

一般社団法人 日本透析医学会

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

(2025年改定版)

Clinical Practice Guidelines for CKD-MBD 2025

JSDT CKD-MBD GL 2025

For Public Preview

Ver. 241013

目次

1		
2	内容	
3	ガイドライン序文.....	3
4	第1章 CKD-MBD 管理における基本的事項.....	13
5	第2章 保存期 CKD-MBD	17
6	第3章 血液透析患者における P, Ca の管理.....	32
7	第4章 血液透析患者における PTH 値の管理.....	61
8	第5章 骨代謝の評価と管理.....	79
9	第6章 腹膜透析患者における CKD-MBD	92
10	第7章 腎移植患者における CKD-MBD	96
11	第8章 小児患者における CKD-MBD.....	110
12	【日本透析医学会】 CKD-MBD ガイドライン委員の COI.....	122
13		
14		

15 ガイドライン序文

16

17 **このガイドラインの目的**

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

23

24 **対象とする患者集団；**

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

26 重視するアウトカム；心血管イベント，骨折，死亡，残腎機能（腹膜透析）

27 参考とするアウトカム：血管石灰化，骨塩量

28 （これらはアウトカムというよりリスク因子としての価値を重んじた）

29

30 **このガイドラインの利用者**

31 慢性腎臓病および透析医療にかかわる医師，看護師，薬剤師，管理栄養士，臨床工学技士を想定
32 している。

33

34 **この時期に出すことの意義**

35 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
36 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
37 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
38 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
39 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
40 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
41 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
42 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
43 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。これが、
44 今回「改訂」ではなく「改定」と冠した所以である。

45

46 **日本人透析患者のための CKD-MBD ガイドライン**

47 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
48 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
49 イドラインを作成するにあたって KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)ガイド
50 ラインあるいは2023年にマドリッドで開催されたCKD-MBDのKDIGO controversy conference

51 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
52 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
53 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
54 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
55 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
56 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
57 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
58 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、
59 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
60 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
61 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
62 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
63 これは CKD-MBD ではないため割愛した。

64

65 テーラーメイド医療を意識

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

77

78 用語の統一

79 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
80 シウム感受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
81 記した。

82

83 保存期と移植期の項目

84 本ガイドラインは日本透析医学会から発行されるものであり、保存期も移植期も透析期を念頭に
85 おいたものとした。具体的には、保存期はいわゆる Transition Study の結果を重視して、透析に
86 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。また透析患者
87 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処
88 にも触れた。

90 作成手順

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

105 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
106 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
107 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
108 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。

109

110 推奨の作成、推奨の強さの決定

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

115

116 CQ、ステートメントに加え、Practice Point を充実

117 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マティック・レビューが
118 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、
119 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
120 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
121 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
122 が臨床上妥当であり、そうすることでサロゲートマーカーの改善を介して予後改善につながるこ
123 とが期待される治療指針を、できるだけ表やフローチャートに示したものである。特に保存期の
124 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
125 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。

126

127 **推奨とエビデンスの強さ**

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

130 **【推奨の強さ】**

131 1： 強く推奨する

132 2： 弱く推奨する・提案する

133 記載なし： 明確な推奨ができない

134 **【エビデンスの強さ】**

135 A (強) 効果の推定値に強く確信がある

136 B (中) 効果の推定値に中程度の確信がある

137 C (弱) 効果の推定値に対する確信は限定的である

138 D (非常に弱い) 効果の推定値がほとんど確信できない。

139

140 **ガイドラインの評価**

141 最終的な推奨とその強さに関するガイドライン委員の合意は、匿名投票による修正 Delphi 法で
142 評価した。具体的には、同意度 1～9 点で 7 点以上を同意の基準とし、1 回目の投票で 70%以上、
143 2 回目、3 回目の投票では 3 分の 2 以上の参加者が同意した場合に合意が得られたと判断した。
144 この過程で合意が得られていない場合は文言を修正しながら、次の投票に進んだ。同時に、下に
145 掲げるガイドライン内部評価委員からの意見を各委員から募り、対応した。2 回目、3 回目の投票
146 結果の比較から安定性を評価し、Statement の内容が収斂していることを確認した。その際、COI
147 を考慮するため、各章の担当者および特定の薬剤の開発に携わった者を評価者から除外した。な
148 お、2 回目、3 回目の投票で安定性が確認できない場合（ノンパラメトリックなカイ二乗検定で有
149 意差がみられた場合）は推奨を取り下げた取り決めであったが、それに該当したものは無かった。

150 内部評価については、2024 年 8 月 11 日に日本透析医学会会員を対象にハイブリッド形式で「慢
151 性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン公聴会」を実施し、そこで出された意
152 見に対応し推敲を行った。パブリック・コメントは、日本透析医学会のホームページからガイド
153 ライン改定原案を閲覧できるようにして求め、寄せられた意見は CKD-MBD ガイドライン改定
154 委員会にて審議を行い、修正が必要かつ可能と判断された事項については修正を加え、さらなる
155 改善をはかった（予定）。最終的に、関連学会（日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本骨粗鬆
156 症学会、日本骨代謝学会、日本 CKD-MBD 学会、日本臨床腎移植学会）の協力も得て、このよう
157 な最終文言となった（予定）。

158

159 **資金源と利益相反**

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

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

165 メントを通じて意見を求めた。

166

167 **ガイドラインの今後の改訂**

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

171

- 172 ガイドライン作成にかかわった委員リスト
- 173
- 174 CKD-MBD 診療ガイドライン改定ワーキンググループ (WG)
- 175 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
- 176 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
- 177 WG 委員
- 178 谷口正智 福岡腎臓内科クリニック (連携：日本 CKD-MBD 学会)
- 179 山田俊輔 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科
- 180 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
- 181 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)
- 182 駒場大峰 東海大学医学部 腎内分泌代謝内科学
- 183 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)
- 184 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
- 185 藤井直彦 兵庫県立西宮病院 腎臓内科 (連携：日本腎臓学会)
- 186 村島美穂 近畿大学医学部 腎臓内科
- 187 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)
- 188 藤崎毅一郎 飯塚病院 腎臓内科
- 189 常喜信彦 東邦大学医療センター大橋病院 腎臓内科
- 190 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
- 191 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
- 192 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)
- 193 藤井秀毅 神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科
- 194 溝渕正英 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科
- 195 長谷川毅 昭和大学 臨床疫学研究所
- 196
- 197 SR 委員
- 198 木村浩 福島県立医科大学 腎臓高血圧内科
- 199 斎藤浩孝 福島県立医科大学 腎臓高血圧内科
- 200 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
- 201 松尾浩司 新潟白根総合病院 腎臓内科
- 202 中井健太郎 福岡赤十字病院 腎臓内科
- 203 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
- 204 野間久史 統計数理研究所 データ科学研究系
- 205 西脇宏樹 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科
- 206 土井洋平 大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学／
- 207 愛媛大学大学院医学系研究科 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学
- 208 内田大介 帝京大学医学部附属病院溝口病院 内科
- 209 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

- 210 大迫希代美 聖マリアンナ医科大学病院 腎臓高血圧内科／白石病院 腎臓内科
- 211 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）
- 212 橋本幸治 信州大学医学部附属病院 腎臓内科
- 213 水上礼 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科
- 214 西本雅俊 奈良県立医科大学 腎臓内科
- 215
- 216 ガイドライン内部評価委員
- 217 緒方浩顕 昭和大学横浜市北部病院 内科・腎臓内科
- 218 小岩文彦 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科
- 219 横山啓太郎 東京慈恵会医科大学大学院 健康科学／慈恵医大晴海トリートメントクリニック
- 220 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
- 221 徳本正憲 福岡赤十字病院 腎臓内科
- 222 服部元史 東京女子医科大学 腎臓小児科
- 223
- 224 ガイドライン外部評価委員
- 225 石川英二 済生会松阪総合病院 腎臓センター
- 226
- 227 顧問
- 228 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
- 229 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
- 230 中元秀友 埼玉医科大学医学部 総合診療内科 前理事長
- 231 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
- 232 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
- 233 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
- 234 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
- 235 武本佳昭 大阪公立大学医学部 泌尿器病態学 理事長
- 236 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
- 237
- 238
- 239 委員会等開催記録
- 240 全体会議
- 241 第0回 2022年6月22日 Web会議（CQの整理）
- 242 第1回 2023年1月29日 スペースアルファ三宮
- 243 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
- 244 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
- 245 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
- 246 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
- 247 第5回 2024年3月10日 Web会議

248

249 各グループ会議の日程

250 第2章 保存期グループ

251	第1回	2022年5月24日	Web会議
252	第2回	2022年6月2日	Web会議
253	第3回	2022年10月2日	Web会議
254	第4回	2022年10月16日	Web会議
255	第5回	2022年11月6日	Web会議
256	第6回	2022年12月4日	Web会議
257	第7回	2023年2月16日	Web会議
258	第8回	2023年4月17日	Web会議
259	第9回	2023年6月9日	会議(横浜)
260	第10回	2023年8月27日	Web会議

261

262 第3章 P, Ca グループ

263	第1回	2021年12月19日	Web会議
264	第2回	2022年3月21日	Web会議
265	第3回	2022年6月29日	Web会議
266	第4回	2022年7月26日	Web会議
267	第5回	2022年8月9日	Web会議
268	第6回	2022年8月30日	Web会議
269	第7回	2022年10月7日	Web会議
270	第8回	2022年11月24日	Web会議
271	第9回	2022年12月28日	Web会議
272	第10回	2023年5月8日	Web会議
273	第11回	2023年6月1日	Web会議
274	第12回	2023年8月10日	Web会議
275	第13回	2023年8月25日	Web会議
276	第14回	2023年12月11日	Web会議
277	第15回	2024年2月17日	Web会議

278

279 第4章 PTH グループ

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

285

286	第5章 骨代謝グループ		
287	第1回	2022年1月31日	Web会議
288	第2回	2022年6月22日	Web会議
289	第3回	2022年9月20日	Web会議
290	第4回	2022年12月26日	Web会議
291	第5回	2023年1月19日	Web会議
292	第6回	2023年4月11日	Web会議
293	第7回	2023年8月10日	Web会議
294			
295	第6章 腹膜透析・P低下薬グループ		
296	第1回	2022年4月11日	Web会議
297	第2回	2022年5月25日	Web会議
298	第3回	2022年6月29日	Web会議
299	第4回	2022年7月27日	Web会議
300	第5回	2022年8月24日	Web会議
301	第6回	2022年9月28日	Web会議
302	第7回	2022年10月26日	Web会議
303	第8回	2022年11月30日	Web会議
304	第9回	2023年1月18日	Web会議
305	第10回	2023年2月15日	Web会議
306	第11回	2023年3月22日	Web会議
307	第12回	2023年4月19日	Web会議
308			
309	第7章 移植グループ		
310	第1回	2022年1月23日	Web会議
311	第2回	2022年6月6日	Web会議
312	第3回	2022年7月11日	Web会議
313	第4回	2022年8月22日	Web会議
314	第5回	2022年9月26日	Web会議
315	第6回	2022年10月31日	Web会議
316	第7回	2022年11月21日	Web会議
317	第8回	2023年1月10日	Web会議
318	第9回	2023年1月12日	Web会議
319	第10回	2023年1月23日	Web会議
320	第11回	2023年4月26日	Web会議
321	第12回	2023年5月30日	Web会議
322	第13回	2023年9月12日	Web会議
323			

324	第 8 章 小児グループ
325	第 1 回 2022 年 4 月 30 日 Web 会議
326	第 2 回 2022 年 7 月 8 日 Web 会議
327	第 3 回 2022 年 12 月 30 日 Web 会議
328	第 4 回 2023 年 7 月 12 日 Web 会議
329	
330	
331	利益相反
332	各委員の COI は巻末にまとめた.
333	

334 **第 1 章 CKD-MBD 管理における基本的事項**

335

336 **1 ルーチン血液検査の基本的評価**

337

338 **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
339 (Albumin : Alb) 値, 血清 PTH 値, アルカリフォスファターゼ (Alkaline
340 phosphatase : ALP) 値の測定が望ましい.

341 【推奨の強さ : 2, エビデンスの強さ : D】

342 **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
343 向から判断することを推奨する.

344 【推奨の強さ : 1, エビデンスの強さ : C】

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

347 【推奨の強さ : 2, エビデンスの強さ : C】

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

349 【推奨の強さ : なし】

350 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
351 を目安として用いる.

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

353

354

355 1 ルーチン血液検査の基本的評価

356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376

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

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

合意率：100% (19 / 19)

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

【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：C】

合意率：100% (19 / 19)

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

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

合意率：100% (19 / 19)

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

【推奨の強さ：なし】

合意率：95% (18 / 19)

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

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

377 <解説>

378 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
379 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
380 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
381 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
382 応答することから、通常月 1 回測定する ALP 値をまず利用することは妥当である。また保存期におい
383 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
384 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。
385 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
386 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
387 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
388 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
389 見逃さない観点からである。

390 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
391 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
392 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

393 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
394 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
395 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
396 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
397 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
398 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
399 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
400 とが妥当であると判断した。

401 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
402 なり、さらに PTH に対する介入治療（副甲状腺摘除術、カルシメテックス、活性型ビタミン D
403 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
404 透析患者に関しては血清 P、Ca 値は 1 ヶ月に 2 回、PTH 値は 2、3 ヶ月に 1 回というのが通常で
405 はあるが、カルシメテッ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
406 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
407 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
408 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まること本邦から血液透析患
409 者では報告されている(10)。

410

411

412 文献

- 413 1. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the
414 incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant*
415 2014;29:1532-8.
- 416 2. Yamamoto S, Jørgensen H, Zhao J, et al. Alkaline phosphatase and parathyroid hormone levels: International
417 variation and associations with clinical outcomes in the DOPPS. *Kidney Int Rep* 2024;9:863-76.
- 418 3. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Prognostic significance of pre-end-stage renal disease serum
419 alkaline phosphatase for post-end-stage renal disease mortality in late-stage chronic kidney disease patients
420 transitioning to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:264-73.
- 421 4. Yamaguchi S, Hamano T, Doi Y, et al. Hidden hypocalcemia as a risk factor for cardiovascular events and all-
422 cause mortality among patients undergoing incident hemodialysis. *Sci Rep* 2020;10:4418.
- 423 5. Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum
424 proteins. *Br Med J* 1973;4:643-6.
- 425 6. Lopes MB, Karaboyas A, Bieber B, et al. Impact of longer-term phosphorus control on cardiovascular mortality
426 in hemodialysis patients using an area under the curve approach: results from the DOPPS. *Nephrol Dial*
427 *Transplant* 2020;35:1794-1801.
- 428 7. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance
429 hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- 430 8. Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, et al. Progression of aortic calcification is associated with disorders

- 431 of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1662-9.
- 432 9. Fernández-Martín JL, Dusso A, Martínez-Cambor P, et al.; COSMOS group. Serum phosphate optimal timing
433 and range associated with patients' survival in haemodialysis: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*.
434 2019;34:673-81.
- 435 10. Yokoyama K, Kurita N, Fukuma S et al. Frequent monitoring of mineral metabolism in hemodialysis patients
436 with secondary hyperparathyroidism: associations with achievement of treatment goals and with adjustments in
437 therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:534-41.
- 438
- 439
- 440

441 **第 2 章 保存期 CKD-MBD**

442

443 **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**

444 **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減らす。

445 **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。

446 **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。

447 **Practice Point 2.1.3a** P 負荷の少ないタンパク質を優先し、過剰なタンパク質摂取を避ける。

448 **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。

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

451

452 **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**

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

455 **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。

456 **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。

457 **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。

458 **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
459 薬含む）の投与を検討する。

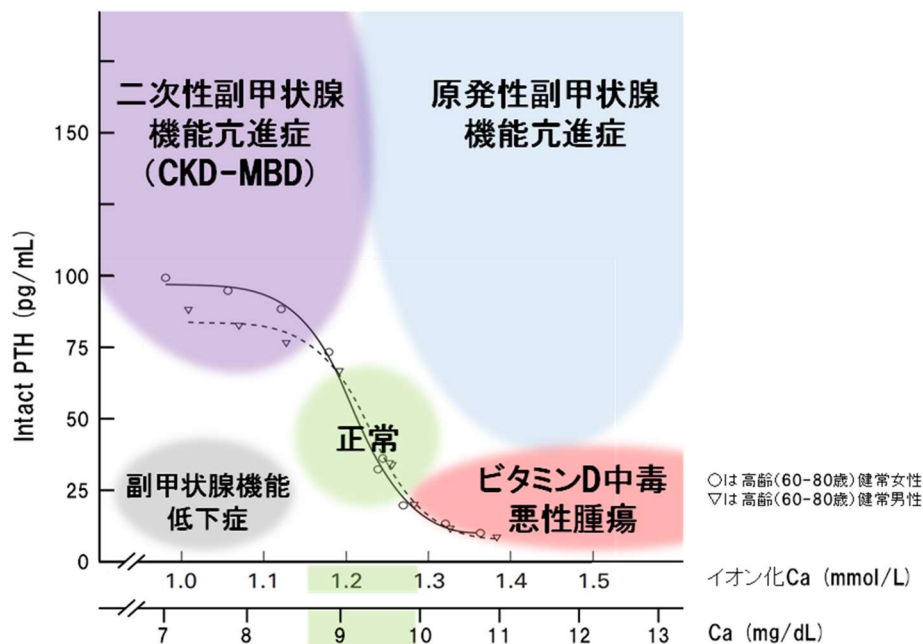
460 **Practice Point 2.2.6** 透析導入時に iPTH >450 pg/mL とならないように心がける。

461

462

463 【背景】

464 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」
465 (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
466 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
467 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、
468 保存期 CKD-MBD 治療 (P 低下療法、活性型ビタミン D 製剤投与、PTH 低下療法など) に関す
469 る、心血管死亡や腎代替療法の導入などハードエンドポイントを主要アウトカムとした RCT は
470 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。そこで本ガイドラ
471 インでは、保存期 CKD-MBD 管理においてしばしば遭遇する高 P 血症および低 Ca 血症を中心
472 に、透析導入後の CKD-MBD 管理もふまえて Practice Points という形でまとめた。そのため、
473 CKD-MBD 以外の病態による検査値異常が多く含まれる CKD ステージ G1~G3a に関してはあ
474 えて含めていない。前提として、活性化ビタミン D 製剤による高 Ca 血症 (ビタミン D 中毒) な
475 ど他疾患の鑑別が重要であり、時にオーバーラップすることもあるため病態の解釈には注意を要
476 する (図 2.1)。PTH や ALP などに関しては、介入研究による裏付けが乏しいため独立した項目
477 とせず Practice Points の解説に含めることにとどめた。
478



479 図 2.1 各疾患における Ca 値と intact PTH 値の分布

480 ○は高齢 (60-80 歳) 健常女性, ▽は高齢 (60-80 歳) 健常男性におけるイオン化 Ca と intact PTH の関係 (Haden, et al. Clin
481 Endocrinol 2000;52:329-338.より引用, 改変)
482

483
484 2.1 CKD ステージ G3b 以上を有する患者の高 P 血症に対するアプローチ (図 2.2)

485 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減らす。

486 <解説>

487 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

488 償するかたちで骨細胞から分泌される P 利尿ホルモンの FGF23 が CKD の初期から上昇する(2,
489 3). FGF23 は一方でビタミン D の活性化を抑制し PTH 分泌を亢進する(4, 5). こうして血清 P
490 値は eGFR 30 mL/分/1.73m²程度まで正常範囲に維持されるが, P 負荷が水面下で起こっている
491 ことは病態生理学的に明らかである. 血清 P 値の上昇は正常範囲内であっても心血管疾患(6, 7)
492 や冠動脈石灰化(8)と関連することが観察研究によって示されており, RCT による裏付けはされ
493 ていないが, 少なくとも不必要な P 負荷は避けるべきであろう. 近年, 清涼飲料水や加工食品等
494 に含まれる栄養価に影響しない P 添加物(保存剤や着色料等)が問題視されている(9). 天然食材
495 に含まれる有機 P に比べ, P 添加物等の無機 P は腸管での吸収効率が高く(10), それ故 P 負荷に
496 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 排泄能の低下している保存期
497 CKD 患者では, P 負荷を助長する加工食品等の摂取は控えるべきである.

498

499 **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.

500 <解説>

501 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
502 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
503 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
504 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
505 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
506 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,
507 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
508 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
509 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
510 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
511 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.

512 直接アクションプランにつながるから定期測定項目には含まれていないが, ALP や
513 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
514 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), SHPT に伴う骨塩量減少(特
515 に大腿骨近位部)を疑う起点となり得る. 観察研究においては, 保存期 CKD 患者の ALP 高値が
516 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 高値が透析導入後の予後不
517 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既往がある患者にお
518 いても ALP 高値が心血管死亡や総死亡と関連したと報告されている(7). 一方, 25(OH)D 欠乏は
519 活性型ビタミン D の相対的な低下を介して PTH 高値を招くことが知られているだけでなく(18-
520 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 CKD 患者ではタンパ
521 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る. しかしながら, 治
522 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ておらず, サプリメン
523 トに頼るほかない状況である. ビタミン D 欠乏を伴った保存期 CKD 患者に対する天然型ビタミ
524 ン D 製剤の投与は, 25(OH)D 値を上昇させ PTH の低下をもたらす一方で, 活性型ビタミン D
525 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 患者の予後を改善し

526 たとするエビデンスはない。なお 25(OH)D の測定についても原発性骨粗鬆症の患者に対して薬
527 剤治療方針を選択する場合に限って 1 度しか保険で認められていないため、測定の際にはその臨
528 床的意義について考える必要がある。

529

530 **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。

531 <解説>

532 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
533 (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
534 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
535 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
536 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
537 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
538 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
539 (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
540 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。

541

542 **Practice Point 2.1.3a** P 負荷の少ないタンパク質を優先し、過剰なタンパク質摂取を避ける。

543 <解説>

544 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
545 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
546 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
547 場合、こうした食品の過剰摂取は避けなければならない。低タンパク食が、腎予後 (eGFR25%以
548 上の低下、血清 Cr 値の倍化、末期腎不全) や eGFR 低下速度、タンパク尿を有意に改善する(31)
549 ことが報告される一方で、過度なタンパク質制限は、特に高齢者において低栄養をもたらし、結
550 果的に CKD 患者の予後を悪化させることが懸念されている(32, 33)。透析患者においては P 摂取
551 制限に関する食事指導がむしろ予後不良と関連したことが観察研究で示されており(34)、「エビデ
552 ンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」(1)でも、保存期 CKD における P 制限食が生命予後
553 に及ぼす効果は明らかではなかったと結論づけられている。そうした観点から、確固たるエビデ
554 ンスのない現状においては、P 負荷の少ないタンパク質を優先し、患者の栄養状態を損なわない
555 範囲で、過剰なタンパク質摂取を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「慢
556 性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」(35)、および「サルコペニア・フレイルを合併した
557 保存期
558 CKD の食事療法の提言」(33)を参照されたい。

559

560 **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。

561 <解説>

562 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
563 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

564 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
 565 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
 566 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(36)、保存期 CKD
 567 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
 568 ない錠数」という観点を考慮する必要がある。
 569

		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		↓	↓	↑	→	

570
 571 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 パラメータの関係
 572

573 1) Ca 含有 P 吸着薬

574 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
 575 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(37-39)。CKD
 576 ステージ G3~G4 を対象に行われたバランス研究では、炭酸 Ca は高 P 血症を伴わない場合、生
 577 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意な Ca
 578 負荷となることが示されている(40)。長期にわたる Ca 負荷が、CPPs の集積、ひいては血管石灰
 579 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 Ca 値が低
 580 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 らは、保
 581 存期 CKD 患者(eGFR 20~45 mL/分/1.73m²)を対象とした小規模なパイロット RCT において、
 582 P 吸着薬はプラセボ群に比して冠動脈石灰化を増悪させたと報告しているが、その多くの部分が
 583 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であった
 584 (38)。さらに、CKD ステージ G3~G4 において炭酸 Ca と本邦未承認の炭酸セベラマーを比較し
 585 たパイロット RCT では、炭酸セベラマー群に比し炭酸 Ca 群で総死亡リスクや末期腎不全に至る
 586 リスクが有意に高かったことが報告されている(41)。これらの報告から、Ca 負荷を助長する Ca
 587 含有 P 吸着薬の投与は必要最小限にとどめるべきであると考えられる。保存期 CKD 患者では一
 588 般に高 Ca 血症を呈する前に代償的に尿中 Ca 排泄が増加することが知られており、高 Ca 尿症
 589 (尿中 Ca/Cr 比>0.3；厚生労働省ホルモン受容機構異常調査研究班により作成された「活性型
 590 ビタミン D 製剤による副甲状腺機能低下症の治療基準」に基づく)の出現にも注意を払う必要
 591 がある。

592 2) 鉄含有 P 吸着薬

593 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

594 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
595 ある。一般に CKD 患者における鉄不足は「TSAT<20%またはフェリチン<100 ng/mL」で診断
596 するが(42)、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
597 (eGFR<20 mL/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
598 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
599 ク (HR 0.42 [0.25~0.74]) を低下させたと報告されている(43)。同試験においてクエン酸第二鉄
600 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
601 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
602 のか明らかではない。しかしながら、介入前の血清 P 値が 4.5 mg/dL と正常範囲内であったこと
603 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
604 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。

605 3) その他の P 吸着薬

606 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
607 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
608 され、血管石灰化の進展を抑制したと報告(37,38)されているが、ここでは割愛する。ランタンは
609 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
610 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
611 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(38)で示されているが、
612 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
613 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
614 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
615 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
616 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
617 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
618 全面における利点がある。

619

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

622 <解説>

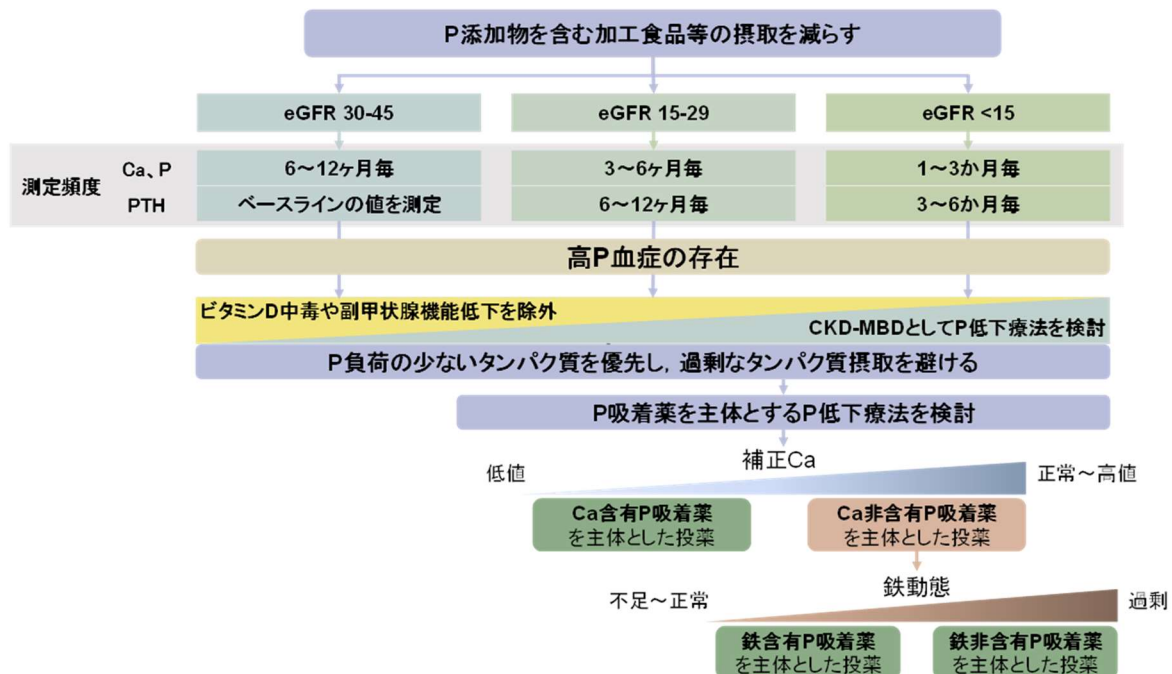
623 保存期 CKD 患者における Ca バランスについては、小規模なバランススタディが複数報告され
624 ている。Spiegel らは、CKD ステージ G3b~G4 では、腎機能正常者に比し尿中 Ca 排泄量が有意
625 に少なくなる一方で腸管からの Ca 吸収も抑制されることを見だし、1 日 800 mg の Ca 摂取で
626 は生体への Ca 負荷はややマイナスバランス傾向となり、1 日 2,000 mg では 759±120 mg のプ
627 ラスバランスとなることを示した(44)。また、Hill らは、CKD ステージ G3b~G4 の患者に標準的
628 な食事 (Ca 摂取量 957 mg) を与えた上でプラセボまたは Ca にして 1,500 mg 相当の炭酸 Ca を
629 投与して、同薬剤により 508 mg のプラスバランス (プラセボでも 61 mg のプラスバランス) と
630 なることを示した上で、取り込まれた Ca の一部は骨に取り込まれるものの、残りの一部が検出で
631 き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(40)。

