

前文

腎臓は、副甲状腺ホルモン(PTH)や骨細胞により分泌される fibroblast growth factor 23(FGF 23) による調節を受けて、カルシウム(Ca)・リン(P)を尿中に排泄する一方、活性型ビタミンDの産生臓器として、腸管でのCa・P吸収や骨代謝の維持にも関与する。このため、CKD患者では腎機能の低下とともに、Ca・P代謝、ビタミンD代謝に異常を生じる。このような病態をCKDに伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)と呼ぶ。

CKD-MBDの病態は、Pの相対的過剰状態によってはじまると考えられる。CKDによりGFRが低下すると、Pバランスを維持するため単一ネフロンあたりのP排泄量を増やすことが必要となり、P利尿ホルモンであるFGF 23やPTHの分泌が亢進する。これらの作用によりPバランスは一定に保たれるが、FGF 23は同時に腎臓での活性型ビタミンD産生を抑制するため、CKD早期から活性型ビタミンDの血中濃度が低下しはじめる。CKDが進行すると、早期ではPTHやFGF 23の作用によって代償されていたP蓄積が顕在化し、高リン血症が出現する。この段階に至るとFGF 23の作用・腎尿細管障害に加え、高リン血症の影響もあり、活性型ビタミンD産生はさらに低下する。高リン血症・活性型ビタミンD低下はともに低カルシウム血症の原因となり、PTH分泌はさらに亢進し、二次性副甲状腺機能亢進症は重篤となる。

このため、CKD患者を診療する場合は、定期的に血清Ca値(低アルブミン血症を認める場合は補正を要する)、血清P値、血清または血漿PTH値(intact PTH値またはwhole PTH値)を測定し、これらの値の変化を認める場合は介入を検討する必要がある。前述の通り、保存期ではCKDステージ進行とともに、血中活性型ビタミンD濃度低下、高リン血症、低カルシウム血症が出現するため、P降下療法と活性型ビタミンD製剤の投与がCKD-MBDの中心的な治療手段となる。

P降下療法に関しては、CKD診療ガイドライン2018^aではP吸着薬に限定してCQが作成されていたが、本ガイドラインではこれに関するエビデンスのアップデートに加え、P制限食に関しても取り上げることとした。また、CKD診療ガイドライン2018と同様、Ca非含有P吸着薬に関しても取り上げ、エビデンスをアップデートした。近年、血清P値が上昇しはじめる前からP管理を行うことの是非に関心が向けられている一方、高リン血症が出現してからの介入研究はほとんど行われていないことから、CKD診療ガイドライン2018と同様、血清P値が正常範囲にある研究も採用することとした。

活性型ビタミンD製剤に関してもCKD診療ガイドライン2018と同様に、本ガイドラインでも取り上げ、エビデンスをアップデートした。また、骨粗鬆症に対する薬物治療に関しても、エビデンスをアップデートした。骨粗鬆症を有する患者の大部分がCKD患者であることから、骨粗鬆症に対して薬物治療を行う際は、腎機能やCKD-MBDの病態・検査値への影響に十分配慮する必要がある。しかし、実際には、これらの項目に関して適切なモニタリングが行われず、医原性の高カルシウム血症や低カルシウム血症、AKIの発見が遅れ、重篤化することもまれではない。本ガイドラインが腎臓専門医に限らず、骨代謝疾患・骨粗鬆症の診療にかかわるすべての医療従事者の参考となり、CKD患者に適切な治療が提供されることを期待する。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25アクセス

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

CQ 10-1

保存期CKD患者において、リン降下療法は推奨されるか？

【推奨】 高リン血症を認める場合は、ESKDへの進展のリスクを抑える可能性があるため、P吸着薬の使用を提案する【C2】。P制限食については、生命予後に及ぼす効果は明らかではなかった【Dなし】。

【解説】

CKD患者では腎機能低下とともにP過剰状態となり、最終的に高リン血症に至る。このようなPバランスの乱れは、二次性副甲状腺機能亢進症や血管石灰化、腎機能低下の要因となる可能性がある。CKD診療ガイドライン2018^aでは、高リン血症の管理はP吸着薬に限定して取り扱われていたが、今回はP降下療法として、P吸着薬に加えP制限食についてもエビデンスを検索した。主要なアウトカムを死亡、ESKD/腎機能低下、CVDイベント、血管石灰化とし、観察期間が半年以上のRCTをおもな対象として検討した。

