

CKD-MBDの管理

(参考文献)

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 2012年版

千葉大学医学部附属病院人工腎臓部 診療ガイド Ver.2 2015年度版

CKD・透析関連領域ガイドライン 2016年版 日常診療にどう生かすか

日本腎臓学会誌 特集：CKD-MBD 2018年60巻2号

腎と透析 特集：CKD-MBD up to date 2020年1月号

CKD-MBDとは

- 慢性腎臓病では、ミネラル代謝異常が生じる
- 骨や副甲状腺の異常とともに、血管の石灰化などを介して生命予後に大きな影響を与える
- これらを全身疾患として捉えた概念を、CKDに伴う骨ミネラル代謝異常（CKD-mineral and bone disorder：CKD-MBD）という

CKD-MBDの管理には優先順位がある

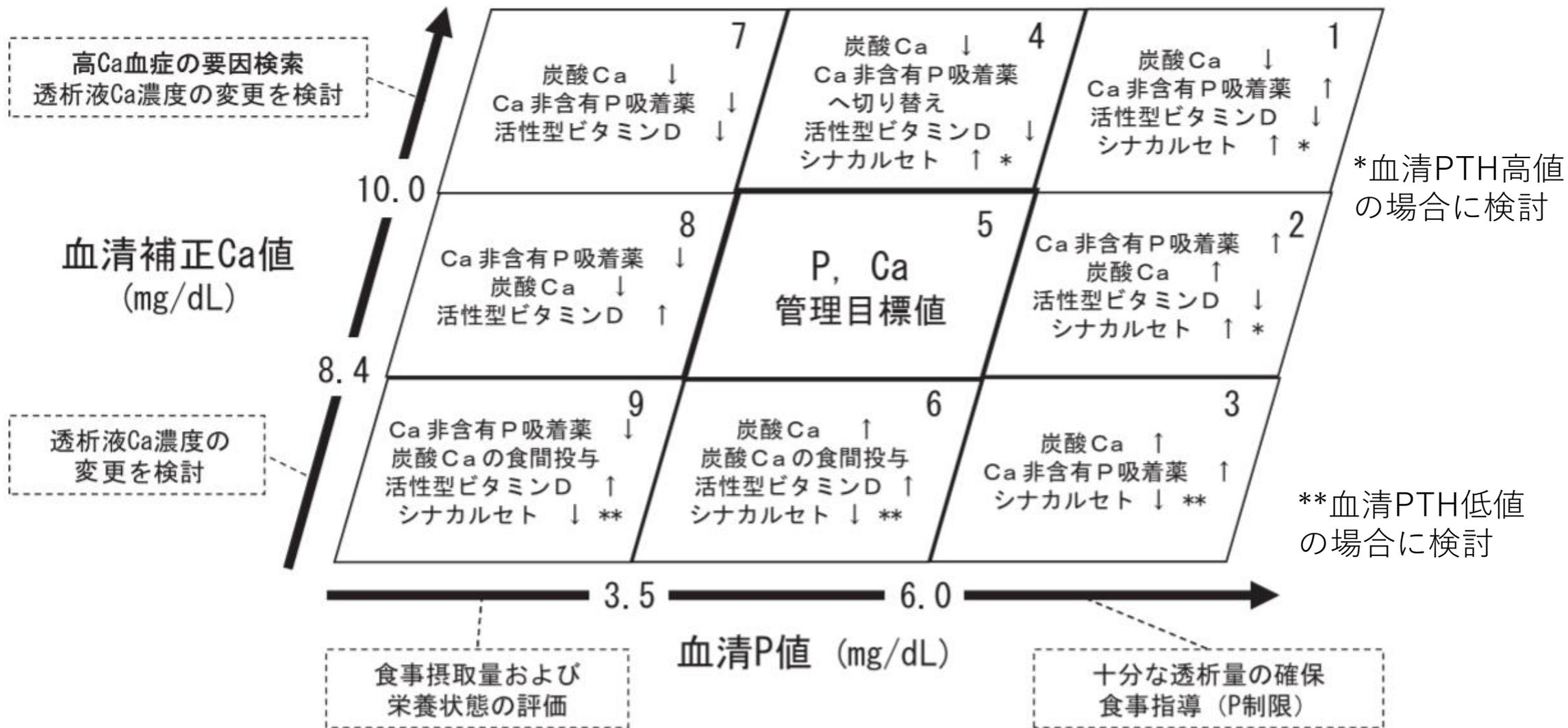
- 血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度、血清PTH濃度の順に優先して管理目標値内に維持する