632 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
 633 においても現れており、KDOQI が推奨する総 Ca 負荷 2,000 mg/日未満(45)であっても、Ca 含
 634 有 P 吸着薬による Ca 負荷量に応じて高 Ca 血症や血管石灰化進行リスクを高めることが明らか
 635 となった (表 2.2)。これに従いヨーロッパ腎臓学会では、CKD 患者における総 Ca 負荷の上限を
 636 1,500 mg/日とすることを提案している(46)。乳製品の消費量が少ないアジア人の CKD 患者では
 637 Ca 摂取量が 300~600 mg/日と少なめであることが報告されており(47-49)、炭酸 Ca に含まれる
 638 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
 639 ていた炭酸 Ca 3,000 mg/日 (1,200 mg の Ca 摂取に相当) を投与上限の目安とすることは妥当と
 640 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。
 641

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

642 表 2.2 保存期 CKD を対象とした RCT における Ca 含有 P 吸着薬による Ca 負荷と副作用の関係
 643

- 644 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、本邦では保険承認されていない。
 645 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(46)。
 646



647
 648 図 2.2 CKD ステージ G3b 以上を有する患者の高 P 血症に対するアプローチ
 649
 650

651 2.2 CKD ステージ G3b 以上を有する患者の低 Ca 血症に対するアプローチ (図 2.3)

652

653 【背景】

654 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
655 圧低下を生じうる。近年、低 Ca 血症が心不全患者の予後増悪に関連するとした観察研究の報告
656 (50, 51)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(52)があり、低 C
657 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
658 機能低下の初期から FGF23 の上昇が見られ、CKD 初期に (eGFR 57.8 mL/分/1.73m²程度を境
659 に) FGF23 は上昇し、副甲状腺ホルモンは eGFR 49.6 mL/分/1.73m²程度から上昇することが報
660 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
661 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
662 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
663 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
664 全の独立した予測因子であると報告した(53)。これらのエビデンスから CKD 患者における低 Ca
665 血症の Practice Points を提示し、実臨床の指標としたい。

666

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

669 <解説>

670 腎機能障害 (CKD ステージ G3b 以上) の進行、特に eGFR が 20 mL/分/1.73m²以下となると
671 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
672 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
673 式(54)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、
674 Payne の式はもともと高グロブ P 血症を伴った肝疾患患者における高 Ca 血症の評価に適したも
675 のであり、低 Ca 血症の評価には適していない。また、補正に用いられる Alb 値の測定法自体も各
676 施設で標準化されていない点にも注意が必要である。補正 Ca 値とイオン化 Ca 値を比較した本邦
677 の後ろ向き観察研究(55)では、補正 Ca が正常または高値で、イオン化 Ca 値が低値を示した、い
678 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。
679 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
680 較して死亡リスクが高いことが示され、適切な Ca 補正が行われづらかった可能性が示唆されて
681 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
682 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
683 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
684 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
685 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
686 高く、低 Ca 血症の検出に優れたとの報告(56)もあり、補正 Ca 値を用いた低 Ca 血症の診断には
687 注意を要する。

688

689 **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。

690 <解説>

691 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
692 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
693 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
694 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
695 がある。特に CKD ステージ G4 以降ではデノスマブ(57, 58)やロモソズマブ(59)の初回投与時に
696 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
697 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
698 ン D 製剤、Ca 製剤を先行投与することによって回避すべきである(60)。また、悪性腫瘍の治療薬
699 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
700 したと報告されている(61)。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
701 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(62)。

702

703 **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。

704 <解説>

705 低 Mg 血症(基準値未満;通常<1.8 mg/dL)を有する症例では、PTH 分泌低下および PTH へ
706 の反応性低下により低 Ca 血症を来している可能性がある(63)。低 Mg 血症は①経口摂取不足、②
707 腸管吸収障害、③尿中排泄亢進の 3 つに大別される。①の原因としては、神経性食思不振症のよ
708 うな長期間の経口摂取不良で低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
709 refeeding 症候群を発症し、低 Mg 血症をきたすため注意が必要である(64)。②の腸管吸収障害を
710 起こす原因薬剤としてプロトンポンプ阻害薬が知られているが、慢性膵炎や慢性下痢によっても
711 起こる事が知られている。一方、保存期 CKD 患者に多用されるループ利尿薬は③の尿中排泄亢
712 進を助長する可能性がある。薬剤性が疑われる場合、先ずは原因薬剤の中止・変更を検討する(65)。
713 不整脈、テタニー、意識障害を有した緊急性のある症例には経静脈的 Mg 製剤の投与を行い、緊
714 急性のない場合には Mg 製剤の経口投与を行う。Mg 製剤投与の際には、下痢などの消化器症状
715 や過剰投与による高 Mg 血症にも注意が必要である。

716 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、
717 逆に低 Mg 血症を呈する患者が多いとの報告がある(66)。CKD ステージ G3a~G4 を対象とした
718 RCT において、酸化 Mg 507±352 mg/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
719 に抑えられたとする報告(67)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-
720 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
721 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(68)、Mg による治療介入を一般化
722 できるまでにはしっかりとした裏付けが必要であろう。

723

724 **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。

725 <解説>

726 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

727 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
728 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 感受受容体異常、副甲状腺
729 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。

730 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
731 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
732 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、
733 くる病 I・II 型などビタミン D 代謝に関連した病態(69)の合併を疑う必要がある。

734

735 **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
736 薬含む) の投与を検討する。

737 <解説>

738 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
739 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
740 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。

741 薬剤選択に際しては、表 2.1 を参照して薬剤の特性を考慮し薬剤を選択する。目安としては P
742 値が高値でなければ、活性型ビタミン D 製剤を主体とした投薬を選択し、高 P 値であれば Ca 含
743 有 P 吸着薬を主体とした投薬を選択する。

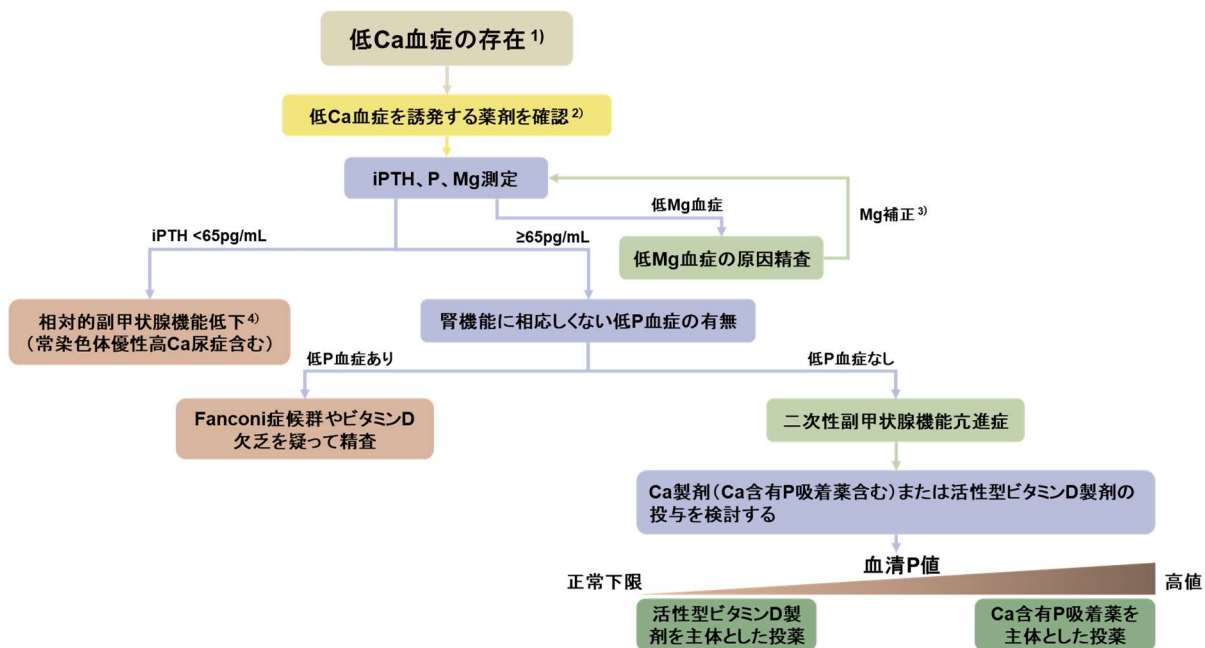
744

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

746 <解説>

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

752 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 (>65 pg/mL)
753 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(70)。また、保存
754 期から透析導入後まで継続観察した研究では、透析導入時に iPTH>450 pg/mL の患者群では維
755 持透析導入後 (9~12 ヶ月後) も PTH 高値が持続する可能性が高いと報告されている(71)。保存
756 期 CKD における Ca 低下に起因する高 PTH 血症に対しては、活性型ビタミン D 製剤や炭酸 Ca
757 などの Ca 製剤が有用であるが、投与後は血清 P や Ca 値の変化に注意しながら投薬を調整する
758 必要がある。本邦で保存期 CKD に使用可能な活性型ビタミン D 製剤は、アルファカルシドール
759 とカルシトリオールのみであるが、海外からの報告では、アルファカルシドール 0.5 ug/日、カル
760 シトリオール 0.25 ug/日までは腎機能に対する影響は少ないとされている(72)。近年では骨粗鬆
761 症治療として整形外科領域でエルデカルシトールが用いられることもあり、他の医療者からの処
762 方にも注意を要する。なお、前述した研究は観察研究であり、因果関係を実証するものではない
763 が、透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症が透析導入後にどのような影響を与えるかを知るた
764 めの貴重な報告と考える。



766

767

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

768

1) 補正 Ca 値<8.4 mg/dL もしくはイオン化 Ca<1.15 mmol/L を目安とする.

769

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.

770

3) 高 Mg 血症に注意.

771

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 感受受容体異常の他に副甲状腺摘出術後, 甲状腺摘出術後, 頸部放射線治療後なども含まれる.

772

773

774

文献

776

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. 東京: 東京医学社; 2023.

778

2. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1370-8.

780

3. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone* 2012;50:1266-74.

782

4. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;44:250-6.

785

5. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205-15.

787

6. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-33.

789

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

- 790 or cardiovascular mortality. *Circulation* 2009;120:1784-92.
- 791 8. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification
792 in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-7.
- 793 9. Sullivan CM, Leon JB, and Sehgal AR. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient
794 databases: implications for renal patients. *J Ren Nutr* 2007;17:350-4.
- 795 10. Bell RR, Draper HH, Tzeng DY, et al. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate
796 additives. *J Nutr* 1977;107:42-50.
- 797 11. Uribarri J, and Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in
798 nephrology? *Semin Dial* 2003;16:186-8.
- 799 12. Komaba H, and Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney*
800 *Int* 2010;77:292-8.
- 801 13. Gutierrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease:
802 updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1710-6.
- 803 14. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, et al. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in
804 patients with chronic kidney disease Stages 3-5. *Clin Nephrol* 2008;70:296-305.
- 805 15. Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, et al. Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy
806 in predialysis end-stage renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:997-1007.
- 807 16. Abramowitz M, Muntner P, Coco M, et al. Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of mortality and
808 hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1064-71.
- 809 17. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Prognostic significance of pre-end-stage renal disease serum
810 alkaline phosphatase for post-end-stage renal disease mortality in late-stage chronic kidney disease patients
811 transitioning to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:264-73.
- 812 18. Al-Badr W, and Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1555-60.
- 813 19. Kalantar-Zadeh K, and Kovesdy CP. Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in
814 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1529-39.
- 815 20. Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, et al. The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast
816 growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:407-13.
- 817 21. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal
818 outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:810-9.
- 819 22. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the
820 United States. *Kidney Int* 2009;76:977-83.
- 821 23. Hamano T, Fujii N, Matsui I, et al. Guideline-practice gap in the management of predialysis chronic kidney
822 disease mineral bone disorder in Japan. *Ther Apher Dial* 2011;15 Suppl 1:2-8.
- 823 24. Gravesen E, Hofman-Bang J, Lewin E, et al. Ergocalciferol treatment and aspects of mineral homeostasis in
824 patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:107-16.
- 825 25. Kendrick J, Andrews E, You Z, et al. Cholecalciferol, calcitriol, and vascular function in CKD: A randomized,
826 double-blind trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1438-46.
- 827 26. Franchi M, Gunnarsson J, Gonzales-Parra E, et al. Paricalcitol and extended-release calcifediol for treatment of

- 828 secondary hyperparathyroidism in non-dialysis chronic kidney disease: Results from a network meta-analysis. J
829 Clin Endocrinol Metab 2023;108:e1424-e32.
- 830 27. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with
831 chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005;16:520-8.
- 832 28. Pasch A, Farese S, Graber S, et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum.
833 J Am Soc Nephrol 2012;23:1744-52.
- 834 29. Kuro OM. Calcium phosphate microcrystallopathy as a paradigm of chronic kidney disease progression. Curr
835 Opin Nephrol Hypertens 2023;32:344-51.
- 836 30. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the
837 treatment of patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:519-30.
- 838 31. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, et al. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney
839 disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2018;9:235-
840 45.
- 841 32. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the
842 Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997;52:778-91.
- 843 33. サルコペニア・フレイルを合併した CKD の食事療法検討 WG. サルコペニア・フレイルを合併した保存期
844 CKD の食事療法の提言. 日腎会誌 2019;61:525-56.
- 845 34. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, et al. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis
846 patients. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:620-9.
- 847 35. 慢性腎臓病に対する食事療法機銃作成委員会. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 日腎会誌
848 2014;56:553-99.
- 849 36. 永野伸郎, 伊藤恭子, 本多雅代ら. リン吸着薬に医薬品添加剤として含まれるマグネシウムが透析患者の血清
850 マグネシウム値に影響する可能性. 透析会誌 2016;49:571-80.
- 851 37. Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on
852 calcium carbonate or sevelamer. Kidney Int 2007;72:1255-61.
- 853 38. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. J Am Soc Nephrol
854 2012;23:1407-15.
- 855 39. Kovesdy CP, Lu JL, Wall BM, et al. Changes with lanthanum carbonate, calcium acetate, and phosphorus
856 restriction in CKD: A randomized controlled trial. Kidney Int Rep 2018;3:897-904.
- 857 40. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in
858 stage 3-4 chronic kidney disease. Kidney Int 2013;83:959-66.
- 859 41. Di Iorio B, Bellasi A, and Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a
860 randomized study. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:487-93.
- 861 42. 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 慢性腎臓病患者に
862 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.
- 863 43. Block GA, Block MS, Smits G, et al. A pilot randomized trial of ferric citrate coordination complex for the
864 treatment of advanced CKD. J Am Soc Nephrol 2019;30:1495-504.
- 865 44. Spiegel DM, and Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease

- 866 on low- and high-calcium diets. *Kidney Int* 2012;81:1116-22.
- 867 45. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in
868 Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
- 869 46. Evenepoel P, Jorgensen HS, Bover J, et al. Recommended calcium intake in adults and children with chronic
870 kidney disease - a European consensus statement. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:341-366.
- 871 47. Satirapoj B, Prapakorn J, Punpanich D, et al. The effect of once renal on minerals and electrolytes in predialysis
872 patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:81-6.
- 873 48. Kim SM, Kim MH, Ryu DR, et al. The dietary intake of chronic kidney disease according to stages: Findings
874 from the Korean National Health and Nutritional Examination Survey. *PLoS One* 2021;16:e0260242.
- 875 49. Huang MC, Hung SC, Tai TH, et al. Using a short food frequency questionnaire to evaluate macronutrients,
876 fiber, phosphorus, potassium, and calcium in adults with stages 3-5 chronic kidney disease. *Int J Environ Res
877 Public Health* 2022;19:11998.
- 878 50. Jensen AC, Polcwiartek C, Sogaard P, et al. The Association between serum calcium levels and short-term
879 mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2019;132:200-8 e1.
- 880 51. Liu F, Zhang H, Li Y, and Lu X. Hypocalcaemia predicts 12-month re-hospitalization in heart failure. *Eur J Clin
881 Invest* 2020:e13261.
- 882 52. Su W, Zhu JG, Zhao XQ, et al. Altered serum calcium homeostasis independently predicts mortality in patients
883 with acute coronary syndrome: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open* 2021;11:e049957.
- 884 53. Gromadzinski L, Januszko-Giergielewicz B, and Pruszczyk P. Hypocalcemia is related to left ventricular
885 diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *J Cardiol* 2014;63:198-204.
- 886 54. Payne RB, Little AJ, Williams RB, and Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal
887 serum proteins. *Br Med J* 1973;4:643-6.
- 888 55. Yamaguchi S, Hamano T, Doi Y, et al. Hidden hypocalcemia as a risk factor for cardiovascular events and all-
889 cause mortality among patients undergoing incident hemodialysis. *Sci Rep* 2020;10:4418.
- 890 56. Maeda Y, and Shiigai T. [Blood ionized calcium fraction in various serum albumin levels surveyed in non-dialysis
891 patients]. *日腎会誌* 2005;47:821-7.
- 892 57. Dave V, Chiang CY, Booth J, et al. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage
893 4-5. *Am J Nephro.* 2015;41:129-37.
- 894 58. Cowan A, Jeyakumar N, McArthur E, et al. Hypocalcemia risk of denosumab across the spectrum of kidney
895 disease: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2023;38:650-8.
- 896 59. Cejka D. Cardiovascular safety of anti-sclerostin therapy in chronic kidney disease. *Metabolites* 2021;11:770.
- 897 60. Nitta K, Yajima A, and Tsuchiya K. Management of osteoporosis in chronic kidney disease. *Intern Med*
898 2017;56:3271-6.
- 899 61. Seethapathy H, Rusibamayila N, Chute DF, et al. Hyponatremia and other electrolyte abnormalities in patients
900 receiving immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2241-7.
- 901 62. Piranavan P, Li Y, Brown E, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypoparathyroidism associated with
902 calcium-sensing receptor-activating autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:550-6.
- 903 63. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008;35:215-37, v-vi.

- 904 64. Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, et al. Management of refeeding syndrome in medical inpatients. *J Clin Med*
905 2019;8:2202.
- 906 65. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, et al. An overview of diagnosis and management of drug-induced
907 hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect* 2021;9:e00829.
- 908 66. Oka T, Hamano T, Sakaguchi Y, et al. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to
909 hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*
910 2019;34:1154-62.
- 911 67. Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, et al. A randomized trial of magnesium oxide and oral carbon adsorbent for
912 coronary artery calcification in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1073-85.
- 913 68. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. The effect of magnesium supplementation on vascular calcification
914 in CKD: A randomized clinical trial (MAGiCAL-CKD). *J Am Soc Nephrol* 2023;34:886-94.
- 915 69. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, et al. Causes and Differential Diagnosis of Hypocalcemia--Recommendation
916 Proposed by Expert Panel Supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. *Endocr J* 2008;55:787-
917 94.
- 918 70. Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham M, et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease
919 stage 2-4 patients. *BMC Nephrol* 2013;14:14.
- 920 71. Tabibzadeh N, Karaboyas A, Robinson BM, et al. The risk of medically uncontrolled secondary
921 hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation. *Nephrol Dial*
922 *Transplant* 2021;36:160-9.
- 923 72. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not
924 requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD008175.
- 925

926 第3章 血液透析患者における P, Ca の管理

927

928 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？

929

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

931 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：B】

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

936 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

937 **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。

938 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

939 **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。

940 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

941 **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
942 する。

943 【推奨の強さ：なし】

944 **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
945 投与を提案する。ただし, 低 Ca 血症の場合は除外する。

946 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

947

948

949 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？

950

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

953 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

954 **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
955 投与を提案する。

956 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

957

958

959 3.3 透析患者の P, Ca 管理 (9 分割図)

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

961 **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

962 考慮に入れる。

963

964 3.4 透析患者の高 P 血症に対するアプローチ

965 **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
966 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
967 整する。

968 **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。

969

970 3.5 透析患者の高 Ca 血症に対するアプローチ

971 **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
972 認する。

973 **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。

974 **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
975 索する。

976

977 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

978 **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
979 状、血清 Ca 値、pH、鉄動態、ポリファーマシーの問題、併用薬剤なども
980 考慮に入れて選択する。

981

982

983

984 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？

985
986
987
988
989

Statement 3.1.1 高 P 血症を是正することを提案する。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B】

合意率：100% (16 / 16)

990 <解説>

991 2017年に改訂された KDIGO の CKD-MBD ガイドライン (KDIGO2017) (1)では、「CKD ス
992 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
993 い【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】」とした、その根拠として、多くの観察研究が高 P 血
994 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
995 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
996 【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】とされた。DOPPS(4)、ArMORR(5)、COSMOS(6)な
997 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
998 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
999 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。

1000 この clinical question に関して後述の検索式 (付録を参照) で調べた結果、P 低下薬に関するラン
1001 ダム化比較対照試験 (RCT) が 167 編、透析効率に関して 14 編、食事療法と教育に関して 40
1002 編が抽出された。透析効率、食事療法、教育に関して抽出された RCT はいずれも P を低下させ
1003 る診療行為に関する報告であり、実際に‘P 値が低下する’ことで生命予後が改善するかを明らかに
1004 したものではなかった。P 低下薬に関しても、プラセボを対照薬に設定して生命予後を評価項目
1005 とした RCT は 1 編(7)のみで、P を低下させること自体が直接的な生命予後の改善につながるか
1006 を検証することは困難であった。この状況の中、わが国から 2×2 の要因デザイン (factorial design)
1007 という手法を用いて P 管理目標の違い (厳格治療群:3.5～4.5 mg/dL, 標準治療群:5.0～6.0 mg/dL)
1008 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
1009 ア (CACS) の進行に及ぼす影響について介入試験が施行された (EPISODE) (8)。その結果、主
1010 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
1011 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
1012 範囲: -1.0, 23.9], 21.8 [10.0, 36.1], P=0.006)。この報告は CACS というサロゲートマーカーを
1013 見た検討であるものの、‘P 値を低下させること’が有意義であることを示した初めての RCT であ
1014 り、これを受けてわが国のガイドラインでは推奨の強さ/エビデンスレベルの確実性を【推奨の強
1015 さ：2，エビデンスの強さ：B】と設定した。

1016 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
1017 清 P 値が 3.6～5.2 mg/dL の層でもっとも死亡リスクが低く、それより高くても低くても予後が
1018 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
1019 ースラインの P 値が 5.2 mg/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
1020 下につながるが、ベースラインが 3.6～5.2 mg/dL の場合は血清 P 値が低下すると逆に死亡リス
1021 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

1022 傾向は保存期 CKD においてもみられる。血清 P 値が 4.2 mg/dL 程度の CKD ステージ G3a~G4
1023 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
1024 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
1025 細胞増殖因子 23) は低下せず、血管石灰化はむしろプラセボ群より進展した(9)。これらの報告を
1026 受けて、KDIGO2017(1)では 2009 年の CKD-MBD ガイドライン (KDIGO2009) (10)「血清 P
1027 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」
1028 という表現に変更した。しかしその後報告された RCT である EPISODE 研究の結果(7)から、
1029 CACS というサロゲートマーカーがエンドポイントであるものの、より厳格な P 管理が好ましい
1030 ことが示唆される。この点に関しては米 DaVita およびユタ大学関連の 120 透析施設、4,400 名の
1031 施設血液透析患者を対象とした HiLo 研究(11)と、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、
1032 英国の施設の 3,600 名の施設血液透析または腹膜透析患者を対象とした PHOSPHATE 研究(12)
1033 が進行中である。前者の試験デザインはオープンラベルの多施設クラスター RCT であり、高 P 管
1034 理目標 (P 値 \geq 6.5 mg/dL) と低 P 管理目標 (<5.5 mg/dL) に群分けし、主要アウトカムは全死亡
1035 および全入院の複合エンドポイントとしている。後者はオープンラベルの RCT であり、高 P 管
1036 理目標 (P 値 6.2~7.7 mg/dL) と低 P 管理目標 (\leq 4.6 mg/dL) に群分けし、主要アウトカムは心
1037 血管イベントとしている。これらの結果によりさらなるエビデンスが得られることが予想される。

1038
1039
1040 **Statement 3.1.2** 血清 P 値は、3.5 mg/dL 以上、5.5 mg/dL 未満を管理目標にすることを提案
1041 する。ただし、栄養状態が悪い高齢患者においてはこの限りではない。原疾
1042 患が糖尿病、あるいは動脈硬化性疾患の既往がある場合には、目標値上限を下
1043 げることを提案する。

1044 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

1045 合意率：94% (15 / 16)

1046
1047 <解説>

1048 P 管理目標値に関して後述の検索式 (付録を参照) を用いて RCT4 編を抽出した。このうち生
1049 命予後に関する RCT は 1 編(13)、冠動脈石灰化に関するものが 1 編(8)であった。いずれも P 管
1050 理目標値について普遍的な結果を得るには十分ではないと考えられ、前回ガイドラインと同様に、
1051 わが国の大規模観察研究から得られた結果を採用することになった。前回 2012 年ガイドライン
1052 の解析では 2006 年末~2009 年末の 3 年間のデータを用いた(14)が、今回はシナカルセトが上市
1053 された後の 2009 年末~2018 年末の 9 年間のデータを用い、前回同様ベースライン(B)モデル、
1054 時間依存(TD)モデル、時間平均(TA)モデルの 3 つの統計モデルで検討された(15)。対象となっ
1055 たのは 2009 年末時点の血液透析もしくは血液透析濾過患者 180,136 人で、観察期間の中央値は 98
1056 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 モデル、TD モデルにおい
1057 て J 字状、短期的な変動の影響を低減させた TA モデルにおいては直線状の関係であった。対象
1058 を 10 分位に分けて総死亡リスクをみたところ、B/TD/TA モデルにおいてそれぞれ P 値 \geq 6.3
1059 mg/dL, \geq 5.8 mg/dL, \geq 4.7 mg/dL でリスクの上昇を認め、心血管死亡は \geq 6.3 mg/dL, \geq 5.8 mg/dL,

1060 ≥ 5.1 mg/dL でリスクの上昇を認めた (ハザード比 >1.15). P 値 <3.5 mg/dL ではいずれもリスク
1061 の上昇を認めなかった. COSMOS の手法(6)を参考に, ベースラインからの血清 P 値の変化と生
1062 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 以上の場合は P 値低下により
1063 生命予後が改善したが, 3.5 mg/dL 未満の場合は増悪することが示された. 以上の結果を総合し
1064 て, また前述の EPISODE 研究(8)の結果も重要視して, 今回のガイドライン改定では血清 P 値の
1065 管理目標値を 3.5 mg/dL 以上, 5.5 mg/dL 未満とした. 観察研究から得られた結果であるものの
1066 本邦独自のデータを用いた解析であることを加味して, 推奨の強さ/エビデンスレベルの確実性は
1067 【推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: C】と設定した.

1068 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,
1069 “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
1070 解析の中で, Number needed to be exposed (NNE) 法を用い, P 値が 6.0 mg/dL の人が, 3.5~
1071 5.0 mg/dL, 5.0~5.5 mg/dL, 5.5~6.0 mg/dL に低下したと仮定して, 総死亡や心血管死亡のイ
1072 ベントを 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 (心筋梗塞, 脳梗塞,
1073 四肢切断) の既往がある, または原疾患が糖尿病である人では, ない人と比べてより少ない必要
1074 人数でイベントを 1 減らすことがで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
1075 がある, または原疾患に糖尿病がある場合, 厳格な P 管理が好ましいことが示唆された. また,
1076 Alb 値で五分位に分けた解析では, Alb 値が最も低いところでは P 値と死亡との関連が消失した
1077 ため, 栄養状態が悪いと P と生命予後との関連が弱くなる可能性が示唆された. 年齢で分けた解
1078 析では, Alb 値で層別化すると, Alb 値が保たれている群では高齢であっても若年者と同様の P 値
1079 と死亡との関連を認め, 一方 Alb 値が低い群では, 高齢者において P 値を低下させることによる
1080 利益を認めなかった. そのため, 年齢ごとの P と死亡との関連についても栄養状態が重要である
1081 と思われた. これらの結果は栄養状態 (Alb 値) や年齢層別での P と予後との相関を示したもの
1082 であるが, 以前には Wakasugi ら(16)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
1083 弱くなる可能性が指摘されており, 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.

1084
1085
1086 **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.

