

KDIGO CKD-MBD ガイドライン改訂のポイント

金井巖太 深川雅史

東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科

key words : ガイドライン, リン, カルシウム, 副甲状腺, 骨

要 旨

CKD-MBD の国際的なガイドラインとして 2009 年に発表された KDIGO ガイドラインは策定から 8 年が経過し, 新たなエビデンスをもとに「CKD-MBD の診断, 検査法, 予防および治療に関する 2017 KDIGO 診療ガイドライン」として改訂された。今回, ガイドラインの変更点に注目して解説する。

1 はじめに

慢性腎臓病 (CKD) における骨・ミネラル代謝異常は, 骨障害のみならず血管を含む異所性石灰化や生命予後に関わる重要な疾患であり, 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (mineral and bone disorder; CKD-MBD) として認識されている。

「CKD-MBD の診断, 検査法, 予防および治療に関する 2017 KDIGO 診療ガイドライン」は, 2009 年に発表されたガイドラインの選択的な改訂となる^{※1)}(表 1)。

表 1 KDIGO CKD-MBD ガイドライン改訂のポイント

Chapter	2017 年 KDIGO CKD-MBD	2009 年 KDIGO CKD-MBD
3.1 CKD-MBD の診断: 生化学的異常	改訂なし	
3.2 CKD-MBD の診断: 骨	<p>3.2.1 CKD-MBD を示す所見, 骨粗鬆症の危険因子のいずれかまたは両方を有する CKD ステージ G3a-G5D 患者において, その結果が治療法の選択に影響を与える場合は, 骨密度検査を骨折リスク判定のために行うことが望ましい (2B)。</p> <p>3.2.2 CKD ステージ G3a-G5D 患者において, 腎性骨異常栄養症の組織型を知ることが治療法の選択に影響を与える場合は, 骨生検を行うことは妥当である (グレードなし)。</p>	<p>3.2.2 CKD-MBD の証拠がある CKD ステージ 3-5D 患者において, 骨密度検査を定期的に行うことを望ましいとは考えない。その理由は骨密度は非 CKD 患者で見られるようには骨折リスクの予想には役立たないからで, さらに骨密度は腎性骨異常栄養症の病型を予測できないからである (2B)。</p> <p>3.2.1 CKD ステージ 3-5D 患者において以下の様々な状況下で骨生検を行うのは妥当である。その状況とは: 原因が明かでない骨折, 持続する骨痛, 原因が明かでない高 Ca 血症, 原因が明かでない低リン血症, アルミニウム中毒の可能性, ビスフォスフォネート治療を始める前などがあるが, これらに限定するものではない (グレードなし)。</p>
3.3 CKD-MBD の診断: 血管石灰化	改訂なし	