項 目	管理目標値
血清リン濃度	3.5～6.0 mg/dL
血清補正カルシウム濃度	8.4～10.0 mg/dL
血清intact PTH濃度	60～240 pg/mL

- リンまたはカルシウム濃度が持続して高い場合は速やかに治療法を変更する（1回の測定結果だけでは判断しない）
- 原則として、リンおよびカルシウムを管理した上で、PTH濃度を目標値内に保つように活性型ビタミンD製剤もしくはシナカルセト塩酸塩の投与を考慮する

9分割図

… CaとPの値により対応する

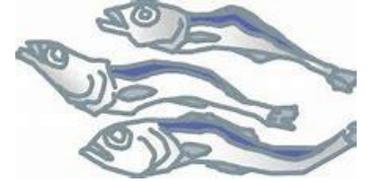


血清リン濃度が高い場合

- 十分な透析量の確保とリン制限の食事指導が基本になる
- リン吸着薬を確実に内服しているか確認する
- それでもリン濃度が高い場合は以下を検討する

血清カルシウム値	薬剤の調整方法			
	炭酸カルシウム	カルシウム非含有リン吸着薬	活性型ビタミンD製剤	カルシウム受容体作動薬
高 値	減量/中止	開始/増量	減量/中止	PTH高値の場合に開始/増量
管理目標値内	開始/増量	開始/増量	減量/中止	
低 値	開始/増量	開始/増量	—	PTH低値の場合に減量/中止

食事でのリン制限



- リンの多く含まれる乳製品や小魚類を控える
- 保存料などのリン含有添加剤が多く含まれる食品を控える
(無機リンは有機リンに比べ腸管から吸収されやすいため)

加工食品

インスタント食品

菓子、コンビニ弁当など



- 過度のリン制限は、たんぱく摂取量が低下し栄養状態の低下につながる可能性があるので注意が必要である

リン吸着薬について

- 確実に服用されているか確認する
- それぞれの薬剤によって効果的な服用のタイミングがある

薬剤名		投与方法	主な特徴、注意点
炭酸カルシウム		食直後	カルシウム負荷になる 比較的安価である
カルシウム非含有	塩酸セベラマー（レナジェル [®] 、フォスブロック [®] ）	食直前	便秘・腹部膨満などの消化器症状が多い
	炭酸ランタン（ホスレノール [®] ）	食直後	チュアブル錠は噛砕く 悪心嘔吐などの消化器症状が多い
	ビキサロマー（キックリン [®] ）	食直前	便秘などの消化器症状が多い
	クエン酸第二鉄水和物（リオナ [®] ）	食直後	鉄を含有し、黒色便になる
	スクロオキシ水酸化鉄（ピートル [®] ）	食直前	鉄を含有し、黒色便になる

- 炭酸ランタンは蓄積性に関するデータが十分ではない

血清リン濃度が低い場合

- リンが低い場合も死亡リスクは上昇する
- 食事摂取量を含めた栄養状態の評価を行い、栄養状態の改善を図る
- 以下を検討する

血清カルシウム値	薬剤の調整方法			
	炭酸カルシウム	カルシウム非含有リン吸着薬	活性型ビタミンD製剤	カルシウム受容体作動薬
高 値	減量/中止	減量/中止	減量/中止	—
管理目標値内	減量/中止	減量/中止	開始/増量	
低 値	食間投与	減量/中止	開始/増量	PTH低値の場合に減量/中止