1087 【推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: D】

1088 合意率: 94% (15 / 16)

1089
1090 <解説>

1091 高 P 血症を是正する手段として, まず適切な透析量を確保することが重要である. 透析量に関
1092 して後述の検索式 (付録を参照) を用いて RCT を 10 編抽出した. 生命予後を主要アウトカムに
1093 した報告は Rocco らが行った夜間頻回透析と通常の透析を比較した The Frequent Hemodialysis
1094 Network (FHN) Nocturnal Trial(17)の 1 編のみで, 他の 9 編については, 透析時間(18)や血液透
1095 析濾過(19, 20), 頻回透析(21), 夜間透析(22, 23)が P 低下に寄与するという報告であった. わが
1096 国の保険診療の事情を考慮すると, 施設透析における頻回透析や夜間透析は施行できる施設に限
1097 られており, 高 P 血症の改善のための透析時間延長や血液透析濾過については考慮してよいと考

1098 えられる。透析時間については、200人の血液透析患者を透析時間延長群（週24時間以上）およ
1099 び標準群（おもに12～15時間、最大18時間）に振り分け12ヶ月間観察したRCTにおいて、前
1100 者で有意にP値が低下することが示された（群間差 -0.78 mg/dL, P<0.001）(24)。またこの試
1101 験の事後解析では、透析時間延長群で、P吸着薬の投与量が有意に少ないことも示された(18)。
1102 血液透析濾過に関しては、血液透析と比較した493人のRCTで、6ヶ月の観察期間で有意に血清
1103 P値が低くなることが示された（群間差 0.36 mg/dL, P=0.02）(19)。
1104 何をもって“適切な透析量”というかはやや曖昧な部分はあるが、透析量に影響するさまざまな
1105 要因（透析時間、透析回数、血液透析濾過など）がP低下に寄与するというRCTが複数報告され
1106 ていることを勘案し、推奨の強さ/エビデンスレベルの確実性は【推奨の強さ：2、エビデンスの
1107 強さ：D】と設定した。

1110 **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。

1111 【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

1112 合意率：88%（14/16）

1114 <解説>

1115 この問題に関して、KDIGO2017では2報のRCTが採用され(25, 26)、P制限の食事指導は血
1116 清P値を下げるものの、生命予後に関する検討がないことから推奨度を【推奨の強さ：2、エビ
1117 デンスの強さ：D】と設定している。今回のCKD-MBDガイドラインにおける検討では、食事
1118 療法に関して後述の検索式（付録を参照）を用いてRCT29編を抽出したが、生命予後を主要ア
1119 ウトカムに設定した報告はなく、ほとんどが血清P値の変化をアウトカムとした報告であった。
1120 このためメタ解析は新たに行わず、2020年に報告されシステマティック・レビューおよびメタ
1121 解析の報告を採用した(27)。この検討では2000年～2019年に施行された12の介入試験（うち
1122 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値が低下することが確認され、
1123 うち有意差が出たのは8報であった。しかし問題点として研究間のランダム化の問題、プロト
1124 ー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、エビデンスとしては質が低いと
1125 筆者は結論づけている。以上の結果からメタ解析、システマティック・レビューであるものの問
1126 題点があること、生命予後を勘案した解析でないこと、またこの報告では食事療法の中止により
1127 P低下効果は持続しないことも加味して、推奨度の強さ/エビデンスの確実性を【推奨の強さ：
1128 2、エビデンスの強さ：C】と設定した。

1129 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
1130 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、
1131 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
1132 能性が指摘されている(28)。J-DOPPSによる検討(29)においても、低栄養状態ではPと生命予後
1133 の相関が希薄になることや米DaVitaにおける検討(30)でもタンパク質摂取が多くて血清P値が低
1134 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
1135 る。

1136 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
1137 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%
1138 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
1139 20~50%と比較的低いとされている(31)。その理由として、植物性 P であるフィチン酸を分解す
1140 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(32)。一方で、無機 P は吸
1141 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
1142 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(33, 34)。P 栄養
1143 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(35)によっ
1144 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
1145 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)
1146 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
1147 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
1148 (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
1149 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
1150 の摂取源である(36)。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
1151 い。

1152 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
1153 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
1154 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
1155 因子で補正された後でも、食事中的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
1156 が示された(37)。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
1157 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
1158 品標準成分表(38)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
1159 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
1160 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
1161 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
1162 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
1163 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。

1164

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	バルメザンチーズ 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

表3.1 食品中のP/タンパク質比

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

【推奨の強さ：なし】
合意率：100% (15 / 15)

<解説>

透析患者に P 低下薬を投与する際、その特性を理解した上で、患者背景に合わせて適切な P 低下薬を選択することが重要である。その際、蓄積されたエビデンス、特にメタ解析の結果は非常に参考になる。2024 年 3 月時点において、P 低下薬に関する複数のネットワークメタ解析 (network meta-analysis: NMA) が発表されている(39-41)。なかでも Palmer ら(39)の解析は総死亡や血管石灰化も解析対象にしているため非常に有用であり、現状ではこの主解析結果に基づいて P 低下薬を選択することは妥当であると考えられる。

Palmer ら(39)は P 低下薬に関する CKD 患者を対象にした 77 の RCT(合計 12,562 名)を基に NMA を実施した。解析対象のうち、66 の RCT(合計 11,009 名)が維持透析患者を対象にしたものであった。本解析では、総死亡を主要評価項目とし、副次評価項目として心血管死亡、心血管イベント(心筋梗塞と脳卒中)、冠動脈石灰化、消化器症状(悪心、腹痛、下痢、便秘)、血清 Ca 値と血清 P 値を解析対象とした。対象とされた 8 種類の P 低下薬には本邦で P 低下薬としては未発売のコレスチラミン、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能な P 低下薬を含む、Ca 含有 P 低下薬(炭酸 Ca あるいは酢酸 Ca)、セベラマー(炭酸セベラマー(本邦未承認)あるいは塩酸セベラマー)、ビキサロマー、炭酸ランタン、鉄含有 P 低下薬(クエン酸第二鉄とスクロオキシ水酸化鉄)に限定して記載する。尚、本邦で処方できるテナパノルは Palmer らの NMA には対象薬として含まれていない。そして、Palmer らが行った NMA においては、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

1192 設定している場合がほとんどであり(8, 42), P 低下薬とプラセボとの比較は間接比較の結果に基
1193 づくことを承知されたい

1194 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
1195 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
1196 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
1197 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
1198 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
1199 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
1200 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
1201 スク低減効果”を裏付ける結果と言えよう(4, 5, 43).

1202 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
1203 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
1204 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
1205 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,
1206 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
1207 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.

1208 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,
1209 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
1210 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
1211 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
1212 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
1213 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
1214 析対象となった RCT の多くが海外で実施されたたっており, 特に消化器症状については, 解析結果
1215 を日本人に直接外挿できない可能性があることなど, 留意すべき点があることも記憶されたい.

1216 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
1217 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
1218 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
1219 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
1220 なかったため, Minds の推奨の作成方法なども総合的に勘案して, P 低下薬の使用に関する推奨
1221 の強さは設定できず, ”推奨の強さ: なし”と設定した. 詳細な P 低下薬の選択については,
1222 「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.

1223

1224

1225 **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
1226 投与を提案する. ただし, 低 Ca 血症の場合は除外する.

1227 **【推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: C】**

1228 **合意率: 93% (14 / 15)**

1229

1230 <解説>

1231 二次性副甲状腺機能亢進症がある場合、カルシミメティクスを投与すると血清 Ca、P 値が低下
1232 することが知られている。この点に関して今回のガイドライン改定では、新たにシステマティッ
1233 ク・レビューおよびメタ解析を行った(44)。システマティック・レビューの手順としてまずワー
1234 キンググループ内で検索式を吟味、作成し、‘血液透析患者のカルシミメティクスに関する RCT の
1235 うち、プラセボ対照の論文に限定する’、‘アウトカムは血清 Ca 値、P 値の変化’、‘治療介入期間に
1236 ついては制限を設けない’を条件として検索を行った。文献検索には、PubMed, Ovid MEDLINE,
1237 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)の医療データベースを用いた。2名の
1238 システマティック・レビュー委員が独立して評価し、一次、二次スクリーニングを経て最終的に
1239 21 論文を採用した。その結果、カルシミメティクス群の血清 P 値はプラセボ群と比較して 0.36
1240 mg/dL [95%CI : 0.35~0.37]低下することが示された。しかし問題点として、I²検定が 88%と高
1241 く、異質性が高いことがあげられた。二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高 P 血症に対してカルシ
1242 ミメティクスの投与は有効であることが示唆されるが、メタ解析で異質性が高い点や生命予後
1243 を勘案した解析でないことも含めて、推奨度の強さ/エビデンスの確実性は【推奨の強さ：2、エビ
1244 デンスの強さ：C】と設定した。

1245

1246

1247 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？

1248

1249 **Statement 3.2.1** 血清補正 Ca 値は、8.4 mg/dL 以上、9.5 mg/dL 未満を管理目標にすることを
1250 提案する。

1251 【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：C】

1252 合意率：100% (16 / 16)

1253

1254 <解説>

1255 血清補正 Ca 値の管理目標値について、後述の検索式（付録を参照）を用いて網羅的に検索した
1256 が EPISODE 研究のように管理目標値をランダム化した RCT は抽出されなかった。したがって
1257 P と同様わが国の JSDT 統計調査データを用いた再解析が行われた（対象および方法は CQ1 を参
1258 照）(15)。P における検討と同様に 180,136 人の血液透析もしくは血液透析濾過患者を対象とし、
1259 そのうちシナカルセット投与患者は 22,853 人含まれた。まず全体コホートにおいて血清補正 Ca 値
1260 と生命予後を見た 3 次スプライン解析では、TD モデルにおいて U 字状、TA モデルにて直線状
1261 の関係であった。低 Ca 血症は、短期的な変動の影響を受けにくい TA モデルで死亡リスクの上昇
1262 を認めず、TD モデルのみでリスクの上昇を認め、短期的な Ca 値低下が死亡リスクの上昇と関連
1263 する可能性が示唆された。

1264 対象を 10 分位に分けた検討では、TD/TA モデルにおいていずれも血清補正 Ca 値 \geq 9.9 mg/dL
1265 で総死亡リスクの上昇、 \geq 9.5 mg/dL で心血管死亡リスクの上昇を認めた（ハザード比 $>$ 1.15）。Ca
1266 値 $<$ 8.4 mg/dL ではいずれのモデルも総死亡リスクの上昇を認めなかったが、心血管死亡リスク
1267 に関しては $<$ 8.4 mg/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

1268 検討では、B/TD/TA モデルにおいてそれぞれ Ca 値 \geq 10.3 mg/dL, 9.9 mg/dL, 9.7 mg/dL で死
1269 亡リスクが上昇するとともに、B/TD モデルにおいては Ca 値 $<$ 8.4 mg/dL でリスクの上昇を認め
1270 た。ベースラインからの 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 9.5 mg/dL
1271 以上の場合 Ca 値低下により生命予後が改善したが、8.4 mg/dL 未満の場合は Ca 値低下による
1272 予後の増悪は明らかではなかった。

1273 Ca 管理目標値に関して、KDIGO2009 で‘血清 Ca 値を正常範囲に保つことを提案する【推奨の
1274 強さ：2，エビデンスの強さ：D】’という表現から、KDIGO2017 では‘高 Ca 血症を避けることを
1275 提案する【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】’に変更した(1,9)。すなわち Ca 下限目標値に
1276 ついては事実上撤廃したことになるが、その理由として成人の不適切な Ca 負荷を避けることが
1277 重要で、軽度または無症候性の低 Ca 血症は容認できるためとしている。この点に関して前述の
1278 JSDT 統計調査の解析結果では、低 Ca 血症 ($<$ 8.4 mg/dL) について、B モデル、TA モデルでは
1279 心血管死亡リスクは上昇しないものの、比較的短期を予測する TD モデルでリスク上昇を認めた
1280 ことを報告した(15)。このリスク上昇は、全体コホートおよびシナカルセット投与患者群のいずれ
1281 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、短期的な Ca 値低下は透析患
1282 者の心血管関連死亡のリスクになることが示唆された。したがって今回のわが国のガイドライン
1283 改定にておいて Ca 下限値は撤廃せず、また上限値については上記の結果から引き下げることと
1284 し、血清補正 Ca 値の管理目標値を 8.4 mg/dL 以上、9.5 mg/dL 未満とした。また推奨の強さ/エ
1285 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析であることを加味し【推
1286 奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】と設定した。

1287

1288

1289 **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
1290 投与を提案する。

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

合意率：100% (15 / 15)

1291

1292

1293

1294 <解説>

1295 前述 (Statement 3.1.6 を参照) したカルシミメティクスが血清 Ca, P 値の変化に及ぼす影響を
1296 検討したシステマティック・レビューおよびメタ解析(44)において、プラセボ群との比較でカル
1297 シミメティクス群の血清補正 Ca 値は 0.76 mg/dL [95%CI:0.63~0.89]低下することが示された。
1298 ここでも問題点として、 I^2 検定が 85%と高く、異質性が高いことが示唆された。二次性副甲状腺
1299 機能亢進症に伴う高 Ca 血症に対してカルシミメティクスの投与は有効であることが示されたが、
1300 メタ解析において異質性が高い点や生命予後を勘案した解析でないことも含めて、P の場合と同
1301 様、推奨度の強さ/エビデンスの確実性は【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】と設定した。

1302

1303

1304

1305

1306 3.3 透析患者の P, Ca 管理 (9 分割図)

1307 Practice Point 3.3.1 原則として, P, Ca 管理を PTH 管理より優先する.

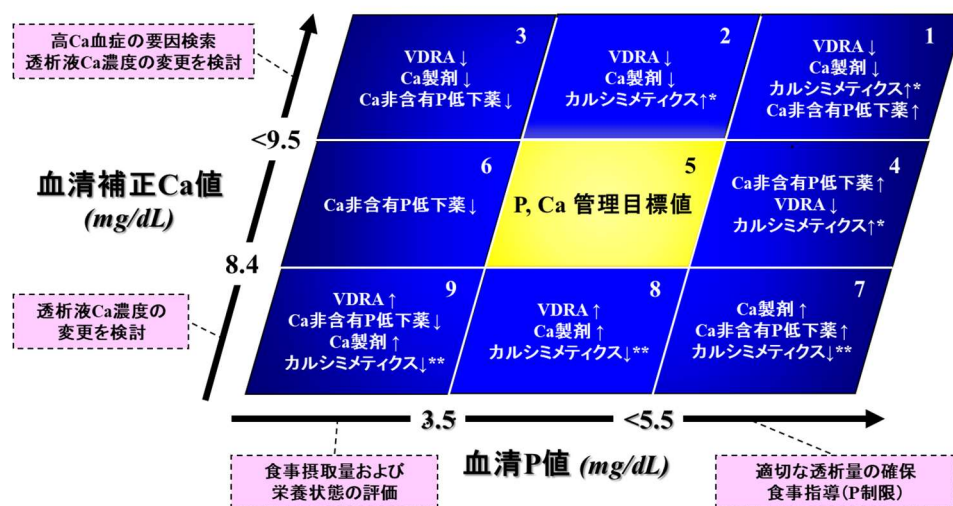
1308 Practice Point 3.3.2 ただし PTH を適正に管理することで, P, Ca が管理しやすくなることも
1309 考慮に入れる.

1310 <解説>

1311 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
1312 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定では P と Ca の間に優劣をつけな
1313 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
1314 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
1315 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, 生命予後を勘案
1316 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
1317 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
1318 く管理することで, P, Ca 管理が良好になる傾向が示されている(14)ことから, Practice Point
1319 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
1320 る”ことも提案する.

1321 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
1322 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).
1323 新たな Ca 管理上限値 9.5 mg/dL を超える場合には, 医原性の高 Ca 血症を避けるために, ビタ
1324 ミン D 受容体作動薬 (VDRA) および Ca 製剤 (この場合, 沈降炭酸 Ca, 乳酸 Ca, グルコン酸
1325 Ca, 酢酸 Ca, リンゴ酸 Ca, L-アスパラギン酸 Ca, 塩化 Ca, リン酸水素 Ca などすべて含む) の
1326 減量もしくは中止を提案する. 各 P/Ca 分画 (segment) における薬剤の調整については, 以下の
1327 表 3.2 を参考にする.

1328



1329

1330 図 3.1 P, Ca 管理 (9 分割図)

1331 「↑」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 値が低値の場合に考慮する. P:

1332 リン, Ca: カルシウム, VDRA: ビタミン D 受容体作動薬, Ca 製剤: 沈降炭酸 Ca, 乳酸 Ca, グルコン酸 Ca, 酢酸 Ca, リン

1333 ゴ酸 Ca, L-アスパラギン酸 Ca, 塩化 Ca, リン酸水素 Ca を含む.

1334
1335

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 PTHが高値であれば、カルシメテイクスの開始/増量
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慮する) 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慮する) PTHが低値であれば、カルシメテイクスの減量/中止

1336
1337

表 3.2 各 P/Ca 分画 (segment) における薬剤調整法

1338

1339 <実際の活用例 (症例 1) >

1340 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
1341 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
1342 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
1343 7.8/5.1/221 と低 Ca 血症を呈した。

1344 →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
1345 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
1346 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
1347 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)

1348 →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。

1349 <実際の活用例 (症例 2) >

1350 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
1351 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
1352 増量したところ、9.7/5.5/171 となった。

1353 →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
1354 非含有 P 低下薬への切り替え、④ (PTH は余裕あるため) カルシメテイクスの開始を検討す
1355 るが挙げられる。

1356 →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
1357 かの選択になるが本症例では④を採用し、カルシメテイクスを開始することにより、
1358 8.9/4.9/119 と良好な経過を得た。

1359 <実際の活用例（症例 3）>

1360 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
1361 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
1362 徐々に Ca、P が上昇傾向を示した。

1363 →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
1364 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。

1365 →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
1366 は低下し良好な経過を得た。

1367

1368

1369 3.4 透析患者の高 P 血症に対するアプローチ

1370 **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
1371 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
1372 整する。

1373 **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。

1374 <解説>

1375 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
1376 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、
1377 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
1378 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
1379 度の鈍化やリバウンド現象がみられると考えられる(45)。透析による P 除去量を増やす方法とし
1380 て、透析時間を長くすることや血液透析濾過、頻回透析などが有効である（**3.1 血液透析患者の**
1381 **血清 P 値はどのように管理すべきか？**の項を参照）。また 2008 年末のわが国の慢性透析療法
1382 の現況(46)によると、横断的検討であるが、透析血流量（Qb）260 mL/分以上で P 値が低下す
1383 る傾向がみられ、Qb 増量も P 除去を増やす一つの方法として考慮する。次に適切な P 制限がな
1384 されているかを確認する（**Statement 3.1.4** を参照）。食品添加物や一部の清涼飲料水、P/タンパ
1385 ク質比が高い食品（乳製品など）の摂取に注意が必要である。これらを管理した上で高 P 血症が
1386 持続する場合は、単に P 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
1387 なることに留意する。

1388

- ① 適切な透析量を確保
- ② 適切なリン制限（食品添加物、一部の清涼飲料水、リン/たんぱく質比が高い食品に注意する）



薬物療法による管理

(* リン低下薬の選択については、Practice point「リン低下薬の選択に関するアプローチ」を参照する)

補正カルシウム値が高い場合	補正カルシウム値が正常の場合	補正カルシウム値が低い場合
<ul style="list-style-type: none"> ・ 活性型ビタミンDを投与している場合は、中止/減量を考慮する。 ・ カルシウム製剤を投与している場合は、中止/減量を考慮する。 ・ 二次性副甲状腺機能亢進症を呈する場合は、カルシミメティクスの開始/増量を考慮する。 ・ カルシウム非含有リン低下薬の開始/増量を考慮する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ カルシウム非含有リン低下薬の開始/増量を考慮する。 ・ リンが著明に高い場合は、VDRAの中止/減量を考慮する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ カルシウム製剤、特に沈降炭酸カルシウムの開始/増量を考慮する。 ・ カルシウム非含有リン低下薬の開始/増量を考慮する。

1389

1390

図 3.2 透析患者の高 P 血症に対するアプローチ

1391

1392

3.5 透析患者の高 Ca 血症に対するアプローチ

1394 **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。

1396 **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。

1397 **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。

1398

1399 <解説>

1400 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、

1401 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

1402 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

1403 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

1404 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

1405 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、

1406 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。

1408 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

1409 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

1410 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 管理に有効ることがあ

1411 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

1412 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。

1413 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

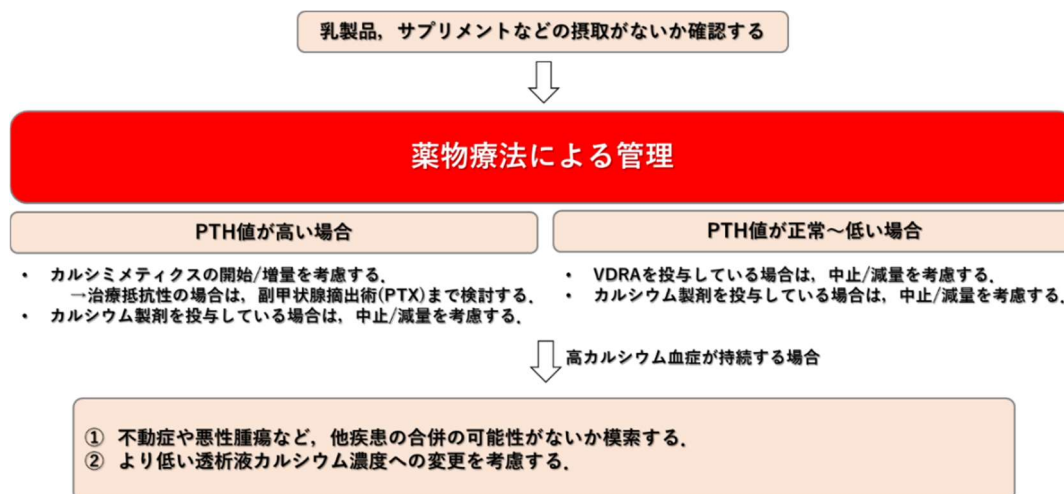
1414 にも影響する。このため、透析液 Ca 濃度は患者ごとに選択することが本来望ましい(1, 10)。わが

1415 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

1416 患者の血清 Ca 値管理に関係する。わが国の慢性透析療法の現況によれば、2.5 mEq/L 以上、3.0
 1417 mEq/L 以下の透析液 Ca 濃度で治療されている患者が透析患者全体の約 95%を占めている(47)。
 1418 国内外の観察研究によって、2.5 mEq/L 未満の透析液および 3.0 mEq/L を超える透析液 Ca 濃度
 1419 を使用すると死亡リスクが高いことが示されている(48-53)。他方、2.5~3.0 mEq/L の範囲内の
 1420 透析液 Ca 濃度の比較では死亡などのハードアウトカムについては差がないという観察研究結果
 1421 が多いが(52,53)、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
 1422 急性心筋梗塞が多かったという報告もある(54)。RCT の中には、低い Ca 濃度の透析液は血管石
 1423 灰化の進展を抑制し、また総死亡リスクも低値であったという結果も報告されいてる(55,56)。こ
 1424 のような状況を受け、KDIGO2009 および 2017 は 2.5~3.0 mEq/L の透析液 Ca 濃度を推奨して
 1425 いる(1, 10)。

1426 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
 1427 タ解析、システマティック・レビューを行った(57)。高い Ca 濃度(3.0 mEq/L 以上)の透析液と比
 1428 較した場合、低い Ca 濃度(2.5 mEq/L 以上 3.0 mEq/L 未満)の透析液は、総死亡および心血管死
 1429 亡の相対リスクが低い傾向、冠動脈石灰化スコアも低値の傾向にあったが、統計学的な有意差を
 1430 認めなかった。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
 1431 がより軽度であった。さらに、低い Ca 濃度の透析液の使用は、血清 Ca 値が有意に低く、血清
 1432 PTH 値は有意に高いことが示された。これらの結果は先行するメタ解析結果(58)とほぼ同様であ
 1433 った。今回のメタ解析結果の重要な背景として、採用されたほとんどの RCT が VDRA を PTH 管
 1434 理手段とし、カルシミメティクスを使用していない透析患者集団を対象にしていたことである。
 1435 したがって、カルシミメティクスが PTH 管理法として広く普及した現在のわが国の透析患者集
 1436 団には当てはまらない可能性があることには十分に留意すべきである。結論として、透析施設で
 1437 用いる透析液 Ca 濃度は、個々の患者の経口 Ca 摂取量、VDRA やカルシミメティクスの使用状
 1438 況、骨代謝回転など多くの要因によって決定され、血清 PTH 値の管理や骨代謝とも連動するた
 1439 め、自施設の維持透析患者の背景を考慮して 2.5~3.0 mEq/L の範囲内で選択するのが現時点で
 1440 は妥当であると考えられる。

1441



1442

1443

図 3.3 高 Ca 血症に対するアプローチ

1444

1445 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

1446 **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
1447 状、血清 Ca 値、pH、鉄動態、ポリファーマシーの問題、併用薬剤なども
1448 考慮に入れて選択する。

1449 <解説>

1450 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
1451 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
1452 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
1453 て、本 Practice Point を作成した (図 3.4)。

1454 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
1455 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
1456 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
1457 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
1458 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、
1459 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。

1460 1) 沈降炭酸 Ca

1461 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
1462 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
1463 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(47, 59)。

1464 Palmar ら(39)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、
1465 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
1466 された。2012 年に発刊されたわが国の CKD-MBD 診療ガイドライン(60)においては、Ca 含有 P
1467 吸着薬の使用量を 3 g/日未満に制限するように記載された。また、2009 年の KDIGO CKD-
1468 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 血症のリスクを勘案し
1469 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件の
1470 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, 10)。

1471 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
1472 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(42)。し
1473 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
1474 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
1475 おいては、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
1476 を認めなかった(61)。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
1477 ては、炭酸 Ca の使用量が 1.5~2.0 g/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
1478 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
1479 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
1480 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
1481 ることは妥当と考えられる(62, 63)。実際、プラセボと比べて沈降炭酸 Ca が生命予後を悪化さ

1482 せるという RCT は皆無である。ただし、先に紹介した LANDMARK 研究(42)は、そもそもの心
1483 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
1484 に想定したよりも少なかったこと、観察期間も平均 3.16 年と比較的短いこと、観察期間中の血
1485 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
1486 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
1487 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 LANDAMARK-SS 研究(61)も当初推
1488 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
1489 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
1490 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
1491 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(3 g/日)を
1492 考慮して慎重に投与するという姿勢が求められる。

1493 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
1494 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
1495 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(64)。また、高 Ca 透析液を使用
1496 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
1497 のが良い(57, 58)。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
1498 している患者には投与することが好ましく、薬剤コストの観点でも投与が好ましいとした。一
1499 方、便秘や腹部膨満感などの消化器症状を有する患者、胃酸分泌抑制薬を服用している患者にお
1500 いては注意して投与すべきとした。さらに、セベラマーとの比較では生命予後において劣る可能
1501 性があること、セベラマーや炭酸ランタンと比較した場合には冠動脈石灰化が進行しやすい可能
1502 性があることにも言及した。

1503 2) 塩酸セベラマー

1504 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
1505 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
1506 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
1507 多面的な効果を発揮することが報告されている(65)。特筆すべき点として、沈降炭酸 Ca との比
1508 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
1509 とが国内外の質の高い観察研究や RCT によって報告されている(66-69)。この結果は先行研究で
1510 ある Palmar らの NMA の解析結果に一致する(39)。

1511 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
1512 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(70,
1513 71)。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
1514 ベラマーを内服できた状況での海外の RCT の結果を外挿する際には注意が必要である。また 1
1515 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
1516 低下してしまうリスクがある点にも留意したい(72)。さらに、欧米で処方可能な炭酸セベラマー
1517 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
1518 スクがある点も考慮すべきである(73, 74)。過去の報告においても、塩酸セベラマーは沈降炭酸

1519 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(75-
1520 77).

1521 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
1522 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(78). Practice Point で
1523 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
1524 る患者, 総服用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
1525 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
1526 期待できることも記載した.

1527 3) ビキサロマー

1528 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
1529 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
1530 ビデンスが非常に少ない(79-81). 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
1531 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
1532 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
1533 あったことが報告されている(79-82). ビキサロマーは塩酸塩ではないため, 塩酸セベラマーと
1534 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(80). また, 1 錠あたりの P 吸着
1535 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
1536 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
1537 (83). 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
1538 数が多い患者では注意して投与すべきとした.

1539 4) 炭酸ランタン

1540 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
1541 降処方可能になった(84). 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
1542 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(85). セベラマーと同
1543 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
1544 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(86).
1545 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
1546 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
1547 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
1548 る(87). 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
1549 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
1550 認めなかった(61). 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
1551 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
1552 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.

