

第5章 CKD-MBD

1. 背景および目的

2019年調査では、2009年調査以降施行されていなかったCKD-MBD（慢性腎臓病に伴うミネラル骨代謝異常）に関連する項目が調査された。2009年の調査結果に基づいて、2012年に現行のCKD-MBDガイドラインに改訂され、リン（P）＞カルシウム（Ca）＞副甲状腺ホルモン（PTH）の順に管理目標を達成すること、またそれぞれの管理目標値が再設定された。CKD-MBD治療薬については、2008年に初めてのCa感受受容体作動薬（カルシミメティクス）であるシナカルセト塩酸塩が登場し、二次性副甲状腺機能亢進症（2HPT）の治療は激変した。それまで高度の難治性2HPT治療に対して主に施行されていた副甲状腺摘除術（PTX）やエタノール注入療法（PEIT）の件数は減少し、2017年に上市された静注製剤エテルカルセチドによりさらに内科的治療の選択肢は広がり、手術件数はさらに減少した¹²⁾。このような治療体系の変遷もあってCKD-MBDの治療目標もPTHコントロールから、生命予後をエンドポイントとしたP、Caのコントロールや血管石灰化の防止に重点が置かれるようになった¹³⁾。P吸着薬についても炭酸Caが血管石灰化を助長する恐れがあることから、Ca非含有P吸着薬として炭酸ランタン（2009年）、ビキサロマー（2012年）が相次いで上市され、さらに貧血改善にも寄与する鉄含有P吸着薬としてクエン酸第二鉄（2014年）、スクロオキシ水酸化鉄（2018年）が登場した。

このような背景で、この10年間におけるCKD-MBDに関連する血液マーカーの変化や各治療薬の使用状況を調査した。これらの調査から生命予後やイベント発症への影響を検討し、より最善のわが国のCKD-MBD治療につなげることが今回の調査の目的である。

2. 血液マーカーの推移

すべての透析患者を解析対象として2011～2019年における血清補正Ca濃度、P濃度の推移を示した（図33、34、補足表33、34）。平均補正Ca濃度は年々低下しており、2011年 9.29 ± 0.86 mg/dL（平均±標準偏差）に対し、2019年には 9.10 ± 0.73 mg/dLまで低下した。2019年におけるCKD-MBDガイドラインの管理目標値内（補正Ca濃度：8.4～10.0mg/dL）にある割合は80.2%で、2011年の77.2%と比べて上昇した。一方、平均P濃度は2011～2019年で明らかな変化はなく、2011年 5.23 ± 1.46 mg/dLに対し、2019年には 5.19 ± 1.46 mg/dLであった。管理目標値内（P濃度：3.5～6.0mg/dL）にある割合はそれぞれ65.8%、66.2%であり、変わりなかった。Ca/Pの管理目標値を同時に達成する割合は徐々に上昇傾向を示し、2011年51.8%に対して、2019年は54.1%であった（図35、補足表35）。

