総　説

CKD-MBD治療の変遷 ~Calcimimetics-centered therapy~

福岡腎臓内科クリニック　谷口正智

I. はじめに

2008年にカルシウム（Ca）受容体作動薬（以下，calcimimetics）としてシナカルセト塩酸塩が上市されて以降，それまで副甲状腺摘出術（PTX）の適応であった重度の二次性副甲状腺機能亢進症（2 HPT）においても，calcimimeticsと活性型ビタミンD製剤（VDRA）の併用療法により内科的治療が可能になった．その反面，PTX件数は全国的に減少傾向となり[1]，この減少の度合いは世界的にみても顕著であることが国際的コホート研究であるDialysis Outcomes an Practice Patterns Study（DOPPS）で報告されている[2]．その背景には，わが国の副甲状腺ホルモン（PTH）の管理目標値が低いこと，国民皆保険という保険事情で，等しくPTH治療薬を享受できる医療環境などが関与していると考えられる．本稿では，生命予後や骨折リスクを勘案した最新のPTH管理の考え方，さらには至適なSHPT治療におけるcalcimimeticsの有用性について考察していきたい．

II. PTH管理目標の方向性
~PTH, the lower, the better?~

① PTHと生命予後

PTH管理目標値に関して，わが国（60-240 pg/mL）[3]と世界基準であるKDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes，正常上限値の2～9倍，おおよそ130～585 pg/mL）[4]では大きく異なっている（図1）．PTHが生命予後に及ぼす影響は，リン（P）やCaと比べて相対的に低いことが知られているが，PTHをある程度低く保つことが良好なCa，P管理（特にCa管理）につながると考えられる．日本透析医学会（JSDT）統計調査データを用いた検討[5]で，PTH層別のCa，P管理目標達成をオッズ比で示したところ，PTHが高い層（PTH>180 pg/mL）でCa・P達成オッズ比が段階的に低下していると同時に，PTHが低い低回転骨状態と考えられる病態（PTH≦60 pg/mL）でもオッズ比が低くなることが示された（図2）．すなわち，良好なCa，P管理が生命予後を改善するという仮説に基づけば，PTHは61～180 pg/mL程度に保つことが重要であると当時考えられた．

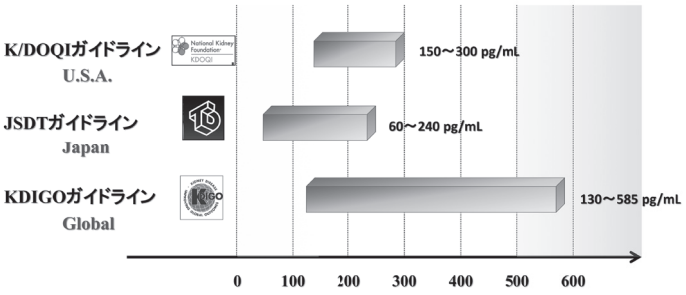

図1．各ガイドラインにおけるPTH管理目標値
わが国のPTH管理目標値は，米国や世界のガイドラインに比べると低く設定されている
K/DOQI：Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
JSDT：日本透析医学会
KDIGO：Kidney Disease Improving Global Outcomes

