

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

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

(2024年改定版)

(素案)

Clinical Practice Guidelines for CKD-MBD 2024

(Draft)

JSDT CKD-MBD GL 2024

For Public Preview

Ver. 240722

目次

28		
29	内容	
30	ガイドライン序文.....	3
31	Statement と Practice Point のまとめ	11
32	第 1 章 CKD-MBD 管理における基本的事項.....	19
33	第 2 章 保存期 CKD-MBD	22
34	第 3 章 血液透析患者における P, Ca の管理.....	36
35	第 4 章 血液透析患者における PTH 値の管理.....	64
36	第 5 章 骨代謝の評価と管理.....	81
37	第 6 章 腹膜透析患者における CKD-MBD	93
38	第 7 章 腎移植患者における CKD-MBD	97
39	第 8 章 小児患者における CKD-MBD.....	117
40	(巻末) 利益相反	
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		

50 ガイドライン序文

51

52 この時期に出すことの意義

53 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
54 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
55 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
56 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
57 うことはごく普通になっており、実に全透析患者の1/3以上の患者がカルシミメティクスを使う
58 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
59 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
60 を使っている患者には、役立たない可能性が高い。そのため、今回のガイドラインを作成するに
61 あたって、カルシミメティクスを使う時代になってからの統計調査の結果を重んじた。

62

63 日本人透析患者のためのCKD-MBDガイドライン

64 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
65 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
66 イドラインを作成するにあたって KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ガイド
67 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 controversy conference
68 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マティッ
69 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
70 まい、真に日本人透析患者のガイドライン足りえない。そのため、目標値の設定に関しても、日
71 本のデータを優先して使用した。つまり欧米のデータを使っていないことになり、当然エビデン
72 スレベルは国際的には低くなることになる。また、目標値設定に当たっては、全死亡や心血管死
73 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
74 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
75 したが、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、
76 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
77 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
78 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
79 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
80 これはCKD-MBDではないため割愛した。

81

82 テーラーメイド医療を意識

83 腎性貧血のガイドラインにしても、糖尿病のガイドラインにしても、ヘモグロビン値や血糖管
84 理指標は、心血管イベントの既往の有無や低血糖リスクの高い薬剤を使っているか否かなどを考
85 慮して、個別に決定されている。今回のMBDガイドラインにおいても、一律全員に一つの目標

86 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。また薬剤選択に当
87 たっても、これだけ多様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
88 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。

89

90 用語の統一

91 リン吸着薬に加えリン吸収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
92 シウム感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
93 記した。

94

95 保存期と移植期の項目

96 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
97 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
98 になってから困らないよう透析導入後への影響も含めての意図も含め書かれている。また透析患
99 者が移植に移行する可能性が高い場合、透析期にできる二次性副甲状腺機能亢進症の評価と対
100 処にも触れた。

101

102 作成手順

103 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
104 章でクリニカルクエスチョン (CQ) にすべき事項, Statement, Practice Point を作り、進捗状況
105 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。毎
106 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、引用すべき文献情報の整理などが
107 討議され、この話し合いをもとに各章で SR(システムティック・レビュー)委員に新たなメタ解析
108 を必要に応じて行ってもらった。そのうえで再度改訂、推敲を繰り返した。そのため、以下
109 のように各章の会議は頻回のものとなっている。また関連学会(日本腎臓学会、日本小児腎臓病
110 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
111 も得て、このような最終文言となった。

112 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
113 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
114 の解析結果も早急に英文化した。また必要なメタ解析がまだ行われていない場合は、無作為化
115 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。

116

117 CQ, ステートメントに加え, Practice Point を充実

118 我々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
119 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、
120 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
121 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
122 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
123 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

124 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
125 CKD-MBD に関しては，ハードアウトカムに関してシステマティック・レビューができるほどの
126 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．

127

128 推奨とエビデンスの強さ

129 Minds ガイドライン作成の手引き 2017 に基づき，「推奨の強さ」と「エビデンスの確からしさ」
130 に関して提示を行った．

131 【推奨の強さ】

132 1：強く推奨する

133 2：弱く推奨する・提案する

134 記載なし：明確な推奨ができない

135 【エビデンスの強さ】

136 A（強） 効果の推定値に強く確信がある

137 B（中） 効果の推定値に中程度の確信がある

138 C（弱） 効果の推定値に対する確信は限定的である

139 D（非常に弱い） 効果の推定値がほとんど確信できない．

140

141

142 ガイドライン作成にかかわった委員リスト

143

144 CKD-MBD 診療ガイドライン改訂ワーキンググループ (WG)

145 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

146 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

147 WG 委員

148 谷口正智 福岡腎臓内科クリニック (連携：日本 CKD-MBD 学会)

149 山田俊輔 九州大学 病院 腎・高血圧・脳血管内科

150 後藤俊介 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

151 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 (連携：日本骨代謝学会)

152 駒場大峰 東海大学医学部 腎内分泌代謝内科学

153 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)

154 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

155 藤井直彦 兵庫県立西宮病院 腎臓内科 (連携：日本腎臓学会)

156 村島美穂 近畿大学医学部 腎臓内科

157 窪田拓生 大阪大学大学院医学系研究科 小児科 (連携：日本小児腎臓病学会)

158 藤崎毅一郎 飯塚病院 腎臓内科

159 常喜信彦 東邦大学医療センター大橋病院 腎臓内科

160 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

161 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

162 河原崎宏雄 帝京大学医学部附属病院溝口病院 内科 (連携：日本臨床腎移植学会)

163 藤井秀毅 神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科

164 溝渕正英 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科

165 長谷川毅 昭和大学 臨床疫学研究所

166

167 SR 委員

168 木村浩 福島医大腎臓高血圧内科

169 斎藤浩孝 福島医大腎臓高血圧内科

170 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

171 松尾浩司 新潟白根総合病院

172 中井健太郎 福岡赤十字病院 腎臓内科

173 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

174 野間久史 統計数理研究所 データ科学研究系

175 西脇宏樹 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科

176 土井洋平 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学/愛媛大学大学院医学系研究科

177 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学講座

178 内田大介 帝京大学医学部附属病院溝口病院 内科

179 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

- 180 大迫希代美 聖マリアンナ医科大学病院 腎臓高血圧内科
 181 /社会医療法人白光会 白石病院 腎臓内科
 182 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）講座
 183 橋本幸治 信州大学医学部附属病院 腎臓内科
 184 水上礼 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科
 185 西本雅俊 奈良県立医大 腎臓内科
 186
 187 **ガイドライン内部評価委員**
 188 緒方浩顕 昭和大学横浜市北部病院 内科腎臓
 189 小岩文彦 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科
 190 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
 191 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
 192 徳本正憲 福岡赤十字病院 腎臓内科
 193 服部元史 東京女子医科大学 腎臓小児科
 194
 195 **顧問**
 196 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
 197 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
 198 中元秀友 埼玉医科大学医学部 総合診療内科 前理事長
 199 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
 200 友雅司 大分大学医学部附属病院 臨床工学センター 前学術委員会委員長
 201 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
 202 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
 203 武本佳昭 大阪公立大学医学部 泌尿器病態学 理事長
 204 脇野修 徳島大学大学院医歯薬学研究部 腎臓内科学 学術委員会委員長
 205
 206
 207 **委員会等開催記録**
 208 **全体会議**
 209 第0回 2022年6月22日 Web会議（CQの整理）
 210 第1回 2023年1月29日 スペースアルファ三宮
 211 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
 212 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
 213 第3回 2023年4月23日 京橋エドグラン 24F 東京アスポクリニック会議室
 214 第4回 2023年9月18日 京橋エドグラン 24F 東京アスポクリニック会議室
 215 第5回 2024年3月10日 Web会議
 216
 217 **各グループ会議の日程**

218	第2章 保存期グループ		
219	第1回	2022年5月24日	Web会議
220	第2回	2022年6月2日	Web会議
221	第3回	2022年10月2日	Web会議
222	第4回	2022年10月16日	Web会議
223	第5回	2022年11月6日	Web会議
224	第6回	2022年12月4日	Web会議
225	第7回	2023年2月16日	Web会議
226	第8回	2023年4月17日	Web会議
227	第9回	2023年6月9日	会議(横浜)
228	第10回	2023年8月27日	Web会議
229			

230	第3章 P, Ca グループ		
231	第1回	2021年12月19日	Web会議
232	第2回	2022年3月21日	Web会議
233	第3回	2022年6月29日	Web会議
234	第4回	2022年7月26日	Web会議
235	第5回	2022年8月9日	Web会議
236	第6回	2022年8月30日	Web会議
237	第7回	2022年10月7日	Web会議
238	第8回	2022年11月24日	Web会議
239	第9回	2022年12月28日	Web会議
240	第10回	2023年5月8日	Web会議
241	第11回	2023年6月1日	Web会議
242	第12回	2023年8月10日	Web会議
243	第13回	2023年8月25日	Web会議
244	第14回	2023年12月11日	Web会議
245	第15回	2024年2月17日	Web会議
246			

247	第4章 PTH グループ		
248	第1回	2022年4月28日	Web会議
249	第2回	2023年7月23日	Web会議
250	第3回	2023年11月8日	Web会議
251	第4回	2023年12月5日	Web会議
252	第5回	2024年3月4日	Web会議
253			

254	第5章 骨代謝グループ		
255	第1回	2022年1月31日	Web会議

256	第2回	2022年6月22日	Web会議
257	第3回	2022年9月20日	Web会議
258	第4回	2022年12月26日	Web会議
259	第5回	2023年1月19日	Web会議
260	第6回	2023年4月11日	Web会議
261	第7回	2023年8月10日	Web会議

262

263 **第6章 腹膜透析・P低下薬グループ**

264	第1回	2022年4月11日	Web会議
265	第2回	2022年5月25日	Web会議
266	第3回	2022年6月29日	Web会議
267	第4回	2022年7月27日	Web会議
268	第5回	2022年8月24日	Web会議
269	第6回	2022年9月28日	Web会議
270	第7回	2022年10月26日	Web会議
271	第8回	2022年11月30日	Web会議
272	第9回	2023年1月18日	Web会議
273	第10回	2023年2月15日	Web会議
274	第11回	2023年3月22日	Web会議
275	第12回	2023年4月19日	Web会議

276

277 **第7章 移植グループ**

278	第1回	2022年1月23日	Web会議
279	第2回	2022年6月6日	Web会議
280	第3回	2022年7月11日	Web会議
281	第4回	2022年8月22日	Web会議
282	第5回	2022年9月26日	Web会議
283	第6回	2022年10月31日	Web会議
284	第7回	2022年11月21日	Web会議
285	第8回	2023年1月10日	Web会議
286	第9回	2023年1月12日	Web会議
287	第10回	2023年1月23日	Web会議
288	第11回	2023年4月26日	Web会議
289	第12回	2023年5月30日	Web会議
290	第13回	2023年9月12日	Web会議

291

292 **第8章 小児グループ**

293	第1回	2022年4月30日	Web会議
-----	-----	------------	-------

294 第2回 2022年7月8日 Web会議

295 第3回 2022年12月30日 Web会議

296 第4回 2023年7月12日 Web会議

297

298

299 **利益相反**

300 各委員のCOIは巻末にまとめた。

301

302

303 Statement と Practice Point のまとめ

304
305

306 第 1 章 CKD-MBD 管理における基本的事項

307 1 ルーチン血液検査の基本的評価

308

309 **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
310 (Albumin : Alb) 値、血清 PTH 値、アルカリフォスファターゼ (Alkaline
311 phosphatase : ALP) 値の測定が望ましい* 【2D】.

312 **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
313 向から判断することを推奨する 【1C】.

314 **Statement 1.3** 検査値が基準値内の動きでも、進行する場合には、治療法の変更が望ましい
315 【2C】.

316 **Statement 1.4** 週の初回透析開始時の値を用いるのが妥当である 【グレードなし】.

317 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
318 を目安として用いる.

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

320

321

322

323

324 第 2 章 保存期 CKD-MBD

325 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

326 **Practice Point 2.1.1** 血清 P の値に関わらず、P 添加物を含む加工食品等の摂取を控える.

327 **Practice Point 2.1.2** 腎機能に応じて P、Ca、PTH のモニタリング頻度を調整する.

328 **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.

329 **Practice Point 2.1.3a** 低タンパク食により、過剰なタンパク質摂取を避ける.

330 **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.

331 **Practice Point 2.1.3c** Ca 含有 P 吸着薬の投与量上限は 3,000mg/日 (炭酸 Ca の場合) を目安と
332 する.

333

334 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

335 **Practice Point 2.2.1** 低 Ca 血症の評価は補正 Ca 値 < 8.4mg/dL もしくはイオン化 Ca
336 < 1.15mmol/L を用いる.

- 337 **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。
338 **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。
339 **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。
340 **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
341 薬含む) の投与を検討する。
342 **Practice Point 2.2.6** 透析導入時に iPTH>450pg/mL とならないように心がける。

343
344
345

346 **第 3 章 血液透析患者における P, Ca の管理**

347 **3.1 血液透析患者の血清 P 値はどのように管理すべきか？**

348

349 **Statement 3.1.1** 高 P 血症を是正することを提案する 【2B】。

350 **Statement 3.1.2** 血清 P 値は、3.5mg/dL 以上、5.5mg/dL 未満を管理目標にすることを提案す
351 る 【2C】。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
352 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
353 下げることが提案する。

354 **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 【2D】。

355 **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 【2C】。P 制限について
356 は、食品添加物や P 含量が多い清涼飲料水、乳製品などの P/タンパク質比が
357 高い食品の摂取を避けること、植物性 P では吸収率が低いことに留意する。

358 **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
359 する 【グレードなし】。

360 **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
361 投与を提案する 【2C】。

362

363

364 **3.2 血液透析患者の血清補正 Ca 値はどのように管理すべきか？**

365

366 **Statement 3.2.1** 血清補正 Ca 値は、8.4mg/dL 以上、9.5mg/dL 未満を管理目標にすることを提
367 案する 【2C】。

368 **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
369 投与を提案する 【2C】。

370

371

372 **3.3 透析患者の P, Ca 管理 (9 分割図)**

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

374 **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
375 考慮に入れる。

376

377 3.4 透析患者の高 P 血症に対するアプローチ

378 **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
379 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
380 整する。

381 **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。

382

383 3.5 透析患者の高 Ca 血症に対するアプローチ

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

386 **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。

387 **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
388 索する。

389

390 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

391 **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、
392 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
393 に入れて選択する。

394

395

396

397 第 4 章 血液透析患者における PTH 値の管理

398 4.1 PTH の管理目標値

399

400 **Statement 4.1.1** PTH 値の管理目標値は、intact PTH 値 240pg/mL 以下の範囲で症例毎に個別
401 化することを提案する (図 4.1) 【2C】。

402 **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
403 では、PTH 値の管理目標値を低く設定することを提案する 【2C】。

404 **Statement 4.1.3** カルシミメティクスを使用しない場合は、intact PTH 値 60~240pg/mL の範
405 囲に管理目標値を設定することを提案する 【2C】。

406

407

408 4.2 PTH の測定法

409 **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
410 定する。両者は換算式を用いて近似的に比較することが可能である。

411 **Practice Point 4.2.2** Whole PTH アッセイを使用する際は、150pg/mL以下の範囲に管理目標
412 値を設定する。カルシミメティクスを使用しない場合は、35~150pg/mL
413 の範囲に管理目標値を設定する。
414

415

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

416

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
417 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【2B】。
418

419

Practice Point 4.3.2 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
420 を開始・増量するかは、血清 Ca 値や患者背景に基づき検討する(図 4.2)。
421

Practice Point 4.3.3 腫大腺を有する場合、高齢者の場合、心血管石灰化や心不全リスクを有す
422 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
423 にカルシミメティクスの使用・併用を考慮する(図 4.2)。
424

425

Statement 4.3.4 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
426 とを提案する【2C】。
427

428

Practice Point 4.3.5 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
429 クスの必要量を予測する上で有用である。
430

431

4.4 副甲状腺摘出術 (PTX)

432

Statement 4.4.1 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、副甲状腺摘
433 出術 (PTX) を提案する【2B】。
434

435

Practice Point 4.4.2 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
436 難な場合、高用量のカルシミメティクスを要する場合、若年者の場合、二
437 次性副甲状腺機能亢進症が症候性の場合、PTX の適応を考慮する。
438

Practice Point 4.4.3 将来的に腎移植の可能性がある場合は、移植後の PTX 避けるため、PTX
439 の適応をより前向きに検討する。
440

441

442

443

444

445 第 5 章 骨代謝の評価と管理

446 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
447 測定は有用か？

448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484

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【2D】。

*DXA 法：Dual-energy X-ray absorptiometry

Statement 5.1.2 透析・保存期 CKD 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【2D】。

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【2C】。

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提案する【1A】。

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【2C】。

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・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、ALP 値を参考にする。

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。

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 を血液患者における目標値内（第 3 章参照）でも低めの値、残腎機能保護、血液透析への移行防止のために P, PTH を目標値内でも低めの値を目標とすることを提案する【2C】。

- 485 **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。
- 486 **Practice Point 6.1.3** 残腎機能がある症例ではカルシメテックス使用で P のコントロールが
- 487 困難になる可能性があるため、注意が必要である。
- 488 **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。

489
490
491

492 第 7 章 腎移植患者における CKD-MBD

493 7.1 腎移植後のビスホスホネート使用は推奨されるか？

494

495 **Statement 7.1** 腎移植後 eGFR が 30mL/分/1.73m² 以上であれば、腎移植後の骨折予防とし
496 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【2C】。

497

498

499 7.2 腎移植後ビタミン D は推奨されるか？

500

501 **Statement 7.2** 移植後の PTH を抑制する目的で活性型ビタミン D の投与を提案する【2C】。

502

503

504 7.3 腎移植前 CKD-MBD の管理に関する Practice Points

505 **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
506 CKD-MBD、特に高 PTH 血症、高 Ca 血症の評価・管理が重要である。

507 **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
508 は腎移植前の副甲状腺摘出術が望ましい。

- 509 i) カルシメテックスの使用（特にシナカルセット 50mg 相当以上）
- 510 ii) カルシメテックス非投与下で iPTH が 300pg/mL 以上を呈する
- 511 iii) 高 Ca 血症 (>10.0mg/dL)
- 512 iv) 副甲状腺腫大（長径 1cm 以上、体積 500mm³ 以上）

513

514 7.4 腎移植後 CKD-MBD の評価と管理に関する Practice Points

515 **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
516 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
517 ことが望ましい。

518 **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
519 存期 CKD-MBD の管理に準ずる。

520

521 7.5 腎移植後高 Ca 血症の対応に関する Practice Points

522 **Practice Point 7.5.1** 腎移植後高 Ca 血症 (>10.5mg/dL) の要因は主に遷延性副甲状腺機能亢
523 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。
524 **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
525 イクス、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
526 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イク
527 スおよびデノスマブは保険適応外である。
528

529 7.6 腎移植後低 P 血症の対応に関する Practice Points

530 **Practice Point 7.6.1** 腎移植後低 P 血症の補正は症状、血清 P 値、腎移植からの期間などから
531 総合的に検討する。
532 **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
533 は原因を追及し、場合によっては活性型ビタミン D 製剤、経口リン酸製
534 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
535 である。
536
537
538

539 第 8 章 小児患者における CKD-MBD

540 8.1 小児 CKD における CKD-MBD 指標の検査項目と測定頻度

541 **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
542 G2 から開始することを検討する。
543 **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
544 に評価する。
545 **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。
546

547 8.2 小児 CKD における CKD-MBD 指標の管理目標

548 **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。
549 **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
550 では正常範囲, G4 では 100 pg/mL 以下, G5/G5D では 100~300 pg/mL
551 に管理することが望ましい。
552 **Practice Point 8.2.3** 成長期に低 Ca 血症, 高 PTH 血症を来しやすいため, 注意する。
553

554 8.3 小児 CKD における CKD-MBD 管理の薬物療法

555 **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
556 害に留意する。
557 **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
558 タミン D, カルシミメテイクスを適切に用いることが望ましい。

559

560 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？

561

562 **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.

563

【1A】 .

564

565

566 第1章 CKD-MBD 管理における基本的事項

567
568 **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
569 (Albumin : Alb) 値, 血清 PTH 値, アルカリフォスファターゼ (Alkaline
570 phosphatase : ALP) 値の測定が望ましい* 【2D】.

571 **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
572 向から判断することを推奨する 【1C】.

573 **Statement 1.3** 検査値が基準値内の動きでも、進行する場合には、治療法の変更が望ましい
574 【2C】.

575 **Statement 1.4** 週の初回透析開始時の値を用いるのが妥当である 【グレードなし】.

576 補足* 低アルブミン血症 (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
577 Ca 値を目安として用いる.

578 補正 Ca 値 = 実測 Ca 値 + (4 - Alb 値) [Payne の補正式]
579

580 <解説>

581 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
582 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
583 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
584 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
585 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
586 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
587 イドラインでも同時に Alb 値も測定して、Payne の式で補正 Ca 値を計算することを妥当である。
588 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
589 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
590 れ低 Ca 血症を検知するためにも本来は望ましい(4)が、日常診療レベルでの定期的な測定は困難
591 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
592 見逃さない観点からである。

593 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
594 判断することを推奨した。ひとつの理由は、一回だけのデータを使った場合は平均値を使う場合
595 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
596 て、検査値が基準値内であっても高値が持続する、あるいは経時的に上昇する場合には、病態の
597 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
598 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
599 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
600 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、とくに血清 P
601 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

602 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
603 とが妥当であると判断した。

604 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晩期で異
605 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
606 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
607 透析患者に関しては血清 P、Ca 値は 1 カ月に 2 回、PTH 値は 2、3 カ月に 1 回というのが通常で
608 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
609 定頻度を増やすことが妥当である。とくに血清 Ca 値が目標範囲を超えている場合には、頻回に測
610 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
611 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から血液透析患
612 者では報告されている(10)。

613

614

615 文献

- 616 1. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated
617 with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan.
618 *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1532-8.
- 619 2. Yamamoto S, Jørgensen H, Zhao J, et al. Alkaline phosphatase and parathyroid hormone levels:
620 International variation and associations with clinical outcomes in the DOPPS Kidney Int Rep
621 2024;9:863-76.
- 622 3. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Prognostic significance of pre-end-stage renal
623 disease serum alkaline phosphatase for post-end-stage renal disease mortality in late-stage
624 chronic kidney disease patients transitioning to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:264-
625 73.
- 626 4. Yamaguchi S, Hamano T, Doi Y, et al. Hidden Hypocalcemia as a Risk Factor for Cardiovascular
627 Events and All-Cause Mortality among Patients Undergoing Incident Hemodialysis. *Sci Rep*
628 2020;10:4418.
- 629 5. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium levels in patients
630 with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4:643-6.
- 631 6. Lopes MB, Karaboyas A, Bieber B, et al. Impact of longer-term phosphorus control on
632 cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: results
633 from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1794-801.
- 634 7. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism,
635 mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 : 2208-18.
- 636 8. Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, et al. Progression of aortic calcification is
637 associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients.
638 *Nephrology Dial Transplant* 2011;26:1662-9.
- 639 9. Fernández-Martín JL, Dusso A, Martínez-Cambor P, et al. COSMOS group. Serum phosphate

640 optimal timing and range associated with patients' survival in haemodialysis: the COSMOS
641 study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:673-81.

642 10. Yokoyama K, Kurita N, Fukuma S, et al. Frequent monitoring of mineral metabolism in
643 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: associations with achievement of
644 treatment goals and with adjustments in therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:534-41.

645

646

647 第2章 保存期 CKD-MBD

648 【背景】

649 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」
650 (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
651 薬、活性型ビタミン D 製剤の投与に関してシステマティック・レビューが行われているが、それ
652 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、
653 保存期 CKD-MBD 治療 (P 低下療法、活性型ビタミン D 投与、PTH 低下療法など) に関する、
654 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ランダム化比
655 較試験 (RCT) はほとんど報告されておらず、システマティック・レビューには適さなかった。
656 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
657 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
658 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
659 に関してはあえて含めていない。PTH や ALP などに関しては、介入研究による裏付けが乏しい
660 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。

661

662

663 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

664

665 **Practice Point 2.1.1** 血清 P の値に関わらず、P 添加物を含む加工食品等の摂取を控える。

666 <解説>

667 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
668 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 fibroblast growth factor 23 (FGF23)が
669 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
670 する(4, 5)。こうして血清 P 値は eGFR 30mL/分/1.73m² 程度まで正常範囲に維持されるが、P 負
671 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
672 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、
673 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、
674 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
675 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
676 く(10)、それ故 P 負荷に直接影響することが懸念される(11)。病態生理学的な観点から、P 排泄
677 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
678 る。

679

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

681 <解説>

682 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

683 によりいずれ 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
684 れる(12, 13). こうして eGFR 30 mL/分/1.73m² 未満では加速度的に血清 P 値が上昇する. 血清
685 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
686 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
687 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. そうした観点から、
688 CKD ステージ G3b (eGFR 30~44 mL/分/1.73m²) では少なくとも 6~12 ヶ月毎に、CKD ステ
689 ージ G4 (eGFR 15~29 mL/分/1.73m²) では少なくとも 3~6 ヶ月毎に、血清 P、補正 Ca、PTH
690 を測定することが望ましい. CKD ステージ G5 (eGFR <15 mL/分/1.73m²) では、血清 P、補正
691 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
692 グすることが望まれるが、異常値が見られた場合にはこの限りではない.

693 直接アクシ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
694 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
695 高値は、骨型 ALP 高値と同様に骨代謝回転の亢進を示唆し(14, 15)、二次性副甲状腺機能亢進症
696 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
697 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(16)や、透析導入前の ALP 高値が
698 透析導入後の予後不良と関連したとする報告(17)があるだけでなく、CKD を伴わない心筋梗塞の
699 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
700 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
701 ているだけでな(18-20)、腎予後(21)や生命予後(22)とも関連することが知られており、保存期
702 CKD 患者ではタンパク尿増加に伴って 25(OH)D が低値となる(23)ため、特に注意が必要であ
703 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、本邦では保険適応となっ
704 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
705 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
706 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(24-26)、CKD
707 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
708 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、
709 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.

710

711 **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.

712 <解説>

713 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(27)、血管石灰化
714 (8)、死亡リスク(16)などに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
715 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
716 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
717 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
718 は妥当である. 血清 P 値を積極的に下げることによって心血管リスクが減少するかどうかについてはま
719 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
720 (CPPs) の集積を促し(28)、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(29)、血

721 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。

722

723 **Practice Point 2.1.3a** 低タンパク食により、過剰なタンパク質摂取を避ける。

724 <解説>

725 食事に含まれるタンパク質には一定の比率で P が含まれており、かつて P 制限はタンパク質制
726 限と同一に扱われてきた。しかしながら、食材によってはタンパク質に比して P が多く含まれる
727 ももあり、加工食品や卵黄、乳製品などはその代表である(9, 30)。食事からの P 負荷を考えた
728 場合、こうした食品の過剰摂取は避けなければならない。一方で、過度なタンパク質制限は、特
729 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
730 いる(31, 32)。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
731 とが観察研究で示されており(33)、そうした観点から、確固たるエビデンスのない現状において
732 は、患者の栄養状態を損なわない範囲で、不必要な P を多く含む加工食品や卵黄、乳製品などは
733 避けるべきと考えられる。適度なタンパク質制限については「エビデンスに基づく CKD 診療ガ
734 イドライン 2023」(1)を参照されたい。

735

736 **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。

737 <解説>

738 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
739 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
740 よる予後改善を示した確固たるエビデンスはなく、それ故管理目標値を明確に指し示すことは難
741 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
742 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(34)、保存期 CKD
743 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ンスを高める上で、「より少
744 ない錠数」という観点を考慮する必要がある。

745

		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		↓	↓	↑	→	

746

747 表 2.1. 各種 P 吸着薬および活性型ビタミン D 製剤・骨吸収抑制薬と CKD-MBD パラメータの
748 関係

749

750 1) Ca 含有 P 吸着薬

751 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
752 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 (35-37)。
753 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
754 合、生体への P 負荷をほとんど減らすことができなかつた一方で、高 Ca 血症を呈さなくても有
755 意な Ca 負荷となることが示されている(38)。長期にわたる Ca 負荷が、CPPs の集積、ひいては
756 血管石灰化を促すことにつながる(28)と考えられることから、炭酸 Ca を投与する際には、補正
757 Ca 値が低めであることを確認した上で、その推移を見ながら注意深く処方する必要がある。Block
758 らは、保存期 CKD 患者 (eGFR 20~45mL/分/1.73m²) を対象とした小規模なパイロット RCT に
759 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
760 の部分が Ca 含有 P 吸着薬によるものであり、その他の Ca 非含有 P 吸着薬はプラセボ群と同等
761 であった(36)。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
762 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
763 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(39)。これらの報告から、Ca 負荷を助長
764 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
765 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
766 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
767 「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
768 払う必要がある。

769 2) 鉄含有 P 吸着薬

770 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
771 において鉄欠乏性貧血の治療薬としても保険適応があり、投与の際には鉄動態を勘案する必要が
772 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<100ng/mL」で診断
773 するが(40)、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
774 (eGFR<20mL/分/1.73m²) 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
775 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
776 ク (HR 0.42 [0.25~0.74]) を低下させたと報告されている(41)。同試験においてクエン酸第二鉄
777 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
778 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
779 のか明らかではない。しかしながら、介入前の血清 P 値が 4.5mg/dL と正常範囲内であったこと
780 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
781 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。

782 3) その他の P 吸着薬

783 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
784 が保存期 CKD 患者に保険適応となっている。海外では塩酸セベラマーや炭酸セベラマーが使用
785 され、血管石灰化の進展を抑制したと報告(35,36)されているが、ここでは割愛する。ランタンは
786 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

787 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
788 着薬に比べて冠動脈石灰化を悪化しない傾向が小規模なパイロット RCT(36)で示されているが、
789 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
790 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
791 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
792 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
793 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来しやすいと
794 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
795 全面における利点がある。

796

797 **Practice Point 2.1.3c** Ca 含有 P 吸着薬の投与量上限は 3,000mg/日（炭酸 Ca の場合）を目安と
798 する。

799 <解説>

800 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
801 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
802 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だし、1 日 800mg の Ca 摂取で
803 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 2,000mg では 759 ± 120 mg のプラ
804 スバランスとなることを示した(42)。また、Hill らは、CKD ステージ G3b~G4 の患者に標準的
805 な食事（Ca 摂取量 957mg）を与えた上でプラセボまたは Ca にして 1,500mg 相当の炭酸 Ca を
806 投与して、同薬剤により 508mg のプラスバランス（プラセボでも 61mg のプラスバランス）とな
807 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の、残りの一部が検出でき
808 ない体内の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(38)。
809 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
810 においても現れており、KDOQI が推奨する総 Ca 負荷 2,000mg/日未満(43)であっても、Ca 含有
811 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
812 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
813 1,500mg/日とすることを提案している(44)。乳製品の消費量が少ないアジア人の CKD 患者では
814 Ca 摂取量が 300~600mg/日と少なめであることが報告されており(45-47)、炭酸 Ca に含まれる
815 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
816 ていた炭酸 Ca 3,000mg/日（1,200mg の Ca 摂取に相当）を投与上限の目安とすることは妥当と
817 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。
818

著者(年)	対象	人数	期間(月)	治療介入	Ca含有P吸着薬によるCa負荷(食事以外) ¹⁾	高Ca血症	血管石灰化
Kovesdy (2018) [37]	CKD G3a~G4	120	12	炭酸ランタン 中央値500mg/日 酢酸Ca 中央値1334mg/日 対照群	336mg/日	有意差なし	有意なリスク上昇なし
Russo (2007) [35]	CKD G3a~G5	90	24	低リン食+塩酸セベラマー ²⁾ 1600mg/日 低リン食+炭酸Ca 2000mg/日 低リン食のみ	800mg/日	血清Caごく軽度上昇	有意なリスク上昇なし
Di Iorio (2012) [39]	CKD G3a~G4	212	36	塩酸セベラマー ²⁾ 平均2184mg/日 炭酸Ca 平均2950mg/日	平均1180mg/日	78%で高Ca血症 (セベラマーでは5%)	石灰化リスクが上昇
Block (2012) [36]	CKD G3b~G4	148	9	炭酸ランタン 2700mg/日 炭酸セベラマー ²⁾ 6300mg/日 酢酸Ca 平均5900mg プラセボ	平均1500mg/日	17%で高Ca血症 (プラセボでは0%)	石灰化リスクが上昇

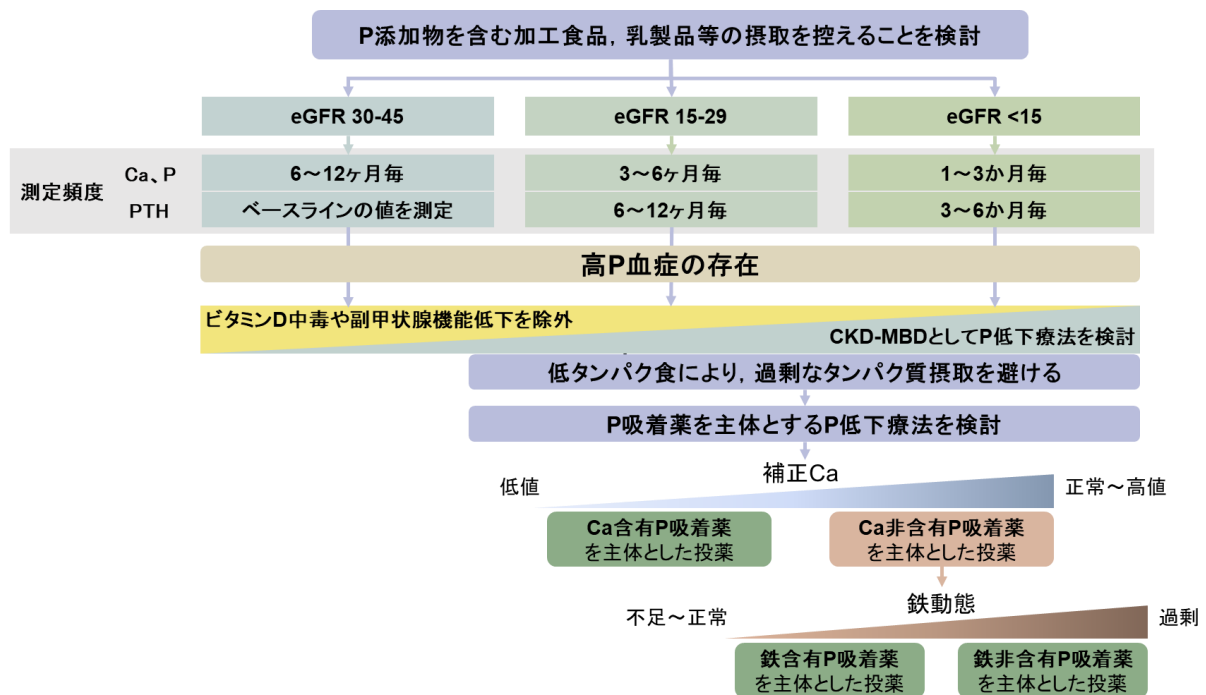
819

820 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
821 係

822 1) 保存期 CKD 患者に対する塩酸セベラマー, 炭酸セベラマー, 酢酸 Ca の使用は, 本邦では保
823 険承認されていない.