P吸着薬については、新たに4編のRCT^{1~4}を採用し、このうち死亡は4編^{1~4}、ESKDは3編^{1~3}、腎機能低下は3編^{2~4}、血管石灰化は2編^{1,4}において検討がなされていた。これらの研究におけるベースラインの血清P値は3.6~4.5 mg/dLで、CKD診療ガイドライン2018で採用されたRCTと同様、高リン血症を有する患者の割合は低いと考えられた。CVDイベントの評価に値する研究は見つからなかった。死亡、ESKDについては、CKD診療ガイドライン2018で採用された4編のRCT^{5~8}を含め統合し、定量的に評価した。また、別の1編のRCT⁹が二次スクリーニングでも残ったが、P吸着薬とP制限食との比較であったため、P吸着薬に関するSRからは除外した。

結果は、ESKDに関して、1編のRCT³でクエン酸第二鉄群において標準治療群より有意にリスクが低下し(相対リスク 0.59(95%CI 0.41 ~ 0.85)、クエン酸第二鉄群38例(29%、透析導入31例、腎移植7例)、標準治療群32例(48%、透析導入32例))、5つのRCT^{1~3,6,8}を統合した結果でも相対リスクは0.65(0.46 ~ 0.91)と有意に低下していた。腎機能低下に

ついても、前述のRCT³でクエン酸第二鉄群において標準治療群と比較し、有意な改善が認められた。しかし、ほかの研究^{4,8}では有意な差は認めなかった。

死亡については、いずれのRCTもイベント数は少なく、8つのRCT^{1~8}を統合した結果では相対リスクは0.55(95%CI 0.22 ~ 1.35)と明確な効果は示されなかった。血管石灰化については、前回^{5,6}同様、今回新たに採用したRCT^{1,4}でも有意差は認めなかった。

今回、腎機能に関連するアウトカムに関してP吸着薬の有意な効果が示されたが、これらの研究の多くで血清P値が正常範囲にある症例が多く含まれていたことから、高リン血症の有無にかかわらず、P吸着薬が有効である可能性が示唆される。ただし、この結果に強く影響したRCT³は探索的な非盲検試験であり、ベースラインの血清P値がクエン酸第二鉄群4.5±0.9 mg/dL、標準治療群4.4±0.7 mg/dLでほかのRCTに比べ高リン血症の患者を多く含んでおり、またP低下作用だけでなく鉄補充の効果が結果に影響した可能性も考えられる。実際、ベースラインの血清P値が3.9±0.6 mg/dL、3.2±0.5 mg/dLであった2つのRCT^{4,8}では腎機能への効果に差が示されていない。以上の点から、高リン血症のない保存期CKD患者にまで一律にP吸着薬の使用を提案するだけのエビデンスは十分にはないと判断した。

一方、高リン血症を有する保存期CKD患者に関しては、この集団に限定したRCTは存在しないものの、理論上はP吸着薬の効果は血清リン値が高いほど大きくなると想定され、さらに前述の通り、ベースラインの血清P値が比較的高いRCT³において腎機能に関するアウトカムに有意な結果が示されている。また、CKD診療ガイドライン2018で採用された観察研究¹⁰でも、P吸着薬の使用が死亡リスク低下に

関連していたことが示されている。以上の点から、高リン血症を有する保存期CKD患者に対してはP吸着薬の使用を提案することとした。

今回、新たに検討したP制限食の効果に関しては、2編のRCT^{11, 12}を採用した。いずれのRCTにおいても、死亡やESKDへの影響に関して有意差は認めなかった。CCrの低下では、1編のRCT¹¹で通常食群に比べ低蛋白低P食群の方が緩やかであった(0.81±0.20 vs. 0.33±0.12 mL/分/月)が、もう1編のRCTでは有意差を認めなかった(0.69±0.11 vs. 0.44±0.07 mL/分/1.73 m²/月)。いずれのRCTも1991年発表と非常に古く、症例数も多くないため、エビデンスは非常に弱いと判断し、推奨の強さもグレードなしとした。

保存期CKD患者の血清P値の目標値については、前回と同様、今回も評価に値するエビデンスは見つからなかった。このため、ほかのガイドライン^{b, c}と同様、可能であれば正常範囲内を目標として、高リン血症の治療を行うことが望ましいと考えられる。高リン血症の定義については、保存期CKD患者での至適な血清P値は明らかではないため、各施設の基準値上限を超えるものを高リン血症とすることとした。

P吸着薬とP制限食の優先順位に関して、CKD診療ガイドライン2018では、リン吸着薬を使用する前に、まずは食事療法でPの管理を行うべきとされていた。しかし今回、P制限食に関して明確なエビデンスがないことが確認され、また1編のRCT⁹ではP吸着薬とP制限食の効果が同等であったことから、この点に関しては再考が必要と考えられる。年齢や栄養状態、CKDの進展速度、P吸着薬の副作用などを考慮のうえ、個々の状況に応じて両者を選択・併用することが現状では望ましいと思われる。

