

CKD-MBD 管理の実践 〈2025ガイドラインに基づく生命予後・骨折リスクマネジメント〉



福岡腎臓内科クリニック副院長

谷口正智

1988 年私立ラ・サール高等学校卒業, 1996 年九州大学医学部卒業。同大学第 2 内科腎臓研究室に入局し, 腎臓病学および副甲状腺の研究に従事。2013 年米国テキサス大学に留学し, 老化モデルマウスの研究に携わる。2015 年福岡腎臓内科クリニック透析室室長に就任し, 2018 年より現職。2021~2025 年日本透析医学会 CKD-MBD ガイドラインワーキンググループ委員に就任。現在は主に透析医療, CKD 外来に従事しながら, CKD-MBD を中心とした学会活動 (CKD-MBD 学会理事, 日本透析医学会統計調査委員, 学術委員, 評議員など), 講演活動, 臨床研究などに取り組む。

1 はじめに	p02
2 リン管理の重要性: 高リンが老化を加速する	p03
3 最新リン管理: キーワードは厳格管理と個別化管理	p06
4 最新カルシウム管理: transient hypocalcemia に注意が必要	p11
5 最新 PTH 管理: PTH, the lower, the better	p13
6 CKD 患者の骨折リスク対策	p16
7 おわりに	p22

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては, 発行時点における最新の情報に基づき, 正確を期するよう, 著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし, 医学・医療は日進月歩であり, 記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって, 実際, 診断・治療等を行うにあたっては, 読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が, その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合, その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して, 著者ならびに出版社は, その責を負いかねますのでご了承下さい。

アイコン説明

-  注意事項/課題・問題点
-  補足的事項/エッセンス
-  お役立ち/スキルアップ
-  関連情報へのリンク

HTML 版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

無料会員登録

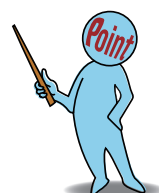
無料会員登録の手順の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツや関連書籍を検索できます。

私が伝えたいこと

- 2025年に改訂されたわが国のCKD-MBDガイドラインでは、生命予後を最優先として、リン、カルシウム、PTHの管理目標値が厳格化された。
- リン管理：高リン血症は心血管病や老化を促進することから、適切な透析療法、食事療法、薬物療法を行うことが重要である。
- カルシウム管理：高カルシウム血症を避けるとともに、薬剤によるtransient hypocalcemia（一時的な低カルシウム血症）を防ぐことが重要である。
- PTH管理：生命予後、骨折リスクの両面から低く保つことの重要性が示唆されている。
- 透析患者における骨粗鬆症治療薬は、各薬剤の特徴をふまえた上で適切に選択・投与することが重要である。



CKD-MBDガイドライン(2025年改訂版)における推奨とエビデンスの強さ

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

1 はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)の、特に透析期においては、カルシウム、リンの代謝異常とともに、線維性骨炎、無形成骨症、骨軟化症など、多彩な骨病変を発症する。これらの骨病変は腎性骨異常栄養症と総称され、これまで、二次性副甲状腺機能亢進症(secondary hyperparathyroidism:2HPT)を中心に、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone:PTH)を基準に検討されてきた。しかしながら、CKDにおける骨ミネラル代謝異常の主座は骨だけでなく、血管石灰化など全身にわたり生命予後に影響する病態と認識されるようになり、適切な共通の管理指針を提示する目的で、CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-mineral and bone disorder:CKD-MBD)という概念が提示された。この概念の最終的な目標は生命予後の改善であり、その手段としてリン、カルシウム、PTHなどの検査値の異常、骨の異常、血管石灰化を適切にコントロールすることとされている。

CKD-MBD の概念

検査値の異常

骨の異常

血管石灰化

これらを適切にコントロールすることによって



生命予後の改善につなげる



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)