- | | | |
|--|--|---|
| 4.1 高い血清リン濃度を低下させ、かつ血清 Ca 濃度を維持することを目標とする CKD-MBD 治療 | <p>4.1.1 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、CKD-MBD 治療は経時的なリン、Ca、PTH 濃度を総合的に判断して行うべきである（グレードなし）</p> <p>4.1.2 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、リン濃度が高い場合は、正常範囲を目標に低下させることが望ましい（2C）。</p> <p>4.1.3 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、高 Ca 血症は避けることが望ましい（2C）。CKD ステージ G3a-G5D の小児患者において、血清 Ca 濃度は、年齢相応の正常範囲に維持することが望ましい（2C）。</p> <p>4.1.4 CKD ステージ G5D 患者において、透析液 Ca 濃度は 2.5~3.0 mEq/l にすることが望ましい（2C）。</p> <p>4.1.5 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、リン低下療法は、進行性または持続的に高値を示す血清リン濃度に基づいて決定することが望ましい（グレードなし）</p> <p>4.1.6 CKD ステージ G3a-G5D の成人患者がリン低下療法を受ける場合、Ca 含有リン吸着薬の投与量を制限することが望ましい（2B）。CKD ステージ G3a-G5D の小児患者において、リン吸着薬の選択は血清 Ca 濃度に応じて決めることが妥当である（グレードなし）。</p> <p>4.1.8 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、高リン血症の治療のために食事によるリン摂取の制限を、単独又はその他の治療と組み合わせて行うのが望ましい（2D）。食事指導を行う際にリンを含む食材（例：動物性、植物性、食品添加物）を考慮するのは妥当である（グレードなし）。</p> | <p>4.1.1 CKD ステージ 3-5 患者において、血清リン濃度を正常範囲に維持するのが望ましい（2C）。CKD ステージ 5D 患者において、上昇した血清リン濃度を正常範囲を目標に抑制するのが望ましい（2C）。</p> <p>4.1.2 CKD ステージ 3-5D 患者において、血清 Ca 濃度を正常範囲に維持するのが望ましい（2D）。</p> <p>4.1.3 CKD ステージ 5D 患者において、透析液 Ca 濃度を 1.25-1.50 mmol/L (2.5-3.0 mEq/L) にするのが望ましい（2D）。</p> <p>4.1.4 CKD ステージ 3-5（2D）と 5D（2B）患者において、リン吸着薬を高リン血症の治療に用いるのが望ましい。リン吸着薬の種類を選択において CKD ステージ、その他の CKD-MBD に関する異常、併用療法、その副作用を考慮するのは妥当である（グレードなし）。</p> <p>4.1.5 高リン血症を伴う CKD ステージ 3-5D 患者において高 Ca 血症が持続又は繰り返す場合、Ca 含有リン吸着薬および/又はカルシトリオールかビタミン D アナログの量を制限することを推奨する（1B）。</p> <p>4.1.7 CKD ステージ 3-5D 患者において、高リン血症の治療のために食事によるリン摂取の制限を単独又はその他の治療と組み合わせて行うのが望ましい（2D）。</p> |
| 4.2 CKD-MBD における PTH 濃度異常の治療 | <p>4.2.1 透析療法をおこなっていない CKD ステージ G3a-G5 患者において、適正な PTH 濃度は不明である。しかしながら、intact PTH 濃度が進行性に上昇したり、そのアッセイ法での正常上限を持続的に超えたりしている場合は、介入可能な因子、すなわち高リン血症、低 Ca 血症、リンの過剰摂取、ビタミン D 欠乏などを評価することが望ましい（2C）。</p> <p>4.2.2 透析療法をおこなっていない CKD ステージ G3a-G5 患者において、カルシトリオールやビタミン D アナログは、ルーチンには投与しないことが望ましい（2C）。カルシトリオールおよびビタミン D アナログを、重症で進行性の副甲状腺機能亢進症を有する CKD ステージ G4-G5 患者のために準備することは妥当である（グレードなし）。小児においては、年齢相応の血清 Ca 濃度に維持する上で、カルシトリオールやビタミン D アナログの投与を考慮しても良い（グレードなし）。</p> | <p>4.2.1 非透析 CKD ステージ 3-5 における至適 PTH 濃度は知られていない。しかしながら、インタクト PTH (iPTH) 濃度がそのアッセイ法の正常上限値を超えた場合は高リン血症、低 Ca 血症、ビタミン D 欠乏について検査するのが望ましい（2C）。これらの異常について以下のどれかまたは全てを用いて治療するのが妥当である：食事中リン摂取量の減少、リン吸着薬の投与、カルシウム補充、天然ビタミン D（活性型以外の食物に含まれる D2、D3 訳者註）（グレードなし）。</p> <p>4.2.2 非透析 CKD ステージ 3-5 において、PTH 濃度が進行性に増加し、種々の因子を補正してもそのアッセイ法の正常上限値を超える場合はカルシトリオールまたはビタミン D アナログの投与を行うことが望ましい（2C）。</p> |