文献検索

リン吸着薬

データベース：PubMed

期間：2017年1月1日～2021年12月31日

検索式：「((chronic kidney disease-mineral and bone disorder[MeSH Terms]) OR (renal insufficiency,

chronic[MeSH Terms]) OR (predialysis[tiab]) OR (CKD[tiab]) OR (non-dialysis[tiab])) AND ((sevelamer[tiab]) OR (bicalomer[tiab]) OR (calcium carbonate[tiab]) OR (calcium acetate[tiab]) OR (lanthanum carbonate[tiab]) OR (ferric citrate[tiab]) OR (sucroferric oxyhydroxide[tiab]) OR (phosphate binder[tiab]) OR (phosphorus binders[tiab]))」

リン制限食

データベース：PubMed

期間：1990年1月1日～2021年12月31日

検索式：「(("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields] OR "dietary"[All Fields] OR "dietaries"[All Fields]) AND ("phosphated"[All Fields] OR "phosphates"[MeSH Terms] OR "phosphates"[All Fields] OR "phosphate"[All Fields] OR "phosphatic"[All Fields] OR "phosphating"[All Fields] OR "phosphation"[All Fields] OR "phosphatized"[All Fields]) AND ("restrict"[All Fields] OR "restricted"[All Fields] OR "restricting"[All Fields] OR "restriction"[All Fields] OR "restrictions"[All Fields] OR "restrictive"[All Fields] OR "restrictiveness"[All Fields] OR "restricts"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))」

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス
- b. 日本透析医学会. 日透析医学会誌2012; 45: 301-56.
- c. KDIGO CKD-MBD Update Work Group. Kidney Int Suppl 2017; 7: 1-59.

引用文献

1. Lemos MM, et al. Clin Nephrol 2013; 80: 1-8.
2. Ix JH, et al. J Am Soc Nephrol 2019; 30: 1096-108.
3. Block GA, et al. J Am Soc Nephrol 2019; 30: 1495-504.
4. Toussaint ND, et al. J Am Soc Nephrol 2020; 31: 2653-66.
5. Russo D, et al. Kidney Int 2007; 72: 1255-61.
6. Block GA, et al. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1407-15.
7. Seifert ME, et al. Am J Nephrol 2013; 38: 158-67.
8. Chue CD, et al. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 842-52.
9. Kovesdy CP, et al. Kidney Int Rep 2018; 3: 897-904.
10. Kovesdy CP, et al. Am J Kidney Dis 2010; 56: 843-51.
11. Zeller K, et al. N Engl J Med 1991; 324: 78-84.
12. Williams PS, et al. Q J Med 1991; 81: 837-55.

CQ 10-2

保存期CKD患者にリン吸着薬を処方する際、Ca非含有リン吸着薬は推奨されるか？

【推奨】 保存期CKD患者における高リン血症に対する治療において、Ca非含有P吸着薬はCa含有P吸着薬に比べて、死亡、ESKDのリスクや、血管石灰化の進行を軽減する可能性があることから、提案する[C2].

【解説】

今回、Ca非含有リン吸着薬に関して、主要なアウトカムを死亡、ESKD/腎機能低下、CVDイベント、血管石灰化とし、観察期間が半年以上のRCTをおもな対象として、検討した。その結果、新たに2編のRCT^{1,2}を採用し、このうち死亡は1編¹、血管石灰化は2編^{1,2}で検討されていた。ESKD/腎機能低下やCVDイベントの評価に値する研究は見つからなかった。

Kovesdyらの研究¹は、保存期CKD患者を炭酸ラントラン(La)(N=40)、酢酸Ca(N=41)、P制限食(N=39)の3群に分けて検討したもので、12カ月間の観察期間において炭酸La群と酢酸Ca群に死亡例は存在しなかった。冠動脈石灰化スコアの変化は、炭酸La群が137±351、酢酸Ca群が84±243で、P制限食群の-198±1,762を含め3群間に有意差を認めなかった。

Gaoらの研究²は、活性炭(C)の効果を検討することを主目的とした研究であるが、このなかに活性炭C(N=17)と炭酸Ca(N=17)と炭酸La(N=16)の3群における冠動脈石灰化についての検討がある。この研究において、新規冠動脈石灰化発症は炭酸Ca群に比べ、炭酸La群のほうが有意に少なかった。

CKD診療ガイドライン2018^aでは採用された3編のRCT³⁻⁵のうち、1編³の研究でCa非含有P吸着薬群において総死亡、透析導入、総死亡+透析導入の有意な低下が示されており、また別の1編⁴の研究でCa含有P吸着薬群では冠動脈石灰化スコアが有意に増加したが、Ca非含有P吸着薬群では有意な増加を認めなかったことが示されている。ただし、これらの研究では、わが国では保存期CKDで使用できない