2012年に日本透析医学会 (JSDT) からCKD-MBDガイドラインが発表された(2012ガイドライン)¹⁾。このガイドラインでは、生命予後を最優先としたCKD-MBDの概念に則り、グローバルガイドラインであるKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) に先駆けて、リン、カルシウム、PTHの管理目標値が設定された。そして2025年に、10年以上の時間を経て、CKD-MBDガイドラインの改訂が行われた(2025ガイドライン)²⁾。2025年の改訂では、①2012ガイドライン時に用いられたJSDT統計調査のデータは、カルシミメティクスがほとんど使われていない状況下のものであったことから、2008年のカルシミメティクス上市以降の新しいデータセットで解析する必要があること、②欧米と異なり、わが国では週初めに採血することが多いため、わが国独自のデータであるJSDT統計調査結果を用いて、わが国のCKD患者に即したガイドラインを作成すること、③テラーメイド医療を意識することによって、個々の患者の予後改善や服薬アドヒアランスにも配慮することを目的として、ガイドライン作成が進められた。本稿では、2025ガイドラインの方向性もふまえ、最新のCKD-MBD管理について考察する。

カルシミメティクスの作用機序と特徴

カルシミメティクスは、副甲状腺に存在するカルシウム感受性受容体作動薬であり、PTHの分泌抑制作用を有するため、主に透析患者における2HPT治療に用いられる。カルシミメティクスの由来は、calciumとmimetics(模倣する、似たもの)を組み合わせた造語である。カルシミメティクスは透析患者のPTH値を低下させるとともに、カルシウム値、リン値の低下作用がある³⁰⁾が、その詳細な機序は不明である。

2 リン管理の重要性：高リンが老化を加速する

1 高リン血症が生体にもたらす影響

CKD-MBDによる心血管病の特徴は、血管石灰化である。血管石灰化は、アテローム硬化に起因した内膜石灰化と、血管平滑筋細胞の骨芽細胞様変化が原因と考えられる中膜石灰化にわけられる(図1)。CKDに伴う血管石灰化は後者が特徴的であり、この血管中膜石灰化の主な原因が“リン負荷”(もしくは高リン血症)である。in vitroの検討において、血管平滑筋細胞を高リン培地で培養すると、細胞膜に存在するナトリウム依存性

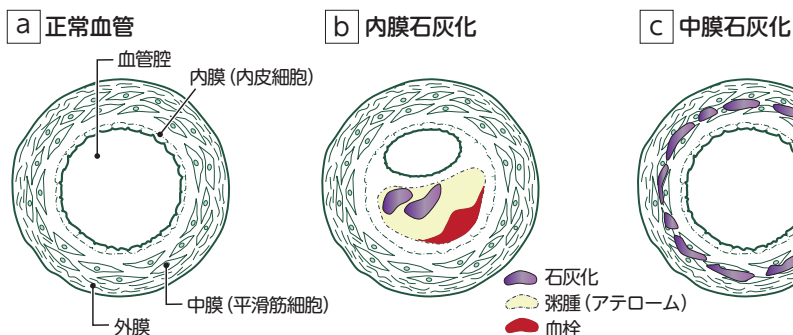


Link 〈Web医事新報掲載記事〉

CKD-MBD(慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常) [私の治療]