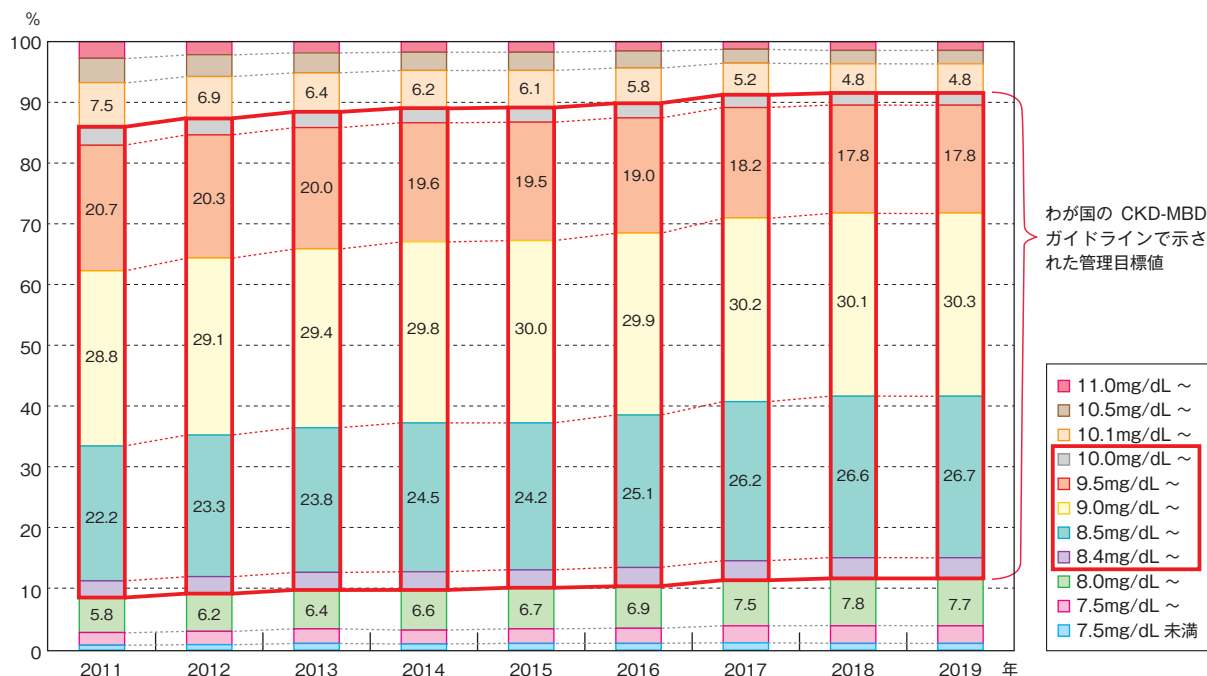


図33 慢性透析患者 補正Ca濃度の推移, 2011-2019

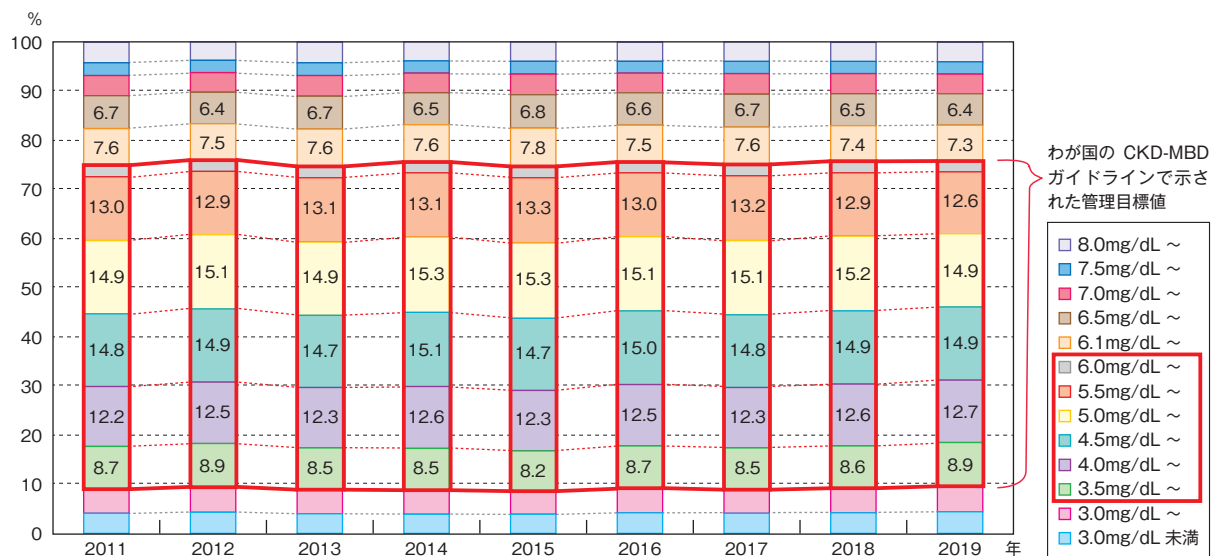


図 34 慢性透析患者 P 濃度の推移, 2011-2019

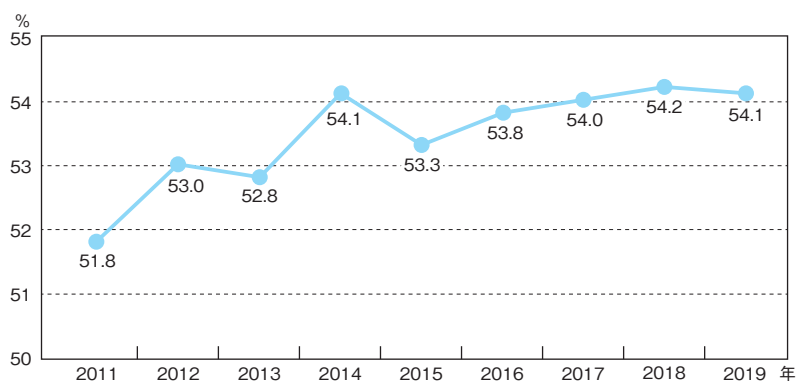


図 35 慢性透析患者 Ca/P 管理目標値の達成率の推移, 2011-2019

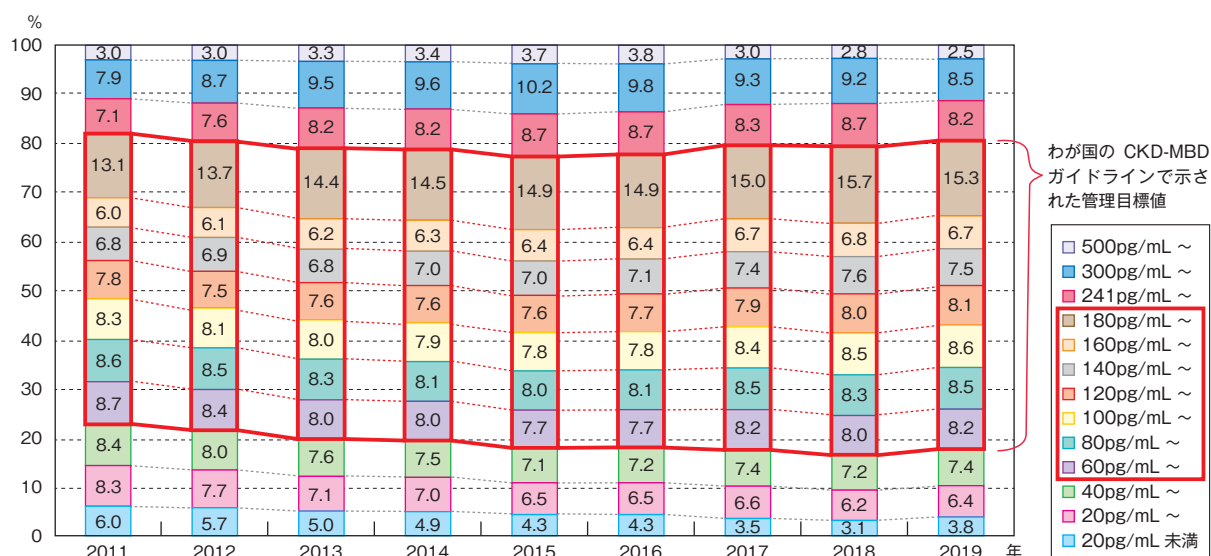


図 36 慢性透析患者 intact PTH 値の推移, 2011-2019

2011~2019年の intact PTH 値の推移を図 36, 補足表 36 に示した. 平均 intact PTH 値は 2015 年まで上昇傾向であったが, 以後は徐々に低下し, 2019 年は $166 \pm 147 \text{pg/mL}$ であった. 管理目標値内 (PTH 値: $60 \sim 240 \text{pg/mL}$) にある割合は年々増加傾向で, 2019 年には 63.0% であり, 2011 年の 59.1% に比べて上昇した. intact PTH $> 240 \text{pg/mL}$ の割合があまり変化ないのに対して, intact PTH $< 60 \text{pg/mL}$ の割合が減少しているのが特徴的である.