セベラマーでの検討であったこと、またわが国の一般的なCKD患者とは患者背景や臨床経過が異なる可能性があることから、Ca非含有P吸着薬の使用は強くは推奨されず、使用を考慮してもよいとなっていた。今回新たに採用した2編のRCTは、症例数も少なく、結果も一貫していないため、CKD診療ガイドライン2018の推奨を変更するものではないと判断した。

Ca非含有P吸着薬の効果を検討するに際し、今回も過去のガイドラインと同様、すべてのCa非含有P吸着薬をひとまとめに扱った。本ガイドライン作成時点において、それぞれのCa非含有P吸着薬が予後に及ぼす影響を比較した十分なエビデンスはないと考えられる。しかし、あるCa非含有P吸着薬で示されたことがほかのCa非含有P吸着薬に当てはまる保証はなく、その点は留意すべきと思われる。

文献検索

データベース：PubMed

期間：2017年1月1日～2021年12月31日

検索式：「#1 AND #2 AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter] AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR japanese[Filter])) #1 (kidney disease) OR (chronic kidney) OR (chronic renal) OR (kidney failure) OR (renal replacement) OR (dialysis) OR (hemodialysis) OR (hemofiltration) OR (predialysis) OR CKD OR CKF OR CRD OR CRF OR ESKD OR ESRD OR ESKF OR ESRF OR CAPD OR CCPD OR APD #2 (phosphate buffer) OR (phosphate binder) OR (lanthanum carbonate) OR (sevelamer) OR (bixalomer) OR (sucroferric oxyhydroxide) OR (ferric citrate hydrate) OR (magnesium carbonate) OR (calcium acetate) OR (calcium carbonate)」

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

引用文献

1. Kovesdy CP, et al. *Kidney Int Rep* 2018 ; 3 : 897–904.

2. Gao Y, et al. *J Nephrol* 2019 ; 32 : 265–72.
3. Di Iorio B, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 487–93.
4. Russo D, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1255–61.
5. Block GA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1407–15.
6. Suki WN, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1130–7.

* * *

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

CQ10-3

保存期CKD患者において、活性型ビタミンD製剤の投与は推奨されるか？

【推奨】 保存期CKD患者において、活性型ビタミンD製剤は適応を症例ごとに検討し、投与を考慮してもよい[C2]。ただし、高カルシウム血症を認めた場合は減量・中止することを提案する【なし】。

【解説】

CKD患者において、活性型ビタミンDの低下はPTHの産生を刺激し、二次性副甲状腺機能亢進症の発症・進展の要因となる。そこで活性型ビタミンD製剤がPTH値に及ぼす効果に関して検索し、新たに6編のRCTを採用した^{1~6}。これらのうち5編の研究において、活性型ビタミンD製剤によりPTH値が有意に低下したことが示されていた。CKD診療ガイドライン2018^aで採用されたRCTの結果を含め、PTH値への効果に関しては十分なエビデンスがあると考えられる。しかし、活性型ビタミンD製剤の投与が骨折リスクの低下につながるかどうかは明らかではない(CQ10-4を参照)。また、保存期CKD患者において骨代謝や生命予後の観点から望ましいと考えられるPTH値の範囲は明らかでなく、活性型ビタミンD製剤の開始基準も明らかではない。PTH値を下げることを目的に活性型ビタミンD製剤を使用することには一定の妥当性はあるが、その適応や生命予後への効果は明らかでなく、個々の症例に応じて検討することが望ましいと考えられる。

活性型ビタミンD製剤が血清Ca値に及ぼす影響に関しては、前述の6編のRCT^{1~6}のうち、3編で有意な血清Ca値の上昇が示されていた。また、活性型ビタミンD製剤の投与患者を対象とする観察研究3編^{7~9}においても、高カルシウム血症が一定の頻度で発生することが示されていた。CKD診療ガイドライン2018と同様、活性型ビタミンD製剤による高カルシウム血症のリスクが確認されたものと考えられる。活性型ビタミンD製剤を使用する際はPTH値とともに血清Ca値を注意深くモニタリングし、少量から慎重に開始すべきと考えられる。

活性型ビタミンD製剤が尿蛋白(あるいは尿中ア

ルブミン)に及ぼす効果に関しては、5編のRCTが新たに採用された^{1~4,6}。このなかで、有意な低下が観察されたのは1編のみであった。CKD診療ガイドライン2018では採用された複数のRCTで尿蛋白の低下が示されており、メタ解析でも同様の結果が示されていたが^b、今回、これを支持する結果は得られなかった。ただし、いずれの研究も国外で行われたものであり、わが国では未承認の**パリカルシトール**が使用された研究が多く含まれることから、これらの研究結果は限定的に捉える必要がある。また、前述のメタ解析で示された尿蛋白低下効果は平均-16%にとどまり^b、これが腎予後や生命予後の改善につながるかどうかは明らかではない。

