

特集 1 : 腎臓学 この一年の進歩

# クリニカル・スタディ

今井 圓裕\*<sup>1</sup> 濱野 高行\*<sup>2</sup>

## はじめに

2009年に発表されたクリニカル・スタディは、腎臓分野の医師に大きなインパクトを与えた報告が多かった。また、海外で開催される腎臓学会での Late Breaking Clinical Trial での発表も定着してきた。WCN2009 では ORIENT, ASCEND, ASN2009 では TREAT, VITAL, ROADMAP, RENAL などが発表され、その結果の意外性に驚かされた。本稿では、CKD の定義と病期分類、高血圧、糖尿病性腎症、腎性貧血、低蛋白食療法、スタチンの腎保護作用、尿毒症物質の除去、アシドーシスの改善、ミネラル骨代謝異常 (mineral bone disease : MBD, 濱野高行担当) に関して、2009年に論文として発表された透析を除いた CKD に関する臨床研究を中心にレビューする。

## CKD の定義と病期分類

CKD は世界中で腎疾患診療の診療基盤と考えられ、かなり普及してきた。わが国でも、「CKD 診療ガイド 2009」<sup>1)</sup> とエビデンスに基づく「CKD 診療ガイドライン」<sup>2)</sup> が出版され、この過程において CKD に関するエビデンスについても議論された。現在のエビデンスによる診療の限界もわかり、新たなリサーチ・クエスチョンが作られたことが大きな進歩であった。

CKD 診療の基盤となる日本人の GFR 推算式は、日本腎臓学会のプロジェクトとして、全国で 800 例を超えるイヌリンクリアランスを測定し、753 名の CKD 患者のデータから作成された。この結果を 2009 年に公表することができた<sup>3)</sup>。式の完成に合わせて、2005 年にわが国の 11 カ所

表 新しい GFR 推算式 CKD-EPI 式(白人の場合)

血清 Cr 値		推算式
男性	≤0.9	$GFR = 144 \times (SCr/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{Age}$
	>0.9	$GFR = 144 \times (SCr/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$
女性	≤0.7	$GFR = 144 \times (SCr/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{Age}$
	>0.7	$GFR = 144 \times (SCr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$

で測定された約 60 万人の血清クレアチニン値 (SCr) から CKD 患者数を推定し、わが国には 1,330 万人の CKD 患者がいることも併せて報告された<sup>4)</sup>。

GFR 推算式の改良はまだ続いており、MDRD 式を作成した Levey らは、MDRD 式の持つ正常域に近いところで GFR 測定の誤差が大きくなる点を修正できる CKD-EPI 式を作成した(表)<sup>5)</sup>。この式は、8,254 名の実測 GFR と SCr から作成され、3,896 名のデータを使用して検証された。性別、および SCr 値により式が異なる(男性は SCr 0.9 mg/dL, 女性は SCr 0.7 mg/dL で変わる)のが特徴である。MDRD 式よりも正確に推定でき、日本人の係数も発表する予定である。ただし、CKD-EPI 式と日本人の GFR 推算式では、GFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の値はほとんど差がない。

2009 年は CKD の定義に関しても、議論が活発であった。Glassock は CKD と診断される高齢者の多くは自然経過で腎機能が低下するだけで、CKD (chronic kidney disease) ではないと一貫して主張した<sup>6)</sup>。また、O'Hare らも、CKD に分類される患者の病態が高齢者と若年者では異なり、70 歳以上の高齢 CKD 患者の 85% は尿蛋白がなく、若年者は 80% が蛋白尿で CKD に分類されていることを指摘している<sup>7)</sup>。すなわち、年齢により CKD の実態が変わっている可能性が指摘された。

アルブミン尿が末期腎不全 (ESRD) のリスクファクターであることが改めて証明されている<sup>8)</sup>。また、わが国では日常臨床で使用される早朝第一尿のアルブミン/クレアチ

### Clinical study

\*<sup>1</sup>名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

\*<sup>2</sup>ペンシルバニア大学臨床疫学・生物統計学センター

ニン比が、24時間蓄尿で測定するアルブミン値と最もよく相関し、その重要性を改めて指摘している論文も発表された<sup>9)</sup>。尿蛋白をCKDステージ3の診断に組み入れ、リスクを層別する必要があるとの指摘も多い。実際、CKDがリスクファクターとなる心血管病(CVD)では、eGFRの低下とアルブミン尿(尿蛋白)のいずれがより重要かについての議論が続いているが、両者を組み合わせることによりESRD、CVDのリスクをより正確に評価できる<sup>10,11)</sup>。

CKDの定義とステージ分類に関する疑問に答えるために、LondonでのKDIGO controversy conferenceでは、150万人を超えるコホート研究や臨床試験のデータをメタ解析し、死亡、CVD死、ESRD、腎機能低下をエンドポイントとして、eGFRと尿蛋白で層別化して、CKDの定義とステージ分類の妥当性について再評価がなされた。2011年にはCKDの定義と分類を見直し、ステージ3を2分割し、蛋白尿をステージ分類に加えて、一部修正される予定である。

CKDはESRD、CVDのリスクファクターであることはよく知られているが、認知症<sup>12)</sup>、癌<sup>13)</sup>のリスクファクターでもあることが報告されている。

### 高血圧に対する治療—RAS阻害薬の再評価

CKD患者のESRD、CVDリスクを軽減するためには厳格な血圧管理が重要であるといわれてきた。一方、降圧を超えた腎保護効果をレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬に期待する臨床研究は相変わらず多い。SMARTでは腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症で尿蛋白1g/day以上の患者にcandesartanを128mgまで増量して、candesartan 16mg(血圧135/75mmHg)と比較したところ、尿蛋白が33%減少(血圧130/76mmHgに低下)したことが報告されている<sup>14)</sup>。しかし、従来、臓器障害の中核といわれたRASをACEIとARBの併用で強力に阻害することが臓器保護に有効かどうか、2万6,000名の解析に基づくONTARGETの発表<sup>15,16)</sup>以来大きな議論を呼んでいる。ONTARGETの降圧効果と臓器保護作用に関するサブ解析では、収縮期血圧の到達値の低下とともに心血管イベント、心筋梗塞は低下するが、収縮期血圧130mmHgを底にJカーブを描く、一方、脳卒中は降圧に比例してリスクが直線的に低下することが報告されている<sup>17)</sup>。腎疾患に関しては現在解析中で、間もなく報告される。

TRANSCENDはACEI不耐性の心臓病患者を5,927名集めて、telmisartan 80mgの効果をプラセボ対照の二重盲

検ランダム化比較試験で検証したものであるが、透析導入、SCr2倍化、eGFRの変化、蛋白尿の変化を複合エンドポイントとして56カ月観察されている。ベースラインのデータは、血圧141/69mmHg、SCr 1.0mg/dLとほぼ正常であり、10.6%が微量アルブミン尿、1.1%が顕性蛋白尿、36%が糖尿病、77%が高血圧であった。telmisartan投与により血圧は収縮期血圧でプラセボに比較し3~5mmHg低下した。その結果、尿蛋白はtelmisartan群で抑制されたが、透析導入とSCr2倍化による腎複合アウトカムはtelmisartanでむしろ多い傾向にあった<sup>18)</sup>。また、telmisartan群ではeGFRの低下速度が有意に大きかった。

Mannらは、これらの結果を踏まえ、軽度のアルブミン尿(おそらく微量アルブミン尿程度)の軽減は、腎・心血管イベントの減少には関連しないと述べ、"ONTARGET dismisses urinary albumin excretion or proteinuria as a "general" surrogate marker, namely in people with low levels of proteinuria. と結論づけている<sup>19)</sup>。この問題は、微量アルブミン尿がCVD、ESRDのリスクであり、重要なサロゲートマーカーとしてきた日本腎臓学会として対応すべき重要な課題である。