	<p>4.2.4 CKD ステージ G5D 患者において PTH 抑制療法が必要となった場合、カルシミメティクス、カルシトリオール、ビタミン D アナログのいずれか、またはカルシミメティクスにカルシトリオールまたはビタミン D アナログを併用することが望ましい (2B).</p>	<p>4.2.4 CKD ステージ 5D 患者において PTH 濃度が高値もしくは増加している場合、PTH 濃度を下げするためにカルシトリオール、ビタミン D アナログ、カルシミメティクスのどれかもしくはカルシミメティクスとカルシトリオールまたはビタミン D アナログの併用を用いるのが望ましい (2B).</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PTH 高値の初期治療を血清 Ca, リン濃度, およびその他の CKD-MBD の病態を考慮して決定するのが妥当である (グレードなし). ・ PTH 濃度をコントロールする場合血清リン, Ca 濃度を目標範囲から逸脱させないように Ca 含有又は非 Ca 含有リン吸着薬の投与量を調節するのが妥当である. ・ 高 Ca 血症の患者に対しては、カルシトリオールまたは vitamin D アナログの減量もしくは中止を推奨する (1B). ・ 高リン血症の患者に対しては、カルシトリオールまたは vitamin D アナログの減量もしくは中止が望ましい (2D). ・ 低 Ca 血症の患者に対しては、その重症度, 併用療法, 臨床兆候, 症状においてカルシミメティクスを減量もしくは中止するのが望ましい. ・ インタクト PTH 濃度がそのアッセイ法の正常上限値の 2 倍以下に低下した場合, カルシトリオール, vitamin D アナログ, 又はカルシミメティクスの減量もしくは中止が望ましい (2C).
<p>4.3 ビスホスホネート, その他の骨粗鬆症治療薬, 成長ホルモンによる骨病変の治療</p>	<p>4.3.3 CKD ステージ G3a-G5D 患者が生化学的異常と低骨密度, 脆弱性骨折のいずれかまたは両方を伴う場合, 治療法の選択のために, 生化学的検査異常の重症度と可逆性, CKD の進行度, および骨生検の適応を考慮することが望ましい (2D).</p>	<p>4.3.3 CKD ステージ 3 患者において CKD-MBD の生化学的異常と骨密度低値, 脆弱性骨折が存在する場合, 生化学的異常の程度とその可逆性, および CKD の進行度を考慮し, また骨生検の適応も考えて治療法の選択を行うのが望ましい (2D).</p> <p>4.3.4 CKD ステージ 4-5D 患者において CKD-MBD の生化学的異常と骨密度低値, 脆弱性骨折の存在する場合, 骨吸収を抑制する治療の前に骨生検による検討を加えるのが望ましい (2C).</p>
<p>5 腎移植に伴う骨病変の評価と治療</p>	<p>5.5 CKD ステージ G1T-G5T 患者が骨粗鬆症の危険因子を有している場合, その結果により治療法の変更が想定される場合には, 骨密度検査を骨折リスクの評価のために行うことが望ましい (2C).</p> <p>5.6 腎移植後 12 カ月で eGFR が約 30 mL/分/1.73 m² 以上あり低骨密度の場合, ビタミン D, カルシトリオール/アルファカルシドール, 骨吸収抑制薬のいずれかまたは併用による治療を考えることが望ましい (2D).</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療法の選択には, 血清 Ca, リン, PTH, アルカリホスファターゼ, 25(OH)D 濃度の異常といった CKD-MBD を示唆する所見の有無によって治療法を選択することが望ましい (2C). ・ 治療法の選択のために骨生検を考慮するのは妥当である (グレードなし). 腎移植後 12 カ月以降の治療の指針となるデータは十分にない. 	<p>5.5 推算 GFR が約 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者でステロイド療法を受けているか骨粗鬆症の高リスクである場合, 腎移植 3 カ月後に骨密度を測定するのが望ましい (2D).</p> <p>5.7 CKD ステージ 4-5T 患者において骨密度測定を定期的に行うことを望ましいとは考えない. その理由は骨密度が非 CKD 患者におけるように骨折リスクを予測しないし, 腎移植後骨病変の病型の予測も出来ないからである (2B).</p> <p>5.6 腎移植後 12 カ月以内に推算 GFR が約 30 mL/min/1.73 m² 以上であり低骨密度の患者ではビタミン D, カルシトリオール/アルファカルシドール, またはビスフォスフォネートの投与を考慮するのが望ましい (2D).</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血清 Ca, リン, PTH, アルカリホスファターゼ活性, 25(OH)D 濃度の異常値で示される CKD-MBD の有無により治療法を選択するのが望ましい (2C). ・ ビスフォスフォネートにより高率に無形成骨の発症が見られることから, 特にその投与前に骨生検を考慮するのは妥当である (グレードなし). <p>腎移植後 12 カ月以降における治療法を提案する十分なデータはない.</p>

特に今回の改訂は、骨病変の診断、リン低下と至適な Ca レベルの維持による治療、PTH 異常の治療、骨粗鬆症治療薬による骨病変の治療、および腎移植に伴う骨病変の診断と治療に関して行われた。本稿ではガイドライン改訂のポイントを中心に概説する。

2 KDIGO ガイドラインの概要

KDIGO は Kidney Disease Improving Global Outcome の略で、国際的な腎臓病ガイドラインの作成と普及を目的とする団体である。KDIGO は、2005 年のマドリード会議にて CKD-MBD という新たな疾患概念を提案し、2009 年に CKD-MBD ガイドラインを策定するに至った。