図1 血管内膜石灰化と中膜石灰化



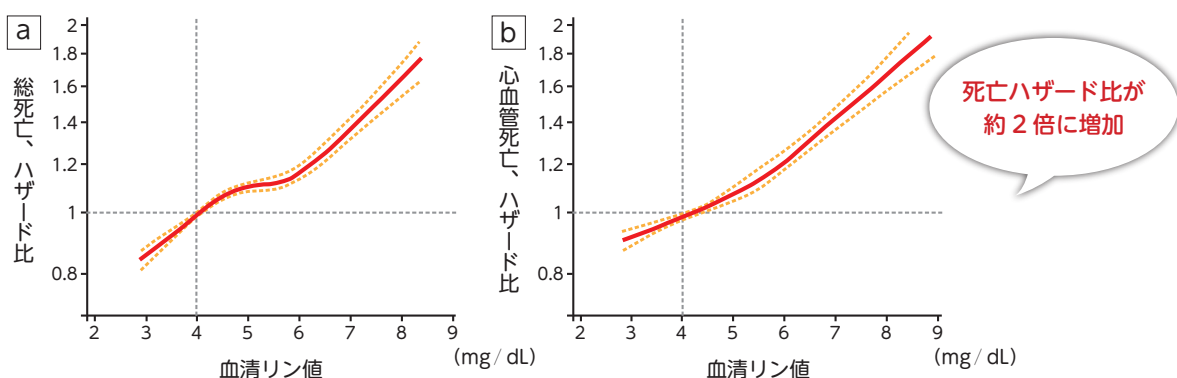
CKDに伴う血管石灰化は中膜石灰化が特徴的



リン輸送体 (Pit-1) を介して細胞内リン濃度が上昇し、骨芽細胞特有の転写因子である Runx2 の発現上昇を介して、骨芽細胞様変化をきたすことがわかっている³⁾。その結果、血管中膜に全周性、連続性の石灰化病変を形成し、いわゆるメンケベルグ型血管石灰化を呈すると考えられている。実際、高リン血症を呈する透析患者では、冠動脈を含む様々な動脈に中膜石灰化をきたすことが多く、これにより血管のしなやかさや、ふいご機能（心臓が収縮して送り出した血液を大動脈が拡張して受け止め、心臓が拡張する間にその血液を末梢血管へ送る作用）が失われ、心負荷を増大させ、心肥大を惹起すると考えられる。しかし、中膜石灰化は図 1c に示す通り内腔は開存しており、血管の狭窄を伴わないにもかかわらず、高リン血症を呈する透析患者では心筋梗塞を発症しやすい。この理由については明らかではないが、リン負荷により血管内皮細胞における血小板凝集作用が阻害されることが原因ではないかと考えられている。また高リン血症は、弁石灰化を介した大動脈弁狭窄症や、刺激伝導系の石灰化で不整脈を生じる原因にもなる。

高リン血症が最も顕著に現れるのが、腎機能が廃絶した透析患者である。透析患者における高リン血症では、死亡ハザード比が約 2 倍にも及び、高リン血症と死亡リスクの強い関連が示唆される (図 2)^{4) 5)}。一方、腎機能正常者においても、血清リン値の上昇とともに心血管イベントの発症リスクが上昇することが疫学研究で明らかにされており⁶⁾、健常者においてもリンを適切に管理することが重要である。

図 2 透析患者における血清リン値と死亡リスク



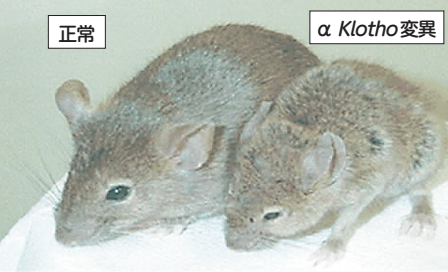
JSDT 統計調査を用いた再解析で、血清リン値が上昇すると、直線状に総死亡 (a) および心血管死亡 (b) リスクが上昇することが示された (時間平均モデル) (文献 4, 5 より作成)

2 リンと老化

老化 (aging) とは、生物学的には時間経過とともに生物の個体に起こる変化、特に生物が死に至るまでの間に起こる機能低下やその過程を示す。1997 年、Kuro-o ら⁷⁾により老化様症状が加速する突然変異マウスが報告

された。生後4週齢頃から成長障害、性腺・胸腺・皮膚の萎縮、血管石灰化、心肥大、骨粗鬆症、骨格筋の萎縮(サルコペニア)、肺気腫、難聴、認知症などを発症し、衰弱して8週齢前後で早死した。このマウスで欠損している遺伝子が同定され、*Klotho*と命名された(図3)。一方、ヒトにおいてこれら老化症状に似た表現型を呈する病態がCKDである。*Klotho*欠乏状態とCKD患者では多くの共通点がみられる(表1)⁸⁾。全身の表現型としては、体重減少、身体活動度の低下、繁殖能力の低下がみられ、寿命は概して短く、また、心血管病としては、心肥大や血管石灰化といった特徴的な病態が共通している。