活性型ビタミンD製剤は腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられるが、この点に関して前述の5編のRCTでは一貫した結果は認められなかった。観察研究では、新たに採用した1編の研究で活性型ビタミンD製剤の使用とCKD進展のリスク低下との関連性が示されていたが¹⁰、バイアスリスクが高いと考えられた。活性型ビタミンD製剤に尿蛋白を抑えることによる長期的な腎保護作用があるのか、あるいは高カルシウム血症に伴うAKIのリスクが上昇するのか、現時点では明らかではないと考えられる。

活性型ビタミンD製剤が心肥大に及ぼす影響に関しては、CKD診療ガイドライン2018で採用された2編のRCTにおいて有意な効果は示されていなかった^{c,d}。今回、この可能性を改めて検討したRCTは見つからなかった。生命予後・CVDイベントに及ぼす影響に関しては、CKD診療ガイドライン2018の際と同様、この点を検討したRCTは見つからなかった。

文献検索

データベース：PubMed

期間：2017年1月1日～2021年7月31日

検索式：「("Kidney Diseases" [Mesh] OR renal [tiab] OR kidney [tiab]) AND ("active vitamin D" [tiab] OR "activated vitamin D" [tiab] OR vitamin D receptor activat* [tiab] OR calcitriol [tiab] OR doxercalciferol [tiab] OR paricalcitol [tiab] OR alfacalcidol [tiab] OR eldecalcitol [tiab]) AND Humans [Filter] AND English [Filter]」
一部、2016年以前の論文も、前回ガイドラインで採用されていなかったものはハンドサーチで採用した。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25アクセス
- b. de Borst MH, et al. J Am Soc Nephrol 2013 ; 24 :

1863–71.

- c. Thadhani R, et al. JAMA 2012 ; 307 : 674–84.
- d. Wang AY, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 175–86.

引用文献

1. Zoccali C, et al. Hypertension 2014 ; 64 : 1005–11.
2. Levin A, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017 ; 12 : 1447–60.
3. Keyzer CA, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 1296–305.
4. Susantitaphong P, et al. BMC Nephrol 2017 ; 18 : 19.
5. Panwar B, et al. BMC Nephrol 2018 ; 19 : 35.
6. Xiaowei L, et al. Int Urol Nephrol 2020 ; 52 : 129–36.
7. Obermüller N, et al. Int J Mol Sci 2017 ; 18 : 2057.
8. Saito H, et al. J Bone Miner Metab 2017 ; 35 : 456–63.
9. Kondo S, et al. J Bone Miner Metab 2019 ; 37 : 292–300.
10. Arai Y, et al. Clin Exp Nephrol 2017 ; 21 : 481–7.

* * *

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

CQ10-4

骨粗鬆症を伴う保存期CKD患者において、骨粗鬆症に対する薬物治療は推奨されるか？

【推奨】 骨粗鬆症を伴う保存期CKD患者(CKDステージG1~3b)において、骨粗鬆症に対する薬物治療は介入しない場合に比べて骨折リスクを減らす効果が期待できるため、薬剤特有の副作用に注意しながら慎重に治療することを提案する【CD2】。ただし、エビデンスの強さは薬剤により異なる(表)。CKDステージG4, 5に関しては根拠となるエビデンスが乏しく、明確な推奨はできない【なし】。

表 ●●●●●●

CKDステージ	骨粗鬆症治療薬 ^{注1}	エビデンスレベル	推奨の強さ	備考
G1~3b	活性型ビタミンD製剤	D	2	高カルシウム血症に注意
	ビスホスホネート製剤	C	2	
	選択的エストロゲン受容体調整薬	D	2	
	PTH製剤	C	2	二次性副甲状腺機能亢進症合併例では避ける
	デノスマブ	C	2	低カルシウム血症に注意
	ロモゾマブ ^{注2}	C	2	
G4, 5	根拠となるエビデンスが乏しく、明確な推奨はできない			

注1：表の順番は推奨の順番を表すものではない。

注2：骨吸収抑制薬を使用する際には事前に歯科受診を行い、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)の合併予防・早期発見に努める。

