

# 1. CKD 患者における MBD 管理の意義

## Points

- 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常〔CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD)〕は骨代謝のみならず、血管石灰化や生命予後にも関連する。
- わが国の国民の6人に1人はCKD患者であり、CKD-MBDは多くの患者が罹患している。
- かかりつけ医がCKD患者を診療する際、CKDステージG3aから血清Ca値と血清P値を測定する必要がある。

## I. CKD-MBD とは？

- ・腎臓はミネラル代謝調節の主座であり、その機能の廃絶は、ミネラル代謝調節系に影響を及ぼす。
- ・ミネラル代謝調節系の破綻は骨代謝のみならず、血管石灰化や生命予後にも関連する〔この病態はCKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD)と総称される〕。その異常は介入によって是正され、生命予後の改善につながる可能性も考えられている。
- ・ミネラル代謝異常はCKD早期から出現することから、専門医のみならずかかりつけ医もその重要性を知っておく必要がある。
- ・わが国の国民の6人に1人はCKD患者であり、腎機能は加齢とともに低下していくため、眼前の患者がミネラル代謝異常を有している可能性を認識することが重要である。
- ・改訂された「CKDガイドライン2023」では多くの論文を根拠に、いくつかの治療指針が示されたが、最も重要なことは、かかりつけ医がCKD患者を診療する際、血清Ca値と血清P値を測定することである。
- ・実際に、高リン血症および低カルシウム血症は腎不全への進展の主要な8大予測因子の1つであることがメタ解析でも報告されている。しかし、その治療薬が、使用可能であるにもかかわらず、

ならず、かかりつけ医には十分に認知されていないのが現状である。

## II. CKD-MBD の病態

- ・CKD患者のMBDを評価・治療するためにはその病態の理解が必要となる。
- ・CKD患者における骨病変は、腎障害によるビタミンDの活性化障害が引き起こす低カルシウム血症を是正するために骨からCaが血中に動員されるという機序が、想定されていた。しかし、2000年にP利尿因子であり、ビタミンD活性化障害を線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)が発見され、その病態の主座を演じることが明らかになった。CKD患者におけるMBDの病態を図1に示す。
- ・CKD患者では、①腎障害により腎からのP排泄能は低下するが、②代償的にP利尿因子であるFGF23の産生が増加することによってPバランスは保たれる。しかし、③FGF23は腎臓でのビタミンD活性化を抑制するため、副甲状腺ホルモン(PTH)が早期から上昇しはじめる。④腎障害が進行すると、FGF23やPTHの作用によっても十分なP利尿ができず、高リン血症になる。加えて、FGF23が加速度的に上昇することにより、腎臓でのビタミンD活性化はさらに抑制される(腎障害のため活性化される場を

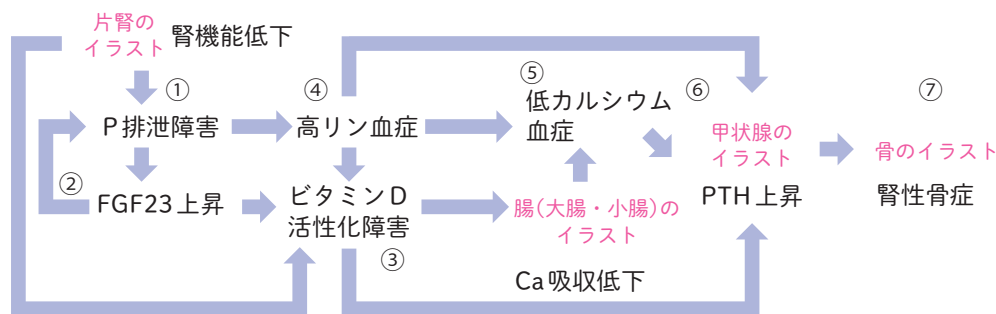


図1 CKDによるリンおよびカルシウム調節系の破綻

①腎障害により腎からのP排泄能が低下する。②代償的にP利尿因子であるFGF23の産生が増加し、Pバランスは保たれる。③FGF23によるビタミンD活性化抑制の結果、PTHが早期から上昇しはじめる。④腎障害の進行により、FGF23やPTHの作用によっても十分なP利尿ができず、高リン血症になる。加えて、FGF23上昇により、腎臓でのビタミンD活性化はさらに抑制される。⑤活性型ビタミンD低下によるCa吸収低下および高リン血症により低カルシウム血症となる。⑥その結果、PTH分泌はさらに刺激される。PTHの上昇は骨から血液へのCa流入を促進することにより、低カルシウム血症の進行を抑える。⑦その対価として骨病変が進行する。

