki K, Henn LL, Nomura T, et al. Dialysate calcium concentration below 3.0 mEq/L is not associated with improved outcomes in the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephron 2018;140:240-8.
54. Iseki K, Kabata D, Shoji T, et al. Dialysate calcium, alfalcacidol, and clinical outcomes: A post-hoc analysis of the J-DAVID trial. PLoS One 2022;17:e0273195.

55. Tagawa M, Hamano T, Sueta S, et al. Higher dialysate calcium concentration is associated with incident myocardial infarction among diabetic patients with low bone turnover: a longitudinal study. *Sci Rep* 2018;8:10060.
56. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, et al. Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2475-86.
57. He Z, Cui L, Ma C, et al. Effects of lowering dialysate calcium concentration on carotid intima-media thickness and aortic stiffness in patients undergoing maintenance hemodialysis: A prospective study. *Blood Purif* 2016;42:337-46.
58. Kamei K, Yamada S, Hashimoto K, et al. The impact of low and high dialysate calcium concentrations on cardiovascular disease and death in patients undergoing maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2024;28:557-70.
59. Yoshikawa M, Takase O, Tsujimura T, et al. Long-term effects of low calcium dialysates on the serum calcium levels during maintenance hemodialysis treatments: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:5310.
60. Nishimoto M, Hasegawa T, Murashima M, et al. Efficacy and safety of phosphate-lowering agents for adult patients with chronic kidney disease requiring dialysis: A network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2025;20:676-96.

## 第4章 血液透析患者におけるPTH値の管理

### 4.1 PTH 値の管理目標

**Statement 4.1.1** PTH 値の管理目標値は、intact PTH 値 240 pg/mL 未満の範囲で症例毎に個別化することを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

付記：目標下限値は現在のところ設定する根拠がなく、設定できない。

**Statement 4.1.2** 高齢、女性、低 BMI、骨代謝マーカー上昇を認めるなど骨折リスクの高い症例では、PTH 値の管理目標値を低く設定することを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

付記：より低い PTH 管理が骨折リスクを抑制するかどうかは、今後さらなる介入研究などの検証的研究が必要である。

**Statement 4.1.3** 活性型ビタミン D 製剤のみで管理する場合は、intact PTH 値 60 pg/mL 以上、240 pg/mL 未満の範囲に管理目標値を設定することを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

### 4.2 PTH の測定法に関する Practice Points

**Practice Point 4.2.1** PTH 値は intact PTH アッセイまたは whole PTH アッセイを使用して測定する。両者は換算式 ( $\text{intact PTH} = \text{whole PTH} \times 1.7$ ) を用いて近似的に比較することが可能である。

**Practice Point 4.2.2** Whole PTH アッセイを使用する際は、150 pg/mL 未満の範囲に管理目標値を設定する。活性型ビタミン D 製剤のみで管理する場合は、35 pg/mL 以上、150 pg/mL 未満の範囲に管理目標値を設定する。

#### 4.3 二次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的治療介入

**Statement 4.3.1** PTH 値が個別の管理目標値より高値の場合は、活性型ビタミン D 製剤、カルシミメティクス、または両者の併用により管理することを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：B】

**Statement 4.3.2** PTH 値を管理する際は、血清 Ca 値を管理目標範囲内にコントロールすることを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

**Practice Point 4.3.3** PTH 高値の場合に活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスのいずれを開始・增量するかは、血清 Ca 値や患者背景に基づき検討する（図 4.1）。

**Practice Point 4.3.4** 腫大腺を有する場合、高齢者の場合、心血管石灰化を有する場合、骨折リスクを有する場合、血清 P 値が高値の場合は、より積極的にカルシミメティクスの使用・併用を考慮する（図 4.1）。

#### 4.4 超音波検査に関する Practice Point

**Practice Point 4.4** 超音波検査は、活性型ビタミン D 製剤に対する反応性やカルシミメティクスの必要量を予測する上で有用である。

#### 4.5 副甲状腺摘出術（PTX）

**Statement 4.5.1** 内科的治療に抵抗する重度の二次性副甲状腺機能亢進症の場合は、PTX を提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：B】

**Practice Point 4.5.2** 内科的治療による PTH 値の管理が可能な場合でも、高 Ca 血症が是正困難な場合、高用量のカルシミメティクスを要する場合、長期予後が期待される場合は、PTX の適応を考慮する。

**Practice Point 4.5.3** 将来的に腎移植の可能性がある場合は、移植後の PTX を避けるため、PTX の適応をより前向きに検討する。

#### 4.1 PTH 値の管理目標

**Statement 4.1.1** PTH 値の管理目標値は、intact PTH 値 240 pg/mL 未満の範囲で症例毎に個別化することを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

合意率：100%（16 / 16）

付記：目標下限値は現在のところ設定する根拠がなく、設定できない。

##### <解説>

二次性副甲状腺機能亢進症は高回転型骨病変や皮質骨の劣化に関わるだけでなく(1, 2), 死亡リスクの上昇にも関連する(3-5). PTH 値の管理目標値に関して、前版ガイドラインでは JRDR の解析結果(5)に基づき、intact PTH 値 60~240 pg/mL という範囲が示されていた(6). 一方、国際的には 2009 年に発表された KDIGO ガイドラインにおいて、正常上限値の 2 倍から 9 倍 (intact PTH 値 130~585 pg/mL に相当) という管理目標が設定されており(7), わが国の管理目標値は国際的に低い範囲にあった。

このような前版ガイドラインの PTH 管理目標値は、わが国のエビデンスに基づいたものであり一定の妥当性があると考えられるが、根拠となったエビデンスは活性型ビタミン D 製剤が PTH 管理の中心であった時代の解析であり(5), カルシミメティクスが普及した今日では結果が異なる可能性がある。また、従来、PTH の過剰抑制は無形成骨に至り骨強度や血管石灰化に悪影響を及ぼすという概念があり(8), 観察研究における PTH 値と死亡リスクの関係性も J~U 字曲線である場合が多いことから(3-5), 従来のガイドラインの多くで PTH 管理目標に一定の下限値が設定してきた。しかし、副甲状腺摘出術 (PTX) の実施は死亡リスクや骨折リスクの低下に関連することが多くの観察研究で示されており(9-12), PTH 過剰抑制の問題は確認されていない。

そこで今回、PTH の管理目標値に関するエビデンス検索を行ったが、異なる PTH 目標値が死亡や骨折のリスクに及ぼす影響を比較した RCT は抽出されなかった。観察研究に範囲を広げてカルシミメティクス登場後の時代における日本人のデータを検索したところ、3 件の研究が抽出された(5, 13, 14). そのうち、カルシミメティクス登場後の観察期間が十分にあり、最も規模の大きい JRDR の研究を採用した(14). 海外の研究についても追加で検索を行い、COSMOS 研究 (15, 16) と ARO 研究 (17, 18) の論文を確認したが、いずれもカルシミメティクスの処方割合は低く、カルシミメティクス普及後のデータとは言い難かつたため、今回の検討対象には含めなかった。JRDR の研究は低 Ca 血症が心血管リスクに関連することを時間依存性モデルで示した研究で、その中に PTH 値と死亡リスクとの関連性が示されている。ベースラインモデル、時間依存性モデルでは、intact PTH 値 200~300 pg/mL を超えたところから PTH 値の上昇は死亡リスクの上昇と線形に関連していた一方、intact PTH 値 60 pg/mL を下回るような値でも死亡リスクの上昇に関連することはなかつ

た。また、時間平均モデルでは、PTH 値と死亡リスクとの関連性は線形であり、従来の評価では PTH 過剰抑制といわれるような低い PTH 値がむしろ死亡リスクの低下に関連する結果であった。各年の PTH 変化率と死亡リスクの関連性を時間依存性モデルで検討した追加解析では、ベースライン intact PTH 値 240 pg/mL 以上の症例では PTH 値の低下が死亡リスクの低下と関連していた一方、ベースライン PTH 値がより低い集団において、さらなる PTH 値の低下が死亡リスクの上昇に関連することはなかった(19)。

骨折リスクとの関連性に関しては、観察研究に範囲を広げても日本人を対象とする研究は抽出されなかつたため、本ガイドライン作成中に発表された JRDR の解析をハンドサーチで抽出した(20)。これまでの観察研究では、intact PTH 値 600~900 pg/mL を超えるような PTH 値の上昇が骨折リスクの上昇に関連することは複数の研究で示されているが(21, 22), 150~300 pg/mL を下回るような intact PTH 値の低下が骨折リスクに関連するかどうかは報告により一貫した結果は示されてこなかつた(3,21-24)。JRDR の解析では、PTH 値の上昇は骨折リスク、特に大腿骨近位部骨折のリスク上昇と強く関連しており、両者の関連性は線形に近く連續的であった(20)。この結果は、国際的コホート研究 DOPPS で示された結果と合致するものであった(25)。また、1 年間の PTH 変化率と骨折リスクとの関連性を検討すると、1 年前の PTH 値にかかわらず、その後に PTH 値が低下すればするほど、骨折リスクが低下する関連性が観察された(16)。近年、腹膜透析患者を対象にシナカルセト塩酸塩と PTX の効果を比較した RCT でも、PTX 群においてより大きな骨量増加効果が示されている(26)。以上の知見を総合すると、PTH 厳格管理が骨折リスクを抑える可能性が示唆される一方、PTH 過剰抑制が骨強度の低下をもたらす可能性は低いと考えられる。

以上の結果を踏まえ、今回の改訂ガイドラインでは、intact PTH 値の管理目標の上限値は前版ガイドラインの 240 pg/mL を踏襲する一方、原則として特定の下限値を設定しないこととした。さらに後述の通り、PTH 値と骨折リスクの関連性は患者背景により異なることから、管理目標値を症例毎に個別化することを提案した。ただし、前版ガイドラインと同様、この管理目標は JRDR を用いた観察研究が主な根拠となっており、エビデンス総体としての強さは弱い。したがって、より低い PTH 値と骨折リスクの低下には因果関係があることを示すものではない。今回の目標範囲の妥当性を検証し、より適切な管理目標を示すためには、異なる PTH 目標値が死亡や骨折に及ぼす影響を比較する RCT の実施が必要で、今後の重要な課題である。

**Statement 4.1.2** 高齢、女性、低 BMI、骨代謝マーカー上昇を認めるなど骨折リスクの高い症例では、PTH 値の管理目標値を低く設定することを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

合意率：94%（15 / 16）

付記：より低い PTH 管理が骨折リスクを抑制するかどうかは、今後さらなる介入研究などの検証的研究が必要である。

<解説>

PTH に対する骨の感受性、すなわち PTH 値がどの程度強く骨折リスクに影響するかは、患者背景によって異なる可能性がある(27)。JRDR の解析(20)では、PTH 値と骨折リスクの関連性は患者背景にかかわらず概ね一貫していたが、大腿骨近位部骨折の推定発症確率との関連性を検討すると、高齢者、女性、低 BMI の症例は骨折の頻度が高く、PTH 値との関連性も増大する傾向が観察された。また、骨代謝マーカー（主に ALP）が高値の症例は骨折リスクが高いことが観察研究で報告されており(25,28-30)、この関連性の一部には PTH の影響が想定されることから、骨代謝マーカーが高値の症例も PTH 値をより低く管理することが有用と考えられる。以上の点を考慮し、今回の改訂ガイドラインでは、高齢、女性、低 BMI、骨代謝マーカー上昇を認めるなど骨折リスクの高い症例では、PTH 値をより低く管理することを提案した。しかしながら、JRDR 研究は観察研究であり、より低い PTH 値と骨折リスクの低下に因果関係があることを示すものではない。より低い PTH 管理が骨折リスクを抑制するかどうかは、今後さらなる検証的研究が必要である。

**Statement 4.1.3** 活性型ビタミン D 製剤のみで管理する場合は、intact PTH 値 60 pg/mL 以上、240 pg/mL 未満の範囲に管理目標値を設定することを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

合意率：94%（15 / 16）

<解説>

今回の JRDR 再解析では、intact PTH 値 60 pg/mL を下回っても死亡リスクの上昇に関連することはなかったが(20)、PTH 値の低下が高 Ca 血症によって生じている場合は、心血管石灰化などを介して生命予後に悪影響を及ぼす可能性が危惧される。特に活性型ビタミン D 製剤のみで PTH 管理を行う場合は、このような状況に至る可能性に注意が必要である。活性型ビタミン D 製剤が治療の中心であった時代の JRDR 研究を含め、これまでの観察研究において PTH 値と死亡リスクの関連性が線形ではなく J～U 字曲線であったのは(3-5)、このような高 Ca 血症やそれに伴う心血管石灰化の影響を見ていた可能性が考えら

れる。カルシミメティクスが普及する前の時代に、主に intact PTH 値 180 pg/mL 以下の血液透析患者を対象に行われた J-DAVID 試験でも、統計学的有意差は認められなかったものの、アルファカルシドール投与により心血管イベントのリスクが上昇する傾向が報告されている(31)。この時代に行われた JRDR 研究では、intact PTH 値 60 pg/mL 以下が死亡リスクの上昇に関連していたことに加え、血清 Ca・P 値が管理目標範囲外になることに関連していたことも示され(5)、前版ガイドラインで intact PTH 値 60 pg/mL という下限値が設定される根拠となった(6)。そこで今回の改訂ガイドラインにおいても、活性型ビタミン D 製剤のみで管理する場合は、前版ガイドラインと同様に PTH 管理目標の下限値として intact PTH 値 60 pg/mL を設定することとした。

#### 4.2 PTH の測定法に関する Practice Points

**Practice Point 4.2.1** PTH 値は intact PTH アッセイまたは whole PTH アッセイを使用して測定する。両者は換算式 ( $\text{intact PTH} = \text{whole PTH} \times 1.7$ ) を用いて近似的に比較することが可能である。

##### <解説>

第 2 世代 PTH 測定系である intact PTH アッセイは、近年臨床の場で中心的に使用されているが、N 端よりも結合する抗体のエピトープが完全な N 端末端ではないため、全長型 1-84PTH のみならず N 端断片化 PTH 分子も検出する(32)。一方、whole PTH アッセイや bio-intact PTH アッセイなどの第 3 世代 PTH 測定系は、抗体のエピトープが完全な N 端末端であるため、1-84PTH のみを測定する(33, 34)。従来、第 2 世代 PTH 測定系では検出されるが第 3 世代 PTH 測定系では検出されない PTH 分子として 7-84PTH の存在が想定されていたが、近年の検討では腎不全患者の血液中に 7-84PTH は検出されなかつことが報告されており、第 2 世代 PTH 測定系でのみ測定される N 端断片化 PTH 分子の構造は明らかではない(35)。

第 2 世代 PTH 測定系と第 3 世代 PTH 測定系の測定値は、条件の揃った集団では比較的良好な一次相関関係を示す(34, 36)。このため、第 3 世代 PTH 測定系を用いる場合、その測定値に 1.7 を掛けることで第 2 世代 PTH 測定系である intact PTH アッセイの測定値に近似的に換算が可能である(6)。ただし、1-84PTH 分子は細胞外 Ca 値の上昇(37, 38)やカルシミメティクスの投与(39, 40)により N 端が断片化されることが知られており、第 2 世代 PTH 測定系と第 3 世代 PTH 測定系の測定値の比率は CKD-MBD の管理状況より変化し得る。また、一部の重度の副甲状腺機能亢進症(41-43)や副甲状腺癌(44)の症例では、第 3 世代 PTH 測定系の方が第 2 世代 PTH 測定系よりも測定値が高値となる逆転現象も報告されている。このため、第 2 世代 PTH 測定系と第 3 世代 PTH 測定系の測定値の比率は個人や治療内容によって異なることに注意が必要である。

第 2 世代 PTH 測定系と第 3 世代 PTH 測定系の優位性に関して、骨形態計測に基づく骨

代謝回転との相関については、これまで報告により一貫した結果は示されていない(45-48). 骨折リスクとの関連性に関しても、JRDR の解析では第 2 世代 PTH 測定系と第 3 世代 PTH 測定系の間に明確な違いは観察されなかった(20). 生命予後に関しては、第 2 世代 PTH 測定系では有意な関連性は認められなかった一方、第 3 世代 PTH 測定系では有意な関連性が示されたとの報告があるが(49)、その後に同様の報告はなく、死亡リスクの観点からも両者の優劣は明らかではない。

第 2 世代 PTH 測定系による intact PTH の測定方法は各アッセイによって異なり、さらに抗体のエピトープの違い、PTH 標品の違いもあり、使用するアッセイによって測定値に一貫性が保てない(50). 近年、1-84PTH の国際的標準規格品を標準として使用し液体クロマトグラフィー質量分析で測定することにより、1-84 PTH を非常に高い精度で測定できることが示された(51). さらにこの手法を用いることにより、各アッセイ間の測定結果を標準化できることも報告されている(52). 今後、アッセイ間の統一性を向上させることができれば、より正確な PTH 値の評価が可能になると期待される。

**Practice Point 4.2.2** Whole PTH アッセイを使用する際は、150 pg/mL 未満の範囲に管理目標値を設定する。活性型ビタミン D 製剤のみで管理する場合は、35 pg/mL 以上、150 pg/mL 未満の範囲に管理目標値を設定する。

#### <解説>

上述の通り、第 2 世代 PTH 測定系と第 3 世代 PTH 測定系の測定値の比率は個人や治療内容によって異なるが、第 3 世代 PTH 測定系を用いたエビデンスは限られているため、便宜的に換算式を使用し、whole PTH 値を 150 pg/mL 未満の範囲に管理目標値を設定した。また、カルシミメティクスを使用しない場合の下限値は 35 pg/mL とした。

### 4.3 二次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的治療介入

**Statement 4.3.1** PTH 値が個別の管理目標値より高値の場合は、活性型ビタミン D 製剤、カルシミメティクス、または両者の併用により管理することを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：B】

合意率：100% (14 / 14)

#### <解説>

PTH を管理する上で、活性型ビタミン D 製剤（本章では二次性副甲状腺機能亢進症治療に用いられる製剤を示す）とカルシミメティクスのどちらを優先して使用すべきかについては定まった見解がない。今回、活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスを比較した

RCT を検索したところ、3 件の研究が抽出されたが、いずれも死亡などのイベントをエンドポイントとしたものではなかった(53-55)。また、PTH 低下作用に関しては両者の効果は概ね同等であった。以上の結果に基づき、PTH 管理の内科的治療として、活性型ビタミン D 製剤、カルシミメティクス、および両者の併用を同列に提案することとした。

ただし、腫大腺を有する重度の二次性副甲状腺機能亢進症では、活性型ビタミン D 製剤単独では治療抵抗性を示す一方(56-58)，カルシミメティクスを使用あるいは併用すると十分な PTH 低下が得られることが報告されている(59, 60)。実際、カルシミメティクス登場後、わが国の PTX 件数は大きく減少していることから(61)，重度の二次性副甲状腺機能亢進症を有する症例では活性型ビタミン D 製剤単剤よりもカルシミメティクスまたはカルシミメティクスと活性型ビタミン D 製剤との併用療法の有効性がより高いと考えられる。わが国では現在、4 種類のカルシミメティクスが使用可能であるが（表 4.1）(62-64)，どのカルシミメティクスを使用するかは薬剤特性や個々の患者背景に基づいて選択することが望ましい。

| 一般名（商品名）                    | シナカルセト塩酸塩<br>(レグバラ) | エボカルセト<br>(オルケディア) | エテルカルセチド塩酸塩<br>(バーサピブ) | ウバシカルセトナトリウム水和物<br>(ウバシタ)                          |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|------------------------|--|
| 用法                          | 1日1回、経口投与           | 1日1回、経口投与          | 週3回、透析終了時に注入           | 週3回、透析終了時に注入                                       |
| 用量                          | 12.5～100 mg/日       | 1～12 mg/日          | 2.5～15 mg × 週3回        | 25～300 µg × 週3回                                    |
| 規格                          | 12.5 mg/25 mg/75 mg | 1 mg/2 mg/4 mg     | 2.5 mg/5 mg/10 mg      | 25 µg/50 µg/100 µg/150 µg/<br>200 µg/250 µg/300 µg |
| 結合部位                        | 膜貫通ドメイン             | 膜貫通ドメイン            | 細胞外ドメイン                | 細胞外ドメイン  |
| 半減期                         | 30～40時間             | 20～33時間            | 15.6 日 <sup>b</sup>    | 65～122時間   |
| PTH最大低下がみられる時間 <sup>c</sup> | 4～12時間              | 4～12時間             | 0.5～24時間               | 0.5～1時間  |
| Ca最大低下がみられる時間 <sup>c</sup>  | 8～12時間              | 12～24時間            | 8時間～8日                 | 6～66時間   |
| 代謝酵器                        | 肝臓                  | 肝臓                 | なし                     | なし   |
| 薬物相互作用リスク                   | 高い                  | 低い                 | 低い                     | 低い   |
| 透析直後の血中濃度低下率                | なし                  | なし                 | 約60～70%                | 78.4～100%  |
| バイオアベイラビリティ                 | 30%未満               | 60%以上              | 100%                   | 100%   |
| 血清Ca値低下/低Ca血症 <sup>d</sup>  | 13.7%               | 16.2%              | 15.7%                  | 5.7%   |
| QT延長 <sup>d</sup>           | 5.3%                | 0.6%               | 頻度不明                   | 1.3%   |
| 恶心/嘔吐 <sup>d</sup>          | 25.1%               | 9.0%               | 2.8%                   | 0.6%   |

a インタビューフォーム、社内資料をもとに作成。

b 5 mg × 週3回、12週投与後の透析半減期をシミュレーション解析した結果。

c 血液透析患者への単回投与後。

d インタビューフォームの副作用に関する記載により。各薬剤の直接比較ではないため、参考情報として扱う。

表 4.1 透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対してわが国で使用可能なカルシミメティクスの特性<sup>a</sup>