図3 *Klotho*変異マウス



*Klotho*変異マウスは、性腺・胸腺・皮膚の萎縮、血管石灰化、心肥大、骨粗鬆症、骨格筋の萎縮(サルコペニア)、肺気腫、難聴、認知症といったヒトの老化症状に似た表現型を示す
出典：2007年発行 科学技術振興機構(JST)



表1 *Klotho*欠乏状態とCKD患者の様々な共通点

		<i>Klotho</i> 欠乏状態	CKD患者
血液生化学	リン	著明に上昇	上昇
	GFR	軽度上昇	低下
	FGF23	著明に上昇	著明に上昇
	腎 <i>Klotho</i>	消失	GFR低下に伴い低下
	全身 <i>Klotho</i>	消失	GFR低下に伴い低下
表現型	体重	著明に減少	減少
	成長	著明に遅延あり	主に小児で遅延あり
	身体活動度	著明に低下	低下
	繁殖能力	なし	低下
	寿命	非常に短命	死亡率が高い
心血管病	心臓	心肥大、線維化	心肥大、線維化
	血管	石灰化	石灰化
	血圧	軽度高血圧	著明な高血圧
	動脈硬化	軽度	中等度～高度
貧血		軽度	高度
骨		骨粗鬆症	腎性骨症

(文献8より作成)

このようにCKD患者では老化と同様の機序により死亡リスクが上昇している可能性があり、その重要な鍵となる因子がリンである。*Klotho*変異マウスを低リン食で飼育し、リン貯留が起きないようにすると、生存率が上昇し、老化様症状は軽快することから、“高リンが老化を加速する”と考え

高リン血症の予防は、CKD患者の生命予後改善と老化進行抑制に重要



られている。すなわち、高リン血症を防ぐことがCKD患者の生命予後を向上させ、老化症状の進行を抑制する上で重要となる。

3 最新リン管理：キーワードは厳格管理と個別化管理

CKD-MBDにおいて、リン、カルシウム、PTHを適切に管理することが予後の改善につながると考えられる。これらの検査値の異常について、2012ガイドラインでは生命予後に与える影響から、リン>カルシウム>PTHの順に優先して管理することが提案された¹⁾。特に高リン血症、高カルシウム血症では死亡リスクが高くなることが示された⁵⁾。2025ガイドラインでは、Practice Pointとして「原則としてリン、カルシウム管理をPTH管理より優先する」としながらも、「ただしPTHを適正に管理することで、リン、カルシウムが管理しやすくなることも考慮に入れる」としている。これは、カルシミメティクスのカルシウム、リン低下作用を念頭に置いたものであり、リン、カルシウム、PTHを総合的かつ相互に管理することの重要性を示唆している。ここでは主に透析患者におけるリン、カルシウム、PTH管理について言及する。

Practice Pointの考え方

Practice PointとはKDIGOガイドラインで用いられた手法である。直接それを証明するエビデンスがなくとも、それまでの類似研究からそうすることが臨床上当たであり、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。