血清リン濃度が管理目標値内の場合

- 血清カルシウム濃度に応じて以下を検討する

血清カルシウム値	薬剤の調整方法			
	炭酸カルシウム	カルシウム非含有リン吸着薬	活性型ビタミンD製剤	カルシウム受容体作動薬
高 値	減量/中止	炭酸カルシウムから切り替え	減量/中止	PTH高値の場合に開始/増量
管理目標値内	現行治療を継続、PTH適正化を図る			
低 値	開始/増量 食間投与	—	開始/増量	PTH低値の場合に減量/中止

高カルシウム血症の原因検索

- 高カルシウム血症が遷延する場合は、原因を検索する

医原性

内科治療に抵抗する副甲状腺機能亢進症

不動

PTH r P産生腫瘍（扁平上皮癌、乳癌、子宮癌、腎癌、ATL）

ビタミンD活性化酵素産生腫瘍（サルコイドーシス、リンパ腫）

その他の肉芽腫

骨融解性腫瘍（乳癌、骨髄腫、リンパ腫）

家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症

- 遷延する場合は透析液のカルシウム濃度の変更も考慮する

炭酸カルシウムについて

- カルシウム非含有リン吸着薬と比して血管石灰化の進行を早めることや生命予後に対して悪影響を及ぼすことが示されている
- 以下の場合には炭酸カルシウムの減量や中止が望ましい

- 🦴 高カルシウム血症を来しやすい場合
- 🦴 血管石灰化が著明な場合
- 🦴 無形性骨症と考えられる場合
- 🦴 低PTH血症が持続する場合

副甲状腺機能の評価と管理

- 血清リン、カルシウム濃度の管理を行った上で、intact PTH濃度を60 pg/mL以上 240 pg/mLの範囲に管理する
- 管理目標上限を持続して超える場合は内科治療を行う
 - リン・カルシウム代謝の改善
 - 活性型ビタミンD製剤の使用
 - カルシウム受容体作動薬の使用など
- 管理目標下限を下回る場合の有効な治療法は確立されていない

活性型ビタミンD製剤

- 副甲状腺細胞の核内受容体であるビタミンD受容体（VDR）に結合し、PTH遺伝子の転写を抑え、PTH産生を抑制する
- カルシウム、リン濃度を上昇させることから、投与量が制限されることが問題となる
- 重度の症例では副甲状腺細胞のカルシウム感受性受容体、VDRの発現低下により治療効果が十分得られないこともある

	薬品名	投与量
経口	アルファカルシドール（ワンアルファ [®] 、アルファロール [®] ）	0.5～1.5 μg/日
静注	カルシトリオール（ロカルトロール [®] ）	0.5～1.5 μg/回、1～3回/週
	マキサカルシトール（オキサロール [®] ）	2.5～20 μg/回、3回/週

カルシウム受容体作動薬

- 副甲状腺細胞のカルシウム受容体に作用し、PTH分泌を持続的に抑制し、血清リン濃度、血清カルシウム濃度および血清PTH濃度を同時に低下させる
- 原則として補正血清カルシウム濃度 9.0 mg/dL以上で投与する

薬品名	特徴
シナカルセト塩酸塩（レグパラ®）	心血管病による入院リスクの低下が示されている 強いチトクロームCYP2D6阻害作用を有する 悪心など上部消化管症状が高頻度
エボカルセト（オルケディア®）	上部消化管症状を軽減 CYP分子種に対する阻害作用を低減
エテルカルセチド塩酸塩（パーサビブ®）	注射薬であり週3回透析回路から投与する 上部消化管症状はほとんどない

高度の二次性副甲状腺機能亢進症

- 長期にPTHの過分泌が続くと、副甲状腺はびまん性過形成から結節性過形成へと進展する
- エコーで推定体積 500 mm³以上または長径 1 cm以上の腫大腺では結節性過形成の可能性が高い
- 以下の場合には副甲状腺インターベンションを検討する