**Statement 4.3.2** PTH 値を管理する際は、血清 Ca 値を管理目標範囲内にコントロールすることを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

合意率：100%（16 / 16）

<解説>

活性型ビタミン D 製剤やカルシミメティクスを用いて PTH 値の管理を行う際、最も注意すべきは血清 Ca 値を一定の範囲に管理することである。活性型ビタミン D 製剤は高 Ca 血症の要因となり、血管や軟部組織の石灰化に至る可能性がある。一方、カルシミメティクスは低 Ca 血症の要因となり(62-64)、重度の場合は致死性不整脈に至る可能性も危惧される。上述の JRDR 解析でも低 Ca 血症、高 Ca 血症はいずれも患者の不良な予後に関連することが示されており(14)、活性型ビタミン D 製剤やカルシミメティクスを用いる場合は、血清 Ca 値の管理を最重視すべきと考えられる。

このような有害事象を回避するため、後述の通り、治療開始時の血清 Ca 値を活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスを選択する上での主な判断基準とした(図 4.1)。さらに、これらの薬剤を開始した後も定期的(2~4 週間毎)に検査値を評価し、その際も血清 Ca 値の管理を最も重視して薬剤調整することとした。具体的には、血清 Ca 値が高値の場合( $\geq 9.5$  mg/dL)は、活性型ビタミン D 製剤、Ca 製剤の中止・減量やカルシミメティクスの開始・增量を、血清 Ca 値が低値の場合( $< 8.4$  mg/dL)は、活性型ビタミン D 製剤、Ca 製剤の開始・增量やカルシミメティクスの中止・減量を検討すべきとした(図 4.1)。活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスの併用は、総合的な CKD-MBD 管理を行う上で有用なアプローチと考えられる(65)。

カルシミメティクス投与後の低 Ca 血症に関しては、元々の PTH 値や ALP 値が高い症例で起こりやすいことが報告されており(66)、そのような症例では予防的に活性型ビタミン D 製剤、Ca 製剤を開始・增量しておくなどの対策が考慮される。また、投与量に関しても注意が必要である。添付文書では、初回投与量としてシナカルセト塩酸塩 25 mg、エボカルセト 2 mg、ウパシカルセトナトリウム水和物 50  $\mu$ g を選択する場合は、血清 Ca 値 9.0 mg/dL 以上であることを確認するよう記載されている。一方、エテルカルセチド塩酸塩 5 mg は、血清 Ca 値 8.4 mg/dL 以上で使用可能とされている。本薬剤は他剤と比較し、開始用量の力価が高く、低 Ca 血症のリスクも懸念されることから、安全性の観点からは他剤に準じた血清 Ca 値で開始することや、Ca 製剤、活性型ビタミン D 製剤の投与も考慮することが好ましい。

**Practice Point 4.3.3** PTH 高値の場合に活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスのいずれを開始・增量するかは、血清 Ca 値や患者背景に基づき検討する(図 4.1)。

#### <解説>

上述の通り、今回の改訂ガイドラインでは血清 Ca 値を活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスの選択の主な判断材料とした。具体的には、血清 Ca 値が管理目標範囲を超えている場合( $\geq 9.5$  mg/dL)はカルシミメティクスを、逆に管理目標範囲を下回っている場合( $< 8.4$  mg/dL)は活性型ビタミン D 製剤を検討すべきとした(図 4.1)。血清 Ca 値が低い場合でも高 P 血症の管理が不十分な場合は、活性型ビタミン D 製剤を開始するよりも炭

酸 Ca を開始・增量し、高 P 血症の是正を図ることが妥当と考えられる。高 P 血症は活性型ビタミン D 製剤の使用を制限するのみならず、カルシミメティクスの PTH 低下効果を減弱させる可能性も指摘されており(67), 両薬剤の効果を十分発揮させるためにも血清 P 値の適正管理が重要である。

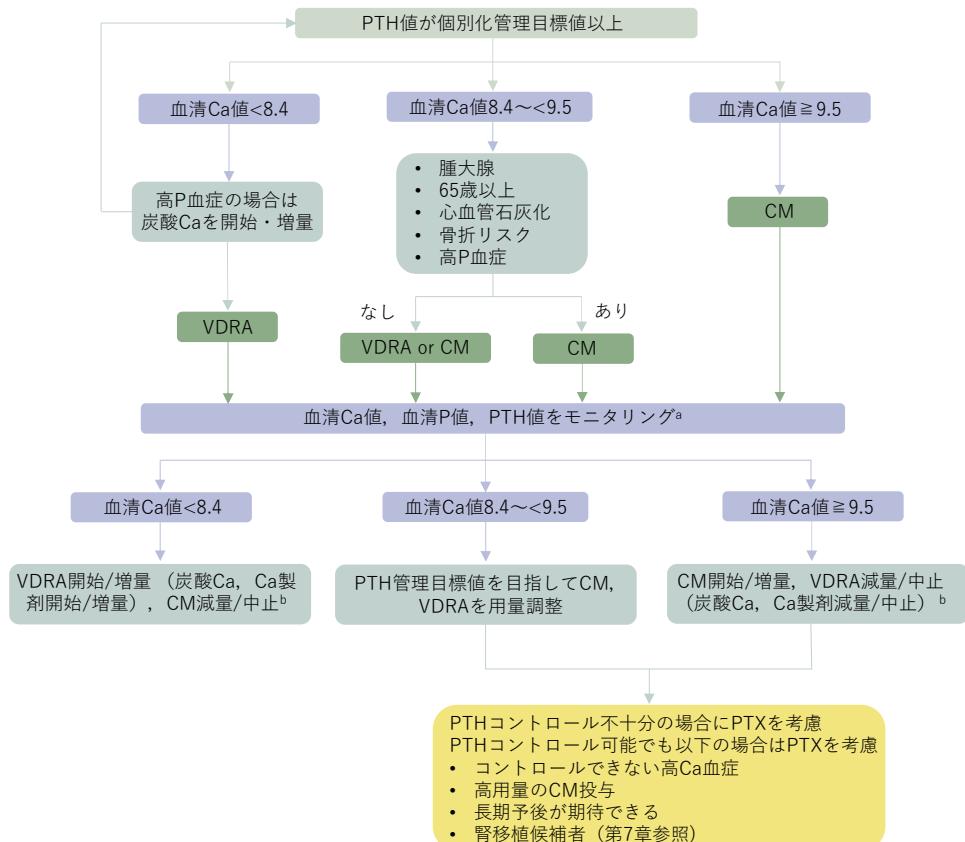


図 4.1 カルシミメティクス (CM) と活性型ビタミン D 製剤 (VDRA) の選択・用量調整アプローチ

a 血清 Ca 値は、CM, VDRA の開始時および用量調整時は少なくとも週 1 回測定し、維持期には少なくとも 2 週に 1 回測定する。PTH 値は、CM 開始時および用量調整時は月 2 回測定し、維持期には月 1 回測定する。VDRA 使用中は、1~3 ヶ月毎に PTH 値を測定する。

b 低 Ca 血症あるいは高 Ca 血症の際に CM, VDRA のいずれを用量調整するかは、添付文書を参考に、低 Ca 血症、高 Ca 血症の程度や PTH 値、薬剤の半減期などを考慮した上で症例毎に判断する。

**Practice Point 4.3.4** 肿大腺を有する場合、高齢者の場合、心血管石灰化を有する場合、骨折リスクを有する場合、血清 P 値が高値の場合は、より積極的にカルシミメティクスの使用・併用を考慮する（図 4.1）。

<解説>

活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスの選択をする上で、血清 Ca 値が管理目標値内である場合は、患者背景や各薬剤の薬理作用を勘案することとした。上述の通り、カル

シミメティクスは腫大腺を有する場合でも十分な PTH 低下効果が得られることが報告されている(59, 60). また, EVOLVE 試験では, シナカルセト塩酸塩が心血管リスクや骨折リスクを抑制する効果が 65 歳以上の高齢者において増強されることが報告されている(68-70). ADVANCE 試験ではシナカルセト塩酸塩が心血管石灰化の進展を抑える可能性が示され(71), VICTORY 試験でもエテルカルセチドが T50 に反映される石灰化ストレスを抑えたことが示されている(55). さらに近年のメタ解析においてカルシミメティクスは骨折リスクを抑制する効果が示されている一方(72), 活性型ビタミン D 製剤に関しては骨折リスクを抑制する効果は明らかではない(73,74). また, カルシミメティクスは活性型ビタミン D 製剤と異なり, 血清 P 値を低下させることも示されている(75). 以上の結果に基づき, 腫大腺, 65 歳以上の高齢者, 心血管石灰化, 骨折リスク, 高 P 血症などを有する場合は, より優先的にカルシミメティクスによる管理を考慮することとした. カルシミメティクスは FGF23 値を下げることも報告されているが(54, 55, 62-64, 76), CKD-MBD 管理における FGF23 の役割や特性は現時点では定まった見解がない.

#### 4.4 超音波検査に関する Practice Point

**Practice Point 4.4** 超音波検査は, 活性型ビタミン D 製剤に対する反応性やカルシミメティクスの必要量を予測する上で有用である.

<解説>

二次性副甲状腺機能亢進症が進展すると副甲状腺はびまん性過形成から結節性過形成へと移行する. 結節性過形成の存在は副甲状腺のサイズによって推定され, 推定体積 500 mm<sup>3</sup> 以上または長径 1 cm 以上の腫大腺を有する症例では活性型ビタミン D 製剤を中心とする内科的治療に抵抗性を示すことが知られている(56-58). 一方, カルシミメティクスは腫大腺が存在しても有効であることが示されているが(59, 60), 副甲状腺サイズが 200 mm<sup>3</sup> 以上の場合は高用量のカルシミメティクスを要することが報告されており(77), 副甲状腺サイズの計測はカルシミメティクスの必要量を予測する上でも有用と考えられる.

#### 4.5 副甲状腺摘出術 (PTX)

**Statement 4.5.1** 内科的治療に抵抗する重度の二次性副甲状腺機能亢進症の場合は, PTX を提案する.

【推奨の強さ : 2, エビデンスの強さ : B】

合意率 : 100% (16 / 16)

<解説>

重度の二次性副甲状腺機能亢進症において、PTX は PTH 値を劇的に低下させ、血清 Ca・P 値の低下、自覚症状の軽快(78-81)、および高回転型骨病変の改善(82, 83)をもたらすことが知られている。今回、PTX の効果を検証した RCT を検索したところ 1 報の論文が抽出されたが、腹膜透析患者を対象とする少数の検討であり、死亡や骨折をエンドポイントとしたものではなかった(84)。観察研究に広げて既存のメタ解析を検索すると、3 件の研究が抽出され、いずれも PTX が透析患者の死亡リスクの低下と関連することが示されていた(85-87)。また、ハンドサーチで検出した 1 件の観察研究では、PTX が骨折リスクの低下に関連することが報告されていた(12)。以上から、内科的治療に抵抗する重度の二次性副甲状腺機能亢進症では PTX の実施は妥当と考えられる。PTX に関するエビデンスは上述の通り、観察研究が中心となるが、生命予後との関連性は複数の研究で一貫して示されていることから「効果の推定値には中等度の確信がある」と考え、エビデンスの確実性は B と判断した。

PTX の適応基準としては、前版ガイドラインでは intact PTH 500 pg/mL 以上とされていたが(6)、近年ではさまざまなカルシミメティクスの登場・普及により、腫大腺を有し、従来は PTX の適応と考えられていたような症例でも PTH コントロールが可能となった(59, 60)。このような経緯から、今回の改訂ガイドラインでは PTX 適応基準として一律の PTH 値を設定しないこととした。

PTX とカルシミメティクスの比較に関しては、腹膜透析患者を対象とした RCT において、血管石灰化や左室肥大への影響は同等であった一方(84)、骨量はシナカルセト塩酸塩群と比較して PTX 群においてより大きく増加したことが示されている(26)。以上のデータから、骨強度の観点からは PTX の治療効果がシナカルセト塩酸塩を上回る可能性が示唆されるが、カルシミメティクスを用いた場合もより厳格な PTH 管理を行った場合は結果が異なる可能性があり、両者の優劣は明らかではない。腫大腺が存在し、カルシミメティクスや活性型ビタミン D 製剤を用いても PTH の管理が不十分な場合は、PTX の適応を検討すべきと考えられる(88)。

二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTX の術式には、亜全摘出術、全摘出後前腕筋肉内自家移植術、自家移植をしない全摘出術、腫大腺のみの切除がある。海外からの報告では、亜全摘出術と全摘出後前腕筋肉内自家移植術の手術成績に明らかな優劣はないことが示されている(89, 90)。また、自家移植をしない全摘術の有効性を示す報告もあるが(91)、その後に腎移植を受けた場合は難治性の低 Ca 血症をきたす可能性があるため、腎移植待機患者では本術式は避けるべきである(92)。わが国の透析患者は海外よりも生命予後が良好で腎移植の機会が限られていることから、頸部における再発リスクを考慮して全摘後自家移植術が好まれる傾向がある。副甲状腺機能亢進症に対する PTX 研究会による 2016 年の報告では、2004 年から 2013 年の登録症例全体の約 70% が全摘後自家移植術であった(61)。ただし、自家移植術の有無が患者予後に及ぼす影響は十分には検討されておらず、その選択に関してはいまだコンセンサスが得られていない。以上を踏まえ、PTX の術式選択は基本的に外科医の経験・判断に委ねるべきと考えられる。

**Practice Point 4.5.2** 内科的治療による PTH 値の管理が可能な場合でも、高 Ca 血症が是正困難な場合、高用量のカルシミメティクスを要する場合、長期予後が期待される場合は、PTX の適応を考慮する。

<解説>

内科的治療により PTH がコントロールできている状況でも、高 Ca 血症の是正が困難な場合は PTX の適応を考慮することは妥当と考えられる。医療経済の観点からは PTX はカルシミメティクスより優れることから(93)、高用量のカルシミメティクスを要する症例や、長期予後が期待され腫大腺を有する症例では、公的医療の立場からは PTX の適応を考慮すべきと考えられる。一方、わが国の医療保険制度では PTX を選択することによって医療費の自己負担額が減ることはないことから、患者個人の立場からはこのような状況下でのカルシミメティクスの継続は容認されると考えられる。

**Practice Point 4.5.3** 将来的に腎移植の可能性がある場合は、移植後の PTX を避けるため、PTX の適応をより前向きに検討する。

<解説>

将来的に腎移植を受ける可能性がある場合は、移植後の PTX を避けるために移植前の PTX がより積極的に検討される。これは、腎移植後はカルシミメティクスが保険適用外であること、カルシミメティクスが移植腎尿路結石のリスクになること(94, 95)、PTX 後には血清 Cr 値が上昇する(96, 97)、などの問題があるためである。

## 文献

1. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. Am J Kidney Dis 2016;67:559-66.
2. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. J Bone Miner Res 2013;28:1811-20.
3. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004;15:2208-18.
4. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2008;52:519-30.
5. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2013;17:221-8.
6. 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;45:301-56.

7. 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.
8. Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73:1345-54.
9. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66:2010-6.
10. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88:350-9.
11. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:2027-33.
12. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2401-7.
13. Fukagawa M, Kido R, Komaba H, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:979-87.
14. Goto S, Hamano T, Fujii H, et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet users. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39:637-47. Correction in: *Nephrol Dial Transplant* 2025; 40:1637.
15. Fernandez-Martin JL, Martinez-Camblor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1542-51.
16. Martín-Carro B, Navarro-González JF, Ortiz A, et al. Mineral and bone metabolism markers and mortality in diabetic patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38:2589-97.
17. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1948-55.
18. Lamina C, Kronenberg F, Stenvinkel P, et al. Association of changes in bone mineral parameters with mortality in haemodialysis patients: insights from the ARO cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35:478-87.
19. Goto S, Hamano T, Taniguchi M, et al. Patient characteristics modify the association between changes in mineral metabolism parameters and mortality in a nationwide hemodialysis cohort study. *Sci Rep* 2025; 15:8089.
20. Komaba H, Imaizumi T, Hamano T, et al. Lower parathyroid hormone levels are associated with reduced fracture risk in Japanese patients on hemodialysis. *Kidney Int Rep* 2024; 9:2956-69. Correction in: *Kidney Int Rep* 2025; 10:2495.
21. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70:1358-66.

22. Barrera-Baena P, Rodríguez-García M, Rodríguez-Rubio E, et al. Serum phosphate is associated with increased risk of bone fragility fractures in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2023;39:618-26.
23. Coco M, and Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115-21.
24. Danese MD, Kim J, Doan QV, et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.
25. Yamamoto S, Jørgensen HS, Zhao J, et al. Alkaline Phosphatase and Parathyroid Hormone Levels: International Variation and Associations With Clinical Outcomes in the DOPPS. *Kidney Int Rep* 2024;9:863-76.
26. Wang AY, Tang TK, Yau YY, et al. Impact of parathyroideectomy versus oral cinacalcet on bone mineral density in patients on peritoneal dialysis with advanced secondary hyperparathyroidism: the PROCEED pilot randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2024;83:456-66.e1.
27. Evenepoel P, Jørgensen HS, Komaba H, et al. Lower bone turnover and skeletal PTH responsiveness in Japanese compared to European patients on hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e4350-9.
28. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008;74:655-63.
29. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:345-51.
30. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1532-8.
31. J-DAVID Investigators. Effect of oral alfacalcidol on clinical outcomes in patients without secondary hyperparathyroidism receiving maintenance hemodialysis: the J-DAVID randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:2325-34.
32. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, et al. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3923-9.
33. John MR, Goodman WG, Gao P, et al. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: Implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4287-90.
34. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001;16:605-14.
35. Kritmetapak K, Losbanos LA, Hines JM, et al. Chemical characterization and quantification of circulating

- intact PTH and PTH fragments by high-resolution mass spectrometry in chronic renal failure. *Clin Chem* 2021;67:843-53.
36. Kazama JJ, Omori T, Ei I, et al. Circulating 1-84 PTH and large C-terminal PTH fragment levels in uremia. *Clin Exp Nephrol* 2003;7:144-9.
  37. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Direct in vitro evidence of extracellular Ca<sup>2+</sup>-induced amino-terminal truncation of human parathyroid hormone (1-84) by human parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5774-8.
  38. Kurajoh M, Inaba M, Yamada S, et al. Association of increased active PTH(1-84) fraction with decreased GFR and serum Ca in predialysis CRF patients: modulation by serum 25-OH-D. *Osteoporos Int* 2008;19:709-16.
  39. Kurajoh M, Inaba M, Okuno S, et al. Reduction of whole PTH/intact PTH ratio as a predictor of bone metabolism in cinacalcet treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2011;22:923-30.
  40. Koda R, Kazama JJ, Matsuo K, et al. Intact parathyroid hormone and whole parathyroid hormone assay results disagree in hemodialysis patients under cinacalcet hydrochloride therapy. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:710-7.
  41. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, et al. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem* 2003;49:2037-44.
  42. Arakawa T, D'Amour P, Rousseau L, et al. Overproduction and secretion of a novel amino-terminal form of parathyroid hormone from a severe type of parathyroid hyperplasia in uremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:525-31.
  43. Komaba H, Takeda Y, Abe T, et al. Spontaneous remission of severe hyperparathyroidism with normalization of the reversed whole PTH/intact PTH ratio in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1760-2.
  44. Rubin MR, Silverberg SJ, D'Amour P, et al. An N-terminal molecular form of parathyroid hormone (PTH) distinct from hPTH(1-84) is overproduced in parathyroid carcinoma. *Clin Chem* 2007;53:1470-6.
  45. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001;60:1460-8.
  46. Coen G, Bonucci E, Ballanti P, et al. PTH 1-84 and PTH "7-84" in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40:348-54.
  47. Salusky IB, Goodman WG, Kuizon BD, et al. Similar predictive value of bone turnover using first- and second-generation immunometric PTH assays in pediatric patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003;63:1801-8.
  48. Reichel H, Esser A, Roth HJ, et al. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal

- bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:759-68.
49. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1650-8.
  50. Farre-Segura J, Le Goff C, Lukas P, et al. Validation of an LC-MS/MS method using solid-phase extraction for the quantification of 1-84 parathyroid hormone: Toward a candidate reference measurement procedure. *Clin Chem* 2022;68:1399-409.
  51. Cavalier E, Farré-Segura J, Lukas P, et al. Unveiling a new era with liquid chromatography coupled with mass spectrometry to enhance parathyroid hormone measurement in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105:338-46.
  52. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006;70:345-50.
  53. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, et al. A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1031-40.
  54. Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, et al. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis. *Circ Res* 2021;128:1616-25.
  55. Shoji T, Nakatani S, Kabata D, et al. Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:599-612.
  56. Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, et al. Presence of sonographically detectable parathyroid glands can predict resistance to oral pulsed-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2000;35:465-8.
  57. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2613-21.
  58. Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, et al. Is the volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 2006;10:198-204.
  59. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2305-14.
  60. Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M, et al. Two years of cinacalcet hydrochloride treatment decreased parathyroid gland volume and serum parathyroid hormone level in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2015;19:367-77.
  61. Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, et al. Evaluation of parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial* 2016;20:6-11.