1553 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
1554 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
1555 (88-90). 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
1556 骨折リスクの上昇については報告されていない(90-92). 胃酸分泌抑制薬を内服している患者で

1557 は、P 吸着効果が低下することにも留意すべきである(93)。以上より、Practice Point では、総
1558 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
1559 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
1560 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。

1561 5) クエン酸第二鉄

1562 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
1563 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(75)。消化管内で遊
1564 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てい
1565 る(94)。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
1566 の貧血改善効果がメタ解析でも報告されている(95)。また、P 負荷低減および鉄補充に付随する
1567 血清 FGF23 低下効果も報告されている(96)。

1568 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、定期的に血中
1569 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
1570 重要である。頻度の高い消化器症状は下痢である(75, 94, 95, 96)。他方、便秘を合併した患者に
1571 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
1572 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
1573 RCT において示されている(97)。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
1574 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
1575 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
1576 とが示された(98)。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
1577 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
1578 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(99)。このため、HIF-PH 阻害薬
1579 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
1580 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
1581 減弱しにくい点もメリットとして挙げられる(100)。Practice Point では、鉄欠乏を合併した患
1582 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
1583 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
1584 した。

1585 6) スクロオキシ水酸化鉄

1586 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
1587 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
1588 く、より少ない錠数で血清 P 値を管理できる(76, 101, 102)。腸管内でスクロオキシ水酸化鉄が
1589 分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
1590 いる(103)。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
1591 相試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
1592 栓性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(98, 99)。さらに、ク
1593 エン酸第二鉄同様、血清 FGF23 低下効果が報告されている(104)。一方、クエン酸第二鉄と同
1594 様、長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

1595 し、必要に応じた減量や中止を考慮すべきである(103)。最も頻度の高い副作用は下痢であり
1596 (76, 102, 103)、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。

1597 EPISODE 研究(8)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
1598 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
1599 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
1600 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
1601 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-
1602 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
1603 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、
1604 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(98,
1605 99, 103)。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
1606 効果が減弱しにくい点はメリットとなる(93)。Practice Point では、鉄欠乏を合併した患者、総
1607 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る患者
1608 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した。

1609 テナパノル

1610 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
1611 (105)。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
1612 exporter 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
1613 質発現を変化させて無機 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
1614 収量が減少することによって血清 P 値が低下する薬剤である(106-108)。わが国においては 2024
1615 年 2 月に P 低下薬とし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無であ
1616 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 低下薬からの切替にお
1617 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せるこ
1618 とが報告された(109, 110)。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るが、
1619 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(105-110)。Practice Point として
1620 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、そして薬
1621 剤コストの観点からは注意して投与すべきとした。

1622

1623

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		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			カルシウムメテイクス	HIF-PH阻害薬	胃酸分泌抑制薬 ^{注5)}	
リン吸着薬	炭酸カルシウム			炭酸La/Sevと比較												
	セベラマ一塩酸塩	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 服薬量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; セベラマ一塩酸塩

1624

1625

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

1626

1627 文献

- 1628 1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017
1629 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic
1630 Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.
- 1631 2. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic
1632 kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2600-8.
- 1633 3. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European
1634 haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.
- 1635 4. Lopes AA, Tong L, Thumma J, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the
1636 Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional
1637 status. *Am J Kidney Dis* 2012;60:90-101.
- 1638 5. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc*
1639 *Nephrol* 2009;20:388-96.
- 1640 6. Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism
1641 markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial*
1642 *Transplant* 2015;30:1542-51.
- 1643 7. Liu XY, Yao JR, Xu R, et al. Investigation of nicotinamide as more than an anti-phosphorus drug in chronic
1644 hemodialysis patients: a single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Transl Med.*
1645 2020;8:530.
- 1646 8. Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in
1647 dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:723-35.
- 1648 9. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*
1649 2012;23:1407-15.
- 1650 10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice
1651 Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and
1652 Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
- 1653 11. Edmonston DL, Isakova T, Dember LM, et al. Design and rationale of HiLo: A pragmatic, randomized trial
1654 of phosphate management for patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2021;77:920-
1655 30.
- 1656 12. Pragmatic randomised trial of High Or Standard PHosphAte Targets in End-stage kidney disease
1657 (PHOSPHATE). *ClinicalTrials.gov*. identifier: NCT03573089.
1658 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03573089>
- 1659 13. Bhargava R, Kalra PA, Hann M, et al. A randomized controlled trial of different serum phosphate ranges in
1660 subjects on hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20:37.
- 1661 14. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently
1662 controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17:221-8.

- 1663 15. Goto S, Hamano T, Fujii H, et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet users. *Nephrol*
1664 *Dial Transplant* 2024;39:637-47.
- 1665 16. Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, et al. Functional impairment attenuates the association between high
1666 serum phosphate and mortality in dialysis patients: a nationwide cohort study. *Nephrol Dial Transplant*
1667 2019;34:1207-16.
- 1668 17. Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, et al. Long-term effects of frequent nocturnal hemodialysis on
1669 mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:459-68
- 1670 18. Zhan Z, Smyth B, Toussaint ND, et al. Effect of extended hours dialysis on markers of chronic kidney
1671 disease-mineral and bone disorder in the ACTIVE Dialysis study. *BMC Nephrol.* 2019;20:258
- 1672 19. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on
1673 phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am*
1674 *J Kidney Dis.* 2010;55:77-87
- 1675 20. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, et al. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance
1676 hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2006;16:47-53.
- 1677 21. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc*
1678 *Nephrol.* 2016;27:1830-6
- 1679 22. Schorr M, Manns BJ, Culleton B, et al.; Alberta Kidney Disease Network. The effect of nocturnal and
1680 conventional hemodialysis on markers of nutritional status: results from a randomized trial. *J Ren Nutr.*
1681 2011;21:271-6.
- 1682 23. Walsh M, Manns BJ, Klarenbach S, et al. The effects of nocturnal compared with conventional hemodialysis
1683 on mineral metabolism: A randomized-controlled trial. *Hemodial Int.* 2010;14:174-81
- 1684 24. Jardine MJ, Zuo L, Gray NA, et al. A trial of extending hemodialysis hours and quality of life. *J Am Soc*
1685 *Nephrol* 2017;28:1898-911.
- 1686 25. Karavetian M, de Vries N, Elzein H, et al. Effect of behavioral stage-based nutrition education on
1687 management of osteodystrophy among hemodialysis patients, Lebanon. *Patient Educ Couns* 2015;98:1116-
1688 22.
- 1689 26. Lou LM, Caverni A, Gimeno JA, et al. Dietary intervention focused on phosphate intake in hemodialysis
1690 patients with hyperphosphoremia. *Clin Nephrol* 2012;77:476-83.
- 1691 27. St-Jules DE, Rozga MR, Handu D, et al. Effect of phosphate-specific diet therapy on phosphate levels in
1692 adults undergoing maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*
1693 2020;16:107-20.
- 1694 28. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, et al. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among
1695 hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:620-9.
- 1696 29. Fukuma S, Ikenoue T, Akizawa T, et al. Impact of nutritional index on the association between phosphorus
1697 concentrations and mortality in haemodialysis patients: A cohort study from Dialysis Outcomes and Practice
1698 Patterns Study in Japan. *BMJ Open* 2017;7:e016682.
- 1699 30. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein
1700 intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008;88:1511-8.

- 1701 31. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and
1702 phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:257-64.
- 1703 32. Iqbal TH, Lewis KO, and Cooper BT. Phytase activity in the human and rat small intestine. *Gut* 1994;35:1233-
1704 6.
- 1705 33. Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, et al. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten
1706 foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr* 2011;21:303-8.
- 1707 34. Sherman RA, and Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products:
1708 implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1370-3.
- 1709 35. Su G, Saglimbene V, Wong G, et al. Dietary phosphorus, its sources, and mortality in adults on
1710 haemodialysis: The DIET-HD Study. *Nutrients* 2022;14:4064.
- 1711 36. Sherman RA, Ravella S, and Kapoian T. The phosphate content of prescription medication: a new
1712 consideration. *Ther Innov Regul Sci* 2015;49:886-9.
- 1713 37. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, et al. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to
1714 protein ration with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:683-92.
- 1715 38. 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 (八訂)
- 1716 39. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: A network meta-
1717 analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2016;68:691-702.
- 1718 40. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, et al. Comparative effectiveness of phosphate binders in
1719 patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*
1720 2016;11:e0156891.
- 1721 41. Sekercioglu N, Angeliki Veroniki A, et al. Effects of different phosphate lowering strategies in patients with
1722 CKD on laboratory outcomes: A systematic review and NMA. *PLoS One* 2017;12:e0171028.
- 1723 42. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate vs
1724 calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis:
1725 The LANDMARK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1946-54.
- 1726 43. Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M, et al. Use of phosphate-binders and risk of infection-related and all-
1727 cause mortality in patients undergoing hemodialysis: The Q-Cohort Study. *Sci Rep* 2018;8:11387.
- 1728 44. Nakai K, Kono K, Yamada S, et al. Calcimimetics treatment strategy for serum calcium and phosphate
1729 management in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: A systematic review and
1730 meta-analysis of randomized studies. *Ther Apher Dial* 2024;28:557-71.
- 1731 45. Messa P, Gropuzo M, Cleva M, et al. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules.
1732 *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 6):43-8.
- 1733 46. 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
- 1734 47. 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) 透析会誌
1735 2020;53:579-632.
- 1736 48. Pun PH, Horton JR, and Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest
1737 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:797-803.

- 1738 49. Brunelli SM, Sibbel S, Do TP, et al. Facility dialysate calcium practices and clinical outcomes among patients
1739 receiving hemodialysis: A retrospective observational study. *Am J Kidney Dis* 2015;66:655-65.
- 1740 50. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the
1741 Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87.
- 1742 51. Kim HW, Kim SH, Kim YO, et al. Impact of dialysate calcium concentration on clinical outcomes in incident
1743 hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1694.
- 1744 52. Iseki K, Henn LL, Nomura T, et al. Dialysate calcium concentration below 3.0 mEq/L is not associated with
1745 improved outcomes in the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron* 2018;140:240-
1746 8.
- 1747 53. Iseki K, Kabata D, Shoji T, et al. Dialysate calcium, alfacalcidol, and clinical outcomes: A post-hoc analysis of
1748 the J-DAVID trial. *PLoS One* 2022;17:e0273195.
- 1749 54. Tagawa M, Hamano T, Sueta S, et al. Higher dialysate calcium concentration is associated with incident
1750 myocardial infarction among diabetic patients with low bone turnover: a longitudinal study. *Sci Rep*
1751 2018;8:10060.
- 1752 55. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, et al. Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary
1753 artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*
1754 2016;27:2475-86.
- 1755 56. He Z, Cui L, Ma C, et al. Effects of lowering dialysate calcium concentration on carotid intima-media
1756 thickness and aortic stiffness in patients undergoing maintenance hemodialysis: A prospective study. *Blood*
1757 *Purif* 2016;42:337-46.
- 1758 57. Kamei K, Yamada S, Hashimoto K, et al. The impact of low and high dialysate calcium concentrations on
1759 cardiovascular disease and death in patients undergoing maintenance hemodialysis: a systematic review and
1760 meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2024;28:557-70.
- 1761 58. Yoshikawa M, Takase O, Tsujimura T, et al. Long-term effects of low calcium dialysates on the serum
1762 calcium levels during maintenance hemodialysis treatments: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*
1763 2018;8:5310.
- 1764 59. 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
- 1765 60. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン 透析会誌 2012;45:301-56.
- 1766 61. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of lanthanum carbonate and calcium carbonate on the
1767 progression of coronary artery calcification among hemodialysis patients with vascular calcification risk: a
1768 randomized controlled trial. *Clin Exp Nephrol* 2022;26:1223-32.
- 1769 62. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary
1770 hyperparathyroidism in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Kidney Dis*
1771 2020;76:321-30.
- 1772 63. Itano Y, Kato S, Tsuboi M, et al. A prospective, randomized clinical trial of etelcalcetide in patients receiving
1773 hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (the DUET Trial). *Kidney Int Rep* 2020;5:2168-77.

- 1774 64. Takahashi N, Shoji T, Matsubara K, et al. Effect of histamine H2-receptor antagonist on the phosphorus-
1775 binding abilities of calcium carbonate and calcium lactate in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*
1776 1999;10:1090-4.
- 1777 65. Basutkar RS, Varghese R, Mathew NK, et al. Systematic review and meta-analysis of potential pleiotropic
1778 effects of sevelamer in chronic kidney disease: Beyond phosphate control. *Nephrology (Carlton)*
1779 2022;27:337-54.
- 1780 66. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on
1781 mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130-7.
- 1782 67. Chertow GM, Burke SK, and Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression
1783 of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
- 1784 68. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary
1785 artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients.
1786 *Am J Kidney Dis* 2011;57:422-31.
- 1787 69. Komaba H, Wang M, Taniguchi M, et al. Initiation of sevelamer and mortality among hemodialysis patients
1788 treated with calcium-based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1489-1497.
- 1789 70. Yamaguchi T, Ohyama S, Furukawa H, et al. Sigmoid colon diverticula perforation associated with sevelamer
1790 hydrochloride administration: A case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2016;10:57-60.
- 1791 71. Koiwa F, Onoda N, Kato H, et al. Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and
1792 calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher*
1793 *Dial* 2005;9:340-6.
- 1794 72. Kasai S, Sato K, Murata Y, et al. Randomized crossover study of the efficacy and safety of sevelamer
1795 hydrochloride and lanthanum carbonate in Japanese patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial*
1796 2012;16:341-9.
- 1797 73. De Santo NG, Frangiosa A, Anastasio P, et al. Sevelamer worsens metabolic acidosis in hemodialysis patients.
1798 *J Nephrol* 2006;19 Suppl 9:S108-14.
- 1799 74. Fishbane S, Delmez J, Suki WN, et al. A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily
1800 sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients
1801 on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55:307-15.
- 1802 75. Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in
1803 patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1053-60.
- 1804 76. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared
1805 with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized,
1806 open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22:293-300.
- 1807 77. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on
1808 progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium
1809 Acetate Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:952-65.
- 1810 78. Zeng Q, Zhong Y, Yu X. Meta-analysis of the efficacy and safety of sevelamer as hyperphosphatemia therapy
1811 for hemodialysis patients. *Ren Fail* 2023;45:2210230.

- 1812 79. Akizawa T, Kameoka C, Kaneko Y, et al.; Bixalomer Study Group. Long-term treatment of
1813 hyperphosphatemia with bixalomer in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17:612-9.
- 1814 80. Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, et al.; Bixalomer Study Group. Randomized controlled trial of bixalomer
1815 versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial*
1816 2014;18:122-31.
- 1817 81. Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, et al. Dose-finding study of bixalomer in patients with chronic kidney
1818 disease on hemodialysis with hyperphosphatemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled and
1819 sevelamer hydrochloride-controlled open-label, parallel group study. *Ther Apher Dial* 2014;18 Suppl 2:24-
1820 32.
- 1821 82. Ito K, Takeshima A, Shishido K, et al. Treatment of hyperphosphatemia with bixalomer in Japanese patients
1822 on long-term hemodialysis with gastrointestinal symptoms. *Ther Apher Dial* 2014;18 Suppl 2:19-23.
- 1823 83. Furukawa K, Ikawa T, Yokoi S, et al. Effects of switching from sevelamer hydrochloride to bixalomer on
1824 laboratory parameters in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014;18 Suppl 2:2-7.
- 1825 84. Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Group. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative
1826 study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis
1827 patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol* 2008;70:404-10.
- 1828 85. Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively controls serum
1829 phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial*
1830 2008;12:55-61.
- 1831 86. Xu JP, Zeng RX, Liao PD, et al. Effect of lanthanum carbonate on the progression of coronary artery
1832 calcification in hemodialysis patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hemodial Int*
1833 2022;26:223-33.
- 1834 87. Fujii H, Kono K, Nakai K, et al. Effects of lanthanum carbonate on coronary artery calcification and cardiac
1835 abnormalities after initiating hemodialysis. *Calcif Tissue Int* 2018;102:310-20.
- 1836 88. Hattori K, Maeda T, Nishida S, et al. Correlation of lanthanum dosage with lanthanum deposition in the
1837 gastroduodenal mucosa of dialysis patients. *Pathol Int* 2017;67:447-52.
- 1838 89. Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, et al. Lanthanum carbonate: safety data after 10 years. *Nephrology*
1839 (Carlton) 2016;21:987-94.
- 1840 90. Hutchison A, Whelton A, Thadhani R, et al. Long-term mortality and bone safety in patients with end-stage
1841 renal disease receiving lanthanum carbonate. *Nephron* 2018;140:265-74.
- 1842 91. Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, et al. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese
1843 dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2011;15:176-84.
- 1844 92. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis
1845 patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol*
1846 *Dial Transplant* 2006;21:2217-24.
- 1847 93. Minakuchi H, Yoshida T, Kaburagi N, et al. Proton pump inhibitors may hinder hypophosphatemic effect of
1848 lanthanum carbonate, but not of ferric citrate hydrate or sucroferric oxyhydroxide, in hemodialysis patients.
1849 *Ren Fail* 2020;42:799-806.

- 1850 94. Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. Ferritin elevation and improved responsiveness to erythropoiesis-
1851 stimulating agents in patients on ferric citrate hydrate. *Kidney Int Rep* 2017;2:359-65.
- 1852 95. Li L, Zheng X, Deng J, et al. Ferric citrate for the treatment of hyperphosphatemia and anemia in patients
1853 with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ren Fail* 2022;44:1112-22.
- 1854 96. Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. Randomised clinical trial of ferric citrate hydrate on anaemia
1855 management in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: ASTRIO study. *Sci Rep* 2019;9:8877.
- 1856 97. Weir MR. Managing anemia across the stages of kidney disease in those hyporesponsive to erythropoiesis-
1857 stimulating agents. *Am J Nephrol* 2021;52:450-66.
- 1858 98. Hamano T, Yamaguchi Y, Goto K, et al. Risk factors for thromboembolic events in patients with dialysis-
1859 dependent CKD: Pooled analysis of phase 3 roxadustat trials in Japan. *Adv Ther, Adv Ther* 2024;41:1526-1552.
- 1860 99. Hamano T, Yamaguchi Y, Goto K, et al. Risk Factors for Thromboembolic events in patients with dialysis-
1861 dependent CKD: Pooled analysis of four global roxadustat phase 3 trials. *Adv Ther, 2024;41:1553-1575.*
- 1862 100. Ito K, Yokoyama K. Iron absorption and phosphate-lowering effects of ferric citrate hydrate are not
1863 influenced by gastric acid secretion inhibitors in patients with chronic kidney disease: a retrospective post
1864 hoc analysis. *Int Urol Nephrol* 2023;55:141-50.
- 1865 101. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide and calcium
1866 carbonate in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep* 2017;3:185-92.
- 1867 102. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. Long-term assessment of the safety and efficacy of PA21
1868 (sucroferric oxyhydroxide) in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: An open-label,
1869 multicenter, phase III study. *J Ren Nutr* 2017;27:346-54.
- 1870 103. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. Evaluation of changes in ferritin levels during sucroferric
1871 oxyhydroxide treatment. *Clin Kidney J* 2018;12:294-9.
- 1872 104. Ketteler M, Sprague SM, Covic AC, et al. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on
1873 chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*
1874 2019;34:1163-70.
- 1875 105. Doshi SM, and Wish JB. Past, present, and future of phosphate management. *Kidney Int Rep* 2022;7:688-98.
- 1876 106. Fukagawa M, Urano N, Ikejiri K, et al. Tenapanor for the treatment of hyperphosphatemia in Japanese
1877 hemodialysis patients: A randomized phase 3 monotherapy study with an up-titration regimen. *Am J Kidney*
1878 *Dis* 2023;82:635-7.
- 1879 107. Nitta K, Itoyama S, Ikejiri K, et al. Randomized study of tenapanor added to phosphate binders for patients
1880 with refractory hyperphosphatemia. *Kidney Int Rep* 2023;8:2243-53.
- 1881 108. Nakayama M, Kobayashi S, Kusakabe M, et al. Tenapanor for peritoneal dialysis patients with
1882 hyperphosphatemia: a phase 3 trial. *Clin Exp Nephrol* 2024;28:153-64.
- 1883 109. Akizawa T, Sato Y, Ikejiri K, et al. Effect of tenapanor on phosphate binder pill burden in hemodialysis
1884 patients. *Kidney Int Rep* 2021;6:2371-80.
- 1885 110. Koiwa F, Sato Y, Ohara M, et al. Long-term safety and decrease of pill burden by tenapanor therapy: a phase
1886 3 open-label study in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Sci Rep* 2023;13:19100.
- 1887

第4章 血液透析患者における PTH 値の管理

4.1 PTH 値の管理目標

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

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

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

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

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

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

4.2 PTH の測定法に関する Practice Points

Practice Point 4.2.1 PTH 値は intact PTH アッセイまたは whole PTH アッセイを使用して測定する。両者は換算式を用いて近似的に比較することが可能である。

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

4.3 二次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的治療介入

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

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：B】

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

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

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

Practice Point 4.3.4 腫大腺を有する場合, 高齢者の場合, 心血管石灰化を有する場合, 骨折リスクを有する場合, 血清 P 値が高値の場合は, より積極的にカルシミメ

1924 ティクスの使用・併用を考慮する（図 4.1）.

1925

1926 4.4 超音波検査に関する Practice Point

1927 **Practice Point 4.4** 超音波検査は、活性型ビタミン D 製剤に対する反応性やカルシメテ
1928 クスの必要量を予測する上で有用である.

1929

1930 4.5 副甲状腺摘出術（PTX）

1931

1932 **Statement 4.5.1** 内科的治療に抵抗する重度の二次性副甲状腺機能亢進症の場合は、PTX を提
1933 案する.

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B】

1935

1936 **Practice Point 4.5.2** 内科的治療による PTH 値の管理が可能な場合でも、高 Ca 血症が是正困
1937 難な場合、高用量のカルシメテックスを要する場合、長期予後が期待さ
1938 れる場合は、PTX の適応を考慮する.

1939 **Practice Point 4.5.3** 将来的に腎移植の可能性がある場合は、移植後の PTX を避けるため、
1940 PTX の適応をより前向きに検討する.

1941

1942

1943 4.1 PTH 値の管理目標

1944

1945 **Statement 4.1.1** PTH 値の管理目標値は、intact PTH 値 240 pg/mL 以下の範囲で症例毎に個
1946 別化することを提案する。

1947 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

1948 合意率：100% (16 / 16)

1949

1950 <解説>

1951 二次性副甲状腺機能亢進症は高回転型骨病変や皮質骨の劣化に関わるだけでなく(1, 2), 死亡リ
1952 スクの上昇にも関連する(3-5). PTH 値の管理目標値に関して, 前版ガイドラインでは JSDT 統
1953 計調査 (JRDR) の解析結果(5)に基づき, intact PTH 60~240 pg/mL という範囲が示されていた
1954 (6). 一方, 国際的には 2009 年に発表された KDIGO ガイドラインにおいて, 正常上限値の 2 倍
1955 から 9 倍 (intact PTH 130~585 pg/mL に相当) という管理目標が設定されており(7), わが国の
1956 管理目標値は国際的に低い範囲にあった.

1957 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
1958 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
1959 管理の中心であった時代の解析であり(5), カルシメテックスが普及した今日では結果が異なる
1960 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
1961 ぼすという概念があり(8), 観察研究における PTH 値と死亡リスクの関係性も J~U 字曲線であ
1962 る場合が多いことから(3-5), 従来ガイドラインの多くで PTH 管理目標に一定の下限値が設定
1963 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骨折リスクの低下に関連す
1964 ることが多くの観察研究で示されており(9-12), PTH 過剰抑制の問題は確認されていない. さ
1965 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, PTX を受けた症例の方がシ
1966 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, 特にこの傾向は PTX 術後に
1967 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れている(13).

1968 そこで今回, PTH の管理目標値に関するエビデンス検索を行ったが, 異なる PTH 目標値が死
1969 亡や骨折のリスクに及ぼす影響を比較した RCT は抽出されなかった. 観察研究に範囲を広げて
1970 カルシメテックス登場後の時代における日本人のデータを検索したところ, 4 件の研究が抽出
1971 された(5, 14-16). そのうち, カルシメテックス登場後の観察期間が十分にあり, 最も規模の大
1972 きい JRDR の研究を採用した(16). 本研究は低 Ca 血症が心血管リスクに関連することを時間依
1973 存性モデルで示した研究で, その中に PTH 値と死亡リスクとの関連性が示されている. ベースラ
1974 インモデル, 時間依存性モデルでは, intact PTH 200~300 pg/mL を越えたところから PTH 値
1975 の上昇は死亡リスクの上昇と線形に関連していた一方, intact PTH 60 pg/mL を下回るような値
1976 でも死亡リスクの上昇に関連することはなかった. また, 時間平均モデルでは, PTH 値と死亡リ
1977 スクとの関連性は線形であり, 従来の評価では PTH 過剰抑制といわれるような低い PTH 値がむ
1978 しろ死亡リスクの低下に関連する結果であった.

1979 骨折リスクとの関連性に関しては, 観察研究に範囲を広げても日本人を対象とする研究は抽出
1980 されなかったため, 本ガイドライン作成中に発表された JRDR の解析をハンドサーチで抽出した

1981 (17). これまでの観察研究では, intact PTH 600~900 pg/mL を超えるような PTH 値の上昇が
1982 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(18,19), 150~300 pg/mL を下
1983 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貫した結果は示され
1984 てこなかった(3,18-21). JRDR の解析では, PTH 値の上昇は骨折リスク, 特に大腿骨近位部骨折
1985 のリスク上昇と強く関連しており, 両者の関連性は線形に近く連続的であった(17). この結果は,
1986 国際的コホート研究 DOPPS で示された結果と合致するものであった(22). また, 1年間の PTH
1987 変化率と骨折リスクとの関連性を検討すると, 1年前の PTH 値に関わらず, その後に PTH 値が
1988 低下すればするほど, 骨折リスクが低下する関連性が観察された(17). 近年, 腹膜透析患者を対
1989 象にシナカルセト塩酸塩と PTX の効果を比較した RCT でも, PTX 群においてより大きな骨量増
1990 加効果が示されている(23). 以上の知見を総合すると, PTH 厳格管理が骨折リスクを抑える可能
1991 性が示唆される一方, PTH 過剰抑制が骨強度の低下をもたらす可能性は低いと考えられる.

1992 以上の結果を踏まえ, 今回の改定ガイドラインでは, PTH 管理目標の上限値は前版ガイドライ
1993 ンの 240 pg/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,
1994 PTH 値と骨折リスクの関連性は患者背景により異なることから, 管理目標値を症例毎に個別化す
1995 ることを提案した. 但し, 前版ガイドラインと同様, この管理目標は JRDR を用いた観察研究が
1996 主な根拠となっており, エビデンス総体としての強さは弱い. 今回の目標範囲の妥当性を検証し,
1997 より適切な管理目標を示すためには, 異なる PTH 目標値が死亡や骨折に及ぼす影響を比較する
1998 RCT の実施が今後の重要な課題である.

1999

2000

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

【推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: C】

合意率: 94% (15 / 16)

2005

2006 <解説>

2007 PTH に対する骨の感受性, すなわち PTH 値がどの程度強く骨折リスクに影響するかは, 患者
2008 背景によって異なる可能性がある(24). JRDR の解析(17)では, PTH 値と骨折リスクの関連性は
2009 患者背景に関わらず概ね一貫していたが, 大腿骨近位部骨折の推定発症確率との関連性を検討す
2010 ると, 高齢者, 女性, 低 BMI の症例は骨折の頻度が高く, PTH 値との関連性も増大する傾向が
2011 観察された. また, 骨代謝マーカー (主に ALP) が高値の症例は骨折リスクが高いことが観察研
2012 究で報告されており(22, 25-27), この関連性の一部には PTH の影響が想定されることから, 骨
2013 代謝マーカーが高値の症例も PTH 値をより低く管理すること有用と考えられる. 以上の点を考
2014 慮し, 今回の改定ガイドラインでは, 高齢, 女性, 低 BMI, 骨代謝マーカー上昇を認めるなど骨
2015 折リスクの高い症例では, PTH 値をより低く管理することを提案した.

2016

2017

2018

2019
2020
2021
2022
2023
2024

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

【推奨の強さ : 2, エビデンスの強さ : C】
合意率 : 94% (15 / 16)

2025 <解説>

2026 今回の JRDR 再解析では, intact PTH 60 pg/mL を下回っても死亡リスクの上昇に関連するこ
2027 とはなかったが(17), 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
2028 を介して生命予後に悪影響を及ぼす可能性が危惧される. 特に活性型ビタミン D 製剤のみで PTH
2029 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
2030 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
2031 クの関連性が線形ではなく J~U 字曲線であったのは(3-5), このような高 Ca 血症やそれに伴う
2032 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 60
2033 pg/mL 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
2034 とが示され(5), 前版ガイドラインで intact PTH 60 pg/mL という下限値が設定される根拠となっ
2035 た(6). そこで今回の改定ガイドラインにおいても, 活性型ビタミン D 製剤のみで管理する場合
2036 は, 前版ガイドラインと同様に PTH 管理目標の下限値として intact PTH 60 pg/mL を設定する
2037 こととした.

2038
2039

2040 **4.2 PTH の測定法に関する Practice Points**

2041 **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
2042 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.

2043 <解説>

2044 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
2045 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
2046 みならず N 端断片化 PTH 分子も検出する(28). 一方, whole PTH アッセイや bio-intact PTH ア
2047 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
2048 のみを測定する(29, 30). 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
2049 は検出されない PTH 分子として 7-84PTH の存在が想定されていたが, 近年の検討では腎不全患
2050 者の血液中に 7-84PTH は検出されなかったことが報告されており, 第 2 世代 PTH 測定系でのみ
2051 測定される N 端断片化 PTH 分子の構造は明らかではない(31).