824 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(44).

825



826

827 図 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

828

829

830 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

831

832 【背景】

833 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
834 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て観察研究の報告
835 (48, 49)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(50)があり, 低 C

836 a 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
837 機能低下の初期から FGF23 の上昇が見られ、CKD 初期に (eGFR 57.8mL/分/1.73m² 程度を境
838 に) FGF23 は上昇し、副甲状腺ホルモンは eGFR 49.6mL/分/1.73m² 程度から上昇することが報
839 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
840 つと考えられる。また、腎機能障害発症は 1 α 水酸化酵素発現低下と 24 水酸化酵素発現亢進を誘
841 導し、1,25(OH)₂D 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
842 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
843 全の独立した予測因子であると報告した(51)。これらのエビデンスから CKD 患者における低 Ca
844 血症の Practice Points を提示し、実臨床の指標としたい。

845

846 **Practice Point 2.2.1** 低 Ca 血症の評価は補正 Ca 値 <8.4mg/dL もしくはイオン化 Ca
847 <1.15mmol/L を用いる。

848 <解説>

849 腎機能障害 (CKD ステージ G3b 以上) の進行、特に eGFR が 20mL/分/1.73m² 以下となると
850 補正 Ca 値は低下してくると報告されている(21)。体内ではイオン化 Ca が生理的に重要な役割を
851 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
852 式(52)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、
853 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
854 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
855 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
856 邦の後ろ向き観察研究(53)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、
857 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。
858 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
859 較して死亡リスクが高いことが示され、適切な Ca 補正が行われなかった可能性が示唆されて
860 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
861 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
862 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
863 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
864 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
865 高く、低 Ca 血症の検出に優れたとの報告(54)もあり、補正 Ca 値を用いた低 Ca 血症の診断には
866 注意を要する。

867

868 **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。

869 <解説>

870 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
871 性低 Ca 血症の除外は先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
872 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
873 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

874 がある。特に CKD ステージ G4 以降ではデノスマブ(55, 56)やロモソズマブ(57)の初回投与時に
875 急激な血清 Ca の低下が見られることがあり、血圧低下や急性腎障害など臨床症状を伴うことも
876 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
877 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(58)。また、悪性腫瘍の治療薬
878 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
879 したと報告されている(59)。この機序としては Ca 感受性受容体に対する自己抗体が形成され、自
880 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(60)。

881

882 **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。

883 <解説>

884 低 Mg 血症を有する症例では、PTH 分泌低下および PTH への反応性低下により低 Ca 血症を
885 来している可能性がある(61)。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
886 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
887 栄養状態が挙げられる。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
888 血症をきたすため注意が必要である(62)。②の腸管吸収障害を起こす原因薬剤としてプロトンポ
889 ンプ阻害薬が知られているが、慢性膵炎や慢性下痢によっても起こる事が知られている。一方、
890 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
891 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(63)。不整脈、テタニー、意識障害を
892 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
893 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
894 も注意が必要である。

895 保存期 CKD では高 Mg 血症を来す懸念から一般に Mg 製剤の処方は避けられることが多く、
896 逆に低 Mg 血症を呈する患者が多いとの報告がある(64)。CKD ステージ G3a~G4 を対象とした
897 RCT において、酸化 Mg 507±352mg/日の投与で冠動脈石灰化の進展が非投与群に比べて有意に
898 抑えられたとする報告(65)は、単に低 Mg 血症を補正するという点にとどまらず、保存期 CKD-
899 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
900 盲検 RCT では同様の効果が得られなかったと報告されており(66)、Mg による治療介入を一般化
901 できるまでにはしっかりとした裏付けが必要であろう。

902

903 **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。

904 <解説>

905 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
906 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
907 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 感受性受容体異常、副甲状
908 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。

909 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
910 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
911 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、

912 くる病Ⅰ・Ⅱ型などビタミンD代謝に関連した病態(67)の合併を疑う必要がある。

913

914 **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
915 薬含む）の投与を検討する。

916 <解説>

917 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
918 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
919 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。

920 薬剤選択に際しては，表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
921 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
922 着薬を主体とした投薬を選択する。

923

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

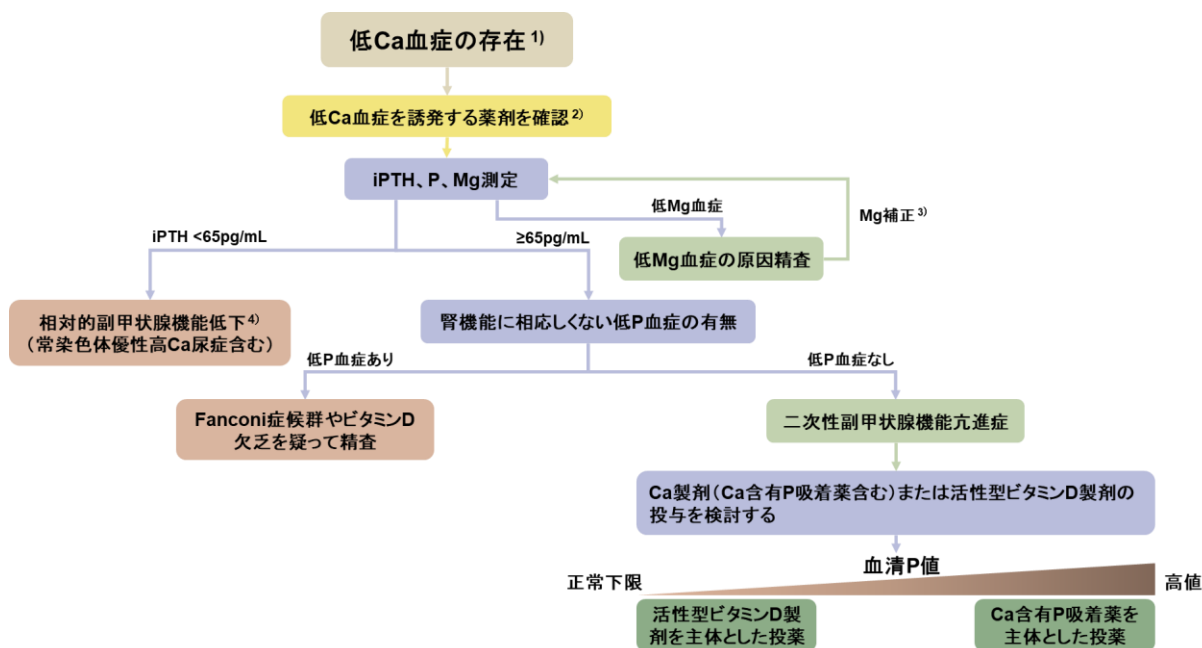
925 <解説>

926 保存期CKD患者（CKD G2～G4）を対象とした前向き観察研究でiPTH高値群（>65pg/mL）
927 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(68)。

928 また，保存期から透析導入後も継続観察した観察研究では，透析導入時にiPTH>450pg/mLの
929 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した(69)。

930 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
931 CaなどCa製剤が有用であるが，血清Pの変化に注意しながら投薬を調整する必要がある。ただ
932 し，「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」では，PTH値を低下させるための活性
933 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している(1)。前述
934 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
935 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。

936



937

938 図 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

- 939 1. 補正 Ca 値<8.4mg/dL もしくはイオン化 Ca<1.15mmol/L を目安とする.
- 940 2. デノスマブ・ビスホスホネートなどの骨吸収抑制薬, カルシメテックス, PD-1 阻害薬など.
- 941 3. 高 Mg 血症に注意.
- 942 4. 相対的副甲状腺機能低下には、副甲状腺機能低下症や Ca 感受性受容体異常の他に副甲状腺
- 943 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.

944

945

946 文献

947 1. CKD 診療ガイド・ガイドライン改訂委員会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023.

948 東京: 東京医学社; 2023.

949 2. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid

950 hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1370-8.

951 3. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident

952 cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone* 2012;50:1266-74.

953 4. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth

954 factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency.

955 *Am J Kidney Dis* 2004;44:250-6.

956 5. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but

957 accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205-15.

958 6. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular

959 event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-33.

960 7. Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, et al. Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and

961 all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 2009;120:1784-92.

- 962 8. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular
963 calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-7.
- 964 9. Sullivan CM, Leon JB, Sehgal AR. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient
965 databases: implications for renal patients. *J Ren Nutr* 2007;17:350-4.
- 966 10. Bell RR, Draper HH, Tzeng DY, Shin HK, Schmidt GR. Physiological responses of human adults to
967 foods containing phosphate additives. *J Nutr* 1977;107:42-50.
- 968 11. Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in
969 nephrology? *Semin Dial* 2003;16:186-8.
- 970 12. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease.
971 *Kidney Int* 2010;77:292-8.
- 972 13. Gutierrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney
973 disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1710-6.
- 974 14. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G. Bone histomorphometry and biochemical
975 markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 - 5. *Clin Nephrol*
976 2008;70:296-305.
- 977 15. Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, et al. Useful biochemical markers for diagnosing renal
978 osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:997-1007.
- 979 16. Abramowitz M, Muntner P, Coco M, et al. Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of
980 mortality and hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1064-71.
- 981 17. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Prognostic significance of pre-end-stage renal disease
982 serum alkaline phosphatase for post-end-stage renal disease mortality in late-stage chronic kidney
983 disease patients transitioning to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:264-73.
- 984 18. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1555-60.
- 985 19. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D
986 compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1529-39.
- 987 20. Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW. The impact of vitamin D status on the
988 relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease.
989 *Kidney Int* 2014;86:407-13.
- 990 21. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined Use of Vitamin D Status and FGF23 for Risk
991 Stratification of Renal Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:810-9.
- 992 22. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality
993 in the United States. *Kidney Int* 2009;76:977-83.
- 994 23. Hamano T, Fujii N, Matsui I, et al. Guideline-practice gap in the management of predialysis chronic
995 kidney disease mineral bone disorder in Japan. *Ther Apher Dial* 2011;15 Suppl 1:2-8.
- 996 24. Gravesen E, Hofman-Bang J, Lewin E, Olgaard K. Ergocalciferol treatment and aspects of mineral
997 homeostasis in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:107-
998 16.
- 999 25. Kendrick J, Andrews E, You Z, et al. Cholecalciferol, Calcitriol, and Vascular Function in CKD: A

- 1000 Randomized, Double-Blind Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1438-46.
- 1001 26. Franchi M, Gunnarsson J, Gonzales-Parra E, Ferreira A, Strom O, Corrao G. Paricalcitol and
1002 Extended-Release Calcifediol for Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Non-Dialysis
1003 Chronic Kidney Disease: Results From a Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*
1004 2023;108:e1424-e32.
- 1005 27. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among
1006 people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-8.
- 1007 28. Pasch A, Farese S, Graber S, et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for
1008 calcification in serum. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1744-52.
- 1009 29. Kuro OM. Calcium phosphate microcrystallopathy as a paradigm of chronic kidney disease
1010 progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2023;32:344-51.
- 1011 30. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in
1012 the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:519-30.
- 1013 31. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the
1014 Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;52:778-91.
- 1015 32. 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
1016 た保存期 CKD の食事療法の提言. *日腎会誌* 2019;61:525-56.
- 1017 33. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival
1018 among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:620-9.
- 1019 34. 永野伸郎, 伊藤恭子, 本多雅代, et al. 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
1020 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.
- 1021 35. Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis
1022 patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007;72:1255-61.
- 1023 36. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc*
1024 *Nephrol* 2012;23:1407-15.
- 1025 37. Kovesdy CP, Lu JL, Wall BM, et al. Changes With Lanthanum Carbonate, Calcium Acetate, and
1026 Phosphorus Restriction in CKD: A Randomized Controlled Trial. *Kidney Int Rep* 2018;3:897-904.
- 1027 38. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus
1028 balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:959-66.
- 1029 39. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders:
1030 a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487-93.
- 1031 40. 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 慢性腎
1032 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.
- 1033 41. Block GA, Block MS, Smits G, et al. A Pilot Randomized Trial of Ferric Citrate Coordination
1034 Complex for the Treatment of Advanced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1495-504.
- 1035 42. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney
1036 disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int* 2012;81:1116-22.
- 1037 43. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic

- 1038 kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4Suppl 3):S1-201.
- 1039 44. Evenepoel P, Jorgensen HS, Bover J, et al. Recommended calcium intake in adults and children with
1040 chronic kidney disease - a European consensus statement. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:341-
1041 366.
- 1042 45. Satirapoj B, Prapakorn J, Punpanich D, Pongsuparbchon C, Supasyndh O. The effect of ONCE
1043 Renal on minerals and electrolytes in predialysis patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol*
1044 *Renovasc Dis* 2016;9:81-6.
- 1045 46. Kim SM, Kim MH, Ryu DR, Oh HJ. The dietary intake of chronic kidney disease according to stages:
1046 Findings from the Korean National Health and Nutritional Examination Survey. *PLoS One*
1047 2021;16:e0260242.
- 1048 47. Huang MC, Hung SC, Tai TH, Lin TY, Chang CI, Hsu CC. Using a Short Food Frequency
1049 Questionnaire to Evaluate Macronutrients, Fiber, Phosphorus, Potassium, and Calcium in Adults
1050 with Stages 3-5 Chronic Kidney Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:11998.
- 1051 48. Jensen AC, Polcwiartek C, Sogaard P, et al. The Association Between Serum Calcium Levels and
1052 Short-Term Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *Am J Med* 2019;132:200-8 e1.
- 1053 49. Liu F, Zhang H, Li Y, Lu X. Hypocalcaemia predicts 12-month re-hospitalization in heart failure.
1054 *Eur J Clin Invest* 2020:e13261.
- 1055 50. Su W, Zhu JG, Zhao XQ, Chen H, Li WP, Li HW. Altered serum calcium homeostasis independently
1056 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome: a retrospective observational cohort
1057 study. *BMJ Open* 2021;11:e049957.
- 1058 51. Gromadzinski L, Januszko-Giergielewicz B, Pruszczyk P. Hypocalcemia is related to left ventricular
1059 diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *J Cardiol* 2014;63:198-204.
- 1060 52. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with
1061 abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4:643-6.
- 1062 53. Yamaguchi S, Hamano T, Doi Y, et al. Hidden Hypocalcemia as a Risk Factor for Cardiovascular
1063 Events and All-Cause Mortality among Patients Undergoing Incident Hemodialysis. *Sci Rep*
1064 2020;10:4418.
- 1065 54. Maeda Y, Shiigai T. [Blood ionized calcium fraction in various serum albumin levels surveyed in non-
1066 dialysis patients]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2005;47:821-7.
- 1067 55. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic
1068 kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol* 2015;41:129-37.
- 1069 56. Cowan A, Jeyakumar N, McArthur E, et al. Hypocalcemia Risk of Denosumab Across the Spectrum
1070 of Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2023;38:650-8.
- 1071 57. Cejka D. Cardiovascular Safety of Anti-Sclerostin Therapy in Chronic Kidney Disease. *Metabolites*
1072 2021;1:770.
- 1073 58. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med*
1074 2017;56:3271-6.
- 1075 59. Seethapathy H, Rusibamayila N, Chute DF, et al. Hyponatremia and other electrolyte abnormalities

1076 in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2241-7.

1077 60. Piranavan P, Li Y, Brown E, Kemp EH, Trivedi N. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced
1078 Hypoparathyroidism Associated With Calcium-Sensing Receptor-Activating Autoantibodies. *J Clin*
1079 *Endocrinol Metab* 2019;104:550-6.

1080 61. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008;35:215-37.

1081 62. Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Management of Refeeding Syndrome in
1082 Medical Inpatients. *J Clin Med* 2019;8:2202.

1083 63. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-
1084 induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect* 2021;9:e00829.

1085 64. Oka T, Hamano T, Sakaguchi Y, et al. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to
1086 hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial*
1087 *Transplant* 2019;34:1154-62.

1088 65. Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, et al. A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon
1089 Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1073-
1090 85.

1091 66. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. The Effect of Magnesium Supplementation on Vascular
1092 Calcification in CKD: A Randomized Clinical Trial (MAGiCAL-CKD). *J Am Soc Nephrol*
1093 2023;34:886-94.

1094 67. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, et al. Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--
1095 recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan.
1096 *Endocr J* 2008;55:787-94.

1097 68. Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham M, et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic
1098 kidney disease stage 2-4 patients. *BMC Nephrol* 2013;14:14.

1099 69. Tabibzadeh N, Karaboyas A, Robinson BM, et al. The risk of medically uncontrolled secondary
1100 hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation. *Nephrol*
1101 *Dial Transplant* 2021;36:160-9.

1102
1103
1104

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べきか？

Statement 3.1.1 高 P 血症を是正することを提案する【2B】.

<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【2C】」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【2C】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。KDIGO2017 より以前に P 低下療法に関する RCT は報告されていなかったが、その後、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: 3.5~4.5mg/dL, 標準治療群: 5.0~6.0mg/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) (7)。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)。P 低下療法がサロゲートマーカーである CACS を有意に抑制した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【2B】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 3.6~5.2mg/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 P 値が 5.2mg/dL 以上の場合、その後の観察期間で P 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 3.6~5.2mg/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 4.2mg/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(8)。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) (9)「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

1141 う表現に変更した。しかしその後報告された RCT である EPISODE 研究の結果(7)から、CACS
1142 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
1143 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
1144 液透析患者を対象とした HiLo 研究 (10) と、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、英国
1145 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(11)が進
1146 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
1147 標 (P 値 \geq 6.5mg/dL) と低 P 管理目標 (<5.5mg/dL) に群分けし、主要アウトカムは全死亡およ
1148 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
1149 標 (P 値 6.2~7.7mg/dL) と低 P 管理目標 (\leq 4.6mg/dL) に群分けし、主要アウトカムは心血管
1150 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。

1151
1152
1153 **Statement 3.1.2** 血清 P 値は、3.5mg/dL 以上、5.5mg/dL 未満を管理目標にすることを提案す
1154 る【2C】。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
1155 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
1156 下げることが提案する。

1157
1158 <解説>

1159 血清 P 値の管理目標値について、わが国の JSDT 統計調査データを用いて再解析が行われた。
1160 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(12)が、
1161 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
1162 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
1163 された(13)。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
1164 で、観察期間の中央値は 98 ヶ月であった。まず P と生命予後をみた 3 次スプライン解析では、B
1165 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
1166 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
1167 てそれぞれ P 値 \geq 6.3mg/dL, \geq 5.8mg/dL, \geq 4.7mg/dL でリスクの上昇を認め、心血管死亡は \geq
1168 6.3mg/dL, \geq 5.8mg/dL, \geq 5.1mg/dL でリスクの上昇を認めた (ハザード比 $>$ 1.15)。P 値 $<$ 3.5
1169 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
1170 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 P 値が 5.0 mg/dL 以
1171 上の場合 P 値低下により生命予後が改善したが、3.5mg/dL 未満の場合は増悪することが示さ
1172 された。以上の結果を総合して、また前述の EPISODE 研究(7)の結果も重要視して、今回のガイド
1173 ライン改訂では血清 P 値の管理目標値を 3.5mg/dL 以上、5.5mg/dL 未満とした。観察研究から
1174 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
1175 ビデンスレベルの確実性は【2C】と設定した。

1176 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、
1177 “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。その
1178 解析の中で、Number needed to be exposed (NNE) 法を用い、P 値が 6.0mg/dL の人が、3.5~

1179 5.0mg/dL, 5.0~5.5mg/dL, 5.5~6.0mg/dL に低下したと仮定して、総死亡や心血管死亡のイベ
1180 ントを 1 減らすための必要人数を計算した。その結果、動脈硬化性疾患の既往がある、または原
1181 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
1182 きることが示された。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
1183 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、
1184 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
1185 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
1186 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 P 値と死亡との関連を認め、一方 Alb 値
1187 が低い群では、高齢者において 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
1188 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
1189 態 (Alb 値) や年齢層別での P と予後との相関を示したものであるが、以前には Wakasugi ら(14)
1190 によって身体活動度が低い患者でも、P と生命予後の関連が弱くなる可能性が指摘されており、
1191 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。

1192
1193
1194 **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【2D】。
1195

1196 <解説>

1197 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。透析による
1198 P 除去に関するメタ解析、システマティック・レビューの報告はなく、RCT が 2 報報告されてい
1199 る。患者を週 6 回夜間透析(26 人)と週 3 回 4 時間透析(25 人)に割り付けられた群間並行試験で
1200 は、前者において有意に血清 P 値低下を認め (変化量 -1.1mg/dL vs +0.4mg/dL, $P<0.01$), P 吸
1201 着薬も減量できた($P<0.001$)(15)。別の検討では、200 人の血液透析患者を透析時間延長群(週 24
1202 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
1203 において、前者で有意に P 値が低下することが示された(群間差 -0.78mg/dL, $P<0.001$)(16)。
1204 また観察研究であるものの、短時間頻回透析が P 値を有意に低下させることも報告されている(17,
1205 18)。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、透析時間や頻回透析が P 低
1206 下に寄与するという RCT が報告されていることを考慮し、推奨の強さ/エビデンスレベルの確実
1207 性は【2D】と設定した。なお、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
1208 は実施困難であり、後述(3.4 高 P 血症に対するアプローチを参照)するような透析時間や透析
1209 血流量の変更が実際的かもしれない。

1210
1211
1212 **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【2C】。P 制限について
1213 は、食品添加物や P 含量が多い清涼飲料水、乳製品などの P/タンパク質比が
1214 高い食品の摂取を避けること、植物性 P では吸収率が低いことに留意する。
1215

1216 <解説>

1217 この問題に関して、KDIGO2017 では 2 報の RCT が採用され(19, 20), P 制限の食事指導は血
1218 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【2D】と設定してい
1219 る。今回の CKD-MBD ガイドラインにおける検討では、さらに 2020 年に報告されたメタ解
1220 析、システマティック・レビューの報告を採用した(21)。この検討では 2000 年～2019 年に施行
1221 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指導により血清 P 値
1222 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
1223 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挙げられ、エ
1224 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、システマティッ
1225 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
1226 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
1227 スの確実性を【2C】と設定した。

1228 食事による P 制限について、食物中の P 含有量とタンパク質含有量は正の相関を示すことか
1229 ら、一般的な P 制限はタンパク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、
1230 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
1231 能性が指摘されている(22)。J-DOPPS による検討(23)においても、低栄養状態では P と生命予後
1232 の相関が希薄になることや米 DaVita における検討(24)でもタンパク質摂取が多くて血清 P 値が低
1233 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
1234 る。

1235 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
1236 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%
1237 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
1238 20～50%と比較的低いとされている(25)。その理由として、植物性 P であるフィチン酸を分解す
1239 るフィ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(26)。一方で、無機 P は吸
1240 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
1241 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(27, 28)。P 栄養
1242 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(29)によっ
1243 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
1244 取量が総死亡リスク、心血管死リスクと有意に相関する（それぞれ 1SD 毎に 16%, 18%上昇）
1245 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）、その他の
1246 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
1247 （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
1248 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
1249 の摂取源である(30)。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
1250 い。

1251 P 制限を行う上で、P/タンパク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
1252 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/タンパク質比が
1253 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
1254 因子で補正された後でも、食事中の P/タンパク質比が高いほど死亡リスクが有意に上昇すること

1255 が示された(31). 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/タンパク質
 1256 比と総死亡は直線状の正の相関を示した. 具体的にP/タンパク質比が高い食品について, 日本食
 1257 品標準成分表(32)によると, P/タンパク質比が最も高いのは, タンパク質をほぼ含まない食品添
 1258 加物, 一部の清涼飲料水などである(表3.1). P/タンパク質比>30以上に分類される食品として
 1259 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
 1260 ムなど)や一部の魚介類が挙げられる. 一方, 植物性P(穀類, 豆類)や肉類のP/タンパク質比
 1261 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
 1262 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.
 1263

リン/たんぱく質比 (mg/g)	肉類	魚介類	乳製品	穀類, 豆類	その他
<10	鶏ひき肉 7.5 豚ひき肉 7.5 牛バラ 9.1 生ハム 9.7 牛サーロイン 9.8	ぶり 7.0		うどん 7.8 食パン 9.1	サイダー 0.0 卵白 1.2
≥10, <20	牛肩ロース 10.2 豚ロース 10.5 牛ヒレ肉 10.8 ロースハム 17.5 牛レバー 19.0	さんま 11.0 まぐろ(赤身) 12.1 鮭 12.7 まだこ 13.7 かんばち 15.5 魚肉ソーセージ 19.4	クリームチーズ 11.2 モッツアレラチーズ 14.1 カマンベールチーズ 18.6	絹ごし豆腐 12.8 糸挽き納豆 13.1 木綿豆腐 13.1 豆乳 14.4 油揚げ 15.2 精白米 17.0	
≥20, <30	ベーコン 20.5	牡蠣 20.4 たらばがに 21.8 しらす干し 26.0 煮干し 28.4	パルメザンチーズ 20.7 低脂肪牛乳 26.5 乳飲料/コーヒー 28.9	そば 20.5	
≥30		生うに 33.3 きんめだい 33.6 焼きあご 37.4 しらこ 58.9	有塩バター 30.0 普通牛乳 31.0 ヨーグルト/ドリンク 30.8 プロセスチーズ 33.8 マーガリン 42.5 クリーム/乳脂肪 52.5	玄米 54.2	卵黄 39.1 ビール(淡色) 75.0 コーラ 110 ベーキングパウダー 3700

1264 表3.1 食品中のP/タンパク質比
 1265
 1266

1267 **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
 1268 する【グレードなし】.
 1269

1270 <解説>

1271 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
 1272 低下薬を選択することが重要である. その際, 蓄積されたエビデンス, 特にメタ解析の結果は非
 1273 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
 1274 (network meta-analysis: NMA) が発表されている(33-35). なかでも Palmer ら(33)の解析は総
 1275 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
 1276 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.

1277 Palmer ら(33)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
 1278 NMA を実施した. 解析対象のうち, 66 の RCT(合計 11,009 名)が維持透析患者を対象にしたも

1279 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
1280 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
1281 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
1282 未発売のコレスチラミン、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
1283 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
1284 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
1285 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。尚、本邦で処方できるテナパノル
1286 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
1287 いては、プ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
1288 設定している場合がほとんどであり、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
1289 とを承知されたい (7, 36)。

1290 まず第一に、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
1291 とが示された。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
1292 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
1293 に関するオッズ比を有意に低下させなかった。総死亡に関しては有意差こそなかったものの、現
1294 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
1295 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
1296 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
1297 スク低減効果”を裏付ける結果と言えよう(4, 5, 37)。

1298 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
1299 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
1300 なかった。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
1301 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った。また、
1302 Ca 含有 P 低下薬と比較して、炭酸ランタンは悪心を、セベラマーは便秘を、鉄含有 P 低下薬は
1303 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。

1304 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、
1305 P 低下薬の選択に対して参考になる。ただし、今回の Palmer らの解析は、①2016 年時点で論文
1306 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
1307 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
1308 多くの P 低下薬において 6 ヶ月未満であること、特にプラセボ対象の RCT は 4 週から 3 ヶ月と
1309 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
1310 析対象となった RCT の多くが海外で実施されたたており、特に消化器症状については、解析結果
1311 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留意されたい。

1312 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
1313 意に低下させること、それぞれの P 低下薬が様々な血清パラメータや消化管に及ぼす特性が明ら
1314 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
1315 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
1316 なかったため、Minds のエビデンス推奨グレードの判定基準なども総合的に勘案して、P 低下薬

1317 の使用に関するエビデンスレベルは”グレードなし”と設定した。詳細な P 低下薬の選択について
1318 は、「Practice Point：透析患者の P 低下薬の選択に関するアプローチ」を参照する。

1319

1320

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
1322 投与を提案する【2C】。

1323

1324 <解説>

1325 今回のガイドライン改訂にあたり、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
1326 検討した(38)。システマティック・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
1327 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
1328 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’
1329 を条件として検索を行った。文献検索には、PubMed, Ovid MEDLINE, Cochrane Central Register
1330 of Controlled Trials (CENTRAL)の医療データベースを用いた。2名のシステマティック・レビュー
1331 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。ここで
1332 対象となったカルシミメティクスはすべてシナカルセットであった。その結果、シナカルセット群の
1333 血清 P 値はプラセボ群と比較して 0.36mg/dL [95%CI：0.35~0.37]低下することが示された。し
1334 かし問題点として、I²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
1335 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
1336 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
1337 スの確実性は【2C】と設定した。

1338

1339

1340 **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？**

1341

Statement 3.2.1 血清補正 Ca 値は、8.4mg/dL 以上、9.5mg/dL 未満を管理目標にすることを提
1343 案する【2C】。

1344

1345 <解説>

1346 血清補正 Ca 値の管理目標値について、P と同様わが国の JSDT 統計調査データを用いた再解
1347 析が行われた（対象および方法は CQ3.1 を参照）(13)。P における検討と同様に 180,136 人の血
1348 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ット投与患者は 22,853 人含まれ
1349 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 次スプライン解析では、TD モ
1350 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
1351 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、
1352 短期的な 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。

1353 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 9.9mg/dL
1354 で総死亡リスクの上昇、 \geq 9.5mg/dL で心血管死亡リスクの上昇を認めた（ハザード比 $>$ 1.15）。Ca

1355 値<8.4mg/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ったが、心血管死亡リスクに
1356 関しては<8.4mg/dL (TD モデル) でリスクは上昇した。一方シナカルセット投与患者における検
1357 討では、B/TD/TA モデルにおいてそれぞれ Ca 値 \geq 10.3mg/dL, 9.9mg/dL, 9.7mg/dL で死亡リス
1358 クが上昇するとともに、B/TD モデルにおいては Ca 値<8.4mg/dL でリスクの上昇を認めた。ベ
1359 ースラインからの Ca 値の変化と予後をみた解析では、ベースラインの Ca 値が 9.5mg/dL 以上の
1360 場合は Ca 値低下により生命予後が改善したが、8.4mg/dL 未満の場合は Ca 値低下による予後の
1361 増悪は明らかではなかった。

1362 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【2D】’
1363 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【2C】’に変更した(1, 9)。
1364 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
1365 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
1366 る。この点に関して前述の JSDT 統計調査の解析結果では、低 Ca 血症 (<8.4mg/dL) について、
1367 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
1368 デルでリスク上昇を認めたことを報告した(13)。このリスク上昇は、全体コホートおよびシナカ
1369 ルセット投与患者群のいずれにおいて認められており、シナカルセットの投与の有無にかかわらず、
1370 短期的な 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
1371 今回のわが国のガイドライン改訂にておいて Ca 下限値は撤廃せず、また上限値については上記
1372 の結果から引き下げることとし、血清補正 Ca 値の管理目標値を 8.4mg/dL 以上、9.5mg/dL 未満
1373 とした。また推奨の強さ/エビデンスレベルの確実性は、P と同様に本邦独自のデータを用いた解
1374 析であることを加味し【2C】と設定した。

1375
1376
1377 **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
1378 投与を提案する【2C】。

1379
1380 <解説>

1381 前述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メタ解析、システ
1382 マティック・レビュー(38)において、プラセボ群との比較でシナカルセット群の血清補正 Ca 値は
1383 0.76 mg/dL [95%CI: 0.63~0.89]低下することが示された。ここでも問題点として、I²検定が 85%
1384 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
1385 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
1386 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
1387 は【2C】と設定した。

1388
1389

1390 3.3 透析患者の P、Ca 管理 (9 分割図)

1391 **Practice Point 3.3.1** 原則として、P、Ca 管理を PTH 管理より優先する。

1392 **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

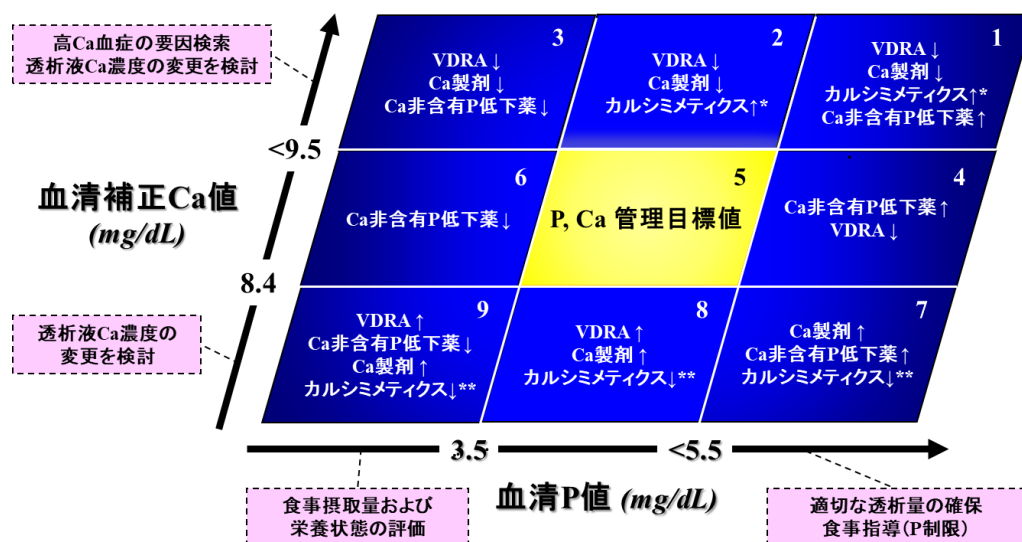
1393 考慮に入れる。

1394 <解説>

1395 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
1396 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
1397 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
1398 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
1399 が違うことが挙げられる。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
1400 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
1401 理より優先する’という表現に変更した。ただし、JSDT統計調査の報告からPTHをある程度低
1402 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(12)ことから、Practice Point
1403 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
1404 る”ことも提案する。

1405 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
1406 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)。
1407 新たなCa管理上限値9.5mg/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
1408 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、
1409 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
1410 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
1411 を参考にする。

1412



1413 図3.1 P、Ca管理(9分割図)

1414 「↑」は開始/増量、「↓」は減量/中止を考慮する。*血清PTH値が高値の場合、**血清PTH値
1415 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
1416 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
1417 Ca、リン酸水素Caを含む。

分画 Segment	Ca,P値	薬剤の調整
Seg.1	高Ca, 高P	<ul style="list-style-type: none"> • VDRAの中止/減量 • Ca製剤の中止/減量 • PTHが高値であれば, カルシメテイクスの開始/増量 • Ca非含有P低下薬の開始/増量
Seg.2	高Ca, 正P	<ul style="list-style-type: none"> • VDRAの中止/減量 • Ca製剤の中止/減量 (あるいはCa非含有リン低下薬への切り替え) • PTHが高値であれば, カルシメテイクスの開始/増量
Seg.3	高Ca, 低P	<ul style="list-style-type: none"> • VDRAの中止/減量 • Ca製剤の中止/減量 • Ca非含有P低下薬の中止/減量
Seg.4	正Ca, 高P	<ul style="list-style-type: none"> • Ca非含有P低下薬の開始/増量 • 著明な高P血症では, VDRAの中止/減量
Seg.6	正Ca, 低P	<ul style="list-style-type: none"> • Ca非含有P低下薬の中止/減量
Seg.7	低Ca, 高P	<ul style="list-style-type: none"> • Ca製剤の開始/増量 • Ca非含有P低下薬の開始/増量 • PTHが低値であれば, カルシメテイクスの減量/中止
Seg.8	低Ca, 正P	<ul style="list-style-type: none"> • VDRAの開始/増量 • Ca製剤の開始/増量 (Ca製剤の食間投与も考量する) • PTHが低値であれば, カルシメテイクスの減量/中止
Seg.9	低Ca, 低P	<ul style="list-style-type: none"> • VDRAの開始/増量 • Ca非含有P低下薬の中止/減量 • Ca製剤の開始/増量 (Ca製剤の食間投与も考量する) • PTHが低値であれば, カルシメテイクスの減量/中止

1419

1420 表 3.2 各 P/Ca 分画 (segment) における薬剤調整法

1421

1422 <実際の活用例 (症例 1) >

1423 透析歴 22 年の患者. 二次性副甲状腺機能亢進症に対して, VDRA を投与中であった. 補正
1424 Ca 値(mg/dL)/P 値(mg/dL)/インタクト PTH 値(pg/mL)が 8.7/5.4/292 であり, PTH が徐々に
1425 上昇傾向であったためカルシメテイクスの投与を開始したところ, その後の血液検査で
1426 7.8/5.1/221 と低 Ca 血症を呈した.