62. Fukagawa M, Shimazaki R, and Akizawa T. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2018;94:818-25.
63. Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, et al. 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.
64. Shigematsu T, Koiwa F, Isaka Y, et al. Efficacy and safety of upacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A randomized placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1300-9.
65. Itano Y, Kato S, Tsuboi M, et al. A Prospective, randomized clinical trial of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (the DUET Trial). *Kidney Int Rep* 2020;5:2168-77.
66. Floege J, Tsirsonis K, Iles J, et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int* 2018;93:1475-82.
67. Goodman WG, Ward DT, Martin KJ, et al. Activation of the calcium receptor by calcimimetic agents is preserved despite modest attenuating effects of hyperphosphatemia. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:201-12.
68. EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.
69. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466-75.
70. Parfrey PS, Drueke TB, Block GA, et al. The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: The EVAluation Of cinacalcet HCl therapy to Lower cardioVascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:791-9.
71. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327-39.
72. Wakamatsu T, Yamamoto S, Matsuo K, et al. Effectiveness of calcimimetics on fractures in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: Meta-analysis of randomized trials. *J Bone Miner Metab* 2024;42:316-25.
73. Komaba H, Zhao J, Karaboyas A, et al. Active vitamin D use and fractures in hemodialysis patients: Results from the international DOPPS. *J Bone Miner Res* 2023;38:1577-85.
74. Yeung WG, Palmer SC, Strippoli GFM, et al. Vitamin D therapy in adults with CKD: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2023;82:543-58.
75. Nakai K, Kono K, Yamada S, et al. Calcimimetics treatment strategy for serum calcium and phosphate management in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: A systematic review

and meta-analysis of randomized studies. *Ther Apher Dial* 2024;28:557-71.

76. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, et al. Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:784-90.
77. Tokumoto M, Tokunaga S, Asada S, et al. Predictive factors requiring high-dose evocalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *PLoS One* 2022;17:e0279078.
78. Punch JD, Thompson NW, Merion RM, et al. Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal transplant patients. A 25-year single-center experience. *Arch Surg* 1995;130:538-43.
79. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, et al. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;33:304-11.
80. Chou FF, Ho JC, Huang SC, et al. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000;190:65-70.
81. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):S168-71.
82. Charhon SA, Berland YF, Olmer MJ, et al. Effects of parathyroidectomy on bone formation and mineralization in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1985;27:426-35.
83. Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HE, et al. Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2003;42:729-38.
84. Wang AY, Lo WK, Cheung SC, et al. Parathyroidectomy versus oral cinacalcet on cardiovascular parameters in peritoneal dialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism (PROCEED): a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:1823-35.
85. Chen L, Wang K, Yu S, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2016;38:1050-8.
86. Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, et al. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0187025.
87. Song Z, Wu C, Wang R, et al. The effects of parathyroidectomy vs medical treatments for secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis: A meta-analysis. *Endocr Pract* 2024;30:569-76.
88. Okada M, Tominaga Y, Ichimori T, et al. Surgical outcomes of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism resistant to calcimimetic treatment: A retrospective single-center cohort study. *Ther Apher Dial* 2021;25:188-96.
89. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1008-17.
90. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, et al. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery* 2006;139:174-80.

91. Iwamoto N, Sato N, Nishida M, et al. Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol* 2012;25:755-63.
92. Dream S, Kuo LE, Kuo JH, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Secondary and Tertiary Renal Hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2022;276:e141-76.
93. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012;60:262-71.
94. Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwöger E, et al. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:919-24.
95. Seager CM, Srinivas TR, Flechner SM, et al. Development of nephrolithiasis in a renal transplant patient during treatment with cinacalcet. *Ann Transplant* 2013;18:31-5.
96. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:584-91.
97. Parikh S, Nagaraja H, Agarwal A, et al. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy on allograft function. *Clin Transplant* 2013;27:397-402.

## 第5章 骨代謝の評価と管理

5.1 透析・保存期 CKD 患者における骨折リスクの評価として、骨密度検査や骨代謝マークの測定は有用か？

**Statement 5.1.1** 透析・保存期 CKD 患者の骨折リスク評価として、DXA 法\*を用いた骨密度検査を施行することを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

**Statement 5.1.2** 透析患者の骨折リスク評価として、血清 ALP 値を用いることを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

補足 \* DXA 法 : Dual-energy X-ray absorptiometry

5.2 透析患者の骨折リスクを軽減するために、どのようにして PTH を管理すれば良いか？

**Statement 5.2.1** 透析患者の骨折リスクを軽減するために、PTH を低く保つことを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

付記：より低い PTH 管理が骨折リスクを抑制するかどうかは今後さらなる介入研究などの検証的研究が必要である。

**Statement 5.2.2** 二次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者において、骨折リスクを軽減するため、カルシミメティクスの投与を推奨する。

【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：A】

**Statement 5.2.3** 内科的治療抵抗性の二次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者において、骨折リスクを軽減するための手段として PTX を提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

5.3 透析期、保存期 CKD 患者における骨折リスクへの介入

**Practice Point 5.3a** 透析患者における骨折リスクの評価として、脆弱性骨折の有無、DXA 検査、ALP 値を参考にする。保存期 CKD 患者における骨折リスクの評価として、脆弱性骨折の有無、DXA 検査を参考にする。

**Practice Point 5.3b** 骨折リスクへの介入として、まず運動、転倒防止、栄養状態の改善、禁煙を指導する。

- Practice Point 5.3c** 透析患者に対する骨折リスクへの介入として、カルシミメティクスを優先的に用いて、PTH をできるだけ低く管理することが重要である。
- Practice Point 5.3d** 透析・保存期 CKD 患者へ骨粗鬆症治療薬を投与する際には、定期的な Ca 値のモニタリングや適切な Ca 値管理が重要である。特にデノスマブ投与時の重篤な低 Ca 血症には注意が必要である。

## 5.1 透析・保存期 CKD 患者における骨折リスクの評価として、骨密度検査や骨代謝マーカーの測定は有用か？

### 【背景】

CKD-MBD による骨異常により骨折のリスクが増大する。骨折は透析・保存期 CKD・透析患者の ADL・QOL を低下させるだけでなく生命予後にも影響する。そのため、骨折リスクを検査で定期的に評価し、適切に治療することが重要である。この CQ では、透析・保存期 CKD 患者における骨折リスク評価として骨密度検査と骨代謝マーカー測定の有用性について検討した。

**Statement 5.1.1** 透析・保存期 CKD 患者の骨折リスク評価として、DXA 法\*を用いた骨密度検査を施行することを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：D】

合意率：100% (17 / 17)

補足 \* DXA 法：Dual-energy X-ray absorptiometry

### <解説>

CKD 患者、特に透析患者では骨折の頻度が高い。その原因として CKD-MBD の他、骨粗鬆症や透析アミロイドーシスなどが複合的に関連していると考える。そのため、CKD 患者、透析患者の骨強度を定期的にモニターする必要がある。

DXA による骨密度の測定は骨粗鬆症の診断に有用であり、透析・保存期 CKD 患者の骨折リスクも予測できる可能性が考えられる。透析・保存期 CKD 患者の骨密度と骨折の関連を調べたところ、縦断研究は、保存期 CKD 6 編(1-6)、透析患者 2 編(7, 8)のみであった。それらの論文では骨密度測定部位が橈骨、腰椎、大腿骨（Total, 頸部など）など、そして骨折の種類は大腿骨骨折、椎体骨折、あらゆる骨折などと一定せず、メタ解析を行うことが不適当と判断した。

Iimori らは日本の血液透析患者 485 名の骨密度と骨折の関連について縦断研究で調査した。総大腿骨（頸部、転子部、転子間部もしくは骨幹部からなる）、腰椎、橈骨遠位部 1/3

の骨密度はあらゆる骨折と関連した(8). また血液透析、腹膜透析、腎移植を行っている英国 CKD 患者の大腿骨頸部の骨密度は大腿骨骨折とあらゆる骨折の発症と関連した(7). 保存期 CKD では大腿骨頸部骨密度と骨粗鬆症に関する骨折と関連した( $eGFR \geq 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  ( $N=7,355$ ) ; HR 3.41 [95%CI : 2.79～4.18],  $eGFR 30 \sim 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  ( $N=2,154$ ) ; HR 2.85 [95%CI : 2.20～3.69],  $eGFR < 30 \text{ mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  ( $N=590$ ) ; HR 2.48 [95%CI : 1.62～3.78]) (1).

以上から、骨密度は透析・保存期 CKD 患者の骨折と関連する報告が多数であったため、本 CQ では「透析・保存期 CKD 患者の骨折リスク評価として、DXA 法を用いた骨密度検査を施行することを提案する」【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】とした。脆弱性骨折がない場合は YAM (young adult mean: 若年成人平均値) の 70%未満で治療介入の一つの基準となる (Practice Point 5.3).

その他、単純 X 線は骨粗鬆症でみられる椎体の変化、透析アミロイドーシスでみられる骨囊胞、破壊性脊椎関節症などの形態学的変化を観察することも重要である。また X 線吸収測定法による中手骨の骨密度は血液透析患者の骨折と関連することが本邦から報告されている(9)。海綿骨構造指標は腰椎画像の画素濃度をテクスチャーアンalysisして算出される指標で骨質を画像的に評価でき、それは血液透析患者の骨折と関連することが報告されている(10)。

**Statement 5.1.2** 透析患者の骨折リスク評価として、血清 ALP 値を用いることを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

合意率：100% (17 / 17)

<解説>

骨代謝マーカーは透析・保存期 CKD 患者の骨折リスクの予測に有用である可能性がある。骨生検を行った CKD ステージ G4～G5D・腎移植患者 199 例のうち骨組織上、骨形成速度が亢進した 57 例の血清 PTH は基準値上限の 6.2 倍であり、ALP, bone specific alkaline phosphatase (BAP), tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b (TRACP-5b), そして procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP) は基準値より高い傾向にあった(11)。また血清 P1NP と TRACP-5b の組み合わせが最も骨組織上高骨回転を予測でき、低骨回転は BAP と TRACP-5b の組み合わせが最も関連が強く現れた(11)。以上から骨代謝マーカーは透析・保存期 CKD 患者の骨代謝を反映すると考えられる。

透析・保存期 CKD 患者の骨代謝マーカーと骨折の関連を調べたところ、縦断研究は、透析患者の ALP と BAP がそれぞれ 7 編(12-18)と 3 編(8, 14, 19)のみであった。また ALP と BAP について保存期 CKD では報告がなく、また P1NP と TRACP-5b については透析・保

存期 CKD 患者とも報告がなかった。

ALP は骨由来のアイソザイムを含み日常診療で測定しやすいため、よい骨代謝マーカーの一つとなる可能性がある。日本透析医学会のデータで血液透析患者 185,277 名の大腿骨近位部骨折の発症と ALP(日本臨床化学会法), intactPTH との関連が調査され(12), 高 ALP 血症は大腿骨頸部骨折との関連が示され、それは PTH 値による影響を大きく受けなかった。DOPPS 研究では基準値上限で標準化した血清 ALP 値を用いて血液透析患者のあらゆる骨折と大腿骨骨折との関連を調査したところ、ALP 高値になると骨折のハザード比が増加し、それは PTH と骨折の関連よりも明確に示された(18)。この結果から、透析患者で ALP 高値は骨折リスクの増大と関連する可能性が示唆される。ALP は肝胆道系疾患や炎症性疾患でも増加することから高値を示した際は骨代謝異常だけでなく、ほかの全身的合併症についても検索を行う。国際臨床化学連合の基準測定操作法による血清 ALP と骨折の関連は本邦でまだ報告がない。ALP のみでは病態の判断が難しいこともあり、その際は BAP を測定する。BAP は骨由来の ALP アイソザイムである。血清 BAP が高値であるとあらゆる骨折と関連し、その関連は PTH よりも大きい可能性がある(8, 18)。BAP は総 ALP と比較して、より直接的に骨代謝との関連が示されると考えるが、まだ臨床試験の報告が少ないと、診療で頻回の測定が難しいことが問題点としてあげられる。

以上から、本 CQ では、これまでの縦断研究の規模・質と臨床的有用性を総合して、ALP を取り上げ、「透析患者の骨折リスク評価として、血清 ALP 値を用いることを提案する」【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】とした。

## 5.2 透析患者の骨折リスクを軽減するために、どのようにして PTH を管理すれば良いか？

### 【背景】

骨折リスクは臨床概念であり、骨の量的要因、質的要因、および骨外の要因がここに寄与して、その総合的な帰結として示される指標である。PTH を管理するという同一の目的に使われる治療デバイスも、それぞれが同時にこれらの要因に独自の影響を与える可能性があるため、骨折リスクに対する影響はデバイスごとに評価しなければならない。また、骨代謝回転など副甲状腺機能異常に伴う病態生理状況は骨折リスクに寄与する多数の要因の一つである。

**Statement 5.2.1** 透析患者の骨折リスクを軽減するために、PTH を低く保つことを提案する。

【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

合意率：100% (17 / 17)

付記：より低い PTH 管理が骨折リスクを抑制するかどうかは今後さらなる介入研究などの検証的研究が必要である。

<解説>

第4章「血液透析患者における PTH 値の管理」に記載の通り、異なる PTH 目標値が骨折のリスクに及ぼす影響を比較した RCT は抽出されなかった。JRDR の観察研究では、PTH 値の上昇は骨折のリスク上昇と関連し(20)、その傾向は DOPPS 研究でも同様であった(18)。この傾向はすべての先行研究と一致しない(21-24)が、JRDR の解析(20)がわが国の最新のデータであることを重視した。その結果、「透析患者の骨折リスクを軽減するために、PTH を低く保つことを提案する」【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】とした。透析患者の骨折リスクを軽減するために PTH を低く保つことは重要であるが、その他、骨折リスクの評価、生活習慣への介入、あるいは骨粗鬆症治療薬の使用など総合的なアプローチが求められる (Practice Point 5.3 参照)。しかしながら、JRDR 研究は観察研究であり、より低い PTH 値と骨折リスクの低下に因果関係があることを示すものではない。より低い PTH 管理が骨折リスクを抑制するかどうかは、今後さらなる検証的研究が必要である。今回の目標範囲の妥当性を検証し、より適切な管理目標を示すためには、異なる PTH 目標値が死亡や骨折に及ぼす影響を比較する RCT の実施が必要で、今後の重要な課題である。

**Statement 5.2.2** 二次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者において、骨折リスクを軽減するため、カルシミメティクスの投与を推奨する。

【推奨の強さ：1、エビデンスの強さ：A】

合意率：100% (14 / 14)

<解説>

治療介入を要するレベルの二次性副甲状腺機能亢進症を合併した透析患者を対象としている。これらの患者に対するカルシミメティクス治療による介入は骨折を有意に減らした(25-31)。カルシミメティクスを投与した 7 編の RCT をメタ解析したところ、全骨折の発症リスクを有意に低下させることができた (リスク比 0.50 [95%CI : 0.29~0.88]) (32)。カルシミメティクスの種類による効果の差は判明していない。ランダム比較試験を集めた

メタアナリシスによる解析結果であるため「二次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者において、骨折リスクを軽減するため、カルシミメティクスの投与を推奨する」【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：A】とした。一方、透析患者を対象としたビタミンD受容体作用薬（VDRA）による治療は骨折リスクの低さと関連しなかった(33-35)。ただし、これらは必ずしもPTHを管理する目的で使用されたVDRAではなかったため、このCQに対する有効な回答にはなっていない。VDRAは薬理効果が多岐にわたり、その特性は薬剤の種類によって大きく異なるため、メタアナリシスの結果をもってすべての薬物を評価することは危険である。

**Statement 5.2.3** 内科的治療抵抗性の二次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者において、骨折リスクを軽減するための手段としてPTXを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

合意率：100%（17 / 17）

#### <解説>

内科治療に抵抗する重度の二次性副甲状腺機能亢進症を合併する透析患者を対象としている。この狭い対象に対しては副甲状腺摘出術を施行すると骨折リスクが軽減される可能性がある。この目的で好適な術式は確立されていない。システムティック・レビューの結果、透析患者とPTXの関連を調査したRCTではなく、観察研究2編が検出された(36, 37)。観察研究ではPTXと少ない骨折との関連が示されていた。そのため、本ステートメントの【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】に留まった。なお、カルシミメティクスを対象とした比較試験では、副甲状腺摘出術がカルシミメティクスに対して骨折リスクの軽減という点で有利であるとされた報告はない(38, 39)。

### 5.3 透析期、保存期CKD患者における骨折リスクへの介入

**Practice Point 5.3a** 透析患者における骨折リスクの評価として、脆弱性骨折の有無、DXA検査、ALP値を参考にする。保存期CKD患者における骨折リスクの評価として、脆弱性骨折の有無、DXA検査を参考にする。

**Practice Point 5.3b** 骨折リスクへの介入として、まず運動、転倒防止、栄養状態の改善、禁煙を指導する。

**Practice Point 5.3c** 透析患者に対する骨折リスクへの介入として、カルシミメティクスを優先的に用いて、PTHをできるだけ低く管理することが重要である。

**Practice Point 5.3d** 透析・保存期CKD患者へ骨粗鬆症治療薬を投与する際には、定期

的な Ca 値のモニタリングや適切な Ca 値管理が重要である。特にデノスマブ投与時の重篤な低 Ca 血症には注意が必要である。

<解説>

CKD 患者における骨折リスクへの介入を考慮する際、わが国の『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版』(以下、骨粗鬆症ガイドライン) (40)を参考にした。透析患者における骨折リスクへの介入を示す(図 5.1)。脆弱性骨折がある場合、脆弱性骨折がない場合でも DXA 検査などにおける骨密度が YAM の 70%未満である場合、さらに透析患者においては血清 ALP 値正常上限を超える場合も骨折リスクが上昇することが報告されており(13)、このような場合、積極的な骨折リスクへの介入が必要と考えられる。

骨折リスクを軽減するため、まずは腎機能正常者と同様に、運動、転倒防止、栄養状態の改善、禁煙など生活習慣への介入が基本となる。まず運動による転倒防止については、17 報の RCT を統合したメタ解析において、運動介入が約 10%程度転倒リスクを軽減することが報告されている(41)。また運動自体が転倒防止のみならず、骨密度上昇や骨折予防にも寄与することが多くのシステムティック・レビューで証明されている(42-45)。その他、天然型あるいは活性型ビタミン D 製剤投与が転倒を予防することが報告されている(46)が、CKD 患者では有意な報告はない。栄養に関しては、まずは体重減少に注意が必要である。体重減少はサルコペニアやフレイルを誘発し、特に臥床状態時間が長い透析患者においては転倒リスクの上昇につながる。また Ca 摂取については骨粗鬆症ガイドライン(40)においてその有効性は低いとされており、CKD 患者においては高 Ca 血症のリスクや血管石灰化の観点からも安易な Ca 摂取や Ca 製剤の投与は避けるべきである。喫煙は全骨折および骨粗鬆症性骨折リスクを 1.2~1.5 倍上昇させる(47-50)。喫煙はまた骨密度低下の原因になることが報告されており(51)、その機序として骨形成を抑制する作用があることが想定されている(52)。