治療アプローチとガイドラインの推奨は、関連する臨床試験の体系的なレビューに基づいており、GRADE アプローチに従って、エビデンスの質と推奨の強さの評価が示されている。推奨強度はレベル 1、レベル 2、あるいはグレードなしと示されており、その推奨強度決定の根拠になるエビデンスの質は A、B、C、D で示されている。

3.2.1 CKD-MBD を示す所見、骨粗鬆症の危険因子のいずれかまたは両方を有する CKD ステージ G3a-G5D 患者において、その結果が治療法の選択に影響を与える場合は、骨密度検査を骨折リスク判定のために行うことが望ましい (2B)。

エネルギー X線吸収法 (DXA) BMD が CKD 患者の骨折を一般集団と同様に予測せず、骨疾患の組織学的タイプを示すことができないという点から、2009 年ガイドラインでは、骨密度 (BMD) 検査は日常的に行わないことが推奨されていた。

改訂にさいしては、複数の前向きコホート研究によって、DXA BMD が CKD G3a-G5D までの骨折を予測することを明らかにしている。日本の 485 人の血液透析 (HD) 患者では、BMD が低いほど骨折リスクが高いことが予測された¹⁾。また、CKD でも低い BMD において骨折リスクが関連することが報告されている²⁾。これらから、治療選択に影響する場合、BMD 評価は妥当であると結論づけられた。

3.2.2 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、腎性骨異常の組織型を知ることが治療法の選択に影響を与える場合は、骨生検を行うことは妥当である (グレードなし)。

骨生検とバイオマーカーの関連を検討した観察研究の結果は、副甲状腺ホルモン (PTH) と ALP の関連を指摘したものの、骨代謝異常を診断するのに十分なバイオマーカーを見いだせなかった³⁾。臨床で PTH を相対的な治療目標として用いるとき、骨生検は、PTH の傾向が矛盾した動きを示す場合において治療判断を導くために考慮することとなる。

2009 年のガイドラインでは、骨粗鬆症治療を要する骨障害で骨生検が推奨されている。これはビスホスホネートが低 BMD を誘発するという懸念に端を発するものであるが、今日まで CKD 患者でビスホスホネートにより無形成骨疾患が発症するかは証明されていない。ここで、骨生検をできないと骨折リスクの高い患者に治療を適応しないという矛盾が生じる。骨生検はすべての施設で実施できないため、治療前の骨生検が推奨されることは現実的ではなく、改訂にて修正された。

4.1.1 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、CKD-MBD 治療は経時的なリン、Ca、PTH 濃度を総合的に判断して行うべきである (グレードなし)。

この章は CKD-MBD 検査値の複雑性と相互作用を強調するために、新しい推奨として設けられた。MBD で用いられる血清リン、カルシウム (Ca)、および PTH 濃度には相互作用が働く。これらの検査の結果は、食物摂取、薬物摂取のタイミング、および透析の間隔によっても影響される。

最近の大規模透析コホートの分析では、個々の生化学的成分の予後への影響が MBD バイオマーカーに関するそれらの状況に大きく依存することを示唆している⁴⁾。1 パラメータを改善することを目的とした治療操作は、最近の EVOLVE 試験で例示されるように、しばしば他のパラメータに意図しない影響を及ぼす。これらの前提に基づいて、前回の 2009 年勧告 4.1.1 を、二つの新しい勧告、4.1.1 (累積された観察研究に基づく診断推奨) および 4.1.2 (主に RCT に基づく治療推奨) に分割することが決定された。

4.1.2 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、リン濃度が高い場合は、正常範囲を目標に低下させることが望ましい (2C).

血清リンを低下させる治療法が患者中心のアウトカムを改善することを示す試験データは依然として欠如しているため、この推奨の強度は弱いままである。

DOPPS, ArMORR, および COSMOS の、最近の三つのコホート研究で、リン吸着薬を処方された透析患者の生存率が改善を示したことは注目に値する^{5,6)}。2009 KDIGO ガイドラインでは、透析患者の血清リンを正常範囲内に維持することが推奨されており、4.4 mg/dl に近い血清リンで最良の患者生存が観察された。

これまでのデータから以下の事実が言える。

- ① 血清リンと臨床転帰の関連性は単調ではない。
- ② CKD G3a-G4 患者のリン吸着薬の有効性が実証されていない。
- ③ この集団におけるリン吸着薬の安全性は実証されていない。
- ④ 食事性リン摂取制限が臨床転帰を改善するデータがない。