1427 →カルシメテイクスの投与による低 Ca 血症と考えられるが, ここでカルシメテイクスを中
1428 止すると元の状態 (PTH 高値) に戻るだけなので好ましくない. この場合は 9 分割図でいうと
1429 Seg.8 になるので, ① VDRA の増量もしくは②Ca 製剤の開始・増量を検討する. (ただし, 血
1430 清 Ca 値低下が高度の場合は, カルシメテイクスの減量/中止も選択肢の一つとなる)

1431 →本症例では① を選択し, VDRA を増量することで 8.6/4.9/153 と良好な経過を得た.

1432 <実際の活用例 (症例 2) >

1433 透析歴 7 年の患者で VDRA および沈降炭酸 Ca を投与中であった. カルシメテイクスの投
1434 与はない. 血液検査では 8.7/5.4/282 であり, PTH が徐々に上昇傾向であったため, VDRA を
1435 増量したところ, 9.7/5.5/171 となった.

1436 →Seg.2 での対応となる。選択肢として① VDRA の中止・減量，②Ca 製剤の中止・減量，③Ca
1437 非含有 P 低下薬への切り替え，④ (PTH は余裕あるため) カルシメチキスの開始を検討す
1438 るが挙げられる。

1439 →①では PTH の再上昇が懸念され，②では P が上昇する可能性があり，好ましくない。③か④
1440 かの選択になるが本症例では④を採用し，カルシメチキスを開始することにより，
1441 8.9/4.9/119 と良好な経過を得た。

1442 <実際の活用例 (症例 3) >

1443 透析歴 3 年の患者で二次性副甲状腺機能亢進症に対して，VDRA および Ca 非含有 P 低下薬を
1444 投与され，8.7/4.9/92 と良好にコントロールされていた。その後の定期検査にて，9.4/5.4/35 と
1445 徐々に Ca，P が上昇傾向を示した。

1446 →Ca，P は管理目標値内であるが高めであり，PTH は低下傾向である。今後，骨代謝回転の低
1447 下からの高 Ca，高 P 状態になる可能性が高い。Seg.1 もしくは Seg.2 に準じて対応する。

1448 →本症例では VDRA を減量することで 9.0/4.6/88 となり，PTH はやや上昇したものの，Ca，P
1449 は低下し良好な経過を得た。

1450

1451

1452 3.4 透析患者の高 P 血症に対するアプローチ

1453 **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
1454 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
1455 整する。

1456 **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。

1457 <解説>

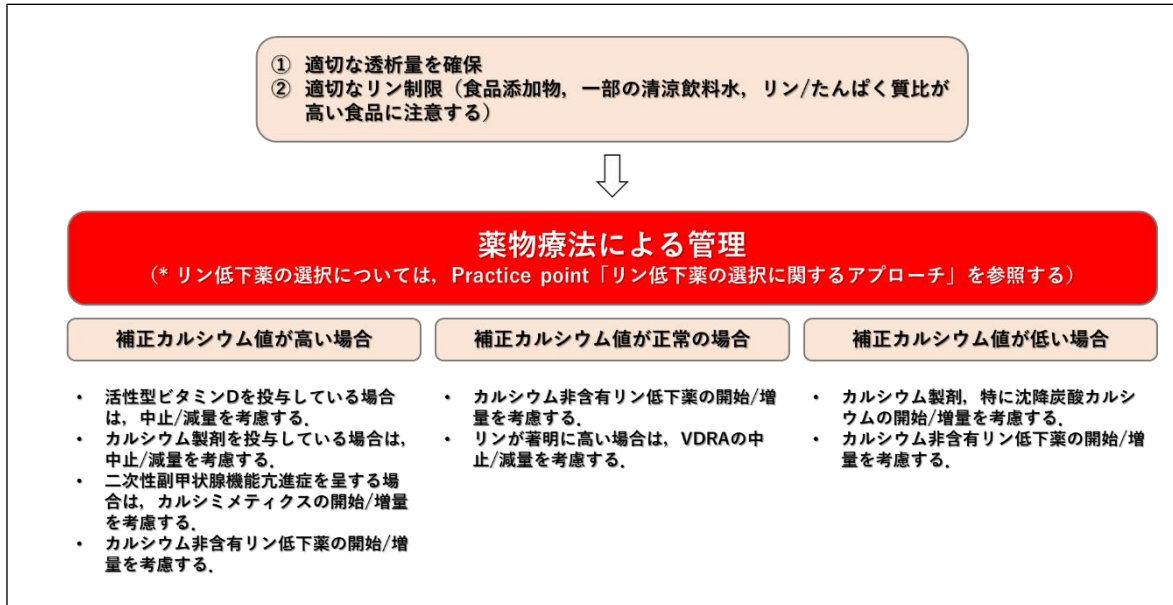
1458 高 P 血症が持続する場合は，適正な透析量を確保できているかを確認する (図 3.2)。血液透
1459 析中の血清 P 値は透析開始後，経時的に低下していくが，透析後半にはその低下速度は鈍化し，
1460 透析終了後には再上昇する (リバウンド現象)。これは透析前半には主に細胞外液中の P が除去

1461 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
1462 度の鈍化やリバウンド現象がみられると考えられる(39)。透析による P 除去量を増やす方法とし
1463 て，透析時間を長くすることや頻回透析が有効である (3.1 血液透析患者の血清 P 値はどのよう

1464 に管理すべきか? の項を参照) (15, 16)。2008 年末のわが国の慢性透析療法の現況(40)による
1465 と，横断的検討であるが，透析時間 5 時間以上で P 値が低下する傾向がみられ，また透析血流
1466 量 260mL/分以上でも同様の傾向がみられた。次に適切な P 制限がなされているかを確認する

1467 (**Statement 3.1.4** を参照)。食品添加物や一部の清涼飲料水，P/タンパク質比が高い食品 (乳製
1468 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
1469 低下薬を開始/増量するのではなく，補正 Ca 値の程度により対応が異なることに留意する。

1470



1472

1473 図 3.2 透析患者の高 P 血症に対するアプローチ

1474

1475

1476 3.5 透析患者の高 Ca 血症に対するアプローチ

1477 **Practice Point 3.5.1** 高 Ca 血症を呈する場合は、乳製品やサプリメントなどの摂取がないか確認する。

1478 **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。

1479 **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。

1481 <解説>

1482 高 Ca 血症に対しては、まず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 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。

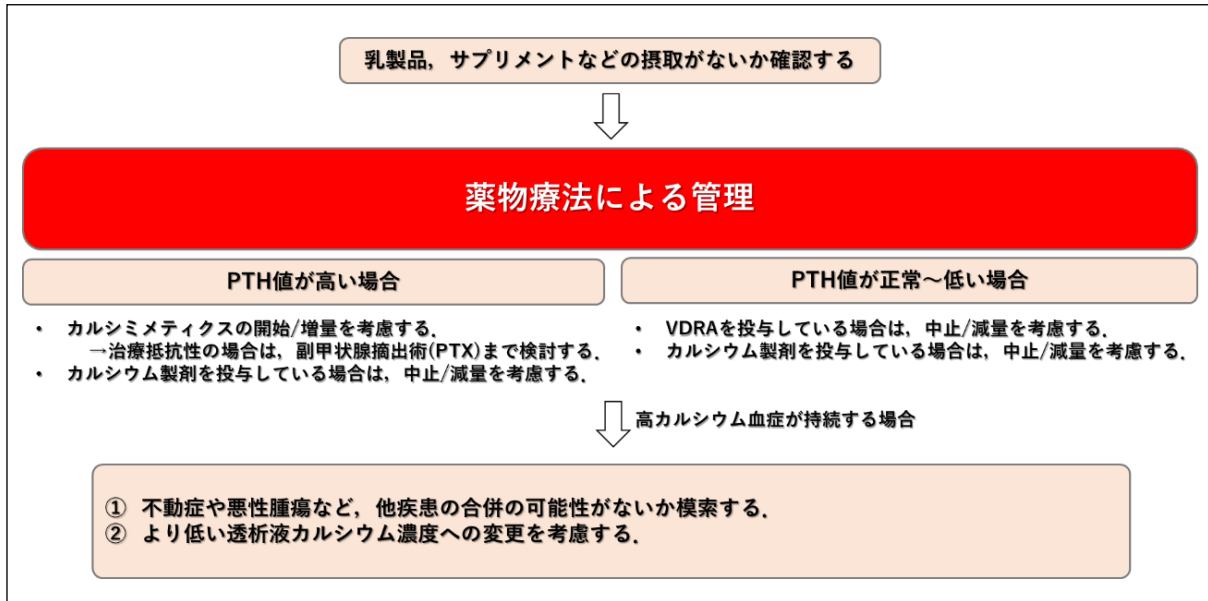
1491 これらの対応をしても高 Ca 血症が持続する場合には、他疾患の合併の可能性を考慮する。寝たきり患者や術後の長期臥床患者などの不動症で骨吸収が亢進し、高 Ca 血症の原因になることがある。このような場合、骨吸収抑制作用のある骨粗鬆症治療薬が Ca 管理に有効ことがある。その他、悪性腫瘍や慢性肉芽腫症など高 Ca 血症の原因になる合併症がないか鑑別する。Ca 値が高い透析液を使用している場合は、より低い透析液への変更も選択の一つである。

1496 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

1497 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, 9)。わが
1498 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
1499 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、2.5mEq/L 以上、
1500 3.0mEq/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 (41)。
1501 国内外の観察研究によって、2.5mEq/L 未満の透析液および 3.0mEq/L を超える透析液 Ca 濃度を
1502 使用すると死亡リスクが高いことが示されている (42-45)。他方、2.5~3.0mEq/L の範囲内の透析
1503 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
1504 いが (46, 47)、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
1505 心筋梗塞が多かったという報告もある (48)。RCT の中には、低い Ca 濃度の透析液は血管石灰化
1506 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 (49, 50)。このよ
1507 うな状況を受け、KDIGO2009 および 2017 は 2.5~3.0mEq/L の透析液 Ca 濃度を推奨している
1508 (1, 9)。

1509 このような状況を受け、今回のガイドライン改定において、透析液 Ca 濃度に関する RCT のメ
1510 タ解析、システマティック・レビューを行った (51)。高い Ca 濃度 (3.0mEq/L 以上) の透析液と比
1511 較した場合、低い Ca 濃度 (2.5mEq/L 以上 3.0mEq/L 未満) の透析液は、総死亡および心血管死亡
1512 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
1513 めなかった。一方、低い Ca 濃度の透析液は、脈波伝搬速度がより低値で、内膜中膜肥厚の程度が
1514 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
1515 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 (52) とほぼ同様であった。
1516 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
1517 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
1518 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
1519 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
1520 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
1521 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
1522 設の維持透析患者の背景を考慮して 2.5~3.0mEq/L の範囲内で選択するのが現時点では妥当であ
1523 ると考えられる。

1524



1526

1527 図 3.3 高 Ca 血症に対するアプローチ

1528

1529

1530 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

1531 **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、
 1532 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
 1533 に入れて選択する。

1534 <解説>

1535 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
 1536 方が可能になった反面、P 低下薬の選択において選択に迷う機会も増加した。そこで、個々の患
 1537 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
 1538 て、本 Practice Point を作成した (図 3.4)。

1539 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
 1540 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
 1541 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
 1542 下薬のそれぞれの項目に関する推奨度は、投与して良い(白)を基本に据え、投与することが好ま
 1543 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。以下、
 1544 主要なエビデンスを交えながら各 P 低下薬の特徴と Practice Point について解説する。

1545 1. 沈降炭酸 Ca

1546 沈降炭酸 Ca は、消化器症状が比較的少なく、安価であり、歴史的にも最も長く使用されてき
 1547 た P 低下薬である。2000 年以降は血管石灰化の懸念から、その使用量がわが国でも経時的に減
 1548 少していることが日本透析医学会の年度末統計調査のデータからも示されている(41, 53)。

1549 Palmar ら(33)が行った NMA において Ca 含有 P 吸着薬の処方では血清 Ca 値が高値になること、
 1550 セベラマーと比較した場合には生命予後や冠動脈石灰化の観点では劣る可能性があることが示さ

1551 れた。2012年に発刊されたわが国のCKD-MBD診療ガイドライン(54)においては、カルシウム
1552 含有P吸着薬の使用量を3g/日未満に制限するように記載された。また、2009年のKDIGO
1553 CKD-MBDガイドラインでは高Ca血症、血管石灰化、無形成骨症や低PTH血症のリスクを勘
1554 案して、沈降炭酸Caを含むCa製剤の使用を制限していたが、2017年の改訂時にはこれらの要
1555 件の有無にかかわらず一様にその使用を制限することが推奨されている(1,9)。

1556 沈降炭酸Caと炭酸ランタンの生命予後への影響を比較したわが国のRCTである
1557 LANDMARK研究では、総死亡に関して両群の間に統計学的な有意差を認めなかった(36)。し
1558 かも興味深いことに、心血管死亡リスクに関しては沈降炭酸Ca群のほうが有意に発症率は低い
1559 という結果であった。さらに、LANDMARK研究のサブ解析ではあるLANDMARK-SS研究に
1560 対しては、沈降炭酸Ca群と炭酸ランタン群では冠動脈石灰化の進行速度に統計学的な有意な差
1561 を認めなかった(55)。これらの事実は、食事からのCa負荷量が欧米ほど多くない日本人にあっ
1562 ては、炭酸Caの使用量が1.5~2.0g/日程度の範囲内であれば、少なくとも数年間の観察期間で
1563 は血管石灰化を増悪させるリスクは以前から懸念されていたほど高くない可能性を示唆してい
1564 る。また、近年カルシミメティクスを使用する患者が増加した中、カルシミメティクス投与中の
1565 患者は血清Ca値が低下しやすいため、血清Ca値を目標範囲に保つために沈降炭酸Caを服用す
1566 ることは妥当と考えられる(56,57)。実際、プラセボと比べて沈降炭酸Caが生命予後を悪化さ
1567 せるというRCTは皆無である。ただし、先に紹介したLANDMARK研究(34)は、そもそもの心
1568 血管イベントの発症率が少ない集団であったこと、観察期間中の心血管イベント数が研究計画時
1569 に想定したよりも少なかったこと、観察期間も平均3.16年と比較的に短いこと、観察期間中の血
1570 清P値の管理が非常によかったことなどが知られており、長期に使用する場合や心血管疾患の発
1571 症リスクが高い患者、さらには血清P値の管理が十分でない患者においては、沈降炭酸Caが好
1572 ましくない結果をもたらす可能性も否定できない。さらにLANDMARK-SS研究(55)も当初推
1573 計された必要患者数よりも実際に登録された患者数は大幅に少なかったために、沈降炭酸Ca服
1574 用に伴うCa負荷によって血管石灰化が促進する危険性を十分に検出できなかった可能性もあ
1575 る。これらの点を踏まえると、沈降炭酸Ca製剤の使用に際しては、従来懸念されてきたように
1576 血管石灰化を潜在的に促進する可能性に十分に留意しつつ、患者の背景や投与上限量(3g/日)を
1577 考慮して慎重に投与するという姿勢が求められる。

1578 以上より、投与量に留意しつつ患者を選定すれば沈降炭酸Caは今後も有効なP低下薬として
1579 使用可能であると結論される。ただし、透析患者で頻用されている胃酸分泌抑制薬を併用する
1580 と、P吸着効果が非常に低減することを知っておく必要がある(58)。また、高Ca透析液を使用
1581 している施設では血清Ca値が高くなる傾向にあるため、患者の血清Ca値を確認して投薬する
1582 のが良い(51,52)。Practice Pointでは、低Ca血症を合併した患者、カルシミメティクスを服用
1583 している患者には投与することが好ましく、便秘や腹部膨満感などの消化器症状を有する患者、
1584 胃酸分泌抑制薬を服用している患者においては注意して投与すべきとした。さらに、セベラマー
1585 との比較では生命予後において劣る可能性があること、セベラマーや炭酸ランタンと比較した場
1586 合には冠動脈石灰化が進行しやすい可能性があることにも言及した。

1587 2. 塩酸セベラマー

1588 塩酸セベラマーは、2003年にわが国で上市された金属非含有の非吸収性ポリマー性P低下薬
1589 である。血管石灰化を予防する観点から、Ca負荷がない点で重宝され、またP以外にも動脈硬
1590 化のリスクとなるコレステロールやそのほかの物質を腸管内で吸着し、抗炎症作用などを介した
1591 多面的な効果を発揮することが報告されている(59)。特筆すべき点として、沈降炭酸Caとの比
1592 較において、塩酸セベラマーは血管石灰化の進展を抑制し、生命予後の観点からも有利であるこ
1593 とが国内外の質が高い観察研究やRCTによって報告されている(60-63)。この結果は先行研究
1594 であるPalmarらのNMAの解析結果に一致する(33)。

1595 一方、日本人は他の人種と比べて塩酸セベラマーの服用に伴って嘔気、嘔吐、便秘などの消化
1596 器症状を発症しやすく、高度の便秘から腸閉塞や腸管破裂を来す症例も報告されている(64,
1597 65)。このため、十分な量の塩酸セベラマーを服用できない日本人に対して、十分な量の塩酸セ
1598 ベラマーを内服できた状況での海外のRCTの結果を外挿するには注意が必要である。また1
1599 錠あたりのP吸着効果が低いために、必要な服薬錠数が必然的に増加して服薬アドヒアランスが
1600 低下してしまうリスクがある点にも留意したい(66)。さらに、欧米で処方可能な炭酸セベラマー
1601 がわが国では使用できないため、塩酸セベラマーの服用者は代謝性アシドーシスを増悪させるリ
1602 スクがある点も考慮すべきである(67,68)。過去の報告においても、塩酸セベラマーは沈降炭酸
1603 Ca、炭酸ランタン、鉄含有P低下薬よりも血清重炭酸濃度が低くなることが示されている(69-
1604 71)。

1605 わが国においても20年来使用され、エビデンスも非常に蓄積されたP低下薬であることを考
1606 慮すると、患者を選んで使用すれば今後も有用なP低下薬と考えられる(72)。Practice Pointで
1607 は、代謝性アシドーシスが強い患者、嘔気、嘔吐、便秘、腹部膨満感などの消化器症状を合併す
1608 る患者、総服薬錠数が多い患者の場合には注意して投与すべきとした。また、沈降炭酸Caと比
1609 較した場合には、血管石灰化が進展しにくいこと、海外のデータではあるが生命予後改善効果が
1610 期待できることも記載した。

1611 3. ビキサロマー

1612 ビキサロマーは、金属非含有のポリマー製剤で、わが国でのみ使用可能なP低下薬である。海
1613 外で販売されていないため、日本で実施されたビキサロマーに関する第三相試験の結果以外のエ
1614 ビデンスが非常に少ない(73-75)。このため、死亡や血管石灰化をターゲットにしたRCTは皆無
1615 である。特徴として、同じくポリマー製剤である塩酸セベラマーと同様、嘔気、嘔吐、便秘など
1616 の副作用を呈するが、膨潤性が少ないために、消化器症状の頻度は塩酸セベラマーの約50%で
1617 あったことが報告されている(73-76)。ビキサロマーは塩酸塩ではないため、塩酸セベラマーと
1618 は異なり代謝性アシドーシスは引き起こさない点も強調したい(74)。また、1錠あたりのP吸着
1619 効果は他のP低下薬に比して相対的に弱く、単剤で血清P値を管理する場合には服薬錠数が多
1620 くなる傾向にあり、服薬アドヒアランスの観点からは塩酸セベラマーと同様にデメリットとなる
1621 (77)。Practice Pointでは、嘔気、嘔吐、便秘などの消化器症状を有する患者、および総服薬錠
1622 数が多い患者では注意して投与すべきとした。

1623 4. 炭酸ランタン

1624 炭酸ランタンは、アルミニウムとCaを含まない金属含有P低下薬としてわが国で2009年以
1625 降処方可能になった(78)。P吸着効果も相対的に強く、より少ない錠数で血清P値の管理ができ

1626 る。消化器症状で最も多いのは嘔気と嘔吐であり、便秘は比較的少ない(79)。セベラマーと同
1627 様、Ca 非含有 P 低下薬として血管石灰化の進展抑制効果が期待され、メタ解析結果では Ca 含
1628 有 P 低下薬と比較して冠動脈石灰化の進展速度が有意に低値であったことが示されている(80)。
1629 透析導入期の日本人血液透析患者を対象とした炭酸ランタンと炭酸 Ca との 18 ヶ月間の RCT に
1630 においては、炭酸ランタンは炭酸 Ca と比較して治療前の冠動脈石灰化が中等度の患者(CACS が
1631 20~400)に限ると、血液透析導入後の冠動脈石灰化の進展を有意に抑制したことが報告されてい
1632 る(81)。一方、わが国の維持血液透析患者を対象にした LANDMARK-SS 試験の結果に基づけ
1633 ば、血管石灰化の進展速度に関して炭酸ランタンと沈降炭酸 Ca との間に統計学的に有意な差を
1634 認めなかった(55)。ただし、前述の通り、最終的に解析対象となった患者数は研究計画時に推算
1635 した必要患者数よりも大幅に少なかったことなどから、本研究では血管石灰化の進展速度に関す
1636 る十分な検出力が発揮されなかった可能性も指摘されている点には注意が必要である。

1637 注意すべき点として、空腹時や食事摂取量が少ない場合に内服すると嘔気などの消化器症状が
1638 でやすいこと、肝臓、リンパ節、胃粘膜下などの一部の臓器へランタンが蓄積することである
1639 (82-84)。アルミニウム製剤で報告されたような脳症の報告はなく、骨への蓄積は認めるものの
1640 骨折リスクの上昇については報告されていない(84-86)。胃酸分泌抑制薬を内服している患者で
1641 は、P 吸着効果が低下することにも留意すべきである(87)。以上より、Practice Point では、総
1642 服薬錠数が多い患者では投与が好ましいとし、嘔気や嘔吐の消化器症状を有する患者、胃酸分泌
1643 抑制薬を服用している患者においては注意して投与すべきとした。さらに、沈降炭酸 Ca と比較
1644 した場合に限れば、血管石灰化の進展を相対的に抑制できる可能性があることを記載した。

1645 5. クエン酸第二鉄

1646 クエン酸第二鉄は消化管内で遊離した鉄が無機 P を吸着することから、鉄含有 P 低下薬に分類
1647 される。相対力価として、沈降炭酸 Ca と同等の P 低下効果が期待される(69, 88)。消化管内
1648 で遊離した鉄の一部は消化管から吸収されるため、貯蔵鉄の増加、貧血改善効果などが報告され
1649 ている。実際、クエン酸第二鉄は鉄欠乏性貧血に対する保険適応を追加取得しており、透析患者
1650 の貧血改善効果がメタ解析でも報告されている(89)。また、P 負荷低減および鉄補充に付随する
1651 血清 FGF23 低下効果も報告されている(90)。

1652 一方、血中ヘモグロビン値のオーバーシュートや鉄過剰に注意する必要があるが、定期的に血中
1653 ヘモグロビン値と鉄動態を評価して必要に応じて鉄含有 P 低下薬の減量や中止を検討することが
1654 重要である。頻度の高い消化器症状は下痢である(68, 88, 89, 90)。他方、便秘を合併した患者に
1655 投与することは理にかなっている。近年、急速に増加しつつある HIF-PH(hypoxia-inducible
1656 factor-prolyl hydroxylase)阻害薬服用患者においては、鉄欠乏傾向になることが多くの大規模
1657 RCT において示されている(91)。重要なことに、わが国で実施された透析患者を対象にしたロ
1658 キサデュスタットに関する 3 つの第 3 相試験のプール解析において、クエン酸第二鉄を含む経口
1659 または静注の鉄剤投与が試験期間中になかった患者では血栓性イベントのリスクが高値であるこ
1660 とが示された(92)。さらに、海外で実施されたロキサデュスタットに関する 4 つの第 3 相試験を
1661 プールした後付け解析において、高齢、長い透析歴、血栓塞栓症や心血管疾患の既往がある場合
1662 にも血栓性イベント発症のリスクであることも明らかとなった(93)。このため、HIF-PH 阻害薬
1663 を服用中の患者においては鉄補充を期待してクエン酸第二鉄を処方することは好ましい選択と考

1664 えられる。また、クエン酸第二鉄は胃酸分泌抑制薬を内服している患者においても P 吸着効果が
1665 減弱しにくい点もメリットとして挙げられる(94)。Practice Point では、鉄欠乏を合併した患
1666 者、総服薬錠数が多い患者、HIF-PH 阻害薬を併用している患者、胃酸分泌抑制薬を服用してい
1667 る患者において投与することが好ましいとし、下痢症状を有する患者では注意して投与すべきと
1668 した。

1669 6. スクロオキシ水酸化鉄

1670 スクロオキシ水酸化鉄は消化管内で鉄を遊離させずに P と結合する薬剤で、その骨格に鉄を配
1671 位しているために鉄含有 P 低下薬に分類される。炭酸ランタンと同様、P 吸着効果が相対的に強
1672 く、より少ない錠数で血清 P 値を管理できる(70, 95, 96)。腸管内でスクロオキシ水酸化鉄が分
1673 解される過程で鉄が一部遊離して吸収されるため、貯蔵鉄の増加、貧血改善効果が報告されてい
1674 る(97)。わが国で実施された透析患者を対象にしたロキサデュスタットに関する 3 つの第 3 相試
1675 験のプール解析において、試験期間中に経口または静注の鉄剤が投与されなかった患者は血栓性
1676 イベント発症のリスクが高かったことが探索的後付け解析で示された(92, 93)。さらに、クエン
1677 酸第二鉄同様、血清 FGF23 低下効果が報告されている(98)。一方、クエン酸第二鉄と同様、長
1678 期連用に伴う鉄過剰には注意が必要で、定期的に血液ヘモグロビン値や鉄動態をモニターし、必
1679 要に応じた減量や中止を考慮すべきである(97)。最も頻度の高い副作用は下痢であり(70, 96,
1680 97)、便秘を合併した患者に投与することは理にかなっている。

1681 EPISODE 研究(7)は、維持血液透析患者における厳格 P 管理と標準 P 管理の冠動脈石灰化に
1682 対する効果およびスクロオキシ水酸化鉄と炭酸ランタンの冠動脈石灰化に対する効果を比較した
1683 わが国の RCT である。この試験の二次エンドポイントである冠動脈石灰化スコアの絶対値の変
1684 化量に関してはスクロオキシ水酸化鉄のほうが炭酸ランタン群よりも有意に低値であったことが
1685 示されており、鉄含有 P 低下薬の血管石灰化に対する抑制効果が期待されている。また、HIF-
1686 PH 阻害薬が腎性貧血の治療薬として使用頻度が増加傾向にあること、鉄欠乏に伴って血栓性イ
1687 ベントの発症リスクが増大することを考慮すると、HIF-PH 阻害薬を服用中の患者においては、
1688 スクロオキシ水酸化鉄は P 管理の向上に加えて鉄補充も同時に達成できる点で有用である(91)。
1689 さらにクエン酸第二鉄と同様、胃酸分泌抑制薬を内服している患者においても P 吸着効果が減弱
1690 しにくい点はメリットとなる(87)。Practice Point では、鉄欠乏を合併した患者、総服薬錠数が
1691 多い患者、HIF-PH 阻害薬を併用している患者、胃酸分泌抑制薬を服用している患者において投
1692 与することが好ましいとし、下痢症状を有する患者では注意して投与すべきとした。

1693 7. テナパノル

1694 テナパノルは、既存の P 低下薬と異なり、P 吸収阻害薬に分類される新しい P 低下薬である
1695 (99)。テナパノルは、小腸の腸管上皮細胞の腸膜側に発現する NHE3(sodium-hydrogen exporter
1696 isoform 3)を阻害することによって、腸管上皮細胞間の tight junction におけるタンパク質発現を
1697 変化させて無機 P の透過性を低下させると考えられている。その結果、傍細胞性 P 吸収量が減
1698 少することによって血清 P 値が低下する薬剤である(100-102)。わが国においては 2024 年 2 月
1699 に P 低下薬として世界に先駆けて処方可能になった。ハードアウトカムに関するエビデンスは皆
1700 無であるが、プラセボと比較して有意に血清 P 値を低下させること、既存の P 低下薬からの切
1701 替において、血清 P 値の管理が単剤で同等にできること、P 低下薬の総服用錠数を有意に低下さ

1702 せることが報告された(103, 104). 服薬開始後 1~2 週間で 7 割近い患者で下痢や軟便化を呈す
1703 るが, 多くの患者において薬剤を継続できることが報告されている(99-104). Practice Point と
1704 しては, 総服薬錠数が多い患者において投与が好ましく, 下痢症状を有する患者においては注意
1705 すべきとした.

1706

1707

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

薬剤名	リン 吸着薬	リン 吸収 阻害薬	生命予後		血管 石灰化	血清Ca濃度 ^{注1)}		酸血症 ^{注2)}	消化器症状			鉄動態 ^{注3)}	総服薬 錠数 ^{注4)}	併用薬剤			薬剤 コスト
			総死亡	CVD死亡		高Ca 血症	低Ca 血症		嘔気/嘔吐	便秘/ 腹部膨満	下痢			鉄欠乏	カルシ ミメテ イクス	HIF-PH 阻害薬	
	炭酸 カルシウ ム				炭酸La /Sev と比較												
	セベラマ ー塩酸塩	炭酸Ca と比較 (海外) (注6)			炭酸Ca と比較												
	ビキサ ロマー								Sev より 少ない	Sev より 少ない							
	炭酸 ランタン				炭酸Ca と比較												
	クエン酸 第二鉄						炭酸Ca と比較										
	スクロ オキシ 水酸化鉄						炭酸Ca と比較										
	リン 吸収 阻害薬	テナバ ノル															

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、トランスフェリン飽和度(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ンスの低下につながり、リン管理が改善しない場合がある
 注5 一部のリン低下薬は胃内のpHに依存してリン吸着効果が低下する点に留意する
 注6 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を示す

略語: Ca;カルシウム, La;ランタン, Sev; セベラマー塩酸塩

1708

1709

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

1710 文献

- 1711 1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group.
1712 KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention,
1713 and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney*
1714 *Int Suppl* 2017;7:1-59.
- 1715 2. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts
1716 progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study.
1717 *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2600-8.
- 1718 3. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of
1719 mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.
- 1720 4. Lopes AA, Tong L, Thumma J, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis
1721 patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of
1722 possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012;60:90-101.
- 1723 5. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J*
1724 *Am Soc Nephrol* 2009;20:388-96.
- 1725 6. Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and
1726 bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the
1727 COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1542-51.
- 1728 7. Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. Optimal phosphate control related to coronary artery
1729 calcification in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:723-35.
- 1730 8. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J*
1731 *Am Soc Nephrol* 2012;23:1407-15.
- 1732 9. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of
1733 Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009:
1734 S1-S130.
- 1735 10. Edmonston DL, Isakova T, Dember LM, et al Design and Rationale of HiLo: A Pragmatic,
1736 Randomized Trial of Phosphate Management for Patients Receiving Maintenance
1737 Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2021;77:920-30.
- 1738 11. Pragmatic Randomised Trial of High Or Standard PHosphAte Targets in End-stage Kidney
1739 Disease (PHOSPHATE). *ClinicalTrials.gov*. identifier: NCT03573089.
1740 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03573089>
- 1741 12. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily
1742 and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17:221-
1743 8.
- 1744 13. Goto S, Hamano T, Fujii H, et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet
1745 users. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:637-47.