## Practice point : 透析患者における骨折リスクへの介入

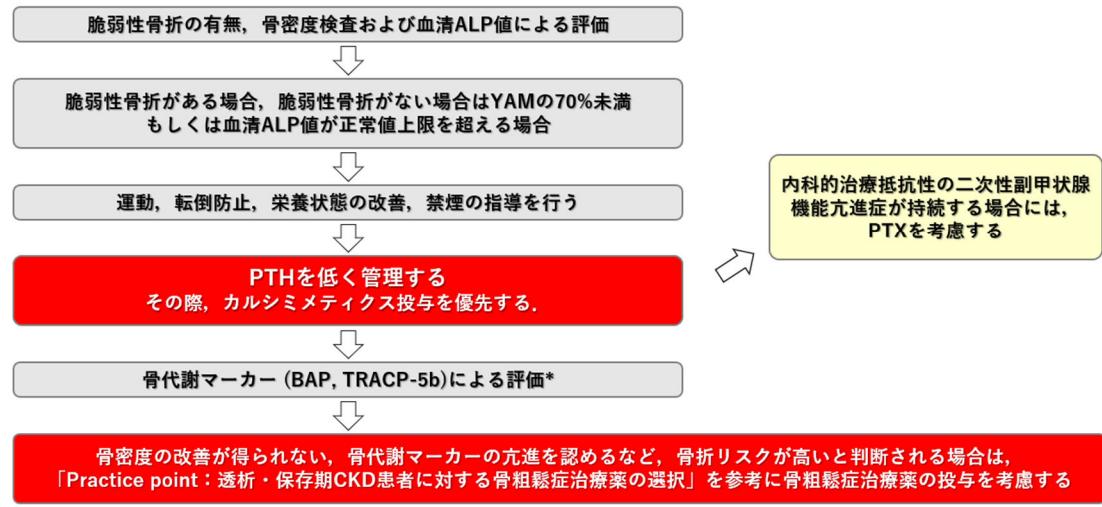


図 5.1 透析患者における骨折リスクへの介入

今回のガイドライン改訂に伴い、日本透析医学会の統計調査データを用いて、透析患者における CKD-MBD 関連マーカー (PTH, Ca, P) と骨折による入院イベント (全骨折、大腿骨近位部骨折、椎体骨折) の関係が調査された(20)。その結果、ベースラインの PTH 値が低いほど、また 1 年間の観察で PTH が低下するほど大腿骨近位部骨折の発症リスクが低くなることが示され、椎体骨折では PTH と明らかな相関がみられなかった。以上のことから、透析患者における骨折リスクへの対策として、まずは「できるだけ PTH を低く管理する」ことが重要と考えられる。透析患者の PTH を管理する手段として、主に VDRA とカルシミメティクスがあげられるが、これらの投与と骨折発症リスクについても、今回のガイドライン改訂に伴ってメタ解析が行われた。二次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者を対象とした RCT を統合したメタ解析において、VDRA (3 編の報告) では有意な相関はみられなかったものの、カルシミメティクス投与 (7 編) が全骨折の発症リスクを有意に低下させることが示された(32)。以上より、透析患者における骨折リスクを軽減するために「カルシミメティクスを優先的に用いて、PTH をできるだけ低く管理する」ことを提案する。また観察研究による報告であるものの、PTX が骨折リスクを低下させる(53, 54)ことから、内科的治療抵抗性の二次性副甲状腺機能亢進症が持続する場合には、骨折リスクを軽減するために PTX を考慮することが重要である。

骨代謝マーカーの測定は、骨粗鬆症の病態の評価、治療薬の選択、治療効果の判定などに用いる。CKD 患者においては腎機能に影響されないマーカーを選択することが重要である。骨形成マーカーとして ALP 以外にも BAP(55)が、骨吸収マーカーとして TRACP-5b(56)が腎機能低下の影響を受けないとされている。PTH を低く管理した上でも、これら骨代謝

マーカーの異常がみられる場合には、「Practice Point：透析・保存期 CKD 患者（CKD ステージ G3b 以降）に対する骨粗鬆症治療薬の選択」（表 5.1）を踏まえた上で、骨粗鬆症治療薬の安全な投与を考慮する。

Practice point：透析・保存期 CKD 患者（CKD ステージ G3b 以降）に対する骨粗鬆症治療薬の選択

| 薬剤名                      | 添付文書上の<br>使用制限<br>(G3b-5D) | CKD患者への投与における注意点 |               |             |            |     |     |               | その他  |
|--------------------------|----------------------------|------------------|---------------|-------------|------------|-----|-----|---------------|--|
|                          |                            | 低Ca血症<br>のリスク    | 高Ca血症<br>のリスク | 骨密度<br>上界効果 | 骨折予防効果     |     |     |               |  |
|                          |                            |                  |               |             | 大腿骨<br>近位部 | 椎体  | 非椎体 | いずれか<br>(Any) |  |
| アルファカルシドール<br>カルシトリオール   | 制限なし<br>(以下なし)             | ■                | ■             | CKD/HD      | —          | —   | —   | —             | 保存期において、高Ca血症に伴う腎機能増悪に注意する。<br>透析期において、Ca×P値の上界、血管石灰化の促進に注意する。 |
| エルデカルシトール                | 慎重投与                       | ■                | ■             | —           | —          | —   | —   | —             |  |
| メナテレノン(VK <sub>2</sub> ) | なし                         | ■                | ■             | —           | —          | —   | —   | —             | ワーファリンと拮抗作用がある（併用禁忌）   |
| エルカトニン                   | なし                         | ■                | ■             | —           | —          | —   | —   | —             | ビスフォスホネートとの併用で低Ca血症の可能性がある                                     |
| エチドロネート                  | G4以降禁忌                     | ■                | ■             | —           | —          | —   | —   | —             | 腎排泄型薬剤であることから、腎機能正常者より、低Ca血症や頸骨壊死/非定型大腿骨骨折の発症や腎機能低下に、より注意を要する。 |
| アレンドロネート                 | 慎重投与                       | ■                | ■             | CKD         | —          | —   | —   | —             |  |
| リセドロネート                  | G4以降禁忌                     | ■                | ■             | CKD         | —          | CKD | —   | —             |  |
| ミノドロネート                  | 慎重投与                       | ■                | ■             | —           | —          | —   | —   | —             |  |
| イバンドロネート                 | 慎重投与                       | ■                | ■             | —           | —          | —   | —   | —             |  |
| ラロキシフェン                  | なし                         | ■                | ■             | CKD/HD      | —          | CKD | —   | —             | 臥床時間が長い血液透析患者において、静脈血栓塞栓症に注意する。                                |
| テリバラチド                   | なし                         | ■                | ■             | —           | —          | —   | —   | —             | 高Ca血症、低Ca血症いずれの可能性もあり、注意を要する。                                  |
| アバロバラチド                  | なし                         | ■                | ■             | —           | —          | —   | —   | —             | 投与後の一過性血圧低下に注意する。  |
| デノスマブ                    | 慎重投与                       | ■                | ■             | CKD         | —          | CKD | *HD | *HD           | CKD患者では重篤な低Ca血症のおそれがあり、投与開始前後に定期的かつ適切なCa値の管理が必要である。            |
| ロモソズマブ                   | 慎重投与                       | ■                | ■             | CKD         | —          | CKD | —   | —             | 海外臨床試験において心血管病リスクが指摘されており注意を要する。                               |

■ リスクが高く十分な注意が必要である
■ リスクはそれほど高くないが注意する
■ 可能性は低い

CKD 保存期 CKD 患者 (G3b 以降)におけるランダム化比較対照試験 (RCT) の報告あり
HD 血液透析患者における RCT の報告あり

\*観察研究 (target trial emulation)

表 5.1 透析・保存期 CKD 患者に対する骨粗鬆症治療薬の選択

保存期 CKD 患者については、二次性副甲状腺機能亢進症に対するカルシミメティクスの適応がないこと、VDRA は腎機能増悪の可能性があり十分な投与が難しいなどの理由から、保存期では PTH を低く管理することは事実上困難であると考えられる（図 5.2）。グローバルガイドラインである KDIGO の CKD-MBD ガイドライン(57)では、CKD ステージ G1～G2 においては一般健常人に準じた骨粗鬆症治療薬の投与を推奨している【グレード 1A】が、G3a～G3b では PTH を正常範囲内に保つこと【グレード 2B】、G4～G5 に至っては報告が少なく、明らかな有益性は示されていないという表現にとどめられている。以上の点を考慮し本ガイドラインでは、CKD ステージ G3a までは骨粗鬆症ガイドライン(40)に準ずるとし、G3b 以降については「Practice Point：透析・保存期 CKD 患者（CKD ステージ G3b 以降）に対する骨粗鬆症治療薬の選択」（表 5.1）を踏まえた上で、その投与を考慮する。

## Practice point : 保存期CKD患者 (CKDステージG3b以降)における骨折リスクへの介入

\* CKDステージG1-3aでは、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版」に準ずる。

脆弱性骨折の有無および骨密度検査による評価



脆弱性骨折がある場合、  
もしくは脆弱性骨折がない場合はYAMの70%未満



運動、転倒防止、栄養状態の改善、禁煙の指導を行う



骨代謝マーカー (BAP, TRACP-5b)による評価\*



「Practice point : 透析・保存期CKD患者に対する骨粗鬆症治療薬の選択」を参考に  
骨粗鬆症治療薬の投与を考慮する

\* 骨代謝マーカーは病態の評価、治療薬の選択、治療効果判定などに用いる

図 5.2 保存期 CKD 患者における骨折リスクへの介入

CKD 患者に骨粗鬆症治療薬を投与する際には、メナテトレノン（ビタミン K2）を除くすべての骨粗鬆症治療薬において、血清 Ca 値の変動に注意が必要である（表 5.1）。特にデノスマブを CKD 患者に投与する際には、hungry bone による重篤な低 Ca 血症のリスクがある（58）ため、投与開始前後の定期的な血清 Ca 値のモニタリングおよび Ca 製剤や VDRA を用いた適切な血清 Ca 値の管理が重要となる。FDA は医療安全情報としてデノスマブ投与による透析患者の重篤な低 Ca 血症は入院、死亡を含めた重篤な合併症を引き起こすリスクが大きいことを公表した（59）。また進行した CKD 患者、特に透析患者にデノスマブを使用するとビスホスホネートと比較して緊急治療を要する低 Ca 血症の発症が多かったことが観察研究で報告された（60）。CKD 患者に対する VDRA 投与も注意が必要である。保存期 CKD 患者ではしばしば高 Ca 血症による腎機能の増悪、透析患者では血管石灰化のリスクを伴うため、定期的に血清 Ca 値をモニターすることを提案する。ビスホスホネート製剤は概ね腎排泄型薬剤であることから、蓄積性の可能性から腎機能正常者よりは低 Ca 血症や顎骨壊死や非定型大腿骨骨折の発症に注意が必要である。また CKD ステージ 3b 以上に対するビスホスホネート製剤の使用は腎機能低下の促進と関連することが報告されており（61），使用時は慎重な腎機能の経過観察が必要である。

CKD 患者に対する骨粗鬆症治療薬の骨密度上昇効果や骨折予防リスクをみた報告は限られている。骨密度上昇効果については、観察研究にてアルファカルシドール（62, 63）、カルシトリオール（64）、アレンドロネート（65）、テリパラチド（66）、RCT のサブグループ解析として腎機能別にみた報告にてアレンドロネート（67）、リセドロネート（68）、アバロパラチド（69）、デノスマブ（70, 71）、ロモソズマブ（72）の有用性が報告されている。骨密度上昇効果をみた RCT はラロキシフェンで 2 編（保存期 1 編（73）、透析期 1 編（74））が報告されて

いる。Hernández ら(74)は 50 名の閉経後骨粗鬆症を伴う血液透析患者を対象としたプラセボ対照二重盲検 RCT を施行し、1 年間の観察でラロキシフェン投与群において有意に腰椎骨密度が上昇したことを報告した。CKD 患者における骨粗鬆症治療薬の骨折予防効果についてはさらに報告数が限られており、リセドロネートを用いたプール解析にて椎体骨折リスクが有意に低下すること(75)、ロモソズマブの RCT である FRAME および ARCH study の事後解析で椎体骨折リスクを有意に低下すること(72)、デノスマブの RCT である FREEDOM study の事後解析で椎体骨折リスクを有意に低下させること(70)が報告されているのみである。日本人透析患者のデノスマブの有効性について、電子レセプトデータを用いた観察研究 (target trial emulation) が報告された (76)。生化学データ、骨塩量のデータのない中での傾向スコアマッチングであり、結果の解釈には注意を要するが、デノスマブは経口ビスホスホネートと比較してあらゆる骨折と非椎体骨折のリスクを低減させた。一方で、デノスマブによる心血管疾患リスクの増大傾向も示され (76)、デノスマブの使用は深刻な低 Ca 血症の発症リスクも含め、症例毎に慎重に検討する必要がある。また、血液透析患者にデノスマブを使用すると大腿骨の骨密度が増加したが、中止後に骨密度が高度に低下した事例も報告されており(77)、治療薬終了後の慎重な経過観察が必要であり、症例によっては骨粗鬆症治療の継続を検討する。

透析・保存期 CKD 患者（ステージ G3b 以降）における骨折リスクへの介入について、エビデンスが限られている中で、骨粗鬆症治療薬を含めた治療へのアプローチを Practice Point で示した。CKD 患者に対する骨粗鬆症治療薬の投与が骨折リスクを抑制するエビデンスは十分とは言えないが、少なくとも骨密度低下を抑制する手段としてその投与を考慮することを提案する。本ガイドラインが腎臓や透析専門医に限らず、骨代謝疾患・骨粗鬆症の診療に関わるすべての分野の医療従事者の参考となり、CKD 患者に対する適切な骨対策、治療が提供されることを期待する。

## 文献

- Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;95:447-54.
- Prasad B, Ferguson T, Tangri N, et al. Association of bone mineral density with fractures across the spectrum of chronic kidney disease: the Regina CKD-MBD Study. *Can J Kidney Health Dis* 2019;6:2054358119870539.
- Gomez-Islas VE, Garcia-Fong KR, Aguilar-Fuentes RE, et al. Evaluation of bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease. *Bone Rep* 2020;13:100298.
- Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:646-53.

5. Yenck RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1130-6.
6. Malmgren L, McGuigan FE, Christensson A, et al. Kidney function and its association to imminent, short- and long-term fracture risk-a longitudinal study in older women. *Osteoporos Int* 2020;31:97-107.
7. Jaques DA, Henderson S, and Davenport A. Association between bone mineral density at different anatomical sites and both mortality and fracture risk in patients receiving renal replacement therapy: a longitudinal study. *Clin Kidney J* 2022;15:1188-95.
8. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:345-51.
9. Nakagawa Y, Komaba H, Hamano N, et al. Metacarpal bone mineral density by radiographic absorptiometry predicts fracture risk in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 2020;98:970-8.
10. Naylor KL, Prior J, Garg AX, et al. Trabecular bone score and incident fragility fracture risk in adults with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2032-40.
11. Jørgensen HS, Behets G, Viaene L, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive bone turnover markers in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2022;79:667-76.e1.
12. Maruyama Y, Nakashima A, Abe M, et al. Higher serum alkaline phosphatase is a risk factor of death and fracture: a nationwide cohort study of Japanese patients on dialysis. *Kidney360* 2025;6:400-11.
13. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008;74:655-63.
14. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, et al. Pro-inflammatory cytokines and bone fractures in CKD patients. An exploratory single centre study. *BMC Nephrol* 2012;13:134.
15. Yoshida M, Nakashima A, Doi S, et al. Lower Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) is associated with higher risk of fractures in patients undergoing hemodialysis. *Nutrients* 2021;13:2847.
16. Li C, Chen XM, Li Y, et al. Factors and outcome of renal osteodystrophy-associated initial fragility fracture in end-stage renal disease patients. *Kidney Dis* 2019;5:118-25.
17. Xie L, Hu X, Li W, et al. A retrospective study of end-stage kidney disease patients on maintenance hemodialysis with renal osteodystrophy-associated fragility fractures. *BMC Nephrol* 2021;22:23.
18. Yamamoto S, Jørgensen S, Zhao J, et al. Alkaline phosphatase and parathyroid hormone levels: International variation and associations with clinical outcomes in the DOPPS. *Kidney Int Rep* 2024;9:863-76.
19. Matias PJ, Laranjinha I, Azevedo A, et al. Bone fracture risk factors in prevalent hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2020;38:205-12.
20. Komaba H, Imaizumi T, Hamano T, et al. Lower parathyroid hormone levels are associated with reduced fracture risk in Japanese patients on hemodialysis. *Kidney Int Rep* 2024;9:2956-69. Correction in: *Kidney*

Int Rep 2025;10:2495.

21. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:2200-5.
22. Danese MD, Kim J, Doan QV, et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.
23. Lin ZZ, Wang JJ, Chung CR, et al. Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on dialysis: Taiwan national cohort study. *Bone* 2014;64:235-9.
24. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358-66.
25. Kazama JJ, Koiwa F, Yokoyama K, et al. First-in-patient phase I/II study of upacalcet in Japanese patients with secondary hyperparathyroidism undergoing hemodialysis: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Clin Pharmacokinet* 2022;61:1271-84.
26. Itano Y, Kato S, Tsuboi M, et al. A prospective, randomized clinical trial of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (the DUET Trial). *Kidney Int Rep* 2020;5:2168-77.
27. Block GA, Chertow GM, Sullivan JT, et al. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *PLoS One* 2019;14:e0213774.
28. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466-75.
29. El-Shafey EM, Alsahow AE, Alsaran K, et al. Cinacalcet hydrochloride therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011;15:547-55.
30. Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793-800.
31. Shigematsu T, Koiwa F, Isaka Y, et al. Efficacy and safety of upacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1300-9.
32. Wakamatsu T, Yamamoto S, Matsuo K, et al. Effectiveness of calcimimetics on fractures in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: meta-analysis of randomized trials. *J Bone Miner Metab* 2024;42:316-25.
33. J-DAVID Investigators. Effect of oral alfalcacidol on clinical outcomes in patients without secondary hyperparathyroidism receiving maintenance hemodialysis: the J-DAVID randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:2325-34.
34. Thadhani R, Zella JB, Knutson DC, et al. 2MD (DP001), a single agent in the management of hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Nephrol* 2017;45:40-8.

35. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986;26:185-91.
36. Isaksson E, Ivarsson K, Akaberi S, et al. The effect of parathyroidectomy on risk of hip fracture in secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2017;41:2304-11.
37. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2401-7.
38. Alvarado L, Sharma N, Lerma R, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg* 2022;46:813-9.
39. Moreno P, Coloma A, Torregrosa JV, et al. Long-term results of a randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating tertiary hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2020;34:e13988.
40. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版.
41. Choi M, and Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10 years and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:188 e13-21.
42. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD007146.
43. Polidoulis I, Beyene J, and Cheung AM. The effect of exercise on pQCT parameters of bone structure and strength in postmenopausal women--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2012;23:39-51.
44. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD000333.
45. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD000333.
46. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
47. Thorin MH, Wihlborg A, Akesson K, et al. Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years. *Osteoporos Int* 2016;27:249-55.
48. Cauley JA, Cawthon PM, Peters KE, et al. Risk Factors for hip fracture in older men: The osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J Bone Miner Res* 2016;31:1810-9.
49. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1861-70.
50. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155-62.
51. Ward KD, and Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001;68:259-70.
52. Taes Y, Lapauw B, Vanbillemont G, et al. Early smoking is associated with peak bone mass and prevalent

- fractures in young, healthy men. *J Bone Miner Res* 2010;25:379-87.
53. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2401-7.
  54. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:90-7.
  55. Sardiwal S, Magnusson P, Goldsmith DJ, et al. Bone alkaline phosphatase in CKD-mineral bone disorder. *Am J Kidney Dis* 2013;62:810-22.
  56. Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2008;82:278-87.
  57. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.
  58. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2018;29:1737-45.
  59. Bird ST, Smith ER, Gelperin K, et al. Severe hypocalcemia with denosumab among older female dialysis-dependent patients. *JAMA* 2024;331:491-9.
  60. Bird ST, Gelperin K, Smith ER, et al. The effect of denosumab on risk for emergently treated hypocalcemia by stage of chronic kidney disease : A target trial emulation. *Ann Intern Med* 2025;178:29-38.
  61. Robinson DE, Ali MS, Pallares N, et al. Safety of Oral Bisphosphonates in Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease: A Binational Cohort Analysis. *J Bone Miner Res* 2021;36:820-32.
  62. Rix M, Eskildsen P, and Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfalcacitol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:870-6.
  63. Ringe JD, Farahmand P, and Schacht E. Alfalcacitol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients. *Rheumatol Int* 2013;33:637-43.
  64. Ruedin P, Rizzoli R, Slosman D, et al. Effects of oral calcitriol on bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1994;45:245-52.
  65. Aggarwal HK, Jain D, Chhabra P, et al. Effects of short term alendronate administration on bone mineral density in patients with chronic kidney disease. *Pril* 2018;39:5-13.
  66. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int* 2016;27:1441-50.
  67. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503-8.
  68. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, et al. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate

- chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. *BMC Nephrol* 2017;18:66.
69. Bilezikian JP, Hattersley G, Mitlak BH, et al. Abaloparatide in patients with mild or moderate renal impairment: results from the ACTIVE phase 3 trial. *Curr Med Res Opin* 2019;35:2097-102.
  70. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829-35.
  71. Broadwell A, Chines A, Ebeling PR, et al. Denosumab safety and efficacy among participants in the FREEDOM extension study with mild to moderate chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:397-409.
  72. Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, et al. Efficacy and safety of romosozumab among postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2022;37:1437-45.
  73. Haghverdi F, Farbodara T, Mortaji S, et al. Effect of raloxifene on parathyroid hormone in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women with chronic kidney disease stage 5. *Iran J Kidney Dis* 2014;8:461-6.
  74. Hernández E, Valera R, Alonso E, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2003;63:2269-74.
  75. Miller PD, Roux C, Boonen S, et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20:2105-15.
  76. Masuda S, Fukasawa T, Matsuda S, et al. Cardiovascular safety and fracture prevention effectiveness of denosumab versus oral bisphosphonates in patients receiving dialysis : A target trial emulation. *Ann Intern Med* 2025; 178:167-76.
  77. Iseri K, Mizobuchi M, Winzenrieth R, et al. Long-term effect of denosumab on bone disease in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1195-203.