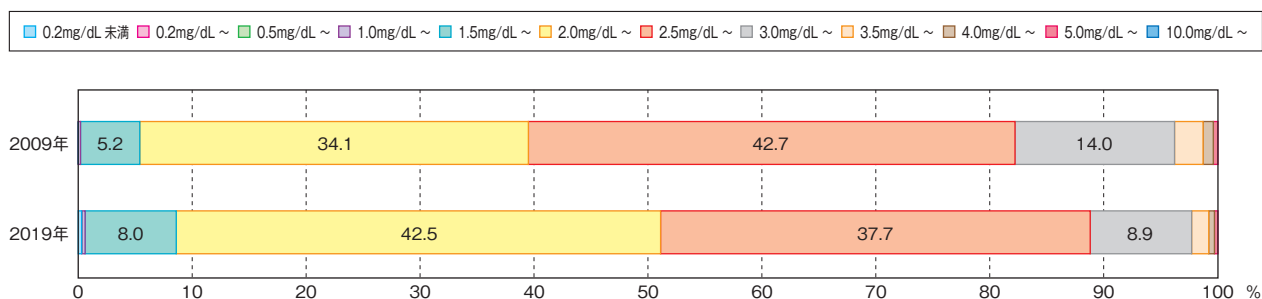


図 37 慢性透析患者 Mg 濃度の推移, 2009, 2019

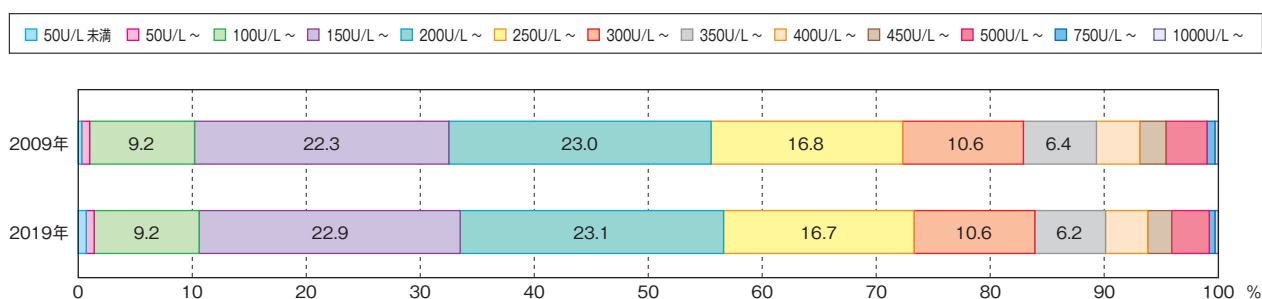


図 38 慢性透析患者 ALP 値の推移, 2009, 2019

表 3 慢性透析患者 2019 年中の PTX および PEIT の施行状況, 2019

	なし	PTx あり	副甲状腺 PEIT あり	PTx と PEIT 両方あり	合計	不明	記載なし	総計
患者数 (%)	248,016 (99.7)	637 (0.3)	17 (0.0)	1 (0.0)	248,671 (100.0)	3,214	80,714	332,599

(患者調査による集計)

血清マグネシウム (Mg) 濃度および血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 値は、日本透析医学会会員専用ホームページ上で利用できる WADDA システム³⁾ を用いて、それぞれの分布を前回調査時の 2009 年と比較した (図 37, 38, 補足表 37, 38)。2019 年の血清 Mg 濃度は $2.47 \pm 0.53 \text{mg/dL}$ であり、2009 年の $2.60 \pm 0.54 \text{mg/dL}$ と比べると低下した (図 37, 補足表 37)。高 Mg 血症と考えられる $\text{Mg} \geq 3.0 \text{mg/dL}$ の割合が減少し、 $\text{Mg} < 2.0 \text{mg/dL}$ の割合が増加しているのが特徴である。2019 年の血清 ALP 値は $261 \pm 135 \text{U/L}$ で、2009 年の $267 \pm 148 \text{U/L}$ と比べて明らかな変化はなく、その分布にも明らかな差を認めなかった (図 38, 補足表 38)。

3. PTX/PEIT の施行状況

2019 年における PTX および PEIT の施行状況を調査し、248,671 例から回答が得られた (表 3)。PTX は 637 例、PEIT は 17 例に施行され、それぞれ全体の 0.26%、0.01% であった。

表 4 慢性透析患者 カルシメテイクスおよび経口 VDRA の使用状況, 2019

カルシメテイクス 使用の有無	なし	アルファ カルシドール	カルシトリオール	エルデ カルシトール	ファレ カルシトリオール	その他	合計	不明	記載 なし	総計
なし (%)	118,016 (63.8)	51,961 (28.1)	12,190 (6.6)	1,050 (0.6)	1,577 (0.9)	297 (0.2)	185,091 (100.0)	269	1,293	186,653
シナカルセト (%)	8,841 (65.7)	3,468 (25.8)	887 (6.6)	43 (0.3)	190 (1.4)	22 (0.2)	13,451 (100.0)	24	429	13,904
エテルカルセチド (%)	23,891 (79.9)	4,143 (13.9)	1,424 (4.8)	185 (0.6)	226 (0.8)	22 (0.1)	29,891 (100.0)	37	1,214	31,142
エボカルセト (%)	25,308 (66.1)	9,137 (23.9)	2,850 (7.4)	304 (0.8)	616 (1.6)	47 (0.1)	38,262 (100.0)	62	1,302	39,626
合計 (%)	176,056 (66.0)	68,709 (25.8)	17,351 (6.5)	1,582 (0.6)	2,609 (1.0)	388 (0.1)	266,695 (100.0)	392	4,238	271,325
不明 (%)	245 (84.8)	40 (13.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	289 (100.0)	761	5	1,055
記載なし (%)	420 (13.4)	2,179 (69.6)	437 (14.0)	21 (0.7)	57 (1.8)	18 (0.6)	3,132 (100.0)	29	57,058	60,219
総計 (%)	176,721 (65.4)	70,928 (26.3)	17,791 (6.6)	1,603 (0.6)	2,667 (1.0)	406 (0.2)	270,116 (100.0)	1,182	61,301	332,599