2052 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
2053 一次相関関係を示す(30, 32). 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
2054 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
2055 である(6). 但し, 1-84PTH 分子は細胞外 Ca 値の上昇(33, 34)やカルシミメティクスの投与(35,
2056 36)により N 端が断片化されることが知られており, 第 2 世代 PTH 測定系と第 3 世代 PTH 測定

2057 系の測定値の比率は CKD-MBD の管理状況より変化し得る。また、一部の重度の副甲状腺機能亢
2058 進症(37-39)や副甲状腺癌(40)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
2059 りも測定値が高値となる逆転現象も報告されている。このため、第 2 世代 PTH 測定系と第 3 世
2060 代 PTH 測定系の測定値の比率は個人や治療内容によって異なることに注意が必要である。

2061 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
2062 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(41-44)。骨折リスク
2063 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
2064 確な違いは観察されなかった(17)。生命予後に関しては、第 2 世代 PTH 測定系では有意な関連
2065 性は認められなかった一方、第 3 世代 PTH 測定系では有意な関連性が示されたとの報告がある
2066 が(45)、その後に同様の報告はなく、死亡リスクの観点からも両者の優劣は明らかではない。

2067 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
2068 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
2069 ない(46)。近年、1-84PTH の国際的標準規格品を標準として使用し液体クロマトグラフィー質量
2070 分析で測定することにより、1-84 PTH を非常に高い精度で測定できることが示された(47)。さら
2071 にこの手法を用いることにより、各アッセイ間の測定結果を標準化できることも報告されている
2072 (48)。今後、アッセイ間の統一性を向上させることができれば、より正確な PTH 値の評価が可能
2073 になると期待される。

2074
2075 **Practice Point 4.2.2** Whole PTH アッセイを使用する際は、150 pg/mL 以下の範囲に管理目標
2076 値を設定する。活性型ビタミン D 製剤のみで管理する場合は、35～150
2077 pg/mL の範囲に管理目標値を設定する。

2078 <解説>

2079 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
2080 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
2081 式を使用し、whole PTH 値を 150 pg/mL 以下の範囲に管理目標値を設定することとした。また、
2082 カルシメテックスを使用しない場合の下限値は 35 pg/mL とした。

2083
2084

2085 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

2086
2087 **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
2088 シメテックス、または両者の併用により管理することを提案する。
2089 **【推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：B】**
2090 **合意率：100% (14 / 14)**

2091
2092 <解説>
2093 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
2094 いられる製剤を示す）とカルシメテッ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

2095 た見解がない。今回、活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスを比較した RCT を検索した
 2096 ところ、3 件の研究が抽出されたが、いずれも死亡などのイベントをエンドポイントとしたもの
 2097 ではなかった(49-51)。また、PTH 低下作用に関しては両者の効果は概ね同等であった。以上の
 2098 結果に基づき、PTH 管理の内科的治療として、活性型ビタミン D 製剤、カルシミメティクス、お
 2099 よび両者の併用を同列に提案することとした。

2100 但し、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
 2101 治療抵抗性を示す一方(52-54)、カルシミメティクスを使用あるいは併用すると十分な PTH 低下
 2102 が得られることが報告されている(55, 56)。実際、カルシミメティクス登場後、わが国の PTX 件
 2103 数は大きく減少していることから(57)、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
 2104 型ビタミン D 製剤単剤よりもカルシミメティクスまたはカルシミメティクスと活性型ビタミン D
 2105 製剤との併用療法の有効性がより高いと考えられる。わが国では現在、4 種類のカルシミメテ
 2106 イクスが使用可能であるが(表 4.1) (58-60)、どのカルシミメティクスを使用するかは薬剤特性や
 2107 個々の患者背景に基づいて選択することが望ましい。

2108

一般名(商品名)	シナカルセト塩酸塩 (レグバラ)	エボカルセト (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。

2109

2110 表 4.1 透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対してわが国で使用可能なカルシミメティクスの特性

2111

2112

2113 **Statement 4.3.2** PTH 値を管理する際は、血清 Ca 値を管理目標範囲内にコントロールするこ
 2114 とを提案する。

2115 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C】

2116 合意率：100% (16 / 16)

2117

2118 <解説>

2119 活性型ビタミン D 製剤やカルシミメティクスを用いて PTH 値の管理を行う際、最も注意すべ
 2120 きは血清 Ca 値を一定の範囲に管理することである。活性型ビタミン D 製剤は高 Ca 血症の要因

2121 となり、血管や軟部組織の石灰化に至る可能性がある。一方、カルシミメティクスは低 Ca 血症の
2122 要因となり(58-60)、重度の場合は致死性不整脈に至る可能性も危惧される。上述の JRDR 解析で
2123 も低 Ca 血症、高 Ca 血症はいずれも患者の不良な予後に関連することが示されており(16)、活性
2124 型ビタミン D 製剤やカルシミメティクスを用いる場合は、血清 Ca 値の管理を最重視すべきと考
2125 えられる。

2126 このような有害事象を回避するため、後述の通り、治療開始時の血清 Ca 値を活性型ビタミン D
2127 製剤とカルシミメティクスを選択する上での主な判断基準とした(図 4.1)。さらに、これらの薬
2128 剤を開始した後も定期的(2~4 週間毎)に検査値を評価し、その際も血清 Ca 値の管理を最も重
2129 視して薬剤調整することとした。具体的には、血清 Ca 値が高値の場合(>9.5 mg/dL)は、活性
2130 型ビタミン D 製剤、Ca 製剤の中止・減量やカルシミメティクスの開始・増量を、血清 Ca 値が低
2131 値の場合(<8.4 mg/dL)は、活性型ビタミン D 製剤、Ca 製剤の開始・増量やカルシミメティク
2132 スの中止・減量を検討すべきとした(図 4.1)。活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスの併
2133 用は、総合的な CKD-MBD 管理を行う上で有用なアプローチと考えられる(61)。

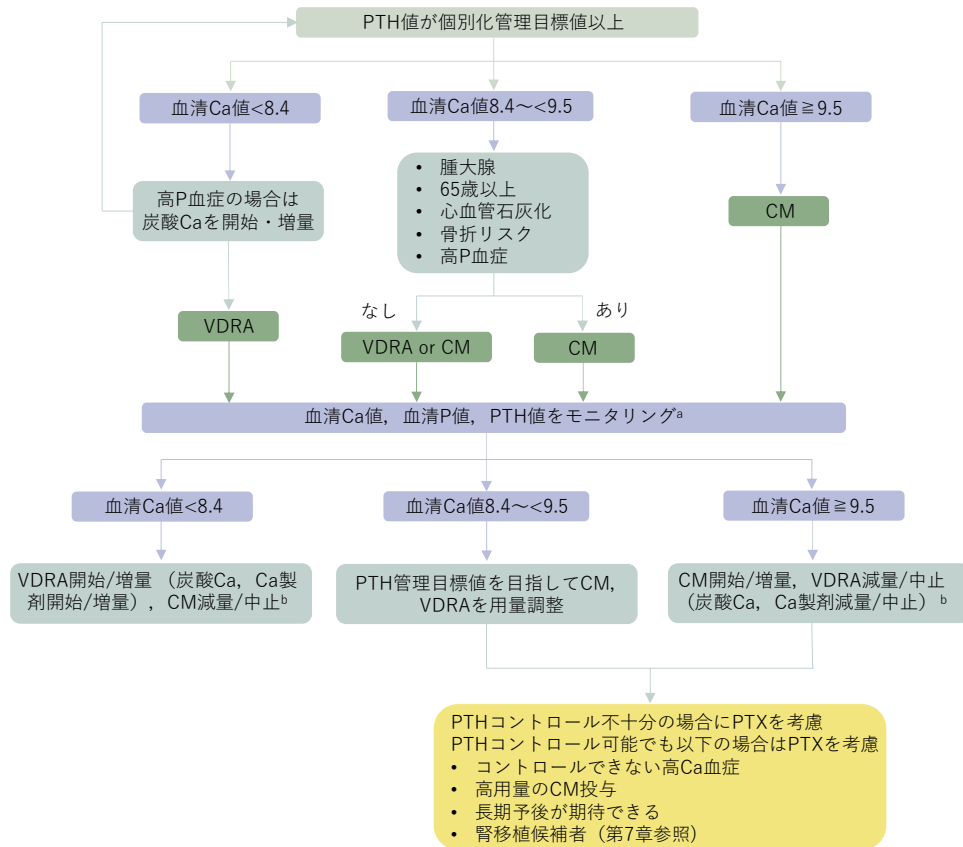
2134 カルシミメティクス投与後の低 Ca 血症に関しては、元々の PTH 値や ALP 値が高い症例で起
2135 こりやすいことが報告されており(62)、そのような症例では特に注意を要する。また、投与量に
2136 関しても注意が必要である。添付文書では、初回投与量としてシナカルセット塩酸塩 25 mg、エボ
2137 カルセット 2 mg、ウパシカルセットナトリウム水和物 25 μ g を選択する場合は、血清 Ca 値 9.0
2138 mg/dL 以上であることを確認するよう記載されている。一方、エテルカルセチド塩酸塩 5 mg の
2139 場合は、血清 Ca 値 8.4 mg/dL 以上で使用可能とされている。本薬剤は他剤と比較し、開始用量
2140 の力価が高く、低 Ca 血症のリスクも懸念されることから、安全性の観点からは血清 Ca 値 9.0
2141 mg/dL 以上で開始することが望ましいと考えられる。また、添付文書では初回投与量は 5 mg と
2142 されているが、低 Ca 血症を回避する観点からは 2.5 mg で開始するなどの工夫も容認されるべき
2143 と考えられる。

2144
2145 **Practice Point 4.3.3** PTH 高値の場合に活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスのいづ
2146 れを開始・増量するかは、血清 Ca 値や患者背景に基づき検討する(図
2147 4.1)。

2148 <解説>

2149 上述の通り、今回の改定ガイドラインでは血清 Ca 値を活性型ビタミン D 製剤とカルシミメテ
2150 イクスの選択の主な判断材料とした。具体的には、血清 Ca 値が管理目標範囲を超えている場合
2151 (>9.5 mg/dL)はカルシミメティクスを、逆に管理目標範囲を下回っている場合(<8.4 mg/dL)
2152 は活性型ビタミン D 製剤を検討すべきとした(図 4.1)。血清 Ca 値が低い場合でも高 P 血症の管
2153 理が不十分な場合は、活性型ビタミン D 製剤を開始するよりも炭酸 Ca を開始・増量し、高 P 血
2154 症の是正を図ることが妥当と考えられる。高 P 血症は活性型ビタミン D 製剤の使用を制限するの
2155 みならず、カルシミメティクスの PTH 低下効果を減弱させる可能性も指摘されており(63)、両薬
2156 剤の効果を十分発揮させるためにも血清 P 値の適正管理が重要である。

2157



2158

2159 **図 4.1 カルシミメティクス (CM) と活性型ビタミン D 製剤 (VDRA) の選択・用量調整アプローチ**

2160

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, 維持期には少なくとも 2 週に 1 回測定する.

2161

PTH 値は, CM 開始時及び用量調整時は月 2 回測定し, 維持期には月 1 回測定する. VDRA 使用中は, 1~3 ヶ月毎に PTH 値を測定する.

2162

2163

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

2164

2165

2166 **Practice Point 4.3.4** 腫大腺を有する場合, 高齢者の場合, 心血管石灰化を有する場合, 骨折リスクを有する場合, 血清 P 値が高値の場合は, より積極的にカルシミメティクスの使用・併用を考慮する (図 4.1).

2169 <解説>

2170

2171 活性型ビタミン D 製剤とカルシミメティクスの選択をする上で, 血清 Ca 値が管理目標値内である場合は, 患者背景や各薬剤の薬理作用を勘案することとした. 上述の通り, カルシミメティクスは腫大腺を有する場合でも十分な PTH 低下効果が得られることが報告されている (55, 56). 2172 また, EVOLVE 試験では, シナカルセト塩酸塩が心血管リスクや骨折リスクを抑制する効果が 65 2173 歳以上の高齢者において増強されることが報告されている (64-66). ADVANCE 試験ではシナカルセト塩酸塩が心血管石灰化の進展を抑える可能性が示され (67), VICTORY 試験でもエテルカルセチドが T50 に反映される石灰化ストレスを抑えたことが示されている (51). さらに近年のメ 2174 タ解析においてカルシミメティクスは骨折リスクを抑制する効果が示されている一方 (68), 活性 2175 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 (69-71). また, カル 2176 2177 2178

2179 シミメティクスは活性型ビタミン D 製剤と異なり、血清 P 値を低下させることも示されている
2180 (72)。以上の結果に基づき、腫大腺、65 歳以上の高齢者、心血管石灰化、骨折リスク、高 P 血症
2181 などを有する場合は、より優先的にカルシメティクスによる管理を考慮することとした。カル
2182 シメティクスは FGF23 値を下げることも報告されているが(50, 51, 58-60, 73)、CKD-MBD マ
2183 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。

2184
2185

2186 4.4 超音波検査に関する Practice Point

2187 **Practice Point 4.4** 超音波検査は、活性型ビタミン D 製剤に対する反応性やカルシメティ
2188 クスの必要量を予測する上で有用である。

2189 <解説>

2190 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
2191 する。結節性過形成の存在は副甲状腺のサイズによって推定され、推定体積 500 mm³以上または
2192 長径 1 cm 以上の腫大腺を有する症例では活性型ビタミン D 製剤を中心とする内科的治療に抵抗
2193 性を示すことが知られている(52-54)。一方、カルシメティクスは腫大腺が存在しても有効であ
2194 ることが示されているが(55, 56)、副甲状腺サイズが 200 mm³ 以上の場合は高用量のカルシメ
2195 ティクスを要することが報告されており(74)、副甲状腺サイズの計測はカルシメティクスの必
2196 要量を予測する上でも有用と考えられる。

2197
2198

2199 4.5 副甲状腺摘出術 (PTX)

2200

2201 **Statement 4.5.1** 内科的治療に抵抗する重度の二次性副甲状腺機能亢進症の場合は、PTX を提
2202 案する。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：B】

合意率：100% (16 / 16)

2204
2205

2206 <解説>

2207 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
2208 の低下、自覚症状の軽快(75-78)、および高回転型骨病変の改善(79, 80)をもたらすことが知られ
2209 ている。今回、PTX の効果を検証した RCT を検索したところ 1 報の論文が抽出されたが、腹膜
2210 透析患者を対象とする少数の検討であり、死亡や骨折をエンドポイントとしたものではなかった
2211 (81)。観察研究に広げて既存のメタ解析を検索すると、3 件の研究が抽出され、いずれも PTX が
2212 透析患者の死亡リスクの低下と関連することが示されていた(82-84)。また、ハンドサーチで検出
2213 した 1 件の観察研究では、PTX が骨折リスクの低下と関連することが報告されていた(12)。以上
2214 から、内科的治療に抵抗する重度の二次性副甲状腺機能亢進症では PTX の実施は妥当と考えられ
2215 る。PTX に関するエビデンスは上述の通り、観察研究が中心となるが、生命予後との関連性は複
2216 数の研究で一貫して示されていることから「効果の推定値には中等度の確信がある」と考え、エ

2217 ビデンスの確実性は B と判断した。

2218 PTX の適応基準としては、前版ガイドラインでは intact PTH 500 pg/mL 以上とされていたが
2219 (6)、近年ではさまざまなカルシミメティクスの登場・普及により、腫大腺を有し、従来は PTX の
2220 適応と考えられていたような症例でも PTH コントロールが可能となった(55,56)。このような経
2221 緯から、今回の改定ガイドラインでは PTX 適応基準として一律の PTH 値を設定しないこととし
2222 た。

2223 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
2224 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(13)。また、腹膜透析患者を
2225 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
2226 同等だった一方(81)、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(23)。以上
2227 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
2228 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、
2229 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
2230 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(85)。

2231 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
2232 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
2233 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(86、
2234 87)。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(88)、その後に腎移植を受けた
2235 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
2236 である(89)。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
2237 から、頸部における再発リスクを考慮して全摘後自家移植術が好まれる傾向がある。副甲状腺機
2238 能亢進症に対する PTX 研究会による 2016 年の報告では、2004 年から 2013 年の登録症例全体の
2239 約 70%が全摘後自家移植術であった(58)。但し、自家移植術の有無が患者予後に及ぼす影響は十
2240 分には検討されておらず、その選択に関しては未だコンセンサスが得られていない。以上を踏ま
2241 え、PTX の術式選択は基本的には外科医の経験・判断に委ねるべきと考えられる。

2242

2243 **Practice Point 4.5.2** 内科的治療による PTH 値の管理が可能な場合でも、高 Ca 血症が是正困
2244 難な場合、高用量のカルシミメティクスを要する場合、長期予後が期待さ
2245 れる場合は、PTX の適応を考慮する。

2246 <解説>

2247 内科的治療により PTH がコントロールできている状況でも、高 Ca 血症の是正が困難な場合は
2248 PTX の適応を考慮することは妥当と考えられる。医療経済の観点からは PTX はカルシミメティ
2249 クスより優れることから(90)、高用量のカルシミメティクスを要する症例や、長期予後が期待さ
2250 れ腫大腺を有する症例では、公的医療の立場からは PTX の適応を考慮すべきと考えられる。一
2251 方、わが国の医療保険制度では PTX を選択することによって医療費の自己負担額が減ることはな
2252 いことから、患者個人の立場からはこのような状況下でのカルシミメティクスの継続は容認され
2253 ると考えられる。

2254

2255 **Practice Point 4.5.3** 将来的に腎移植の可能性がある場合は、移植後の PTX を避けるため、
2256 PTX の適応をより前向きに検討する。

2257 <解説>

2258 将来的に腎移植を受ける可能性がある場合は、移植後の PTX をさけるために移植前の PTX が
2259 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、カ
2260 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(91,92), PTX 後には血清 Cr 値が上昇す
2261 る(93, 94), などの問題があるためである。

2262

2263

2264 文献

- 2265 1. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology
2266 in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:559-66.
- 2267 2. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease.
2268 *J Bone Miner Res* 2013;28:1811-20.
- 2269 3. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance
2270 hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- 2271 4. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium,
2272 phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*
2273 2008;52:519-30.
- 2274 5. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently
2275 controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17:221-8.
- 2276 6. 日本透析医学会:慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. *透析会誌* 2012;45:301-56.
- 2277 7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice
2278 Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and
2279 Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
- 2280 8. Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1345-54.
- 2281 9. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al. Survival following parathyroidectomy among United States
2282 dialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:2010-6.
- 2283 10. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients
2284 with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;88:350-9.
- 2285 11. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary
2286 hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:2027-33.
- 2287 12. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis
2288 patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2401-7.
- 2289 13. Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al. Parathyroidectomy vs cinacalcet among patients undergoing hemodialysis.
2290 *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2016-25
- 2291 14. Fukagawa M, Kido R, Komaba H, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients
2292 with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-

- 2293 dependent confounding. *Am J Kidney Dis* 2014;63:979-87.
- 2294 15. Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, et al. Functional impairment attenuates the association between high serum
2295 phosphate and mortality in dialysis patients: a nationwide cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1207-
2296 16.
- 2297 16. Goto S, Hamano T, Fujii H, et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet users. *Nephrol Dial*
2298 *Transplant* 2024;39:637-47.
- 2299 17. Komaba H, Imaizumi T, Hamano T, et al. Lower parathyroid hormone levels are associated with reduced
2300 fracture risk in Japanese patients on hemodialysis. *Kidney Int Rep*, in press.
- 2301 18. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among
2302 hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358-66.
- 2303 19. Barrera-Baena P, Rodríguez-García M, Rodríguez-Rubio E, et al. Serum phosphate is associated with increased
2304 risk of bone fragility fractures in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2023;39:618-26.
- 2305 20. Coco M, and Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid
2306 hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115-21.
- 2307 21. Danese MD, Kim J, Doan QV, et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients
2308 on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.
- 2309 22. Yamamoto S, Jørgensen HS, Zhao J, et al. Alkaline Phosphatase and Parathyroid Hormone Levels: International
2310 Variation and Associations With Clinical Outcomes in the DOPPS. *Kidney Int Rep* 2024;9:863-76.
- 2311 23. Wang AY, Tang TK, Yau YY, et al. Impact of parathyroidectomy versus oral cinacalcet on bone mineral density
2312 in patients on peritoneal dialysis with advanced secondary hyperparathyroidism: the PROCEED pilot
2313 randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2024;83:456-66.e1.
- 2314 24. Evenepoel P, Jørgensen HS, Komaba H, et al. Lower bone turnover and skeletal PTH responsiveness in Japanese
2315 compared to European patients on hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e4350-9.
- 2316 25. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are
2317 associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008;74:655-63.
- 2318 26. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone
2319 turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transpl*
2320 *2012;27:345-51.*
- 2321 27. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the
2322 incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transpl*
2323 *2014;29:1532-8.*
- 2324 28. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, et al. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone
2325 (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin*
2326 *Endocrinol Metab* 1996;81:3923-9.
- 2327 29. John MR, Goodman WG, Gao P, et al. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but
2328 not amino-terminally truncated fragments: Implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin*
2329 *Endocrinol Metab* 1999;84:4287-90.
- 2330 30. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for

- 2331 biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of
2332 parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001;16:605-14.
- 2333 31. Kritmetapak K, Losbanos LA, Hines JM, et al. Chemical characterization and quantification of circulating intact
2334 PTH and PTH fragments by high-resolution mass spectrometry in chronic renal failure. *Clin Chem*
2335 2021;67:843-53.
- 2336 32. Kazama JJ, Omori T, Ei I, et al. Circulating 1-84 PTH and large C-terminal PTH fragment levels in uremia.
2337 *Clin Exp Nephrol* 2003;7:144-9.
- 2338 33. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Direct in vitro evidence of extracellular Ca²⁺-induced amino-terminal
2339 truncation of human parathyroid hormone (1-84) by human parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab*
2340 2005;90:5774-8.
- 2341 34. Kurajoh M, Inaba M, Yamada S, et al. Association of increased active PTH(1-84) fraction with decreased GFR
2342 and serum Ca in predialysis CRF patients: modulation by serum 25-OH-D. *Osteoporos Int* 2008;19:709-16.
- 2343 35. Kurajoh M, Inaba M, Okuno S, et al. Reduction of whole PTH/intact PTH ratio as a predictor of bone
2344 metabolism in cinacalcet treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos*
2345 *Int* 2011;22:923-30.
- 2346 36. Koda R, Kazama JJ, Matsuo K, et al. Intact parathyroid hormone and whole parathyroid hormone assay results
2347 disagree in hemodialysis patients under cinacalcet hydrochloride therapy. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:710-7.
- 2348 37. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, et al. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with
2349 immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin*
2350 *Chem* 2003;49:2037-44.
- 2351 38. Arakawa T, D'Amour P, Rousseau L, et al. Overproduction and secretion of a novel amino-terminal form of
2352 parathyroid hormone from a severe type of parathyroid hyperplasia in uremia. *Clin J Am Soc Nephrol*
2353 2006;1:525-31.
- 2354 39. Komaba H, Takeda Y, Abe T, et al. Spontaneous remission of severe hyperparathyroidism with normalization
2355 of the reversed whole PTH/intact PTH ratio in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1760-
2356 2.
- 2357 40. Rubin MR, Silverberg SJ, D'Amour P, et al. An N-terminal molecular form of parathyroid hormone (PTH)
2358 distinct from hPTH(1 84) is overproduced in parathyroid carcinoma. *Clin Chem* 2007;53:1470-6.
- 2359 41. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large
2360 C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001;60:1460-8.
- 2361 42. Coen G, Bonucci E, Ballanti P, et al. PTH 1-84 and PTH "7-84" in the noninvasive diagnosis of renal bone
2362 disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40:348-54.
- 2363 43. Salusky IB, Goodman WG, Kuizon BD, et al. Similar predictive value of bone turnover using first- and second-
2364 generation immunometric PTH assays in pediatric patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int*
2365 2003;63:1801-8.
- 2366 44. Reichel H, Esser A, Roth HJ, et al. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone
2367 disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:759-68.
- 2368 45. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause

- 2369 mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1650-8.
- 2370 46. Farre-Segura J, Le Goff C, Lukas P, et al. Validation of an LC-MS/MS method using solid-phase extraction for
2371 the quantification of 1-84 parathyroid hormone: Toward a candidate reference measurement procedure. *Clin*
2372 *Chem* 2022;68:1399-409.
- 2373 47. Cavalier E, Farré-Segura J, Lukas P, et al. Unveiling a new era with liquid chromatography coupled with mass
2374 spectrometry to enhance parathyroid hormone measurement in patients with chronic kidney disease. *Kidney*
2375 *Int* 2024;105:338-46.
- 2376 48. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for
2377 the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006;70:345-50.
- 2378 49. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, et al. A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as
2379 monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1031-40.
- 2380 50. Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, et al. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in
2381 hemodialysis. *Circ Res* 2021;128:1616-25.
- 2382 51. Shoji T, Nakatani S, Kabata D, et al. Comparative effects of etelcalcitide and maxacalcitol on serum calcification
2383 propensity in secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:599-
2384 612.
- 2385 52. Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, et al. Presence of sonographically detectable parathyroid glands can
2386 predict resistance to oral pulsed-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*
2387 2000;35:465-8.
- 2388 53. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to
2389 maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2613-
2390 21.
- 2391 54. Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, et al. Is the volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol
2392 response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 2006;10:198-204.
- 2393 55. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and
2394 gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am*
2395 *Soc Nephrol* 2010;5:2305-14.
- 2396 56. Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M, et al. Two years of cinacalcet hydrochloride treatment decreased
2397 parathyroid gland volume and serum parathyroid hormone level in hemodialysis patients with advanced
2398 secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2015;19:367-77.
- 2399 57. Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, et al. Evaluation of parathyroidectomy for secondary and tertiary
2400 hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial* 2016;20:6-11.
- 2401 58. Fukagawa M, Shimazaki R, and Akizawa T. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet
2402 with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2018;94:818-
2403 25.
- 2404 59. Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-
2405 controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a
2406 novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol*

- 2407 Dial Transplant 2017;32:1723-30.
- 2408 60. Shigematsu T, Koiwa F, Isaka Y, et al. Efficacy and safety of upacicalcet in hemodialysis patients with secondary
2409 hyperparathyroidism: A randomized placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1300-9.
- 2410 61. Itano Y, Kato S, Tsuboi M, et al. A Prospective, randomized clinical trial of etelcalcetide in patients receiving
2411 hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (the DUET Trial). *Kidney Int Rep* 2020;5:2168-77.
- 2412 62. Floege J, Tsirtsonis K, Iles J, et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in
2413 patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int* 2018;93:1475-82.
- 2414 63. Goodman WG, Ward DT, Martin KJ, et al. Activation of the calcium receptor by calcimimetic agents is
2415 preserved despite modest attenuating effects of hyperphosphatemia. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:201-12.
- 2416 64. EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N*
2417 *Engl J Med* 2012;367:2482-94.
- 2418 65. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving
2419 hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466-75.
- 2420 66. Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, et al. The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis:
2421 The EVAluation Of cinacalcet HCl therapy to Lower cardioVascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc*
2422 *Nephrol* 2015;10:791-9.
- 2423 67. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: A randomized study to evaluate the effects of
2424 cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial*
2425 *Transplant* 2011;26:1327-39.
- 2426 68. Wakamatsu T, Yamamoto S, Matsuo K, et al. Effectiveness of calcimimetics on fractures in dialysis patients with
2427 secondary hyperparathyroidism: Meta-analysis of randomized trials. *J Bone Miner Metab* 2024;42:316-25.
- 2428 69. Komaba H, Zhao J, Karaboyas A, et al. Active vitamin D use and fractures in hemodialysis patients: Results from
2429 the international DOPPS. *J Bone Miner Res* 2023;38:1577-85.
- 2430 70. Murashima M, Hamano T, Nishiyama T, et al. Performance status modifies the association between vitamin D
2431 receptor activator and mortality or fracture: A prospective cohort study on the Japanese Society for Dialysis
2432 Therapy (JSDT) Renal Data Registry. *J Bone Miner Res* 2022;37:1489-99.
- 2433 71. Yeung WG, Palmer SC, Strippoli GFM, et al. Vitamin D therapy in adults with CKD: A systematic review and
2434 meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2023;82:543-58.
- 2435 72. Nakai K, Kono K, Yamada S, et al. Calcimimetics treatment strategy for serum calcium and phosphate
2436 management in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: A systematic review and
2437 meta-analysis of randomized studies. *Ther Apher Dial* 2024;28:557-71.
- 2438 73. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, et al. Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis
2439 patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:784-90.
- 2440 74. Tokumoto M, Tokunaga S, Asada S, et al. Predictive factors requiring high-dose evocalcet in hemodialysis
2441 patients with secondary hyperparathyroidism. *PLoS One* 2022;17:e0279078.
- 2442 75. Punch JD, Thompson NW, Merion RM, et al. Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal
2443 transplant patients. A 25-year single-center experience. *Arch Surg* 1995;130:538-43.
- 2444 76. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, et al. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation

- 2445 in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;33:304-11.
- 2446 77. Chou FF, Ho JC, Huang SC, et al. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary
2447 hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000;190:65-70.
- 2448 78. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft
2449 for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):S168-71.
- 2450 79. Charhon SA, Berland YF, Olmer MJ, et al. Effects of parathyroidectomy on bone formation and mineralization
2451 in hemodialyzed patients. *Kidney Int.* 199;27:426-35.
- 2452 80. Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HE, et al. Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for
2453 secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2003;42:729-38.
- 2454 81. Wang AY, Lo WK, Cheung SC, et al. Parathyroidectomy versus oral cinacalcet on cardiovascular parameters in
2455 peritoneal dialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism (PROCEED): a randomized trial.
2456 *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:1823-35.
- 2457 82. Chen L, Wang K, Yu S, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease
2458 patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2016;38:1050-8.
- 2459 83. Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, et al. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral
2460 and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0187025.
- 2461 84. Song Z, Wu C, Wang R, et al. The effects of parathyroidectomy vs medical treatments for secondary
2462 hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis: A meta-analysis. *Endocr Pract.* 2024;30:569-576.
- 2463 85. Okada M, Tominaga Y, Ichimori T, et al. Surgical outcomes of parathyroidectomy for secondary
2464 hyperparathyroidism resistant to calcimimetic treatment: A retrospective single-center cohort study. *Ther*
2465 *Apher Dial* 2021;25:188-96.
- 2466 86. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with
2467 immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*
2468 1992;3:1008-17.
- 2469 87. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, et al. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an
2470 optimal operative management? *Surgery* 2006;139:174-80.
- 2471 88. Iwamoto N, Sato N, Nishida M, et al. Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with
2472 secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol.* 2012;25:755-63.
- 2473 89. Dream S, Kuo LE, Kuo JH, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive
2474 Surgical Management of Secondary and Tertiary Renal Hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2022;276:e141-76.
- 2475 90. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients
2476 with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012;60:262-71.
- 2477 91. Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwöger E, et al. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic
2478 hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:919-24.
- 2479 92. Seager CM, Srinivas TR, Flechner SM, et al. Development of nephrolithiasis in a renal transplant patient during
2480 treatment with cinacalcet. *Ann Transplant* 2013;18:31-5.
- 2481 93. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol*
2482 *Dial Transplant* 2007;22:584-91.