【解説】

骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大した骨格疾患」と定義される。保存期CKD患者では腎機能低下とともに骨密度の減少と骨質の悪化がみられ、健常人に比して骨折リスクは高くなる¹。保存期CKD患者においても骨密度高値が骨折リスク低下と関連することが報告されており²、2017年に改訂されたKDIGO CKD-MBDガイドラインでは骨密度を臨床指標の1つとすることが提案されている^b。また、骨折はその後の死亡リスクの上昇とも強く関連しており、これを未然に防ぐことは患者のADL維持のみならず生命予後の改善にもつながる可能性が期待される。一方、腎機能低下に伴って、骨粗鬆症治療に伴う副作用に関して、より多くの注意が必要となる。そうした観点から、骨代謝と腎機能の切っても切れない関係を念頭に置きつつ、CKD患者を診る際には骨粗鬆症を、骨粗鬆症治療を行う際には腎機能を、同時に評価する姿勢が肝要である。

本項では、CKD診療ガイドライン2018^cをもとにPubMedを用いて検索期間を延長する形でSRを行った。検索対象期間に含まれなかったが、その後報告された重要な研究に関してはハンドサーチで追加した。骨粗鬆症を伴うCKD患者を対象としたRCTは希少なため、RCTのサブ解析も含めて、4つのアウトカム指標(骨折頻度の減少、骨密度の増加、ADLの改善、電解質異常の増加)について評価した。

検索の結果、アブストラクトテーブルにあげた23編の論文が採択された。それぞれの薬剤の特異性を鑑みて、骨粗鬆症治療薬全体としてのメタ解析は行っていない。RCTのサブ解析が主体であり、多くの研究で血清Cr>2 mg/dL(またはeGFR<30 mL/分/1.73 m²)の症例は除外されていた。加齢による腎機能低下が多くを占め、若年CKD症例でのエビデンスは極めて限定的と考えられた。また、一部の研究では閉経後の骨粗鬆症が対象となっており、男性CKD患者への適用には注意を要する。アブストラクトテーブルには含まれなかったが、その後報告の

あった薬剤や臨床重要と思われた報告に関しては解説への追記にとどめ、推奨には含めていない。また、2022年4月末時点でわが国未採用のバリカルシトールについては解説に含めなかった。以下に薬効別にエビデンスをまとめる。

1. 活性型ビタミンD製剤：4編^{3~6}

活性型ビタミンD製剤(アルファカルシドール、カルシトリオール)については、骨密度を有意に増加したと3編^{3,4,6}で報告されているが、骨折を減らしたとする報告は1編⁵に限られ、いずれも小規模でバイアスリスクは比較的高いと考えられた。一方、どの薬剤でも高カルシウム血症を惹起することが報告されており、治療介入の際には定期的に血清Ca値をモニタリングするなど注意を要する【D2】。

より骨粗鬆症治療に特化したエルデカルシトールについては、CKDを対象としたRCTの報告はなく、わが国で行われた市販後調査で腎機能低下に従って高カルシウム血症のリスクが高まることが示されており⁷、医薬品副作用報告⁸やレセプト情報⁹を用いた解析でもAKIを惹起しやすいことが報告されているため注意が必要である。

2. ビスホスホネート製剤：10編^{10~19}

ビスホスホネート製剤(アレンドロン酸、リセドロン酸、ゾレドロン酸)については、閉経後骨粗鬆症を対象としたRCTのサブ解析3編^{10,13,19}で軽度から中等度の腎機能障害(CCr 30~80 mL/分程度に相当)を伴った症例においても有意な椎体骨折リスクの減少と腰椎骨密度の増加が報告されている。大腿骨近位部の骨密度についてはアレンドロン酸¹⁰およびゾレドロン酸¹⁹で有意な改善が報告されている。いずれも大規模でバイアスリスクは低いと考えられるが、あくまで2次解析であり閉経後女性に特化した内容であることに留意したい。一方、ステロイド加療中の腎炎患者^{14~16}やCKDステージG3^{11,17,18}を対象とした研究では、おもに腰椎骨密度の改善ないし維持が報告されているが、骨折リスクについては検討されていない。電解質異常に関しては、血清Ca値や血清P値の低下およびPTH値の上昇がみられた

とする報告^{11,13}があったが、腎機能への影響は特に報告されていない【C2】。

3. 選択的エストロゲン受容体調整薬(SERM)：2編^{20,21}

SERM(ラロキシフェン、バゼドキシフェン)については、閉経後骨粗鬆症を対象としたRCTのサブ解析各1編^{20,21}と報告数は限られるが、腎機能に関係なく有意に椎体骨折を減らし、大腿骨頸部の骨密度を上昇させたと報告されている。電解質異常についての報告はなく、腎機能への影響も特に報告されていない【D2】。

ラロキシフェンについては、腎機能に関してRCTの後付解析において、腎疾患合併リスクの高い集団(eGFR<45 mL/分/1.73 m²・糖尿病・蛋白尿・ACEI/ARB使用の1つ以上を満たす)においてもプラセボ群と比べて3年間のeGFRの傾きに有意差はみられなかったと報告されている²²。