ARBによる心不全治療を行ったVal-HeFTは5,010名のNYHA II, III, IVの心不全患者に対して、valsartanの有効性を二重盲検ランダム化比較試験にて確認したものである。この試験のGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>あるいは尿蛋白陽性のCKD患者2,916名をサブ解析した報告がなされた<sup>20)</sup>。尿蛋白は死亡もCVDイベント発症も有意に増悪する(p<0.001)ことが示された。CKDを伴う心不全患者において、valsartanは死亡を減少させることはできなかったが、心血管イベントを有意に減少させた。一方、valsartanは腎機能低下速度を減少させることはできず、むしろ腎機能は有意に増悪した。

小児においても厳格な降圧が腎機能維持に有効であることがESCAPEにて示されている<sup>21)</sup>。3歳から18歳までのGFR 15~80mL/min/1.73m<sup>2</sup>の385名の小児に、ramipril 6mg/m<sup>2</sup>を投与し、血圧を50パーセント以下に調節した群と通常治療で50~95パーセント以下にし、5年間経過をみたもので、GFRの50%低下または透析導入をエンドポイントとしている。ACEIを投与し十分に降圧した群が、腎機能の低下が35%少なく、予後は有意に良好であった。蛋白尿は0.82g/gCrから0.36g/gCrへと減少したが、6カ月後から増加し、3年後には元に戻り、aldosterone breakthrough現象がみられた。

新しい降圧薬、エンドセリンA受容体(ETA)拮抗薬に関

する治験の結果が報告されている。darusentan 50~300 mg を平均血圧 151/86 mmHg, 平均 eGFR 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で 3 剤以上降圧薬を服用している治療抵抗性高血圧患者に、二重盲検ランダム化比較試験を行い、降圧効果と蛋白尿抑制効果を観察した結果が報告されている<sup>22)</sup>。血圧は darusentan 50, 100, 300 mg いずれの投与でも、投与量にかかわらず 134/76 mmHg まで低下した。Urinary albumin creatinine ratio (UACR) は 50 mg 投与ではプラセボと同様で、100 mg では、132 mg/gCr から 45 mg/gCr に低下した。副作用としては末梢の浮腫が 27% に認められた。同じく ETA 拮抗薬 BQ-123 を、血圧正常の(128/75 mmHg)慢性腎炎患者(GFR 43 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 尿蛋白 1,570 μg/min)に静注すると、血圧が 7% 低下し(-14/-7 mmHg), 腎血漿流量(RPF)は 17% 増加し、GFR は変化がなく、尿蛋白は 26% 減少した。動脈硬化の指標である pulse wave velocity (PWV) が低下するが、flow-mediated dilation (FMD) で評価する内皮機能には変化がなかった<sup>23)</sup>。糖尿病患者での使用については後ほど触れるが、ETA 拮抗薬は GFR を低下することなく尿蛋白を低下させるので、腎疾患治療で降圧が不要、または血圧が低い場合や腎機能を低下させたくない場合には有効な治療となる可能性がある。

## 糖尿病性腎症

糖尿病患者は毎年 50 万人ずつ増加しており、約 900 万人がわが国に存在すると推定されている。さらに「糖尿病の可能性を否定できない人」を加えると、5 人に 1 人が糖尿病となり、最も重要な慢性国民病と位置づけられる。糖尿病患者はその合併症による失明、下肢切断、維持透析など QOL の低下が著しく、また、循環器疾患による死亡は男性で冠動脈疾患が約 3 倍、脳卒中が約 1.5 倍増加する。

3,297 名の糖尿病患者コホートである Japanese Diabetes Clinical Data Management (JDDM) の結果が報告され、eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者のうち 15% が正常アルブミン尿、11.4% が微量アルブミン尿、14.9% が顕性蛋白尿であった。糖尿病患者の CKD のリスクファクターは高血圧、CVD の合併、増殖性網膜症である<sup>24)</sup>。

糖尿病の治療に関しては多くの観察研究、臨床試験が行われ、診療に関するエビデンスも増えてきている。しかし、最近の大規模臨床研究の結果によると、従来正しいと信じられてきたことが、必ずしも確認できない場合も認められている。

## 1. 血糖コントロール

糖尿病において、血糖管理を厳格に行うことが最も重要であるというコンセンサスに対して、さらに厳格な血糖管理の有効性を試す臨床試験が相次いで行われたが、有効性を必ずしも確認できないという報告があることは衝撃的でもある。2008~2009 年に発表された ACCORD<sup>25)</sup>, ADVANCE<sup>26)</sup>, VADT<sup>27)</sup> の 3 件の研究では、いずれも血糖管理を従来の治療より厳格に行い、ACCORD と VADT では HbA<sub>1c</sub> < 6.0%, ADVANCE では HbA<sub>1c</sub> < 6.5% を目標に治療することによる大血管合併症、細小血管合併症に対する効果をみている。しかし、すべての研究において厳格な血糖管理が心血管イベントの発現および死亡を減少させることはなかった。細小血管障害は ADVANCE と VADT において、新規腎症の発症と腎症症例においてアルブミン尿の減少が認められたが、ACCORD では有意差はなかった。一方で、ACCORD は厳格な血糖コントロール群で死亡者が増加し、試験は中止されている。いずれの試験においても厳格に血糖を管理した群では低血糖発作が有意に増加し、入院が増え、また、体重の増加も有意に多かった。糖尿病性腎症患者において厳格な血糖管理はアルブミン尿を抑制したが、腎機能低下を抑制せず、また、透析導入を減らすことはなかった。これらの結果を受け、アメリカ糖尿病協会の血糖管理に関する recommendation は“HbA<sub>1c</sub> < 7.0% (わが国では 7.4% に相当する) with individualization” に後退している。

わが国において、糖尿病戦略研究として糖尿病合併症を厳格な血糖コントロールで予防できるかを証明するために J-DO IT 3<sup>28)</sup> が行われており、現在のところ、低血糖や肥満の合併が少なく、血管合併症抑制効果が期待されている。この結果は多くが腎機能正常者から得られたものであり、CKD 患者におけるデータは十分ではないと思われるが、肥満が比較的少ない日本人における厳格な血糖管理の重要性を確認できる重要な臨床試験である。

## 2. 血圧コントロール

ADVANCE は、血糖コントロール試験以外に、2 型糖尿病の標準治療のうえに perindopril と indapamide を加える試験も行っている。ACEI + 利尿薬群の血圧が 5.6 mmHg 低下して 139/79 mmHg となり、死亡率と腎障害はそれぞれ 14%, 9% 有意に減少した<sup>29)</sup>。ADVANCE では RAS 阻害薬の使用に制限を設けてなかったため、対照群の 60% 程度が RAS 阻害薬を服用しており、心血管イベントへの効果の多くは降圧による効果と思われる。この ADVANCE の post-hoc 研究で、血圧降下度依存性に腎エンドポイントを

抑制することが報告されている<sup>30)</sup>。

糖尿病の治療の降圧目標は 130/80 mmHg とされているが、コンセンサスの域を出ない。糖尿病患者において 130/80 mmHg 未満と 140/90 mmHg 未満を実際に比較した研究はなく、また、尿蛋白 1 g/day 以上の場合に 125/75 mmHg 未満にすることの意義を証明した研究もないのが現状である。

### 3. RAS 阻害薬の有効性を評価した臨床研究

RAS 阻害薬を使用することが蛋白尿を減少させることについては多くの知見があり、ACEI, ARB いずれにおいても効果があり、ACEI と ARB の併用は相加的に尿蛋白を減少させる<sup>31)</sup>。しかし、RAS 阻害薬に関して、降圧を超えた効果があるかどうか、また、尿蛋白減少だけでなく、死亡、ESRD などの hard endpoint での有益性に関してはまだ議論が続いている。