したがって、改訂ではリンを正常範囲内に維持するという以前の提案の代わりに、高リン血症に焦点を当て治療することより予防することがCKD G3a-G5D の患者にとって価値があるだろうと強調されている。

4.1.3 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、高Ca血症は避けることが望ましい (2C)。CKD ステージ G3a-G5D の小児患者において、血清Ca濃度は、年齢相応の正常範囲に維持することが望ましい (2C)。

2009年KDIGO CKD-MBD ガイドライン以降、高Ca血症と死亡率の増加および非致死性心血管イベントの関連が示されている⁷⁾。この知見により本章の推奨強度は2Dから2Cに変更された。

大規模透析コホートの観察研究により、低Ca血症と死亡リスクとの関連が確認された⁸⁾。この結果は同時に二つの疑問を想起させる。

- ① Ca 負荷は有害か。
- ② シナカルセト導入後に低Ca血症の罹患率が上昇したか。

この一つの解として、EVOLVE 試験の集団に関して、シナカルセト群における持続的な低Caと負のシグナルは関連しなかった。

2009年の推奨に従うなら、シナカルセトによる低Ca血症に対しては、積極的なCa補充療法を必要とすることになるが、この治療法の有効性と安全性の根拠はなく、本章の改訂ですべての患者の低Ca血症の治療を推奨するのではなく、個別アプローチを強調している。

小児期は、骨量増加の重要な時期である⁹⁾。CKD G2-G5D を有する170人の小児におけるコホート研究では、皮質BMD Zスコアの変化はCaレベルの上昇と正相関を示し、BMD低下は骨折リスクを上昇させた。成長する骨格ではより高いCa要求があり、血清Caが小児の年齢に適した正常範囲内に維持されるよう推奨される。

4.1.4 CKD ステージ G5D 患者において、透析液Ca濃度は2.5~3.0 mEq/lにすることが望ましい (2C)。

Spasovskiらの研究では、無形成骨疾患を有する患者において、より低い透析液Ca (2.5 mEq/l) がミネラルパラメータを改善することを示した¹⁰⁾。Okらは、425人のHD患者を対象に、2.5 mEq/l または 3.5 mEq/l の濃度は無作為化した。結果、透析液のCa濃度を低下させると、冠動脈石灰化の進行が遅くなり、生検で骨代謝回転率の低下が証明された¹¹⁾。また、Brunelliらは、後向き観察研究から低Ca透析液 (2.5 mEq/l) による心不全や低血圧への安全性の懸念を訴え、一方で、Kimらは、透析液Ca濃度の上限 (3.5 mEq/l) では高Ca血症患者の死亡率および心血管疾患、または感染に関連した入院リスクが高いことを報告した。これらから2009年の推奨と変更なしとしているが、より良質のエビデンスが集積されており2Dから2Cにアップグレードされている。

4.1.5 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、リン低下療法は、進行性または持続的に高値を示す血清リン濃度に基づいて決定することが望ましい (グレードなし)。

2009年ガイドラインでは、リン吸着薬による高リン血症の治療を推奨していたが、新たなエビデンスにより再評価されている。

Blockらは、ベースライン血清リン4.2 mg/dlのCKD G3b-G4の患者を対象に、三つのリン吸着薬とプラセボをマッチングし追跡調査を行った¹²⁾。血清リン濃度は減少したが、予想とは反対に、冠動脈および大動脈石灰化の進行がプラセボに比べて積極的なリン吸着薬による治療で観察された。サブグループ解析では酢酸Caによる可能性が示されたものの、Ca非含有リン吸着薬においてもプラセボより優れてはいなかった。この研究では、ベースラインで正常なリン濃度を有する対象であったことから、正常リン濃度ではリン低下療法が不適切である可能性が示唆された。

改訂では、リン低下療法が「進行性または持続的な高リン血症」のみに示され、予防は含まれていない。投薬の他、食事や透析によるすべてのアプローチの有効性を否定しないため、より広義に「リン低下療法」という言葉が用いられた。

4.1.6 CKD ステージ G3a-G5D の成人患者がリン低下療法を受ける場合、Ca含有リン吸着薬の投与量を制限することが望ましい(2B)。CKD ステージ G3a-G5D の小児患者において、リン吸着薬の選択は血清Ca濃度に応じて決めることが妥当である(グレードなし)。