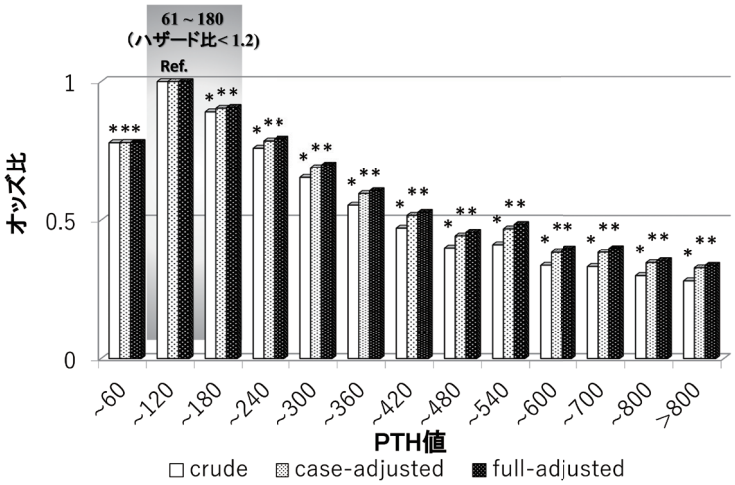

図 2. PTH 値と Ca・P 管理目標達成オッズ比（文献 5 より改変引用）
JSDT 統計調査を用いた検討．2 HPT と考えられる PTH が高い層（PTH＞180 pg/mL）で Ca・P 達成オッズ比は低下し，低回転骨状態と考えられる PTH が低い層（PTH ≦ 60 pg/mL）でもオッズ比は低下した．ハザード比＜ 1.2 を有意とすると，61～180 pg/ m L で最もオッズ比が高いことがわかる

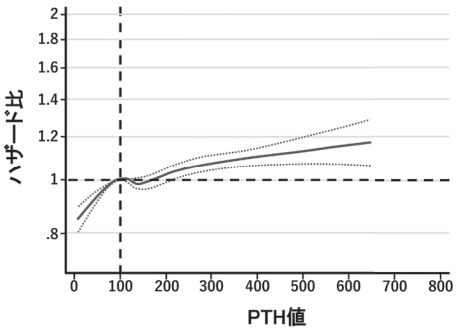

図 3. 時間平均モデルを用いた PTH 値と総死亡リスク（文献 6 より改変引用）
JSDT 統計調査を用いた検討．PTH と生命予後の関係は直線状であり，PTH 値は低ければ低いほど，予後が良いことが示唆された

2012 年にわが国から発表された CKD-MBD（慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常）診療ガイドライン[3]では PTH 60～240 pg/mL という管理目標が掲げられたが，PTH をさらに低いレベルに保つことが好ましい可能性がある．2025 年現在，JSDT において CKD-MBD ガイドライン改定作業が進められているが，その中で，Ca，P，PTH と生命予後の相関について JSDT 統計調査を用いた再解析が行われた．今回の再解析で前回と異なる点は，最初の calcimimetics であるシナカルセト塩酸塩が上市された 2008 年以降のデータを用いること，さらに長期予後（最長で 9 年予後）を検討することである[6]．今回の解析でも，前回[5]と同様にベースラインモデル，時間依存モデル，時間平均モデルの 3 つの手法が用いられた．この中で長期予後モデルとして時間平均モデルの結果をみると，PTH と生命予後の関係は直線状であり，PTH 値は低ければ低いほど，予後が良いことが示唆された（図 3）．

さらに興味深い臨床研究を紹介する．Komaba ら[7]は JSDT 統計調査データを用いて，ケースコントロール研究という手法を用いて，PTX 群とシナカルセト投与群の生命予後を比較した（図 4）．PTX 群 894 人に対して，傾向スコア法を用いて臨床背景が合致するシナカルセト投与群 2682 人を抽出し（1：3 の割付），6 年間の生命予後を追跡したところ，PTX 群において有意に死亡リスクが低いことを示した（ハザード比 0.78，P=0.002）．いずれの治療法も PTH を低下させる治療にも関わらず生命予後に有意差が出た理由として，PTX 群で Ca，P がより低く推移したことが結果に影響したことが推察される．ここで注目すべきは PTH 値の推移であり，シナカルセト投与群ではおおよそ 200 pg/mL で推移したのに対し，PTX 群では 100 pg/mL 以下で推移していることである．すなわち PTH の管理目標値として，現在の 60-240 pg/mL の中でも，より低い範囲での管理が好ましい可能性を示唆している．透析患者における至適な PTH 管理目標値については，後述する骨折リスクの面も含めて議論を深める必要がある．