1 リン管理目標値

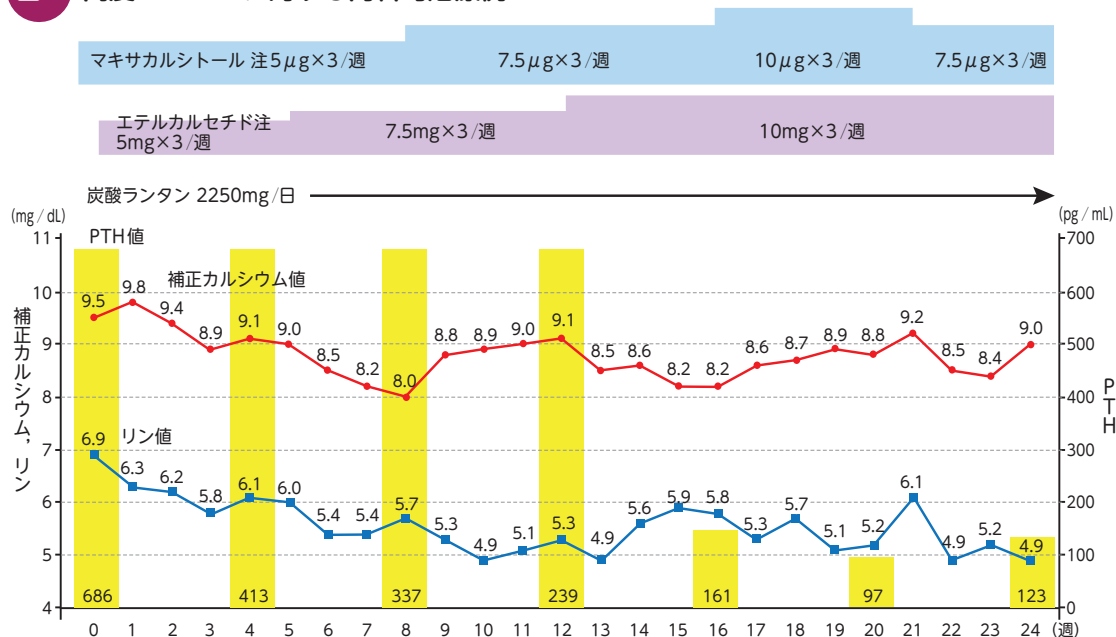
2025ガイドラインでは、カルシミメティクスが上市された2008年以降で、観察期間最長9年間の新たなデータセットを構築し、リン、カルシウム、PTHと予後の関係について再解析が行われた⁴⁾。その結果、リンの管理目標値は“3.5mg/dL以上、5.5mg/dL未満”とされ、前回ガイドライン(3.5～6.0mg/dL)より管理目標の上限値が厳格化された(表2)²⁾。

表2 2025ガイドラインで示された血液透析患者におけるリン管理

血液透析患者の血清リン値はどのように管理すべきか？		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨
2	B	高リン血症を是正することを提案する
2	C	血清リン値は、3.5mg/dL以上、5.5mg/dL未満を管理目標とすることを提案する。ただし、栄養状態が不良な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を有する場合には、目標値の上限を下げることを提案する
2	D	高リン血症を是正するために、適切な透析量の確保を提案する
2	C	高リン血症を是正するために、リン摂取制限を提案する
Not graded		リン低下薬の特性と患者背景に応じて、適切なリン低下薬を選択することを提案する
2	C	二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高リン血症に対して、カルシミメティクスの投与を提案する。ただし、低カルシウム血症の場合は除外する

(文献2より作成)