#### 1) 糖尿病性腎症発症抑制効果

Mauer らの研究では、正常アルブミン尿(5 $\mu$ g/min 未満)の 1 型糖尿病において、losartan と enalapril の投与を受けた糖尿病患者は、プラセボの投与を受けた糖尿病患者と比較して多くの微量アルブミン尿を発症するか、差がないという結果となった<sup>32)</sup>。また、candesartan を使用した DIRECT 試験でも、1 型糖尿病患者において網膜症は減少するが、アルブミン尿発症抑制はできないことが示されている<sup>33)</sup>。4,000 名以上の腎症を合併しない 2 型糖尿病患者において olmesartan が腎症発症抑制に有効かどうかを調べるために、ROADMAP<sup>34)</sup>が二重盲検ランダム化比較試験として行われ解析中である。

#### 2) 腎機能低下抑制効果

ARB 間の比較研究に AMADEO<sup>35)</sup>がある。SCr 値 1.5 mg/dL、血圧 143/80 mmHg の 2 型糖尿病患者を 2 群にランダムに分け、ダブルダミー法で、telmisartan 80 mg (419 名) と losartan 100 mg (441 名) を比較した結果、降圧効果には両者に差がなかったが、telmisartan 群は losartan 群に比較して尿蛋白を有意に減少させた。SCr 値 2 倍化、ESRD、全死亡は両群で差がなかった。

RAS 阻害薬の併用に関して、ONTARGET の腎アウトカムに関する報告<sup>16)</sup>では、telmisartan 80 mg 群、ramipril 10 mg 群、併用群の 3 群比較において、併用群が SCr 値 2 倍化、ESRD、全死亡よりなる複合腎アウトカムが最も悪かったが、ONTARGET は腎機能正常者が多く (Cr 1.05 mg/dL、eGFR 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)、糖尿病患者は 40% しか含まれていない。また、尿蛋白も微量アルブミン尿が 13%、顕性蛋白尿 4% であり、この結果が糖尿病性腎症の治療に適応

できるかは不明である。糖尿病性腎症に対して、ACEI と ARB の併用効果に関しては、ORIENT<sup>36)</sup>の結果を待つ必要がある。

### 4. 新しい糖尿病性腎症治療薬剤

糖尿病性腎症の降圧治療には、第一選択薬である ACEI または ARB を使用することが、倫理的に必要なため、新しい薬の開発は ACEI/ARB に追加して効果を求めることが必要である。レニン阻害薬 aliskiren と losartan の併用試験である AVOID<sup>37)</sup>では、血圧 135/78 mmHg で顕性蛋白尿(UACR: 0.5 g/gCr)の患者の尿蛋白減少効果を評価しているが、aliskiren 併用で有意に尿蛋白は減少し、腎機能低下、高 K 血症はプラセボと差がなかった。レニン阻害薬は吸収が悪く bioavailability の低いのが問題であったが、aliskiren 300 mg の投与で健常者の RPF を約 30% 上昇させ、GFR を低下させないとの報告もあり<sup>38)</sup>、糖尿病性腎症の治療に新しい可能性を秘めた薬剤である。

高血圧の項で述べた ETA 拮抗薬の効果も糖尿病性腎症で検討されている。糖尿病患者では血漿および尿中エンドセリン-1 レベルは上昇しており、腎機能の低下、尿中アルブミンの増加と比例している。ETA 拮抗薬は血圧とは独立して腎保護効果があることが糖尿病ラットの実験では知られている。ヒトの糖尿病性腎症治療に対して ETA 拮抗薬である avosentan を使用した初めての報告がなされた<sup>39)</sup>。avosentan 5~50 mg を血圧 145/83 mmHg、Ccr 80 mL/min、アルブミン尿 1.6 g/day の糖尿病患者に投与した結果、avosentan 5 mg から尿アルブミンは減少し、10 mg でほぼ最大効果が得られ、尿アルブミンは平均 30%、中央値で 42% 減少した。血圧はほとんど変化せず、腎機能も変化していない。すなわち、血圧と関係なく尿蛋白が低下することが示されている。それ以外に avosentan には軽度のコレステロール低下作用が認められた。副作用は下肢の浮腫で、25 mg 以上の高用量で認められている。2 型糖尿病性腎症患者に対する avosentan の腎エンドポイントに対する有効性を検討した臨床試験 ASCEND が WCN2009 で報告されたが、avosentan 25 mg 群、50 mg 群はプラセボ群と比較して腎保護作用を示すことはできなかった(2009 年 12 月現在、論文として発表されていない)。

糖尿病性腎症の降圧治療に関して、第一選択薬は ACEI または ARB であることは、尿蛋白抑制作用、腎機能維持作用、安全性からみて、揺るぎのないものであると考えられる。2 型糖尿病性腎症はしばしば降圧治療抵抗性であり、利尿薬、Ca 拮抗薬など多剤による治療が必要となるが、十分な降圧を目標として、ACEI と ARB の併用が必要となる

症例があるのも事実である。一方、糖尿病性腎症患者のなかには、血圧が正常でも尿蛋白が多い症例もあり、血圧を低下させず、また腎機能を低下させずに尿蛋白を減少できる薬剤の開発を期待したい。

また、尿蛋白が少ないのに腎機能が低下する一群があり、動脈硬化からくる腎虚血と関連していると思われるが、この糖尿病性腎症の一群に関しても治療方針の確立が必要である。

## 腎性貧血

保存期腎不全患者の腎性貧血治療に erythropoiesis stimulating agent (ESA) を使用することは、標準治療として保険診療で認められ 15 年が経過した。わが国の貧血の治療が欧米と比較してやや消極的であり、現在でも erythropoietin (EPO) を使用しても平均 Hb は 10.5 g/dL 程度であり、男性の正常 Hb 13.5 g/dL には程遠い。EPO 登場以前の腎性貧血が Hb 7~8 g/dL も珍しくなかったときに、EPO 治療により見違えるように元気になった患者を見て、Hb を正常値に近くするとどれほど QOL が上がるか想像された方は多いと思われる。しかし、2006 年に発表された CHOIR<sup>40)</sup> と CREATE<sup>41)</sup> の結果により、Hb 13.0 g/dL 以上にすることによる意義は安全性の面から否定された。1,432 名が参加した CHOIR では、13.5 g/dL を目標に治療した群で心血管複合エンドポイントに至る患者が有意に多く、死亡、心不全が増加した。603 名が参加した CREATE でも 13.0~15.0 g/dL を目標に治療した群で、CVD イベント発症に差はなく、QOL は高かったものの、透析導入数は多かった。これらの結果から、ESA 投与で高 Hb を維持すると CVD イベントを増加することは知られてきたが、腎性貧血治療の目標 Hb 値はまだ決まっていない。

TREAT<sup>42)</sup> は、darbepoetin による治療が 2 型糖尿病腎不全患者の貧血治療に有益かどうかを検証したプラセボを対照とした大規模二重盲検ランダム化比較試験である。4,038 名をエントリーし、darbepoetin を使用して目標 Hb 13 g/dL とする高 Hb 群とプラセボ (Hb 9.0 g/dL でレスキューする) 群に分け、一次エンドポイントを複合心血管イベントと死亡、あるいは ESRD と死亡として、平均 29 カ月間の観察で評価した。平均年齢は 68 歳、eGFR 33 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、血圧は 136/72 mmHg であった。介入後、平均 Hb は、高 Hb 群で平均 12.5 g/dL、低 Hb 群で平均 10.6 g/dL であった。複合心血管イベントには発症に差がなかったものの、脳卒中が高 Hb 群で 2 倍になり、末梢静脈血栓症も 2

倍に増加した。複合腎エンドポイントには差がなかった。また、癌の既往のある患者で癌死が 10 倍になっている。高 Hb 群の QOL の改善は軽度にとどまった。プラセボ群は 46 % が darbepoetin によるレスキューを受け、また輸血回数が多かった。これらの結果から、darbepoetin を使用しても、心血管イベント、腎イベントを減少させることはなく、むしろ脳卒中の発症 (脳卒中の既往がある患者に差がある) を増加させるだけで、darbepoetin の潜在的な利益が重大な副作用を上回ることはないと結論づけている。この発表を受けて、日本腎臓学会では、わが国においても標準的治療となっている EPO に対して、脳卒中と発癌に関する安全性調査を 2009 年 12 月から 2010 年 1 月にかけて行っている。