本改訂では、食事、薬物、または透析液によるCaへの過剰な暴露が、CKDにおいて有害でありえることを示している。

Di Iorioらは、透析前およびHD患者において、セベラマー対Ca含有リン吸着薬で治療した患者を対象にRCTを報告した¹³⁾。これらの結果は、Caを含まないリン吸着薬のほうが有害でないことを示していた。

国際的ガイドラインであるKDIGOは、Caを含まないリン吸着薬がすべての国と地域で使用できるとは考えておらず、Ca含有リン吸着薬の使用に反対することが高リン血症を治療しないことにつながる懸念を抱いている。それでも残念ながらCa投与量の安全な上限を示す根拠はない。CKDでは800~1,000 mg/日という低い摂取でもCa負荷が発生することから、ケースごとに対応する必要があるといえる¹⁴⁾。また、鉄

含有リン吸着薬に関しては、長期的な患者アウトカムが明らかでないため、今後のRCTが待たれる¹⁵⁾。

前項4.1.3で述べた通り、Caは小児の健全な成長と骨格形成に必要なものである。今のところ小児におけるCa付与の有害作用を示すデータもないことから、Caの制限が有害となる可能性のある小児を考慮して上記の推奨のとおりとなった。

4.1.8 CKD ステージ G3a-G5D 患者において、高リン血症の治療のために食事によるリン摂取の制限を、単独又はその他の治療と組み合わせて行うのが望ましい(2D)。食事指導を行う際にリンを含む食材(例:動物性、植物性、食品添加物)を考慮するのは妥当である(グレードなし)。

食物中のリンは未加工食の天然リン、加工食品に添加されるリン、サプリメントや医薬品中のリンの三つに大別され、食品組成表からだけではリン含有量を過小評価する恐れがある。Russoらの報告では、食物制限のみでは尿中リン排泄の減少は認められず、石灰化進行も抑制できない可能性が示唆された¹⁶⁾。一方、食事制限では蛋白質などの必要な栄養素が不足することが懸念されるが、Zellerらによれば、適切な栄養相談を用いた支援によって尿中リン排泄が減少することが示された¹⁷⁾。

食物中のリン摂取制限のもう一つのポイントは、その形態、すなわち無機(添加物)なものか有機(動植物)なものに由来するかである。Moeらは、同様のリン含有量を有する菜食では、肉食に対して有意に低いリン吸収を示すことを報告した¹⁸⁾。さらに、清涼飲料水や加工食品中の添加物は消化管でほぼ完全に吸収される。Beniniらが、添加物を含む食品が無添加のものに比べて、リン含有量が約70%高いことを示している¹⁹⁾ことからみても、吸収性の高いリンを無視することはできない。

4.2.1 透析療法をおこなっていないCKD ステージ G3a-G5 患者において、適正なPTH濃度は不明である。しかしながら、intact PTH濃度が進行性に上昇したり、そのアッセイ法での正常上限を持続的に超えたりしている場合は、介入可能な因子、すなわち高リン血症、低Ca血症、リンの過剰摂

取, ビタミン D 欠乏などを評価することが望ましい (2C).

1,25(OH)₂D 欠乏や低 Ca 血症は副甲状腺細胞の増殖をもたらす, SHPT を進行させ, 持続的な PTH 分泌をもたらす. PTH は腎機能の低下に従って骨抵抗性への適応反応として上昇している側面があり, 進行性の SHPT を反映して「正常上限を上回る」というより「持続的な上昇」という推奨に改訂された.

これまで, CKD G3a-G5 の患者における入院, 骨折および死亡をエンドポイントとした PTH の最適値を定義する RCT は存在していない. 生命予後の改善を目的とした PTH の目標値は, 国際的な提言では正常上限の 2~9 倍と高く設定され, かたや我が国では有益な研究報告をふまえて下限をより低く厳密に設定している.

PTH とビタミン D 欠乏に関する検討として, Oksa らは CKD G2-G4 の 87 例を対象に, 高用量コレカルシフェロール群と低用量コレカルシフェロール群での RCT を実施した. PTH は両群で減少したが, 群間で有意差を示さなかった²⁰. ただし, 国内 CKD 患者におけるビタミン D 欠乏の評価と治療は, 保険医療の枠組みの中では難しいのが現状であろう.

CKD G3 患者を対象にしたセベラマーとプラセボを用いた RCT では, 群間で PTH レベルに有意差を認めなかった²¹. 主に CKD G4 を対象として, 3 種類のリン吸着薬をプラセボと比較した RCT においては, PTH レベルがプラセボ群において 21% 増加することが示された. CKD 早期では高リン血症を示さないまでも, リン摂取過剰が SHPT を促進する可能性があり改訂では強調された.