② PTH と骨折リスク

CKD-MBD でみられる骨病変はこれまで，PTH 過剰分泌による 2 HPT，ビタミン D 不足やアルミニウム過剰による骨軟化症，その混在型，PTH 低下などで骨代謝回転が低下している無形成骨症などに分類され，PTH を中心に議論されてきた．世界で最初の腎性骨症ガイドラインである 2003 年の米 K/DOQI ガイドライン[8]では，骨生検による知見から PTH 管理目標値を 150-300 pg/mL に設定した（図 1）．すなわち PTH が 150 pg/mL 未満では低回転骨（無形成骨症），300 pg/mL 以上では高回転骨（線維性骨炎）が多くなるという考え方である，しかし，その後の Barreto ら[9]の追試した検証では，PTH 150-300 pg/mL を達成した透析患者の骨組織で 88 % が低回転骨であること，150 pg/mL という下限値では低回転骨を検出できる感度はわずか 50 % にしかすぎないことを報告し，PTH 管理のみでは無形成骨症を避けるには十分ではないことを示した．

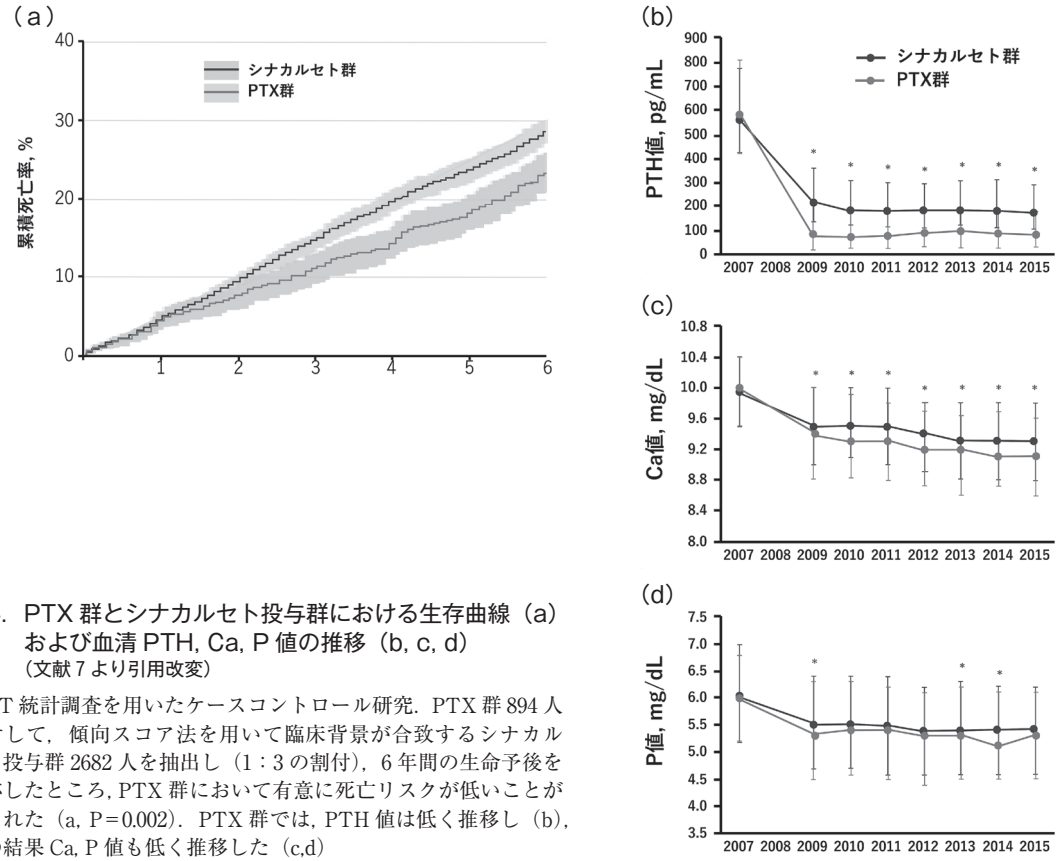

図 4. PTX 群とシナカルセト投与群における生存曲線（a）および血清 PTH, Ca, P 値の推移（b, c, d）
（文献 7 より引用改変）

JSDT 統計調査を用いたケースコントロール研究．PTX 群 894 人に対して，傾向スコア法を用いて臨床背景が合致するシナカルセト投与群 2682 人を抽出し（1：3 の割付），6 年間の生命予後を追跡したところ，PTX 群において有意に死亡リスクが低いことが示された（a, P＝0.002）．PTX 群では，PTH 値は低く推移し（b），その結果 Ca, P 値も低く推移した（c,d）

一方，コホート研究における PTH と骨折リスクの検討では，PTH 値と骨折発症リスクの相関について，これまで一致した見解がなかった[10]．例えば，Block ら[11] の 40,538 人の透析患者の検討では PTH と骨折リスクは弱い相関しかない，Jadoul ら[12] の 12,782 人の検討では，PTH＞900 で骨折リスクが上昇するなど見解がバラバラであった．