図9 高度の2HPTに対する内科的治療例



6 CKD患者の骨折リスク対策

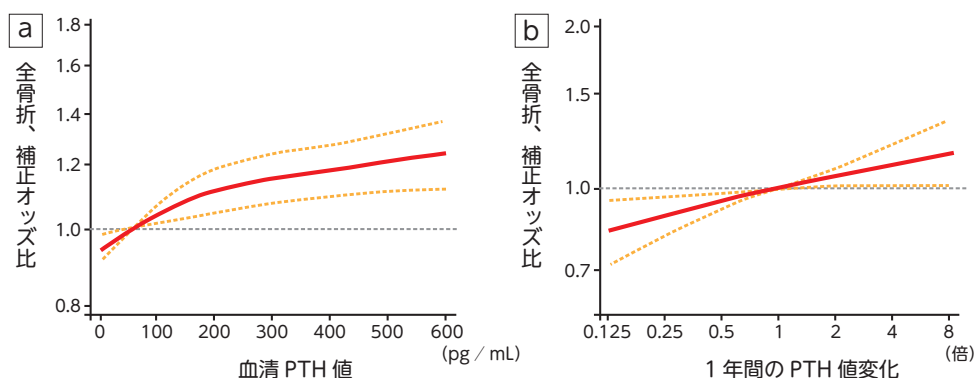
1 PTHと骨折リスク

CKD-MBDでみられる骨病変はこれまで、PTHを中心に議論されてきた。世界で最初の腎性骨症ガイドラインである米国腎臓財団 (National Kidney Foundation) によるK/DOQIガイドライン²³⁾ (2003年) では、骨生検による知見からPTH管理目標値を150~300pg/mLに設定した。すなわち、PTH値が150pg/mL未満では低回転骨 (無形成骨症)、300pg/mL以上では高回転骨 (線維性骨炎) が多くなるという考え方である。しかしその後、Barretoら²⁴⁾ の追試した検証では、PTH値150~300pg/mLを達成した透析患者の88%が低回転骨であること、さらに150pg/mLという下限値では低回転骨を検出できる感度はわずか50%にしかすぎないことを報告し、PTH管理のみでは無形成骨症を十分に回避できないことを示した。一方、コホート研究における検討では、PTH値と骨折発症リスクの相関について、これまで一致した見解は得られていなかった。たとえば、Blockら²⁵⁾ の4万538名の透析患者の検討ではPTH値と骨折リスクは弱い相関しかなく、Jadoulら²⁶⁾ の1万2782名の検討では、PTH値>900pg/mLで骨折リスクが上昇するなど、研究間での見解がバラバラであった。とはいえ、シナカルセトを用いたプラセボ対照RCTであるEVOLVE試験の事後解析では、65歳以上の層においてシナカルセト投与群で有意に骨折リ

スクの低下が認められた²⁷⁾。この結果から、骨折予防の点から少なくとも2HPTを改善することの臨床的意義はあるものと考えられていた。

PTH値と骨折リスクについては、近年、興味深い2つの臨床研究が報告された。JSDT統計調査において、18万333名の血液透析患者を対象に、PTH値と入院を要した全骨折および部位別骨折リスクとの関連が検討された²⁸⁾。1年間の観察期間中、入院を要した骨折は3762件であり、内訳は大腿骨近位部1361件、椎体骨551件、その他1850件であった。PTH値と全骨折リスクを見た三次曲線の検討では、PTH値上昇と全骨折リスクは有意に相関しており、PTH値が低いほど全骨折リスクは低い傾向を示した(図10)²⁸⁾。

図10 透析患者における血清PTH値と骨折リスク



JSDT統計調査を用いた解析では、PTH値が低いほど1年間の全骨折リスクは低く (a)、1年間にPTH値が低下するほど全骨折リスクが低下することが示された (b) (文献28より作成)

この相関は大腿骨近位部骨折においても同様であり、椎体骨骨折ではみられなかった。また1年間のPTH値変化率と骨折リスクも検討され、PTH値が低下するほど、全骨折および大腿骨近位部骨折リスクは低下することが示された。さらに国際コホート研究であるDOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)においても、PTH値と骨折リスクの関係が示された²⁹⁾。DOPPS 3～7期(2005～2021年)、9カ国、2万8888名の血液透析患者を対象にしたプール解析では、弱い相関であるが、PTH値と全骨折および大腿骨近位部骨折リスクは直線状の関係であることが示された。すなわち、PTH値が低いほど骨折リスクが低いことが示唆され、Komabaら²⁸⁾の検討と合致する結果であった。これら近年の臨床研究の結果を勘案すると、骨折リスクの点からも、“PTH, the lower, the better”であることが示唆されている。

生命予後と骨折リスクの両面から
“PTH, the lower, the better”
の重要性が示唆される



2 骨折リスクを勘案した2HPTに対する治療選択

透析患者の2HPTに対する治療手段として、カルシミメティクスとVDRAが挙げられる。この2剤の使いわけについては、前述した通り、血清カルシウム値が高い場合はカルシミメティクスを、低い場合はVDRA