(患者調査による集計)

表 5 慢性透析患者 カルシメテイクスおよび静注 VDRA の使用状況, 2019

カルシメテイクス 使用の有無	なし	マキサカルシトール	カルシトリオール	合計	不明	記載なし	総計
なし (%)	128,905 (69.3)	41,655 (22.4)	15,535 (8.3)	186,095 (100.0)	118	440	186,653
シナカルセト (%)	7,047 (52.0)	4,974 (36.7)	1,537 (11.3)	13,558 (100.0)	7	339	13,904
エテルカルセチド (%)	9,667 (31.5)	15,346 (50.0)	5,664 (18.5)	30,677 (100.0)	16	449	31,142
エボカルセト (%)	19,013 (49.1)	13,494 (34.9)	6,191 (16.0)	38,698 (100.0)	9	919	39,626
合計 (%)	164,632 (61.2)	75,469 (28.1)	28,927 (10.8)	269,028 (100.0)	150	2,147	271,325
不明 (%)	161 (45.5)	156 (44.1)	37 (10.5)	354 (100.0)	700	1	1,055
記載なし (%)	625 (19.2)	1,862 (57.1)	776 (23.8)	3,263 (100.0)	121	56,835	60,219
総計 (%)	165,418 (60.7)	77,487 (28.4)	29,740 (10.9)	272,645 (100.0)	971	58,983	332,599

(患者調査による集計)

4. カルシメテイクスと活性化ビタミン D 製剤 (VDRA) の使用状況

カルシメテイクスは記載のあった 271,325 例のうち、84,672 例 (31.2%) に投与されていた (表 4, 5)。その内訳はエボカルセトが 14.6%、エテルカルセチドが 11.5%、シナカルセトが 5.1% であった。

経口 VDRA は 270,116 例のうち 93,395 例 (34.6%) に投与されていた (表 4)。内訳はアルファカルシドールが最も多く (26.3%)、次いでカルシトリオール (6.6%)、ファレカルシトリオール (1.0%)、エルデカルシトール (0.6%) であった。

静注 VDRA は 272,645 例のうち 107,227 例 (39.3%) に投与されていた (表 5)。内訳はマキサカルシトール (28.4%)、カルシトリオール (10.9%) であった。カルシメテイクスと VDRA の組み合わせで最も多かったのは、エテルカルセチドとマキサカルシトールの組み合わせであった。