失っただけでなくFGF23によるビタミンD活性化障害が起こっている)。⑤活性型ビタミンD低下によるCa吸収低下および高リン血症により低カルシウム血症となり、⑥PTH分泌がさらに刺激され、二次性副甲状腺機能亢進症が進展する(なおビタミンD活性化障害もPTH分泌を促進する)。PTHの上昇はP利尿の促進とともに、骨から血液へのCa流入を促進することにより低カルシウム血症の進行を抑える。⑦しかし、その対価として骨病変が進行する。この一連の病態は、骨強度の低下とともに血管石灰化などの生命予後と関連する合併症を引き起こす。この病態ではPの蓄積と2つのP利尿ホルモン中心的な役割を演じている。血清P値の異常は、血清Ca値や血清PTH値の異常より軽微にみえるかもしれないが、「Pのコントロールがいかにか重要か」を、病態を知ることで理解していただきたい。

### Ⅲ. CKD-MBDの診断・評価

・血清P、Ca、PTHの値は、各施設の基準値内に維持することが望ましい。血清P、Caの測定は、CKDステージG3aから開始することが推奨される。測定頻度は、CKDステージG3では

6～12カ月毎、ステージG4では3～6カ月毎、ステージG5では1～3カ月毎に行う。また、PTH値はCKDステージG3でベースライン値を測定し、以降、ステージG4では6～12カ月毎、ステージG5では3～6カ月毎に行う。

- ・生化学異常を有するCKDステージG3の患者およびCKDステージG4、G5の患者では、Ca製剤、経口活性型ビタミンD製剤および骨粗鬆症治療薬の投与により、血清P、Ca、PTH値が大きく変化するリスクがある。また、治療が腎機能に与える影響を評価する必要がある。
- ・特に、高齢者へのCa製剤および経口活性型ビタミンD製剤の投与は、食欲不振や脱水を契機に、急激な高カルシウム血症をきたす場合がある。高カルシウム血症は食欲不振や脱水をさらに悪化させるので、悪循環に陥り、急性腎障害(AKI)に至る場合もある(11章 薬物療法参照)。
- ・また、デノスマブ(抗RANKL抗体)治療初期には低カルシウム血症を合併しやすいため、治療介入の際には十分な注意を要する。
- ・いずれの検査項目においても、異常値を認める場合や治療を変更した場合、CKDが急速に進行する場合などは、より頻回の測定を考慮すべき

である。

なお、低アルブミン血症（4.0 g/dL 未満）がある場合には血清 Ca 濃度は以下の補正式を用いて補正する。

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

・また、骨粗鬆症の診断には骨密度検査（DEXA）の施行が必要である。骨粗鬆症治療薬の効果判定には、DEXA を年 1～2 回行うことが一般的である。自施設で検査できない場合は、DEXA が可能な基幹病院や整形外科と連携をとることが望ましい。

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

## 2. MBD 治療の実際

### リン降下療法, 活性型ビタミン D 製剤

#### Points

- CKD-MBD の治療を行う際は, CKD ステージの進行とともに変化する病態を正しく理解する必要がある。
- PTH 値は CKD ステージ G3b 以降に上昇しはじめることが多い。コントロールを図る場合は, 高カルシウム血症に注意し, 少量の活性型ビタミン D 製剤を開始する。
- 高リン血症は CKD ステージ G4 以降に出現することが多い。食事療法によるリン (P) 制限や P 吸着薬の処方によりコントロールを図る。
- CKD ステージ G3a 以降の患者に骨粗鬆症治療を行う場合は, 薬剤特有の副作用に注意し, リスクとベネフィットを慎重に検討する。

#### I. CKD ステージ G1~2

・CKD ステージ G1~G2 の早期の段階では, CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) に由来する生化学異常は出現しない (図 2)。この段階で血清 Ca 値, 血清 P 値に異常を認める

場合は, CKD-MBD 以外の病態を鑑別する必要がある。骨密度低下や脆弱性骨折を認める場合は, 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」に準じて, 非 CKD 患者と同様の骨粗鬆症治療を行う。