EPO の心筋重量減少効果に関する論文が 3 件報告されている。わが国で行われた darbepoetin を使用して貧血を改善し、心筋重量の減少が起こるかどうかを検討した試験が報告されている<sup>43)</sup>。目標 Hb を 12.0~13.0 g/dL とした群 (128 名、最終 12.34 g/dL) と、epoetin- $\alpha$  を使用して通常治療を受けた群 (43 名、最終 10.43 g/dL) で比較すると、左室心筋重量インデックス (LVMI) は darbepoetin 群で低下傾向を示したが、有意差はなかった。また、Hb 11 g/dL 以上で LVMI が有意に減少することが示され、QOL は Hb 10 g/dL 以上で改善した。イタリアで行われた Hb 12~14 g/dL に目標をおく高 Hb 群 (46 名、平均 Hb 12.4 g/dL) と、Hb 9 g/dL になるまで治療しない群 (49 名、11.3 g/dL) で比較しても、LVMI は両群で差がなかった<sup>44)</sup>。EPO を使用している 1,731 名の腎性貧血患者で LVMI の変化をアウトカムとしてメタ解析を行った研究では、Hb < 9.0 g/dL の低い群では治療により LVMI は改善するが、Hb > 10 g/dL の中等度貧血群では、LVMI の減少に差は認められなかった<sup>45)</sup>。

低~中程度 Hb 群 (Hb 9.0~12.0 g/dL) と高 Hb 群 (Hb 12.0 g/dL 以上) の QOL の改善度を SF36 を使用して比較した研究のメタ解析が報告され、身体機能、全体的な健康、バイタリティ、メンタルヘルスに関しては高 Hb 群が改善を示したものの、その改善度は軽度であり、臨床的には意味のある改善とは言い難いと結論されている<sup>46)</sup>。

TREAT をはじめこれらの結果からは、心筋重量を指標とすると、Hb 11 g/dL を目標とすることの妥当性はみられるものの、QOL の改善を含めて Hb 12 g/dL 以上を治療目標として積極的に支持する成績は見出しえない。

Hb 変動が死亡のリスクと関連することは透析患者で報告されているが、保存期腎不全患者においても同様にリスクであることが指摘されている。Hb が 11.0~13.0 g/dL に安定する場合と比較して、13.0 g/dL 以上あるいは 11.0 g/

dL 未満へと変動することが死亡率を上昇させることが報告されている<sup>47)</sup>。しかし、この変動には必ずしも EPO の使用だけが関係するものではない。また、治療目標に達していないのに治療を修正しないで続けることによる失敗を示す指標(Therapeutic Index)を使用した解析もなされ、不適切な治療が Hb 変動を起こすことも報告されている<sup>48)</sup>。

EPO ではなく、EPO 受容体に結合し、EPO 同様の造血作用を持つ EPO 受容体アゴニストのペプチドを使用して、EPO に対する抗体のために EPO の治療反応性がない、赤芽球癆の患者を治療した成績が報告されている<sup>49)</sup>。Janssen-Cliag の生産する epoetin-a を皮下注射することにより赤芽球癆が発症することが最初に報告されたが、他の EPO でも、頻度は低いが発症することが報告されている。この EPO 受容体アゴニストのペプチドは、現在、Hematide として腎性貧血の治療が実施されている。14 名の赤芽球癆患者は持続的な輸血を必要としていたが、EPO 受容体アゴニストの治療により Hb 9.0 g/dL から Hb 11.4 g/dL へと改善し、抗 EPO 抗体も 6 名で検出感度以下になった。患者のなかの 1 人はこのペプチドに対する抗体ができ、治療に反応が低下している。

### 低蛋白食療法

2009 年には低蛋白食療法に関する重要な報告もなされている。

イタリアで 1999 年から 2004 年に行われた保存期腎不全の普通蛋白食(0.8 g/kg/day)と低蛋白食(0.55 g/kg/day)のランダム化比較研究のフォローアップ研究が発表された<sup>50)</sup>。423 名の CKD ステージ 4, 5 の患者を 2006 年まで同じ食事条件で経過観察し、栄養失調、透析導入、死亡および死亡と透析導入の複合エンドポイントで比較した。実際の蛋白質の摂取は低蛋白群で 0.73 g/kg/day、普通食群で 0.9 g/kg/day であり、指示した量よりは多かった。いずれのエンドポイントに到達した患者も両群間で差がなく、低蛋白食による死亡、透析導入のリスク軽減はできなかった。

糖尿病性腎症に対する低蛋白食に関するわが国からの報告も発表された<sup>51)</sup>。112 名の顕性蛋白尿を呈する 2 型糖尿病患者をランダムに低蛋白食(0.8 g/kg/day)と通常食(1.2 g/kg/day)に振り分け、eGFR の変化、Ccr の変化、SCr の 2 倍化をエンドポイントとして 5 年間観察されている。その結果、eGFR の変化、Ccr の変化、SCr 2 倍化には差がなかった。この研究でわかったことは、尿中尿素窒素排泄量

から計算すると、必ずしも低蛋白食は守れておらず、両群の摂取量には差がないことである。群をなくして全体で蛋白摂取量と腎機能低下速度を比較すると、蛋白摂取量と腎機能低下速度には相関がなかった。患者数が少ないため決定的なことは言えないが、ACEI、ARB、スタチンが処方され集約的治療を行っている糖尿病性腎症患者に対して、低蛋白食療法を行っても腎保護作用は大きくは期待できないと思われる。

### スタチンの腎保護作用

スタチンの尿蛋白減少効果、腎機能低下抑制についてはすでに報告がある。引き続き、2009 年にもスタチンの腎保護作用に関する大規模臨床試験のサブ解析が報告されている。心臓病の 4,444 名にプラセボ対照で simvastatin 20 mg を投与し比較した 4S のサブ解析<sup>52)</sup>では、解析可能な 3,842 名のうち 25 %以上 eGFR が低下した患者の割合は simvastatin 群で有意に少なかった。しかし、CKD の発症に関しては差がなかった。ベースラインでの CKD 患者 406 名について解析すると、25 %以上 eGFR が低下した者は simvastatin 群 2.5 %、プラセボ群 6.2 %で、スタチン投与で有意に腎機能低下の発症が抑制された。ALLIANCE のサブ解析では、2,442 名の慢性心臓病患者のうち、579 名が CKD 患者であり、atorvastatin は心血管イベントを 28 %抑制した<sup>53)</sup>。しかし、CKD 以外の患者では心血管イベントは有意に抑制されなかった。一方、腎機能は全体としては有意に改善したが、CKD 患者においては、改善傾向にはあるものの統計的なパワーがなく有意差はなかった。

AFCAPS/TexCAPS は、男性 5,608 名、閉経後女性 997 名の高 LDL 血症の患者に対して、lovastatin 20 mg の冠動脈イベント抑制効果を二重盲検ランダム化比較試験で検討したものである。このなかに 304 名の CKD 患者が含まれており、心血管、腎イベントについてサブ解析がなされている<sup>54)</sup>。CKD 患者のサブ解析において lovastatin は心血管イベントを 69 %抑制したが、腎機能低下には抑制傾向がみられるものの、有意差はなかった。CARDS は二重盲検ランダム化試験で CVD の既往のない糖尿病患者の心血管イベントを atorvastatin 10 mg が抑制するかどうかを検討したものである。CARDS の参加者の 34 %が GFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満であり、21.5 %がアルブミン尿は陽性であり、これら CKD 患者に対するサブ解析が報告されている。atorvastatin はアルブミン尿の発症を抑制できなかったが、CKD 患者の心血管イベントを有意に抑制し、腎機能低下の