2483 94. Parikh S, Nagaraja H, Agarwal A, et al. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy on allograft function.
2484 Clin Transplant 2013;27:397-402.
2485

2486

第5章 骨代謝の評価と管理

2487

2488 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
2489 測定は有用か？

2490

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。

2492

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：D】

2493

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

2494

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：D】

2495

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

2496

2497

2498

2499 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？

2500

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。

2501

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

2502

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。

2504

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A】

2505

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。

2507

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

2508

2509

2510

2511 5.3 透析期、保存期 CKD 患者における骨折リスクへの介入

2512 **Practice Point 5.3a** 透析患者における骨折リスクの評価として、脆弱性骨折の有無，DXA 検査，ALP 値を参考にする。保存期 CKD 患者における骨折リスクの評価
2513 として，脆弱性骨折の有無，DXA 検査を参考にする。

2514

2515 **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
2516 を指導する。

2517

2518 **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。

2519

2520 **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
2521 時の重篤な低 Ca 血症には注意が必要である。

2522 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
2523 測定は有用か？

2524

2525 【背景】

2526 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・
2527 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
2528 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
2529 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。

2530

2531

2532 **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
2533 査を施行することを提案する。

2534 【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

2535 合意率：100% (17 / 17)

2536 補足* DXA 法：Dual-energy X-ray absorptiometry

2537

2538 <解説>

2539 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
2540 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
2541 の骨強度を定期的にモニターする必要がある。

2542 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
2543 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、
2544 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
2545 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
2546 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。

2547 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
2548 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
2549 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
2550 骨頸部の骨密度は大腿骨骨折とあらゆる骨折の発症と関連した(7)。保存期 CKD では大腿骨頸部
2551 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%CI :
2552 2.79~4.18], eGFR 30~60 mL/分 (N=2,154) ; HR 2.85 [95%CI : 2.20~3.69], eGFR<30 mL/
2553 分 (N=590) ; HR 2.48 [95%CI : 1.62~3.78]) (1)。

2554 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
2555 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
2556 ることを提案する」【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】とした。脆弱性骨折がない場合は YAM
2557 の 70%未満で治療介入の一つの基準となる (Practice point)。

2558 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、
2559 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

2560 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
2561 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、
2562 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).

2563
2564

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

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：D】

合意率：100% (17 / 17)

2568

<解説>

2570 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
2571 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
2572 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
2573 phosphatase (BAP), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b), そして procollagen type-
2574 1 N-terminal propeptide (P1NP)は基準値範囲内であった(11)。また血清 P1NP と TRACP-5b の
2575 組み合わせが最も骨組織上高骨回転を予測でき、低骨回転は BAP と TRACP-5b の組み合わせが
2576 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反映すると考
2577 えられる。

2578 CKD・透析患者の骨代謝マーカーと骨折の関連を調べたところ、縦断研究は、透析患者の ALP と
2579 BAP がそれぞれ 7 編(12-18)と 3 編(8, 14, 19)のみであった。また ALP と BAP について保存期
2580 CKD では報告がなく、また P1NP と TRACP5b については保存期 CKD, 透析患者とも報告がな
2581 かった。

2582 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
2583 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
2584 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
2585 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
2586 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
2587 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
2588 関連よりも明確に示された(18)。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
2589 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
2590 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
2591 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
2592 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
2593 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,
2594 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
2595 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。

2596 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
2597 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」

2598 【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：D】とした。

2599

2600

2601 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？

2602

2603 【背景】

2604 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、
2605 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
2606 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
2607 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
2608 異常に伴う病態生理状況は骨折リスクに寄与する多数の要因の一つである。

2609

2610

2611 **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。

2612 【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

2613 合意率：100% (17 / 17)

2614

2615 <解説>

2616 第4章「血液透析患者におけるPTH値の評価と管理」に記載の通り、異なるPTH目標値が骨
2617 折のリスクに及ぼす影響を比較したRCTは抽出されなかった。JRDRの観察研究では、PTH値の
2618 上昇は骨折のリスク上昇と関連し(20)、その傾向はDOPPS研究でも同様であった(19)。この傾
2619 向は全ての先行研究と一致しない(21-24)が、JRDRの解析(20)がわが国の最新のデータであるこ
2620 とを重視した。その結果、「透析患者の骨折リスクを軽減するために、PTHを低く保つことを提
2621 案する」【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】とした。透析患者の骨折リスクを軽減するた
2622 めにPTHを低く保つことは重要であるが、その他、骨折リスクの評価、生活習慣への介入、ある
2623 は骨粗鬆症治療薬の使用など総合的なアプローチが求められる (Practice point 参照)。

2624

2625

2626 **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
2627 るため、カルシミメティクスの投与を推奨する。

2628 【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A】

2629 合意率：100% (14 / 14)

2630

2631 <解説>

2632 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。
2633 これらの患者に対するカルシミメティクス治療による介入は骨折を有意に減らした(25-31)。カル
2634 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
2635 下させることが示された (ハザード比 0.50 [95%CI : 0.29~0.88]) (32)。カルシミメティクスの

2636 種類による効果の差は判明していない。ランダム比較試験を集めたメタアナリシスによる解析結果
2637 であるため「二次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者において、骨折リスクを軽減するため、
2638 カルシミメティクスの投与を推奨する」【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A】とした。一
2639 方、透析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
2640 関連しなかった(33-35)。ただし、これらは必ずしもPTHを管理する目的で使用されたVDRAで
2641 はなかったため、このCQに対する有効な回答にはなっていない。VDRAは薬理効果が多岐にわ
2642 たり、その特性は薬剤の種類によって大きく異なるため、メタアナリシスの結果をもって全ての
2643 薬物を評価することは危険である。

2644

2645

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

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

合意率：100%（17 / 17）

2649

2650 <解説>

2651 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。
2652 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
2653 の目的で好適な術式は確立されていない。システマティック・レビューの結果、透析患者とPTX
2654 の関連を調査したRCTはなく、観察研究2編が検出された(36, 37)。観察研究ではPTXと少な
2655 い骨折との関連が示されていた。そのため、本ステートメントの【推奨の強さ：2，エビデンスの
2656 強さ：C】に留まった。なお、カルシミメティクスを対象とした比較試験では、副甲状腺摘出術が
2657 カルシミメティクスに対して骨折リスクの軽減という点で有利であるとされた報告はない(38-
2658 40)。

2659

2660

2661 5.3 透析期、保存期CKD患者における骨折リスクへの介入

2662 **Practice Point 5.3a** 透析患者における骨折リスクの評価として、脆弱性骨折の有無、DXA検査、
2663 ALP値を参考にする。保存期CKD患者における骨折リスクの評価
2664 として、脆弱性骨折の有無、DXA検査を参考にする。

2665 **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
2666 を指導する。

2667 **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
2668 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。

2669 **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
2670 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
2671 時の重篤な低Ca血症には注意が必要である。

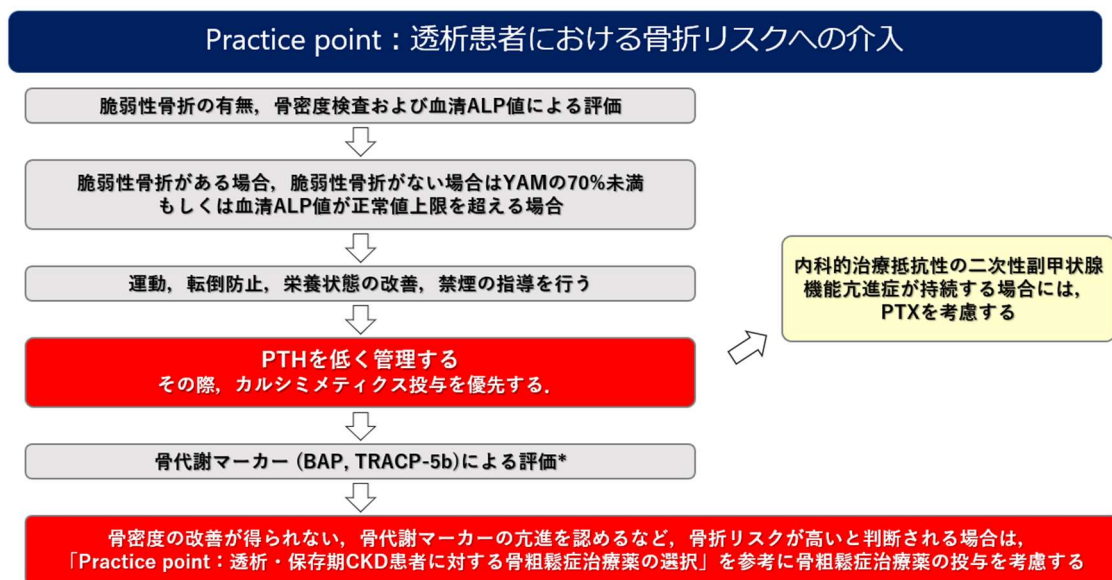
2672 <解説>

2673

2674 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
 2675 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
 2676 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
 2677 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
 2678 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
 2679 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。

2680 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、
 2681 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
 2682 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
 2683 (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
 2684 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
 2685 製剤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
 2686 に関しては、まずは体重減少に注意が必要である。体重減少はサルコペニアやフレイルを誘発し、
 2687 特に臥床状態時間が長い透析患者においては転倒リスクの上昇につながる。また Ca 摂取につい
 2688 て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
 2689 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。
 2690 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
 2691 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
 2692 が想定されている(53)。

2693



*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

2694

2695

図 5.1 透析患者における骨折リスクへの介入

2696

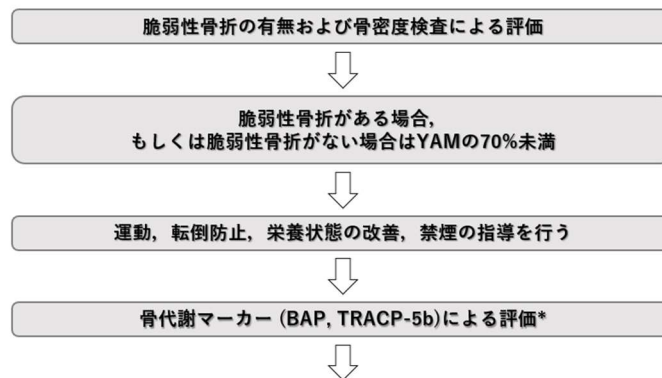
2697 今回のガイドライン改定に伴い、日本透析医学会の統計調査データを用いて、透析患者におけ
 2698 る CKD-MBD 関連マーカー (PTH, Ca, P) と骨折による入院イベント (全骨折, 大腿骨近位部

2699 骨折，椎体骨折)の關係が調査された(20)．その結果，ベースラインの PTH 値が低いほど，また
 2700 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
 2701 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
 2702 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
 2703 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
 2704 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定に伴ってメタ解析が行われた．二
 2705 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，
 2706 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)
 2707 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
 2708 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
 2709 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
 2710 (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
 2711 クを軽減するために PTX を考慮することが重要である．

2712 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
 2713 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
 2714 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
 2715 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
 2716 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
 2717 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．
 2718

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

図 5.2 保存期 CKD 患者における骨折リスクへの介入

2719
 2720
 2721
 2722 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
 2723 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
 2724 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

2725 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
 2726 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
 2727 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
 2728 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
 2729 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：
 2730 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）
 2731 を踏まえた上で、その投与を考慮する。
 2732

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				
					大腿骨 近位部	椎体	非椎体	いずれか (Any)	
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)	緑	赤	CKD/HD	-	-	-	-	保存期において、高Ca血症に伴う腎機能増悪に注意する。 透析期において、Ca \times P積の上昇、血管石灰化の促進に注意する。
エルデカルシトール	慎重投与	緑	赤	-	-	-	-		
メナテトレノン(VK ₂)	なし	緑	緑	-	-	-	-	-	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	緑	-	-	-	-	-	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	緑	-	-	-	-	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	緑	CKD	-	-	-	
	リセドロネート	G4以降禁忌	黄	緑	CKD	-	CKD	-	
	ミノドロネート	慎重投与	黄	緑	-	-	-	-	
	イバンドロネート	慎重投与	黄	緑	-	-	-	-	
ラロキシフェン	なし	黄	緑	CKD/HD	-	CKD	-	-	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	-	-	-	-	-	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。
アパロパラチド	なし	黄	黄	-	-	-	-	-	
デノスマブ	慎重投与	赤	緑	CKD	-	CKD	-	-	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。
ロモゾマブ	慎重投与	黄	緑	CKD	-	CKD	-	-	海外臨床試験において心血管病リスクが指摘されており注意を要する。

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

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

HD 血液透析患者におけるRCTの報告あり

2733

2734

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

2735

2736 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
 2737 の骨粗鬆症治療薬において、血清 Ca 値の変動に注意が必要である（表 5.1）。特にデノスマブを
 2738 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(59)ため、投
 2739 与開始前後の定期的な血清 Ca 値のモニタリングおよび Ca 製剤や VDRA を用いた適切な血清 Ca
 2740 値の管理が重要となる。FDA は医療安全情報としてデノスマブ投与による透析患者の重篤な低 Ca
 2741 血症は入院、死亡を含めた重篤な合併症を引き起こすリスクが大きいことを公表した(60)。CKD
 2742 患者に対する VDRA 投与も注意が必要である。保存期 CKD 患者ではしばしば高 Ca 血症による
 2743 腎機能の増悪、透析患者では血管石灰化のリスクを伴うため、定期的に血清 Ca 値をモニターする
 2744 ことを提案する。ビスホスホネート製剤は概ね腎排泄型薬剤であることから、蓄積性の可能性か
 2745 ら腎機能正常者よりは低 Ca 血症や顎骨壊死や非定型大腿骨骨折の発症に注意が必要である。

2746 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
 2747 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
 2748 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

2749 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,
2750 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
2751 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
2752 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
2753 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
2754 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
2755 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), ロモソズマブの RCT である
2756 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(71), デノス
2757 マブの RCT である 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
2758 (69)が報告されているのみである. 血液透析患者にデノスマブを使用すると大腿骨の骨密度が増
2759 加したが, 中止後に骨密度が高度に低下した事例も報告されており(75), 治療薬終了後の慎重な
2760 経過観察が必要であり, 症例によっては骨粗鬆症治療の継続を検討する.

2761 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
2762 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
2763 示した. CKD 患者に対する骨粗鬆症治療薬の投与が骨折リスクを抑制するエビデンスは十分と言
2764 ええないが, 少なくとも骨密度低下を抑制する手段としてその投与を考慮することを提案する. 本
2765 ガイドラインが腎臓や透析専門医に限らず, 骨代謝疾患・骨粗鬆症の診療に関わるすべての分野
2766 の医療従事者の参考となり, CKD 患者に対する適切な骨対策, 治療が提供されることを期待する.

2767

2768

2769 文献

- 2770 1. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)) predicts fracture risk in
2771 patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;95:447-54.
- 2772 2. Prasad B, Ferguson T, Tangri N, et al. Association of bone mineral density with fractures across the spectrum
2773 of chronic kidney disease: the Regina CKD-MBD Study. *Can J Kidney Health Dis* 2019;6:2054358119870539.
- 2774 3. Gomez-Islas VE, Garcia-Fong KR, Aguilar-Fuentes RE, et al. Evaluation of bone densitometry by dual-energy
2775 x-ray absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease. *Bone Rep*
2776 2020;13:100298.
- 2777 4. Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and
2778 normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:646-53.
- 2779 5. Yencheck RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD.
2780 *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1130-6.
- 2781 6. Malmgren L, McGuigan FE, Christensson A, et al. Kidney function and its association to imminent, short- and
2782 long-term fracture risk-a longitudinal study in older women. *Osteoporos Int* 2020;31:97-107.
- 2783 7. Jaques DA, Henderson S, and Davenport A. Association between bone mineral density at different anatomical
2784 sites and both mortality and fracture risk in patients receiving renal replacement therapy: a longitudinal study.
2785 *Clin Kidney J* 2022;15:1188-95.
- 2786 8. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone

- 2787 turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*
2788 2012;27:345-51.
- 2789 9. Nakagawa Y, Komaba H, Hamano N, et al. Metacarpal bone mineral density by radiographic absorptiometry
2790 predicts fracture risk in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 2020;98:970-8.
- 2791 10. Naylor KL, Prior J, Garg AX, et al. Trabecular bone score and incident fragility fracture risk in adults with
2792 reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2032-40.
- 2793 11. Jorgensen HS, Behets G, Viaene L, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive bone turnover markers in renal
2794 osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2022;79:667-76 e1.
- 2795 12. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the
2796 incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant*
2797 2014;29:1532-8.
- 2798 13. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are
2799 associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008;74:655-63.
- 2800 14. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, et al. Pro-inflammatory cytokines and bone fractures in CKD patients. An
2801 exploratory single centre study. *BMC Nephrol* 2012;13:134.
- 2802 15. Yoshida M, Nakashima A, Doi S, et al. Lower Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) is associated with higher
2803 risk of fractures in patients undergoing hemodialysis. *Nutrients* 2021;13:2847.
- 2804 16. Li C, Chen XM, Li Y, et al. Factors and outcome of renal osteodystrophy-associated initial fragility fracture in
2805 end-stage renal disease patients. *Kidney Dis.* 2019;5:118-25.
- 2806 17. Xie L, Hu X, Li W, et al. A retrospective study of end-stage kidney disease patients on maintenance hemodialysis
2807 with renal osteodystrophy-associated fragility fractures. *BMC Nephrol* 2021;22:23.
- 2808 18. Yamamoto S, Jørgensen S, Zhao J, et al. Alkaline phosphatase and parathyroid hormone levels: International
2809 variation and associations with clinical outcomes in the DOPPS. *Kidney Int Rep* 2024;9:863-76.
- 2810 19. Matias PJ, Laranjinha I, Azevedo A, et al. Bone fracture risk factors in prevalent hemodialysis patients. *J Bone*
2811 *Miner Metab* 2020;38:205-12.
- 2812 20. Komaba H, Imaizumi T, Hamano T, et al. Lower parathyroid hormone levels are associated with reduced
2813 fracture risk in Japanese patients on hemodialysis. *Kidney Int Rep*, in press.
- 2814 21. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage
2815 renal disease. *Kidney Int* 2000;58:2200-5.
- 2816 22. Danese MD, Kim J, Doan QV, et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients
2817 on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.
- 2818 23. Lin ZZ, Wang JJ, Chung CR, et al. Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on dialysis:
2819 Taiwan national cohort study. *Bone* 2014;64:235-9.
- 2820 24. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among
2821 hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358-66.
- 2822 25. Kazama JJ, Koiwa F, Yokoyama K, et al. First-in-patient phase I/II study of upacalcet in Japanese patients with
2823 secondary hyperparathyroidism undergoing hemodialysis: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.
2824 *Clin Pharmacokinet* 2022;61:1271-84.

- 2825 26. Itano Y, Kato S, Tsuboi M, et al. A prospective, randomized clinical trial of etelcalcetide in patients receiving
2826 hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (the DUET Trial). *Kidney Int Rep* 2020;5:2168-77.
- 2827 27. Block GA, Chertow GM, Sullivan JT, et al. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in
2828 patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *PLoS One* 2019;14:e0213774.
- 2829 28. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving
2830 hemodialysis: the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466-75.
- 2831 29. El-Shafey EM, Alsahow AE, Alsaran K, et al. Cinacalcet hydrochloride therapy for secondary
2832 hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011;15:547-55.
- 2833 30. Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease,
2834 fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793-800.
- 2835 31. Shigematsu T, Koiwa F, Isaka Y, et al. Efficacy and safety of upacalcet in hemodialysis patients with secondary
2836 hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1300-9.
- 2837 32. Wakamatsu T, Yamamoto S, Matsuo K, et al. Effectiveness of calcimimetics on fractures in dialysis patients with
2838 secondary hyperparathyroidism: meta-analysis of randomized trials. *J Bone Miner Metab* 2024;42:316-25.
- 2839 33. Investigators JD, Shoji T, Inaba M, et al. Effect of oral alfacalcidol on clinical outcomes in patients without
2840 secondary hyperparathyroidism receiving maintenance hemodialysis: the J-DAVID randomized clinical trial.
2841 *JAMA* 2018;320:2325-34.
- 2842 34. Thadhani R, Zella JB, Knutson DC, et al. 2MD (DP001), a single agent in the management of hemodialysis
2843 patients: a randomized trial. *Am J Nephrol* 2017;45:40-8.
- 2844 35. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*
2845 1986;26:185-91.
- 2846 36. Isaksson E, Ivarsson K, Akaberi S, et al. The effect of parathyroidectomy on risk of hip fracture in secondary
2847 hyperparathyroidism. *World J Surg* 2017;41:2304-11.
- 2848 37. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis
2849 patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2401-7.
- 2850 38. Alvarado L, Sharma N, Lerma R, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet for the treatment of secondary
2851 hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg* 2022;46:813-9.
- 2852 39. Moreno P, Coloma A, Torregrosa JV, et al. Long-term results of a randomized study comparing
2853 parathyroidectomy with cinacalcet for treating tertiary hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2020;34:e13988.
- 2854 40. Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al. Parathyroidectomy vs cinacalcet among patients undergoing hemodialysis.
2855 *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2016-25.
- 2856 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.
- 2857 42. Choi M, Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10
2858 years and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:188 e13-21.
- 2859 43. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the
2860 community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD007146.
- 2861 44. Polidoulis I, Beyene J, and Cheung AM. The effect of exercise on pQCT parameters of bone structure and
2862 strength in postmenopausal women--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

- 2863 Osteoporos Int 2012;23:39-51.
- 2864 45. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women.
2865 Cochrane Database Syst Rev 2011;7:CD000333.
- 2866 46. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women.
2867 Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD000333.
- 2868 47. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA
2869 2004;291:1999-2006.
- 2870 48. Thorin MH, Wihlborg A, Akesson K, et al. Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women
2871 followed for 10 years. Osteoporos Int 2016;27:249-55.
- 2872 49. Cauley JA, Cawthon PM, Peters KE, et al. Risk Factors for hip fracture in older men: The osteoporotic fractures
2873 in men study (MrOS). J Bone Miner Res 2016;31:1810-9.
- 2874 50. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in
2875 men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1861-70.
- 2876 51. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005;16:155-62.
- 2877 52. Ward KD, and Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. Calcif
2878 Tissue Int 2001;68:259-70.
- 2879 53. Taes Y, Lapauw B, Vanbillemont G, et al. Early smoking is associated with peak bone mass and prevalent
2880 fractures in young, healthy men. J Bone Miner Res 2010;25:379-87.
- 2881 54. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis
2882 patients. J Am Soc Nephrol 2007;18:2401-7.
- 2883 55. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients
2884 on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:90-7.
- 2885 56. Sardawal S, Magnusson P, Goldsmith DJ, et al. Bone alkaline phosphatase in CKD-mineral bone disorder. Am J
2886 Kidney Dis 2013;62:810-22.
- 2887 57. Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal
2888 dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. Calcif Tissue Int 2008;82:278-87.
- 2889 58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017
2890 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney
2891 Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2017;7:1-59.
- 2892 59. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following
2893 denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. Osteoporos
2894 Int 2018;29:1737-45.
- 2895 60. Bird ST, Smith ER, Gelperin K, et al. Severe hypocalcemia with denosumab among older female dialysis-
2896 dependent patients. JAMA 2024;331:491-9.
- 2897 61. Rix M, Eskildsen P, and Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with
2898 mild to moderate chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004;19:870-6.
- 2899 62. Ringe JD, Farahmand P, and Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-
2900 year trial on 214 patients. Rheumatol Int 2013;33:637-43.

- 2901 63. Ruedin P, Rizzoli R, Slosman D, et al. Effects of oral calcitriol on bone mineral density in patients with end-
2902 stage renal failure. *Kidney Int* 1994;45:245-52.
- 2903 64. Aggarwal HK, Jain D, Chhabra P, et al. Effects of short term alendronate administration on bone mineral density
2904 in patients with chronic kidney disease. *Pril* 2018;39:5-13.
- 2905 65. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with
2906 hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int* 2016;27:1441-50.
- 2907 66. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal
2908 function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503-8.
- 2909 67. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, et al. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic
2910 kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. *BMC*
2911 *Nephrol* 2017;18:66.
- 2912 68. Bilezikian JP, Hattersley G, Mitlak BH, et al. Abaloparatide in patients with mild or moderate renal impairment:
2913 results from the ACTIVE phase 3 trial. *Curr Med Res Opin* 2019;35:2097-102.
- 2914 69. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by
2915 level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829-35.
- 2916 70. Broadwell A, Chines A, Ebeling PR, et al. Denosumab safety and efficacy among participants in the FREEDOM
2917 extension study with mild to moderate chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:397-409.
- 2918 71. Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, et al. Efficacy and safety of romosozumab among postmenopausal women
2919 with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2022;37:1437-45.
- 2920 72. Haghverdi F, Farbodara T, Mortaji S, et al. Effect of raloxifene on parathyroid hormone in osteopenic and
2921 osteoporotic postmenopausal women with chronic kidney disease stage 5. *Iran J Kidney Dis* 2014;8:461-6.
- 2922 73. Hernandez E, Valera R, Alonzo E, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in
2923 postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2003;63:2269-74.
- 2924 74. Miller PD, Roux C, Boonen S, et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal
2925 function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner*
2926 *Res* 2005;20:2105-15.
- 2927 75. Iseri K, Mizobuchi M, Winzenrieth R, et al. Long-term effect of denosumab on bone disease in patients with
2928 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1195-203.
- 2929

2930 **第 6 章 腹膜透析患者における CKD-MBD**

2931

2932 **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？**

2933

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

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

2939

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。

2941

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

2942

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。

2944

2945

2946

2947 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？

2948
2949
2950
2951
2952
2953
2954
2955

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

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】
合意率：94%（17 / 18）

2956 <解説>

2957 腹膜透析患者で、異なる P、Ca、PTH の管理目標を比較した RCT は見いだせなかった。
2958 これまで、血液透析患者においては、複数の観察研究で、P、Ca、PTH と死亡の関連が検討されてきた(1-9)。一方で腹膜透析患者に限定した研究は限られており、導入期の患者だけを対象としたもの(10)や、重要な交絡因子の情報が欠如している研究(11)しかなかった。腹膜透析患者では、血液透析患者に比べて低回転骨が多く(12)、骨回転と血管石灰化の関連が血液透析患者ほど明らかではない(13)。腹膜透析患者では、血液透析のように透析中に急激な Ca の変動が起こらない(14)。そのため、腹膜透析では、P、Ca、PTH と死亡の関連が血液透析とは異なっている可能性がある。また、腹膜透析では死亡だけではなく、残腎機能との関連も重要であるが、これまで腹膜透析患者における P、Ca、PTH と残腎機能の関連についての研究はなかった。そのため、日本透析医学会統計調査のデータを用いて、P、Ca、PTH と死亡、残腎機能との関連を検討した。P、Ca が高いと全死亡、心血管死亡が多かった。また、P が高いと残腎機能の低下速度が速く、PTH が高いと血液透析への移行が早かった(15)。この結果から、生命予後の観点からは、P、Ca とともに血液透析患者での目標範囲内でも低めの値、残腎機能保護、腹膜透析の継続のために P、PTH をガイドラインの目標範囲内でも低めの値を目標とすることを提案するという推奨にした。単独の観察研究のため、推奨は【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】とした。

2972
2973 **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。

2974 <解説>

2975 これまで血液透析、あるいは透析患者全体で、P 低下薬とプラセボ、あるいは異なる P 低下薬を比較した RCT が複数行われてきており、それらの研究のメタ解析も行われている(16, 17)。今回、ガイドライン改定にあたって、システマティック・レビューを試みた。一次スクリーニングで 89 件の RCT とメタ解析を抽出したが、二次スクリーニングで腹膜透析単独の試験は小規模であり、血液透析だけでなく腹膜透析患者が含まれている研究は複数あるものの腹膜透析患者だけのサブグループ解析は行われていなかった。腹膜透析患者単独でのシステマティック・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が妥当と考えた（第 3 章参照）。

2982
2983 **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
2984 困難になる可能性があるため、注意が必要である。

2985 <解説>

2986 カルシメチ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
2987 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
2988 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メチクスが血清 P 値に及ぼす
2989 影響について透析医学会統計調査のデータを用いてカルシメチクス開始前後の P の変化量を
2990 検討した結果、1 日尿量が>200 mL の症例ではカルシメチクス開始後、血清 P 値が上昇して
2991 いた(20). なお、ベースラインの血清 Alb 濃度については、尿量の多い群と少ない群で差がなか
2992 った. 残腎機能がある症例ではカルシメチクス使用で P のコントロールが困難になる可能性
2993 があるため、注意が必要である.