- 1746 14. Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, Hamano T, Masakane I, Narita I. Functional impairment
1747 attenuates the association between high serum phosphate and mortality in dialysis patients: a
1748 nationwide cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1207-16.
- 1749 15. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs
1750 conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled
1751 trial. *JAMA* 2007;298:1291-9.
- 1752 16. Jardine MJ, Zuo L, Gray NA, et al. A Trial of Extending Hemodialysis Hours and Quality of
1753 Life. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1898-911.
- 1754 17. Ayus JC, Achinger SG, Mizani MR, et al. Phosphorus balance and mineral metabolism with 3
1755 h daily hemodialysis. *Kidney Int* 2007;71:336-42.
- 1756 18. Daugirdas JT, Chertow GM, Larive B, et al. Effects of frequent hemodialysis on measures of
1757 CKD mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:727-38.
- 1758 19. Karavetian M, de Vries N, Elzein H, Rizk R, Bechwaty F. Effect of behavioral stage-based
1759 nutrition education on management of osteodystrophy among hemodialysis patients,
1760 Lebanon. *Patient Educ Couns* 2015;98:1116-22.
- 1761 20. Lou LM, Caverni A, Gimeno JA, et al. Dietary intervention focused on phosphate intake in
1762 hemodialysis patients with hyperphosphoremia. *Clin Nephrol* 2012;77:476-83.
- 1763 21. St-Jules DE, Rozga MR, Handu D, Carrero JJ. Effect of Phosphate-Specific Diet Therapy on
1764 Phosphate Levels in Adults Undergoing Maintenance Hemodialysis: A Systematic Review
1765 and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;16:107-20.
- 1766 22. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and
1767 survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:620-9.
- 1768 23. Fukuma S, Ikenoue T, Akizawa T, Fukuhara S. Impact of nutritional index on the association
1769 between phosphorus concentrations and mortality in haemodialysis patients: a cohort study
1770 from dialysis outcomes and practice pattern study in Japan. *BMJ Open* 2017;7:e016682.
- 1771 24. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. Is controlling phosphorus by decreasing
1772 dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin*
1773 *Nutr* 2008;88:1511-8.
- 1774 25. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary
1775 protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*
1776 2011;6:257-64.
- 1777 26. Iqbal TH, Lewis KO, Cooper BT. Phytase activity in the human and rat small intestine. *Gut*
1778 1994;35:1233-6.
- 1779 27. Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, Cupisti A. Extra-phosphate load from food
1780 additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr*
1781 2011;21:303-8.

- 1782 28. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry
1783 products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1370-
1784 3.
- 1785 29. Su G, Saglimbene V, Wong G, et al. Dietary Phosphorus, Its Sources, and Mortality in Adults
1786 on Haemodialysis: The DIET-HD Study. *Nutrients* 2022;14:4064.
- 1787 30. Sherman RA, Ravella S, Kapoian T. The phosphate content of prescription medication: a new
1788 consideration. *Ther Innov Regul Sci* 2015;49:886-9.
- 1789 31. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD. Association of
1790 dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ration with mortality in hemodialysis
1791 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:683-92.
- 1792 32. 文部科学省 科学技術・学術審議会 資料調査分科会 報告：日本食品標準成分表 2023 年版
1793 (八訂)
- 1794 33. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A
1795 Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;68:691-702.
- 1796 34. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, et al. Comparative Effectiveness of Phosphate
1797 Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-
1798 Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0156891.
- 1799 35. Sekercioglu N, Angeliki Veroniki A, et al. Effects of different phosphate lowering strategies in
1800 patients with CKD on laboratory outcomes: A systematic review and NMA. *PLoS One*
1801 2017;12:e0171028.
- 1802 36. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of Treating Hyperphosphatemia With
1803 Lanthanum Carbonate vs Calcium Carbonate on Cardiovascular Events in Patients With
1804 Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis: The LANDMARK Randomized Clinical
1805 Trial. *JAMA* 2021;325:1946-54.
- 1806 37. Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M, et al. Use of phosphate-binders and risk of infection-
1807 related and all-cause mortality in patients undergoing hemodialysis: The Q-Cohort Study. *Sci*
1808 *Rep* 2018;8:11387.
- 1809 38. Nakai K, Kono K, Yamada S, Taniguchi M, Hamano T, Fukagawa M. Calcimimetics
1810 treatment strategy for serum calcium and phosphate management in patients with secondary
1811 hyperparathyroidism undergoing dialysis: A systematic review and meta-analysis of
1812 randomized studies. *Ther Apher Dial* 2024;28:557-71.
- 1813 39. Messa P, Gropuzo M, Cleva M, et al. Behaviour of phosphate removal with different dialysis
1814 schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 6):43-8.
- 1815 40. 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 2008 年 12 月 31 日現在
- 1816 41. 新田孝作, 政金生人, 花房規男ら：わが国の慢性透析療法の現況(2019 年 12 月 31 日現在)
1817 透析会誌 2020;53:579-632.
- 1818 42. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden
1819 cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:797-803.

- 1820 43. Brunelli SM, Sibbel S, Do TP, Cooper K, Bradbury BD. Facility Dialysate Calcium Practices
1821 and Clinical Outcomes Among Patients Receiving Hemodialysis: A Retrospective
1822 Observational Study. *Am J Kidney Dis* 2015;66:655-65.
- 1823 44. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral
1824 metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67: 1179-
1825 87.
- 1826 45. Kim HW, Kim SH, Kim YO, et al. Impact of Dialysate Calcium Concentration on Clinical
1827 Outcomes in Incident Hemodialysis Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1694.
- 1828 46. Iseki K, Henn LL, Nomura T, et al. Dialysate Calcium Concentration below 3.0 mEq/L Is Not
1829 Associated with Improved Outcomes in the Japanese Dialysis Outcomes and Practice
1830 Patterns Study. *Nephron* 2018;140:240-8.
- 1831 47. Iseki K, Kabata D, Shoji T, et al. Dialysate calcium, alfacalcidol, and clinical outcomes: A post-
1832 hoc analysis of the J-DAVID trial. *PLoS One* 2022;17:e0273195.
- 1833 48. Tagawa M, Hamano T, Sueta S, Ogata S, Saito Y. Higher dialysate calcium concentration is
1834 associated with incident myocardial infarction among diabetic patients with low bone turnover:
1835 a longitudinal study. *Sci Rep* 2018;8:10060.
- 1836 49. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces
1837 Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients
1838 on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2475-86.
- 1839 50. He Z, Cui L, Ma C, Yan H, Ma T, Hao L. Effects of Lowering Dialysate Calcium
1840 Concentration on Carotid Intima-Media Thickness and Aortic Stiffness in Patients
1841 Undergoing Maintenance Hemodialysis: A Prospective Study. *Blood Purif* 2016;42:337-46.
- 1842 51. Kamei K, Yamada S, Hashimoto K, Konta T, Hamano T, Fukagawa M. The impact of low and
1843 high dialysate calcium concentrations on cardiovascular disease and death in patients
1844 undergoing maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp*
1845 *Nephrol* 2024;28:557-70.
- 1846 52. Yoshikawa M, Takase O, Tsujimura T, et al. Long-term effects of low calcium dialysates on
1847 the serum calcium levels during maintenance hemodialysis treatments: A systematic review
1848 and meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:5310.
- 1849 53. 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 2009年12月31日現在
- 1850 54. 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
1851 2012;45:301-56.
- 1852 55. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, Kagimura T, Akizawa T. LANDMARK Investigators and
1853 Committees: LANDMARK Investigators and Committees. Effect of lanthanum carbonate and
1854 calcium carbonate on the progression of coronary artery calcification among hemodialysis
1855 patients with vascular calcification risk: a randomized controlled trial. *Clin Exp Nephrol*
1856 2022;26:1223-32.

- 1857 56. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, Tonelli M, Ruospo M, Strippoli GFM. Comparative
1858 Effectiveness of Calcimimetic Agents for Secondary Hyperparathyroidism in Adults: A
1859 Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2020;76:321-30.
- 1860 57. Itano Y, Kato S, Tsuboi M, et al. A Prospective, Randomized Clinical Trial of Etelcalcetide in
1861 Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism (the DUET Trial).
1862 *Kidney Int Rep* 2020;5:2168-77.
- 1863 58. Takahashi N, Shoji T, Matsubara K, et al. Effect of histamine H2-receptor antagonist on the
1864 phosphorus-binding abilities of calcium carbonate and calcium lactate in hemodialysis
1865 patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1090-4.
- 1866 59. Basutkar RS, Varghese R, Mathew NK, Indira PS, Viswanathan B, Sivasankaran P. Systematic
1867 review and meta-analysis of potential pleiotropic effects of sevelamer in chronic kidney
1868 disease: Beyond phosphate control. *Nephrology (Carlton)* 2022;27:337-54.
- 1869 60. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate
1870 binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130-7.
- 1871 61. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the
1872 progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*
1873 2002;62:245-52.
- 1874 62. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate
1875 binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation
1876 end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57:422-31.
- 1877 63. Komaba H, Kakuta T, Suzuki H, Hida M, Suga T, Fukagawa M. Survival advantage of
1878 lanthanum carbonate for hemodialysis patients with uncontrolled hyperphosphatemia.
1879 *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:107-14.
- 1880 64. Yamaguchi T, Ohyama S, Furukawa H, et al. Sigmoid colon diverticula perforation associated
1881 with sevelamer hydrochloride administration: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*
1882 2016;10:57-60.
- 1883 65. Koiwa F, Onoda N, Kato H, et al. Prospective randomized multicenter trial of sevelamer
1884 hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis
1885 patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2005;9:340-6.
- 1886 66. Kasai S, Sato K, Murata Y, Kinoshita Y. Randomized crossover study of the efficacy and safety
1887 of sevelamer hydrochloride and lanthanum carbonate in Japanese patients undergoing
1888 hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012;16:341-9.
- 1889 67. De Santo NG, Frangiosa A, Anastasio P, et al. Sevelamer worsens metabolic acidosis in
1890 hemodialysis patients. *J Nephrol* 2006;19 Suppl 9:S108-14.
- 1891 68. Fishbane S, Delmez J, Suki WN, et al. A randomized, parallel, open-label study to compare
1892 once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride
1893 tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55:307-15.

- 1894 69. Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer
1895 hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1053-60.
- 1896 70. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Akizawa T. Efficacy and Safety of Sucroferric
1897 Oxyhydroxide and Calcium Carbonate in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep* 2017;3:185-
1898 92.
- 1899 71. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus
1900 sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with
1901 comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J*
1902 *Kidney Dis* 2008;51:952-65.
- 1903 72. Zeng Q, Zhong Y, Yu X. Meta-analysis of the efficacy and safety of sevelamer as
1904 hyperphosphatemia therapy for hemodialysis patients. *Ren Fail* 2023;45:2210230.
- 1905 73. Akizawa T, Kameoka C, Kaneko Y, et al. Bixalomer Study Group. Long-term treatment of
1906 hyperphosphatemia with bixalomer in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*
1907 2013;17:612-9.
- 1908 74. Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, Kawasaki S; Bixalomer Study Group. Randomized
1909 controlled trial of bixalomer versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with
1910 hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2014;18:122-31.
- 1911 75. Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, Kaneko Y, Kanoh H. Dose-finding study of bixalomer in
1912 patients with chronic kidney disease on hemodialysis with hyperphosphatemia: a double-
1913 blind, randomized, placebo-controlled and sevelamer hydrochloride-controlled open-label,
1914 parallel group study. *Ther Apher Dial* 2014;18 Suppl 2:24-32.
- 1915 76. Ito K, Takeshima A, Shishido K, et al. Treatment of hyperphosphatemia with bixalomer in
1916 Japanese patients on long-term hemodialysis with gastrointestinal symptoms. *Ther Apher*
1917 *Dial* 2014;18 Suppl 2:19-23.
- 1918 77. Furukawa K, Ikawa T, Yokoi S, et al. Effects of switching from sevelamer hydrochloride to
1919 bixalomer on laboratory parameters in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014;18 Suppl
1920 2:2-7.
- 1921 78. Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Group. Multicenter prospective randomized, double-
1922 blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate
1923 binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol*
1924 2008;70:404-10.
- 1925 79. Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively
1926 controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing
1927 hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2008;12:55-61.
- 1928 80. Xu JP, Zeng RX, Liao PD, Zhang MZ. Effect of lanthanum carbonate on the progression of
1929 coronary artery calcification in hemodialysis patients: A meta-analysis of randomized
1930 controlled trials. *Hemodial Int* 2022;26:223-33.

- 1931 81. Fujii H, Kono K, Nakai K, et al. Effects of Lanthanum Carbonate on Coronary Artery
1932 Calcification and Cardiac Abnormalities After Initiating Hemodialysis. *Calcif Tissue Int*
1933 2018;102:310-20.
- 1934 82. Hattori K, Maeda T, Nishida S, et al. Correlation of lanthanum dosage with lanthanum
1935 deposition in the gastroduodenal mucosa of dialysis patients. *Pathol Int* 2017;67:447-52.
- 1936 83. Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, Copley JB. Lanthanum carbonate: safety data after 10
1937 years. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:987-94.
- 1938 84. Hutchison A, Whelton A, Thadhani R, et al. Long-Term Mortality and Bone Safety in
1939 Patients with End-Stage Renal Disease Receiving Lanthanum Carbonate. *Nephron*
1940 2018;140:265-74.
- 1941 85. Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, Arisaka H. Effect of lanthanum carbonate treatment
1942 on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2011;15:176-
1943 84.
- 1944 86. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of
1945 lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate
1946 and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2217-24.
- 1947 87. Minakuchi H, Yoshida T, Kaburagi N, et al. Proton pump inhibitors may hinder
1948 hypophosphatemic effect of lanthanum carbonate, but not of ferric citrate hydrate or
1949 sucroferric oxyhydroxide, in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2020;42:799-806.
- 1950 88. Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. Ferritin Elevation and Improved Responsiveness to
1951 Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients on Ferric Citrate Hydrate. *Kidney Int Rep*
1952 2017;2:359-65.
- 1953 89. Li L, Zheng X, Deng J, Zhou J, Ou J, Hong T. Ferric citrate for the treatment of
1954 hyperphosphatemia and anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of
1955 randomized clinical trials. *Ren Fail* 2022;44:1112-22.
- 1956 90. Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. Randomised clinical trial of ferric citrate hydrate
1957 on anaemia management in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: ASTRIO
1958 study. *Sci Rep* 2019;9:8877.
- 1959 91. Weir MR. Managing Anemia across the Stages of Kidney Disease in Those Hyporesponsive to
1960 Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Am J Nephrol* 2021;52:450-66.
- 1961 92. Hamano T, Yamaguchi Y, Goto K, et al. Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients
1962 With Dialysis-Dependent CKD: Pooled Analysis of Phase 3 Roxadustat Trials in Japan. *Adv*
1963 *Ther, Adv Ther* 2024;41:1526-1552.
- 1964 93. Hamano T, Yamaguchi Y, Goto K, et al. Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients
1965 With Dialysis-Dependent CKD: Pooled Analysis of Four Global Roxadustat Phage 3 Trials.
1966 *Adv Ther, 2024;41:1553-1575.*

1967 94. Ito K, Yokoyama K. Iron absorption and phosphate-lowering effects of ferric citrate hydrate
1968 are not influenced by gastric acid secretion inhibitors in patients with chronic kidney disease:
1969 a retrospective post hoc analysis. *Int Urol Nephrol* 2023;55:141-50.

1970 95. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Terao A, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric
1971 oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients
1972 with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study.
1973 *Nephrology (Carlton)*. 2017;22:293-300.

1974 96. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Akizawa T. Long-Term Assessment of the Safety and
1975 Efficacy of PA21 (Sucroferric Oxyhydroxide) in Japanese Hemodialysis Patients With
1976 Hyperphosphatemia: An Open-Label, Multicenter, Phase III Study. *J Ren Nutr* 2017;27:346-
1977 54.

1978 97. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Akizawa T. Evaluation of changes in ferritin levels
1979 during sucroferric oxyhydroxide treatment. *Clin Kidney J* 2018;12:294-9.

1980 98. Ketteler M, Sprague SM, Covic AC, et al. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer
1981 carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients.
1982 *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1163-70.

1983 99. Doshi SM, Wish JB. Past, Present, and Future of Phosphate Management. *Kidney Int Rep*
1984 2022;7:688-98.

1985 100. Fukagawa M, Urano N, Ikejiri K, Kinoshita J, Nakanishi K, Akizawa T. Tenapanor for the
1986 Treatment of Hyperphosphatemia in Japanese Hemodialysis Patients: A Randomized Phase 3
1987 Monotherapy Study With an Up-titration Regimen. *Am J Kidney Dis* 2023;82:635-7.

1988 101. Nitta K, Itoyama S, Ikejiri K, et al. Randomized Study of Tenapanor Added to Phosphate
1989 Binders for Patients With Refractory Hyperphosphatemia. *Kidney Int Rep* 2023;8:2243-53.

1990 102. Nakayama M, Kobayashi S, Kusakabe M, et al. Tenapanor for peritoneal dialysis patients with
1991 hyperphosphatemia: a phase 3 trial. *Clin Exp Nephrol* 2024;28:153-64.

1992 103. Akizawa T, Sato Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M. Effect of Tenapanor on Phosphate
1993 Binder Pill Burden in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep* 2021;6:2371-80.

1994 104. Koiwa F, Sato Y, Ohara M, Nakanishi K, Fukagawa M, Akizawa T. Long-term safety and
1995 decrease of pill burden by tenapanor therapy: a phase 3 open-label study in hemodialysis
1996 patients with hyperphosphatemia. *Sci Rep* 2023;13:19100.

1997
1998
1999

2000 第4章 血液透析患者における PTH 値の管理

2001 4.1 PTH の管理目標値

2002

2003 **Statement 4.1.1** PTH 値の管理目標値は, intact PTH 値 240pg/mL 以下の範囲で症例毎に個別
2004 化することを提案する (図 4.1) 【2C】.

2005

2006 <解説>

2007 二次性副甲状腺機能亢進症は, 副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌亢進と副甲状腺過形成を特徴
2008 とする, 透析患者において深刻な合併症の一つである. 二次性副甲状腺機能亢進症の管理が不十
2009 分となると, 高回転型骨病変や皮質骨の劣化をきたすだけでなく(1,2), 死亡リスクの上昇にも関
2010 連することがさまざまなコホート研究において示されている(3-7). PTH 値の上昇が死亡リスク
2011 に関連する機序は明らかではないが, 骨折に関連した死亡リスク上昇(8)に加え, 貧血や免疫不全,
2012 心肥大, 筋力低下, 慢性消耗などを惹起する可能性が報告されている(9).

2013 二次性副甲状腺機能亢進症を管理する上で重要なテーマの一つが PTH 値の管理目標値である.
2014 2003 年の米国 KDOQI ガイドラインでは, 骨形態計測による骨代謝回転との相関に基づき, intact
2015 PTH 150~300pg/mL という管理目標が提唱された(10). しかしその後, PTH 値による骨組織の
2016 予測能は低いことが明らかとなり(11), また PTH 値は骨代謝のみならず生命予後にも関連して
2017 いることが明らかとなった(3, 4). このような状況の中, 2006 年に発表された日本透析医学会
2018 (JSDT) のガイドラインでは生命予後の観点から管理目標が検討され, JSDT 統計調査 (JRDR)
2019 の解析結果(5)に基づき, intact PTH 60~180pg/mL という管理目標が設定された(12). 2012 年
2020 には JSDT ガイドラインが改訂され, JRDR 再解析の結果(6), intact PTH 60~240pg/mL という
2021 管理目標が設定された(13). 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
2022 て, 死亡リスクとの関連性(3, 4)に基づき, 正常上限値の 2 倍から 9 倍(intact PTH 130~585pg/mL
2023 に相当) という管理目標が設定されており(14), わが国の管理目標値は国際的に低い範囲にあっ
2024 た.

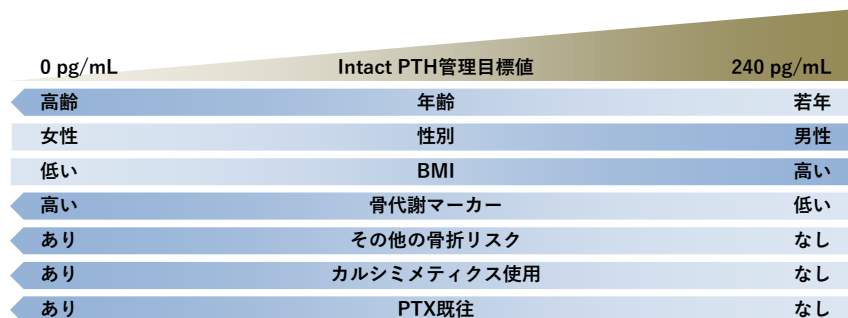
2025 このような前版ガイドラインの PTH 管理目標値は, わが国のエビデンスに基づいたものであ
2026 り一定の妥当性があると考えられるが, 根拠となったエビデンスは活性型ビタミン D 製剤が PTH
2027 管理の中心であった時代の解析であり(6), カルシメテックスが普及した今日では結果が異なる
2028 可能性がある. また, 従来, PTH の過剰抑制は無形成骨に至り骨強度や血管石灰化に悪影響を及
2029 ぼすという概念があり(15-17), 観察研究における PTH 値と死亡リスクの関係性も J~U 字曲線
2030 である場合が多いことから(3-60, JSDT ガイドラインを含め多くのガイドラインでは PTH 管理
2031 目標に一定の下限値が設定されてきた. しかし, 副甲状腺摘出術 (PTX) の実施は死亡リスクや
2032 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(18-21), PTH 過剰抑制の問
2033 題は確認されていない. さらに近年, PTX とシナカルセット塩酸塩を比較した JRDR の解析でも,
2034 PTX を受けた症例の方がシナカルセット塩酸塩が投与された症例よりも生命予後が良好であり, 特
2035 にこの傾向は PTX 術後に最も大きく PTH 値が低下した集団でより強く観察されたことが報告さ

2036 れている(22).

2037 そこで今回, JRDR を用いてカルシメティクスが普及した今日における PTH 値と死亡リスク
2038 との関連性が再解析された(7). その結果, ベースラインモデル, 時間依存性モデルでは, intact
2039 PTH 200~300pg/mL を越えたところから PTH 値の上昇は死亡リスクの上昇と線形に関連して
2040 いた一方, intact PTH 60pg/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
2041 った. 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
2042 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
2043 た. 以上の結果より, 死亡リスクとの関連性からは, intact PTH 値の上限値として前版ガイドラ
2044 インの 240pg/mL の妥当性が追認される一方, 下限値の必要性は示されなかった.

2045 以上の結果より, 今回の改訂ガイドラインでは, PTH 管理目標の上限値は前版ガイドラインの
2046 240pg/mL を踏襲する一方, 下限値は原則として撤廃することとした. さらに後述の通り, PTH
2047 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
2048 とを提唱した (図 4.1).

2049



2050

2051

2052 図 4.1 Intact PTH 管理目標値の個別化に関わる要因

2053

2054

2055 **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
2056 では, PTH 値の管理目標値を低く設定することを提案する 【2C】.

2057

2058 <解説>

2059 近年の国内外のガイドラインでは PTH 管理目標値は死亡リスクとの関連性に基づいて検討さ
2060 れているが, PTH の主たる標的臓器は骨であることから, その管理目標値を考える上で骨折も重
2061 要なアウトカムと考えられる. これまでの観察研究では, intact PTH 600~900pg/mL を超える
2062 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(23, 24),
2063 150~300pg/mL を下回るような 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
2064 貫した結果は示されてこなかった(3, 15, 23-25). 近年, 行われた JRDR の解析(26)では, PTH 値
2065 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
2066 線形に近く連続的であった. 同様の結果は, 国際的なコホート研究である DOPPS でも近年示さ
2067 れている(27). 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

2068 値に関わらず、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
2069 た。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
2070 群においてより大きな骨量増加効果が示されている(28)。以上の知見を総合すると、PTH 厳格管
2071 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
2072 性は否定的と考えられる。

2073 JRDR の解析(26)では、PTH 値と骨折リスクの関連性は患者背景に関わらず概ね一貫していた
2074 が、推定骨折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
2075 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
2076 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(29-31)、この関連性の一部には
2077 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
2078 ことは理に適っていると考えられる。以上の点を考慮し、今回の改訂ガイドラインでは、高齢、
2079 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
2080 管理することを提案した（図 4.1）。

2081

2082

Statement 4.1.3 カルシミメティクスを使用しない場合は、intact PTH 値 60~240pg/mL の範
2083 囲に管理目標値を設定することを提案する【2C】。

2084

2085

2086 <解説>

2087 今回の JRDR 再解析では、intact PTH 60pg/mL を下回っても死亡リスクの上昇に関連するこ
2088 とはなかったが(7)、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
2089 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
2090 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
2091 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
2092 クの関連性が線形ではなく J~U 字曲線であったのは(3-6)、このような高 Ca 血症やそれに伴う
2093 心血管石灰化の影響を見ていた可能性が考えられる。当時の JRDR 研究では、intact PTH 60pg/mL
2094 以下は死亡リスクの上昇や血清 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が示さ
2095 れ(6)、前版ガイドラインで intact PTH 60pg/mL という下限値が設定される根拠となった(13)。
2096 そこで今回の改訂ガイドラインにおいても、カルシミメティクスを使用しない場合は、前版ガイ
2097 ドラインと同様に PTH 管理目標の下限値として intact PTH 60pg/mL を設定することとした。

2098

2099

2100 4.2 PTH の測定法

2101 **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
2102 定する。両者は換算式を用いて近似的に比較することが可能である。

2103 <解説>

2104 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
2105 が、N 端よりに結合する抗体のエピトープが完全な N 末端ではないため、全長型 1-84PTH の

2106 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
2107 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 末端であるため, 1-84PTH
2108 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
2109 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, 液体クロマトグラフィー
2110 (liquid chromatography : LC) と高分解能質量分析 (high resolution mass spectrometry : HRMS)
2111 を組み合わせた分析 (LC-HRMS) では, 腎不全患者の血液中に 7-84PTH は検出されなかったこ
2112 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
2113 らかではない(35).

2114 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
2115 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
2116 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
2117 である(13).

2118 但し, 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
2119 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
2120 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(42-
2121 44)や副甲状腺癌(45)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
2122 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
2123 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.

2124 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
2125 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(46-49). 骨折リスク
2126 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
2127 確な違いは観察されなかった(26). 生命予後に関しては, CHOICE 研究において第 2 世代 PTH
2128 測定系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
2129 れたとの報告がある(50). しかし, 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
2130 優劣は明らかではない.

2131 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
2132 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
2133 ない(51). 近年, LC-MS/MS を用いて, 1-84PTH の国際的標準規格品である WHO 95/646 を標
2134 準として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実証された(52).
2135 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
2136 いる(53). 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
2137 可能になると期待される.

2138

2139 **Practice Point 4.2.2** Whole PTH アッセイを使用する際は, 150pg/mL 以下の範囲に管理目標
2140 値を設定する. カルシミメティクスを使用しない場合は, 35~150pg/mL
2141 の範囲に管理目標値を設定する.

2142 <解説>

2143 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

2144 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
 2145 式を使用し、whole PTH値を150pg/mL以下の範囲に管理目標値を設定することとした。また、
 2146 カルシメテイクスを使用しない場合の下限値は35pg/mLとした。

2147 **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**

2148
 2149 **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
 2150 シメテイクス、または両者の併用により管理することを提案する【2B】。
 2151

2152 <解説>

2153 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
 2154 いられる製剤を示す）とカルシメテイ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
 2155 た見解がない。近年、活性型ビタミンD製剤とカルシメテイクスを比較したRCTが複数行わ
 2156 れ、PTH低下作用に関しては両者の効果は概ね同等であったことが報告されている(54-56)。但
 2157 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
 2158 抵抗性を示す一方(57-59)、カルシメテイクスを使用あるいは併用すると十分なPTH低下が得
 2159 られることが報告されている(60, 61)。実際、カルシメテイクス登場後、わが国のPTX件数は
 2160 大きく減少していることから(62)、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
 2161 タミンD製剤単剤よりもカルシメテイクスまたはカルシメテイクスと活性型ビタミンD製
 2162 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種類のカルシメテイク
 2163 スが使用可能であるが(表4.1)(63-65)、どのカルシメテイクスを使用するかは薬剤特性や個々
 2164 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)	シナルセト塩酸塩 (レグハラ)	エポカルセト (オルケディア)	エテルカルセト塩酸塩 (パーサピブ)	ウバシカルセトナトリウム水和物 (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/ 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 ^b	65~122時間
PTH最大低下がみられる時間 ^c	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 ^c	8~12時間	12~24時間	8時間~8日	6~66時間
代謝臓器	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 ^d	13.7%	16.2%	15.7%	5.7%
QT延長 ^d	5.3%	0.6%	頻度不明	1.3%
悪心/嘔吐 ^d	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。

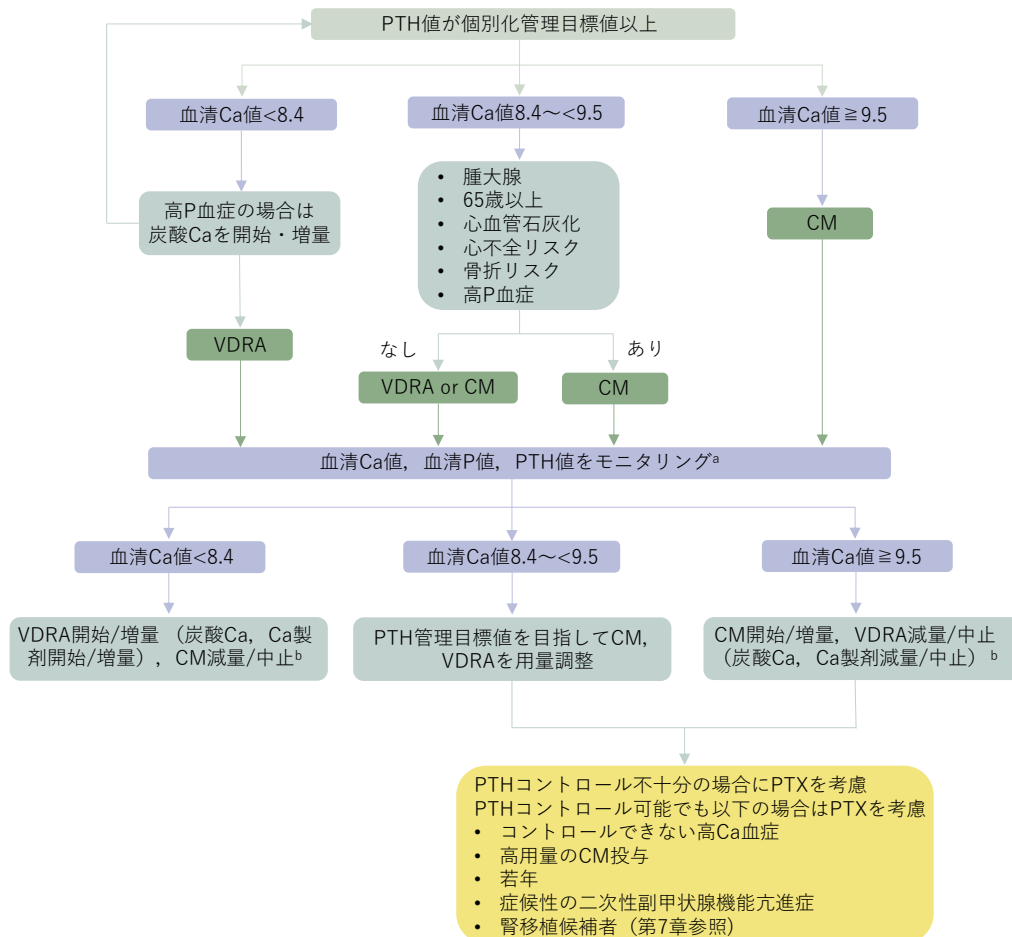
2166
 2167 **表 4.1 透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対してわが国で使用可能なカルシメテイクスの**
 2168 **特性^a**

2170 **Practice Point 4.3.2** 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
 2171 を開始・増量するかは、血清 Ca 値や患者背景に基づき検討する (図 4.2).