進行も抑制した<sup>55)</sup>。plavastatin を使用した高脂血症患者 7,196 名の一次予防をみた MEGA のサブ解析も行われている<sup>56)</sup>。plavastatin は CKD 患者 2,978 名の CVD, 脳卒中, 死亡を抑制することが報告された。また, 腎機能も plavastatin 群で有意に改善している。

これらの研究からは, スタチンが腎機能を改善し, CVD も減少させることではほぼ一致しているが, すべて ad hoc 研究であり, 今後スタチンを使用し, 腎イベントを一次エンドポイントとした研究, あるいはスタチン間の比較研究が待たれる。

### 尿毒症性物質の除去, アシドーシスの改善

尿毒症性物質インドキシル硫酸などを吸着する吸着炭 AST-120 の腎機能に対する効果が報告された。SCr 5 mg/dL 以下の CKD ステージ 3~5 の患者に, ACEI または ARB 投与下に AST-120 を投与した CAP-KD の結果が報告されている。一次エンドポイントである SCr 2 倍化, SCr 6 mg/dL 以上の腎不全, 透析導入または死亡からなる複合エンドポイントでは差がなかったが, 二次エンドポイントである Ccr の低下は AST-120 で有意に抑制された<sup>57)</sup>。心血管イベント発症が, 血中インドキシル硫酸濃度と関連するという報告があり<sup>58)</sup>, AST-120 の心血管イベント抑制効果が期待できる可能性がある。AST-120 は動物実験では尿毒症性心肥大や FMD を改善するという報告があり, 今後, ヒトでの臨床試験が望まれる。

重炭酸ナトリウムを投与することによるアシドーシスの改善が腎保護作用や筋肉の保護につながるこれがこれまでに報告されている。すなわち腎炎患者への重曹投与により尿細管をアルカリ化し補体活性を抑制し, 尿細管間質障害を抑制できる可能性が報告されている<sup>59)</sup>。また, 重炭酸ナトリウム投与が筋肉の崩壊を抑制することも報告されている<sup>60)</sup>。GFR 15~30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 16~20 mEq/L の CKD 患者 134 名に対して, 重曹 2 g を投与することにより, 腎機能が維持され, 透析導入も有意に少なかったことが報告された<sup>61)</sup>。しかし, 臨床的には 2 g の重曹でアシドーシスが改善し, 腎不全の治療ができるかどうかには疑問が残る。

### ミネラル骨代謝異常 (mineral and bone disease : MBD)

この分野では相次ぐ新規薬剤や FGF23, Klotho, さらに

は vitamin D のハードアウトカムへの影響など, 重要な意味を持つ数多くの論文が量産され, 臨床分野だけに限ったにしてもこの分野の進歩と発展は著しい。そしてわが国からの報告も多く, おそらく腎臓の臨床研究分野のなかではわが国が最も貢献している分野であろう。日本人のエビデンスはこれからのわが国のガイドラインを考えるうえでも重要なので, この項ではできるだけ引用した。また, 2009 年は K/DIGO から「CKD-MBD ガイドライン」が出された<sup>62)</sup>。従来は国際的なガイドラインとしては K/DOQI ガイドラインがあったが, この新しいガイドラインはオビニオン色をできるだけ排したものであり, 最大公約数的なものとなっている。詳細に関しては原著を参照されたい。

#### 1. 骨折に関する報告

わが国の二次性副甲状腺機能亢進症ガイドラインは生命予後の観点から作成されたが, 骨のアウトカムが考慮されておらず, 骨折に関するデータが必要とされていた。2007 年度末にわが国で初めて透析学会の統計調査で既往骨折が調べられた。女性, 低栄養 (low BMI, low Cr, low Alb), 糖尿病などがリスクファクターで, 副甲状腺ホルモン (PTH) は全体の解析では有意な因子とはならなかった<sup>63)</sup>。しかし BMI 別にみると, 最も低い 4 分位 (lowest quartile) でのみ PTH と既往骨折との関連が U 字になったこともアメリカ腎臓学会で報告された<sup>64)</sup>。解析対象は 8 万名以上の血液透析患者であり, 骨折研究では世界最大の対象患者数である。

#### 2. FGF23, Klotho

FGF23 は主に骨細胞から分泌されるリン利尿ホルモンであり, 腎近位尿細管での 1-alpha hydroxylase 活性を低下させるホルモンである。ゆえに calcitriol の低下を招くことで二次性副甲状腺機能亢進症をもたらすと考えられている。最近わが国からも世界からも, 鉄の静脈注射で低リンになるのは, 実はこの FGF23 が上昇して尿中リン排泄が上昇するためであるということが報告された<sup>65,66)</sup>。

血清リン, カルシウムでマッチングした case control study で, FGF23 が透析導入患者の生命予後を予測することが Wolf らのグループによって示された<sup>67)</sup>。リンは一日一日変わる glucose のようなもので, FGF23 はリン負荷を全体的に示し, そして予後への影響が反映される HbA<sub>1c</sub> のようなものという概念の創出にもつながったと言えよう。この報告では vitamin D 投与患者は除かれており, 後に続くフランスのタッシンからの長時間透析 (5~8 時間) での報告でこの内容が拡張された<sup>68)</sup>。つまり, この FGF23 の生命予後予測能は vitamin D 投与患者を含めても成立し, 透

析導入患者だけに絞られたものではなかった。また、FGF23 高値は血管石灰化と関連があるため、それを一部介して生存率に影響を与えていることが示唆された。さらに保存期の患者で、FGF23 が LVMI と独立した相関関係があるということも報告され<sup>69)</sup>、おそらく、これらが生命予後との関連の根拠となるのかもしれない。しかしながらこの研究では、生命予後に関連がある血清 25-hydroxyvitamin D や貧血で補正していないなどの問題点も残る。さらには、腎機能が正常な一般住民でも全身の動脈硬化が血清 FGF23 と有意な正の関連があることも証明された<sup>70)</sup>。

もうひとつの FGF23 と生命予後との関連の根拠を説明する因子は、FGF23 と鏡像関係にある Klotho かもしれない。FGF23 のシグナルが細胞に伝わるには、FGF receptor とともに Klotho の存在は必須であり、酸化ストレスの軽減とも関連し、Klotho は寿命を延ばす遺伝子ともいわれている。腎機能の悪化とともに遠位尿管での Klotho の発現が下がることが、FGF23 上昇の原因ではないかと推定されている。実際、透析導入患者のコホート研究で、Klotho の低下と関連のある Klotho variant をもつ遺伝子型が生命予後悪化と関連があり、この遺伝子型の影響は、Klotho の発現上昇をもたらす vitamin D の投与を受けている患者では確認されなかった<sup>71)</sup>。

さて、もう一つの知見として、FGF23 は副甲状腺に直接働いて、PTH を抑制することが動物実験で報告され<sup>72)</sup>話題となった。副甲状腺には実際 FGF receptor と Klotho の発現の両方が確認されている。しかし、では腎不全では FGF23 が高いにもかかわらず、PTH が高いのはいったいなぜなのかという疑問点が依然残っていた。このことに答えるデータとして、Fukagawa らのグループが透析患者の摘出副甲状腺を用いて、FGF receptor と Klotho の発現が低下していることを見出した<sup>73)</sup>。また、この低下は結節性では過形成性よりも顕著にみられた。つまり、副甲状腺細胞における FGF 抵抗性こそが二次性副甲状腺機能亢進症の原因の可能性がある。

腎不全患者では活性をもたないフラグメントである 7-84PTH なども副甲状腺から分泌されているが、一方で、骨から分泌される FGF23 にはフラグメント化したものはないのであろうか。実際、ある酵素によって FGF23 は C 末端と N 末端の FGF23 に分解される。Shimada らは腹膜透析患者の血清を用いて、そのなかには全長の FGF23 しかなく、また、これが生物学的活性をもつことを報告した<sup>74)</sup>。よって、この報告により、PTH とは異なって、C 末端の FGF23 を計測するだけで全長の FGF23 を腎不全では問題