4.2.2 透析療法をおこなっていない CKD ステージ G3a-G5 患者において, カルシトリオールやビタミン D アナログは, ルーチンには投与しないことが望ましい (2C). カルシトリオールおよびビタミン D アナログを, 重症で進行性の副甲状腺機能亢進症を有する CKD ステージ G4-G5 患者のために準備することは妥当である (グレードなし). 小児においては, 年齢相応の血清 Ca 濃度に維持する上で, カルシトリオールやビタミン D アナログの投与を考慮しても良い (グレードなし).

以前から, ビタミン D アナログの使用に関しては高 Ca の副作用が懸念されていた. Thadhani らは, パリカルシトールが左室心筋重量係数 (LVMI) を低下させるかを検討するため, RCT (PRIMO 試験) を実施した²². ITT 解析ではパリカルシトールが LVMI を低下させず, 高 Ca 血症はパリカルシトール群で有意に高値であった.

もうひとつの RCT (OPERA 試験) は Wang らによって実施された²³. パリカルシトールまたはプラセボによって LVMI の変化は群間で有意差を認めなかった. 各群で高 Ca 血症がそれぞれ 43.3% と 3.3% に発生したが, 高 Ca 血症患者の 70% が Ca 含有リン吸着薬の投与を同時に受けていた. これらの結果と PTH の最適レベルが未知であることを考えると, 中等度の PTH 上昇を治療するうえでのリスクを十分に考慮すべきであり, ビタミン D アナログの使用は重症で進行性の SHPT のみで推奨される.

4.2.4 CKD ステージ G5D 患者において PTH 抑制療法が必要となった場合, カルシミメティクス, カルシトリオール, ビタミン D アナログのいずれか, またはカルシミメティクスにカルシトリオールまたはビタミン D アナログを併用することが望ましい (2B).

SHPT に対するカルシミメティクスによる治療が予後に影響するかを検証するため, 3,883 例の HD 患者を対象に, 主に死亡および心血管イベントからなる複合エンドポイントを用いた RCT である EVOLVE 試験が実施された²⁴. 主解析の結果, シナカルセトは死亡リスクまたは心血管イベントを有意には低下させなかった. しかし, 試験薬中止後 6 カ月で打ち切った解析では, シナカルセト群で主要評価項目は有意に低下し, サブ解析においても骨折リスクの減少が認められている. この結果からは, PTH 抑制療法を必要とする CKD G5D 患者の第一選択薬としてシナカルセトを推奨することに一致した見解は得られていない. また, PARADIGM 試験では, HD 患者を対象にシナカルセトとビタミン D の両群で PTH 減少効果を認め²⁵, BONAFIDE 試験ではシナカルセト処置後の骨生検標本を検討した結果, 骨形成速度の低下と正常化を認め²⁶. しかし, ビタミン D アナログの使用による死亡率への影響も

また明らかではない。

4.3.3 CKD ステージ G3a-G5D 患者が生化学的異常と低骨密度、脆弱性骨折のいずれかまたは両方を伴う場合、治療法の選択のために、生化学的検査異常の重症度と可逆性、CKD の進行度、および骨生検の適応を考慮することが望ましい (2D)。

これまでのガイドラインでは診断のための骨生検が推奨されていたことから、前述した 3.2.2 の改訂によって、2009 年の KDIGO CKD-MBD ガイドライン 4.3.4 の項目は削除された。これに伴って、本項における対象患者は CKD G3a-G3b から CKD G3a-G5D へ拡大されている。

5.5 CKD ステージ G1T-G5T 患者が骨粗鬆症の危険因子を有している場合、その結果により治療法の変更が想定される場合には、骨密度検査を骨折リスクの評価のために行うことが望ましい (2C)。

末期腎不全患者では、一般集団と比較して骨折リスクが 4 倍高く、移植後早期にはさらに増加する。2009 年のガイドラインでは、コルチコステロイドまたは骨粗鬆症のリスク因子を有する患者の場合 BMD が推奨される一方で、CKD G4T-G5T では実施されないよう記述されている。改訂の 3.2.1 で解説したように、DXA BMD が骨折を予測する根拠が増えており、腎移植患者でもまた BMD による骨折予測が示されている²⁷⁾。本改訂では、DXA BMD が CKD 全般の骨折を予測することから、腎移植患者もまた CKD G3a-G5D 患者と同様に、治療に影響を与える場合には骨折リスク評価のために BMD を推奨している。