2172 <解説>

2173 活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスは血清 Ca 値に及ぼす効果が大きく異なり、活性
 2174 型ビタミン D 製剤は血清 Ca 値を上昇させる一方、カルシミメティクスは血清 Ca 値を低下させ
 2175 る(54-56)。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から(3-7)、今
 2176 回の改訂ガイドラインでは血清 Ca 値を治療薬選択の主な判断材料とした。具体的には、血清 Ca
 2177 値が管理目標範囲を超えている場合 (>9.5mg/dL) はカルシミメティクスを、逆に管理目標範囲
 2178 を下回っている場合 (<8.4mg/dL) は活性型ビタミン D 製剤を検討すべきとした (図 4.2)。但し、
 2179 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
 2180 よりも炭酸 Ca を開始・増量し、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
 2181 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
 2182 させる可能性も指摘されており(66, 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
 2183 正管理が重要である。

2184



2185

2186 **図 4.2** 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
 2187 ローチ

2188 a. 血清 Ca 値は、CM, VDRA の開始時及び用量調整時は少なくとも週 1 回測定し、維持期には

2189 少なくとも2週に1回測定する。PTH値は、CM開始時及び用量調整時は月2回測定し、維
2190 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。

2191 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
2192 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
2193 に判断する。

2194
2195 **Practice Point 4.3.3** 腫大腺を有する場合、高齢者の場合、心血管石灰化や心不全リスクを有す
2196 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
2197 にカルシメテイクスの使用・併用を考慮する（図4.2）。

2198 <解説>

2199 活性型ビタミンD製剤とカルシメテイクスの選択をする上で、血清Ca値が管理目標値内
2200 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、カルシメテ
2201 イクスは腫大腺を有する場合でも十分なPTH低下効果を得ることができる(60, 61)。また、EVOLVE
2202 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
2203 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
2204 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
2205 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(56)。エテルカルセチドは左室心筋重
2206 量係数の増大を防ぐことも報告されており(55)、上述のEVOLVE試験では、主解析においてシナ
2207 カルセト塩酸塩が心不全の入院リスクを有意に抑制したことも報告されている(68)。さらに近年
2208 のメタ解析においてカルシメテイ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)、
2209 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(73-75)。また、
2210 カルシメテイクスは活性型ビタミンD製剤よりも血清P値を低く抑えられることが知られて
2211 いる(54-56)。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、心不全リスク、
2212 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メテイクスによる管理を考慮
2213 することとした。カルシメテイクスはFGF23値を下げることも報告されているが(63-65, 76)、
2214 CKD-MBDマーカーとしてのFGF23の役割や特性は現時点では定まった見解がない。

2215
2216

2217 **Statement 4.3.4** 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
2218 とを提案する【2C】。

2219
2220 <解説>

2221 血清Ca値は活性型ビタミンD製剤とカルシメテイクスの選択の判断基準とするだけでなく、
2222 両薬剤を開始した後も定期的(2~4週間毎)に測定し、両者の併用療法を含め、CKD-MBDに関
2223 連する薬剤を調整することが重要である。血清Ca値が高値の場合(>9.5mg/dL)は、活性型ビタ
2224 ミンD製剤、Ca製剤の中止・減量やカルシメテイクスの開始・増量を、血清Ca値が低値の場
2225 合(<8.4mg/dL)は、活性型ビタミンD製剤、Ca製剤の開始・増量やカルシメテイクスの中
2226 止・減量を検討すべきとした(図4.2)。JRDRの解析でも、特にシナカルセト塩酸塩使用患者に

2227 おいて一過性の低 Ca 血症が心血管死亡リスクの上昇に関連していたことが報告されている(7).
2228 KDIGO ガイドラインでは、カルシミメティクス使用時の血清 Ca 値の低下を許容する考えが示さ
2229 れていたが(77), 低 Ca 血症は QT 延長や不整脈の原因となり、突然死との関連性も指摘されて
2230 いるため、活性型ビタミン D 製剤を併用するなど十分な注意が必要である。尚、カルシミメティ
2231 クスと活性型ビタミン D 製剤を併用する場合、高用量の活性型ビタミン製剤は高 P 血症の管理に
2232 悪影響を及ぼす可能性があり、総合的な CKD-MBD 管理には少量の活性型ビタミン D 製剤（静
2233 注カルシトリオール換算で週当たり 1.5µg 未満）が有用と考えられる。

2234

2235 **Practice Point 4.3.5** 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
2236 クスの必要量を予測する上で有用である。

2237 <解説>

2238 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
2239 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 500mm³ 以上または
2240 長径 1cm 以上の腫大腺では結節性過形成の可能性が高い(78)。結節性過形成では vitamin D
2241 receptor (VDR) (79), calcium-sensing receptor (CaSR) (80-82)の発現が低下しており、上記の
2242 大きさ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
2243 示す(57-59)。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
2244 (60, 61), 副甲状腺サイズが 200mm³ 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
2245 報告されており(83), 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
2246 用と考えられる。

2247

2248

2249 4.4 副甲状腺摘出術 (PTX)

2250

2251 **Statement 4.4.1** 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、副甲状腺摘
2252 出術 (PTX) を提案する【2B】。

2253

2254 <解説>

2255 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
2256 の低下、自覚症状の軽快(84-87)、および高回転型骨病変の改善をもたらす(88, 89)。また、PTX
2257 が透析患者の骨折リスク低減(90)や、生命予後の改善(91-94)につながる可能性が観察研究で示さ
2258 れている。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
2259 妥当と考えられる。

2260 カルシミメティクスの登場以前は、長期透析に伴い結節性過形成へと進行した副甲状腺は活性
2261 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と判断されていた(57-59)。2006 年に
2262 発表された日本透析医学会 (JSDT) のガイドラインでは、副甲状腺の推定体積 500mm³ 以上もし
2263 くは長径 1cm 以上では結節性過形成の可能性が高く、intact PTH 500 pg/mL 以上では上記の大
2264 きさ以上の腫大腺の存在が示唆されることから、intact PTH 500 pg/mL 以上が PTX の適応基準

2265 とされた(12). そして, この適応基準は 2012 年の JSDT ガイドラインでも踏襲された(13). しか
2266 し近年は, 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
2267 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(60,61). このような経緯
2268 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.

2269 PTX とカルシミメティクスの比較に関しては, JRDR の解析では PTX がシナカルセット塩酸塩
2270 と比較して死亡リスクの低下に関連していたことが報告されている(22). また, 腹膜透析患者を
2271 対象とした RCT では, 血管石灰化や左室肥大への影響は PTX 群とシナカルセット塩酸塩群の間で
2272 同等だった一方(95), 骨量は PTX 群においてより大きく増加したことが示されている(28). 以上
2273 のデータからは, PTX の治療効果がシナカルセット塩酸塩を上回る可能性が示唆されるが, カルシ
2274 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,
2275 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
2276 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(96).

2277 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
2278 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
2279 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(97,
2280 98). 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(99), その後に腎移植を受けた
2281 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
2282 である(100). 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
2283 から, PTX 後も長期にわたり透析療法を受ける可能性があり, 頸部における再発リスクから全摘
2284 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
2285 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(62). ただ
2286 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
2287 は未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は外科医の経
2288 験・判断に委ねるべきと考えられる.

2289

2290 **Practice Point 4.4.2** 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
2291 難な場合, 高用量のカルシミメティクスを要する場合, 若年者の場合, 二
2292 次性副甲状腺機能亢進症が症候性の場合, PTX の適応を考慮する.

2293 <解説>

2294 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,
2295 骨痛や掻痒などの自覚症状がある場合, 血管や軟部組織に進行性異所性石灰化を認める場合, X 線
2296 画像での著明な骨病変(頭蓋骨 salt and pepper 像や ruggar jersey spine・胸郭変形など)を認める
2297 場合は PTX の適応を考える根拠となる. また, 高用量のカルシミメティクスを要する症例や, 若
2298 年者で腫大腺を有する場合は, 医療経済的な観点からも PTX の適応を考慮することは妥当と考え
2299 られる(101).

2300

2301 **Practice Point 4.4.3** 将来的に腎移植の可能性のある場合は, 移植後の PTX を避けるため, PTX
2302 の適応をより前向きに検討する.

2303 <解説>

2304 将来的に腎移植を受ける可能性があるケースでは、移植後の PTX をさけるために移植前の PTX
2305 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応外であること、
2306 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(102, 103), PTX 後には血清 Cr 値が上
2307 昇する(104, 105), などの問題があるためである。

2308

2309

2310 文献

2311 1. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover
2312 Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis*
2313 2016;67:559-66.

2314 2. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic
2315 kidney disease. *J Bone Miner Res* 2013;28:1811-20.

2316 3. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral
2317 metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*
2318 2004;15:2208-18.

2319 4. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels
2320 of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
2321 (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.

2322 5. Nakai S, Akiba T, Kazama J, et al. Effects of serum levels of calcium, phosphorous, and intact
2323 parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher*
2324 *Dial* 2008;12:49-54.

2325 6. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily
2326 and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17:221-
2327 8.

2328 7. Goto S, Hamano T, Fujii H, et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet
2329 users. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:637-47.

2330 8. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow
2331 bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85:166-73.

2332 9. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and
2333 why? *Clin Exp Nephrol* 2017;21(Suppl 1):37-45.

2334 10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and
2335 disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 3):S1-201.

2336 11. Barreto FC, Barreto DV, Moysés RM, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not
2337 prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;73:771-7.

2338 12. 日本透析医学会. 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. *透析会誌*
2339 2006;39:1435-55.

2340 13. 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*

- 2341 2012;45:301-56.
- 2342 14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO
2343 clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic
2344 Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl
2345 113):S1-130.
- 2346 15. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum
2347 parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115-21.
- 2348 16. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry
2349 in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-51.
- 2350 17. Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*
2351 2008;73:1345-54.
- 2352 18. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al. Survival following parathyroidectomy among
2353 United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:2010-6.
- 2354 19. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese
2355 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;88:350-9.
- 2356 20. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival
2357 in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:2027-33.
- 2358 21. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic
2359 hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2401-7.
- 2360 22. Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al. Parathyroidectomy vs cinacalcet among patients
2361 undergoing hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2016-25
- 2362 23. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures
2363 among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney*
2364 *Int* 2006;70:1358-66.
- 2365 24. Barrera-Baena P, Rodríguez-García M, Rodríguez-Rubio E, et al. Serum phosphate is
2366 associated with increased risk of bone fragility fractures in hemodialysis patients. *Nephrol*
2367 *Dial Transplant* 2023;39:618-26.
- 2368 25. Danese MD, Kim J, Doan QV, et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures
2369 among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.
- 2370 26. Komaba H, Imaizumi T, Hamano T, et al. Lower parathyroid hormone levels are associated
2371 with reduced fracture risk in Japanese hemodialysis patients. *Kidney Int Rep*, in press.
- 2372 27. Yamamoto S, Jørgensen HS, Zhao J, et al. Alkaline Phosphatase and Parathyroid Hormone
2373 Levels: International Variation and Associations With Clinical Outcomes in the DOPPS.
2374 *Kidney Int Rep*. 2024;9:863-76.
- 2375 28. Wang AY, Tang TK, Yau YY, et al. Impact of parathyroidectomy versus oral cinacalcet on
2376 bone mineral density in patients on peritoneal dialysis with advanced secondary
2377 hyperparathyroidism: the PROCEED pilot randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2024;83:456-
2378 66.

- 2379 29. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al. High alkaline phosphatase levels in
2380 hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int*
2381 2008;74:655-63.
- 2382 30. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and
2383 biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a
2384 single-center cohort study. *Nephrol Dial Transpl* 2012;27:345-51.
- 2385 31. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is
2386 associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving
2387 hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transpl* 2014;29:1532-8.
- 2388 32. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, et al. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of
2389 parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the
2390 interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3923-9.
- 2391 33. John MR, Goodman WG, Gao P, et al. A novel immunoradiometric assay detects full-length
2392 human PTH but not amino-terminally truncated fragments: Implications for PTH
2393 measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4287-90.
- 2394 34. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, et al. Development of a novel immunoradiometric assay
2395 exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for
2396 improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001;16:605-
2397 14.
- 2398 35. Kritmetapak K, Losbanos LA, Hines JM, et al. Chemical Characterization and Quantification
2399 of Circulating Intact PTH and PTH Fragments by High-Resolution Mass Spectrometry in
2400 Chronic Renal Failure. *Clin Chem* 2021;67:843-53.
- 2401 36. Kazama JJ, Omori T, Ei I, et al. Circulating 1-84 PTH and large C-terminal PTH fragment
2402 levels in uremia. *Clin Exp Nephrol* 2003;7:144-9.
- 2403 37. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Direct in vitro evidence of extracellular Ca²⁺-
2404 induced amino-terminal truncation of human parathyroid hormone (1-84) by human
2405 parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5774-8.
- 2406 38. Kurajoh M, Inaba M, Yamada S, et al. Association of increased active PTH(1-84) fraction
2407 with decreased GFR and serum Ca in predialysis CRF patients: modulation by serum 25-OH-
2408 D. *Osteoporos Int* 2008;19:709-16.
- 2409 39. Kurajoh M, Inaba M, Okuno S, et al. Reduction of whole PTH/intact PTH ratio as a predictor
2410 of bone metabolism in cinacalcet treatment of hemodialysis patients with secondary
2411 hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2011;22:923-30.
- 2412 40. Koda R, Kazama JJ, Matsuo K, et al. Intact parathyroid hormone and whole parathyroid
2413 hormone assay results disagree in hemodialysis patients under cinacalcet hydrochloride
2414 therapy. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:710-7.
- 2415 41. Kazama JJ, Omori K, Higuchi N, et al. Intact PTH assay overestimates true 1-84 PTH levels
2416 after maxacalcitol therapy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol*

- 2417 Dial Transplant 2004;19:892-7.
- 2418 42. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, et al. Amino-terminal form of parathyroid hormone
2419 (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in primary and
2420 secondary hyperparathyroidism. Clin Chem 2003;49:2037-44.
- 2421 43. Arakawa T, D'Amour P, Rousseau L, et al. Overproduction and secretion of a novel amino-
2422 terminal form of parathyroid hormone from a severe type of parathyroid hyperplasia in uremia.
2423 Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:525-31.
- 2424 44. Komaba H, Takeda Y, Abe T, et al. Spontaneous remission of severe hyperparathyroidism
2425 with normalization of the reversed whole PTH/intact PTH ratio in a haemodialysis patient.
2426 Nephrol Dial Transplant 2008;23:1760-2.
- 2427 45. Rubin MR, Silverberg SJ, D'Amour P, et al. An N-terminal molecular form of parathyroid
2428 hormone (PTH) distinct from hPTH(1 84) is overproduced in parathyroid carcinoma. Clin
2429 Chem 2007;53:1470-6.
- 2430 46. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by the
2431 PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. Kidney Int 2001;60:1460-8.
- 2432 47. Coen G, Bonucci E, Ballanti P, et al. PTH 1-84 and PTH "7-84" in the noninvasive diagnosis
2433 of renal bone disease. Am J Kidney Dis 2002;40:348-54.
- 2434 48. Salusky IB, Goodman WG, Kuizon BD, et al. Similar predictive value of bone turnover using
2435 first- and second-generation immunometric PTH assays in pediatric patients treated with
2436 peritoneal dialysis. Kidney Int 2003;63:1801-8.
- 2437 49. Reichel H, Esser A, Roth HJ, et al. Influence of PTH assay methodology on differential
2438 diagnosis of renal bone disease. Nephrol Dial Transplant 2003;18:759-68.
- 2439 50. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, et al. Third-generation parathyroid hormone assays
2440 and all-cause mortality in incident dialysis patients:the CHOICE study. Nephrol Dial
2441 Transplant 2008;23:1650-8.
- 2442 51. Farre-Segura J, Le Goff C, Lukas P, et al. Validation of an LC-MS/MS Method Using Solid-
2443 Phase Extraction for the Quantification of 1-84 Parathyroid Hormone: Toward a Candidate
2444 Reference Measurement Procedure. Clin Chem 2022;68:1399-409.
- 2445 52. Cavalier E, Farré-Segura J, Lukas P, et al. Unveiling a new era with liquid chromatography
2446 coupled with mass spectrometry to enhance parathyroid hormone measurement in patients
2447 with chronic kidney disease. Kidney Int 2024;105:338-46.
- 2448 53. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, et al. Inter-method variability in PTH measurement:
2449 implication for the care of CKD patients. Kidney Int 2006;70:345-50.
- 2450 54. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, et al. A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin
2451 D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). Clin J Am Soc
2452 Nephrol 2015;10:1031-40.
- 2453 55. Dorr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, et al. Randomized Trial of Etelcalcetide for
2454 Cardiac Hypertrophy in Hemodialysis. Circ Res 2021;128:1616-25.

- 2455 56. Shoji T, Nakatani S, Kabata D, et al. Comparative Effects of Etelcalcitide and Maxacalcitol on
2456 Serum Calcification Propensity in Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical
2457 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:599-612.
- 2458 57. Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, et al. Presence of sonographically detectable
2459 parathyroid glands can predict resistance to oral pulsed-dose calcitriol treatment of secondary
2460 hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2000;35:465-8.
- 2461 58. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al. Relationship between parathyroid gland size and
2462 responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism.
2463 *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2613-21.
- 2464 59. Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, et al. Is the volume of the parathyroid gland a predictor
2465 of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial*
2466 2006;10:198-204.
- 2467 60. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone
2468 secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary
2469 hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2305-14.
- 2470 61. Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M, et al. Two Years of Cinacalcet Hydrochloride
2471 Treatment Decreased Parathyroid Gland Volume and Serum Parathyroid Hormone Level in
2472 Hemodialysis Patients With Advanced Secondary Hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial*
2473 2015;19:367-77.
- 2474 62. Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, et al. Evaluation of Parathyroidectomy for Secondary
2475 and Tertiary Hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher*
2476 *Dial* 2016;20:6-11.
- 2477 63. Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T. Head-to-head comparison of the new calcimimetic
2478 agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary
2479 hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2018;94:818-25.
- 2480 64. Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-
2481 blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of
2482 etelcalcitide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary
2483 hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*
2484 2017;32:1723-30.
- 2485 65. Shigematsu T, Koiwa F, Isaka Y, et al. Efficacy and Safety of Upacicalcet in Hemodialysis
2486 Patients with Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin*
2487 *J Am Soc Nephrol* 2023;18:1300-9.
- 2488 66. Centeno PP, Herberger A, Mun HC, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing
2489 receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun* 2019;10:4693.
- 2490 67. Goodman WG, Ward DT, Martin KJ, et al. Activation of the Calcium Receptor by
2491 Calcimimetic Agents Is Preserved Despite Modest Attenuating Effects of
2492 Hyperphosphatemia. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:201-12.

- 2493 68. EVOLVE Trial Investigators: Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients
2494 undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.
- 2495 69. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients
2496 Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466-75.
- 2497 70. Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, et al. The Effects of Cinacalcet in Older and Younger
2498 Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower
2499 Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:791-9.
- 2500 71. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to
2501 evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients
2502 on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327-39.
- 2503 72. Wakamatsu T, Yamamoto S, Matsuo K, et al. Effectiveness of calcimimetics on fractures in
2504 dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: meta-analysis of randomized trials. *J*
2505 *Bone Miner Metab* 2024;42:316-25.
- 2506 73. Komaba H, Zhao J, Karaboyas A, et al. Active Vitamin D Use and Fractures in Hemodialysis
2507 Patients: Results from the International DOPPS. *J Bone Miner Res* 2023;38:1577-85.
- 2508 74. Murashima M, Hamano T, Nishiyama T, et al. Performance Status Modifies the Association
2509 Between Vitamin D Receptor Activator and Mortality or Fracture: A Prospective Cohort
2510 Study on the Japanese Society for Dialysis Therapy (JSDT) Renal Data Registry. *J Bone Miner*
2511 *Res* 2022;37:1489-99.
- 2512 75. Yeung WG, Palmer SC, Strippoli GFM, et al. Vitamin D Therapy in Adults With CKD: A
2513 Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2023;82:543-58.
- 2514 76. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, et al. Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in
2515 haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*
2516 2012;27:784-90.
- 2517 77. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group.
2518 KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention,
2519 and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney*
2520 *Int Suppl* 2017;7:1-59.
- 2521 78. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, pathophysiology, and
2522 indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*
2523 1997;13:78-86.
- 2524 79. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-
2525 dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid
2526 hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92:1436-43.
- 2527 80. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, et al. Depressed expression of calcium receptor in
2528 parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51:328-36.
- 2529 81. Kifor O, Moore FD, Jr., Wang P, et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-
2530 sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol*

- 2531 Metab 1996;81:1598-606.
- 2532 82. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Association of decreased calcium-sensing receptor
2533 expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney*
2534 *Int* 2000;58:1980-6.
- 2535 83. Tokumoto M, Tokunaga S, Asada S, et al. Predictive factors requiring high-dose evocalcet in
2536 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *PLoS One* 2022;17:e0279078.
- 2537 84. Punch JD, Thompson NW, Merion RM, et al. Subtotal parathyroidectomy in dialysis-
2538 dependent and post-renal transplant patients. A 25-year single-center experience. *Arch Surg*
2539 1995;130:538-43.
- 2540 85. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, et al. Clinical course after total parathyroidectomy without
2541 autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;33:304-
2542 11.
- 2543 86. Chou FF, Ho JC, Huang SC, et al. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary
2544 hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000;190:65-70.
- 2545 87. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with
2546 forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):S168-
2547 71.
- 2548 88. Charhon SA, Berland YF, Olmer MJ, et al. Effects of parathyroidectomy on bone formation
2549 and mineralization in hemodialyzed patients. *Kidney Int.* 199;27:426-35.
- 2550 89. Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HE, et al. Changes of bone remodeling immediately after
2551 parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2003;42:729-38.
- 2552 90. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic
2553 hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2401-7.
- 2554 91. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al. Survival following parathyroidectomy among
2555 United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:2010-6.
- 2556 92. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese
2557 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;88:350-9.
- 2558 93. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival
2559 in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:2027-33.
- 2560 94. Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al. Parathyroidectomy vs Cinacalcet Among Patients
2561 Undergoing Hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2016-25.
- 2562 95. Wang AY, Lo WK, Cheung SC, Tang TK, Yau YY, Lang BH. Parathyroidectomy versus oral
2563 cinacalcet on cardiovascular parameters in peritoneal dialysis patients with advanced
2564 secondary hyperparathyroidism (PROCEED): a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*
2565 2023;38:1823-1835.
- 2566 96. Okada M, Tominaga Y, Ichimori T, et al. Surgical outcomes of parathyroidectomy for
2567 secondary hyperparathyroidism resistant to calcimimetic treatment: A retrospective single-
2568 center cohort study. *Ther Apher Dial* 2021;25:188-96.

- 2569 97. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, et al. Short- and long-term efficacy of total
2570 parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy
2571 in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1008-17.
- 2572 98. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, et al. Parathyroidectomy in secondary
2573 hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery* 2006;139:174-80.
- 2574 99. Iwamoto N, Sato N, Nishida M, et al. Total parathyroidectomy improves survival of
2575 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol*. 2012;25:755-63.
- 2576 100. Dream S, Kuo LE, Kuo JH, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines
2577 for the Definitive Surgical Management of Secondary and Tertiary Renal
2578 Hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2022;276:e141-76.
- 2579 101. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for
2580 hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis*
2581 2012;60:262-71.
- 2582 102. Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwöger E, et al. Cinacalcet increases calcium excretion in
2583 hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation*
2584 2008;86:919-24.
- 2585 103. Seager CM, Srinivas TR, Flechner SM, et al. Development of nephrolithiasis in a renal
2586 transplant patient during treatment with cinacalcet. *Ann Transplant* 2013;18:31-5.
- 2587 104. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, et al. Decreased renal transplant function after
2588 parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:584-91.
- 2589 105. Parikh S, Nagaraja H, Agarwal A, et al. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy
2590 on allograft function. *Clin Transplant* 2013;27:397-402

2591

2592

2593

第 5 章 骨代謝の評価と管理

2594 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
2595 測定は有用か？

2596

2597 【背景】

2598 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 CKD・透析患者の ADL・
2599 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
2600 価し、適切に治療することが重要である。この CQ では、透析期・保存期 CKD 患者における骨
2601 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。

2602

2603

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【2D】。

2605

*DXA 法：Dual-energy X-ray absorptiometry

2606

2607

2608 <解説>

2609 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
2610 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られる。そのため、CKD 患者、透析患者
2611 の骨強度を定期的にモニターする必要がある。

2612 DXA による骨密度の測定は骨粗鬆症の診断に有用であり、CKD・透析患者の骨折リスクも予測
2613 できる可能性が考えられる。CKD・透析患者の骨密度と骨折の関連を調べたところ、縦断研究は、
2614 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
2615 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
2616 らゆる骨折などと一定せず、メタ解析を行うことが不相当と判断した。

2617 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
2618 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
2619 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
2620 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
2621 部骨密度と骨粗鬆症に関連する骨折と関連した(eGFR \geq 60 mL/分 (N= 7,355) ; HR 3.41 [95%
2622 CI : 2.79~4.18], eGFR 30~60 mL/分 (N=2,154) ; HR 2.85 [95%CI : 2.20~3.69], eGFR<30
2623 mL/分 (N=590) ; HR 2.48 [95%CI : 1.62~3.78]) (1)。

2624 以上から、骨密度は保存期 CKD、透析患者の骨折と関連する報告が多数であったため、本 CQ
2625 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
2626 ことを提案する」【2D】と推奨する。脆弱性骨折がない場合は YAM の 70%未満で治療介入の一
2627 つの基準となる (Practice point)。

2628 その他、単純 X 線は骨粗鬆症で見られる椎体の変化、透析アミロイドーシスで見られる骨嚢胞、

2629 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
2630 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
2631 指標は腰椎画像の画素濃度をテクスチャー解析して算出される指標で骨質を画像的に評価でき、
2632 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)。

2633

2634

Statement 5.1.2 透析・保存期 CKD 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【2D】。

2637

2638 <解説>

2639 骨代謝マーカーは CKD・透析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
2640 った CKD ステージ G4~G5D・腎移植患者 199 例のうち骨組織上、骨形成速度が正常であった
2641 109 例の血清 PTH は基準値上限の 1.9 倍であったのに対し、ALP, bone specific alkaline
2642 phosphatase (BAP), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b), そして procollagen type-
2643 1 N-terminal propeptide (P1NP) は基準値範囲内であった(11)。また血清 P1NP と
2644 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
2645 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 CKD・透析患者の骨代謝を
2646 反映すると考えられる。

2647 CKD・透析患者の骨代謝マーカーと骨折の関連を下記の検索式で調べたところ、縦断研究は、透
2648 析患者の ALP と BAP がそれぞれ 6 編(12-17)と 3 編(8, 14, 18)のみであった。また ALP と BAP
2649 について保存期 CKD では報告がなく、また P1NP と TRACP5b については保存期 CKD, 透析患
2650 者とも報告がなかった。

2651 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
2652 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
2653 発症と ALP (日本臨床化学会法)、インタクト PTH との関連が調査され(12)、高 ALP 血症は大
2654 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
2655 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
2656 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
2657 関連よりも明確に示された(19)。このことは CKD 患者で ALP 高値は骨折のリスクの増大と関連
2658 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
2659 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
2660 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
2661 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
2662 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,
2663 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
2664 試験の報告が少ないこと、診療で頻回の測定が難しいことが問題点として挙げられる。

2665 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
2666 上げ、「透析・保存期 CKD 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」

2667 【2D】と推奨する。

2668

2669

2670 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？

2671

2672 【背景】

2673 骨折リスクは臨床概念であり、骨の量的要因、質的要因、及び骨外の要因がここに寄与して、
2674 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
2675 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
2676 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
2677 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り、サロゲートマーカー
2678 としても機能するという証左はない。

2679

2680

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
【2C】。

2683

2684 <解説>

2685 わが国の透析患者を対象とした大規模観察研究では、PTHの値が低いことによる骨折リスクの
2686 上昇は認められなかった(20)。またDOPPS研究でも同様な傾向が示された(19)。この傾向は必
2687 ずしも全ての先行研究と一致してはいない(21-24)。しかし、今回の研究がわが国の透析患者を対
2688 象とした最新のデータであることを重視し、ガイドラインの推奨文には優先的に採用した。ただ
2689 し、これは観察研究であり、低いPTH値と骨折リスクの低さの因果関係を示すものではない。こ
2690 のために推奨1のエビデンスの強さはC、推奨の強さは2に留めた。骨折リスクを上げないため
2691 に、現時点で低いPTHの値をわざわざ上げようと治療介入する必要はないが、現時点で決して高
2692 くなくPTHを更なる治療介入でより低くすべきかどうかには議論の余地がある。また、PTHの
2693 低い群は高い群に比較して有意に骨折リスクが低かったが、その差は全体の骨折リスクの高さ(25、
2694 26)を勘案すれば小さいとも判断されるため、PTHを低く保つことによる骨折リスクの軽減には
2695 限界があることを認識する必要がある。

2696

2697

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【1A】。

2700

2701 <解説>

2702 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。
2703 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(27-33)。カル
2704 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

2705 下させることが示された（ハザード比 0.50 [95%CI：0.29～0.88]）（34）。カルシミメティクスの
2706 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
2707 果であるためエビデンスの強さは【A】、推奨の強さは【1】という高い評価になった。一方、透析
2708 患者を対象としたビタミン D 受容体作動薬（VDRA）による治療は骨折リスクの低さと関連しな
2709 かった(35-37)。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 ではなかつ
2710 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
2711 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全ての薬物を評
2712 価することは危険である。

2713
2714

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 【2C】。

2717

<解説>

2718 内科治療に抵抗する重度の二次正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。
2719 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
2720 の目的で好適な術式は確立されていない。対象が限られており、ランダム比較試験も施行が難し
2721 いことから、エビデンスの強さは【C】、推奨の強さは【2】に留まった。なお、カルシミメティク
2722 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
2723 という点で有利であるとされた報告はない(38-40)。

2725
2726

5.3 透析期、保存期 CKD 患者における骨折リスクへの介入

2728 **Practice Point 5.3a** 透析・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
2729 有無、DXA 検査、ALP 値を参考にする。

2730 **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
2731 を指導する。

2732 **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
2733 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。

2734 **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
2735 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
2736 時の重篤な低 Ca 血症には注意が必要である。

2737 <解説>

2738 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
2739 ライン 2015 年版』（以下、骨粗鬆症ガイドライン）（41）を参考にした。透析患者における骨折リ
2740 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
2741 どにおける骨密度が YAM（young adult mean: 若年成人平均値）の 70%未満である場合、さらに
2742 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

2743 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.

2744 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,

2745 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

2746 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

2747 (42). 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

2748 ステムティック・レビューで証明されている(43-46). その他, 天然型あるいは活性型ビタミン D

2749 投与が転倒を予防することが報告されている(47)が, CKD 患者では有意な報告はない. 栄養に関

2750 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

2751 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

2752 は骨粗鬆症ガイドライン(41)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

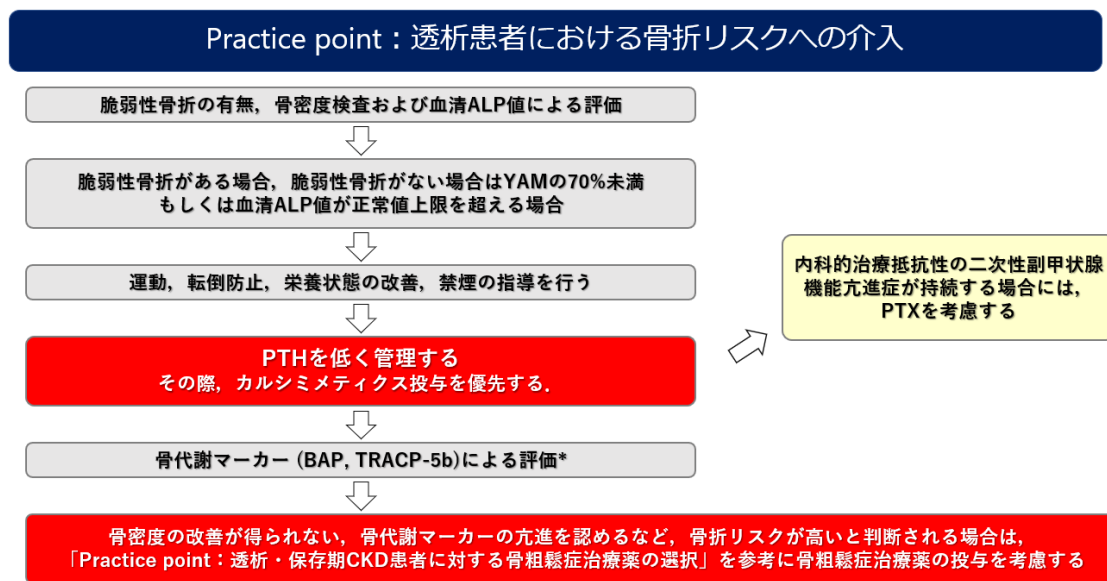
2753 Ca 血症のリスクや血管石灰化の観点からも安易な Ca 摂取や Ca 製剤の投与は避けるべきである.

2754 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(48-51). 喫煙はまた骨密度

2755 低下の原因になることが報告されており(52), その機序として骨形成を抑制する作用があること

2756 が想定されている(53).