なく評価できることが証明され、いままでの C 末端を計測する ELISA キットで行われた文献<sup>67)</sup>をはじめとする腎臓領域の臨床研究が信用に足るものであることが証明されたとも言える。

### 3. Vitamin D (25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D)

わが国からも世界からも、観察研究では、vitamin D analogue の投与が良好な生命予後と関連があると透析患者で報告されてきた。DOPPS でも、いままでの研究と同じ補正方法を使うと、確かに vitamin D の生命予後に対する恩恵は統計学的に有意であった。しかし、vitamin D を多く使う施設ほど予後が良いのかという facility-based analysis (施設が instrumental variable) で解析すると有意ではなく、vitamin D の透析での恩恵は関連がないと報告された<sup>75)</sup>。この研究は、いままでの vitamin D の臨床研究に一石を投じると同時に、観察研究の統計学的手法に関しても一石を投じるものである。

では、保存期ではどうであろうか。血清の 25-hydroxyvitamin D (25D) レベルが高いほど血管石灰化の新規発症のリスクは低いと報告している<sup>76)</sup>。また、25D が高いほど透析導入と生命予後の複合エンドポイント到達が有意に低いという報告<sup>77)</sup>や、それが vitamin D の血管への影響では説明できないといった報告<sup>78)</sup>もなされた。一方で肝心の介入効果に関しては、calcitriol を投与されていた保存期の患者では生命予後が良く、透析導入と併せた複合アウトカムでも vitamin D 投与群が有意に患者の予後改善に有効であったと報告されている<sup>79)</sup>。同様のことが米国の退役軍人でも確認された<sup>80)</sup>。これらは観察研究ゆえに、詳細に解析してみると、vitamin D の投与開始前の PTH が、投与されていない患者の PTH よりも高かったことに起因している。そもそも保存期では、PTH が高い患者ほど腎機能の悪化が速く生命予後が悪いことは最新の研究<sup>81)</sup>でも確認されており、それらを勘案すると(それらの交絡因子を補正することで)、かえって vitamin D のアウトカムへの odds 比がより良くなることを示し、PTH の高い患者では vitamin D の効果が期待できると結論される。

腎臓に対する直接の効果では、メサングウム増殖抑制、podocyte 保護、尿管間質の保護など、vitamin D の腎保護作用は動物実験ではいままでも報告されていたが、臨床研究でも報告された。RCT ではない one-arm の報告であるものの、IgA 腎症で腎機能が良い患者においても vitamin D が尿蛋白を減らし、血清 TGF $\beta$  と尿蛋白の減少率に有意な相関がみられ、非常にインパクトが大きい研究と言えよ

う<sup>82)</sup>。さらに腎機能が悪い患者が対象でも同様な効果が paricalcitol で確認され、重要な点は、vitamin D による尿蛋白減少率は PTH 減少率とは独立して有効である点である。また vitamin D は炎症マーカーをも低下させた<sup>83)</sup>。

副甲状腺への影響としては、残腎機能が廃絶している、腎での 1 alpha hydroxylase 活性がないと考えられる透析患者に 25D を経口投与しても (alfacalcidol 減量にもかかわらず) PTH も骨型アルカフォスファターゼ (BAP) も有意に低下し、アルブミンが上昇したことが示された。この研究では alfacalcidol の投与を減らしているため、安価な 25D にかんがりの効果があり、医療経済的にも素晴らしい論文と言える<sup>84)</sup>。また、Taniguchi らの報告によると、PTH が比較的高くない段階で calcitriol の経口と経静脈の投与を比較すると、PTH の低下率には差がなかったが、静脈投与のほうが副甲状腺の腫大を抑制できた。副甲状腺エコーは欧州とわが国でしか調べないので、貴重な論文と言えるであろう<sup>85)</sup>。

骨塩量 (BMD) に関しては、CKD ステージ 3 以上では血清 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25D) ではなく、25D が 1-84PTH、BMD の決定因子であることが示され、局所の 1 alpha hydroxylase の重要性を示唆していると考察されている<sup>86)</sup>。また、OVIDS-CKD (Osaka Vitamin D study in CKD) という大阪の拠点病院で行われた観察研究で、保存期糖尿病では血清リン (P) とカルシウム (Ca) が有意に高いということが初めて示され、リンが高いにもかかわらず FGF23 が同じレベルであったことより、相対的に糖毒性などによって骨細胞機能が落ちることで適切に FGF23 が分泌できないため血清リンが高いのでは、と考察されている。糖尿病では血清 25D、1,25D も低く、これらは血管の機能的変化を、そして Ca・P 積の上昇は血管の器質的変化をもたらしていることが窺われる<sup>87)</sup>。

#### 4. 血管石灰化

血管石灰化に関しては前述したが、骨、カルシウム、リン代謝以外の影響もわが国から報告された。保存期の患者では、血管石灰化と非対称性ジメチルアルギニン (ADMA)、インスリン抵抗性と関連があったという報告<sup>88)</sup>があり、これらの因子の重要性も看過できない。

#### 5. 骨代謝マーカー

維持透析患者で、血清の ALP が生命予後や入院のリスクを予測できるという報告がなされた<sup>89,90)</sup>。興味深いことに感染なども関連があり、心血管イベントだけとの関係ではない。CKD-MBD でのパラメーターとして PTH ばかりが優先されていた現状に風穴をあけた論文であろう。臨床

現場では PTH が低くても ALP が高い患者はしばしば見受けられる。おそらく閉経後の女性のように、PTH に対する骨反応性が良い患者であることが推察される。ALP は計測費用も安く、日常臨床では PTH より頻回に計測できるので、非常に意味のある報告である。一方で高い ALP が透析患者の血管石灰化と関連するという報告<sup>91)</sup>もあり、おそらくは因果関係の一つであろう。機序としては、ALP が内因性の血管石灰化阻害因子であるピロリン酸を分解することが考えられる。ほかにも保存期の CVD 死を骨型アルカリフォスファターゼ BAP と骨吸収マーカーの TRAP が予測したという論文<sup>92)</sup>も出されたが、BAP と TRAP でアウトカムに与える影響が逆であること、エントリー基準が非常に恣意的であり、判断に困る報告である。

では、骨塩量に対する代謝マーカーの予測能はどうだろうか。保存期ではわが国で新しく骨吸収マーカーとして保険収載された TRAP5b が腎機能に影響を受けず、皮質骨の骨塩量の経年的変化を予測することが報告された<sup>93)</sup>。また、透析患者では TRAP5b が血清 NTX とともに中手骨の %YAM を予測することも報告された<sup>94)</sup>。副甲状腺摘除術後、NTX とともに TRAP5b は数日で低下する。国際的にはまだまだ代謝マーカーの位置づけは低いものの、これらの研究は CKD 患者においてもその特徴が明らかになれば、代謝マーカーを使う余地があることを示唆している。

## 6. 薬剤

### 1) シナカルセト塩酸塩

Vitamin D と同様に、シナカルセトを追加することで副甲状腺が小さくなることが報告された<sup>95)</sup>。ただし、シナカルセトの導入で vitamin D の増量も可能となり、さらにはシナカルセトが副甲状腺でのビタミン D 受容体 (VDR) も upregulate することがヒトの組織でも確認されているので、併用投与された vitamin D 自体の影響は否定できない。いずれにせよシナカルセト導入がそれを可能ならしめたのは事実である。

保存期での二重盲検ランダム化比較試験も報告された<sup>96)</sup>。シナカルセトの投与は、リン利尿ホルモンの PTH が低下することで血清リンが上昇し、また低カルシウム血症が悪化することが再確認された。そもそも保存期では適応はなく、製薬会社も保存期での開発を断念しており、非常に高価な薬剤であることも考え併せると、保存期での使用は現実的でないという印籠を与えた研究とも言えよう。