4. PTH製剤：3編^{23~25}

PTH製剤(テリパラチド、アバロパラチド)については、2編^{24,26}で椎体/非椎体骨折リスクを有意に低下させ、3編^{24~26}で腰椎/大腿骨頸部の骨密度を有意に増加させたと報告されている。いずれのRCTも閉経後女性を対象とし、二次性副甲状腺機能亢進症が除外されていることから、男性を含めた幅広いCKD患者に適応できるか不明であり、ダウングレードの対象とした。また、高カルシウム血症を惹起することも報告されており、治療介入の際には注意を要する【C2】。

5. デノスマブ(抗RANKL抗体)：3編^{27~29}

デノスマブに関しては、二次性副甲状腺機能亢進症のないCKDステージG3,4が対象となったプラセボとのRCTサブ解析1編²⁷に限られるが、CKDステージG3患者でも有意に椎体骨折を抑制し、腰椎骨密度を増加させたと報告されている。同様に大腿骨頸部の骨密度も有意に改善したが、非椎体骨折の抑制効果は有意ではなかった。また、ステロイド治療中の腎炎患者を対象に行われた小規模なアレンド

ロン酸との比較試験では、デノスマブ群でのみ有意な腰椎骨密度の上昇が得られたと報告されている²⁸。一方で、進行したCKD患者では投与後に遷延性の低カルシウム血症を合併しやすいことが報告されており²⁹、治療介入の際には十分な注意を要する【C2】。

最近、前述したRCTの延長試験の結果が報告され、7～10年という長期にわたるデノスマブ投与でも腰椎・大腿骨近位部の骨密度の増加は持続し、プラセボ投与時に比べて椎体骨折が抑えられ、腎機能も維持されたことが示されている³⁰。

6. ロモソズマブ(抗スクレロステチン抗体)：1編³¹

ロモソズマブは骨吸収抑制と骨形成促進の両方の作用をもつ強力な骨粗鬆症治療薬で、骨折リスクが高い症例に対して適用される。プラセボおよびアレンドロン酸を比較対象とした2つのRCTの腎機能別解析³¹では、ロモソズマブは12カ月の投与でCKDステージG3においてもプラセボおよびアレンドロン酸に比し有意に腰椎・大腿骨近位部・大腿骨頸部の骨密度を増加し、新規椎体骨折を減少させた。いずれのRCTでも治療前後で腎機能は維持されたが、CVDリスクに関してはプラセボとは同等(G3 1.6% vs. 1.6%)であったものの、アレンドロン酸に比べると高い傾向(G3 2.8% vs. 1.7%)がみられた。同様の腎機能別解析が同じRCTの日本人サブ解析でも行われているが、イベント数が少なく有意差はみられなかった³²。いずれも閉経後骨粗鬆症の女性を対象としたRCTであるため、男性CKD患者への効果は不明瞭であり、ダウングレードの対象とした【C2】。

以上より、十分なエビデンスがあるとはいえないが、CKDステージG1～3bに関しては、いくつかの薬剤で骨折リスクの低減や骨密度の増加を期待できることから(表)、副作用に注意しながら治療介入することを提案する。一方、CKDステージG4、5に関しては根拠となるエビデンスが乏しく明確な推奨はできない。またRCTの多くで二次性副甲状腺機能亢進症が除外されていることから、実臨床での適用には注意が必要である。なお、骨粗鬆症治療を介したADLの改善に関してはまとまった報告がなく、今回

評価に含めることはできなかった。

追記：本SRおよび解説文に含まれる引用論文には研究者Jamalが筆頭著者^{10,27}もしくは共著者^{2,20}としてかかわったものが含まれるため、今後リトラクションもしくは修正される可能性があり、その場合には解析および解説文自体の修正が必要となる可能性がある。

文献検索

データベース：PubMed

期間：●年●月●日～●年●月●日

検索式：

#1. (1990/01/01:2021/7/31[Date - Publication] AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields]) AND ("Clinical Study"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Comparative Study"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Multicenter Study"[Publication Type] OR "Observational Study"[Publication Type] OR "Pragmatic Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type])) NOT "Review"[Publication Type]

[文献形式]

#2. #1 AND ((((((("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "Kidney Diseases"[MeSH Terms] OR "renal"[Title/Abstract] OR "kidney"[Title/Abstract] OR "CKD"[Title/Abstract]) NOT "cancer"[Title/Abstract]) NOT "malignant"[Title/Abstract]) NOT "malignancy"[Title/Abstract]) NOT "peritoneal dialysis"[Title/Abstract]) NOT "kidney transplant"[Title/Abstract]) NOT "renal transplant"[Title/Abstract]