2757



*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

2758 **図 5.1 透析患者における骨折リスクへの介入**

2759 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

2760 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

2761 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

2762 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

2763 体骨骨折では 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

2764 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

2765 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挙げられるが, これら

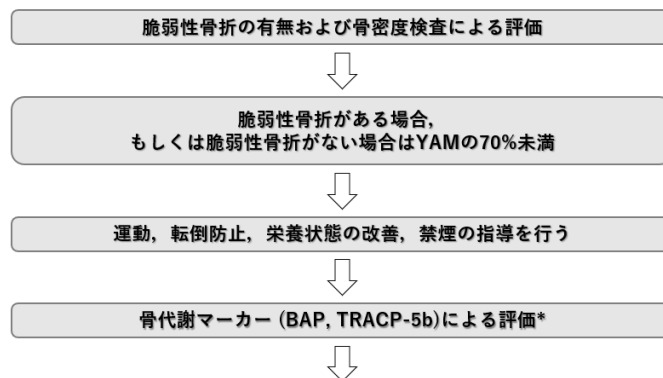
2766 の投与と骨折発症リスクについても、今回のガイドライン改訂に伴ってメタ解析が行われた。二
 2767 次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者を対象とした RCT を統合したメタ解析において、
 2768 VDRA (3 編の報告) では有意な相関は見られなかったものの、カルシミメティクス投与 (7 編)
 2769 が全骨折の発症リスクを有意に低下させることが示された(34)。以上より、透析患者における骨
 2770 折リスクを軽減するために「カルシミメティクスを優先的に用いて、PTH をできるだけ低く管理
 2771 する」ことを提案する。また観察研究による報告であるものの、PTX が骨折リスクを低下させる
 2772 (54,55)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
 2773 クを軽減するために PTX を考慮することが重要である。

2774 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
 2775 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
 2776 ーカーとして ALP 以外にも BAP (56)が、骨吸収マーカーとして TRACP-5b (57)が腎機能低下の
 2777 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見ら
 2778 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
 2779 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。

2780

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。



「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

2781

2782 **図 5.2 保存期 CKD 患者における骨折リスクへの介入**

2783 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
 2784 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
 2785 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
 2786 ンである KDIGO の CKD-MBD ガイドライン(58)では、CKD ステージ G1~G2 においては一般
 2787 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
 2788 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
 2789 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
 2790 テージ G3a までは骨粗鬆症ガイドライン(41)に準ずるとし、G3b 以降については「Practice point：
 2791 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)

2792 を踏まえた上で、その投与を考慮する。

2793

2794

2795

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 使用制限 (G3b-5D)	CKD患者への投与における注意点							その他
		低Ca血症 のリスク	高Ca血症 のリスク	骨密度 上昇効果	骨折予防効果			いずれか (Any)	
					大腿骨 近位部	椎体	非椎体		
アルファカルシドール カルシトリオール	制限なし (以下なし)	黄	赤	Ob***	-	-	-	-	保存期において、高Ca血症に伴う腎機能増悪に注意する。 透析期において、Ca×P積の上昇、血管石灰化の促進に注意する。
エルテカルシトール	慎重投与	黄	赤	-	-	-	-	-	
メナテトレノン(VK ₂)	なし	黄	黄	-	-	-	-	-	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	黄	黄	-	-	-	-	-	ビスホスフォネートとの併用で低Ca血症の可能性がある
ビスホス フォネ ート	エチドロネート	G4以降禁忌	黄	-	-	-	-	-	腎排泄型薬剤であることから、腎機能正常者より、低Ca血症や顎骨壊死/非定型大腿骨骨折の発症に、より注意を要する。
	アレンドロネート	慎重投与	黄	Ob*	-	-	-	-	
	リセドロネート	G4以降禁忌	黄	Ob*	-	Ob*	-	-	
	ミノドロネート	慎重投与	黄	-	-	-	-	-	
	イバンドロネート	慎重投与	黄	-	-	-	-	-	
ラロキシフェン	なし	黄	黄	RCT**	-	RCT*	-	-	臥床時間が長い血液透析患者において、静脈血栓症に注意する。
テリパラチド	なし	黄	黄	Ob**	-	RCT*	-	-	高Ca血症、低Ca血症いずれの可能性もあり、注意を要する。 投与後の一過性血圧低下に注意する。
アバロパラチド	なし	黄	黄	Ob*	-	-	-	-	
デノスマブ	慎重投与	赤	赤	Ob*	-	RCT*	-	-	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	黄	黄	RCT*	-	RCT*	-	-	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。

赤 リスクが高く十分な注意が必要である

黄 リスクはそれほど高くないが注意する

緑 可能性は低い

- 報告なし、もしくは報告はあるが有意でない * 保存期CKD患者 (G3b以降) における報告

Ob 観察研究 ** 透析患者における報告

RCT ランダム化比較試験

2796 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

2797 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
2798 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 (Practice point 表 5.1)。特に
2799 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
2800 (59)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
2801 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
2802 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
2803 表した(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
2804 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
2805 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、
2806 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
2807 が必要である。

2808 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
2809 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(61,62)、カルシトリオー
2810 ル(63)、アレンドロネート(64)、テリパラチド(65)、RCT のサブグループ解析として腎機能別に
2811 みた報告にてアレンドロネート(66)、リセドロネート(67)、アバロパラチド(68)、デノスマブ(69,
2812 70)、ロモソズマブ(71)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
2813 ンで 2 編 (保存期 1 編(72)、透析期 1 編(73)) が報告されている。Hernández ら(74)は 50 名の閉
2814 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
2815 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
2816 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

2817 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(74), デノスマブの RCT である
2818 FREEDOM study の事後解析で椎体骨骨折リスクを有意に低下させること(69), ロモソズマブの
2819 RCT である FRAME および ARCH study の事後解析で椎体骨骨折リスクを有意に低下すること
2820 (71)が報告されているのみである。

2821 透析および保存期 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
2822 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
2823 示した. 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
2824 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
2825 を期待する。

2826

2827

2828 文献

- 2829 1. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)) predicts
2830 fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;95:447-54.
- 2831 2. Prasad B, Ferguson T, Tangri N, Ng CY, Nickolas TL. Association of bone mineral density with
2832 fractures across the spectrum of chronic kidney disease: the Regina CKD-MBD Study. *Can J Kidney
2833 Health Dis* 2019;6:2054358119870539.
- 2834 3. Gomez-Islas VE, Garcia-Fong KR, Aguilar-Fuentes RE, et al. Evaluation of bone densitometry by
2835 dual-energy x-ray absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease.
2836 *Bone Rep* 2020;13:100298.
- 2837 4. Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with
2838 reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:646-53.
- 2839 5. Yenckel RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals
2840 with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1130-6.
- 2841 6. Malmgren L, McGuigan FE, Christensson A, Akesson KE. Kidney function and its association to
2842 imminent, short- and long-term fracture risk-a longitudinal study in older women. *Osteoporos Int*
2843 2020;31:97-107.
- 2844 7. Jaques DA, Henderson S, Davenport A. Association between bone mineral density at different
2845 anatomical sites and both mortality and fracture risk in patients receiving renal replacement therapy:
2846 a longitudinal study. *Clin Kidney J* 2022;15:1188-95.
- 2847 8. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical
2848 markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort
2849 study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:345-51.
- 2850 9. Nakagawa Y, Komaba H, Hamano N, et al. Metacarpal bone mineral density by radiographic
2851 absorptiometry predicts fracture risk in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int*
2852 2020;98:970-8.
- 2853 10. Naylor KL, Prior J, Garg AX, et al. Trabecular bone score and incident fragility fracture risk in adults
2854 with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2032-40.

- 2855 11. Jorgensen HS, Behets G, Viaene L, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive bone turnover markers
2856 in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2022;79:667-76 e1.
- 2857 12. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with
2858 the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol*
2859 *Dial Transplant* 2014;29:1532-8.
- 2860 13. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis
2861 patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008;74:655-63.
- 2862 14. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, et al. Pro-inflammatory cytokines and bone fractures in CKD patients.
2863 An exploratory single centre study. *BMC Nephrol* 2012;13:134.
- 2864 15. Yoshida M, Nakashima A, Doi S, et al. Lower Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) is associated
2865 with higher risk of fractures in patients undergoing hemodialysis. *Nutrients* 2021;13:2847.
- 2866 16. Li C, Chen XM, Li Y, Zhou YL, Yan JN, Du XG. Factors and outcome of renal osteodystrophy-
2867 associated initial fragility fracture in end-stage renal disease patients. *Kidney Dis.* 2019;5:118-25.
- 2868 17. Xie L, Hu X, Li W, Ouyang Z. A retrospective study of end-stage kidney disease patients on
2869 maintenance hemodialysis with renal osteodystrophy-associated fragility fractures. *BMC Nephrol*
2870 2021;22:23.
- 2871 18. Matias PJ, Laranjinha I, Azevedo A, et al. Bone fracture risk factors in prevalent hemodialysis patients.
2872 *J Bone Miner Metab* 2020;38:205-12.
- 2873 19. Yamamoto S, Jørgensen S, Zhao J, et al. Alkaline phosphatase and parathyroid hormone levels:
2874 International variation and associations with clinical outcomes in the DOPPS. *Kidney Int Rep*
2875 2024;9:863-76.
- 2876 20. Komaba H, Imaizumi T, Hamano T, et al. Lower parathyroid hormone levels are associated with
2877 reduced fracture risk in Japanese hemodialysis patients. *Kidney Int Reports*, in press.
- 2878 21. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, et al. Risk factors for hip fracture among patients with
2879 end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:2200-5.
- 2880 22. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip,
2881 vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.
- 2882 23. Lin ZZ, Wang JJ, Chung CR, et al. Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on
2883 dialysis: Taiwan national cohort study. *Bone* 2014;64:235-9.
- 2884 24. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among
2885 hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*
2886 2006;70:1358-66.
- 2887 25. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone
2888 fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85:166-73.
- 2889 26. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese
2890 hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013;31:315-21.
- 2891 27. Kazama JJ, Koiwa F, Yokoyama K, et al. First-in-patient phase I/II study of upacicalcet in Japanese
2892 patients with secondary hyperparathyroidism undergoing hemodialysis: pharmacokinetic and

- 2893 pharmacodynamic properties. *Clin Pharmacokinet* 2022;61:1271-84.
- 2894 28. Itano Y, Kato S, Tsuboi M, et al. A prospective, randomized clinical trial of etelcalcetide in patients
2895 receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (the DUET Trial). *Kidney Int Rep*
2896 2020;5:2168-77.
- 2897 29. Block GA, Chertow GM, Sullivan JT, et al. An integrated analysis of safety and tolerability of
2898 etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *PLoS One*
2899 2019;14:e0213774.
- 2900 30. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving
2901 hemodialysis: the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466-75.
- 2902 31. El-Shafey EM, Alshah AE, Al saran K, Sabry AA, Atia M. Cinacalcet hydrochloride therapy for
2903 secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011;15:547-55.
- 2904 32. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet
2905 HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary
2906 hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793-800.
- 2907 33. Shigematsu T, Koiwa F, Isaka Y, et al. Efficacy and safety of upacicalcet in hemodialysis patients with
2908 secondary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*
2909 2023;18:1300-9.
- 2910 34. Wakamatsu T, Yamamoto S, Matsuo K, et al. Effectiveness of calcimimetics on fractures in dialysis
2911 patients with secondary hyperparathyroidism: meta-analysis of randomized trials. *J Bone Miner*
2912 *Metab* 2024;42:316-25.
- 2913 35. Investigators JD, Shoji T, Inaba M, et al. Effect of oral alfacalcidol on clinical outcomes in patients
2914 without secondary hyperparathyroidism receiving maintenance hemodialysis: the J-DAVID
2915 randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:2325-34.
- 2916 36. Thadhani R, Zella JB, Knutson DC, et al. 2MD (DP001), a single agent in the management of
2917 hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Nephrol* 2017;45:40-8.
- 2918 37. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin*
2919 *Nephrol* 1986;26:185-91.
- 2920 38. Alvarado L, Sharma N, Lerma R, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet for the treatment of
2921 secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg* 2022;46:813-9.
- 2922 39. Moreno P, Coloma A, Torregrosa JV, et al. Long-term results of a randomized study comparing
2923 parathyroidectomy with cinacalcet for treating tertiary hyperparathyroidism. *Clinical transplantation*
2924 2020;34:e13988.
- 2925 40. Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al. Parathyroidectomy vs cinacalcet among patients undergoing
2926 hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2016-25.
- 2927 41. 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.
- 2928 42. Choi M, Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of
2929 recent 10 years and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:188 e13-21.
- 2930 43. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people

- 2931 living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD007146.
- 2932 44. Polidoulis I, Beyene J, and Cheung AM. The effect of exercise on pQCT parameters of bone structure
2933 and strength in postmenopausal women--a systematic review and meta-analysis of randomized
2934 controlled trials. *Osteoporos Int* 2012;23:39-51.
- 2935 45. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in
2936 postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD000333.
- 2937 46. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in
2938 postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD000333.
- 2939 47. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-
2940 analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
- 2941 48. Thorin MH, Wihlborg A, Akesson K, Gerdhem P. Smoking, smoking cessation, and fracture risk in
2942 elderly women followed for 10 years. *Osteoporos Int* 2016;27:249-55.
- 2943 49. Cauley JA, Cawthon PM, Peters KE, et al. Risk Factors for hip fracture in older men: The
2944 osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J Bone Miner Res* 2016;31:1810-9.
- 2945 50. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related
2946 fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1861-70.
- 2947 51. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*
2948 2005;16:155-62.
- 2949 52. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density.
2950 *Calci Tissue Int* 2001;68:259-70.
- 2951 53. Taes Y, Lapauw B, Vanbillemont G, et al. Early smoking is associated with peak bone mass and
2952 prevalent fractures in young, healthy men. *J Bone Miner Res* 2010;25:379-87.
- 2953 54. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy
2954 among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2401-7.
- 2955 55. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort
2956 of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:90-7.
- 2957 56. Sardawal S, Magnusson P, Goldsmith DJ, Lamb EJ. Bone alkaline phosphatase in CKD-mineral bone
2958 disorder. *Am J Kidney Dis* 2013;62:810-22.
- 2959 57. Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker
2960 unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients.
2961 *Calci Tissue Int* 2008;82:278-87.
- 2962 58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017
2963 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic
2964 kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.
- 2965 59. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes
2966 following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational
2967 studies. *Osteoporos Int* 2018;29:1737-45.
- 2968 60. Bird ST, Smith ER, Gelperin K, et al. Severe hypocalcemia with denosumab among older female

2969 dialysis-dependent patients. *JAMA* 2024;331:491-499..

2970 61. Rix M, Eskildsen P, Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients
2971 with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:870-6.

2972 62. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective,
2973 observational, 2-year trial on 214 patients. *Rheumatol Int* 2013;33:637-43.

2974 63. Ruedin P, Rizzoli R, Slosman D, Leski M, Bonjour JP. Effects of oral calcitriol on bone mineral
2975 density in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1994;45:245-52.

2976 64. Aggarwal HK, Jain D, Chhabra P, Yadav RK. Effects of short term alendronate administration on
2977 bone mineral density in patients with chronic kidney disease. *Pril* 2018;39:5-13.

2978 65. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with
2979 hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int* 2016;27:1441-50.

2980 66. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely
2981 impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503-
2982 8.

2983 67. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, Nishizawa Y. Risedronate therapy in patients with mild-to-
2984 moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate
2985 phase III clinical trials. *BMC Nephrol* 2017;18:66.

2986 68. Bilezikian JP, Hattersley G, Mitlak BH, et al. Abaloparatide in patients with mild or moderate renal
2987 impairment: results from the ACTIVE phase 3 trial. *Curr Med Res Opin* 2019;35:2097-102.

2988 69. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral
2989 density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829-35.

2990 70. Broadwell A, Chines A, Ebeling PR, et al. Denosumab safety and efficacy among participants in the
2991 FREEDOM extension study with mild to moderate chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab*
2992 2021;106:397-409.

2993 71. Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, et al. Efficacy and safety of romosozumab among
2994 postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *J Bone*
2995 *Miner Res* 2022;37:1437-45.

2996 72. Haghverdi F, Farbodara T, Mortaji S, Soltani P, Saidi N. Effect of raloxifene on parathyroid hormone
2997 in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women with chronic kidney disease stage 5. *Iran J*
2998 *Kidney Dis* 2014;8:461-6.

2999 73. Hernandez E, Valera R, Alonzo E, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids
3000 in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2003;63:2269-74.

3001 74. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate
3002 in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method:
3003 a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20:2105-15.

3004

3005 **第 6 章 腹膜透析患者における CKD-MBD**

3006 **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のか？**

3007
3008 **Statement 6.1.1** 生命予後の観点からは、P, Ca を血液患者における目標値内（第 3 章参照）で
3009 も低めの値、残腎機能保護、血液透析への移行防止のために P, PTH を目標値
3010 内でも低めの値を目標とすることを提案する【2C】。
3011

3012 <解説>

3013 これまで、血液透析患者においては、複数の研究で、P, Ca, PTH と死亡の関連が検討されてき
3014 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
3015 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
3016 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
3017 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)。
3018 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。
3019 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
3020 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
3021 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
3022 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
3023 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
3024 透析患者での目標値内でも低めの値、残腎機能保護、血液透析への移行防止のために P, PTH を
3025 ガイドラインの目標値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
3026 察研究のため、推奨は【2C】とした。

3027
3028
3029 **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。

3030 <解説>

3031 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
3032 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
3033 回、ガイドライン改定にあたって、メタ解析(16, 17)で引用されている文献を独自にレビューした
3034 が、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
3035 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
3036 独でのシステマティック・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
3037 が妥当と考えた（第 3 章参照）。

3038
3039
3040 **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

3041 困難になる可能性があるため、注意が必要である。

3042 <解説>

3043 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
3044 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
3045 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
3046 影響について透析医学会統計調査のデータを用いて検討した結果、1日尿量が>200mL の症例で
3047 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)。残腎機能がある症例ではカルシミ
3048 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。

3049

3050

3051 **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。

3052 <解説>

3053 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
3054 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
3055 ー及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
3056 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
3057 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
3058 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
3059 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
3060 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 やカルシミメ
3061 ティクスを調整することが必要と考えられる。

3062

3063

3064 **文献**

- 3065 1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and
3066 calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national
3067 study. Am J Kidney Dis 1998;31:607-17.
- 3068 2. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum
3069 PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic
3070 hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2001;12:2131-8.
- 3071 3. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism,
3072 mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004;15:2208-18.
- 3073 4. Silinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular
3074 disease in hemodialysis patients: The USRDS Waves 1,3, and 4 Study. J Am Soc Nephrol
3075 2005;16:1788-93.
- 3076 5. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral
3077 metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 2005;67:1179-87.
- 3078 6. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators

- 3079 of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
- 3080 7. Kimata N, Albert JM, Akiba T, et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause
3081 and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: The Japan Dialysis Outcomes and
3082 Practice Patterns Study. *Hemodial Int* 2007;11:340-8.
- 3083 8. Nakai S, Akiba T, Kazama J, et al. Effects of serum calcium, phosphorus, and intact parathyroid
3084 hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial*
3085 2008;12:49-54.
- 3086 9. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality
3087 in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.
- 3088 10. Wu M, Wu H, Huang X, et al. Associations between serum mineral metabolism parameters and
3089 mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology* 2019;24:1148-56.
- 3090 11. Liu CT, Lin YC, Lin YC, et al. Roles of serum calcium, phosphorus, PTH and ALP on mortality
3091 in peritoneal dialysis patients: A nationwide, population-based longitudinal study using
3092 TWRDS 2005-2012. *Sci Rep* 2017;7:33.
- 3093 12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO
3094 Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of
3095 Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl
3096 113):S1-S130.
- 3097 13. Pereira L, Mendonça L, Magalhães J, et al. Vascular calcification in peritoneal dialysis patients
3098 and its association with bone-derived molecules and bone histomorphometry. *Nefrologia (Engl*
3099 *Ed)* 2024;44:224-32.
- 3100 14. Hamano T, Fujii N, Ito T, Imai E. Different routes bridging calcium in Japanese hemodialysis
3101 patients. *Ther Apher Dial* 2005;9:32-8.
- 3102 15. Murashima M, Fujii N, Goto S, et al. Associations of calcium, phosphate, and intact parathyroid
3103 hormone levels with mortality, residual kidney function, and technical failure among patients on
3104 peritoneal dialysis. *Clin Kidney J* 2023;16:1957-64.
- 3105 16. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic
3106 kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev*
3107 2018;8:CD006023.
- 3108 17. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: A
3109 network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2016;68:691-702
- 3110 18. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in
3111 hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated
3112 calcium X phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:305-12.
- 3113 19. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled
3114 study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving
3115 dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:197-207.

- 3116 20. Murashima M, Fujii N, Goto S, et al. Residual kidney function modifies the effect of cinacalcet
3117 on serum phosphorus levels among peritoneal dialysis patients. *J Nephrol.* 2024;37:1137-9.
- 3118 21. Jin L, Xhou J, Shao F, Yang F. Long-term effects on PTH and mineral metabolism of 1.25
3119 versus 1.75 mmol/L dialysate calcium in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis. *BMC*
3120 *Nephrol* 2019;20:213.
- 3121
- 3122
- 3123

3124 第 7 章 腎移植患者における CKD-MBD

3125 【背景】

3126 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
3127 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
3128 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, 2, 3), 骨折増加の一因となっている可能
3129 性がある(4, 5, 6).

3130 既報で腎移植患者で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
3131 患者と比較しても骨折のリスクが高い(9). 特に移植後早期(6 ヶ月以内)に骨折リスクが高いと報
3132 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
3133 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
3134 置く必要がある(2).

3135 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
3136 D 製剤の RCT のシステマティック・レビューとメタ解析を行い, 推奨レベルを検討した. また
3137 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
3138 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.

3139

3140

3141 7.1 腎移植後のビスホスホネート使用は推奨されるか?

3142

3143 **Statement 7.1** 腎移植後 eGFR が 30mL/分/1.73m² 以上であれば, 腎移植後の骨折予防とし
3144 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 【2C】.

3145

3146 <解説>

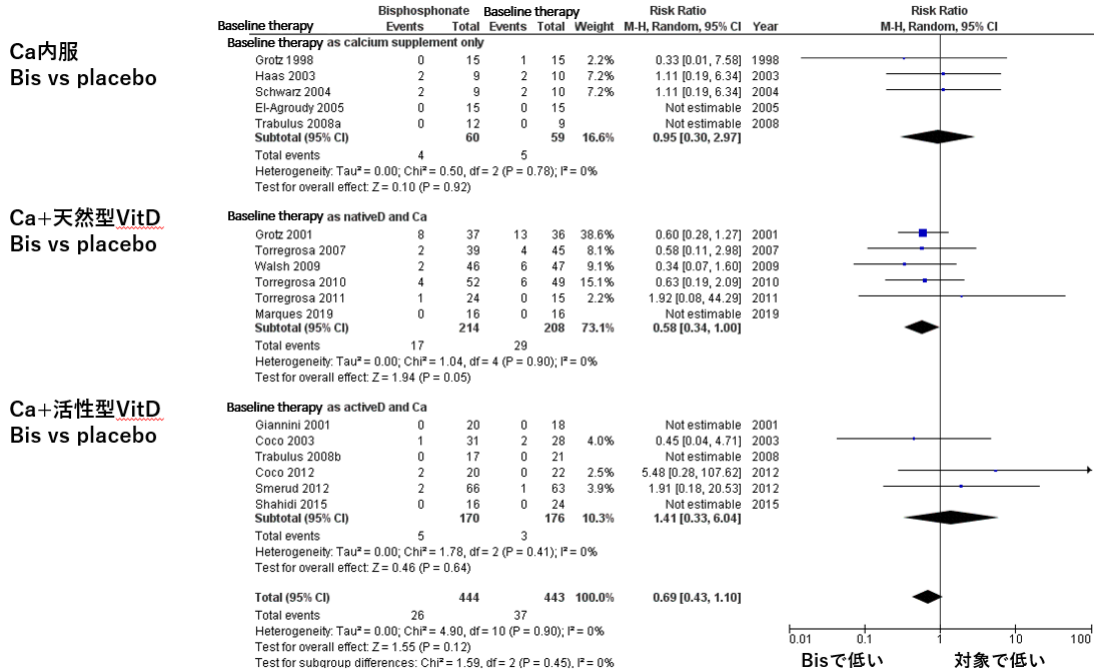
3147 腎移植後にビスホスホネートを投与した研究を網羅的に収集したところ, 23 編の RCT(11-33)
3148 が該当し, その中で 16 編が骨折, 13 編が骨密度をアウトカムとして報告していた.

3149

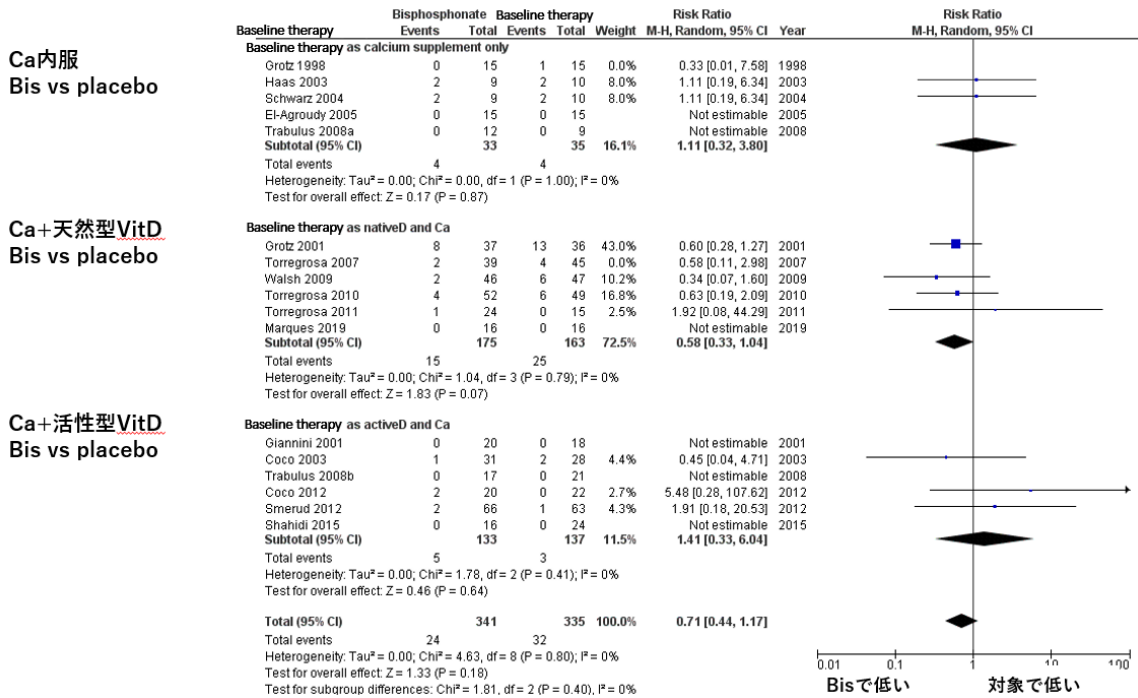
3150 骨折予防

3151 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
3152 有意ではないものの効果量は大きかった (図 7.1A). 次にこれら 23 編の RCT の対照群となる基
3153 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, カルシウム製
3154 剤のみの投与 (5 編), カルシウム製剤+天然型ビタミン D (6 編), カルシウム製剤+活性型ビタ
3155 ミン D (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,
3156 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 だった. その中でカルシウム製剤+
3157 天然型ビタミン D 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~
3158 1.00)と効果が大きかった (図 7.1A). 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
3159 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) 開始は 0.71 [95%CI : 0.44

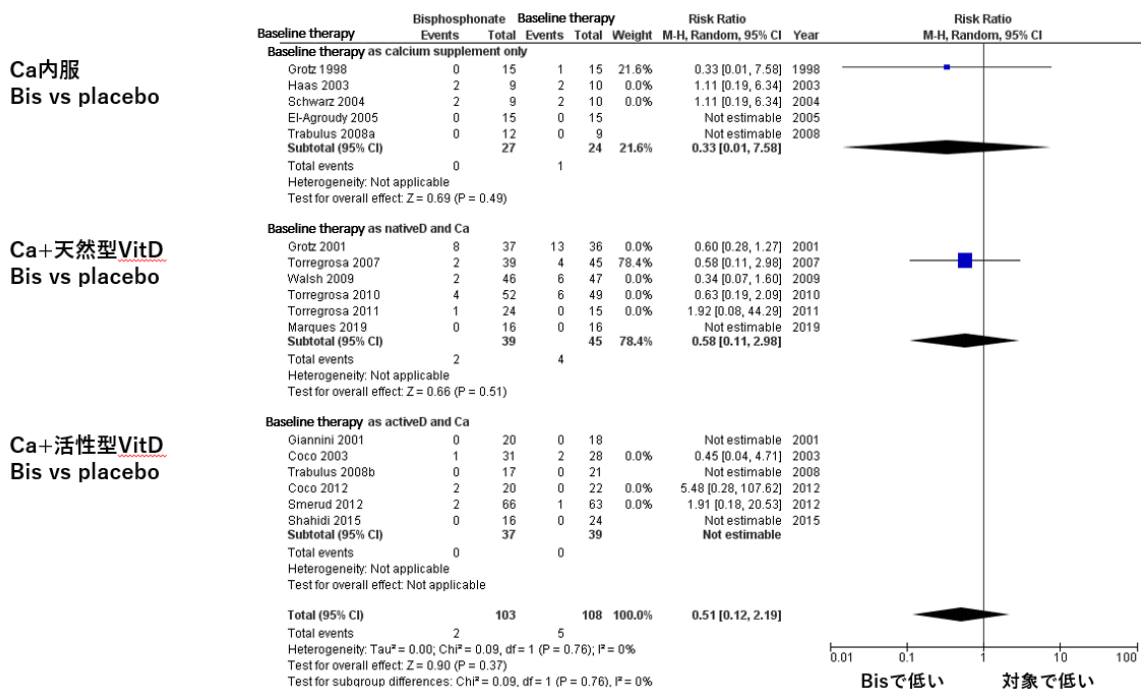
3160 ~1.17]であった (図 7.1B). 移植後 6 ヶ月以上経ってからのビスホスホネート投与開始 (5 編)
 3161 は RR 0.51 [95%CI : 0.12~2.19] (図 7.1C) であり, 効果量は大きかったが, 信頼区間が広く推
 3162 定の精度は高くないと考えられた。
 3163



3164
 3165 図 7.1A ビスホスホネートとベース治療の骨折リスクの比較, リスク比
 3166



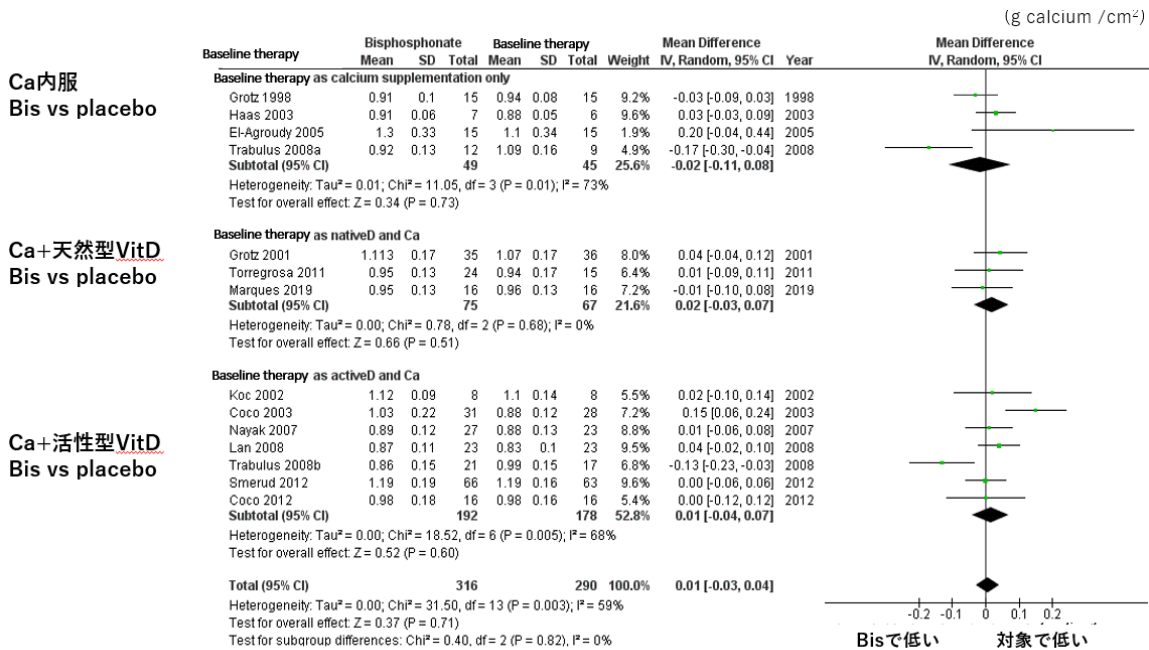
3167
 3168 図 7.1B ビスホスホネートとベース治療の骨折リスクの比較 (移植後 6 ヶ月以内の介入), リス
 3169 ク比



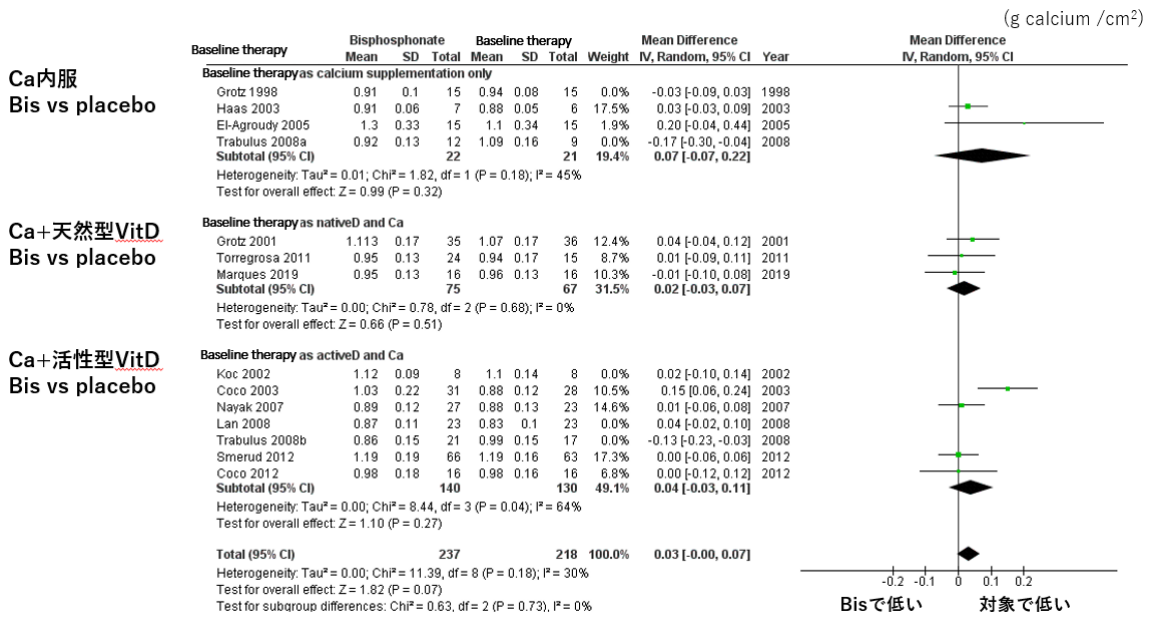
3171
3172 図 7.1C ビスホスホネートとベース治療の骨折リスクの比較 (移植後6ヶ月以降の介入), リス
3173 ク比