2994

2995 **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.

2996 <解説>

2997 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
2998 ではないかと考えられている. 腹膜透析液 Ca 濃度 1.25 mmol/L と 1.75 mmol/L が骨代謝マーカ
2999 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
3000 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
3001 濃度 1.25 mmol/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
3002 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
3003 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
3004 らず, 血清 P, Ca, PTH 値を目標範囲内に保つよう P 低下薬, 活性型ビタミン D 製剤やカルシ
3005 ミメチクスを調整することが必要と考えられる.

3006

3007

3008 **文献**

- 3009 1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate
3010 product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study. Am J Kidney Dis 1998;31:607-
3011 17.
- 3012 2. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid
3013 hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2001;12:2131-8.
- 3014 3. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance
3015 hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004;15:2208-18.
- 3016 4. Silinin Y, Foley RN, and Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in
3017 hemodialysis patients: The USRD Waves 1,3, and 4 Study. J Am Soc Nephrol 2005;16:1788-93.
- 3018 5. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The
3019 Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 2005;67:1179-87.
- 3020 6. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease
3021 in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2006;70:771-80.
- 3022 7. Kimata N, Albert JM, Akiba T, et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular

3023 mortality in hemodialysis patients: The Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Hemodial Int*
3024 2007;11:340-8.

3025 8. Nakai S, Akiba T, Kazama J, et al. Effects of serum calcium, phosphorus, and intact parathyroid hormone levels
3026 on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2008;12:49-54.

3027 9. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European
3028 haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.

3029 10. Wu M, Wu H, Huang X, et al. Associations between serum mineral metabolism parameters and mortality in
3030 patients on peritoneal dialysis. *Nephrology* 2019;24:1148-56.

3031 11. Liu CT, Lin YC, Lin YC, et al. Roles of serum calcium, phosphorus, PTH and ALP on mortality in peritoneal
3032 dialysis patients: A nationwide, population-based longitudinal study using TWRDS 2005-2012. *Sci Rep*
3033 2017;7:33.

3034 12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice
3035 Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and
3036 Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.

3037 13. Pereira L, Mendonça L, Magalhães J, et al. Vascular calcification in peritoneal dialysis patients and its
3038 association with bone-derived molecules and bone histomorphometry. *Nefrologia (Engl Ed)* 2024;44:224-32.

3039 14. Hamano T, Fujii N, Ito T, et al. Different routes bridging calcium in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher*
3040 *Dial* 2005;9:32-8.

3041 15. Murashima M, Fujii N, Goto S, et al. Associations of calcium, phosphate, and intact parathyroid hormone levels
3042 with mortality, residual kidney function, and technical failure among patients on peritoneal dialysis. *Clin Kidney*
3043 *J* 2023;16:1957-64.

3044 16. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-
3045 mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD006023.

3046 17. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: A network meta-analysis
3047 of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2016;68:691-702

3048 18. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on
3049 active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium X phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol*
3050 2006;1:305-12.

3051 19. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess
3052 the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis*
3053 2009;53:197-207.

3054 20. Murashima M, Fujii N, Goto S, et al. Residual kidney function modifies the effect of cinacalcet on serum
3055 phosphorus levels among peritoneal dialysis patients. *J Nephrol.* 2024;37:1137-9.

3056 21. Jin L, Xhou J, Shao F, et al. Long-term effects on PTH and mineral metabolism of 1.25 versus 1.75 mmol/L
3057 dialysate calcium in peritoneal dialysis patients: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2019;20:213.

3058

3059 第7章 腎移植患者における CKD-MBD

3060

3061 7.1 腎移植後のビスホスホネート使用は推奨されるか？

3062

3063 **Statement 7.1** 腎移植後 eGFR が 30 mL/分/1.73m² 以上であれば、腎移植後の骨折予防とし
3064 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。

3065 【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

3066

3067

3068 7.2 腎移植後ビタミンDは推奨されるか？

3069

3070 **Statement 7.2** 移植後のPTHを抑制する目的で高Ca血症を生じないように注意して活性型
3071 ビタミンD製剤の投与を提案する。

3072 【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】

3073

3074

3075 7.3 腎移植前CKD-MBDの管理に関する Practice Points

3076 **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
3077 CKD-MBD，特に高PTH血症，高Ca血症の評価・管理が重要である。

3078 **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
3079 は腎移植前の副甲状腺摘出術が望ましい。

3080 i) カルシミメティクスの使用（特にシナカルセット 50 mg 相当以上）

3081 ii) カルシミメティクス非投与下で iPTH が 300 pg/mL 以上を呈する

3082 iii) 高Ca血症（>10.0 mg/dL）

3083 iv) 副甲状腺腫大（長径 1 cm 以上，体積 500 mm³ 以上）

3084

3085 7.4 腎移植後CKD-MBDの評価と管理に関する Practice Points

3086 **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
3087 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
3088 ことが望ましい。

3089 **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
3090 保存期CKD-MBDの管理に準ずる。

3091

3092 7.5 腎移植後高Ca血症の対応に関する Practice Points

3093 **Practice Point 7.5.1** 腎移植後高Ca血症（>10.5 mg/dL）の要因は主に遷延性副甲状腺機能亢
3094 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。

3095 **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
3096 ティクス、それでも高 Ca 血症の改善がなければデノスマブの治療を検討
3097 する。ただし、腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症へのカルシミメティ
3098 クスおよびデノスマブは保険適応外である。
3099

3100 7.6 腎移植後低 P 血症の対応に関する Practice Points

3101 **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
3102 総合的に検討する。

3103 **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
3104 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
3105 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
3106 である。
3107

3107

3108

3109

3110 【背景】

3111 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
3112 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
3113 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
3114 能性がある(4, 5, 6).

3115 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
3116 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
3117 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
3118 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
3119 置く必要がある(2).

3120 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
3121 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
3122 Practice Point として腎移植前 CMD-MBD 管理, 腎移植後 CKD-MBD の評価と管理, 腎移植後
3123 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.

3124

3125 7.1 腎移植後のビスホスホネート使用は推奨されるか?

3126

3127 **Statement 7.1** 腎移植後 eGFR が 30 mL/分/1.73m²以上であれば, 腎移植後の骨折予防とし
3128 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.

3129 【推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: C】

3130 合意率: 89% (16 / 18)

3131

3132 <解説>

3133 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)
3134 が該当し, その中で 16 編が骨折, 13 編が骨密度, 17 編が腎機能, 6 編が移植腎喪失, 10 編が死
3135 亡をアウトカムとして報告していた.

3136 1) 骨折予防

3137 ビスホスホネート投与による骨折のリスク比 (RR) は 0.69 [95%CI 0.43~1.10]と統計学的に有
3138 意ではないものの効果量は大きかった. 次にこれら 23 編の RCT の対照群となる基本治療によっ
3139 て層別化してメタ解析を行った. 基本治療は 3 パターンに分けられ, Ca 製剤のみの投与 (5 編),
3140 Ca 製剤+天然型ビタミン D (6 編), Ca 製剤+活性型ビタミン D 製剤 (6 編) であり, 介入群は
3141 基本治療にビスホスホネートを追加投与して比較された. なお, このうちの 1 編は複数の介入パ
3142 ターンを同時に比較した RCT だった. その中で Ca 製剤+天然型ビタミン D 製剤を基本治療とし
3143 た研究では, ビスホスホネートの RR が 0.58 [95%CI 0.34~1.00]と効果が大きかった. さらに,
3144 移植後ビスホスホネート投与時期によって層別化をしたところ, 移植後 6 ヶ月以内でのビスホス
3145 ホネート投与 (12 編) 開始は 0.71 [95%CI : 0.44~1.17]であった. 移植後 6 ヶ月以上経ってから
3146 のビスホスホネート投与開始 (5 編) は RR 0.51 [95%CI : 0.12~2.19]であり, 効果量は大きかっ

3147 たが、信頼区間が広く推定の精度は高くないと考えられた。

3148 2) 骨密度

3149 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－
3150 対照群) 0.01 g/cm² [95%CI：-0.03～0.04]であったが、移植後6ヶ月以内でのビスホスホネート
3151 投与開始で0.03 g/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、6ヶ月以
3152 降でのビスホスホネート投与開始では-0.05 g/cm² [95%CI：-0.21～0.03]とビスホスホネートの骨
3153 密度増加効果を認めなかった。

3154 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
3155 群で有意差を認めず、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。

3156 3) 腎機能・死亡

3157 ビスホスホネート投与とベース治療では血清Cr値の平均差に有意差がなかった(-0.05 mg/dl
3158 [95%CI：-0.13～0.04])。移植腎喪失においてもRR0.65 [95%CI：0.27～1.60]と有意差を認めな
3159 かった。死亡のアウトカムに関して、ビスホスホネート投与は比較群と有意差を認めなかった
3160 (RR0.98 [95%CI：0.34～2.80])。

3161

3162 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
3163 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
3164 タイミングとしては骨折リスクの高い腎移植後6ヶ月以内のほうが効果を得られやすいと判断し
3165 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年の報
3166 告(15)では移植時に投与したビスホスホネート群で大腿骨頸部の骨密度減少が有意に抑えられて
3167 いる。また、これら研究ではCa製剤とビタミンD製剤を基本治療としていることが多く、かつ
3168 eGFR30 mL/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。

3169

3170

3171 7.2 腎移植後ビタミンD製剤は推奨されるか？

3172

3173 **Statement 7.2** 移植後のPTHを抑制する目的で高Ca血症を生じないように注意して活性型
3174 ビタミンD製剤の投与を提案する。

3175 **【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C】**

3176 合意率：94% (16 / 17)

3177

3178 <解説>

3179 システマティック・レビューでは15編のRCT(14, 20, 33-45)を研究対象とし、intact PTH (10
3180 編)、骨折予防 (5編)、骨密度 (8編)、腎機能 (10編)、死亡 (2編)をアウトカムとして報告し
3181 ている。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
3182 方可能であり、今回のSRの対象を活性型ビタミンD製剤に限定した。また骨密度はg/cm²での
3183 報告に限定した。

3184 1) 副甲状腺ホルモン intact PTH

3185 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
3186 タミンD製剤群-対照群)は-24.75 pg/mL [95%CI: -34.37~-15.12]と活性型ビタミンD製剤
3187 群で有意な抑制効果を認めた。

3188 2) 骨折・骨密度

3189 骨折を報告した5編では4編が活性型ビタミンD製剤群、対照群ともに骨折発症が無く、信頼
3190 できる推定を行うことができなかった。腰椎骨密度の平均差 0.04 g/cm² [95%CI: -0.03~0.12],
3191 大腿骨頸部骨密度の平均差-0.03 g/cm² [95%CI: -0.22~0.16]ともに有意差はなかった。

3192 3) 腎機能・死亡

3193 腎機能についての報告は血清Crで7編の報告があり、平均差は-0.03 mg/dL [95%CI: -0.10~
3194 0.04]で有意差はなかった。4編で移植腎喪失を報告しており、有意差を認めなかった。死亡の報
3195 告は2編あったが、イベントが少なく信頼できる推定を行うことができなかった。

3196 以上から腎移植後のPTHを抑制する目的で活性型ビタミンD製剤は提案するものの、骨折予
3197 防、骨密度低下予防、腎予後改善、死亡予防の目的では推奨できない。なお高Ca血症に注意して
3198 使用する。

3199

3200

3201 7.3 腎移植前CKD-MBDの管理に関するPractice Points

3202 **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
3203 CKD-MBD、特に高PTH血症、高Ca血症の評価・管理が重要である。

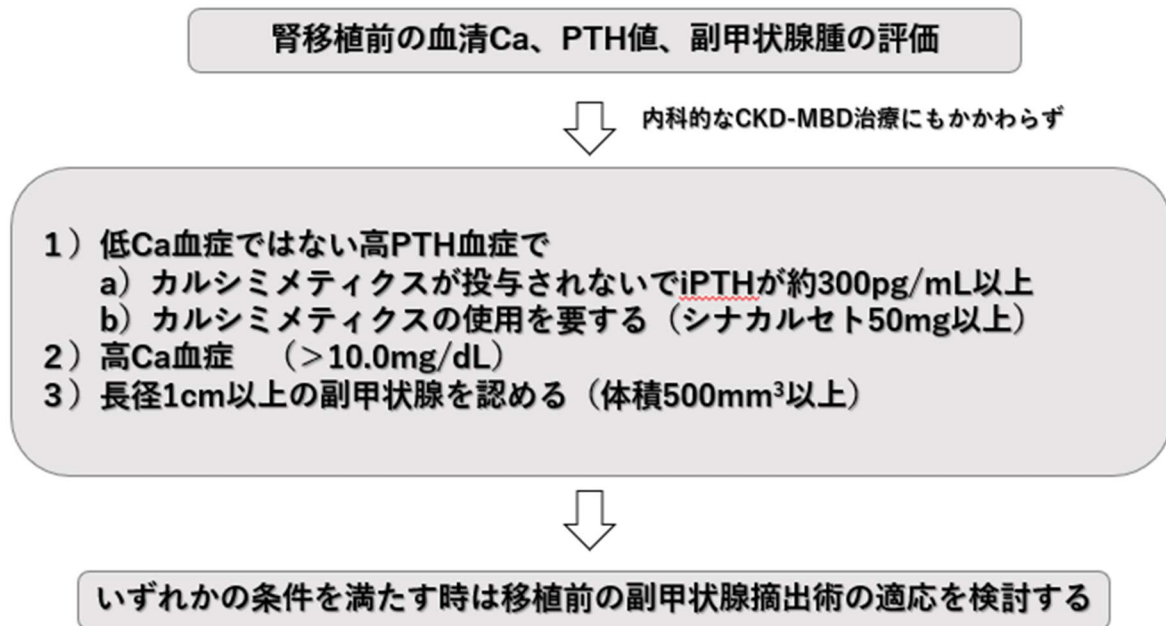
3204 **Practice Point 7.3.2** 腎移植前の内科的CKD-MBD管理で、以下のいずれかの条件を満たす時
3205 は腎移植前の副甲状腺摘出術が望ましい。

- 3206 i) カルシメチクスの使用(特にシナカルセット 50 mg 相当以上)
- 3207 ii) カルシメチクス非投与下でiPTHが300 pg/mL以上を呈する
- 3208 iii) 高Ca血症(>10.0 mg/dL)
- 3209 iv) 副甲状腺腫大(長径1 cm以上、体積500 mm³以上)

3210 <解説>

3211 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
3212 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
3213 テイクスの使用(46-49)、カルシメチクス非投与下でiPTHが300 pg/mL以上(48, 50, 51)を
3214 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れてい
3215 る。またシナカルセット 30 mg 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清Ca
3216 値および血清PTHの上昇を認めなかったが、60 mg 以上を使用していた集団では移植後に血清
3217 Ca値および血清PTH値が上昇してシナカルセットの再開を要したことが報告されており(49)、わ
3218 が国の現状と照らし合わせてシナカルセット 50 mg 以上の使用をリスク因子とした。なお、他のカ
3219 ルシメチクスについては移植後高Ca血症発症との関連についての報告がないことから、シ
3220 ナカルセット 50 mg 相当以上をリスクとした。移植前の高Ca血症(>10.0 mg/dL) (46, 50, 52, 53),
3221 副甲状腺腫大(48, 54)も腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症のリスクとして多数報告されている。
3222 これら独立したリスク因子を複数有するほど腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症のリスクが増す

3223 (54, 55)ことから図 7.1 を参考に腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進を発症するリスクが高い場合
3224 は腎移植前の副甲状腺摘出術を検討する。
3225



3226
3227 図 7.1 腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症の移植前管理

3228
3229 なお腎移植後の副甲状腺摘出術による eGFR 低下を示唆する一部の報告(56-58)や、保険適応の
3230 ない腎移植後のカルシミメティクスの使用を避ける観点から、特に生体腎移植を予定している場
3231 合は、術前精査期間中の副甲状腺摘出術を積極的に考慮する (第 4 章血液透析患者における PTH
3232 値の管理, 参照).

3233
3234
3235 **7.4 腎移植後 CKD-MBD の評価と管理に関する Practice Points**

3236 **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
3237 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
3238 ことが望ましい。

3239 **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
3240 保存期 CKD-MBD の管理に準ずる。

3241 <解説>

3242 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。
3243 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
3244 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)	

表 7.1 腎移植後 CKD-MBD の評価と管理

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(50)。特に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 血症に至ることがあり、頻回の評価が必要となる。

PTH 値は移植後急速に低下するが術後約 1~3 ヶ月以後横ばいになる(3, 50)。骨密度はその後の骨折を予測しうるため(4, 5, 6)、一度は腎移植後 3 ヶ月以内に DXA 法で評価する。

腎移植後の代謝性アシドーシスは比較的頻度が高く、代謝性アシドーシスに伴う MBD への影響が懸念される(59, 60)。腎移植後の代謝性アシドーシスに対して重炭酸 Na を投与した RCT(61)では主要評価項目である腎予後に有意差を認めず、骨折発症においても両群に有意差を認めなかったものの、代謝性アシドーシスの長期的な経過については留意する必要がある。

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

Practice Point 7.5.1 腎移植後高 Ca 血症 (>10.5 mg/dL) の要因は主に遷延性副甲状腺機能亢進症であるが、まずは遷延性副甲状腺機能亢進症以外の要因を除外する。

Practice Point 7.5.2 そのうえで副甲状腺摘出術を優先するが、実施困難な場合はカルシミメテックス、それでも高 Ca 血症の改善がなければデノスマブの治療を検討する。ただし、腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症へのカルシミメテックスおよびデノスマブは保険適応外である。

<解説>

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

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

表 7.2 高 Ca 血症の鑑別

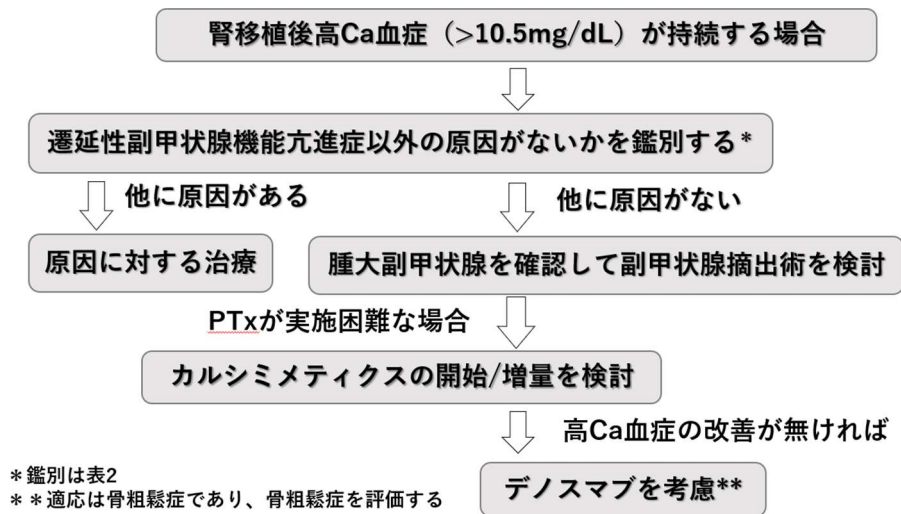


図 7.2 腎移植後高 Ca 血症の対応

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

	服薬について	保険適用	術後合併症のリスク	推定糸球体濾過量 eGFR	骨密度の増加	尿路結石のリスク
副甲状腺摘出術 ^{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 副甲状腺摘出直後は hungry bone syndrome のため、一過性にCa製剤やビタミンD製剤の内服が必要となる。以後も低Ca血症(かつ/または低P血症)が持続する際にはビタミンD製剤やCa製剤の継続を検討する。

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

3289

3290 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
3291 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
3292 (64)。さらに同じコホートを約 5 年追跡した報告でも eGFR の差は認めていない(65)。なお、シ
3293 ナカルセトとプラセボを比較した唯一の RCT では(66)腎移植後約 7 ヶ月から約 14 ヶ月間介入し
3294 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
3295 来すことが報告されており、副甲状腺ホルモン(67)や血清 Ca 値(68, 69)の低下が大きいほど eGFR
3296 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
3297 安定する 1 年後の副甲状腺摘出が望ましい(58, 70)。そして副甲状腺摘出術の際には約 6 ヶ月以
3298 内では一過性に eGFR が低下するものの、長期的には回復することが予想される(52, 57, 71)。ま
3299 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
3300 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(64)。またカ
3301 ルシメテイクスの使用で尿中 Ca 排泄が増加する可能性が報告されており、尿路結石のリスク
3302 となり得る(72)。

3303 副甲状腺摘出術やカルシメテイクスの投与でも高 Ca 血症を認める例ではデノスマブ投与も
3304 考慮される(73)。骨密度の改善が期待される一方で、低 Ca 血症に注意を要する。また、PTH の
3305 上昇(74)、感染症(主に尿路感染症)の発生(75)の報告もあり、治療の際には念頭に置く。ただ
3306 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
3307 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
3308 度低下を認めるため、逐次療法も念頭におく必要がある。

3309

3310

3311 7.6 腎移植後低 P 血症の対応に関する Practice Points

3312 **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
3313 総合的に検討する。

3314 **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
3315 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
3316 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
3317 である。

3318 <解説>

3319 腎移植後 1 ヶ月以内に高度の低 P 血症を起こす可能性があることに留意する(50)。低 P 血症に
3320 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、
3321 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(76)。移植後
3322 1 年まで持続する軽度低 P 血症(2.5 mg/dL 以下)で骨石灰化障害を来す可能性があり、その際
3323 には治療を検討する(2)。

3324 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
3325 で、場合によっては活性型ビタミン D 製剤、経口リン酸製剤、リン酸ナトリウム点滴、遷延性副
3326 甲状腺機能亢進症の治療を考慮する。天然型ビタミン D 補充も選択肢である(表 7.4)。

程度	対応
重度低リン血症 ($<1.0\text{mg/dL}$)	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 ($<2.3\text{mg/dL}$)	活性型ビタミンD製剤、経口リン製剤、 遷延性HPT治療

*筋、骨格、神経、心血管、呼吸器系の症状

表 7.4 腎移植後低 P 血症の対応

3328

3329

3330

3331

3332 文献

3333 1. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. N
3334 Engl J Med 1991;325:544-50.

3335 2. Jørgensen HS, Behets G, Bammens B, et al. Natural History of Bone Disease following Kidney Transplantation.
3336 J Am Soc Nephrol 2022;33:638-52.

3337 3. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Natural history of mineral metabolism, bone turnover and bone mineral
3338 density in de novo renal transplant recipients treated with a steroid minimization immunosuppressive protocol.
3339 Nephrol Dial Transplant 2020;35:697-705.

3340 4. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, et al. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? Am J
3341 Transplant 2008;8:2647-51.

3342 5. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in
3343 de novo kidney transplant recipients. Kidney Int 2019;95:1461-70.

3344 6. Hori M, Yasuda K, Takahashi H, et al. Lateral spine dual-energy X-ray absorptiometry and the risk of fragility
3345 fractures in long-term kidney graft recipients. Clin Exp Nephrol 2022;26:724-32.

3346 7. Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, et al. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the
3347 United States. Ann Epidemiol 2001;11:450-7.

3348 8. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, et al. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish
3349 national cohort study. Nephrol Dial Transplant 2016;31:1654-62.

3350 9. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. JAMA
3351 2002;288:3014-8.

3352 10. Iseri K, Carrero JJ, Evans M, et al. Fractures after kidney transplantation: Incidence, predictors, and association
3353 with mortality. Bone 2020;140:115554.

3354 11. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective,
3355 randomized trial of intravenous pamidronate. J Am Soc Nephrol 2003;14:2669-76.

3356 12. Coco M, Pullman J, Cohen HW, et al. Effect of risedronate on bone in renal transplant recipients. J Am Soc
3357 Nephrol 2012;23:1426-37.

3358 13. Cruz DN, Brickel HM, Wysolmerski JJ, et al. Treatment of osteoporosis and osteopenia in long-term renal
3359 transplant patients with alendronate. Am J Transplant 2002;2:62-7.

- 3360 14. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, et al. A prospective randomized study for prevention of postrenal
3361 transplantation bone loss. *Kidney Int* 2005;67:2039-45.
- 3362 15. Fan SL, Almond MK, Ball E, et al. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal
3363 transplantation. *Kidney Int* 2000;57:684-90.
- 3364 16. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients.
3365 *J Bone Miner Res* 2001;16:2111-7.
- 3366 17. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation.
3367 *Transplantation* 1998;66:1004-8.
- 3368 18. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney
3369 transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1530-7.
- 3370 19. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal
3371 transplantation. *Kidney Int* 2003;63:1130-6.
- 3372 20. Koc M, Tuglular S, Arikan H, et al. Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant
3373 recipients. *Transplant Proc* 2002;34:2111-3.
- 3374 21. Lan G, Peng L, Xie X, et al. Alendronate is effective to treat bone loss in renal transplantation recipients.
3375 *Transplant Proc* 2008;40:3496-8.
- 3376 22. Lee S, Glicklich D, and Coco M. Pamidronate used to attenuate post-renal transplant bone loss is not associated
3377 with renal dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2870-3.
- 3378 23. Marques IDB, Araújo MJCLN, Gracioli FG, et al. A randomized trial of zoledronic acid to prevent bone loss in
3379 the first year after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:355-65.
- 3380 24. Nam JH, Moon JI, Chung SS, et al. Pamidronate and calcitriol trial for the prevention of early bone loss after
3381 renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1876.
- 3382 25. Nayak B, Guleria S, Varma M, et al. Effect of bisphosphonates on bone mineral density after renal
3383 transplantation as assessed by bone mineral densitometry. *Transplant Proc* 2007;39:750-2.
- 3384 26. Okamoto M, Yamanaka S, Yoshimoto W, et al. Alendronate as an effective treatment for bone loss and vascular
3385 calcification in kidney transplant recipients. *J Transplant* 2014;2014:269613.
- 3386 27. Schwarz C, Mitterbauer C, Heinze G, et al. Nonsustained effect of short-term bisphosphonate therapy on bone
3387 turnover three years after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:304-9.
- 3388 28. Shahidi S, Ashrafi F, Mohammadi M, et al. Low-dose pamidronate for treatment of early bone loss following
3389 kidney transplantation: A randomized controlled trial. *Iran J Kidney Dis* 2015;9:50-5.
- 3390 29. Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A, et al. Alendronate for treatment of renal transplant patients with
3391 osteoporosis. *Transplant Proc* 2003;3:1393-1395.
- 3392 30. Torregrosa JV, Fuster D, Pedroso S, et al. Weekly risedronate in kidney transplant patients with osteopenia.
3393 *Transpl Int* 2007;20:708-11.
- 3394 31. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, et al. Open-label trial. effect of weekly risedronate immediately after
3395 transplantation in kidney recipients. *Transplantation* 2010;89:1476-81
- 3396 32. Torregrosa JV, Fuster D, Monegal A, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients
3397 administered in the early post-renal transplant. *Osteoporos Int* 2011;22:281-7.

- 3398 33. Trabulus S, Altiparmak MR, Apaydin S, et al. Treatment of renal transplant recipients with low bone mineral
3399 density: a randomized prospective trial of alendronate, alfacalcidol, and alendronate combined with alfacalcidol.
3400 *Transplant Proc* 2008;40:160-6.
- 3401 34. Amer H, Griffin MD, Stegall MD, et al. Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant
3402 hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J Transplant* 2013;13:1576-85.
- 3403 35. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, et al. Preventing bone loss in renal transplant recipients with
3404 vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2975-9.
- 3405 36. Neubauer E, Neubauer N, Ritz E, et al. Bone mineral content after renal transplantation. Placebo-controlled
3406 prospective study with 1,25-dihydroxy vitamin D3. *Klin Wochenschr* 1984;62:93-6.
- 3407 37. Oblak M, Mlinšek G, Kandus A, et al. Effects of paricalcitol on biomarkers of inflammation and fibrosis in kidney
3408 transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *Clin Nephrol* 2017;88:119-25.
- 3409 38. Oblak M, Mlinšek G, Kandus A, et al. Paricalcitol versus placebo for reduction of proteinuria in kidney
3410 transplant recipients: A double-blind, randomized controlled trial. *Transpl Int* 2018;31:1391-404.
- 3411 39. Pérez V, Sánchez A, Bayés B, et al. Effect of paricalcitol on the urinary peptidome of kidney transplant patients.
3412 *Transplant Proc* 2010;42:2924-7.
- 3413 40. Pérez V, Sánchez-Escuredo A, Lauzurica R, et al. Magnetic bead-based proteomic technology to study
3414 paricalcitol effect in kidney transplant recipients. *Eur J Pharmacol* 2013;709:72-9.
- 3415 41. Pihlstrøm HK, Gatti F, Hammarström C, et al. Early introduction of oral paricalcitol in renal transplant
3416 recipients. An open-label randomized study. *Transpl Int* 2017;30:827-40.
- 3417 42. Pihlstrøm HK, Ueland T, Michelsen AE, et al. Exploring the potential effect of paricalcitol on markers of
3418 inflammation in de novo renal transplant recipients. *PLoS One* 2020;15:e0243759.
- 3419 43. Torres A, García S, Gómez A, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after
3420 renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:705-12.
- 3421 44. Trillini M, Cortinovis M, Ruggenenti P, et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal
3422 transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1205-14.
- 3423 45. Ussif A, Pihlstrøm H, Pasch A, et al. Paricalcitol supplementation during the first year after kidney
3424 transplantation does not affect calcification propensity score. *BMC Nephrol* 2018;19:212.
- 3425 46. Walkenhorst Z, Maskin A, Westphal S, et al. Factors associated with persistent post-transplant
3426 hyperparathyroidism after index renal transplantation. *J Surg Res* 2023;285:229-35.
- 3427 47. Sutton W, Chen X, Patel P, et al. Prevalence and risk factors for tertiary hyperparathyroidism in kidney
3428 transplant recipients. *Surgery* 2022;171:69-76.
- 3429 48. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, et al. Characteristics of Persistent Hyperparathyroidism After Renal
3430 Transplantation. *World J Surg* 2016;40:600-6.
- 3431 49. Torregrosa JV, Bergua C, Martinez de Osaba MJ, et al. Evolution of secondary hyperparathyroidism after kidney
3432 transplantation in patients receiving cinacalcet on dialysis. *Transplant Proc* 2009;41:2396-8.
- 3433 50. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al. Natural history of mineral and bone disorders after living-donor
3434 kidney transplantation: a one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial* 2011;15:481-7.