とはいえ，シナカルセトを用いたプラセボ対照 RCT である EVOLVE 研究の事後解析では，65 歳以上の層でシナカルセト投与群において有意に骨折リスクの低下を認めた[13] ことから，骨折予防の点から少なくとも PTH の過剰分泌，2 HPT を改善することの臨床的意義はあるものと考えられていた．

PTH と骨折リスクについては，近年，興味深い 2 つの臨床研究が報告された．JSDT 統計調査において，180,333 人の血液透析患者の PTH 値と入院を要した全骨折，部位別骨折リスクの関連が検討された[14]．1 年間の観察期間中，入院を要した骨折は 3762 件で，うち大腿骨近位部 1361 件，椎体骨 551 件，そのほかが 1850 件であった．PTH の上昇と全骨折リスクは有意に相関しており，PTH 値が低いほど全骨折リスクは低い傾向を示した（図 5）．その相関は大腿骨近位部で同様であり，椎体骨ではみられなかった．また 1 年間の PTH 変化率と骨折リスクも検討され，PTH が低下するほど，全骨折および大腿骨近位部骨折リスクは低下することが示された．一方，国際的コホート研究である DOPPS においても，PTH と骨折リスクの関係が示された[15]．DOPPS 3〜7 期（2005 年〜2021 年），9 か国，28,888 人の血液透析患者を対象にしたプール解析で，弱い相関であるが，PTH 値と全骨折，大腿骨近位部骨折リスクは直線状の関係であることが示された．すなわち PTH 値が低いほど骨折リスクが低いことが示唆され，Komaba ら[14] の検討と合致する結果であった．

これら近年の臨床研究の結果を勘案すると，生命予後リスク，骨折リスクのいずれの点からも，PTH 値が低いほどそれらのリスクは低くなることが示唆された（PTH，the lower，the better）．

Ⅲ．骨折リスクを考慮した薬剤選択（calcimimetics/VDRA）

透析患者の 2 HPT 治療手段として，calcimimetics と VDRA が挙げられる．従来のわが国の CKD-MBD ガイドラインでは，この 2 剤の使い分けは血中 Ca, P 濃度によって規定される．すなわち，PTH が高く Ca，P が高

