骨代謝からみたCKD-MBDと
カルシミメティクスの臨床的意義

山本　卓
新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 腎・膠原病内科学分野

＜はじめに＞

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）は、血清カルシウム（Ca)、リン（P)、副甲状腺ホルモン（PTH)、アルカリフォスファターゼ（ALP)、FGF23、ビタミンDなどの異常を基盤とし、骨病変および血管石灰化を併発する全身性疾患概念である。これらの異常は相互に関連しながら進展し、最終的には心血管疾患、骨折、さらには生命予後に影響を及ぼす。近年では、CKD-MBDに伴う骨病変を骨粗鬆症の概念と関連づけ、包括的に管理する視点の重要性が強調されている。

骨粗鬆症とCKD-MBD

CKD患者では一般人口と比較して骨折リスクが著明に高いことが知られている。特に大腿骨近位部骨折は予後に直結する重大な合併症である。その重要なCKD固有因子としてCKD-MBDが挙げられ、これまでCa、P、PTHの適正管理が診療ガイドラインで提案され、実践されてきた。

一方、近年の高齢化に伴い、骨粗鬆症に対する理解と管理も重要視されている。骨粗鬆症は骨量および骨質の低下による骨強度障害を主とする病態である。CKD-MBDによる骨異常は、この骨強度低下に関与しうる病態であり、腎不全患者ではCKD-MBD管理と並行して骨粗鬆症治療を適切に検討することが求められる。

透析患者のPTH・ALPと骨折

二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）はCKD-MBDの中心的病態であり、PTHの持続的上昇は骨代謝回転の亢進を惹起し、骨吸収亢進および骨質劣化をもたらす。実際にPTH高値はあらゆる骨折および大腿骨骨折と関連することが報告されており、「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年改訂版)」[1)] ではintact PTH値を240pg/mL未満に管理することが提案されている。

しかしながら、PTHは「骨への刺激」を反映する指標であり、実際の骨の反応を必ずしも正確に示すとは限らない。そこで注目されるのがALPやTRACP-5bといった骨代謝マーカーである。特にALPは日常診療で広く測定されており、骨形成活性を反映することから、骨代謝回転の総合的指標として臨床的意義が高い。

筆者らが実施した９か国28,888名の維持血液透析患者を対象とした国際共同研究では、PTHお

よびALPと骨折との関連を検討した[2]。その結果、PTHおよびALPはいずれも高値で骨折リスク上昇と関連していたが、ALPはPTHよりも強い関連を示した。この知見は、SHPT管理においてPTH単独ではなく骨代謝マーカーを併用する意義を示すものである。すなわち、骨折予防という臨床アウトカムを見据えるならば、「刺激因子」であるPTHのみならず、「骨の結果」を反映する指標も重視すべき可能性が示唆される。

カルシミメティクスによるPTH低下作用と臨床アウトカム

SHPT治療の中核を担うカルシミメティクスは、カルシウム感知受容体（CaSR）を活性化することによりPTH分泌を抑制する。従来の活性型ビタミンD製剤はPTH抑制効果を有する一方で、高Ca血症や高Ｐ血症を助長しうるという課題がある。これに対しカルシミメティクスはCaおよびＰを上昇させにくい特性を有し、より生理的なPTH抑制を可能とする。

近年の基礎研究では、カルシミメティクスが単なるPTH抑制薬ではなく、骨組織へ直接作用する可能性が示唆されている。CKDラットモデルではカルシミメティクス投与により、PTH低下のみならず、副甲状腺重量の減少、血管石灰化の抑制、皮質骨多孔化の改善が認められた[3]。また、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化促進や骨形成速度の改善といった直接的骨作用も報告されている。これらの知見は、カルシミメティクスが骨強度そのものを改善し得る可能性を示唆する。

さらに、ランダム化比較試験を対象としたシステマティックレビューおよびメタ解析により、カルシミメティクスは透析患者の骨折リスクを低減する可能性が示された[4]。これを受け、「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年改訂版）」[1]では、透析患者の骨代謝管理においてカルシミメティクスを中心としたPTH管理が推奨されている。

＜おわりに＞

CKD-MBD管理は、血清数値の正常化を目標とする時代から、骨質および骨強度の改善を最終目標とする時代へと移行しつつある。骨代謝マーカーを活用した精緻な病態評価と、それに基づく個別化治療戦略の構築が不可欠である。さらに、CKD-MBD管理を適切に行ったうえで、骨折リスクの高い症例に対しては骨粗鬆症治療薬の併用を積極的に検討することが望まれる。

＜文献＞

1）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年改訂版）．日本透析医学会. https://www.jsdt.or.jp/dialysis/2094.html

2）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 9: 863-876, 2024.

3）Sato H, Goto M, Nishimura G, et al.: Upacicalcet, a positive allosteric modulator of the calcium-sensing receptor, prevents vascular calcification and bone disorder in a rat adenine-induced secondary hyperparathyroidism model. Bone 167: 116613, 2023.

4) 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. 42: 316-325, 2024.