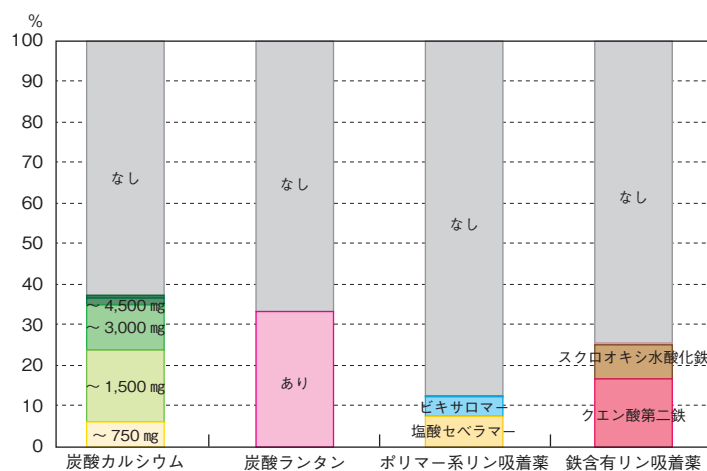


図 39 慢性透析患者 リン吸着薬の使用状況, 2019

表 6 慢性透析患者 鉄含有リン吸着薬および鉄製剤の使用状況, 2019

鉄剤（リン吸着薬除く） 使用の有無	なし	クエン酸第二鉄	スクロオキシ 水酸化鉄	左記2剤の 併用	合計	不明	記載なし	総計
なし (%)	146,904 (71.5)	38,970 (19.0)	18,699 (9.1)	804 (0.4)	205,377 (100.0)	127	448	205,952
経口鉄製剤 (%)	11,152 (86.7)	1,155 (9.0)	534 (4.1)	27 (0.2)	12,868 (100.0)	1	398	13,267
静注鉄製剤 (%)	42,380 (87.0)	3,824 (7.8)	2,397 (4.9)	124 (0.3)	48,725 (100.0)	66	2,101	50,892
合計 (%)	200,436 (75.1)	43,949 (16.5)	21,630 (8.1)	955 (0.4)	266,970 (100.0)	194	2,947	270,111
不明 (%)	167 (58.6)	40 (14.0)	75 (26.3)	3 (1.1)	285 (100.0)	854	1	1,140
記載なし (%)	607 (19.4)	1,526 (48.7)	960 (30.6)	40 (1.3)	3,133 (100.0)	1	58,214	61,348
総計 (%)	201,210 (74.4)	45,515 (16.8)	22,665 (8.4)	998 (0.4)	270,388 (100.0)	1,049	61,162	332,599

(患者調査による集計)

5. リン吸着薬の使用状況

2019年末時点におけるリン吸着薬および鉄剤の投与状況についてそれぞれ調査した（図 39、補足表 39）。

5.1 炭酸カルシウム

炭酸カルシウムは記載のあった 272,196 例のうち、102,080 例（37.5%）に投与されていた（図 39、補足表 39）。炭酸カルシウムについては、以前よりその投与量が議論になっていることから投与量まで調査した。投与量の内訳は、1,500mg 以下が全体の 24.0%、1,500mg より多く 3,000mg 以下が 11.1%、3,000mg より多い症例は 2.4% であった。

5.2 炭酸ランタン

炭酸ランタンは 271,903 例のうち、90,881 例（33.4%）に投与されていた（図 39、補足表 39）。

5.3 ポリマー系リン吸着薬

268,814 例のうち、塩酸セベラマーは 20,410 例（7.6%）、ビキサロマーは 12,976 例（4.8%）に投与され、両剤併用は 533 例（0.2%）であった（図 39、補足表 39）。

5.4 鉄含有リン吸着薬およびその他の鉄製剤

270,388 例のうち、クエン酸第二鉄は 45,515 例（16.8%）、スクロオキシ水酸化鉄は 22,665 例（8.4%）に投与され、両剤併用は 998 例（0.4%）であった（図 39、補足表 39）。

鉄含有リン吸着薬以外の鉄剤の投与状況を把握するために、経口および静注鉄製剤の調査を行った（表 6）。270,111 例のうち、静注鉄製剤は 50,892 例（18.8%）、経口鉄製剤は 13,267 例（4.9%）に投与されていた。