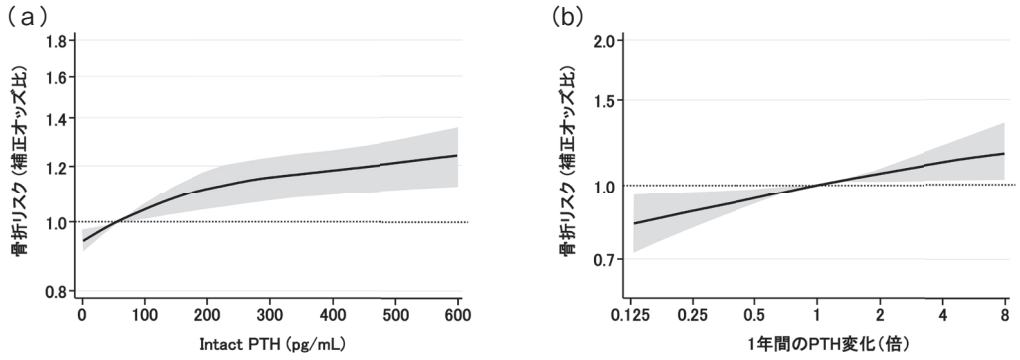

図 5．PTH 値（a）および 1 年間の PTH 変化率（b）と全骨折リスク（文献 14 より改変引用）
JSDT 統計調査を用いた検討．PTH 値と全骨折リスクの関係は直線状であり，PTH 値が低いほど全骨折リスクは低い傾向を示した（a）．また，PTH 値が低下すると全骨折リスクは低下し，PTH 値が上昇すると全骨折リスクは上昇することが示された（b）

い場合は calcimimetics を，Ca，P が低い場合は VDRA を投与することを提案している．

一方，現在検討されている CKD-MBD ガイドライン改訂では，骨折というアウトカムを考慮したときに，いずれの薬剤を優先して投与する方が良いのかについて新たに検討された．Wakamatsu ら[16] は calcimimetics および VDRA について，それぞれプラセボ対照の RCT を用い，全骨折をアウトカムとしたメタ解析を行った．Calcimimetics については透析患者における 6 報の RCT を用いてメタ解析を行い，骨折リスク抑制効果は有意であった（ハザード比 0.52，［95 % 信頼区間　0.29–0.93］）．VDRA に関しては透析患者（5 報），保存期 CKD 患者（4 報）のいずれにおいても骨折リスクを軽減しなかった（それぞれ 0.82［0.36–1.86］，0.77［0.19–3.10］）．VDRA については同様の結果が Yeung らによっても報告されている[17]．一般的には VDRA は骨粗鬆症における骨折リスクを抑制することが知られているが，CKD 患者においては，透析期，保存期のいずれにおいても血清 Ca 値が過度に上昇しやすいため，骨折リスクを抑えるだけの十分量の VDRA を投与できないことがその要因と考えられた．

以上の結果を勘案すると，2 HPT 治療において骨折リスクを抑制するために，いずれの薬剤を優先するかについては calcimimetics を優先して投与することが勧められる．

Ⅳ．心血管病リスクを考慮した薬剤選択（calcimimetics/VDRA）

Calcimimetics は，心血管系に関しても VDRA より優れることが報告されている．静注 calcimimetics であるエテルカルセチドと静注 VDRA であるマキサカルシトールを用いた単盲検 RCT において，血管石灰化傾向の指標である T50 測定という手法を用いて，前者が血管石灰化を惹起しにくいであろうことが示されている[18]．T50 測定系は，Pasch ら[19] によって考案された測定系で，小型で球体の primary CPP（calciprotein particle）から大型で不整型の secondary CPP への相転位に要する時間を測定したもので，この secondary CPP が炎症を介して血管傷害を来し，血管石灰化を促進すると考えられている[20]．T 50 が短いことは血管石灰化の進行と密接に関係することや[21]，コホート研究では T 50 が保存期[22] や透析期[23] CKD 患者の総死亡や心血管イベントの予測因子となることが報告されている．Shoji ら[18] はエテルカルセチドとマキサカルシトールにおける 1 年間の治療に伴う T 50 変化量を検討したところ，前者において有意に T 50 が延長しており石灰化ストレスを軽減することが示唆された（図 6）．したがって，2HPT 治療において血管石灰化の抑制という点では，calcimimetics 投与の方が勝っていると考えられる．

心肥大に関しては，近年 Dörr ら[24] によって，エテルカルセチド注とアルファカルシドール注を比較した RCT が施行されている．本試験は 1：1 の単盲検 RCT で 12 か月後の心エコーにおける左室重量係数（LVMI）の変化を比較したところ，エテルカルセチドがアルファカルシドールに比べて有意に心肥大を抑制したことを報告した．その機序としてエテルカルセチド投与による FGF-23 の低下が心肥大の抑制に寄与したと考察している．また，エテルカルセチド投与による Ca，P 低下が CPP の産生低下につながり，慢性炎症を抑制している可能性も考えられる．