## 第6章 腹膜透析患者におけるCKD-MBD

### 6.1 腹膜透析患者において、CKD-MBDの管理目標は血液透析と同じでよいか？

**Statement 6.1.1** 生命予後の観点からは、P, Ca を血液透析患者における目標範囲内（第3章参照）でも低めの値を目標とすることを提案する。また、残腎機能保護、腹膜透析の継続のために P, PTH を目標範囲内（第3章、4章参照）でも低めの値を目標とすることを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

**Practice Point 6.1.2** 腹膜透析患者での P 低下薬の選択は、血液透析患者の場合と同様にする。

**Practice Point 6.1.3** 残腎機能がある症例ではカルシミメティクス使用で P のコントロールが困難になる可能性があるため、注意が必要である。

**Practice Point 6.1.4** 患者の血清 Ca, PTH 値をみて適切な腹膜透析液 Ca 濃度を選択する。

## 6.1 腹膜透析患者において、CKD-MBD の管理目標は血液透析と同じでよいか？

**Statement 6.1.1** 生命予後の観点からは、P, Ca を血液透析患者における目標範囲内（第3章参照）でも低めの値を目標とすることを提案する。また、残腎機能保護、腹膜透析の継続のために P, PTH を目標範囲内（第3章、4章参照）でも低めの値を目標とすることを提案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

合意率：94% (17 / 18)

### <解説>

腹膜透析患者で、異なる P, Ca, PTH の管理目標を比較した RCT は見いだせなかった。これまで、血液透析患者においては、複数の観察研究で、P, Ca, PTH と死亡の関連が検討されてきた(1-9)。一方で腹膜透析患者に限定した研究は限られており、導入期の患者だけを対象としたもの(10)や、重要な交絡因子の情報が欠如している研究(11)しかなかった。腹膜透析患者では、血液透析患者に比べて低回転骨が多く(12)、骨回転と血管石灰化の関連が血液透析患者ほど明らかではない(13)。腹膜透析患者では、血液透析のように透析中に急激な Ca の変動が起こらない(14)。そのため、腹膜透析では、P, Ca, PTH と死亡の関連が血液透析とは異なっている可能性がある。また、腹膜透析では死亡だけではなく、残腎機能との関連も重要であるが、これまで腹膜透析患者における P, Ca, PTH と残腎機能の関連についての研究はなかった。そのため、日本透析医学会統計調査のデータを用いて、P, Ca, PTH と死亡、残腎機能との関連を検討した。P, Ca が高いと全死亡、心血管死亡が多かった。また、P が高いと残腎機能の低下速度が速く、PTH が高いと血液透析への移行が早かった(15)。この結果から、生命予後の観点からは、P, Ca とともに血液透析患者での目標範囲内でも低めの値、残腎機能保護、腹膜透析の継続のために P, PTH をガイドラインの目標範囲内でも低めの値を目標とすることを提案する、という推奨にした。単独の観察研究のため、推奨は【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】とした。

**Practice Point 6.1.2** 腹膜透析患者での P 低下薬の選択は、血液透析患者の場合と同様にする。

### <解説>

これまで血液透析、あるいは透析患者全体で、P 低下薬とプラセボ、あるいは異なる P 低下薬を比較した RCT が複数行われてきており、それらの研究のメタ解析も行われている(16, 17)。今回、ガイドライン改訂にあたって、システムティック・レビューを試みた。一次スクリーニングで 89 件の RCT とメタ解析を抽出したが、二次スクリーニングで腹膜透析単独の試験は小規模であり、血液透析だけでなく腹膜透析患者が含まれている研究は複数あるものの腹膜透析患者だけのサブグループ解析は行われていなかった。腹膜透析患者

単独でのシステムティック・レビューを行うのは困難であり、血液透析患者での推奨に準拠するのが妥当と考えた（第3章参照）。

**Practice Point 6.1.3** 残腎機能がある症例ではカルシミメティクス使用でPのコントロールが困難になる可能性があるため、注意が必要である。

<解説>

カルシミメティクスは血液透析患者ではPTHを低下させ、骨吸収を抑制することで血清P値を下げる(18)。一方で、保存期CKDにおいては、PTHによるP利尿を抑制することで、血清P値を上げる(19)。残腎機能のある腹膜透析患者においてカルシミメティクスが血清P値に及ぼす影響について日本透析医学会統計調査のデータを用いてカルシミメティクス開始前後のPの変化量を検討した結果、1日尿量が>200mLの症例ではカルシミメティクス開始後、血清P値が上昇していた(20)。なお、ベースラインの血清Alb濃度については、尿量の多い群と少ない群で差がなかった。残腎機能がある症例ではカルシミメティクス使用でPのコントロールが困難になる可能性があるため、注意が必要である。

**Practice Point 6.1.4** 患者の血清Ca、PTH値をみて適切な腹膜透析液Ca濃度を選択する。

<解説>

腹膜透析では、低回転骨が多いことが知られており(12)、その一因が腹膜透析液からのCa負荷ではないかと考えられている。腹膜透析液Ca濃度1.25mmol/Lと1.75mmol/Lが骨代謝マーカーおよび腹膜透析関連腹膜炎に及ぼす影響を比較したメタ解析(21)では、4つのRCTと3つの観察研究が解析対象となった。いずれの研究も各群20～190人と小規模のものであった。透析液Ca濃度1.25mmol/Lの群で有意に血清Ca値、血清イオン化Ca値が低く、一方でPTH値は高かった。血清P値、腹膜透析関連腹膜炎の頻度には両群で有意差がなかった。全死亡、心血管イベント、骨折などのハードアウトカムを評価する研究は行われていない。腹膜透析液Ca濃度にかかわらず、血清P、Ca、PTH値を目標範囲内に保つようP低下薬、活性型ビタミンD製剤やカルシミメティクスを調整することが必要と考えられる。

## 文献

1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study. Am J Kidney Dis 1998;31:607-17.
2. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol

2001;12:2131-8.

3. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
4. Silinin Y, Foley RN, and Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: The USRDS Waves 1,3, and 4 Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1788-93.
5. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87.
6. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
7. Kimata N, Albert JM, Akiba T, et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: The Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Hemodial Int* 2007;11:340-8.
8. Nakai S, Akiba T, Kazama J, et al. Effects of serum calcium, phosphorus, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2008;12:49-54.
9. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.
10. Wu M, Wu H, Huang X, et al. Associations between serum mineral metabolism parameters and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology* 2019;24:1148-56.
11. Liu CT, Lin YC, Lin YC, et al. Roles of serum calcium, phosphorus, PTH and ALP on mortality in peritoneal dialysis patients: A nationwide, population-based longitudinal study using TWRDS 2005-2012. *Sci Rep* 2017;7:33.
12. 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.
13. Pereira L, Mendonça L, Magalhães J, et al. Vascular calcification in peritoneal dialysis patients and its association with bone-derived molecules and bone histomorphometry. *Nefrologia (Engl Ed)* 2024;44:224-32.
14. Hamano T, Fujii N, Ito T, et al. Different routes bridging calcium in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2005;9:32-8.
15. Murashima M, Fujii N, Goto S, et al. Associations of calcium, phosphate, and intact parathyroid hormone levels with mortality, residual kidney function, and technical failure among patients on peritoneal dialysis. *Clin Kidney J* 2023;16:1957-64. Correction in: *Clin Kidney J* 2025;18:sfaf179.
16. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD006023.
17. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: A network meta-

- analysis of randomized trials. Am J Kidney Dis 2016;68:691-702.
18. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium X phosphate. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:305-12.
  19. Chonchol M, Locatelli F, Abbound HE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. Am J Kidney Dis 2009;53:197-207.
  20. Murashima M, Fujii N, Goto S, et al. Residual kidney function modifies the effect of cinacalcet on serum phosphorus levels among peritoneal dialysis patients. J Nephrol 2024;37:1137-9. Correction in: J Nephrol 2025;38:1757.
  21. Jin L, Xhou J, Shao F, et al. Long-term effects on PTH and mineral metabolism of 1.25 versus 1.75 mmol/L dialysate calcium in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis. BMC Nephrol 2019;20:213.

## 第7章 腎移植患者における CKD-MBD

### 7.1 腎移植後のビスホスホネート使用は推奨されるか？

**Statement 7.1** 腎移植後 eGFR が 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上であれば、腎移植後の骨折予防として早期（6ヶ月以内）からのビスホスホネート投与を提案する。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

### 7.2 腎移植後にビタミンDの投与は推奨されるか？

**Statement 7.2** 移植後のPTHを抑制する目的で高Ca血症を生じないように注意して活性型ビタミンD製剤の投与を提案する。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

### 7.3 腎移植前CKD-MBDの管理に関する Practice Points

**Practice Point 7.3.1** 腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症を避けるためには、腎移植前のCKD-MBD、特に高PTH血症、高Ca血症の評価・管理が重要である。

**Practice Point 7.3.2** 腎移植前の内科的CKD-MBD管理で、以下のいずれかの条件を満たす時は腎移植前の副甲状腺摘出術が望ましい。

- i) カルシミメティクスの投与（特にシナカルセト 50 mg相当以上）
- ii) カルシミメティクス非投与下でintact PTHが300 pg/mL以上を呈する
- iii) 高Ca血症(>10.0 mg/dL)
- iv) 副甲状腺腫大（長径1cm以上、体積500 mm<sup>3</sup>以上）

### 7.4 腎移植後CKD-MBDの評価と管理に関する Practice Points

**Practice Point 7.4.1** 血清Ca, P値は入院中は週1回測定し適宜必要に応じて追加、PTH値は少なくとも月1回は測定、骨密度は腎移植後3ヶ月以内に1度測定することが望ましい。

**Practice Point 7.4.2** 代謝性アシドーシスは頻度が多く、注意を要する。移植後3ヶ月以降は保存期CKD-MBDの管理に準ずる。

### 7.5 腎移植後高Ca血症の対応に関する Practice Points

- Practice Point 7.5.1** 腎移植後高 Ca 血症 ( $>10.5 \text{ mg/dL}$ ) の要因は主に遷延性副甲状腺機能亢進症であるが、まずは遷延性副甲状腺機能亢進症以外の要因を除外する。
- Practice Point 7.5.2** そのうえで副甲状腺摘出術を優先するが、実施困難な場合はカルシミメティクス、それでも高 Ca 血症の改善がなければデノスマブの投与を検討する。ただし、腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症へのカルシミメティクスおよびデノスマブは保険適用外である。

## 7.6 腎移植後低 P 血症の対応に関する Practice Points

- Practice Point 7.6.1** 腎移植後低 P 血症の補正是症状、血清 P 値、腎移植からの期間などから総合的に検討する。
- Practice Point 7.6.2** 低 P 血症を是正する方法として食事療法を優先するが、改善がない場合は原因を追求し、場合によっては活性型ビタミン D 製剤、経口リン酸製剤、リン酸ナトリウム点滴を考慮する。天然型ビタミン D 補充も選択肢の一つである。

## 【背景】

腎移植後の MBD には移植前 MBD とその遷延、腎移植後の免疫抑制薬、腎移植後腎機能障害に伴う CKD-MBD などの病態が複雑に影響する。腎移植による骨密度 (BMD) への影響は箇所によって異なるものの全体的には低下する傾向にあり(1-3)、骨折増加の一因となっている可能性がある(4-6)。

既報では、腎移植患者は一般人口と比較して骨折リスクが高く(7, 8)、また献腎移植待機中の透析患者と比較しても骨折のリスクが高いことが示されている(9)。特に移植後早期(6ヶ月以内)に骨折リスクが高いと報告されている(5, 8, 10)。ただし、これらの報告の多くは移植に伴うステロイド使用量が現在より多い時代の報告が多く、ステロイド使用量の減少/中止は骨密度低下抑制と関連することを念頭に置く必要がある(2)。

本章では、Statement として腎移植後 CKD-MBD へのビスホスホネートおよび活性型ビタミン D 製剤投与に関する RCT を対象にシステムティック・レビューとメタ解析を行い、推奨レベルを検討した。また Practice Point として腎移植前 CKD-MBD 管理、腎移植後 CKD-MBD の評価と管理、腎移植後高 Ca 血症の対応、腎移植後の低 P 血症の対応について記載した。

### 7.1 腎移植後のビスホスホネート使用は推奨されるか？

**Statement 7.1** 腎移植後 eGFR が 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上であれば、腎移植後の骨折予防として早期（6ヶ月以内）からのビスホスホネート投与を提案する。

**【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】**

合意率：89% (16 / 18)

#### <解説>

腎移植後にビスホスホネートを投与した研究を網羅的に収集したところ、23編のRCT(11-33)が該当し、その中で16編が骨折、13編が骨密度、17編が腎機能、6編が移植腎喪失、10編が死亡をアウトカムとして報告していた。

#### 1) 骨折予防

ビスホスホネート投与による骨折のリスク比 (RR) は 0.69 [95%CI 0.43～1.10] と統計学的に有意ではないものの効果量は大きかった。次にこれら 23 編の RCT の対照群となる基本治療によって層別化してメタ解析を行った。基本治療は 3 パターンに分けられ、Ca 製剤のみの投与 (5 編)、Ca 製剤+天然型ビタミン D 製剤 (6 編)、Ca 製剤+活性型ビタミン D 製剤 (6 編) であり、介入群は基本治療にビスホスホネートを追加投与して比較された。なお、このうちの 1 編は複数の介入パターンを同時に比較した RCT であった。その中で Ca 製剤+天然型ビタミン D 製剤を基本治療とした研究では、ビスホスホネートの RR が 0.58 [95% CI 0.34～1.00] と効果が大きかった。さらに、移植後ビスホスホネート投与時期によって層

別化をしたところ、移植後 6 ヶ月以内でのビスホスホネート投与（12 編）開始群の RR は 0.71 [95%CI 0.44～1.17] であった。移植後 6 ヶ月以上経ってからのビスホスホネート投与開始（5 編）群の RR は 0.51 [95%CI 0.12～2.19] であり、効果量は大きかったが、信頼区間が広く推定の精度は高くないと考えられた。

## 2) 骨密度

腰椎の骨密度はビスホスホネート投与群で対照群と比較し平均差(ビスホスホネート投与群-対照群)  $0.01 \text{ g/cm}^2$  [95%CI -0.03～0.04] であったが、移植後 6 ヶ月以内でのビスホスホネート投与開始で  $0.03 \text{ g/cm}^2$  [95%CI 0.00～0.07] と有意ではないものの骨密度増加を認め、6 ヶ月以降でのビスホスホネート投与開始では  $-0.05 \text{ g/cm}^2$  [95%CI -0.21～0.03] とビスホスホネートの骨密度増加効果を認めなかった。

大腿骨頸部の骨密度は、平均差  $0.02 \text{ g/cm}^2$  [95%CI -0.04～0.07] とビスホスホネート群と対照群で有意差を認めず、移植後 6 ヶ月以内の治療開始によらず一貫した結果であった。

## 3) 腎機能・死亡

ビスホスホネート投与とベース治療では血清 Cr 値の平均差に有意差がなかった (-0.05 mg/dL [95%CI -0.13～0.04])。移植腎喪失においても RR 0.65 [95%CI 0.27～1.60] と有意差を認めなかった。死亡のアウトカムに関して、ビスホスホネート投与は比較群と有意差を認めなかった (RR 0.98 [95%CI : 0.34～2.80])。

以上の結果から、腎移植後のビスホスホネート投与は腎機能や死亡には影響なく、腰椎の骨密度低下抑制および骨折予防効果がある可能性があり投与を提案する。ビスホスホネート投与のタイミングとしては骨折リスクの高い腎移植後 6 ヶ月以内のほうが効果を得られやすいと判断した。骨密度の報告が  $\text{g/cm}^2$  でないためメタ解析に組み入れなかつたが、Fan らの移植後 1 年の報告(15)では移植時に投与したビスホスホネート群で大腿骨頸部の骨密度減少が有意に抑えられている。また、これら研究では Ca 製剤とビタミン D 製剤を基本治療としていることが多い、かつ eGFR 30 mL/分/ $1.73\text{m}^2$  以下は除外されていることを考慮する必要がある。

## 7.2 腎移植後にビタミン D 製剤の投与は推奨されるか？

**Statement 7.2** 移植後の PTH を抑制する目的で高 Ca 血症を生じないように注意して活性型ビタミン D 製剤の投与を提案する。

**【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】**

合意率：94% (16 / 17)

<解説>

システムティック・レビューでは 15 編の RCT(14, 20, 33-45)を研究対象とし, intact PTH (10 編), 骨折予防 (5 編), 骨密度 (8 編), 腎機能 (10 編), 死亡 (2 編) をアウトカムとして報告している。海外では天然型ビタミン D が用いられているが, わが国では限られた条件でのみ処方可能であり, 今回の SR の対象を活性型ビタミン D 製剤に限定した。また骨密度は g/cm<sup>2</sup>での報告に限定した。

### 1) 副甲状腺ホルモン intact PTH

10 編の報告で移植後 CKD-MBD に対する活性型ビタミン D 製剤の RCT が報告されており, intact PTH の平均差(活性型ビタミン D 製剤群-対照群)は-24.75 pg/mL [95%CI -34.37~-15.12]と活性型ビタミン D 製剤群で有意な抑制効果を認めた。

### 2) 骨折・骨密度

骨折をアウトカムとした RCT5 編のうち 4 編では, 活性型ビタミン D 製剤群, 対照群とともに骨折発症がなく, 信頼できる推定を行うことができなかった。腰椎骨密度の平均差 0.04 g/cm<sup>2</sup> [95%CI -0.03~0.12], 大腿骨頸部骨密度の平均差-0.03 g/cm<sup>2</sup> [95%CI -0.22~0.16]ともに有意差はなかった。

### 3) 腎機能・死亡

腎機能についての報告は血清 Cr 値で 7 編の報告があり, 平均差は-0.03 mg/dL [95%CI-0.10~0.04]で有意差はなかった。4 編で移植腎喪失を報告しており, 有意差を認めなかった。死亡の報告は 2 編あったが, イベントが少なく信頼できる推定を行うことができなかった。

以上から腎移植後の PTH を抑制する目的で活性型ビタミン D 製剤は提案するものの, 骨折予防, 骨密度低下予防, 腎予後改善, 死亡予防の目的では推奨できない。なお高 Ca 血症に注意して使用する。

## 7.3 腎移植前 CKD-MBD の管理に関する Practice Points

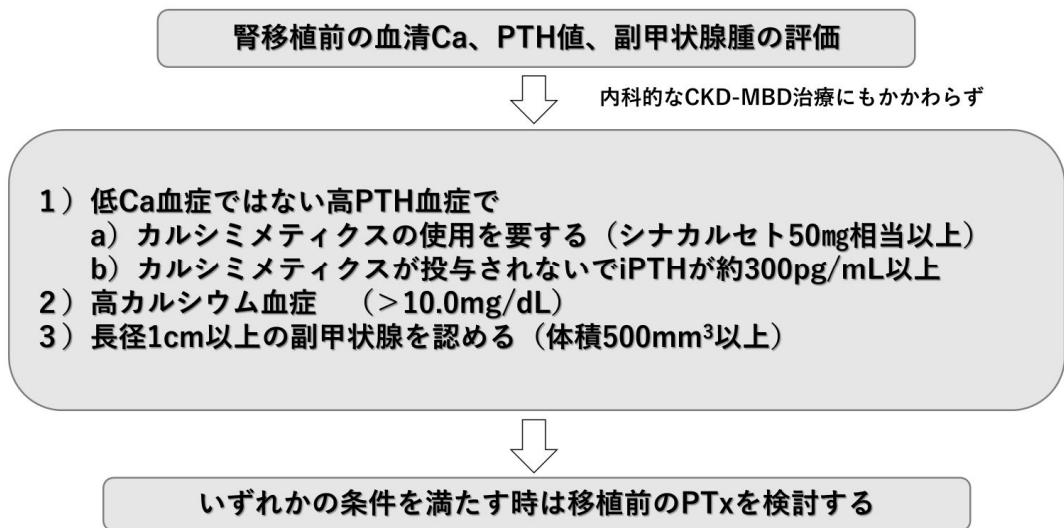
**Practice Point 7.3.1** 腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症を避けるためには, 腎移植前の CKD-MBD, 特に高 PTH 血症, 高 Ca 血症の評価・管理が重要である。