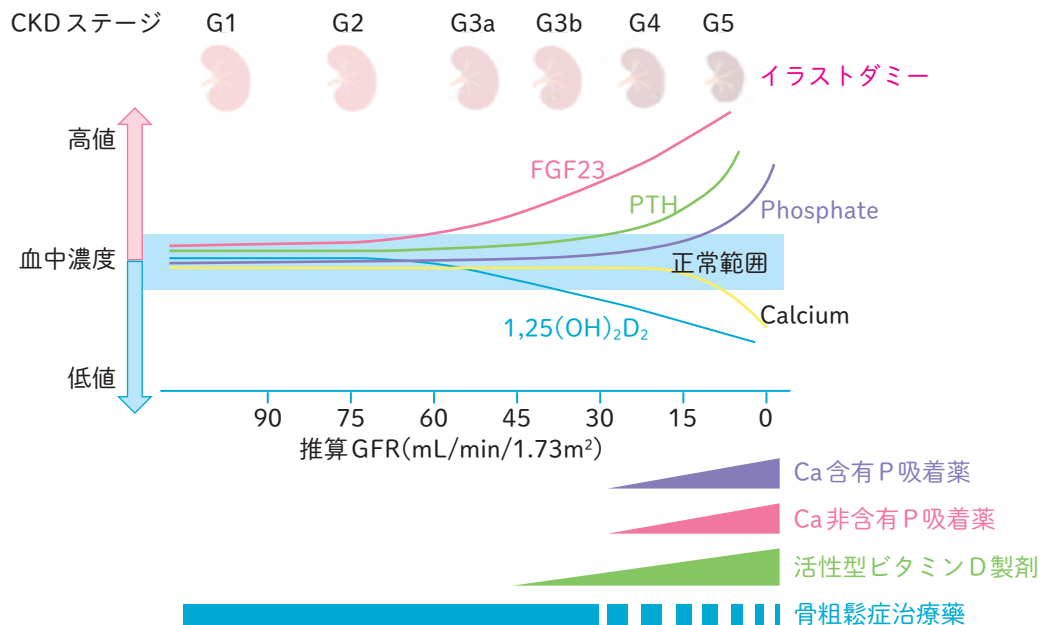


図 2 CKD ステージの進展とともに変化する CKD-MBD の病態と行うべき治療

表1 CKDステージ別の測定頻度, CKD-MBD 管理と骨粗鬆症治療

CKD ステージ	Ca, P の測定頻度	PTH の測定頻度	CKD-MBD 管理	骨粗鬆症治療
G1, G2 (eGFR >60)	必要に応じて測定	必要に応じて測定	一般に治療は不要	一般人口と同様の骨粗鬆症治療を行う
G3 (eGFR 30~59)	6~12 カ月毎	ベースライン値を測定	少量の活性型ビタミンD製剤を考慮する(必須ではない)	活性型ビタミンD製剤による高カルシウム血症, デノスマブによる低カルシウム血症に注意する
G4 (eGFR 15~29)	3~6 カ月毎	6~12 カ月毎	血清Ca値の低下がなくとも, PTH上昇を抑える目的で活性型ビタミンD製剤を考慮する 高リン血症を認める場合は, 食事療法によるP制限やP吸着薬の処方を行う	症例毎にリスク・ベネフィットを慎重に検討する. 活性型ビタミンD製剤による高カルシウム血症, デノスマブによる低カルシウム血症に十分注意する
G5 (eGFR <15)	1~3 カ月毎	3~6 カ月毎	PTH上昇を抑え, 血清Ca値を正常範囲に保つ目的で活性型ビタミンD製剤を投与する 高リン血症の程度に応じ, P制限やP吸着薬を強化する. 必要に応じて複数のP吸着薬を併用する	原則として治療開始を控える. 骨折の危険性が危惧される場合は, 透析導入後の治療開始を検討する

注1: 一般的な正常範囲: Ca 8.4~10.0 mg/dL, P 2.5~4.5 mg/dL, intact PTH 10~65 pg/mL

注2: 低アルブミン血症(4.0g/dL未満)がある場合, 血清Ca値は以下の補正式を用いる: 補正Ca値 = 実測Ca値 + (4 - Alb値) [Payneの補正式]

注3: いずれの検査項目も, 異常値を認める場合や治療を変更した場合, CKDが急速に進行する場合などは, より頻回の測定を考慮する

注4: PTH値に関しては, 正常範囲を目標に管理する必要はない

## II. CKDステージG3

- CKDステージG3aに入ると, FGF23産生が徐々に上昇するとともに, 1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD (1,25D)値が低下しはじめる. ステージG3bに入るとPTH値も上昇しはじめるが, 血清Ca値, 血清P値は正常範囲で推移する(図2). この段階ではCKD-MBDの治療は必須ではないが, 1,25D低下に起因するPTH上昇を抑える目的で少量の活性型ビタミンD製剤を開始する場合もある(表1).
- 骨密度低下や脆弱性骨折を認め, 骨粗鬆症治療を行う場合は, ミネラル代謝が大きく変化する

可能性に注意する. 具体的には, 活性型ビタミンD製剤を使用する場合には高カルシウム血症, デノスマブを使用する際は低カルシウム血症に注意する必要がある(表1, 表2).