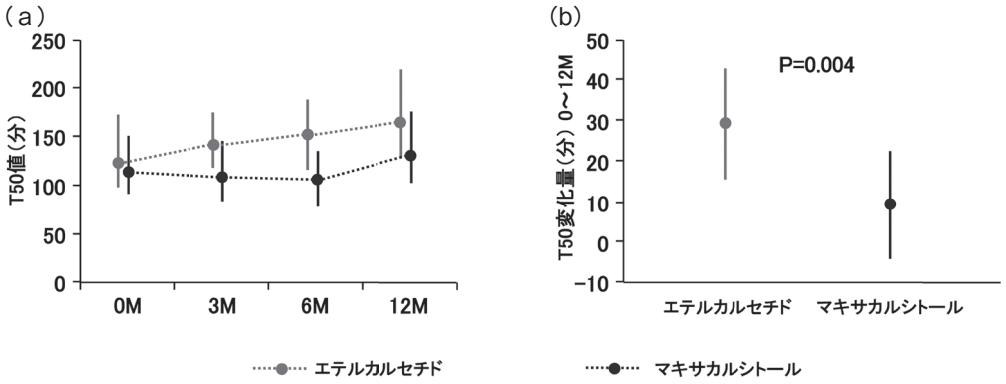

図 6. エテルカルセチド投与群およびマキサカルシトール投与群における T 50 値の推移（a）と変化量（b）
（文献 18 より改変引用）

エテルカルセチドおよびマキサカルシトールが血管石灰化の指標である T 50 値に及ぼす影響をみた RCT．エテルカルセチド投与群は，マキサカルシトール投与群に比べて T 50 値は高く推移し（a），12 か月間の変化量では有意に延長した（b）

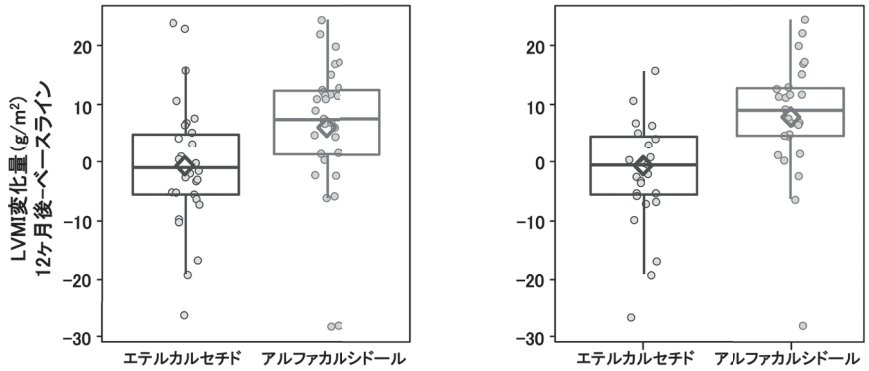

図 7. エテルカルセチド投与群およびアルファカルシドール投与群における左室重量係数（LVMI）の変化量
（文献 24 より改変引用）

エテルカルセチドおよびアルファカルシドールが，心肥大に及ぼす影響をみた RCT．Intention-to-treat（ITT）解析（a）および per-protocol 解析（b）のいずれにおいても，エテルカルセチド投与群では，アルファカルシドール投与群に比べて，有意に心肥大を抑制した（それぞれ，P＝0.022，0.008）