**Practice Point 7.3.2** 腎移植前の内科的 CKD-MBD 管理で, 以下のいずれかの条件を満たす時は腎移植前の副甲状腺摘出術が望ましい。

- i) カルシミメティクスの使用 (特にシナカルセト 50 mg 相当以上)
- ii) カルシミメティクス非投与下で intact PTH が 300 pg/mL 以上を呈する
- iii) 高 Ca 血症 (>10.0 mg/dL)
- iv) 副甲状腺腫大 (長径 1 cm 以上, 体積 500 mm<sup>3</sup> 以上)

<解説>

腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症を避けるためには、腎移植前の CKD-MBD、特に高 PTH 血症、高 Ca 血症の評価・管理が重要である。腎移植前の内科的 CKD-MBD 管理で、カルシミメティクスの使用(46-49)、カルシミメティクス非投与下で intact PTH が 300 pg/mL 以上(48, 50, 51)を呈する副甲状腺機能亢進症は移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症のリスクであることが示されている。またシナカルセト 30 mg を使用していた集団では移植後にシナカルセトを中止しても血清 Ca 値および血清 PTH 値の上昇を認めなかつたが、60 mg 以上を使用していた集団では移植後に生じた血清 Ca 値および血清 PTH 値の上昇に對しシナカルセトの再開を要したことが報告されており(49)、わが国の現状と照らし合わせてシナカルセト 50 mg 以上の使用をリスク因子とした。なお、他のカルシミメティクスについては移植後高 Ca 血症発症との関連についての報告がないことから、シナカルセト 50 mg 相当以上をリスクとした。移植前の高 Ca 血症 ( $>10.0 \text{ mg/dL}$ ) (46, 50, 52, 53)、副甲状腺腫大(48, 54)も腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症のリスクとして多数報告されている。これら独立したリスク因子を複数有するほど腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症のリスクが増す(54, 55)ことから、図 7.1 を参考に腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症を発症するリスクが高い場合は腎移植前の副甲状腺摘出術を検討する。



#### 図 7.1 腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症の移植前管理

なお腎移植後の副甲状腺摘出術による eGFR 低下を示唆する一部の報告(56-58)や、保険適用のない腎移植後のカルシミメティクスの使用を避ける観点から、特に生体腎移植を予定している場合は、術前精査期間中の副甲状腺摘出術を積極的に考慮する（第 4 章「血液透析患者における PTH 値の管理」参照）。

## 7.4 腎移植後 CKD-MBD の評価と管理に関する Practice Points

- Practice Point 7.4.1** 血清 Ca, P 値は入院中は週 1 回測定し適宜必要に応じて追加, PTH 値は少なくとも月 1 回は測定, 骨密度は腎移植後 3 ヶ月以内に 1 度測定することが望ましい.
- Practice Point 7.4.2** 代謝性アシドーシスは頻度が多く, 注意を要する. 移植後 3 ヶ月以降は保存期 CKD-MBD の管理に準ずる.

<解説>

腎移植後 CKD-MBD は血清 Ca, P, PTH などのパラメータ毎に変動の大きさや速さが異なる. よって評価頻度は移植後時期, 各パラメータによって, またその値によって異なり, 表 7.1 を参考に管理する.

| 検査項目               | 腎移植後3ヶ月以内   | 腎移植後3ヶ月以降         |
|--------------------|---|-------------------|
| 補正Ca値,<br>P値       | 入院中は少なくとも週1回は測定<br>(特に腎移植後1週間以内は必要に応じて頻回に測定する)<br>退院後は外来の度に測定する | 保存期CKD-MBDの管理に準ずる |
| PTH値               | 少なくとも, 月1回は測定する   | 保存期CKD-MBDの管理に準ずる |
| BMD                | DXAを測定  | 保存期CKD-MBDの管理に準ずる |
| HCO <sub>3</sub> 値 | 適宜 (腎移植後では代謝性アシドーシスの頻度が多いことに留意する)                               |                   |

表 7.1 腎移植後 CKD-MBD の評価と管理

腎移植後は, 血清 Ca 値が徐々に上昇し, 血清 P 値は急速に低下する(50). 特に生体腎移植後にみられるように, 腎機能が急峻に回復する例では移植後 2 週間以内に高度な低 P 血症に至ることがあり, 頻回の評価が必要となる.

PTH 値は移植後急速に低下するが術後約 1~3 ヶ月以後横ばいになる(3, 50).

骨密度はその後の骨折を予測しうるため(4-6), 腎移植後 3 ヶ月以内に一度は DXA 法で評価する.

腎移植後の代謝性アシドーシスは比較的頻度が高く, 代謝性アシドーシスに伴う MBD への影響が懸念される(59, 60). 腎移植後の代謝性アシドーシスに対して重炭酸 Na を投与

した RCT(61)では主要評価項目である腎予後に有意差を認めず、骨折発症においても両群に有意差を認めなかったものの、代謝性アシドーシスの長期的な経過については留意する必要がある。

## 7.5 腎移植後高 Ca 血症の対応に関する Practice Points

- Practice Point 7.5.1** 腎移植後高 Ca 血症 ( $>10.5 \text{ mg/dL}$ ) の要因は主に遷延性副甲状腺機能亢進症であるが、まずは遷延性副甲状腺機能亢進症以外の要因を除外する。
- Practice Point 7.5.2** そのうえで副甲状腺摘出術を優先するが、実施困難な場合はカルシミメティクス、それでも高 Ca 血症の改善がなければデノスマブの治療を検討する。ただし、腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症へのカルシミメティクスおよびデノスマブは保険適用外である。

### <解説>

腎移植後の高 Ca 血症と遷延性副甲状腺機能亢進症は、腎移植後の生命予後や移植腎予後、骨代謝への悪影響が報告されている(62, 63)。腎移植後高 Ca 血症の要因は主に遷延性副甲状腺機能亢進症であるが、まずは遷延性副甲状腺機能亢進症以外の要因（表 7.2）を除外したうえで副甲状腺摘出術、カルシミメティクスの治療を検討する（図 7.2）。

|   |
|---|
| <b>薬剤</b>   |
| サイアザイド、ビタミンD製剤<br>ミルクアルカリ症候群  |
| <b>内分泌疾患</b>  |
| 甲状腺機能亢進症、先端肥大症、褐色細胞腫  |
| <b>悪性腫瘍</b>   |
| humoral hypercalcemia of malignancy<br>local osteolytic hypercalcemia<br>悪性リンパ腫 |
| <b>その他</b>  |
| 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症<br>サルコイドーシス、結核  |

表 7.2 高 Ca 血症の鑑別

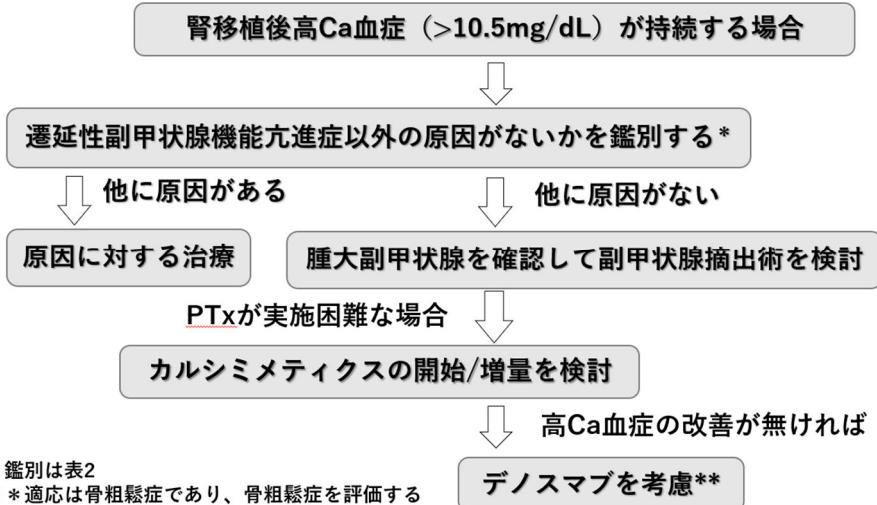


図 7.2 腎移植後高 Ca 血症の対応

なお、副甲状腺摘出術およびカルシミメティクス投与はその特徴を踏まえて治療を選択する（表 7.3）。注意するべき点として、腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症にカルシミメティクスは保険適用がない。

|                       | 服薬について                                       | 保険適用 | 術後合併症のリスク        | 推定糸球体濾過量 eGFR | 骨密度の増加 | 尿路結石のリスク |
|-----------------------|--|------|------------------|---------------|--------|----------|
| 副甲状腺摘出術 <sup>注1</sup> | 術後の低Ca血症に対し Ca製剤や活性型VitD製剤を要する <sup>注2</sup> | ある   | ある <sup>注3</sup> | 不变～低下         | あり     | ない       |
| カルシミメティクス             | 長期的に内服継続                                     | ない   | —                |               | なし     | ある       |

表 7.3 腎移植後の副甲状腺摘出とカルシミメティクス投与の特徴と違い

注1 副甲状腺摘出術は低 PTH 血症に伴う低 Ca 血症が危惧されるため、全摘出ではなく、亜全摘もしくは全摘出+自家移植で実施することを推奨する。

注2 副甲状腺摘出直後は hungry bone syndrome のため、一過性に Ca 製剤やビタミン D 製剤の内服が必要となる。以後も低 Ca 血症（かつ/または低 P 血症）が持続する際にはビタミン D 製剤や Ca 製剤の継続を検討する。

注3 合併症として出血、嘔吐、感染症、hungry bone syndrome などがある。

次に医学的見地から、腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症に対する介入が eGFR に与える影響については、腎移植後の副甲状腺摘出術とシナカルセトの RCT は 1 編のみで移植後約 4 年からの介入では eGFR への差はなかった(64)。さらに同じコホートを約 5 年追跡した報告でも eGFR の差は認めていない(65)。なお、シナカルセトとプラセボを比較した唯一の RCT では(66)腎移植約 7 ヶ月後から約 14 ヶ月間介入しても eGFR に差はなかった。他の観察研究では、副甲状腺摘出やシナカルセトでも eGFR 低下をきたすことが報告され

ており、副甲状腺ホルモン(67)や血清 Ca 値(68, 69)の低下が大きいほど eGFR 低下をきたすことが示唆されている。よって可能な限り腎機能や副甲状腺ホルモン値、血清 Ca 値が安定する 1 年後の副甲状腺摘出が望ましい(58, 70)。そして副甲状腺摘出術の際には約 6 ヶ月以内では一過性に eGFR が低下するものの、長期的には回復することが予想される(52, 57, 71)。また骨密度については、シナカルセトと副甲状腺摘出術を比較した唯一の RCT では 1 年後の大腿骨頸部の骨密度が副甲状腺摘出術ではシナカルセトと比較して有意に上昇している(64)。またカルシミメティクスの使用で尿中 Ca 排泄が増加する可能性が報告されており、尿路結石のリスクとなり得る(72)。

副甲状腺摘出術やカルシミメティクスの投与でも高 Ca 血症を認める例ではデノスマブ投与も考慮される(73)。骨密度の改善が期待される一方で、低 Ca 血症に注意を要する。また、PTH の上昇(74)、感染症（主に尿路感染症）の発生(75)の報告もあり、治療の際には念頭に置く。ただし、デノスマブは骨粗鬆症、関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制、多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変でのみ保険適用である。また、デノスマブ投与中断後は骨密度低下を認めるため、逐次療法も念頭におく必要がある。

## 7.6 腎移植後低 P 血症の対応に関する Practice Points

**Practice Point 7.6.1** 腎移植後低 P 血症の補正是症状、血清 P 値、腎移植からの期間などから総合的に検討する。

**Practice Point 7.6.2** 低 P 血症を是正する方法として食事療法を優先するが、改善がない場合は原因を追求し、場合によっては活性型ビタミン D 製剤、経口リン酸製剤、リン酸ナトリウム点滴を考慮する。天然型ビタミン D 補充も選択肢の一つである。

### <解説>

腎移植後 1 ヶ月以内に高度の低 P 血症を起こす可能性があることに留意する(50)。低 P 血症による症状が疑われる場合は治療を検討する。重度低 P 血症 (1.0 mg/dL 以下) は筋、骨格、神経、心血管、呼吸器系に障害をきたす恐れがあるため数日持続する際には治療を検討する(76)。移植後 1 年まで軽度低 P 血症 (2.5 mg/dL 以下) が持続した場合には骨石灰化障害をきたす可能性があり、その際には治療を検討する(2)。

低 P 血症を是正する方法として食事療法を優先するが、改善がない場合は原因を追求したうえで、場合によっては活性型ビタミン D 製剤、経口リン酸製剤、リン酸ナトリウム点滴、遷延性副甲状腺機能亢進症の治療を考慮する。天然型ビタミン D 補充も選択肢の一つである（表 7.4）。

| 程度                              | 対応                                   |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| 重度低リン血症<br>(<1.0mg/dL)          | リン酸ナトリウム、リン酸カリウム点滴<br>経口リン製剤         |
| 症状*を有する低リン血症                    | リン酸ナトリウム、リン酸カリウム点滴                   |
| 移植後1年近く持続する低リン血症<br>(<2.3mg/dL) | 活性型ビタミンD製剤、経口リン製剤、<br>遷延性副甲状腺機能亢進症治療 |

\* 筋、骨格、神経、心血管、呼吸器系の症状

表 7.4 腎移植後低P血症の対応

## 文献

- Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:544-50.
- Jørgensen HS, Behets G, Bammens B, et al. Natural History of Bone Disease following Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:638-52.
- Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Natural history of mineral metabolism, bone turnover and bone mineral density in de novo renal transplant recipients treated with a steroid minimization immunosuppressive protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:697-705.
- Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, et al. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant* 2008;8:2647-51.
- Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2019;95:1461-70.
- Hori M, Yasuda K, Takahashi H, et al. Lateral spine dual-energy X-ray absorptiometry and the risk of fragility fractures in long-term kidney graft recipients. *Clin Exp Nephrol* 2022;26:724-32.
- Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, et al. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2001;11:450-7.
- Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, et al. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1654-62.
- Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002;288:3014-8.
- Iseri K, Carrero JJ, Evans M, et al. Fractures after kidney transplantation: Incidence, predictors, and association with mortality. *Bone* 2020;140:115554.
- Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2669-76.

12. Coco M, Pullman J, Cohen HW, et al. Effect of risedronate on bone in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1426-37.
13. Cruz DN, Brickel HM, Wysolmerski JJ, et al. Treatment of osteoporosis and osteopenia in long-term renal transplant patients with alendronate. *Am J Transplant* 2002;2:62-7.
14. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, et al. A prospective randomized study for prevention of postrenal transplantation bone loss. *Kidney Int* 2005;67:2039-45.
15. Fan SL, Almond MK, Ball E, et al. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000;57:684-90.
16. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001;16:2111-7.
17. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1004-8.
18. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1530-7.
19. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003;63:1130-6.
20. Koc M, Tuglular S, Arikan H, et al. Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:2111-3.
21. Lan G, Peng L, Xie X, et al. Alendronate is effective to treat bone loss in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2008;40:3496-8.
22. Lee S, Glicklich D, and Coco M. Pamidronate used to attenuate post-renal transplant bone loss is not associated with renal dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2870-3.
23. Marques IDB, Araújo MJCLN, Graciolli FG, et al. A randomized trial of zoledronic acid to prevent bone loss in the first year after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:355-65.
24. Nam JH, Moon JI, Chung SS, et al. Pamidronate and calcitriol trial for the prevention of early bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1876.
25. Nayak B, Guleria S, Varma M, et al. Effect of bisphosphonates on bone mineral density after renal transplantation as assessed by bone mineral densitometry. *Transplant Proc* 2007;39:750-2.
26. Okamoto M, Yamanaka S, Yoshimoto W, et al. Alendronate as an effective treatment for bone loss and vascular calcification in kidney transplant recipients. *J Transplant* 2014;2014:269613.
27. Schwarz C, Mitterbauer C, Heinze G, et al. Nonsustained effect of short-term bisphosphonate therapy on bone turnover three years after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:304-9.
28. Shahidi S, Ashrafi F, Mohammadi M, et al. Low-dose pamidronate for treatment of early bone loss following kidney transplantation: A randomized controlled trial. *Iran J Kidney Dis* 2015;9:50-5.
29. Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A, et al. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. *Transplant Proc* 2003;3:1393-5.

30. Torregrosa JV, Fuster D, Pedroso S, et al. Weekly risedronate in kidney transplant patients with osteopenia. *Transpl Int* 2007;20:708-11.
31. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, et al. Open-label trial. effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation* 2010;89:1476-81.
32. Torregrosa JV, Fuster D, Monegal A, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients administered in the early post-renal transplant. *Osteoporos Int* 2011;22:281-7.
33. Trabulus S, Altiparmak MR, Apaydin S, et al. Treatment of renal transplant recipients with low bone mineral density: a randomized prospective trial of alendronate, alfalcacidol, and alendronate combined with alfalcacidol. *Transplant Proc* 2008;40:160-6.
34. Amer H, Griffin MD, Stegall MD, et al. Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J Transplant* 2013;13:1576-85.
35. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, et al. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2975-9.
36. Neubauer E, Neubauer N, Ritz E, et al. Bone mineral content after renal transplantation. Placebo-controlled prospective study with 1,25-dihydroxy vitamin D3. *Klin Wochenschr* 1984;62:93-6.
37. Oblak M, Mlinšek G, Kandus A, et al. Effects of paricalcitol on biomarkers of inflammation and fibrosis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *Clin Nephrol* 2017;88:119-25.
38. Oblak M, Mlinšek G, Kandus A, et al. Paricalcitol versus placebo for reduction of proteinuria in kidney transplant recipients: A double-blind, randomized controlled trial. *Transpl Int* 2018;31:1391-404.
39. Pérez V, Sánchez A, Bayés B, et al. Effect of paricalcitol on the urinary peptidome of kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2010;42:2924-7.
40. Pérez V, Sánchez-Escuredo A, Lauzurica R, et al. Magnetic bead-based proteomic technology to study paricalcitol effect in kidney transplant recipients. *Eur J Pharmacol* 2013;709:72-9.
41. Pihlström HK, Gatti F, Hammarström C, et al. Early introduction of oral paricalcitol in renal transplant recipients. An open-label randomized study. *Transpl Int* 2017;30:827-40.
42. Pihlström HK, Ueland T, Michelsen AE, et al. Exploring the potential effect of paricalcitol on markers of inflammation in de novo renal transplant recipients. *PLoS One* 2020;15:e0243759.
43. Torres A, García S, Gómez A, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:705-12.
44. Trillini M, Cortinovis M, Ruggenenti P, et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1205-14.
45. Ussif A, Pihlström H, Pasch A, et al. Paricalcitol supplementation during the first year after kidney transplantation does not affect calcification propensity score. *BMC Nephrol* 2018;19:212.
46. Walkenhorst Z, Maskin A, Westphal S, et al. Factors associated with persistent post-transplant hyperparathyroidism after index renal transplantation. *J Surg Res* 2023;285:229-35.

47. Sutton W, Chen X, Patel P, et al. Prevalence and risk factors for tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients. *Surgery* 2022;171:69-76.
48. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, et al. Characteristics of Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplantation. *World J Surg* 2016;40:600-6.
49. Torregrosa JV, Bergua C, Martinez de Osaba MJ, et al. Evolution of secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation in patients receiving cinacalcet on dialysis. *Transplant Proc* 2009;41:2396-8.
50. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al. Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation: a one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial* 2011;15:481-7.
51. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al. The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation: a 1-year prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2691-5.
52. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, et al. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1730-7.
53. Hong N, Lee J, Kim HW, et al. Machine learning-derived integer-based score and prediction of tertiary hyperparathyroidism among kidney transplant recipients: An integer-based score to predict tertiary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:1026-35.
54. Okada M, Tominaga Y, Izumi K, et al. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther Apher Dial* 2011;15 Suppl 1:33-7.
55. Nakai K, Fujii H, Ishimura T, et al. Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2017;49:53-6.
56. Okada M, Hiramitsu T, Ichimori T, et al. Comparison of pre- and post-transplant parathyroidectomy in renal transplant recipients and the impact of parathyroidectomy timing on calcium metabolism and renal allograft function: A retrospective single-center analysis. *World J Surg* 2020;44:498-507.
57. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1714-20.
58. Littbarski SA, Kaltenborn A, Gwiasda J, et al. Timing of parathyroidectomy in kidney transplant candidates with secondary hyperparathyroidism: Effect of pretransplant versus early or late post-transplant parathyroidectomy. *Surgery* 2018;163:373-80.
59. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, et al. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation* 2007;84:1151-7.
60. Ritter A, and Mohebbi N. Causes and consequences of metabolic acidosis in patients after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:792-801.