- 3435 51. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al. The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid
3436 hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation:
3437 a 1-year prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2691-5.
- 3438 52. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, et al. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single
3439 centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1730-7.
- 3440 53. Hong N, Lee J, Kim HW, et al. Machine learning-derived integer-based score and prediction of tertiary
3441 hyperparathyroidism among kidney transplant recipients: An integer-based score to predict tertiary
3442 hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:1026-35.
- 3443 54. Okada M, Tominaga Y, Izumi K, et al. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther*
3444 *Apher Dial* 2011;15 Suppl 1:33-7.
- 3445 55. Nakai K, Fujii H, Ishimura T, et al. Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney
3446 transplantation. *Transplant Proc* 2017;49:53-6.
- 3447 56. Okada M, Hiramitsu T, Ichimori T, et al. Comparison of pre- and post-transplant parathyroidectomy in renal
3448 transplant recipients and the impact of parathyroidectomy timing on calcium metabolism and renal allograft
3449 function: A retrospective single-center analysis. *World J Surg* 2020;44:498-507.
- 3450 57. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure
3451 and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1714-
3452 20.
- 3453 58. Littbarski SA, Kaltenborn A, Gwiasda J, et al. Timing of parathyroidectomy in kidney transplant candidates with
3454 secondary hyperparathyroidism: Effect of pretransplant versus early or late post-transplant parathyroidectomy.
3455 *Surgery* 2018;163:373-80.
- 3456 59. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, et al. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral
3457 metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation* 2007;84:1151-7.
- 3458 60. Ritter A, and Mohebbi N. Causes and consequences of metabolic acidosis in patients after kidney
3459 transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:792-801.
- 3460 61. Mohebbi N, Ritter A, Wiegand A, et al. Sodium bicarbonate for kidney transplant recipients with metabolic
3461 acidosis in Switzerland: a multicentre, randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*
3462 2023;401:557-67.
- 3463 62. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal
3464 transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 2015;99:351-9.
- 3465 63. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients.
3466 *Semin Nephrol* 2013;33:191-203.
- 3467 64. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet
3468 for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*
3469 2016;27:2487-94.
- 3470 65. Moreno P, Coloma A, Torregrosa JV, et al. Long-term results of a randomized study comparing
3471 parathyroidectomy with cinacalcet for treating tertiary hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2020;34:e13988.

- 3472 66. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in
3473 renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant* 2014;14:2545-55.
- 3474 67. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol*
3475 *Dial Transplant* 2007;22:584-91.
- 3476 68. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, et al. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney*
3477 *Blood Press Res* 2004;27:191-6.
- 3478 69. Henschkowski J, Bischoff-Ferrari HA, Wüthrich RP, et al. Renal function in patients treated with cinacalcet for
3479 persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:97-103.
- 3480 70. Jeon HJ, Kim YJ, Kwon HY, et al. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation.
3481 *Transpl Int* 2012;25:1248-56.
- 3482 71. Chudzinski W, Wyrzykowska M, Nazarewski S, et al. Does the Parathyroidectomy Endanger the Transplanted
3483 Kidney?. *Transplant Proc* 2016;48:1633-6.
- 3484 72. Seikrit C, Mühlfeld A, Groene HJ, et al. Renal allograft failure in a hyperparathyroid patient following initiation
3485 of a calcimimetic. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:237-41.
- 3486 73. Bonani M, Frey D, Brockmann J, et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density
3487 loss in de novo kidney transplant recipients: A randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016;16:1882-91.
- 3488 74. Torregrosa JV. Dramatic increase in parathyroid hormone and hypocalcaemia after denosumab in a kidney
3489 transplanted patient. *Clin Kidney J* 2013;6:122.
- 3490 75. Bonani M, Frey D, de Rougemont O, et al. Infections in de novo kidney transplant recipients treated with the
3491 RANKL inhibitor denosumab. *Transplantation* 2017;101:2139-45.
- 3492 76. Berkelhammer C, and Bear RA. A clinical approach to common electrolyte problems: 3. Hypophosphatemia.
3493 *Can Med Assoc J* 1984;130:17-23.
- 3494

3495 **第 8 章 小児患者における CKD-MBD**

3496

3497 **8.1 小児 CKD における CKD-MBD 指標の検査項目と測定頻度に関する Practice Points**

3498 **Practice Point 8.1.1** 血清 Ca, P, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度のモニターを CKD ステージ G2 から開始することを検討する.

3499
3500 **Practice Point 8.1.2** 疼痛, 歩行困難, 骨折, 投薬, 食事内容などの病歴, 身長, 体重を定期的に評価する.

3501
3502 **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.

3503

3504 **8.2 小児 CKD における CKD-MBD 指標の管理目標に関する Practice Points**

3505 **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.

3506 **Practice Point 8.2.2** 血清 Ca, P の管理を優先し, 副甲状腺機能の管理は CKD ステージ G3 までは正常範囲, G4 では 100 pg/mL 以下, G5/G5D では 100~300 pg/mL に管理することが望ましい.

3507
3508
3509 **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.

3510

3511 **8.3 小児 CKD における CKD-MBD 管理の薬物療法に関する Practice Points**

3512 **Practice Point 8.3.1** 高 P 血症の治療は P 摂取制限と P 低下薬の投与を基本とするが, 栄養障害に留意する.

3513
3514 **Practice Point 8.3.2** 二次性副甲状腺機能亢進症に対しては血清 Ca, P 値を踏まえて活性型ビタミン D 製剤, カルシミメティクスを適切に用いることが望ましい.

3515
3516

3517 **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？**

3518

3519 **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.

3520 **【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：A】**

3521

3522

3523

3524 【背景】

3525 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
3526 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
3527 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
3528 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
3529 は, 腎性骨異常症の予防・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
3530 も重要なことが明らかにされている(1, 2).

3531 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
3532 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, タンパ
3533 ク質・アミノ酸代謝異常, 代謝性アシドーシス, 電解質異常, 貧血, そして内分泌系異常(とくに
3534 成長ホルモン-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
3535 する適正な診断と, 成長障害(低身長)をきたす上記の各要因に対するきめ細かな治療が必要と
3536 なる(3).

3537 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
3538 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
3539 できないのが現状である.

3540 本章の作成に際しては, KDIGO ガイドライン 2017(4), European Pediatric Dialysis Working
3541 Group(EPDWG)からのガイドライン 2006(5), ERA-EDTA からの Clinical Practice Point 2021(6),
3542 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
3543 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,
3544 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
3545 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.

3546

3547 **8.1 小児 CKD における CKD-MBD 指標の検査項目と測定頻度に関する Practice Points**

3548 **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
3549 ジ G2 から開始することを検討する.

3550 **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
3551 に評価する.

3552 **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.

3553 <解説>

3554 血清 Ca, P 値が正常範囲内である CKD G2 の早期時点から血清線維芽細胞増殖因子 23(FGF23)
3555 濃度の上昇が始まり, 引き続いて血清カルシトリオール濃度が低下し, 次いで PTH が上昇し始
3556 めるとされる(11). また, GFR が 25 mL/分/1.73m²を下回ると代謝アシドーシスが顕著になっ
3557 てくる(8). 実際, CKD G2 の段階で PTH が上昇し始め二次性副甲状腺機能亢進症の発症をみた
3558 との小児例の報告があること(13), また代謝性アシドーシスは骨病変や成長障害(低身長)の増
3559 悪因子であることから(8), CKD G2 より血清 Ca, P, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度のモニター
3560 を開始する. 表 8.1 に各 CKD ステージにおける血清 Ca, P, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度の
3561 測定頻度の目安を示した(6).

3562 GFR が 60 mL/分/1.73m²を下回ると成長障害（低身長）が明らかになってくる(3). 小児では
 3563 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）.
 3564 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
 3565 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
 3566 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
 3567 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
 3568 断的標準身長は、乳幼児から 17 歳までの成長記録がある人のデータを多数集めて作成したもの
 3569 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)
 3570 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
 3571 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
 3572 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
 3573 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
 3574 長障害を早期から見出すには成長率の評価が重要で、成長率が-1.5 SD 以下で 2 年以上続いた場
 3575 合には病的状態の疑いがある。また標準成長曲線のグラフ上に各個人の身長を経時的にプロット
 3576 すると過去の成長の様子が一目でわかり、成長障害の診断に有用である(15)。

3577 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)、
 3578 CKD G5/G5D の患者には X 線写真による評価が必要である(5)。特に、関節への荷重が増加する
 3579 乳児期後期には急激な骨・関節の変形をきたす可能性があることから、細心の注意が必要である。
 3580 骨変形は荷重負荷のかかる骨のたわみとして外反膝が最も高頻度で、ほかに内反膝、内反股、尺
 3581 側偏位、足関節変形などを呈する。幼児期にはビタミン D 欠乏性くる病と似た症状となる。また、
 3582 骨端すべり症は、高度な二次性副甲状腺機能亢進症が長期にわたり持続された場合に認められる。
 3583 好発部位としては大腿骨近位端（大腿骨頭すべり症）が最も多く、続いて橈骨、尺骨遠位端、頸
 3584 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能性を有してい
 3585 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。
 3586 上記で述べた評価項目を下表のような頻度で定期的に測定し、評価を行うことを検討する。

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

3588 文献 6 より引用(6)

3589 **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**

3590
3591

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

文献 6 より引用(6)

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

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

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

<解説>

血清 Ca 値は GFR が 15 mL/分/1.73m²前後までは正常範囲内に保たれるが，GFR が 30 mL/分/1.73m²を下回ると血清 P 値は上昇し始める(11)．年齢別血清 Ca, P 値の正常値を表 8.3 に示した(16)．年齢が低いほどいずれも正常範囲が成人に比べて高値であり，年齢が上がるとともに成人の基準値に近づいてくる。

CKD ステージが進行して血清 P 値が年齢相当の正常上限を超えてきた場合には，P 摂取量の制限を開始する．ただし，小児 CKD に対する食事療法基準（案）(17)に示されているように，成長を考慮してタンパク質の過度な摂取制限はすべきではない．P 含有量が多い食品・食材を減らすといった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 摂取制限のみでは対応できない．十分な透析量の確保が前提ではあるが，現行の透析方法による P の除去量（腹膜透析では 240～400 mg/日，血液透析では 600 mg/4 時間）では血清 P 値を正常範囲内に維持することは困難である(18)．そのため，P 低下薬の投与が必要となる。

Ca については成長とともに必要摂取量が増加し，特に成長期には成長のため成人よりも多くの摂取を必要とする（表 8.4）(19)．特に成長ホルモンを使用するような状況では急激な成長に伴い血清 Ca の低値を来し，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。

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

文献 16 より引用(16)

表 8.3 血清 Ca, P 値の年齢別正常値

年齢 (歳)	参照体重 (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

文献 19 より引用 (19)

表 8.4 年齢別 Ca 必要量と推奨摂取量

3620

3621

3622

3623 **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
3624 では正常範囲, G4 では 100 pg/mL 以下, G5/G5D では 100~300 pg/mL
3625 に管理することが望ましい. .

3626 <解説>

3627 CKD 2 の段階で PTH が上昇し始め二次性副甲状腺機能亢進症が発症したとの小児例の報告
3628 (13)があることから, CKD ステージの早い段階からのモニターが必要であるが, 一般的には GFR
3629 が 40 mL/分/1.73m²前後を下回ると血清 PTH 値の上昇が認められるようになる(11). 小児の場合には,
3630 骨病変や異所性石灰化の問題に加えて成長への影響も考慮して管理目標 PTH 値を決める
3631 必要がある.

3632 CKD G4 の小児患者の管理目標 PTH 値に関して, K/DOQI ガイドライン(7)からは正常上限
3633 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 ガイドライン
3634 からは管理目標値は示されていない(5). PTH 値が正常上限から 2 倍以内であれば成長障害をき
3635 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 G4 の小児患者の管理目標
3636 PTH 値として, 正常上限値の 1.5 倍程度 (intact PTH で 100 pg/mL) 以内が妥当ではないかと

3637 考えた。

3638 また、CKD G5/G5D の小児患者における管理目標 PTH 値に関して、K/DOQI ガイドライン
3639 (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, そして
3640 KDIGO ガイドライン(4)は 120~500 pg/mL としており、一定のコンセンサスは得られていない
3641 (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、PTH 値が 300 pg/mL 以上
3642 で臨床症状もしくは放射線学的な CKD-MBD 病変の罹患率が有意に上昇し、さらに 500 pg/mL
3643 以上の場合には明らかな成長障害も認められ、一方、PTH 値が 100 pg/mL 未満の場合には低回
3644 転骨症例が多かったと報告されていることから、100~300 pg/mL で管理するのが妥当ではない
3645 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の解析
3646 結果からは明確な基準を示すことはできなかったが、PTH 値が増加するほど身長増加が鈍化する
3647 傾向にあった(21)。

3648 適正な PTH の管理のためには、第一には血清 Ca, P 値の適正なコントロールが必要不可欠で
3649 ある。血清 P 値、血清 Ca 値はともに、年齢相当の正常範囲内に維持する。さらに、血清 Ca・P
3650 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未満を目
3651 安とする(7))。

3652

3653 **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。

3654 <解説>

3655 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
3656 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
3657 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
3658 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
3659 ント摂取によって充足される。

3660

3661

3662 8.3 小児 CKD における CKD-MBD 管理の薬物療法に関する Practice Points

3663 **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
3664 害に留意する。

3665 <解説>

3666 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
3667 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
3668 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
3669 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
3670 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
3671 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
3672 (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
3673 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
3674 (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

3675 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
3676 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
3677 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
3678 な検討はなく、今後検証していくことが望まれる。

3679

3680 **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
3681 タミン D 製剤、カルシメテックスを適切に用いることが望ましい。

3682 <解説>

3683 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
3684 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
3685 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
3686 症、さらには異所性石灰化が最大の問題となっている。

3687 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
3688 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。

3689 シナカルセトは、Ca 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 PTH を
3690 抑制する有効性と安全性が証明されている。小児においても臨床研究のデータが蓄積し、2017 年
3691 に European Medicines Agency (EMA) から、標準治療で十分にコントロールできない 3 歳を超え
3692 た小児透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対し承認された。さらに、ESPN と ERA-
3693 EDTA のワーキンググループからポジションステートメントが出され、活性型ビタミン D 製剤な
3694 どの標準治療にもかかわらず、高 Ca 血症もしくは高値～正常の血清 Ca を認め、かつ重症の副甲
3695 状腺機能亢進症が持続する 3 歳を超えた小児透析患者に対するシナカルセトの使用を提案してい
3696 る(30)。今後本邦においても小児への適応拡大が望まれる。なお、内科的治療に抵抗性を示す高
3697 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。

3698

3699

3700 **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？**

3701

3702 **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。

3703 【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：A】

3704 合意率：100% (18 / 18)

3705

3706 <解説>

3707 **1) 小児 CKD-MBD と成長障害（低身長）**

3708 成長障害（低身長）は小児 CKD-MBD の主要な症候であり、GFR が 60 mL/分/1.73m² を下
3709 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
3710 摂取不良、タンパク質・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
3711 分泌系異常（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、
3712 成長ホルモン-成長因子系の病的重要性が明らかにされ、1980 年代後半からリコンビナントヒト

3713 成長ホルモン (rhGH) の臨床応用が始まり、現在、その効果と安全性が明らかにされている。

3714 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
3715 rhGH 療法の使用に関して述べる。

3716 2) 小児 CKD 患者の成長障害の実態について

3717 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
3718 る。我が国の小児 CKD 297 名の報告によれば、CKD ステージ G3 (194 名) の身長 SD スコア
3719 (SDS) は -1.1 ± 1.4 (平均 \pm SD)、ステージ G4 (90 名) の身長は -1.7 ± 1.7 、ステージ G5 (13 名)
3720 の身長は -2.7 ± 2.0 と CKD が進行するにつれて低身長の顕在化が認められた(31)。

3721 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)
3722 を参照して rhGH の適応を判断する。

3723 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医学会の統計調査データより抽出
3724 した解析によると、透析開始時の平均年齢は 12 歳で、登録時の身長と体重の SDS の中央値 [四
3725 分位範囲]は、それぞれ $-1.7 [-3.2 \sim -0.5]$ 、および $-1.3 [-2.1 \sim -0.6]$ であった(21)。データベース登
3726 録時の年齢が低いほど身長 SDS 値は低く、特に思春期前後に身長変化の大きな低下が見られた。
3727 また、Intact PTH 高値は、身長変化の低下と関連がみられた。

3728 3) rhGH 療法推奨の根拠

3729 小児 CKD 患者における成長障害に対する rhGH の有効性を示す報告は観察研究も RCT も複
3730 数存在し、Cochrane Review (2012)にまとめられている(33)。Cochrane Review から 10 年以上経
3731 過していたため、本ガイドラインを作成するにあたり、再度、同一の検索式を用いて文献検索を
3732 行ったが、これまでの結果を覆すようなものではなく、新たにメタ解析を実施する必要はないと
3733 判断した。なお、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
3734 ている。

3735 4) 我が国の rhGH 療法の適応と実際

3736 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
3737 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
3738 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
3739 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
3740 $\text{eGFR} < 75 \text{ mL/分/1.73m}^2$ 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
3741 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
3742 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
3743 増量が可能である。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
3744 成長速度と治療前 1 年間の成長速度の差が 1 cm 以上、③治療 2 年目以降で、治療中 1 年間の成
3745 長速度が 2 年目で 2.0 cm 以上、3 年目で 1.0 cm 以上、の場合である。rhGH 療法の終了基準は、
3746 ①治療継続の適応基準を満たさなかった場合、②骨年齢で男子 17 歳、女子 15 歳以上に達した場
3747 合、③重篤な有害事象が発生した場合である。

3748 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、
3749 CKD ステージ G3 で 19.5%、ステージ G4 で 31.0%、ステージ G5 で 25%と、使用率が低い
3750 (31)。rhGH 継続期間が身長獲得と正の相関があり、透析期間と rhGH 療法開始年齢が身長獲得

3751 と負の相関があるため、乳児を含め、適応を満たせば積極的に rhGH 療法を開始することが望ま
3752 しい。

3753 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
3754 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
3755 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。

3756 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
3757 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
3758 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
3759 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
3760 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
3761 る。欧州小児腎臓学会のガイドラインでは、iPTH 値 500 pg/mL 以上では rhGH 療法を中止し、
3762 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)。

3763

3764

3765 文献

3766 1. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal
3767 disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.

3768 2. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am*
3769 *Soc Nephrol* 2007;18:2996-3003.

3770 3. Haffner D, and Nisel R. Growth and puberty in chronic kidney disease. In: Geary DF, Schaefer F, eds.
3771 *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Inc. 2008.

3772 4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017
3773 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney
3774 Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.

3775 5. Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al. Prevention and Treatment of Renal Osteodystrophy in Children on
3776 Chronic Renal Failure: European Guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006;21:151-9.

3777 6. Bakkaloglu SA, Bacchetta J, Lalayiannis AD, et al. Bone Evaluation in Paediatric Chronic Kidney Disease:
3778 Clinical Practice Points from the European Society for Paediatric Nephrology CKD-MBD and Dialysis Working
3779 Groups and CKD-MBD Working Group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:413-25.

3780 7. NKF K/DOQI. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with
3781 Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46:S1-100.

3782 8. Kraut JA, and Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease.
3783 *Pediatr Nephrol* 2011;26:19-28.

3784 9. Waller S. Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:195-204.

3785 10. Drube J, Wan M, Bonthuis M, et al. Clinical Practice Recommendations for Growth Hormone Treatment in
3786 Children with Chronic Kidney Disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:577-89.

3787 11. Drüeke TB, Massy ZA: Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int*
3788 2016;89:289-302.

- 3789 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.
- 3790 13. Norman ME, Mazur AT, Borden IV S, et al. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr*
3791 1980;97:226-32.
- 3792 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:
3793 http://jspe.umin.jp/medical/chart_dl.html
- 3794 15. 服部元史. 小児慢性腎不全患者の成長. *今日の移植* 2007;20:341-8.
- 3795 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. *日本小児科学会雑誌*
3796 2008;112:1117-32.
- 3797 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.
- 3798 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. *日本小児腎不全学会雑誌*
3799 2003;23:58-61.
- 3800 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:
3801 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08517.html
- 3802 20. Borzych D, Rees L, Ha IS, et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal
3803 dialysis. *Kidney Int* 2010;78:1295-304.
- 3804 21. 第 68 回日本透析医学会学術集会・総会 [Internet]. Available from: <https://www.micenavi.jp/jsdt2023/>
- 3805 22. Shroff R, Wan M, Nagler E V, et al. Clinical Practice Recommendations for Native Vitamin D Therapy in
3806 Children with Chronic Kidney Disease Stages 2-5 and on Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1098-113.
- 3807 23. Bacchetta J, Schmitt CP, Bakkaloglu SA, et al. Diagnosis and Management of Mineral and Bone Disorders in
3808 Infants with CKD: Clinical Practice Points from the ESPN CKD-MBD and Dialysis Working Groups and the
3809 Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2023;38:3163-81.
- 3810 24. Shroff R, Wesseling-Perry K, and Bacchetta J. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD).
3811 In: Emma F, Goldstein SL, et al, eds. *Pediatric Nephrology*. Springer International Publishing. 2022.
- 3812 25. Gulati A, Sridhar V, Bose T, et al. Short-term efficacy of sevelamer versus calcium acetate in patients with
3813 chronic kidney disease stage 3-4. *Int Urol Nephrol* 2010;42:1055-62.
- 3814 26. Pieper A-K, Haffner D, Hoppe B, et al. A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate
3815 in children with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:625-35.
- 3816 27. Greenbaum LA, Jeck N, Klaus G, et al. Safety and efficacy of sucroferric oxyhydroxide in pediatric patients with
3817 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021;36:1233-44.
- 3818 28. Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, et al. Lanthanum carbonate: safety data after 10 years. *Nephrology*
3819 2016;21:987-94.
- 3820 29. Shroff R, Wan M, Nagler E V, et al. Clinical Practice Recommendations for Treatment with Active Vitamin D
3821 Analogues in Children with Chronic Kidney Disease Stages 2-5 and on Dialysis. *Nephrol Dial Transplant*
3822 2017;32:1114-27.
- 3823 30. Bacchetta J, Schmitt CP, Ariceta G, et al. Cinacalcet use in paediatric dialysis: a position statement from the
3824 European society for paediatric nephrology and the chronic kidney disease-mineral and bone disorders working
3825 group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:47-64.
- 3826 31. Hamasaki Y, Ishikura K, Uemura O, et al. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney

- 3827 disease in Japan. Clin Exp Nephrol 2015;19:1142-8.
- 3828 32. 治療適応判定基準とフローチャート | 小児慢性腎不全性低身長症 | 小児成長ホルモン治療適応判定 | 成長ホ
3829 ルモン剤適正使用推進事業 | 成長科学協会ウェブサイト [Internet]. Available from:
3830 https://www.fgs.or.jp/business/growth_hormone/treatment_decision/kidney_failure_short_stature/chart.htm
3831 [1](#)
- 3832 33. Hodson EM, Willis NS, and Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane
3833 Database Syst. Rev 2012;2012:CD003264.
- 3834

3835 **【日本透析医学会】 CKD-MBD ガイドライン委員の COI**

3836

3837 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
3838 （株）、キッセイ薬品工業（株）、小野薬品工業（株）から研究補助金および
3839 講演等の謝礼金を受領している。

3840

3841 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
3842 （株）、キッセイ薬品工業（株）、（株）三和化学研究所、アストラゼネカ
3843 （株）、小野薬品工業（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領
3844 している。

3845

3846 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）、
3847 キッセイ薬品工業（株）、第一三共（株）、田辺三菱製薬（株）、アステラス製
3848 薬（株）から講演等の謝礼金を受領している。

3849

3850 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。

3851

3852 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
3853 講演等の謝礼金を受領している。

3854

3855 今西康雄委員： 協和キリン（株）、帝人ヘルスケア（株）、中外製薬（株）、バイエル薬品
3856 （株）、エーザイ（株）、第一三共（株）、旭化成ファーマ、日本ベーリンガー
3857 インゲルハイム（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

3858

3859 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
3860 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。

3861

3862 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
3863 講演等の謝礼金を受領している。

3864

3865 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
3866 ィカル（株）から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。

3867

3868 藤井直彦委員： 協和キリン(株)から講演等の謝礼金を受領している。

3869

3870 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。

3871
3872 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
3873 を受領している。
3874
3875 藤崎毅一郎委員： 無
3876
3877 常喜信彦委員： 協和キリン（株）、アストラゼネカ（株）、アステラス製薬（株）、鳥居薬品
3878 （株）、扶桑薬品（株）から講演等の謝礼金を受領している。
3879
3880 岡田学委員： 無
3881
3882 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
3883 演等の謝礼金を受領している。
3884
3885 河原崎宏雄委員： 無
3886
3887 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）、
3888 バイエル薬品（株）、協和キリン（株）、サノフィ（株）、シスメックス（株）、
3889 JCR ファーマ（株）、ロシュ・ダイアグノスティックス（株）、アストラゼネカ
3890 （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。
3891
3892 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
3893 を受領している。
3894
3895 長谷川毅委員： 無
3896
3897 木村浩 SR 委員： 無
3898
3899 齋藤浩孝 SR 委員： 無
3900
3901 若松拓也 SR 委員： 無
3902
3903 松尾浩司 SR 委員： 無
3904
3905 中井健太郎 SR 委員： 無
3906
3907 河野圭志 SR 委員： 無
3908

3909 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。
3910
3911 西脇宏樹 SR 委員： 無
3912
3913 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。
3914
3915 内田大介 SR 委員： 無
3916
3917 宮内隆政 SR 委員： 無
3918
3919 大迫希代美 SR 委員： 無
3920
3921 亀井啓太 SR 委員： 無
3922
3923 橋本幸始 SR 委員： 無
3924
3925 水上礼 SR 委員： 無
3926
3927 西本雅俊 SR 委員： 無
3928
3929 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
3930 キリン（株），大塚製薬（株）から講演等の謝礼金を受領している。
3931
3932 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
3933 ル薬品（株），小野薬品工業（株）から講演等の謝礼金を受領している。
3934
3935 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
3936 業（株），(株)三和化学研究所から講演等の謝礼金を受領している。
3937
3938 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
3939 ら研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。
3940
3941 徳本正憲評価委員： 無
3942
3943 服部元史評価委員： 無
3944
3945 石川英二評価委員： 無
3946

3947 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
3948 品工業(株)から顧問職の報酬および講演等の謝礼金を受領している。
3949
3950 土谷健顧問： 協和キリン(株), バイエル薬品(株), アステラス製薬(株), アストラゼネカ
3951 (株), 田辺三菱製薬(株), 大塚製薬工場から研究補助金および講演等の謝礼
3952 金, 新宿石川クリニック(医療法人)から顧問職の報酬を受領している。
3953
3954 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
3955 (株), 小野薬品工業(株), キッセイ薬品工業(株), 田辺三菱製薬(株),
3956 (株)三和化学研究所, バクスター(株), アストラゼネカ(株), 鳥居薬品
3957 (株), 大塚製薬(株), テルモ(株), EAファーマ(株)から研究補助金およ
3958 び講演等の謝礼金, (株)みんなでハッピーからの役員報酬を受領している。
3959
3960 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。
3961
3962 友雅司顧問： 無
3963
3964 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
3965 る。
3966
3967 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
3968 ルハイム(株), 鳥居薬品(株), ニプロ(株), テルモ(株), 日機装(株),
3969 大塚製薬(株), 田辺三菱製薬(株), アストラゼネカ(株), バイエル薬品
3970 (株), ノバルティスファーマ(株), 日本イーライリリー(株), 小野薬品工
3971 業(株), 第一三共(株), キッセイ薬品工業(株), 持田製薬(株), 大日本住
3972 友製薬(株), 住友ファーマ(株), アステラス製薬(株), SBIファーマ
3973 (株), (株)陽進堂から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している。
3974
3975 武本佳昭顧問： 無
3976
3977 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。
3978
3979 ※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
3980 させていただきます。
3981
3982