移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症は高カルシウム、低リン血症の原因であるが、シナカルセトで PTH の低下とともに両者が改善することが報告された<sup>97)</sup>。そして、低リン

血症の改善は FGF23 の低下よりも PTH の低下と有意な関連があったことから、移植後低リン血症は FGF23 の寄与よりも PTH の寄与のほうが大きいことが考察されている。移植後に関しても適応はないが、高カルシウム、低リン血症であるために、保存期よりは病態に即した状態であると考えられる。

## 2) リン吸着薬(炭酸ランタン, セベラマーなど)

高リン血症が透析患者の悪い生命予後と関連があることは知られているが、リン吸着薬による介入が透析患者の予後を改善するかどうかは不明であった。Propensity score を用いた解析でこれが証明された事実<sup>98)</sup>は大きい。今後同様な手法で保存期での生命予後との関連が早晩に明らかにされることであろう。その意味で今後は保存期に脚光が当たることが予想される。

炭酸ランタンは、長期の安全性は不明にかかわらず、わが国での販売実績は薬価ベースで塩酸セベラマーを抜いた。チュアブル製剤で compliance がセベラマーより良いこと、単品の薬価が高いことにも起因しているようだが、リン吸着薬の必要性、すなわち、その市場の大きさを感じさせる。わが国では現在、炭酸ランタンは保存期の適応はない。保存期での PTH が高い患者での vitamin D 使用がエビデンスから求められようとも、結局、血清リンの管理ができなければ、vitamin D の投与はできない。より安全な保存期で使用できるリン吸着薬の登場が望まれる。

炭酸ランタンに関しては日本人での多施設の RCT が 2 件ある<sup>99,100)</sup>。主な副作用が投与量依存性であり、消化器系であることも報告された。また投与量に関して指針を与える論文である。この薬剤による PTH の低下はリンの低下と相関があったというところは興味深い。おそらく血清カルシウム値に影響を与えないため、血清リン値の影響だけが出たと考えられる。Open-label ではあるものの、骨生検のランダム化比較試験も米国より報告された<sup>101)</sup>。カルシウム負荷が減ることで炭酸ランタン投与により骨回転が上昇し、2 年後には骨量も有意に上昇したと報告されている。ただし、骨中のランタン量とは関連ないとのことだが、骨軟化症も若干例報告されている。

現在米国では、塩酸セベラマーは炭酸セベラマーに変更されつつある。それは、前者はアシドーシスを悪化させ、後者は改善するためである。LDL 低下作用は両者ともにある。Ketteler らは、保存期で炭酸セベラマーのリン吸着効果とアシドーシスの改善効果を確認した<sup>102)</sup>。

血清リン値が正常の保存期患者におけるリン介入は注目されている。それは、おそらくは血清リン値よりも PTH や

FGF23 に反映されるリンの負荷自体が CVD イベントに悪いと考えられているからである。実際、ランダム化比較試験も報告された<sup>103)</sup>。この研究では calcium acetate も塩酸セベラマーも尿中リンと PTH を低下させた。しかし FGF23 を低下させたのは塩酸セベラマーだけであったという論文であり、今後の保存期リン吸着薬の臨床研究の先行きを予測させる研究である。現在ランタンで同様の試験が行われている。

## 3) 塩酸ラロキシフェン(SERM)

MORE の post hoc 研究が CKD で報告された<sup>104)</sup>。7,316 名に 3 年投薬した際の骨塩量と骨折リスクを腎機能の層別に観察し、プラセボ群では腎機能が低下しているほど、大腿骨頸部の骨塩量は低下したが、実薬群では腎機能が悪いほど同部位の骨塩量は上昇した。椎体の骨塩量に関しては、腎機能にかかわらず同程度に上昇した。非椎体骨折のリスクは下がらなかったが、腎機能にかかわらず、椎体骨折のリスクは低下した。わが国の添付文書では、血中濃度が上昇しやすい観点から腎機能低下患者では慎重投与となっている。また、ネフローゼ症候群など静脈血栓症のリスクのある患者では投与しないほうがよい。この研究でも Ccr<30 mL/min の患者は少なかった。

## 文 献

1. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド. 東京:東京医学社, 2009.
2. 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 2009. 東京:東京医学社, 2009.
3. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992.
4. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konda T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 621-630.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
6. Glassock RJ. Estimated glomerular filtration rate: time for a performance review? *Kidney Int* 2009; 75: 1001-1003.
7. O'Hare AM, Kaufman JS, Covinsky KE, Landefeld CS, McFarland LV, Larson EB. Current guidelines for using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II -

- receptor antagonists in chronic kidney disease : is the evidence base relevant to older adults? *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 717-724.
8. van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 852-862.
  9. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 436-443.
  10. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1069-1077.
  11. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J ; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1813-1821.
  12. Khatri M, Nickolas T, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Wright CB. CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2427-2432.
  13. Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, Craig JC. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1341-1350.
  14. Bruggess E, Muirhead N, de Corte PR, Chiu A, Pichette V, Tobe S. Supermaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 893-890.
  15. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al (The ONTARGET Investigators). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-1559.
  16. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 (9638) : 547-553.
  17. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Böhm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009 ; 27 : 1360-1369.
  18. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Probstfield JL, Avezum A, Cardona-Munoz E, Dagenais GR, Diaz R, Fodor G, Maillon JM, Rydén L, Yu CM, Teo KK, Yusuf S. Effect of telmisartan on renal outcomes : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 1-10.
  19. Mann JFE, Tobe S, Teo KK, Yusuf S. Is therapy of people with chronic kidney disease ONTARGET? *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 42-44.
  20. Anand IS, Bishu K, Rector TS, Ishani A, Kuskowski MA, Cohn JN. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 2009 ; 120 : 1577-1584.
  21. The ESCAPE trial group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1639-1650.
  22. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, Linseman JV, Wiens BL, Warren MS, Lindholm LH. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 (9699) : 1423-1431.
  23. Dhaun N, Macintyre IM, Melville V, Lilitkarntakul P, Johnston NR, Goddard J, Webb DJ. Effects of endothelin receptor antagonism relate to the degree of renin-angiotensin system blockade in chronic proteinuric kidney disease. *Hypertension* 2009 ; 54 : e19-20.
  24. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M. Prevention of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes : the Japanese Diabetes Clinical Data Management study (JDDM 15). *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1212-1219.
  25. ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545-2559.
  26. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560-2572.
  27. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 129-139.
  28. 泉 和生, 加藤昌之, 野田光彦. わが国におけるメガスタデーへの期待 日内会誌 2009 ; 98 : 824-833.
  29. ADVANCE collaborating group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 829-840.
  30. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 883-892.
  31. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JEF, et al. Meta-analysis : Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 30-48.
  32. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N*