61. Mohebbi N, Ritter A, Wiegand A, et al. Sodium bicarbonate for kidney transplant recipients with metabolic acidosis in Switzerland: a multicentre, randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:557-67.
62. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 2015;99:351-9.
63. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol* 2013;33:191-203.
64. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2487-94.
65. Moreno P, Coloma A, Torregrosa JV, et al. Long-term results of a randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating tertiary hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2020;34:e13988.
66. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant* 2014;14:2545-55.
67. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:584-91.
68. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, et al. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:191-6.
69. Henschkowski J, Bischoff-Ferrari HA, Wüthrich RP, et al. Renal function in patients treated with cinacalcet for persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:97-103.
70. Jeon HJ, Kim YJ, Kwon HY, et al. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int* 2012;25:1248-56.
71. Chudzinski W, Wyrzykowska M, Nazarewski S, et al. Does the Parathyroidectomy Endanger the Transplanted Kidney? *Transplant Proc* 2016;48:1633-6.
72. Seikrit C, Mühlfeld A, Groene HJ, et al. Renal allograft failure in a hyperparathyroid patient following initiation of a calcimimetic. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:237-41.
73. Bonani M, Frey D, Brockmann J, et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: A randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016;16:1882-91.
74. Torregrosa JV. Dramatic increase in parathyroid hormone and hypocalcaemia after denosumab in a kidney transplanted patient. *Clin Kidney J* 2013;6:122.
75. Bonani M, Frey D, de Rougemont O, et al. Infections in de novo kidney transplant recipients treated with the RANKL inhibitor denosumab. *Transplantation* 2017;101:2139-45.

76. Berkelhammer C, and Bear RA. A clinical approach to common electrolyte problems: 3. Hypophosphatemia. Can Med Assoc J 1984;130:17-23.

## 第8章 小児患者における CKD-MBD

### 8.1 小児 CKD における CKD-MBD 指標の検査項目と測定頻度に関する Practice Points

- Practice Point 8.1.1** 血清 Ca, P, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度のモニターを CKD ステージ G2 から開始することを検討する.
- Practice Point 8.1.2** 疼痛, 歩行困難, 骨折, 投薬, 食事内容などの病歴, 身長, 体重を定期的に評価する.
- Practice Point 8.1.3** 年齢や CKD ステージに合わせてこれらの測定頻度を検討する.

### 8.2 小児 CKD における CKD-MBD 指標の管理目標に関する Practice Points

- Practice Point 8.2.1** 血清 Ca, P の管理は年齢相当の正常範囲内に維持することが望ましい.
- Practice Point 8.2.2** 血清 Ca, P の管理を優先し, 副甲状腺機能の管理は CKD ステージ G3 までは正常範囲, G4 では intact PTH 値 100 pg/mL 以下, G5/G5D では 100~300 pg/mL に管理することが望ましい.
- Practice Point 8.2.3** 成長期に低 Ca 血症, 高 PTH 血症をきたしやすいため, 注意する.

### 8.3 小児 CKD における CKD-MBD 管理の薬物療法に関する Practice Points

- Practice Point 8.3.1** 高 P 血症の治療は P 摂取制限と P 低下薬の投与を基本とするが, 栄養障害に留意する.
- Practice Point 8.3.2** 二次性副甲状腺機能亢進症に対しては血清 Ca, P 値を踏まえて活性型ビタミン D 製剤, カルシミメティクスを適切に用いることが望ましい.

### 8.4. 成長障害（低身長）を認める小児 CKD 患者に対する成長ホルモン治療は推奨されるか？

**Statement 8.4** 成長障害（低身長）を伴う小児 CKD 患者には成長ホルモン治療を推奨する.

【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：A】

## 【背景】

CKD 患者でみられる Ca, P などの異常を、骨病変との関連でとらえるのみならず、血管石灰化や生命予後と関連した病態として認識する CKD-MBD の概念は、小児 CKD 患者においてもよくあてはまる。実際、小児領域でも、心血管系の石灰化に関連する因子として、高 Ca 血症、高 P 血症、二次性副甲状腺機能亢進症などの関与が示され、Ca, P, PTH などの適正なコントロールは、腎性骨異栄養症の予防・治療のみならず、小児末期腎不全患者の長期的な生命予後の点からも重要なことが明らかにされている(1, 2)。

CKD-MBD の診断・治療における小児患者に特徴的な事項として、成長障害（低身長）の問題がある。その病態には、MBD に加えて、原疾患、腎不全発症年齢、エネルギー摂取不良、たんぱく質・アミノ酸代謝異常、代謝性アシドーシス、電解質異常、貧血、そして内分泌系異常（特に成長ホルモン-IGF-1 系）などの多くの要因が関与している。そのため、成長障害（低身長）に対する適正な診断と、成長障害（低身長）をきたす上記の各要因に対するきめ細かな治療が必要となる(3)。

さらに、小児領域からの CKD-MBD の診断と治療に関する報告や対象患者数は成人領域と比べて圧倒的に少ない。そのため、確固たるエビデンスに基づいた診断・治療ガイドラインを提示できないのが現状である。

本章の作成に際しては、KDIGO ガイドライン 2017(4), European Pediatric Dialysis Working Group (EPDWG) からのガイドライン 2006(5), ERA-EDTA からの Clinical Practice Point 2021(6), K/DOQI ガイドライン 2005(7), 2010 年以降の総説(8-12), そして最近の原著論文をできるだけ参考にしたうえで、わが国の実情に即した診断・治療指針を提示できるように心がけた。また、成人を対象としたエビデンスを外挿している事項も多いため、本ガイドラインの他章についてもよく理解したうえで本章の内容を適用していただきたい。

### 8.1 小児 CKD における CKD-MBD 指標の検査項目と測定頻度に関する Practice Points

- Practice Point 8.1.1** 血清 Ca, P, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度のモニターを CKD ステージ G2 から開始することを検討する。
- Practice Point 8.1.2** 疼痛、歩行困難、骨折、投薬、食事内容などの病歴、身長、体重を定期的に評価する。
- Practice Point 8.1.3** 年齢や CKD ステージに合わせてこれらの測定頻度を検討する。

<解説>

血清 Ca, P 値が正常範囲内である CKD G2 の早期時点から血清線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) 濃度の上昇が始まり、引き続いて血清カルシトリオール濃度が低下し、次いで PTH が上昇し始めるとされる(11)。また、GFR が 25 mL/分/1.73m<sup>2</sup> を下回ると代謝性アシドーシスが顕著になってくる(8)。実際、CKD G2 の段階で PTH が上昇し始め二次性副甲状腺機能亢進症の発症をみたとの小児例の報告があること(13)、また代謝性アシドーシス

は骨病変や成長障害（低身長）の増悪因子であることから(8), CKD G2 から血清 Ca, P, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度のモニターを開始する。表 8.1 に各 CKD ステージにおける血清 Ca, P, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度の測定頻度の目安を示した(6)。

GFR が 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> を下回ると成長障害（低身長）が明らかになってくる(3)。小児では若年であるほど成長が早く、年齢に合わせて身長・体重の定期評価を行う必要がある（表 8.2）。成長障害の診断には、成長曲線（growth chart）と成長率曲線（growth velocity curve）が有用である。横断的標準身長は、ある年の小児の身長データを多数集めて、各年齢の平均値と標準偏差をだしたもので、2000 年度の乳幼児身体発育調査報告書（厚生労働省）および学校保健統計調査報告書（文部科学省）のデータをもとに作成された growth chart が良く用いられる(14)。一方、縦断的標準身長は、乳幼児から 17 歳までの成長記録がある人のデータを多数集めて作成したもので、成長率（1 年間の身長の伸び）に関するデータも同時に得られる。身長を評価する際には、1) 標準身長との比較、2) 標準成長率との比較、3) 標準成長曲線との比較を行う。標準値との比較は標準偏差を用いる方法[SD スコア (SDS) 法]が一般的である。成長率の測定には一定の期間を必要とするため、短期間（6 ヶ月未満）での成長率の評価は慎重を要する。しかし、現在の身長が正常範囲内でも成長率がその年齢の標準成長率よりも低い場合には将来低身長になるため、成長障害を早期から見出すには成長率の評価が重要で、成長率が-1.5 SD 以下で 2 年以上続いた場合には病的状態の疑いがある。また標準成長曲線のグラフ上に各個人の身長を経時的にプロットすると過去の成長の様子が一目でわかり、成長障害の診断に有用である(15)。

最後に、小児 CKD-MBD 患者に特徴的な骨・関節変形についての注意深い診察が重要で(6), CKD G5/G5D の患者には X 線写真による評価が必要である(5)。特に、関節への荷重が増加する乳児期後期には急激な骨・関節の変形をきたす可能性があることから、細心の注意が必要である。骨変形は荷重負荷のかかる骨のたわみとして外反膝が最も高頻度で、ほかに内反膝、内反股、尺側偏位、足関節変形などを呈する。幼児期にはビタミン D 欠乏性くる病と似た症状となる。また、骨端すべり症は、高度な二次性副甲状腺機能亢進症が長期にわたり持続された場合に認められる。好発部位としては大腿骨近位端（大腿骨頭すべり症）が最も多く、続いて橈骨、尺骨遠位端、頸骨や腓骨にも生じる。本症候は骨壊死や変形性関節疾患、重篤な骨変形に至る可能性を有しているため、疼痛、跛行、動搖歩行、可動制限などの特徴的な症状の出現に注意する。

上記で述べた評価項目を下表のような頻度で定期的に測定し、評価を行うことを検討する。

|         | CKD ステージ |     |        |        |
|---------|----------|-----|--------|--------|
|         | G2       | G3  | G4     | G5/G5D |
| Ca, P   | 6ヶ月      | 6ヶ月 | 3ヶ月    | 1ヶ月    |
| ALP     | 12ヶ月     | 6ヶ月 | 3ヶ月    | 1~3ヶ月  |
| PTH     | 12ヶ月     | 6ヶ月 | 3ヶ月    | 1~3ヶ月  |
| 25(OH)D | 12ヶ月     | 6ヶ月 | 3~12ヶ月 | 3~12ヶ月 |
| 重炭酸     | 6ヶ月      | 6ヶ月 | 3ヶ月    | 1ヶ月    |

文献 6 より引用(6)

表 8.1 小児患者における CKD-MBD に関する血清マーカーの測定間隔

|      | CKD ステージ |         |         |         |
|------|----------|---------|---------|---------|
|      | G2       | G3      | G4      | G5/G5D  |
| 0~1歳 | 1~3ヶ月    | 0.5~2ヶ月 | 0.5~2ヶ月 | 0.5~1ヶ月 |
| 1~3歳 | 3~6ヶ月    | 1~3ヶ月   | 1~2ヶ月   | 1~2ヶ月   |
| >3歳  | 3~6ヶ月    | 3~6ヶ月   | 1~3ヶ月   | 1~3ヶ月   |
| 成長期  | 3~6ヶ月    | 1~3ヶ月   | 1~3ヶ月   | 1~3ヶ月   |

文献 6 より引用(6)

表 8.2 小児 CKD 患者における年齢別の身体評価（身長、病歴、骨格異常など）の間隔

## 8.2 小児 CKD における CKD-MBD 指標の管理目標に関する Practice Points

**Practice Point 8.2.1** 血清 Ca, P の管理は年齢相当の正常範囲内に維持することが望ましい。

<解説>

血清 Ca 値は GFR が 15 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 前後までは正常範囲内に保たれるが、GFR が 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup> を下回ると血清 P 値は上昇し始める(11)。年齢別血清 Ca, P 値の正常値を表 8.3 に示した(16)。年齢が低いほどいざれも正常範囲が成人に比べて高値であり、年齢が上がるとともに成人の基準値に近づいてくる。

CKD ステージが進行して血清 P 値が年齢相当の正常上限を超えてきた場合には、P 摂取量の制限を開始する。ただし、小児 CKD に対する食事療法基準（小児）(17)に示されているように、成長を考慮してたんぱく質の過度な摂取制限はすべきではない。P 含有量が多い食品・食材を減らすといった食事療法が重要である。また乳幼児では P 含有量を減らした治療用特殊ミルクを使用するが、過剰な P 摂取制限による低 P 血症には留意する。CKD ステージがさらに進んで透析療法が必要となった場合には、食事による P 摂取制限のみでは対応できない。十分な透析量の確保が前提ではあるが、現行の透析方法による P の除去量

(腹膜透析では 240～400 mg/日, 血液透析では 600 mg/4 時間) では血清 P 値を正常範囲内に維持することは困難である(18). そのため, P 低下薬の投与が必要となる.

Ca については成長とともに必要摂取量が増加し, 特に成長期には成長のため成人よりも多くの摂取を必要とする (表 8.4) (19). 特に成長ホルモンを使用するような状況では急激な成長に伴い血清 Ca の低値をきたし, PTH の上昇を生じることがあるため, 十分に注意する必要がある.

| 年齢       | 血清 Ca (mg/dL) | 血清 P (mg/dL) |
|----------|---------------|--------------|
| 0～1 ヶ月   | 9.00～11.02    | 5.00～7.70    |
| 1～2 ヶ月   | 9.00～11.01    | 4.80～7.50    |
| 2～3 ヶ月   | 8.99～11.00    | 4.60～7.30    |
| 3～4 ヶ月   | 8.98～10.99    | 4.48～7.10    |
| 4～5 ヶ月   | 8.98～10.98    | 4.38～6.95    |
| 5～6 ヶ月   | 8.98～10.97    | 4.27～6.80    |
| 6～7 ヶ月   | 8.98～10.97    | 4.18～6.70    |
| 7～8 ヶ月   | 8.97～10.95    | 4.10～6.63    |
| 8～9 ヶ月   | 8.95～10.93    | 4.01～6.58    |
| 9～10 ヶ月  | 8.93～10.90    | 3.95～6.50    |
| 10～11 ヶ月 | 8.91～10.89    | 3.90～6.41    |
| 11～12 ヶ月 | 8.87～10.84    | 3.90～6.40    |
| 1 歳      | 8.81～10.64    | 3.86～6.23    |
| 2 歳      | 8.79～10.45    | 3.80～6.00    |
| 3 歳      | 8.77～10.32    | 3.80～5.90    |
| 4 歳      | 8.75～10.28    | 3.85～5.80    |
| 5 歳      | 8.74～10.24    | 3.90～5.80    |
| 6 歳      | 8.73～10.23    | 3.90～5.80    |
| 7 歳      | 8.73～10.20    | 3.90～5.80    |
| 8 歳      | 8.73～10.18    | 3.85～5.80    |
| 9 歳      | 8.73～10.14    | 3.80～5.80    |
| 10 歳     | 8.73～10.13    | 3.75～5.80    |
| 11 歳     | 8.72～10.10    | 3.70～5.80    |
| 12 歳     | 8.72～10.08    | 3.60～5.80    |
| 13 歳     | 8.72～10.05    | 3.50～5.80    |
| 14 歳     | 8.72～10.05    | 3.33～5.70    |
| 15 歳     | 8.72～10.03    | 3.20～5.50    |
| 16 歳     | 8.72～10.03    | 3.08～5.30    |

|            |            |           |
|------------|------------|-----------|
| <b>17歳</b> | 8.72～10.03 | 2.90～5.10 |
| <b>18歳</b> | 8.70～10.03 | 2.80～4.90 |
| <b>19歳</b> | 8.70～10.03 | 2.80～4.80 |
| <b>20歳</b> | 8.70～10.03 | 2.80～4.70 |

文献 16 より引用(16)

**表 8.3 血清 Ca, P 値の年齢別正常値**

| 年齢（歳） | 参照体重<br>(kg) | 推定平均必要量<br>(mg/日) | 推奨量<br>(mg/日) |
|-------|--------------|-------------------|---------------|
| 男 性   |              |                   |               |
| 1～2   | 11.5         | 357               | 428           |
| 3～5   | 16.5         | 489               | 587           |
| 6～7   | 22.2         | 487               | 585           |
| 8～9   | 28.0         | 538               | 645           |
| 10～11 | 35.6         | 590               | 708           |
| 12～14 | 49.0         | 826               | 991           |
| 15～17 | 59.7         | 670               | 804           |
| 女 性   |              |                   |               |
| 1～2   | 11.0         | 346               | 415           |
| 3～5   | 16.1         | 444               | 532           |
| 6～7   | 21.9         | 448               | 538           |
| 8～9   | 27.4         | 625               | 750           |
| 10～11 | 36.3         | 610               | 732           |
| 12～14 | 47.5         | 677               | 812           |
| 15～17 | 51.9         | 561               | 673           |

文献 19 より引用 (19)

**表 8.4 年齢別 Ca 必要量と推奨摂取量**

**Practice Point 8.2.2** 血清 Ca, P の管理を優先し、副甲状腺機能の管理は CKD ステージ G3 までは正常範囲、G4 では intact PTH 値 100 pg/mL 以下、G5/G5D では 100～300 pg/mL に管理することが望ましい。

<解説>

CKD G2 の段階で PTH が上昇し始め二次性副甲状腺機能亢進症が発症したとの小児例

の報告(13)があることから、CKD ステージの早い段階からのモニターが必要であるが、一般的には GFR が 40 mL/分/1.73m<sup>2</sup>前後を下回ると血清 PTH 値の上昇が認められるようになる(11)。小児の場合には、骨病変や異所性石灰化の問題に加えて成長への影響も考慮して管理目標 PTH 値を決める必要がある。

CKD G4 の小児患者の管理目標 PTH 値に関して、K/DOQI ガイドライン(7)からは正常上限から 1.7 倍 (intact PTH で 70~110 pg/mL) との意見が示されているが、ヨーロッパの EPDWG ガイドラインからは管理目標値は示されていない(5)。PTH 値が正常上限から 2 倍以内であれば成長障害をきたさないと報告が複数あることから(9)，本ガイドラインでは、CKD G4 の小児患者の管理目標 PTH 値として、正常上限値の 1.5 倍程度 (intact PTH で 100 pg/mL) 以内が妥当ではないかと考えた。

また、CKD G5/G5D の小児患者における管理目標 PTH 値に関して、K/DOQI ガイドライン(7)は intact PTH 値 200~300 pg/mL、ヨーロッパの EPDWG ガイドライン(5)は 120~180 pg/mL、そして KDIGO ガイドライン(4)は 120~500 pg/mL としており、一定のコンセンサスは得られていない(9)。しかし、最近の小児 PD 患者の国際共同観察研究(20)によれば、intact PTH 値が 300 pg/mL 以上で臨床症状もしくは放射線学的な CKD-MBD 病変の罹患率が有意に上昇し、さらに 500 pg/mL 以上の場合には明らかな成長障害も認められ、一方、intact PTH 値が 100 pg/mL 未満の場合には低回転骨症例が多かったと報告されていることから、100~300 pg/mL で管理するのが妥当ではないかと判断した。今後さらに検討が必要な事項である。なお、日本透析医学会の統計調査データの解析結果からは明確な基準を示すことはできなかったが、PTH 値が増加するほど身長増加が鈍化する傾向にあった(21)。

適正な PTH の管理のためには、第一には血清 Ca, P 値の適正なコントロールが必要不可欠である。血清 P 値、血清 Ca 値はともに、年齢相当の正常範囲内に維持する。さらに、血清 Ca・P 積値も適正にコントロールする (12 歳未満は 65 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>未満、12 歳以上は 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>未満を目安とする(7))。(ただし、近年の成人 CKD-MBD 管理において Ca・P 積は管理目標に加えられていない点に留意する。)

#### Practice Point 8.2.3 成長期に低 Ca 血症、高 PTH 血症をきたしやすいため、注意する。

<解説>

成長促進時期は骨伸長増加による骨への Ca 沈着が増加するため、低 Ca 血症、高 PTH 血症をきたしやすいため注意する。ビタミン D 欠乏は腸管からの Ca 吸収低下につながり、低 Ca 血症の原因になり得るため、ビタミン D を充足させておくことが望ましい(5, 22)。体内のビタミン D は魚類、キノコ類などの食事摂取、日光照射による皮膚での生合成、天然型ビタミン D のサプリメント摂取によって充足される。