[保存期CKD]

#3. #2 AND ("alfacalcidol"[Supplementary Concept] OR "alfacalcidol"[Title/Abstract] OR "calcitriol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[Title/Abstract] OR "paricalcitol"[Supplementary Concept] OR "paricalcitol"[Title/Abstract] OR "eldecacitol"[Supplementary Concept] OR "eldecacitol"[Title/Abstract])

[活性型ビタミンD製剤]

#4. #2 AND ("alendronate"[MeSH Terms] OR "alendronate"[Title/Abstract] OR "etidronic acid"[MeSH Terms] OR "etidronate"[Title/Abstract] OR "risedronic acid"[MeSH Terms] OR "resedronate"[Title/Abstract] OR "pamidronate"[Supplementary

Concept] OR "pamidronate"[Title/Abstract] OR "YM 529"[Supplementary Concept] OR "minodronate"[Title/Abstract] OR "zoledronic acid"[Supplementary Concept] OR "zoledronate"[Title/Abstract] OR "bisphosphonate"[Title/Abstract] OR "bisphosphonates"[Title/Abstract])

[ビスホスホネート製剤]

#5. #2 AND ("raloxifene hydrochloride"[MeSH Terms] OR "raloxifene"[Title/Abstract] OR "bazedoxifene"[Supplementary Concept] OR "bazedoxifene"[Title/Abstract] OR "lasofoxifene"[Supplementary Concept] OR "lasofoxifene"[Title/Abstract] OR "selective estrogen receptor modulators"[MeSH Terms] OR "serm"[Title/Abstract])

[SERM]

#6. #2 AND ("teriparatide"[MeSH Terms] OR "teriparatide"[Title/Abstract] OR "abaloparatide"[Supplementary Concept] OR "abaloparatide"[All Fields])

[PTH製剤]

#7. #2 AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[Title/Abstract])

[デノスマブ]

#8. #2 AND ("romosozumab"[Supplementary Concept] OR "romosozumab"[Title/Abstract])

[ロモズマブ]

参考文献

- a. 折茂 肇編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版, 日本骨粗鬆症学会・日本骨代謝学会・骨粗鬆症財団, 2015.
- b. KDIGO CKD-MBD Update Work Group. *Kidney Int Suppl* 2017 ; 7 : 1-59.
- c. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

引用文献

1. Chen H, et al. *Osteoporos Int* 2018 ; 29 : 2129-38.
2. Naylor KL, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 :

646-53.

3. Hamdy NA, et al. *BMJ* 1995 ; 310 : 358-63.
4. Rix M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 870-6.
5. Ringe JD, et al. *Rheumatol Int* 2004 ; 24 : 189-97.
6. Przedlacki J, et al. *Nephron* 1995 ; 69 : 433-7.
7. Saito H, et al. *J Bone Miner Metab* 2017 ; 35 : 456-63.
8. Hosohata K, et al. *J Clin Pharm Ther* 2019 ; 44 : 49-53.
9. Takeuchi Y, et al. *J Bone Miner Metab* 2022 ; 40 : 275-91.
10. Jamal SA, et al. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 503-8.
11. Toussaint ND, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 57-68.
12. Aggarwal HK, et al. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2018 ; 39 : 5-13.
13. Miller PD, et al. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 2105-15.
14. Fujii N, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1601-7.
15. Kikuchi Y, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1593-1600.
16. Takei T, et al. *Intern Med* 2010 ; 49 : 2065-70.
17. Shigematsu T, et al. *BMC Nephrol* 2017 ; 18 : 66.
18. Sugimoto T, et al. *J Bone Miner Metab* 2019 ; 37 : 730-40.
19. Eastell R, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 3215-25.
20. Ishani A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1430-8.
21. Adami S, et al. *Climacteric* 2014 ; 17 : 273-84.
22. Melamed ML, et al. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 241-9.
23. Miller PD, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 3535-41.
24. Nakano T, et al. *J Bone Miner Metab* 2014 ; 32 : 441-6.
25. Bilezikian JP, et al. *Curr Med Res Opin* 2019 ; 35 : 2097-102.
26. Miller PD, et al. *Osteoporos Int* 2007 ; 18 : 59-68.
27. Jamal SA, et al. *J Bone Miner Res* 2011 ; 26 : 1829-35.
28. Iseri K, et al. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0193846.
29. Block GA, et al. *J Bone Miner Res* 2012 ; 27 : 1471-9.
30. Broadwell A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 ; 106 : 397-409.
31. Miller PD, et al. *J Bone Miner Res* 2022 ; 37 : 1437-45.
32. Miyauchi A, et al. *J Bone Miner Metab* 2022 ; 40 : 677-87.