- ◆ 内科治療に抵抗する高度の副甲状腺機能亢進症
(intact PTH 500 pg/mLを超える場合)
- ◆ 高リン血症あるいは高カルシウム血症が是正困難な場合
- ◆ 以下の所見を認める場合：
 - 骨関節痛や筋力低下、掻痒感などの自覚症状
 - 骨回転の亢進 (ALP上昇など)
 - X線画像検査での骨変化
 - 進行性の異所性石灰化 など

副甲状腺インターベンション

- 手技に精通した外科医にコンサルテーションする
- PTxはPTH値を劇的に低下させ、骨痛や自覚症状も改善する

術 式		備 考
副甲状腺切除 (PTx)	亜全摘術	
	全摘出後前腕筋内自家移植術	広く実施されている
	自家移植をしない全摘術	
経皮的エタノール注入療法 (PEIT)		原則として腫大腺が1腺のみの場合

骨代謝の評価と管理

- CKD-MBDに伴う骨病変を腎性骨異栄養症RODといい、皮質多孔性の増加や皮質骨の菲薄化など骨微細構造の変化が起こる

分類		特徴
線維性骨炎型	高骨代謝回転	<ul style="list-style-type: none">➤ 二次性副甲状腺機能亢進症に伴う➤ 破骨細胞の形成・活性亢進により過剰な骨吸収部位や骨髄の線維化など➤ 骨痛や脆弱性骨折の原因となる
無形性骨症型	低骨代謝回転	<ul style="list-style-type: none">➤ カルシウム含有リン吸着薬、活性型ビタミンD製剤、カルシウム感知受容体作動薬、ビスホスホネート製剤などがリスク因子となる➤ 無形性骨症も脆弱性骨折のリスクとなる
骨軟化症型	骨石灰化障害	<ul style="list-style-type: none">➤ アルミニウム製剤の使用に伴うもので近年は少ない

- これらの病型は厳密には骨生検が必要であるため、PTH濃度や骨代謝マーカーにより骨代謝回転を推定する

骨 折

- CKD患者では骨折が多く、血液透析患者では著しく多い
- 骨強度は骨量（骨密度）と骨質で規定される
- CKD患者では、尿毒症性物質蓄積によって骨質が劣化している

- 骨密度は必ずしも骨脆弱性を正確に反映しないが、骨密度の低下は骨折のリスクであり骨密度検査を行うことが望ましい

透析アミロイドーシス関連骨症

- $\beta 2$ ミクログロブリンは透析アミロイドーシスの主要構成蛋白
- 大関節や骨などの運動器に沈着し、炎症を引き起こす
(手根管症候群、肩関節周囲炎、破壊性脊椎骨関節症など)
- 浄化療法を工夫することで、痛みや可動域などの症状が軽減する

透析液の清浄化

IV型・V型透析器の使用

HDFの採用

$\beta 2$ ミクログロブリン吸着カラムの併用

血管の石灰化

- 血管の石灰化は、CVD発症と生命予後に関係する
- 血管石灰化は2種類ある

分類	部位	特徴など
アテローム硬化性石灰化	内膜	✓ 主に冠動脈虚血イベントに関連
メンケベルグ型中膜石灰化	中膜	✓ CKDでは中膜石灰化が特徴的 ✓ 内腔狭窄や閉塞を伴わない ✓ 動脈壁硬化、脈波速度の上昇、収縮期血圧の上昇、脈圧の増加などを引き起こし、心不全、左室肥大、拡張機能障害などの原因となる

- 胸部X線写真（大動脈石灰化）、PWV、CAVI、心不全徴候などから冠動脈の石灰化が疑われたら、冠動脈CT、心筋シンチグラフィ、冠動脈造影を考慮する
- 進行予防にはカルシウム・リンの調節、特にリンのコントロールが重要である