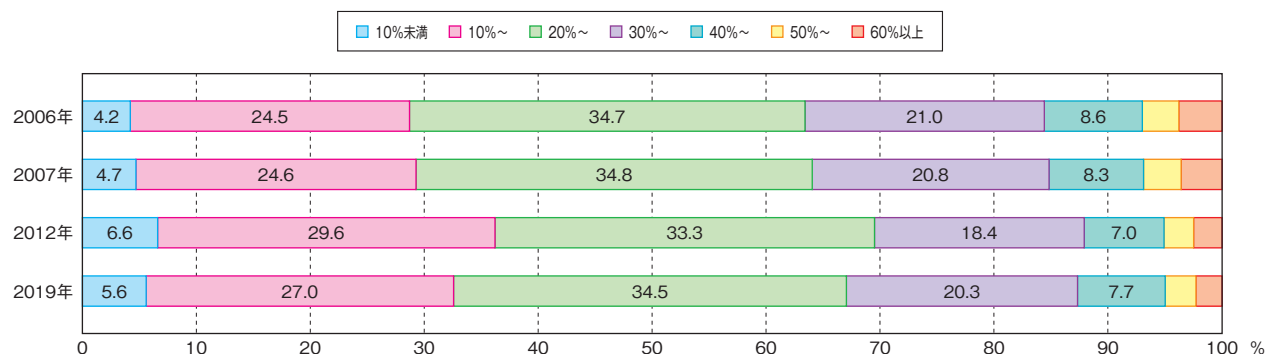


図 40 慢性透析患者 トランスフェリン飽和度 (TSAT) の推移, 2006, 2007, 2012, 2019

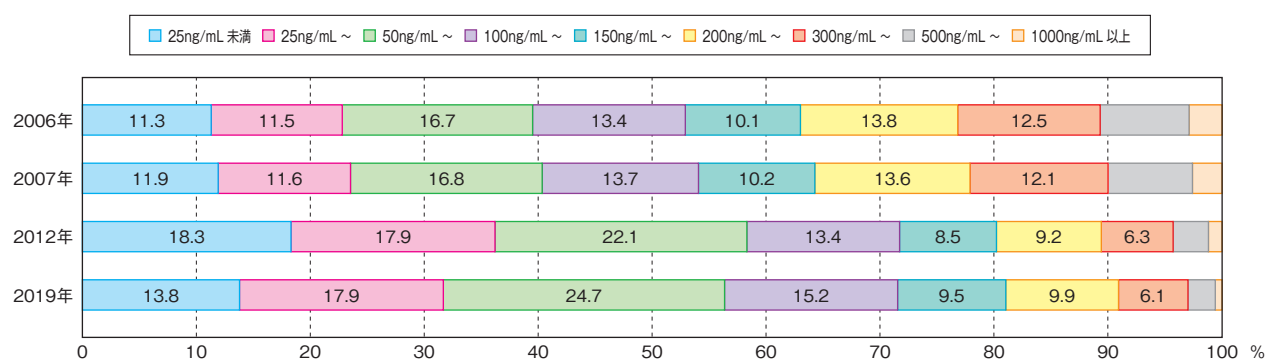


図 41 慢性透析患者 フェリチン濃度の推移, 2006, 2007, 2012, 2019

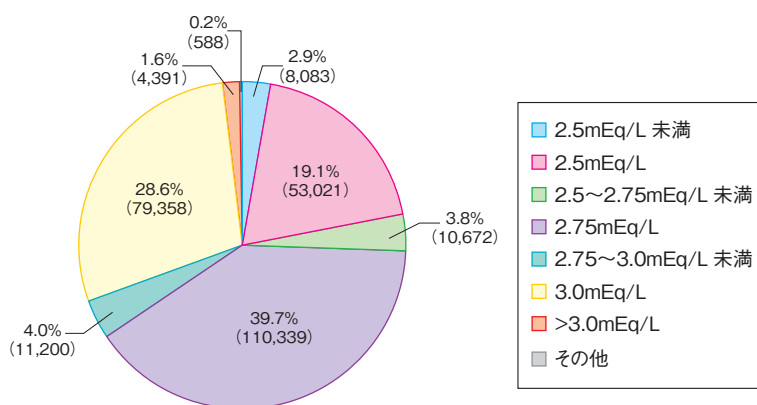


図 42 血液透析患者 透析液 Ca 濃度, 2019

6. トランスフェリン飽和度 (TSAT), 血清フェリチン濃度

2014年以降、わが国において鉄含有リン吸着薬が使われるようになったため、今回 TSAT および フェリチンを調査した。TSAT 20% 未満の患者は 32.6% 存在し、2012 年末に比べるとやや減少したものの、2006、2007 年末と比較して増えていた (図 40, 補足表 40)。またフェリチンに関しても 50ng/mL 未満の患者の割合は 31.7% であり、TSAT と同様で 2012 年末に比べるとやや減少したものの、2006、2007 年末と比較して増えていた。一方で 300ng/mL 以上の患者は年々減少し今回の調査では、9.1% であった (図 41, 補足表 41)。

7. 透析液 Ca 濃度

血液透析患者 (腹膜透析を除く体外循環を用いた透析) を対象に透析液 Ca 濃度を調査した (図 42, 補足表 42)。277,652 例のうち、2.75mEq/L が最も多く 110,339 例 (39.7%) であった。ついで 3.0mEq/L が 79,358 例 (28.6%)、2.5mEq/L が 53,021 例 (19.1%) であった。前回調査時の 2009 年では、WADDA システム³⁾ を用いて集計したところ、3.0mEq/L が全体の 49.2%、2.5mEq/L が 35.0% とこの 2 剤で大半を占めていたが、2012 年に上市された 2.75mEq/L の透析液が、この 10 年の間にもっとも使われる透析液 Ca 濃度になったことが示された。