V. おわりに

2000 年代，生命予後を最終目標とする CKD-MBD の疾患概念が提唱された当時は，PTH を管理する手段としては VDRA しかない状況であった．しかし，2008 年最初の calcimimetics が上市されて以降，多くのエビデンスが創出され，2 HPT 治療の主流は VDRA から calcimimetics に変わったといっても過言ではない．本稿で述べたように，生命予後および骨管理の面から，PTH は低く管理した方が良いことが明らかになり，さらにその治療手段として calcimimetics を中心に治療した方が生命予後や骨折リスクを改善することが示唆される（Calcimimetics-centered therapy）．

一方，骨管理については PTH コントロールだけでは，CKD 患者の骨折リスクを抑えることは難しい．CKD-MBD における骨病変の疾患概念には，いわゆる骨粗鬆症の要素が含まれていないことが問題である．CKD 自体が骨粗鬆症の有意なリスク因子であることや，QOL/ADL が低下した透析患者では骨折リスクが生命予後に及ぼす影響が大きいことを加味すると，CKD 患者への骨粗鬆症治療薬の投与が重要な課題である．この問題に関して，本文執筆時点においてわが国の CKD-MBD ガイドライン改定が進行中であり，2023 年 6 月に JSDT 学術集会で発表された内容では，透析患者の骨折リスクへの介入案として，まずは PTH を低く保つこと，その際は calcimimetics を優先して用いること，その上で骨代謝マーカーを参考に骨粗鬆症治療薬の投与を検討することが提示された．正式な CKD-MBD ガイドライン改定の発表が待たれる．

【参考文献】

1）Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, Nakamura M, Kadokura Y, Tahara H: Evaluation of Parathyroidectomy for Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. Ther Apher Dial 2016;20(1):6–11.

2）Tentori F, Wang M, Bieber BA, et al: Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(1):98–109.

3）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.

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

5）Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2013;17:221–8.

6）Goto S, Hamano T, Fujii H, et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet users. Nephrol Dial Transplant 2024;39:637–47.

7）Komaba H, Hamano T, Fujii N, et al: Parathyroidectomy vs calcimimetics among patients undergoing hemodialysis. J Clin Endocrinol Metab 2022;107:2016–25.

8）National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney failure. Am J Kidney Dis 42 (suppl 3):S1–201,2003.

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

10）Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009:S1–130.

11）Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004;15:2208–18.

12）Jadoul M, Albert JM, Akiba T et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int 2006;70:1358–66.

13）Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al: Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE Trial. J Am Soc Nephrol 2015;26:1466–75.

14）Komaba H, Imaizumi T, Hamano T, et al. Lower Parathyroid Hormone Levels are Associated With Reduced Fracture Risk in Japanese Patients on Hemodialysis. Kidney Int Rep. 2024;9(10):2956–69.

15）Yamamoto S, Jørgensen HS, Zhao J, et al. Alkaline Phosphatase and Parathyroid Hormone Levels: International Variation and Associations With Clinical Outcomes in the DOPPS. Kidney Int Rep. 2024;9(4):863–76.

16）Wakamatsu T, Yamamoto S, Matsuo K, et al. Effectiveness of calcimimetics on fractures in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: meta-analysis of randomized trials. J Bone Miner Metab 2024;42:316–25.

17）Yeung WG, Palmer SC, Strippoli GFM, et al. Vitamin D Therapy in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis 2023; 82:543–58.

18）Shoji T, Nakatani S, Kabata D, et al: Comparative Effects of Etelcalcetide and Maxacalcitol on Serum Calcification Propensity in Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. Clin J Am Soc Nephrol 2021;16(4):599–612.

19）Pasch A, Farese S, Gräber S, et al: Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. J Am Soc Nephrol 2012:1744–52

20）Kuro-O M: Phosphate as a Pathogen of Arteriosclerosis and Aging. J Atheroscler Thromb 2021;28(3):203-13.

21）Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, et al: Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis 2019: 806–14.

22）Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al: Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. J Am Soc Nephrol 2014;25(2):339–48.

23）Pasch A, Block GA, Bachtler M, et al: Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(2):315–22.

24）Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, et al: Randomized Trial of Etelcalcetide for Cardiac Hypertrophy in Hemodialysis. Circ Res 2021;128(11):1616–25.