3174
3175 骨密度

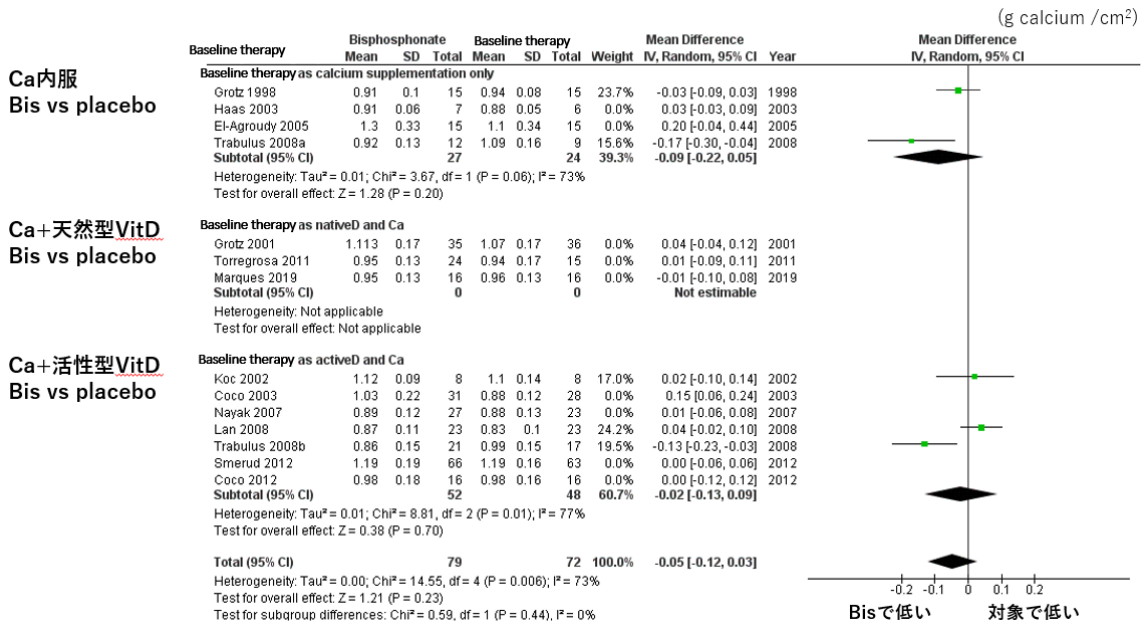
3176 腰椎の骨密度はビスホスホネート投与群で対照群と比較し平均差(ビスホスホネート投与群－
3177 対照群) 0.01g/cm² [95%CI: -0.03~0.04]であったが (図 7.2A), 移植後6ヶ月以内でのビスホス
3178 ホネート投与開始で 0.03g/cm² [95%CI: 0.00~0.07]と有意ではないものの骨密度増加を認め (図
3179 7.2B), 6ヶ月以降でのビスホスホネート投与開始では-0.05g/cm² [95%CI: -0.21~0.03] (図 7.2C)
3180 とビスホスホネートの骨密度増加効果を認めなかった。



3182
3183 図 7.2A ビスホスホネートとベース治療の腰椎骨密度の比較, 平均差 (g/cm²)
3184



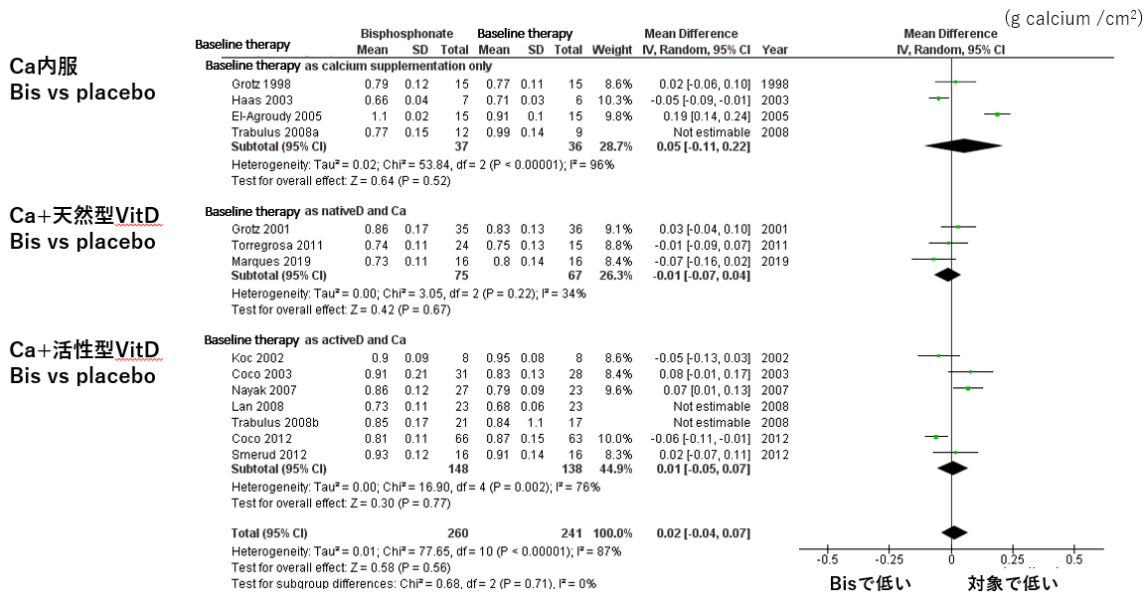
3185
3186 図 7.2B ビスホスホネートとベース治療の腰椎骨密度の比較 (移植後6ヶ月以内の介入), 平均
3187 差 (g/cm²)
3188



3189
3190
3191
3192
3193
3194
3195
3196

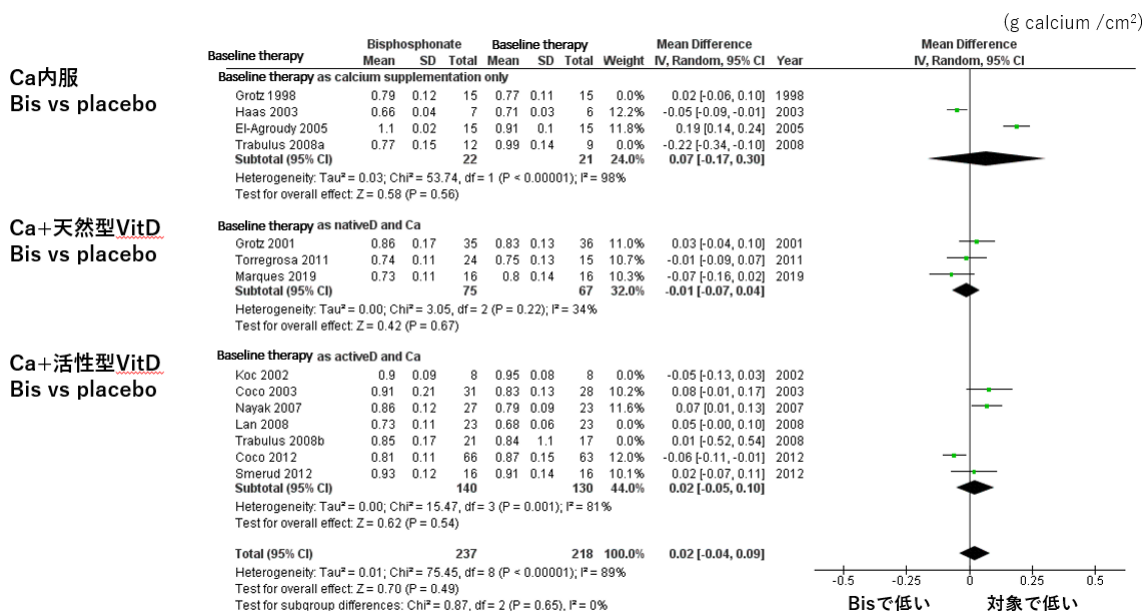
図 7.2C ビスホスホネートとベース治療の腰椎骨密度の比較 (移植後6ヶ月以降の介入), 平均差 (g/cm²)

大腿骨頸部の骨密度は, 平均差 0.02 g/cm² [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 (図 7.3A), 移植後6ヶ月以内の治療開始に寄らず一貫した結果であった (図 7.3B, C).

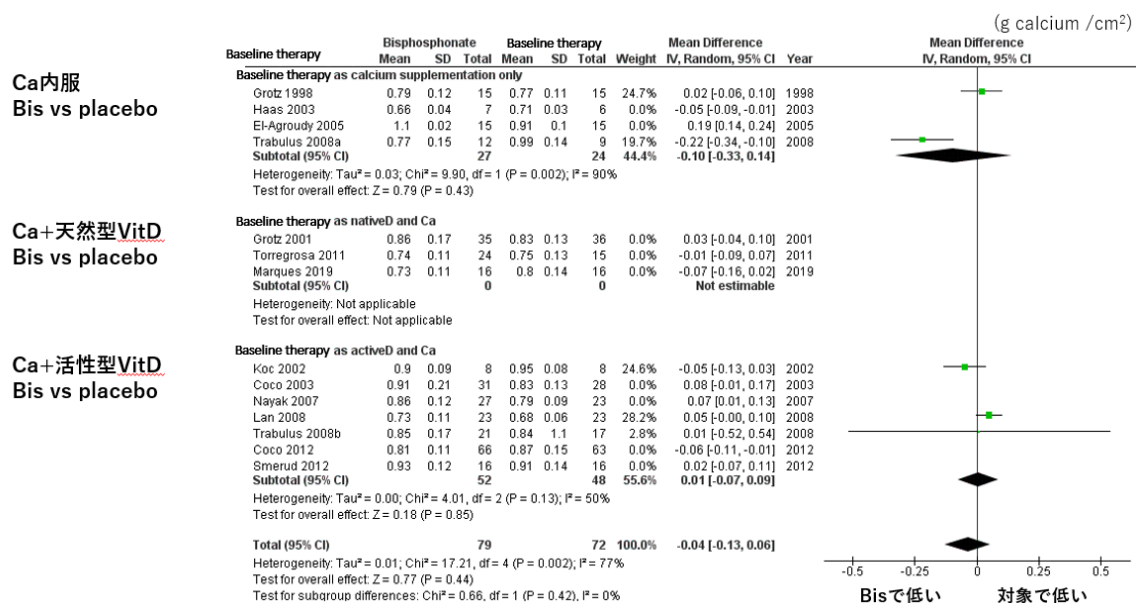


3197
3198
3199

図 7.3A ビスホスホネートとベース治療の大腿骨頸部骨密度の比較, 平均差 (g/cm²)



3200
3201 図 7.3B ビスホスホネートとベース治療の大腿骨頸部骨密度の比較 (移植後 6 ヶ月以内の介入),
3202 平均差 (g/cm²)
3203

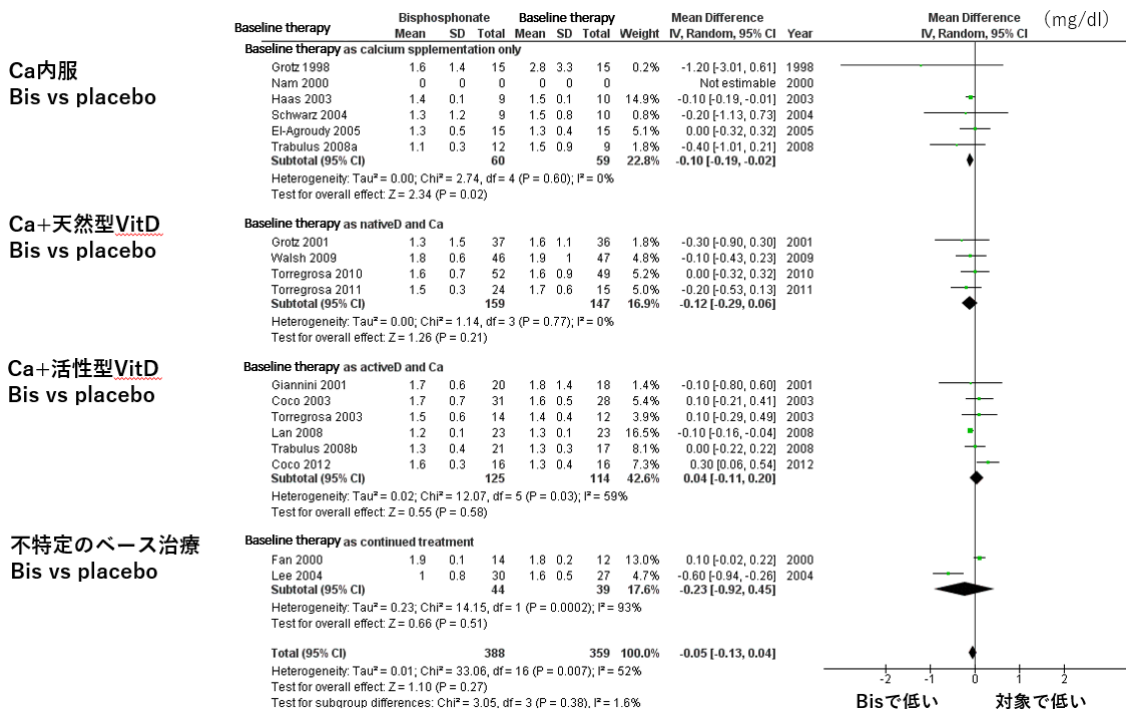


3204
3205 図 7.3 C ビスホスホネートとベース治療の大腿骨頸部骨密度の比較 (移植後 6 ヶ月以降の介入),
3206 平均差 (g/cm²)
3207

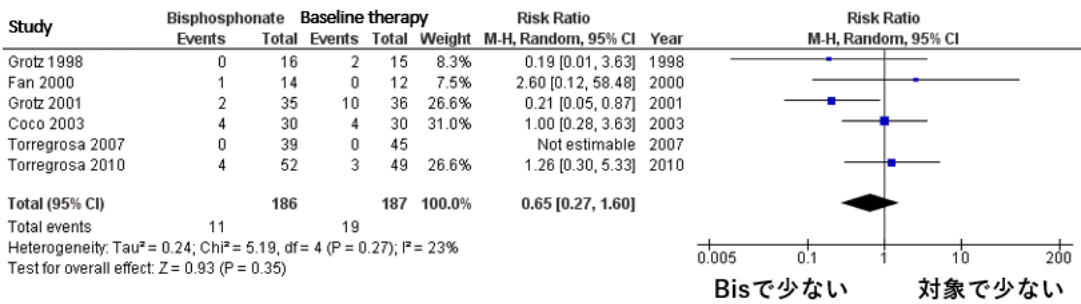
3208 その他

3209 腎機能 (血清 Cr, 移植腎喪失), 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
3210 有意差を認めなかった (図 7.4~7.6).

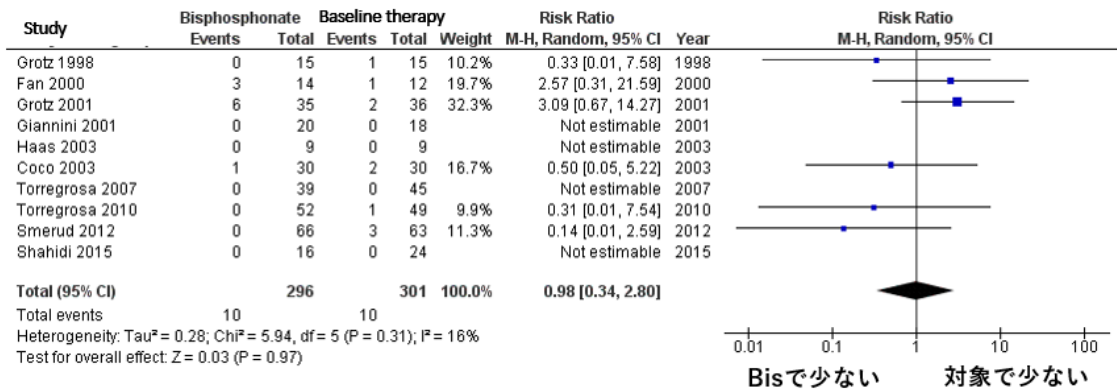
3211



3212 3213 3214 図 7.4 ビスホスホネートとベース治療の血清 Cr 値の比較, 平均差 (mg/dL)



3215 3216 3217 図 7.5 ビスホスホネートとベース治療の移植腎喪失リスクの比較, リスク比



3218 3219 3220 図 7.6 ビスホスホネートとベース治療の死亡リスクの比較, リスク比

3221 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腎予後には影響なく、腰椎の骨
 3222 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
 3223 タイミングとしては腎移植後 6 ヶ月以内のほうが骨折リスクも高く、効果を得られやすいと判断
 3224 した。骨密度の報告が g/cm² でないためメタ解析に組み入れなかったが、Fan らの移植後 4 年の
 3225 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
 3226 ている。また、これら研究ではカルシウム製剤とビタミン D 製剤を基本治療としていることが多
 3227 く、かつ eGFR 30mL/分/1.73m² 以下は除外されていることを考慮する必要がある。

3228
3229

3230 **7.2 腎移植後ビタミン D は推奨されるか？**

3231

3232 **Statement 7.2** 移植後の PTH を抑制する目的で活性型ビタミン D の投与を提案する【2 C】。

3233

3234 <解説>

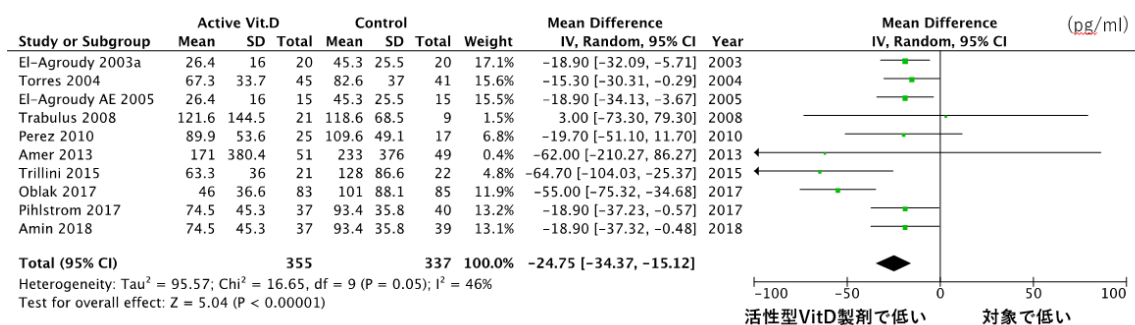
3235 システマティック・レビューでは 15 編の RCT (33-47) を研究対象とし、intact PTH (10 編)、
 3236 骨折予防 (5 編)、骨密度 (8 編)、腎機能 (10 編)、死亡 (2 編) をアウトカムとして報告してい
 3237 る。海外では天然型ビタミン D の処方が行われているが、わが国では限られた条件でのみ処方可
 3238 能であり、今回の SR の対象を活性型ビタミン D に限定した。また骨密度は g/cm² での報告に限
 3239 定した。

3240

3241 副甲状腺ホルモン intact PTH

3242 10 編の報告で活性型ビタミン D 製剤の RCT が報告されており、intact PTH の平均差(活性型ビ
 3243 タミン D 投与群-対照群)は-24.75pg/mL [95%CI: -34.37~-15.12]と活性型ビタミン D 群で有
 3244 意な抑制効果を認めた (図 7.7)。

3245



3246

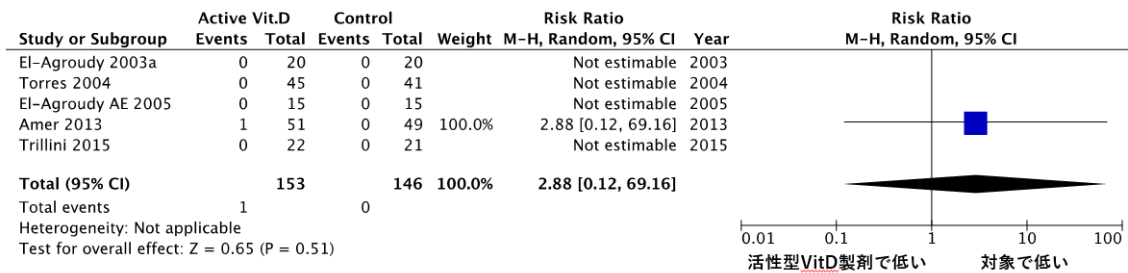
3247 **図 7.7 活性型ビタミン D 製剤と対象治療の intact PTH の比較, 平均差 (pg/mL)**

3248

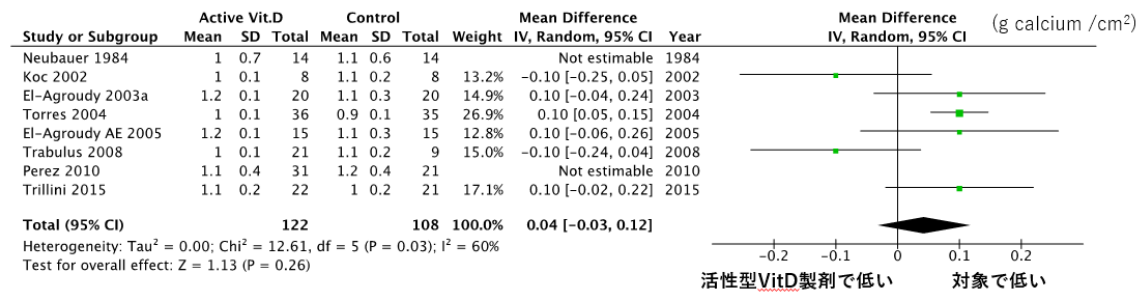
3249 骨折/骨密度

3250 骨折を報告した 5 編では 4 編が活性型ビタミン D 群, 対照群ともに骨折発症が無く, 信頼でき
 3251 る推定を行うことができなかった(図 7.8). 腰椎骨密度の平均差 0.04g/cm² [95%CI: -0.03~0.12],

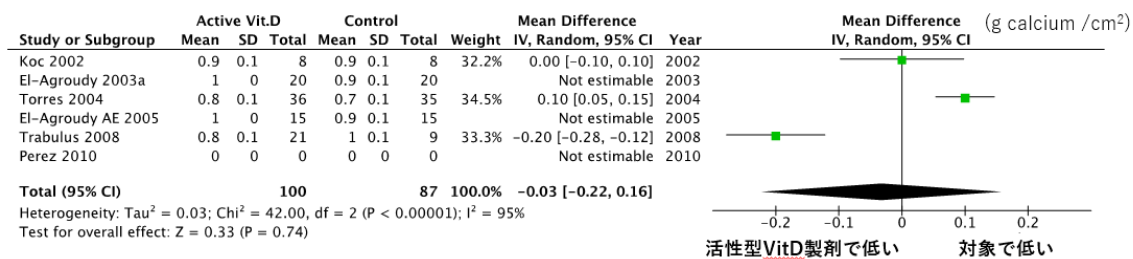
3252 大腿骨頸部骨密度の平均差-0.03g/cm² [95%CI：-0.22~0.16]とも有意差はなかった（図 7.9,
 3253 7.10).
 3254



3255
 3256 図 7.8 活性型ビタミン D 製剤と対象治療の骨折リスクの比較, リスク比
 3257



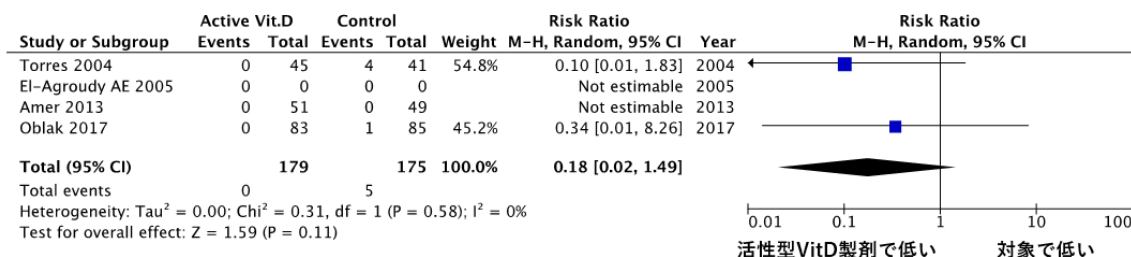
3258
 3259 図 7.9 活性型ビタミン D 製剤と対象治療の腰椎骨密度の比較, 平均差 (g/cm²)
 3260



3261
 3262 図 7.10 活性型ビタミン D 製剤と対象治療の大腿骨頸部骨密度の比較, 平均差 (g/cm²)
 3263

3264 腎機能・死亡

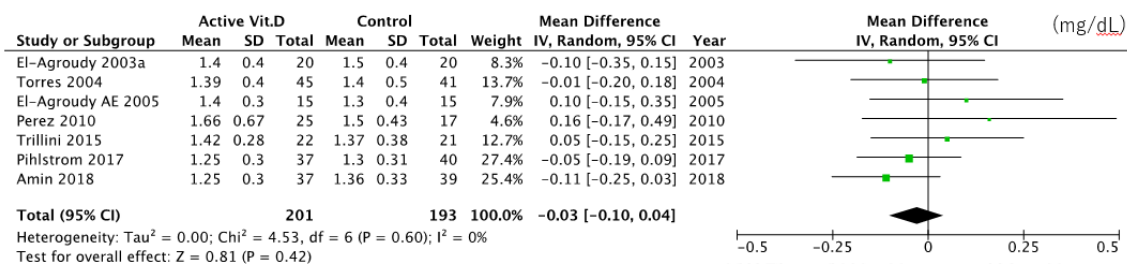
3265 腎機能についての報告は 4 編で移植腎喪失を報告しており, そのうち 2 編は腎喪失発症が無か
 3266 った. 残り 2 編をまとめると活性型ビタミン D の投与で RR 0.18 [95%CI：-0.02~1.49]であった
 3267 (図 7.11). 血清 Cr は 7 編で報告があり, 平均差は-0.03mg/dL [95%CI：-0.10~0.04]で有意差
 3268 はなかった (図 7.12). eGFR/CrCl は報告数が少ないこともあり統合した結果 (mL/分と mL/分
 3269 /1.73m²が混在) では平均差 0.91 [95%CI：-2.79~4.61]と差は認めなかった. 死亡の報告は 2 編
 3270 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.
 3271



3272

3273 図 7.11 活性型ビタミン D 製剤と対象治療の移植腎喪失の比較, リスク比

3274



3275

3276 図 7.12 活性型ビタミン D 製剤と対象治療の血清 Cr 値の比較, 平均差 (mg/dL)

3277

3278 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 は提案するものの, 骨折予防,
3279 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
3280 する.

3281

3282

3283 7.3 腎移植前 CKD-MBD の管理に関する Practice Points

3284 **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
3285 CKD-MBD, 特に高 PTH 血症, 高 Ca 血症の評価・管理が重要である.

3286 **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
3287 は腎移植前の副甲状腺摘出術が望ましい.

- 3288 i) カルシメテイクスの使用 (特にシナカルセット 50mg 相当以上)
- 3289 ii) カルシメテイクス非投与下で iPTH が 300pg/mL 以上を呈する
- 3290 iii) 高 Ca 血症 (>10.0mg/dL)
- 3291 iv) 副甲状腺腫大 (長径 1cm 以上, 体積 500mm³ 以上)

3292 <解説>

3293 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
3294 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, カルシメ
3295 テイクスの使用 (48, 49, 50, 51), カルシメテイクス非投与下で iPTH が 300pg/mL 以上(50, 52,
3296 53)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事が示さ
3297 れている. またシナカルセット 30mg を使用していた集団では移植後シナカルセットを中止しても血
3298 清 Ca 値および血清 PTH の上昇を認めなかったが, 60mg 以上を使用していた集団では移植後に

3299 血清 Ca 値および血清 PTH 値が上昇してシナカルセトの再開を要したことが報告されており(51),
 3300 わが国の現状と照らし合わせてシナカルセト 50mg 以上の使用をリスク因子とした。なお, 他の
 3301 カルシメテッ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,
 3302 シナカルセト 50mg 相当以上をリスクとした。移植前の高 Ca 血症 (>10.0mg/dL) (48, 52, 54,
 3303 55), 副甲状腺腫大(50, 56)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
 3304 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
 3305 が増す(56, 57)ことから図 7.13 を参考に腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進を発症するリスクが高
 3306 い場合は腎移植前の副甲状腺摘出術を検討する。
 3307

腎移植前の血清Ca、PTH値、副甲状腺腫の評価



内科的なCKD-MBD治療にもかかわらず

- 1) 低Ca血症ではない高PTH血症で
 - a) カルシメテックスが投与されないでiPTHが約300pg/mL以上
 - b) カルシメテックスの使用を要する (シナカルセト50mg以上)
- 2) 高Ca血症 (>10.0mg/dL)
- 3) 長径1cm以上の副甲状腺を認める (体積500mm³以上)



いずれかの条件を満たす時は移植前の副甲状腺摘除術の適応を検討する

副甲状腺摘出術は移植前を検討する

3308

3309 **図 7.13 腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症の移植前管理**

3310

3311 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(58, 59, 60)や, 保険適
 3312 応のない腎移植後のカルシメテッ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
 3313 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
 3314 PTH 値の管理, 参照).

3315

3316

3317 **7.4 腎移植後 CKD-MBD の評価と管理に関する Practice Points**

3318 **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
 3319 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
 3320 ことが望ましい。

3321 **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
 3322 存期 CKD-MBD の管理に準ずる。

3323 <解説>

3324 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。
3325 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
3326 考に管理する。

検査項目	腎移植後3か月以内	腎移植後3ヶ月以降
補正Ca値, P値	入院中は少なくとも週1回は測定 (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) 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	DEXAを測定	保存期CKD-MBDの管理に準ずる
HCO ₃ 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)	

3327

3328 表 7.1 腎移植後 CKD-MBD の評価と管理

3329

3330 腎移植後の CKD-MBD では血清 Ca 値が徐々に上昇し, 血清 P 値は急速に低下する(52). 特に
3331 生体腎移植のように腎機能が急峻に回復する例では移植後 2 週間以内に高度低 P 血症に至ること
3332 があり, 頻回の評価が必要となる。

3333 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, 52).

3334 骨密度はその後の骨折を予測しうるため(4, 5, 6), 一度は腎移植後 3 ヶ月以内に DXA 法で評価
3335 する。

3336 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
3337 響が懸念される(61, 62). 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
3338 (63)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
3339 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。

3340

3341

3342 7.5 腎移植後高 Ca 血症の対応に関する Practice Points

3343 **Practice Point 7.5.1** 腎移植後高 Ca 血症 (>10.5mg/dL) の要因は主に遷延性副甲状腺機能亢
3344 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。

3345 **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
3346 イクス, 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
3347 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イク
3348 スおよびデノスマブは保険適応外である。

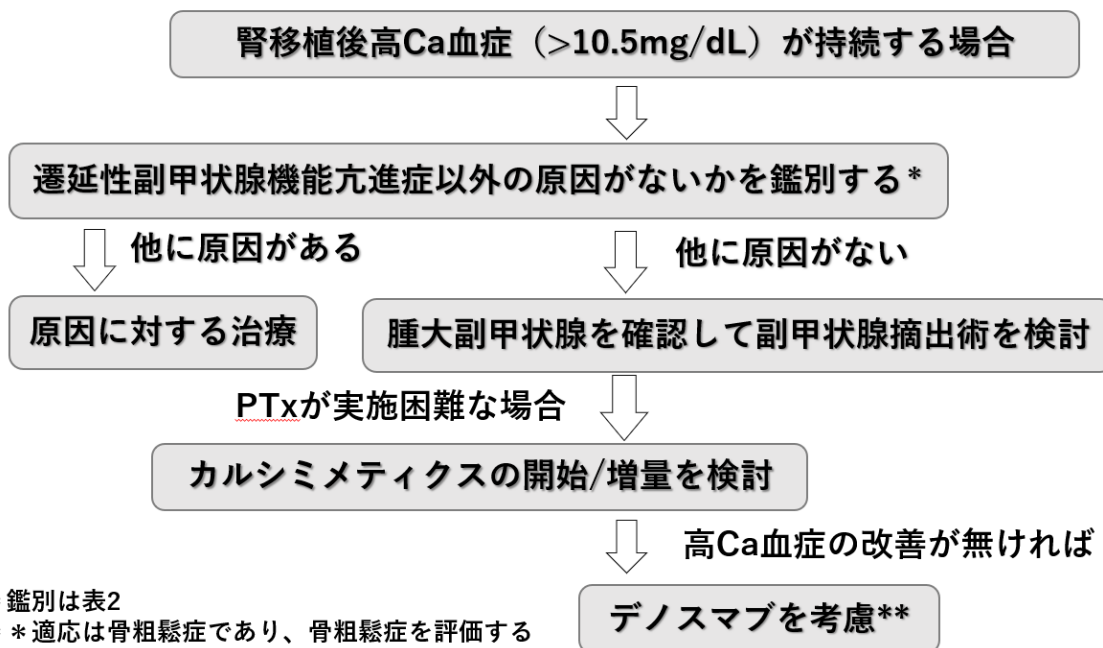
3349 <解説>

3350 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

3351 謝への悪影響が報告されている(64, 65). 腎移植後高 Ca 血症の要因は主に遷延性副甲状腺機能亢
 3352 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
 3353 腺摘出術, カルシメテイクスの治療を検討する(図 7.14).
 3354

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

3355 表 7.2 高 Ca 血症の鑑別
 3356



3357
 3358 図 7.14 腎移植後高 Ca 血症の対応
 3359

3360 なお, 副甲状腺摘出術およびカルシメテイクス投与はその特徴を踏まえて治療を選択する(表
 3361 7.3). 注意すべき点として, 腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症にカルシメテイクスは保
 3362 険適応がない.
 3363

	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 ^{注1}	術後の低Ca血症に対しCa製剤や活性型VitD製剤を要する ^{注2}	ある	ある ^{注3}	不変～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 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やCa製剤の継続を検討する。

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

次に医学的見地から、これらの介入が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(66)。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(67)。なお、シナカルセトとプラセボを比較した唯一のRCTでは(68)腎移植後約7ヶ月から約14ヶ月間介入してもeGFRに差は無かった。他の観察研究では、副甲状腺摘出やシナカルセトでもeGFR低下を来すことが報告されており、副甲状腺ホルモン(69)や血清Ca値(70, 71)の低下が大きいほどeGFR低下を来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(60, 72)。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(54, 59, 73)。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優位に上昇している(66)。またカルシミメティクスの使用で尿中カルシウム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(74)。

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(75)。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(76)、感染症(主に尿路感染症)の発生(77)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応である。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血症の補正は症状、血清P値、腎移植からの期間などから総合的に検討する。

3397 **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
 3398 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
 3399 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
 3400 である。

3401 <解説>

3402 腎移植後 1 カ月以内に高度の低 P 血症を起こす可能性があることに留意する(52)。低 P 血症に
 3403 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、
 3404 心血管、呼吸器系に障害を来す恐れがあるため数日持続する際には治療を検討する(78)。移植後
 3405 1 年まで持続する軽度低 P 血症 (2.5mg/dL 以下) で骨石灰化障害を来す可能性があり、その際
 3406 には治療を検討する(2)。

3407 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
 3408 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を考慮する。
 3409 天然型ビタミン D 補充も選択肢である (表 7.4)。

3410

程度	対応
重度低リン血症 (< 1.0mg/dL)	リン酸ナトリウム、リン酸カリウム点滴 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 (< 2.3mg/dL)	活性型ビタミンD製剤、経口リン製剤、 遷延性HPT治療

3411 *筋、骨格、神経、心血管、呼吸器系の症状

3412 **表 7.4 腎移植後低 P 血症の対応**

3413

3414

3415 **文献**

- 3416 1. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of
 3417 vertebral mineral density after renal transplantation. N Engl J Med 1991;325:544-50.
 3418 2. Jørgensen HS, Behets G, Bammens B, et al. Natural History of Bone Disease following Kidney
 3419 Transplantation. J Am Soc Nephrol 2022;33:638-52.
 3420 3. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Natural history of mineral metabolism, bone turnover
 3421 and bone mineral density in de novo renal transplant recipients treated with a steroid
 3422 minimization immunosuppressive protocol. Nephrol Dial Transplant 2020;35:697-705.
 3423 4. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal
 3424 transplant patients?. Am J Transplant 2008;8:2647-51.
 3425 5. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and
 3426 incident fractures in de novo kidney transplant recipients. Kidney Int 2019;95:1461-70.