- Engl J Med 2009 ; 361 : 40-51.
33. Bilous R, Chaturvedi N, Sjölie K, Fuller J, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 11-20.
  34. Ritz E, Viberti GC, Ruilope LM, Rabelink AJ, Izzo JL Jr, Katayama S, Ito S, Mimran A, Menne J, Rump LC, Januszewicz A, Haller H. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes : the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia* 2009. [Epub ahead of print]
  35. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 364-369.
  36. Imai E, Ito S, Haneda M, Chan JC, Makino H. Olmesartan reducing incidence of endstage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT) : rationale and study design. *Hypertens Res* 2006 ; 29 : 703-709.
  37. Parving HH, Persson F, Lewis J, Lewis EJ, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-2446.
  38. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008 ; 117 : 3199-3205.
  39. Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S, Jürgens C, Bruck H, Ritz E, Philipp T, Mitchell A. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 655-664.
  40. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085-2098.
  41. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2071-2084.
  42. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto Rv. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2019-2032.
  43. Hirakata H, Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Inaguma D, Fukuhara S, Morita S, Hiroe M, Hada Y, Suzuki M, Akaishi M, Aonuma K, Akizawa T. Maintaining high hemoglobin levels improved the left ventricular mass index and quality of life scores in pre-dialysis Japanese chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol* 2009[Epub ahead of print]
  44. Cianciaruso B, Ravani P, Barrett BJ, Levin A. Italian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008 ; 21 : 861-870.
  45. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients : a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 755-762.
  46. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 1104-1112.
  47. Boudville NC, Djurdjev O, Macdougall IC, de Francisco AL, Deray G, Besarab A, Stevens PE, Walker RG, Ureña P, Iñigo P, Minutolo R, Haviv YS, Yeates K, Agüera ML, MacRae JM, Levin A. Hemoglobin variability in nondialysis chronic kidney disease : examining the association with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1176-1182.
  48. Minutolo R, Chiodini P, Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Avino D, Mascia S, Laurino S, Bertino V, Conte G, De Nicola L. Epoetin therapy and hemoglobin level variability in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 552-559.
  49. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege AM, Froissart M, Eckardt KU. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1848-1855.
  50. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, Pisani A, Sabbatini M, Ravani P. Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD : follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1052-1061.
  51. Koya D, Haneda M, Inomata S, Suzuki Y, Suzuki D, Makino H, Shikata K, Murakami Y, Tomino Y, Yamada K, Araki SI, Kashiwagi A, Kikkawa R. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy : a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2037-2045.
  52. Huskey J, Lindenfeld J, Cook T, Targher G, Kendrick J, Kjekshus J, Pedersen T, Chonchol M. Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease : findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis* 2009 ; 205 : 202-206.
  53. Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ, Fayyad RS, Zuckerman A, Reed DP. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 741-750.
  54. Kendrick J, Shlipak MG, Targher G, Cook T, Lindenfeld J, Chonchol M. Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function loss : A Post Hoc Analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Kidney Dis* 2009 [Epub

- ahead of print]
55. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Charlton-Menys V, DeMicco DA, Fuller JH. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes : an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 810-819.
  56. Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, Yoshida T, Hirao K, Uchida Y, MEGA Study Group. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009 ; 206 : 512-517.
  57. Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD : a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 459-467.
  58. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1551-1558.
  59. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2075-2084.
  60. Löfberg E, Gutierrez A, Anderstam B, Wernerman J, Bergström J, Price SR, Mitch WE, Alvestrand A. Effect of bicarbonate on muscle protein in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 419-429.
  61. Morita Y, Ikeguchi H, Nakamura J, Hotta N, Yuzawa Y, Matsuo S. Complement activation products in the urine from proteinuric patients. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 700-707.
  62. 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* 2009 ; 113(Suppl) : S1-13.
  63. Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, Hamano T, Yamagata K, Watanabe Y, Itami N, Ogata S, Kimata N, Shinoda T, Syouji T, Suzuki K, Taniguchi M, Tsuchida K, Nakamoto H, Nishi S, Nishi H, Hashimoto S, Hasegawa T, Hanafusa N, Fujii N, Marubayashi S, Morita O, Wakai K, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2007). *Ther Apher Dial* 2009 ; 13 : 457-504.
  64. Hamano T, Nakai S, Shigematsu T, Tsubakihara Y. Only in those with low body mass index, the association of intact parathyroid hormone and relative risk for prevalent hip fracture was U-shaped, the results of Japanese dialysis registry. Patient Registration Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 5 A.
  65. Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, Okamoto T, Suzuki H, Ito N, Fukumoto S, Sugimoto T, Fujita T. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide : another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2009 ; 45 : 814-816.
  66. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose : a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 2332-2337.
  67. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 584-592.
  68. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2792-2796.
  69. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009 ; 119 : 2545-2552.
  70. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlström H, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3125-3131.
  71. Friedman DJ, Afkarian M, Tamez H, Bhan I, Isakova T, Wolf M, Ankers E, Ye J, Tonelli M, Zoccali C, Kuro-o M, Moe O, Karumanchi SA, Thadhani R. Klotho variants and chronic hemodialysis mortality. *J Bone Miner Res* 2009 ; 24 : 1847-1855.
  72. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Manly T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 4003-4008.
  73. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, Tominaga Y, Otsuki N, Nibu KI, Nakagawa K, Tsugawa N, Okano T, Kitazawa R, Fukagawa M. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2009 [Epub ahead of print]
  74. Shimada T, Urakawa I, Isakova T, Yamazaki Y, Epstein M, Wesseling-Perry K, Wolf M, Salusky IB, Jüppner H. Circulating fibroblast growth factor 23 in patients with end-stage renal disease treated by peritoneal dialysis is intact and biologically active. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 [Epub ahead of print]
  75. Tentori F, Albert JM, Young EW, Blayney MJ, Robinson BM, Pisoni RL, Akiba T, Greenwood RN, Kimata N, Levin NW, Piera LM, Saran R, Wolfe RA, Port FK. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is ques-

- tioned : findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 963-972.
76. de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, Michos ED, Sarnak MJ, Siscovick DS. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1805-1812.
  77. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F, Zoccali C. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 88-95.
  78. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, Fournier A, Massy ZA. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1128-1135.
  79. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 397-403.
  80. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-1619.
  81. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 661-671.
  82. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy : an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 724-731.
  83. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, Light RP, Agarwal R. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease : a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008 ; 52 : 249-255.
  84. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients : effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3670-3676.
  85. Taniguchi M, Tokumoto M, Tsuruya K, Hirakata H, Iida M. Intravenous calcitriol therapy in an early stage prevents parathyroid gland growth. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3662-3669.
  86. Tomida K, Hamano T, Mikami S, Fujii N, Okada N, Matsui I, Nagasawa Y, Moriyama T, Ito T, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients. *Bone* 2009 ; 44 : 678-683.
  87. Tanaka H, Hamano T, Fujii N, Tomida K, Matsui I, Mikami S, Nagasawa Y, Ito T, Moriyama T, Horio M, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients. *Bone* 2009 ; 45 : 949-955.
  88. Kobayashi S, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Hidekazu M, Ohtake T. Coronary artery calcification, ADMA, and insulin resistance in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1289-1295.
  89. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, Van Wyck D, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2193-2203.
  90. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Piera L, Saito A, Akiba T, Keen ML, Young EW, Port FK. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 655-663.
  91. Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, Ahmadi N, Luna A, Luna C, Rambod M, Nissenson AR, Budoff MJ, Kalantar-Zadeh K. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1106-1114.
  92. Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR, Obermayer-Pietsch B, Wirnsberger G, Holzer H, Dobnig H, Malluche HH. Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23 : 1850-1858.
  93. Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Kumeda Y, Imanishi Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2008 ; 82 : 278-287.
  94. Hamano T, Tomida K, Mikami S, Matsui I, Fujii N, Imai E, Rakugi H, Isaka Y. Usefulness of bone resorption markers in hemodialysis patients. *Bone* 2009 ; 45(Suppl 1) : S19-25.
  95. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 982-989.
  96. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco AL, Jolly S, Kaplan M, Roger SD, Sarkar S, Albizem MB, Mix TC, Kubo Y, Block GA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 197-207.
  97. Serra AL, Wuhmann C, Wüthrich RP. Phosphatemic effect of cinacalcet in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 1151-1157.
  98. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 388-396.
  99. Shigematsu T ; Lanthanum Carbonate Group. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study

- between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol* 2008 ; 70 : 404-410.
100. Shigematsu T ; Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 : 55-61.
101. Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, Wang GH, Mawad H, Confer S, Smith M, Pratt RD, Monier-Faugere MC ; SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol* 2008 ; 70 : 284-295.
102. Ketteler M, Rix M, Fan S, Pritchard N, Oestergaard O, Chasan-Taber S, Heaton J, Duggal A, Kalra PA. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1125-1130.
103. Oliveira RB, Cancela AL, Graciolli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Jorgetti V, Canziani ME, Moysés RM. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients : A new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009[Epub ahead of print]
104. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE ; MORE Investigators. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1430-1438.