5.6 腎移植後 12 カ月で eGFR が約 30 mL/分/1.73 m² 以上あり低骨密度の場合、ビタミン D、カルシトリオール/アルファカルシドール、骨吸収抑制薬のいずれかまたは併用による治療を考慮することが望ましい (2D)。

・治療法の選択には、血清 Ca、リン、PTH、アルカリホスファターゼ、25(OH)D 濃度の異常といった CKD-MBD を示唆する所見の有無によって治療法を選択することが望ましい (2C)。

・治療法の選択のために骨生検を考慮するのは妥当である (グレードなし)。腎移植後 12 カ月以降の治療の指針となるデータは十分にない。

前述の改訂 3.2.2 で示したように、骨生検の推奨が見直された。ここから、2009 年のガイドライン 5.6 におけるビスホスホネート投与による無形成骨を懸念しての骨生検の推奨は修正されている。

シナカルセトは腎移植患者の SHPT の治療薬としては承認されておらず、高 Ca 血症を合併する症例には検討されることもあるが、骨再石灰化の点においては有益ではなさそうである²⁸⁾。デノスマブはまた新規腎移植患者の BMD の増加に寄与することが示されているが²⁹⁾、治療効果を判断するエビデンスに乏しく、デノスマブとビスホスホネートを比較するような RCT の実施が必要である。

3 おわりに

以上、2017 年に改訂された KDIGO CKD-MBD ガイドラインにつき概説した。現在、我々が得ることのできるエビデンスはすべての臨床医の疑問に答えられるものではない。KDIGO ガイドラインは現場での意思決定を支援することを意図しているが、診療の基準を定めたものではなく、臨床医が個々の患者のニーズなどに従って適切に使用することが求められている。このようなガイドラインを十分に理解し利用していくことが患者にとっての利益となるようお願いしたい。

文 献

- 1) Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. : Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 : 345-351.
- 2) West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. : Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2015; 30 : 913-919.
- 3) Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. : Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 : 559-566.
- 4) Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, et al. : CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;

- 8 : 2132-2140.
- 5) Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL, Locatelli F, et al. : Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013; 84 : 998-1008.
 - 6) Lopes AA, Tong L, Thumma J, et al. : Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) : evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 : 90-101.
 - 7) Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. : Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 : 810-819.
 - 8) Floege J, Kim J, Ireland E, et al. : Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 1948-1955.
 - 9) Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, et al. : Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age : an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res* 2011; 26 : 1729-1739.
 - 10) Spasovski G, Gelev S, Masin-Spasovska J, et al. : Improvement of bone and mineral parameters related to adynamic bone disease by diminishing dialysate calcium. *Bone* 2007; 41 : 698-703.
 - 11) Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, et al. : Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 : 2475-2486.
 - 12) Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. : Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 : 1407-1415.
 - 13) Di Iorio B, Bellasi A, Russo D : Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders : a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 : 487-493.
 - 14) Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. : Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83 : 959-966.
 - 15) Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al. : Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 493-503.
 - 16) Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al. : The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007; 72 : 1255-1261.
 - 17) Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. : Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324 : 78-84.
 - 18) Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. : Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 : 257-264.
 - 19) Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, et al. : Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods : a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr* 2011; 21 : 303-308.
 - 20) Oksa A, Spustova V, Krivosikova Z, et al. : Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calcitropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31 : 322-329.
 - 21) Chue CD, Townend JN, Moody WE, et al. : Cardiovascular effects of sevelamer in stage 3 CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 842-852.
 - 22) Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. : Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307 : 674-684.
 - 23) Wang AY, Fang F, Chan J, et al. : Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD—the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 : 175-186.
 - 24) Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367 : 2482-2494.
 - 25) Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, et al. : A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM). *J Clin Am Soc Nephrol* 2015; 10 : 1031-1040.
 - 26) Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, et al. : Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 87 : 846-856.
 - 27) Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, et al. : Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant* 2008; 8 : 2647-2651.
 - 28) Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, et al. : A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant* 2014; 14 : 2545-2555.
 - 29) Bonani M, Frey D, Brockmann J, et al. : Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients : a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016; 16 : 1882-1891.

参考 URL

- ‡ 1) KDIGO 「Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder Guideline Update」 [http://kdigo.org/guidelines/ckd-mbd/\(2018/5/10\)](http://kdigo.org/guidelines/ckd-mbd/(2018/5/10))