- 3427 6. Hori M, Yasuda K, Takahashi H, et al. Lateral spine dual-energy X-ray absorptiometry and the
3428 risk of fragility fractures in long-term kidney graft recipients. *Clin Exp Nephrol* 2022;26:724-
3429 32.
- 3430 7. Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, et al. Hospitalizations for fractures after renal
3431 transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2001;11:450-7.
- 3432 8. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, Abrahamsen B, Hommel K. Risk of fracture in adults on
3433 renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant*
3434 2016;31:1654-62.
- 3435 9. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant
3436 recipients. *JAMA* 2002;288:3014-8.
- 3437 10. Iseri K, Carrero JJ, Evans M, et al. Fractures after kidney transplantation: Incidence,
3438 predictors, and association with mortality. *Bone* 2020;140:115554.
- 3439 11. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients:
3440 a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2669-
3441 76.
- 3442 12. Coco M, Pullman J, Cohen HW, et al. Effect of risedronate on bone in renal transplant
3443 recipients. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1426-37.
- 3444 13. Cruz DN, Brickel HM, Wysolmerski JJ, et al. Treatment of osteoporosis and osteopenia in
3445 long-term renal transplant patients with alendronate. *Am J Transplant* 2002;2:62-7.
- 3446 14. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Mohsen T, Ghoneim MA. A prospective
3447 randomized study for prevention of postrenal transplantation bone loss. *Kidney Int*
3448 2005;67:2039-45.
- 3449 15. Fan SL, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of
3450 bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000;57:684-90.
- 3451 16. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal
3452 transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001;16:2111-7.
- 3453 17. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney
3454 transplantation. *Transplantation* 1998;66:1004-8.
- 3455 18. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function
3456 after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1530-7.
- 3457 19. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6
3458 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003;63:1130-6.
- 3459 20. Koc M, Tuglular S, Arikan H, Ozener C, Akoglu E. Alendronate increases bone mineral
3460 density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:2111-3.
- 3461 21. Lan G, Peng L, Xie X, Peng F, Wang Y, Yu S. Alendronate is effective to treat bone loss in
3462 renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2008;40:3496-8.
- 3463 22. Lee S, Glicklich D, Coco M. Pamidronate used to attenuate post-renal transplant bone loss is
3464 not associated with renal dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2870-3.

- 3465 23. Marques IDB, Araújo MJCLN, Gracioli FG, et al. A Randomized Trial of Zoledronic Acid to
3466 Prevent Bone Loss in the First Year after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*
3467 2019;30:355-65.
- 3468 24. Nam JH, Moon JI, Chung SS, et al. Pamidronate and calcitriol trial for the prevention of early
3469 bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1876.
- 3470 25. Nayak B, Guleria S, Varma M, et al. Effect of bisphosphonates on bone mineral density after
3471 renal transplantation as assessed by bone mineral densitometry. *Transplant Proc* 2007;39:750-
3472 2.
- 3473 26. Okamoto M, Yamanaka S, Yoshimoto W, Shigematsu T. Alendronate as an effective treatment
3474 for bone loss and vascular calcification in kidney transplant recipients. *J Transplant*
3475 2014;2014:269613.
- 3476 27. Schwarz C, Mitterbauer C, Heinze G, Woloszczuk W, Haas M, Oberbauer R. Nonsustained
3477 effect of short-term bisphosphonate therapy on bone turnover three years after renal
3478 transplantation. *Kidney Int* 2004;65:304-9.
- 3479 28. Shahidi S, Ashrafi F, Mohammadi M, Moeinzadeh F, Atapour A. Low-dose pamidronate for
3480 treatment of early bone loss following kidney transplantation: a randomized controlled trial.
3481 *Iran J Kidney Dis* 2015;9:50-5.
- 3482 29. Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A, Vidal S, Oppenheimer F. Alendronate for treatment of
3483 renal transplant patients with osteoporosis. *Transplant Proc* 2003;3:1393-1395.
- 3484 30. Torregrosa JV, Fuster D, Pedroso S, et al. Weekly risedronate in kidney transplant patients
3485 with osteopenia. *Transpl Int* 2007;20:708-11.
- 3486 31. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate
3487 immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation* 2010;89:1476-81
- 3488 32. Torregrosa JV, Fuster D, Monegal A, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic
3489 patients administered in the early post-renal transplant. *Osteoporos Int* 2011;22:281-7.
- 3490 33. Trabulus S, Altiparmak MR, Apaydin S, Serdengecti K, Sariyar M. Treatment of renal
3491 transplant recipients with low bone mineral density: a randomized prospective trial of
3492 alendronate, alfacalcidol, and alendronate combined with alfacalcidol. *Transplant Proc*
3493 2008;40:160-6.
- 3494 34. Amer H, Griffin MD, Stegall MD, et al. Oral paricalcitol reduces the prevalence of
3495 posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J*
3496 *Transplant* 2013;13:1576-85.
- 3497 35. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Ghoneim MA. Preventing bone loss in renal
3498 transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2975-9.
- 3499 36. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Mohsen T, Ghoneim MA. A prospective
3500 randomized study for prevention of postrenal transplantation bone loss. *Kidney Int*
3501 2005;67:2039-45.

- 3502 37. Koc M, Tuglular S, Arikan H, Ozener C, Akoglu E. Alendronate increases bone mineral
3503 density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:2111-3.
- 3504 38. Neubauer E, Neubauer N, Ritz E, Dreikorn K, Krause KH. Bone mineral content after renal
3505 transplantation. Placebo-controlled prospective study with 1,25-dihydroxy vitamin D3. *Klin*
3506 *Wochenschr* 1984;62:93-6.
- 3507 39. Oblak M, Mlinšek G, Kandus A, Buturović-Ponikvar J, Arnol M. Effects of paricalcitol on
3508 biomarkers of inflammation and fibrosis in kidney transplant recipients: results of a
3509 randomized controlled trial. *Clin Nephrol* 2017;88:119-25.
- 3510 40. Oblak M, Mlinšek G, Kandus A, Buturović-Ponikvar J, Arnol M. Paricalcitol versus placebo for
3511 reduction of proteinuria in kidney transplant recipients: a double-blind, randomized controlled
3512 trial. *Transpl Int* 2018;31:1391-1404.
- 3513 41. Pérez V, Sánchez A, Bayés B, et al. Effect of paricalcitol on the urinary peptidome of kidney
3514 transplant patients. *Transplant Proc* 2010;42:2924-7.
- 3515 42. Pérez V, Sánchez-Escuredo A, Lauzurica R, et al. Magnetic bead-based proteomic technology
3516 to study paricalcitol effect in kidney transplant recipients. *Eur J Pharmacol* 2013;709:72-9.
- 3517 43. Pihlstrøm HK, Gatti F, Hammarström C, et al. Early introduction of oral paricalcitol in renal
3518 transplant recipients. An open-label randomized study. *Transpl Int* 2017;30:827-40.
- 3519 44. Pihlstrøm HK, Ueland T, Michelsen AE, et al. Exploring the potential effect of paricalcitol on
3520 markers of inflammation in de novo renal transplant recipients. *PLoS One* 2020;15:e0243759.
- 3521 45. Torres A, García S, Gómez A, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces
3522 bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:705-12.
- 3523 46. Trillini M, Cortinovis M, Ruggenti P, et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism
3524 in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1205-14.
- 3525 47. Ussif A, Pihlstrøm H, Pasch A, et al. Paricalcitol supplementation during the first year after
3526 kidney transplantation does not affect calcification propensity score. *BMC Nephrol*
3527 2018;19:212.
- 3528 48. Walkenhorst Z, Maskin A, Westphal S, Fingeret AL. Factors Associated With Persistent Post-
3529 transplant Hyperparathyroidism After Index Renal Transplantation. *J Surg Res* 2023;285:229-
3530 35.
- 3531 49. Sutton W, Chen X, Patel P, et al. Prevalence and risk factors for tertiary hyperparathyroidism
3532 in kidney transplant recipients. *Surgery* 2022;171:69-76.
- 3533 50. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, et al, Watarai Y. Characteristics of Persistent
3534 Hyperparathyroidism After Renal Transplantation. *World J Surg* 2016;40:600-6.
- 3535 51. Torregrosa JV, Bergua C, Martinez de Osaba MJ, Oppenheimer F, Campistol JM. Evolution of
3536 secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation in patients receiving cinacalcet on
3537 dialysis. *Transplant Proc* 2009;41:2396-8.

- 3538 52. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al. Natural history of mineral and bone disorders
3539 after living-donor kidney transplantation: a one-year prospective observational study. *Ther*
3540 *Apher Dial* 2011;15:481-7.
- 3541 53. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al. The relative role of fibroblast growth factor 23
3542 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after
3543 living donor kidney transplantation: a 1-year prospective observational study. *Nephrol Dial*
3544 *Transplant* 2011;26:2691-5.
- 3545 54. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after
3546 successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*
3547 2007;22:1730-7.
- 3548 55. Hong N, Lee J, Kim HW, Jeong JJ, Huh KH, Rhee Y. Machine Learning-Derived Integer-
3549 Based Score and Prediction of Tertiary Hyperparathyroidism among Kidney Transplant
3550 Recipients: An Integer-Based Score to Predict Tertiary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc*
3551 *Nephrol* 2022;17:1026-35.
- 3552 56. Okada M, Tominaga Y, Izumi K, et al. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet
3553 treatment. *Ther Apher Dial* 2011;15 Suppl 1:33-7.
- 3554 57. Nakai K, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S. Incidence and Risk Factors of Persistent
3555 Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2017;49:53-6.
- 3556 58. Okada M, Hiramitsu T, Ichimori T, et al. Comparison of Pre- and Post-transplant
3557 Parathyroidectomy in Renal Transplant Recipients and the Impact of Parathyroidectomy
3558 Timing on Calcium Metabolism and Renal Allograft Function: A Retrospective Single-Center
3559 Analysis. *World J Surg* 2020;44:498-507.
- 3560 59. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on
3561 renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single
3562 centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1714-20.
- 3563 60. Littbarski SA, Kaltenborn A, Gwiasda J, et al. Timing of parathyroidectomy in kidney
3564 transplant candidates with secondary hyperparathyroidism: effect of pretransplant versus
3565 early or late post-transplant parathyroidectomy. *Surgery* 2018;163:373-80.
- 3566 61. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, Wüthrich RP, Ambühl PM. Posttransplant acidosis and
3567 associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation*
3568 2007;84:1151-7.
- 3569 62. Ritter A, Mohebbi N. Causes and Consequences of Metabolic Acidosis in Patients after Kidney
3570 Transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:792-801.
- 3571 63. Mohebbi N, Ritter A, Wiegand A, et al. Sodium bicarbonate for kidney transplant recipients
3572 with metabolic acidosis in Switzerland: a multicentre, randomised, single-blind, placebo-
3573 controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:557-67.

- 3574 64. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft
3575 loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation*
3576 2015;99:351-9.
- 3577 65. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney
3578 transplant recipients. *Semin Nephrol* 2013;33:191-203.
- 3579 66. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A Randomized Study Comparing
3580 Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients
3581 with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2487-94.
- 3582 67. Moreno P, Coloma A, Torregrosa JV, et al. Long-term results of a randomized study
3583 comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating tertiary hyperparathyroidism. *Clin*
3584 *Transplant* 2020;34:e13988.
- 3585 68. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat
3586 hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J*
3587 *Transplant* 2014;14:2545-55.
- 3588 69. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant
3589 function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:584-91.
- 3590 70. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft
3591 survival. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:191-6.
- 3592 71. Henschkowski J, Bischoff-Ferrari HA, Wüthrich RP, Serra AL. Renal function in patients
3593 treated with cinacalcet for persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Kidney*
3594 *Blood Press Res* 2011;34:97-103.
- 3595 72. Jeon HJ, Kim YJ, Kwon HY, et al. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in
3596 kidney transplantation. *Transpl Int* 2012;25:1248-56.
- 3597 73. Chudzinski W, Wyrzykowska M, Nazarewski S, Durlik M, Galazka Z. Does the
3598 Parathyroidectomy Endanger the Transplanted Kidney?. *Transplant Proc* 2016;48:1633-6.
- 3599 74. Seikrit C, Mühlfeld A, Groene HJ, Floege J. Renal allograft failure in a hyperparathyroid
3600 patient following initiation of a calcimimetic. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:237-41.
- 3601 75. Bonani M, Frey D, Brockmann J, et al. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of
3602 Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized
3603 Controlled Trial. *Am J Transplant* 2016;16:1882-91.
- 3604 76. Torregrosa JV. Dramatic increase in parathyroid hormone and hypocalcaemia after
3605 denosumab in a kidney transplanted patient. *Clin Kidney J* 2013;6:122.
- 3606 77. Bonani M, Frey D, de Rougemont O, et al. Infections in De Novo Kidney Transplant
3607 Recipients Treated With the RANKL Inhibitor Denosumab. *Transplantation* 2017;101:2139-
3608 45.
- 3609 78. Berkelhammer C, Bear RA. A clinical approach to common electrolyte problems: 3.
3610 Hypophosphatemia. *Can Med Assoc J* 1984;130:17-23.
- 3611

3613

第 8 章 小児患者における CKD-MBD

3614 【背景】

3615 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
3616 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
3617 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
3618 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
3619 は, 腎性骨異常栄養症の予防・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
3620 も重要なことが明らかにされている(1, 2).

3621 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
3622 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, 蛋白質・
3623 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(とくに成長
3624 ホルモン~IGF-I 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
3625 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
3626 (3).

3627 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
3628 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
3629 できないのが現状である.

3630 本章の作成に際しては, KDIGO ガイドライン 2017(4), European Pediatric Dialysis Working
3631 Group(EPDWG)からのガイドライン 2006(5), ERA-EDTA からの Clinical practice point 2021(6),
3632 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
3633 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,
3634 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
3635 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.

3636

3637

3638 8.1 小児 CKD における CKD-MBD 指標の検査項目と測定頻度

3639 **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
3640 から開始することを検討する.

3641 **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
3642 に評価する.

3643 **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.

3644 <解説>

3645 血清 Ca, P 値が正常範囲内である CKD 2 の早期時点か FGF23 値の上昇が始まり, 引き続いて
3646 血清カルシトリオール値が低下し, 次いで PTH が上昇し始めるとされる(11). また, GFR が
3647 25 mL/min/1.73 m²を下回ると代謝アシドーシスが顕著になってくる(8). 実際, CKD ステージ
3648 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

3649 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
 3650 (8), CKD ステージ G2 より血清 Ca, P, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度のモニターを開始する。
 3651 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
 3652 安を示した(6)。

3653 GFR が 60 mL/min/1.73 m²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
 3654 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)。
 3655 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
 3656 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
 3657 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
 3658 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
 3659 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
 3660 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)
 3661 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
 3662 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
 3663 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
 3664 が正常範囲内でも成長率は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
 3665 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-1.5SD 以下で 2 年以上続いた場合
 3666 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
 3667 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)。

3668 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),
 3669 CKD ステージ 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
 3670 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
 3671 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,
 3672 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
 3673 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
 3674 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,
 3675 尺骨遠位端, 頸骨や腓骨にも生じる。本症候は骨壊死や変性性関節疾患, 重篤な骨変形に至る可
 3676 能性を有しているため, 疼痛, 跛行, 動揺歩行, 稼動制限などの特徴的な症状の出現に注意する。
 3677 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。
 3678

	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

3679 文献6より引用(6)

3680 表 8.1 小児患者における CKD-MBD に関連した血清マーカーの測定間隔

3681

	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

3682 文献6より引用(6)

3683 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

3684

3685

3686 8.2 小児 CKD における CKD-MBD 指標の管理目標

3687 **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。

3688 <解説>

3689 血清 Ca 値は GFR が 15 mL/min/1.73 m² 前後までは正常範囲内に保たれるが，GFR が 30
3690 mL/min/1.73 m² 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
3691 に示した(16). 年齢が低いほどいず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
3692 もに成人の基準値に近づいてくる。

3693 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
3694 制限を開始する。ただし，小児 CKD に対する食事療法基準（案）(17)に示されているように，
3695 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 の含有量が多い食品・食材を
3696 減らすといった栄養指導が重要である。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
3697 使用するが，低 P ミルクのみを使用した場合には，低 P 血症に伴うくる病をきたす場合があるこ
3698 とに留意する。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
3699 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
3700 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
3701 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。

3702 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
3703 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
3704 血清 Ca の低値を来し，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。

3705

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
17 歳	8.72~10.03	2.90~5.10
18 歳	8.70~10.03	2.80~4.90
19 歳	8.70~10.03	2.80~4.80
20 歳	8.70~10.03	2.80~4.70

3706 文献 16 より引用 (16)

3707 表 8.3. 血清 Ca, P 値の年齢別正常値

3708

年齢 (歳)	参照体重 (kg)	推定平均必要量 (mg/日)	推奨量 (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
18~20	64.5	658	789
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
18~20	50.3	551	661

3709 文献 24 より引用(19)

3710 **表 8.4. 年齢別 Ca 必要量と推奨摂取量**

3711

3712 **Practice Point 8.2.2** 血清 Ca, P の管理を優先し, iPTH の管理は CKD ステージ G3 までは正
3713 常範囲, G4 では 100 pg/mL 以下, G5/G5D では 100~300 pg/mL に管
3714 理することが望ましい。

3715 <解説>

3716 CKD ステージ 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
3717 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
3718 には GFR が 40 mL/min/1.73 m²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).
3719 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
3720 を決める必要がある。

3721 CKD ステージ 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
3722 正常上限から 1.7 倍 (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
3723 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
3724 障害をきたさないとの報告が複数あることから(9), 本ガイドラインでは, CKD ステージ G4 の
3725 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 (iPTH で 100 pg/mL) 以内が妥当
3726 ではないかと考えた。

3727 また, CKD ステージ G5/G5D の小児患者における管理目標 iPTH 値に関して, K/DOQI ガイ
3728 ドライン(7)は 200~300 pg/mL, ヨーロッパの EPDWG ガイドライン(5)は 120~180 pg/mL,
3729 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
3730 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, iPTH 値が 300 pg/mL

3731 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
3732 pg/mL 以上の場合には明らかな成長障害も認められ、一方、iPTH 値が 100 pg/mL 未満の場合に
3733 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
3734 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、透析医学会の統計調査データ
3735 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
3736 化する傾向にあった(21)。

3737 適正な PTH の管理のためには、第一には血清 Ca、P 濃度の適正なコントロールが必要不可欠
3738 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・
3739 P 積値も適正にコントロールする(12 歳未満は 65 mg²/dL² 未満、12 歳以上は 55 mg²/dL² 未満を
3740 目安とする(7))。

3741

3742 **Practice Point 8.2.3** 成長期に低 Ca 血症、高 PTH 血症を来しやすいため、注意する。

3743 <解説>

3744 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
3745 来しやすいため注意する。ビタミン D 欠乏は腸管からの Ca 吸収低下に繋がり、低 Ca 血症の原因
3746 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
3747 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
3748 ント摂取によって充足される。

3749

3750

3751 8.3. 小児 CKD における CKD-MBD 管理の薬物療法

3752 **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
3753 害に留意する。

3754 <解説>

3755 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
3756 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
3757 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
3758 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
3759 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
3760 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
3761 (27)、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。透析医学会の統計調査デー
3762 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
3763 (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
3764 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
3765 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
3766 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
3767 な検討はなく、今後検証していくことが望まれる。

3768

3769 **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
3770 タミン D, カルシメテックスを適切に用いることが望ましい。

3771 <解説>

3772 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
3773 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
3774 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、
3775 さらには異所性石灰化が最大の問題となっている。

3776 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
3777 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。

3778 シナカルセトは、カルシウム感受性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
3779 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、
3780 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
3781 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
3782 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
3783 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
3784 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
3785 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
3786 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。

3787

3788

3789 **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？**

3790

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。
【1A】。

3793

3794 <解説>

3795 1. 小児 CKD-MBD と成長障害（低身長）

3796 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/min/1.73 m² を下
3797 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
3798 摂取不良、蛋白質・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
3799 系異常（とくに成長ホルモン～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
3800 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
3801 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。

3802 本章では、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、そして我が国の
3803 rhGH 療法の使用に関して述べる。

3804

3805 2. 小児 CKD 患者の成長障害の実態について

3806 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

3807 る。我が国の小児 CKD 29 名の報告によれば、CKD ステージ G3(194 名)の身長 SDS は -1.1 ± 1.4
 3808 (平均 \pm SD), G4 (90 名)は -1.7 ± 1.7 , G5 (13 名)は -2.7 ± 2.0 と CKD が進行するにつれて
 3809 低身長の顕在化が認められた(31)。

3810 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)
 3811 を参照して rhGH の適応を判断する。937 名の 20 歳以下の血液透析又は腹膜透析患者を日本透析
 3812 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
 3813 身長と体重の SDS の中央値 [四分位範囲]は、それぞれ -1.7 [$-3.2 \sim -0.5$], および -1.3 [$-2.1 \sim$
 3814 0.6]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
 3815 身長変化の大きな低下が見られた。また、PTH 高値は、身長変化の低下と関連がみられた。

3816

3817 3. rhGH 療法推奨の根拠

3818 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ランダム化
 3819 比較試験も複数存在し、Cochrane review 2012 にまとめられている(33)。Cochrane Review から
 3820 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
 3821 文献検索を行ったところ、新たに観察研究 2 編、RCT 2 編が追加された(表 8.5)。しかしこれま
 3822 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はないと判断した。なお、
 3823 Cochrane Review では $28 \text{ IU/m}^2/\text{週}$ ($\approx 0.35 \text{ mg/kg/週}$) の rhGH 投与を推奨している。

3824

No.	著者, 出版年	対象集団	研究デザイン	対象患者数	PMID
1	Tang, 2022	CKD	RCT	68	36539574
2	Bacchetta, 2013	PD	RCT	36	23559676
3	Boussetta, 2021	CKD 4-5	観察研究	70	34939582
4	Aldridge, 2022	5D	観察研究	1032	34490518

3825 表 8.5. Cochrane review 2012(33)以降に新たに出版された研究

3826

3827 4. 我が国の rhGH 療法の適応と実際

3828 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定さ
 3829 れ、rhGH に対する保険収載された治療適応は、①骨年齢が男子で 17 歳未満、女子で 15 歳未満
 3830 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
 3831 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
 3832 $\text{eGFR} < 75 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 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
 3833 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
 3834 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 まで増
 3835 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
 3836 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
 3837 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
 3838 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、

3839 ③重篤な有害事象が発生した場合である。

3840 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、
3841 CKD ステージ G3 で 19.5%，G4 で 31.0%，G5 で 25%と、使用率が低い(31)。rhGH 継続
3842 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
3843 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。

3844 なお、我が国では、腎移植後の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
3845 い。通常腎移植後に腎機能が改善するため、低身長を認めても GH 治療を実施できないことが問
3846 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来しうる。

3847 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
3848 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
3849 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
3850 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
3851 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
3852 る。欧州小児腎臓学会のガイドラインでは、iPTH 値 500pg/mL 以上では rhGH 療法を中止し、
3853 iPTH 値のコントロールを優先するように記載されている(10)。

3854

3855

3856 文献

- 3857 1. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-Artery Calcification in Young Adults with
3858 End-Stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
- 3859 2. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children
3860 on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2996-3003.
- 3861 3. Haffner D; Nisel R: Growth and puberty in Chronic Kidney Disease. In: Geary DF, Schaefer F,
3862 eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Inc. 2008.
- 3863 4. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and
3864 Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*
3865 *Suppl* 2017;7:1-59
- 3866 5. Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in
3867 children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006;21:151-9.
- 3868 6. Bakkaloglu SA, Bacchetta J, Lalayiannis AD, et al. Bone evaluation in paediatric chronic kidney
3869 disease: Clinical practice points from the European Society for Paediatric Nephrology CKD-
3870 MBD and Dialysis working groups and CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. *Nephrol*
3871 *Dial Transplant* 2021;36:413-25.
- 3872 7. NKF K/DOQI: Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with
3873 chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46:S1-S100.
- 3874 8. Kraut JA, Madias NE: Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney
3875 disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:19-28.
- 3876 9. Waller S: Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*

- 3877 2011;26:195-204.
- 3878 10. Drube J, Wan M, Bonthuis M, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone
3879 treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:577-89.
- 3880 11. Drüeke TB, Massy ZA: Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease.
3881 *Kidney Int* 2016;89:289-302.
- 3882 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.
- 3883 13. Norman ME, Mazur AT, Borden IV S, et al: Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J*
3884 *Pediatr* 1980;97:226-32.
- 3885 14. 日本小児内分泌学会. 成長評価用チャート・体格指数計算ファイル [Internet]. Available from:
3886 http://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html
- 3887 15. 服部元史. 小児慢性腎不全患者の成長. 今日の実験 2007;20:341-8.
- 3888 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. *日本小*
3889 *児科学会雑誌* 2008;112:1117-32.
- 3890 17. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2007 年版. *日本腎臓学会雑誌* 2007;49:871-8.
- 3891 18. 服部元史, 大森多恵, 荻野大助ら. 血清カルシウム値とリン値のコントロール目標. *日本小児*
3892 *腎不全学会雑誌* 2003;23:58-61.
- 3893 19. 「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」策定検討会報告書 [Internet]. 2020 Available from:
3894 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08517.html
- 3895 20. Borzych D, Rees L, Ha IS, et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic
3896 peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2010;78:1295-304.
- 3897 21. 第 68 回日本透析医学会学術集会・総会 [Internet]. Available from:
3898 <https://www.micenavi.jp/jsdt2023/>
- 3899 22. Shroff R, Wan M, Nagler E V, et al. Clinical practice recommendations for native Vitamin D
3900 therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial*
3901 *Transplant* 2017;32:1098-113.
- 3902 23. Bacchetta J, Schmitt CP, Bakkaloglu SA, et al. Diagnosis and management of mineral and bone
3903 disorders in infants with CKD: clinical practice points from the ESPN CKD-MBD and Dialysis
3904 working groups and the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol Berl Ger*
3905 *2023;38:3163-81*.
- 3906 24. Shroff R, Wesseling-Perry K, Bacchetta J. Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder
3907 (CKD-MBD). In: Emma F, Goldstein SL, et al, eds. *Pediatric Nephrology*. Springer
3908 International Publishing. 2022.
- 3909 25. Gulati A, Sridhar V, Bose T, Hari P, Bagga A. Short-term efficacy of sevelamer versus calcium
3910 acetate in patients with chronic kidney disease stage 3-4. *Int Urol Nephrol* 2010;42:1055-62.
- 3911 26. Pieper A-K, Haffner D, Hoppe B, et al. A randomized crossover trial comparing sevelamer with
3912 calcium acetate in children with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:625-35.
- 3913 27. Greenbaum LA, Jeck N, Klaus G, et al: Safety and efficacy of sucroferric oxyhydroxide in
3914 pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021;36:1233-44.

- 3915 28. Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, Copley JB. Lanthanum carbonate: safety data after 10
3916 years. *Nephrology*. 2016;21:987-94.
- 3917 29. Shroff R, Wan M, Nagler E V., et al. Clinical practice recommendations for treatment with active
3918 Vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol
3919 Dial Transplant* 2017;32:1114-27.
- 3920 30. Bacchetta J, Schmitt CP, Ariceta G, et al. Cinacalcet use in paediatric dialysis: a position
3921 statement from the European Society for Paediatric Nephrology and the Chronic Kidney
3922 Disease-Mineral and Bone Disorders Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial
3923 Transplant* 2020;35:47-64
- 3924 31. Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, et al: Growth impairment in children with pre-dialysis
3925 chronic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:1142-8.
- 3926 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
3927 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].
3928 Available from:
3929 [https://www.fgs.or.jp/business/growth_hormone/treatment_decision/kidney_failure_short_st
3930 ature/chart.html](https://www.fgs.or.jp/business/growth_hormone/treatment_decision/kidney_failure_short_stature/chart.html)
- 3931 33. Hodson EM, Willis NS, Craig JC: Growth hormone for children with chronic kidney disease.
3932 *Cochrane Database Syst Rev* 2012:2011:CD003264.
3933

3934

3935 【日本透析医学会】CKD-MBD ガイドライン委員のCOI

3936

3937 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)、小野
3938 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。

3939

3940 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
3941 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
3942 (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。

3943

3944 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
3945 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
3946 等の謝礼金を受領している。

3947

3948 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。

3949

3950 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
3951 の謝礼金を受領している。

3952

3953 今西康雄委員： 協和キリン(株)、中外製薬(株)、バイエル薬品(株)、エーザイ(株)、第一三共
3954 (株)、旭化成ファーマ、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)から研究補助金およ
3955 び講演等の謝礼金を受領している。

3956

3957 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
3958 (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。

3959

3960 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
3961 礼金を受領している。

- 3962
- 3963 山本卓委員： 田辺三菱製薬(株)、協和キリン(株)、カネカメディックス(株)、東レ・メディカル(株)
- 3964 から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。
- 3965
- 3966 藤井直彦委員： (株)ツムラ、中外製薬(株)、バイエル薬品(株)、協和キリン(株)、キッセイ薬品工
- 3967 業(株)、住友ファーマ(株)から研究補助金および講演等の謝礼金を受領してい
- 3968 る。
- 3969
- 3970 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。
- 3971
- 3972 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
- 3973 している。
- 3974
- 3975 藤崎毅一郎委員： 無
- 3976
- 3977 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)から講演等の謝礼金を
- 3978 受領している。
- 3979
- 3980 岡田学委員： 日本血液製剤機構から講演等の謝礼金を受領している。
- 3981
- 3982 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
- 3983 金を受領している。
- 3984
- 3985 河原崎宏雄委員： 無
- 3986
- 3987 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
- 3988 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)、中外

- 3989 製薬(株)、ロシュ・ダイアグノスティックス(株)、キッセイ薬品工業(株)、(株)ツムラ
3990 から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。
- 3991
- 3992 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
3993 受領している。
- 3994
- 3995 長谷川毅委員： 無
- 3996
- 3997 木村浩 SR 委員： 無
- 3998
- 3999 斎藤浩孝 SR 委員： 無
- 4000
- 4001 若松拓也 SR 委員： 無
- 4002
- 4003 松尾浩司 SR 委員： 無
- 4004
- 4005 中井健太郎 SR 委員： 無
- 4006
- 4007 河野圭志 SR 委員： 無
- 4008
- 4009 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。
- 4010
- 4011 西脇宏樹 SR 委員： 無
- 4012
- 4013 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。

- 4014
- 4015 内田大介 SR 委員： 無
- 4016
- 4017 宮内隆政 SR 委員： 無
- 4018
- 4019 大迫希代美 SR 委員： 無
- 4020
- 4021 亀井啓太 SR 委員： 無
- 4022
- 4023 橋本幸始 SR 委員： 無
- 4024
- 4025 水上礼 SR 委員： 無
- 4026
- 4027 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
4028 (株)、大塚製薬(株)から講演等の謝礼金を受領している。
- 4029
- 4030 小岩文彦評価委員： 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
4031 (株)、小野薬品工業(株)から講演等の謝礼金を受領している。
- 4032
- 4033 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
4034 (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。
- 4035
- 4036 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
4037 補助金および講演等の謝礼金を受領している。
- 4038
- 4039 徳本正憲評価委員： 無

- 4040
- 4041 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
4042 (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。
- 4043
- 4044 土谷健顧問： 協和キリン(株)、バイエル品薬(株)、アステラス製薬(株)、アストラゼネカ(株)、田辺
4045 三菱製薬(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
4046 クリニック(医療法人)から顧問職の報酬を受領している。
- 4047
- 4048 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・メディカル(株)、小野
4049 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
4050 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
4051 (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
4052 ッピーからの役員報酬を受領している。
- 4053
- 4054 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。
- 4055
- 4056 友雅司顧問： 無
- 4057
- 4058 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。
- 4059
- 4060 阿部雅紀顧問： 協和キリン(株)、大塚製薬(株)、バクスター(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム
4061 (株)、鳥居薬品(株)、ニプロ(株)、テルモ(株)、日機装(株)、大塚製薬(株)、田
4062 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
4063 (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
4064 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
4065 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
4066 を受領している。
- 4067
- 4068 武本佳昭顧問： 無

4069

4070 脇野修顧問： 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。

4071

4072 ※NPO 法人・自治体からの寄附金や報酬につきましては、利益相反事項に該当しないため除外させて
4073 いただいております。

4074