### 8.3 小児 CKD における CKD-MBD 管理の薬物療法に関する Practice Points

**Practice Point 8.3.1** 高 P 血症の治療は P 摂取制限と P 低下薬の投与を基本とするが、栄養障害に留意する。

<解説>

P 低下薬として炭酸 Ca が広く世界で使用されており、その良好な P 低下作用は小児でも確認されており、P 低下薬としては第一選択薬である(23, 24)。しかし、活性型ビタミン D 製剤との併用時や長期間・多量に投与した場合には高 Ca 血症をきたす危険性が高いことが最大の問題であった。近年では、塩酸セベラマー、炭酸ランタン、ビキサロマー、クエン酸第二鉄、スクロオキシ水酸化鉄などの Ca 非含有の P 低下薬が登場し、成人と同様に Ca 値に合わせて管理する選択肢が増えてきた。小児患者において塩酸セベラマーで 2 編(25, 26)、スクロオキシ水酸化鉄で 1 編(27)の RCT において Ca 含有 P 低下薬と同等な効果が示されている。日本透析医学会の統計調査データの解析結果からこうした薬剤の使用が 10 年前に比して増加していることが明らかとなった(21)。個々の P 低下薬に関して、炭酸ランタンの骨への蓄積が懸念されたが、これまでのところ骨への蓄積は認められるものの、臨床的に重大な影響を引き起こすほどの蓄積は生じていないことが報告されている(28)。ただし、炭酸ランタンの小児への使用は推奨しないと教科書に記載されている(24)。その他の薬剤も含め、これら CKD-MBD 治療薬の小児での安全性に関する長期的な検討はなく、今後検証していくことが望まれる。

**Practice Point 8.3.2** 二次性副甲状腺機能亢進症に対しては血清 Ca, P 値を踏まえて活性型ビタミン D 製剤、カルシミメティクスを適切に用いることが望ましい。

<解説>

血清 Ca, P 値の適正なコントロールにもかかわらず血清 PTH 値が 300 pg/mL を超えてくる場合には、活性型ビタミン D 製剤の投与を開始する。活性型ビタミン D 製剤投与による血清 PTH の低下効果は小児でも確認されている(29)。しかしながら、炭酸 Ca の併用投与に伴う高 Ca 血症、さらには異所性石灰化が最大の問題となっている。

活性型ビタミン D 製剤の過量投与（パルス療法も含む）では、低回転骨症、成長障害が報告されているため、副甲状腺機能の過度の抑制をきたさないように注意する。

シナカルセトは、Ca 感知受容体のアロステリックモジュレーターである。成人では PTH を抑制する有効性と安全性が証明されている。小児においても臨床研究のデータが蓄積し、2017 年に European Medicines Agency (EMA) から、標準治療で十分にコントロールできない 3 歳を超えた小児透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対し承認された。さらに、ESPN と ERA-EDTA のワーキンググループからポジションステートメントが出され、活性型ビタミン D 製剤などの標準治療にもかかわらず、高 Ca 血症もしくは高値～正常の血清 Ca を認め、かつ重症の副甲状腺機能亢進症が持続する 3 歳を超えた小児透析患者に対

するシナカルセトの使用を提案している(30). 今後本邦においても小児への適応拡大が望まれる. なお, 内科的治療に抵抗性を示す高度の二次性副甲状腺機能亢進症が持続する場合には, 副甲状腺インターベンションを考慮する.

#### 8.4. 成長障害（低身長）を認める小児 CKD 患者に対する成長ホルモン治療は推奨されるか？

**Statement 8.4** 成長障害（低身長）を伴う小児 CKD 患者には成長ホルモン治療を推奨する.

【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：A】

合意率：100% (18 / 18)

<解説>

##### 1) 小児 CKD-MBD と成長障害（低身長）

成長障害（低身長）は小児 CKD-MBD の主要な症候であり, GFR が 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> を下回ると成長障害（低身長）が明らかになってくる(3). その病態には, MBD に加えて, エネルギー摂取不良, たんぱく質・アミノ酸代謝異常, 代謝性アシドーシス, 電解質異常, 貧血, そして内分泌系異常（特に成長ホルモン-IGF-I 系）などの多くの要因が関与している(10). なかでも, 成長ホルモン-成長因子系の病的重要性が明らかにされ, 1980 年代後半からリコンビナントヒト成長ホルモン（rhGH）の臨床応用が始まり, 現在, その効果と安全性が明らかにされている.

本項では, 小児 CKD 患者における成長障害の実態, rhGH 投与のエビデンス, そしてわが国の rhGH 療法の使用に関して述べる.

##### 2) 小児 CKD 患者の成長障害の実態について

小児 CKD では CKD ステージ G3 で成長障害が顕在化するため, 定期的な身長測定が重要である. わが国的小児 CKD 297 名の報告によれば, CKD ステージ G3 (194 名) の身長 SD スコア (SDS) は-1.1±1.4 (平均±SD), ステージ G4 (90 名) の身長は-1.7±1.7, ステージ G5 (13 名) の身長は-2.7±2.0 と CKD が進行するにつれて低身長の顕在化が認められた(31).

成長障害の評価としては, 成長科学協会の公開している, 「小児成長ホルモン治療適応判定」(32)を参照して rhGH の適応を判断する.

622 名の 20 歳以下の血液透析または腹膜透析患者を日本透析医学会の統計調査データより抽出した解析によると, 透析開始時の平均年齢は 12 歳で, 登録時の身長と体重の SDS の中央値 [四分位範囲] は, それぞれ-1.9 [-3.3~-0.6], および -1.4 [-2.1~-0.7] であった(21).

データベース登録時の年齢が低いほど身長 SDS 値は低く、特に思春期前後に身長変化の大きな低下がみられた。また、intact PTH 高値は、身長変化の低下と関連がみられた。

### 3) rhGH 療法推奨の根拠

小児 CKD 患者における成長障害に対する rhGH の有効性を示す報告は観察研究も RCT も複数存在し、Cochrane Review (2012)にまとめられている(33)。Cochrane Review から 10 年以上経過していたため、本ガイドラインを作成するにあたり、再度、同一の検索式を用いて文献検索を行ったが、これまでの結果を覆すようなものではなく、新たにメタ解析を実施する必要ないと判断した。なお、Cochrane Review では 28 IU/m<sup>2</sup>/週 ( $\approx 0.35 \text{ mg/kg/週}$ ) の rhGH 投与を推奨している。

### 4) わが国の rhGH 療法の適応と実際

わが国では、1997 年より rhGH が保険適用となり、2015 年に治療開始時の適応基準が改訂された。小児慢性腎不全に伴う低身長に対する rhGH に関する治療適応は、成長科学協会の治療適応判定基準 (32) にあるように、①骨年齢が男子で 17 歳未満、女子で 15 歳未満であること、②現在の身長が同性同年齢の-2.0SD 以下、または年間の成長速度が 2 年以上連続して-1.5SD 以下であること、③血清 Cr 値が年齢性別ごとの中央値の 1.5 倍以上が持続、もしくは eGFR < 75 mL/分/1.73m<sup>2</sup> となっていること、である。投与量は 0.175 mg/kg/週、週 6 ~ 7 回皮下注で開始し、投与開始 6 ヶ月以降の評価で、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男子 17 歳、女子 15 歳に達するまでに身長が-2.0SD に達する見込みがない場合には 0.35 mg/kg/週まで增量が可能である。治療継続の適応基準は、①年間の成長速度が 4.0 cm 以上、②治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度の差が 1 cm 以上、③治療 2 年目以降で、治療中 1 年間の成長速度が 2 年目で 2.0 cm 以上、3 年目で 1.0 cm 以上、の場合である。rhGH 療法の終了基準は、①治療継続の適応基準を満たさなかった場合、②骨年齢で男子 17 歳、女子 15 歳以上に達した場合、③重篤な有害事象が発生した場合である。

本邦から出された報告によると、身長-2.0SDS 以下の小児 CKD における rhGH 使用の割合は、CKD ステージ G3 で 19.5%，ステージ G4 で 31.0%，ステージ G5 で 25% と、使用率が高くなっている(31)。rhGH 継続期間が身長獲得と正の相関があり、透析期間と rhGH 療法開始年齢が身長獲得と負の相関があるため、乳児を含め、適応を満たせば積極的に rhGH 療法を開始することが望ましい。ここで、令和 6 年 4 月より小児慢性特定疾病が一部改正となつた点について触れておく。これまでには疾患ごとに定められた「疾病の状態の程度」を満たす場合にのみ助成の対象とされていたが、この改正告示により、rhGH 療法に関する「疾病の状態の程度」に追加されていた「第 5 表の備考に定める基準」、具体的には、「慢性腎不全（腎機能低下による低身長）では、身長 -2.5SD 以下であること」という文言が撤廃された。これにより rhGH 製剤の適正な使用が広がることが期待される。

なお、わが国では、腎移植後的小児患者で腎機能が正常化した場合、rhGH 製剤の保険適用はない。通常腎移植後に腎機能が改善するため、低身長を認めて GH 治療を実施でき

ないことが問題である。また腎移植後も副腎皮質ステロイドの使用等によって成長障害をきたしうる。

最後に、rhGH 製剤の安全性に関する注意点について述べる。大腿骨頭すべり症がまれな合併症として知られているため、治療前に骨合併症の状態を評価しておく必要がある。また、成長ホルモン治療により血清 PTH が上昇することも知られているため(20)、治療開始前に血清 Ca, P 値と PTH 値を適正にコントロールしておくこと、さらに治療中は副甲状腺機能の注意深いモニターが必要で、二次性副甲状腺機能亢進症が増悪した場合には、成長ホルモン治療を一時中止する。欧州小児腎臓学会のガイドラインでは、intact PTH 値 500 pg/mL 以上では rhGH 療法を中止し、intact PTH 値のコントロールを優先するように記載されている(10)。

## 文献

1. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
2. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2996-3003.
3. Haffner D, and Nissel R. Growth and puberty in chronic kidney disease. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Inc. 2008.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.
5. Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al. Prevention and Treatment of Renal Osteodystrophy in Children on Chronic Renal Failure: European Guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006;21:151-9.
6. Bakkaloglu SA, Bacchetta J, Lalayannis AD, et al. Bone Evaluation in Paediatric Chronic Kidney Disease: Clinical Practice Points from the European Society for Paediatric Nephrology CKD-MBD and Dialysis Working Groups and CKD-MBD Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:413-25.
7. Langman CB, Salusky IB, Greenbaum L, et al. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease: Work Group Membership. *Am J Kidney Dis* 2005;46:S4-121.
8. Kraut JA, and Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:19-28.
9. Waller S. Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:195-204.
10. Drube J, Wan M, Bonthuis M, et al. Clinical Practice Recommendations for Growth Hormone Treatment in Children with Chronic Kidney Disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:577-89.

11. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;89:289-302.
12. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023. 東京：東京医学社；2023.
13. Norman ME, Mazur AT, Borden 4th S, et al. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr* 1980;97:226-32.
14. 日本小児内分泌学会. 成長評価用チャート・体格指數計算ファイル [Internet]. Available from: [https://jspe.umin.jp/medical/chart\\_dl.html](https://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html)
15. 服部元史. 小児慢性腎不全患者の成長. *今日の移植* 2007;20:341-8.
16. 田中敏章, 山下敦, 市原清志. 潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定. *日小児会誌* 2008;112:1117-32.
17. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. *日腎会誌* 2014;56:553-99.
18. 服部元史, 大森多恵, 萩野大助ら. 血清カルシウム値とリン値のコントロール目標. *日小児腎不全会誌* 2003;23:58-61.
19. 「日本人の食事摂取基準（2025 年版）」策定検討会報告書 [Internet]. 2025 Available from: [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_44138.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_44138.html)
20. Borzych D, Rees L, Ha IS, et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2010;78:1295-304.
21. Imaizumi T, Kubota T, Komaba H, et al. Growth failure associated with parathyroid hormone levels in pediatric dialysis patients: A nationwide cohort study. *Kidney Medicine* 2025 (in press)
22. Shroff R, Wan M, Nagler EV, et al. Clinical Practice Recommendations for Native Vitamin D Therapy in Children with Chronic Kidney Disease Stages 2-5 and on Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1098-113.
23. Bacchetta J, Schmitt CP, Bakkaloglu SA, et al. Diagnosis and Management of Mineral and Bone Disorders in Infants with CKD: Clinical Practice Points from the ESPN CKD-MBD and Dialysis Working Groups and the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2023;38:3163-81.
24. Shroff R, Wesseling-Perry K, and Bacchetta J. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, et al, eds. *Pediatric Nephrology*. Springer International Publishing. 2022.
25. Gulati A, Sridhar V, Bose T, et al. Short-term efficacy of sevelamer versus calcium acetate in patients with chronic kidney disease stage 3-4. *Int Urol Nephrol* 2010;42:1055-62.
26. Pieper AK, Haffner D, Hoppe B, et al. A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:625-35.
27. Greenbaum LA, Jeck N, Klaus G, et al. Safety and efficacy of sucroferric oxyhydroxide in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021;36:1233-44.
28. Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, et al. Lanthanum carbonate: safety data after 10 years. *Nephrology*

2016;21:987-94.

29. Shroff R, Wan M, Nagler EV, et al. Clinical Practice Recommendations for Treatment with Active Vitamin D Analogues in Children with Chronic Kidney Disease Stages 2-5 and on Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1114-27.
30. Bacchetta J, Schmitt CP, Ariceta G, et al. Cinacalcet use in paediatric dialysis: a position statement from the European Society for Paediatric Nephrology and the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:47-64.
31. Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, et al. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:1142-8.
32. 治療適応判定基準とフローチャート | 小児慢性腎不全性低身長症 | 小児成長ホルモン治療適応判定 | 成長ホルモン剤適正使用推進事業 | 成長科学協会ウェブサイト [Internet]. Available from: [https://www.fgs.or.jp/business/growth\\_hormone/treatment\\_decision/kidney\\_failure\\_short\\_stature/chart.html](https://www.fgs.or.jp/business/growth_hormone/treatment_decision/kidney_failure_short_stature/chart.html)
33. Hodson EM, Willis NS, and Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD003264.

## 【日本透析医学会】 CKD-MBD ガイドライン委員の COI

### 利益相反情報について

日本透析医学会では、診療ガイドライン（CPG）作成に携わる委員が中立性と公明性をもって作成業務を遂行するために、「日本透析医学会『医学系研究の利益相反に関する指針』に関する取扱い細則」に基づき、就任時点および CPG 公表時点から過去 3 年間に遡る利益相反情報を理事長に報告している。以下に、提出された「CPG 策定にかかる参加者の COI 自己申告表」に基づき、各委員の開示すべき COI（原稿料／講演料：年間 50 万円以上、研究費／奨学寄付金：年間 100 万円以上など）について列記する。

深川雅史委員長： バイエル薬品（株）、アストラゼネカ（株）、協和キリン（株）、鳥居薬品（株）、キッセイ薬品工業（株）、小野薬品工業（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

脇野修委員長： 日本ベーリンガーインゲルハイム（株）から研究補助金を受領している。

濱野高行副委員長： 鳥居薬品（株）、協和キリン（株）、アステラス製薬（株）、大塚製薬（株）、キッセイ薬品工業（株）、（株）三和化学研究所、アストラゼネカ（株）、小野薬品工業（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

小岩文彦副委員長： 協和キリン（株）、（株）三和化学研究所、キッセイ薬品工業（株）、バイエル薬品（株）、小野薬品工業（株）から講演等の謝礼金を受領している。

谷口正智委員： バイエル薬品（株）、協和キリン（株）、鳥居薬品（株）、小野薬品工業（株）、キッセイ薬品工業（株）、第一三共（株）、田辺三菱製薬（株）、アステラス製薬（株）から講演等の謝礼金を受領している。

山田俊輔委員： 協和キリン（株）から講演等の謝礼金を受領している。

後藤俊介委員： 中外製薬（株）、協和キリン（株）、バイエル薬品（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

今西康雄委員： 協和キリン（株），帝人ヘルスケア（株），中外製薬（株），バイエル薬品（株），エーザイ（株），第一三共（株），旭化成ファーマ（株），日本ペーリングガーインゲルハイム（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

駒場大峰委員： 協和キリン（株），キッセイ薬品工業（株），（株）三和化学研究所，小野薬品工業（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

風間順一郎委員： 協和キリン（株），キッセイ薬品工業（株），（株）カネカメディックスから講演等の謝礼金を受領している。

山本卓委員： 田辺三菱製薬（株），協和キリン（株），（株）カネカメディックス，東レ・メディカル（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

藤井直彦委員： 協和キリン（株）から講演等の謝礼金を受領している。

村島美穂委員： アステラス製薬（株）から所属研究機関・部門に研究補助金を受領している。

窪田拓生委員： 帝人ファーマ（株），協和キリン（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

藤崎毅一郎委員： 無

常喜信彦委員： 協和キリン（株），アストラゼネカ（株），アステラス製薬（株），鳥居薬品（株），扶桑薬品工業（株）から講演等の謝礼金を受領している。

岡田学委員： 無

今泉貴広委員： 協和キリン（株），グラクソ・スミスクライン（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

河原崎宏雄委員： 無

藤井秀毅委員： キッセイ薬品工業（株），住友ファーマ（株），（株）ツムラ，中外製薬（株），バイエル薬品（株），協和キリン（株），サノフィ（株），シスメックス（株），JCR ファーマ（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），アストラゼネカ（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

溝渕正英委員： 協和キリン（株），（株）三和化学研究所から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

長谷川毅委員： 無

木村浩 SR 委員： 無

齋藤浩孝 SR 委員： 無

若松拓也 SR 委員： 無

松尾浩司 SR 委員： 無

中井健太郎 SR 委員： 無

河野圭志 SR 委員： 無

野間久史 SR 委員： グラクソ・スミスクライン（株）から研究補助金を受領している。

西脇宏樹 SR 委員： 無

土井洋平 SR 委員： 日本ベーリンガーインゲルハイム（株）から研究補助金を受領している。

内田大介 SR 委員： 無

宮内隆政 SR 委員： 無

大迫希代美 SR 委員： 無

亀井啓太 SR 委員： 無

橋本幸始 SR 委員： 無

水上礼 SR 委員： 無

西本雅俊 SR 委員： 無

緒方浩顕評価委員： YLバイオロジクス（株）から顧問職の報酬、アストラゼネカ（株）、協和キリン（株）、大塚製薬（株）から講演等の謝礼金を受領している。

横山啓太郎評価委員： 協和キリン（株）、鳥居薬品（株）、小野薬品工業（株）、キッセイ薬品工業（株）、（株）三和化学研究所から講演等の謝礼金を受領している。

庄司哲雄評価委員： バイエル薬品（株）、小野薬品工業（株）、興和（株）、協和キリン（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

徳本正憲評価委員： 無

服部元史評価委員： 無

石川英二評価委員： 無

重松隆顧問： （株）三和化学研究所、アストラゼネカ（株）、バイエル薬品（株）、キッセイ薬品工業（株）から顧問職の報酬および講演等の謝礼金を受領している。

土谷健顧問： 協和キリン（株）、バイエル薬品（株）、アステラス製薬（株）、アストラゼネカ（株）、田辺三菱製薬（株）、（株）大塚製薬工場から研究補助金および講演等の謝礼金、新宿石川クリニック（医療法人）から顧問職の報酬を受領している。

中元秀友顧問： 協和キリン（株）、中外製薬（株）、アステラス製薬（株）、東レ・メデ

イカル（株），小野薬品工業（株），キッセイ薬品工業（株），田辺三菱製薬（株），（株）三和化学研究所，バクスター（株），アストラゼネカ（株），鳥居薬品（株），大塚製薬（株），テルモ（株），EA ファーマ（株）から研究補助金および講演等の謝礼金，（株）みんなでハッピーからの役員報酬を受領している。

新田孝作顧問： 中外製薬（株），協和キリン（株）から研究補助金を受領している。

友雅司顧問： 無

花房規男顧問： ノーベルファーマ（株），協和キリン（株）から講演等の謝礼金を受領している。

阿部雅紀顧問： 協和キリン（株），大塚製薬（株），バクスター（株），日本ベーリングガーインゲルハイム（株），鳥居薬品（株），ニプロ（株），テルモ（株），日機装（株），大塚製薬（株），田辺三菱製薬（株），アストラゼネカ（株），バイエル薬品（株），ノバルティスファーマ（株），日本イーライリリー（株），小野薬品工業（株），第一三共（株），キッセイ薬品工業（株），持田製薬（株），大日本住友製薬（株），住友ファーマ（株），アステラス製薬（株），SBI ファーマ（株），（株）陽進堂から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

武本佳昭顧問： 無

※NPO 法人・自治体からの寄附金や報酬については、利益相反事項に該当しないため除外した。