## III. CKDステージG4

- CKDステージG4に入ると, FGF23上昇, 1,25D低下の進行とともに, PTH値もさらに上昇する. 多くの症例で血清P値は正常範囲で推移するが, 一部の症例で軽度の上昇を認める場合がある. 一方, 血清Ca値は正常範囲で推移する(図2).
- CKD-MBDの治療としては, この段階では血清

表 2 保存期 CKD における骨粗鬆症治療のエビデンス

CKD ステージ	骨粗鬆症治療薬	エビデンス レベル	推奨の強さ	備考
G1, G2	健康人同等と考えられるため、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015」に準じる			
G3a, G3b	ビスホスホネート製剤*	C	2	
	ロモゾマブ	C	2	
	デノスマブ	C	2	低カルシウム血症に注意
	PTH 製剤	C	2	二次性副甲状腺機能亢進症合併例では避ける
	選択的エストロゲン受容体調整薬	D	2	男性および閉経前女性には不適
	活性型ビタミン D 製剤	D	2	高カルシウム血症に注意
G4 ~ G5	根拠となるエビデンスが乏しく、明確な推奨はできない			

注：表の順番は推奨の順番を表すものではない。

\*：骨吸収抑制薬を使用する際には事前に歯科受診を行い、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（ARONJ）の合併予防・早期発見に努める。

Ca 値の低下はまだ始まっていないが、PTH 上昇を抑える目的で活性型ビタミン D 製剤の使用を考慮する。ただし、高カルシウム血症に十分注意し、少量から投与することが望ましい（処方例：アルファロール®0.25 μg/日）（表 1）。

- 血清 P 値が正常上限を超える場合は、まずは食事療法で P 制限を行う。特に食品添加物（無機リン）を含む加工食品からの P 負荷に注意する。食事療法のみでは血清 P 値の管理が難しい場合は、P 吸着薬を考慮する。保存期 CKD 患者では、炭酸カルシウム（カルタン®錠）、炭酸ランタン（ホスレノール OD 錠）、ビキサロマー（キックリン®カプセル）、クエン酸第二鉄（リオナ®錠）が使用可能である。カルタン®錠を使用する場合、特に活性型ビタミン D 製剤と併用する場合は、高カルシウム血症に注意する。リオナ®錠は鉄欠乏性貧血を合併する場合により適応となる。いずれも少量から開始し、必要に応じて徐々に増量する（表 1）。
- CKD ステージ G4 の症例では、骨密度低下や脆弱性骨折を認める頻度も高くなるが、この段階での骨粗鬆症治療の有効性・安全性に関する

十分なエビデンスはない。症例毎にリスク・ベネフィットを慎重に検討したうえで、治療の開始・継続を検討する。特に活性型ビタミン D 製剤による高カルシウム血症、デノスマブによる低カルシウム血症に十分注意する（表 1、表 2）。

#### IV. CKD ステージ G5

- CKD ステージ G5 に入ると、PTH 値のさらなる上昇とともに、高リン血症がしばしば出現する。また、血清 Ca 値も徐々に低下しはじめる（図 2）。
- この段階では、活性型ビタミン D 製剤は PTH 値を抑制するとともに血清 Ca 値を正常範囲に保つうえで有効である（処方例：アルファロール®0.5～1.0 μg/日）。ただし、過剰投与による高カルシウム血症には十分注意する。また血清 P 値の上昇の一因となることにも留意する（表 1）。
- 高リン血症の管理に関しては、CKD ステージ G4 の場合と同様にまずは食事療法で P 制限を行うが、多くの症例で P 吸着薬が必要となる。血清 Ca 値、鉄欠乏の有無、忍容性などに応じ



て薬剤を選択し、必要に応じて複数のP吸着薬を併用することも考慮する（表1）。

- ・骨粗鬆症治療に関しては、有効性・安全性に関するエビデンスはさらに少なく、腎機能低下を背景にミネラル代謝の恒常性が破綻する可能性があることから、原則としてこの段階で治療を開始することは推奨されない。特にデノスマブは、致死的な低カルシウム血症をきたす可能性

がある。また、ビスホスホネート系薬剤のなかには、高度腎障害例に禁忌とされる薬剤もあるため、注意を要する。透析導入後は導入前と比較するとミネラル代謝のコントロールが容易となるため、骨折の危険性が高く骨粗鬆症治療が必要と考えられる場合は、透析導入後の治療開始を検討する（表1、表2）。

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17