

特集 : CKD-MBD

# 骨折リスクとしてのCKD

Chronic kidney disease as a fracture risk

矢野 彰三\*<sup>1</sup> 杉本 利嗣\*<sup>2</sup>

Shozo YANO and Toshitsugu SUGIMOTO

## 要 旨

末期腎不全において骨折頻度が高いことは周知のことだが、近年の疫学研究から慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の比較的早期の段階から骨折リスクが高まること明らかになり、腎機能低下は年齢や骨密度と独立した骨折リスクであるという認識が求められている。CKDと骨粗鬆症は多数のリスクを共有しており、CKDの進展に伴い骨量減少のみならず、骨質の劣化を介して骨強度が低下することにより骨折リスクが増大するものと考えられる。骨折の発症は生命予後の悪化と深く関連していることから、CKDおよび骨粗鬆症のリスクに対して早期から対策をとり治療することにより、骨折リスクの低減と生命予後の改善が得られることが期待される。

## はじめに

骨粗鬆症とは、全身的に骨折リスクが増大した状態を示し、CKDと同様に加齢とともに増加する疾患である。そのため、CKDと骨粗鬆症は併存しやすく、実際、高率に合併している。米国で行われたNHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988~1994)によると、骨粗鬆症女性における腎機能はCockcroft-Gault法(CG法)による $CCr \leq 60$  mL/minが85%(95%CI : 79~91%)、 $CCr < 35$  mL/minが24%(95%CI : 19~29%)を占めていた<sup>1)</sup>。また、骨粗鬆症治療中の患者において、 $CCr \leq 60$  mL/minが、椎体、大腿骨、橈骨、いずれの部位においても新規骨折発症の独立したリスクとなることが報告された<sup>2)</sup>。

骨粗鬆症は高齢女性に多く、低骨量、既存骨折、骨折家

族歴、低体重に加え、飲酒・喫煙、運動などの生活習慣とこれを基盤に発症してくる生活習慣病が骨折リスクに影響する<sup>3,4)</sup>。最近の研究から、ステロイド性骨粗鬆症や糖尿病患者における骨折リスクの判定には、骨粗鬆症診療のゴールドスタンダードであるDual-energy X-ray absorptiometry (DXA)法による骨密度測定の有用性が低いことが明らかになり<sup>5~8)</sup>、これらの患者における骨折リスクの増大には、骨量に依存しない骨脆弱性や易転倒性の関与が示唆されている。このような背景から、腎機能低下・CKDと骨折・骨脆弱性との関連についても近年注目されている<sup>9)</sup>。最近では、骨折リスクの上昇は比較的早期CKDから認められることが明らかとなり、日本人の検討でも、早期CKDが形態的椎体骨折の独立したリスク因子であることが示された<sup>10)</sup>。そこで本稿では、早期CKDと骨折、骨脆弱性との関係ならびに発症機序について概説する。

## 早期CKDにおける大腿骨近位部骨折リスクの増大

Nickolasらは、NHANES IIIのデータの横断的解析からCKDと大腿骨近位部骨折の既往との独立した関連性を示した<sup>11)</sup>。この報告によると、米国の健康栄養調査NHANES IIIの参加者6,270人において、MDRD法によるeGFRが15~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>のCKD群では、大腿骨近位部骨折の既往を有する割合が5.2%に上り、eGFR>60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>の群の2.0%に比して有意に高値を示した。eGFR>100 mL/min/1.73m<sup>2</sup>の群を対照とした場合、eGFRが15~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>のCKD群の骨折のオッズ比(Odds ratio : OR)は2.12(95%CI : 1.18~3.80)であった。ただし、CKD群は非CKD群に比し有意に高齢で、女性が多く、体重が軽く、身体活動が低く、骨粗鬆症および糖尿病を有する割

\*1 島根大学医学部臨床検査医科学講座 \*2 同 内科学講座内科学第一

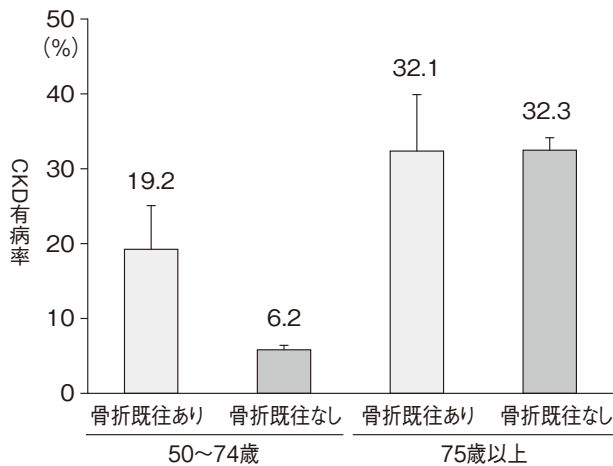


図1 年齢、大腿骨近位部骨折の既往とCKD有病率  
NHANES IIIの参加者におけるCKD(MDRD法によるeGFR: 15~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)有病率を、年齢(50~74歳および75歳以上)、大腿骨近位部骨折既往の有無により層別化。エラーバーは標準偏差 (文献11より引用, 改変)

合が高く、大腿骨頸部骨密度が低く、人種の割合も不均等だった。大腿骨近位部骨折既往に対するCKD(eGFR $\leq$ 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)の影響について多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、年齢、性別、体重、人種、骨密度、母親の大腿骨近位部骨折の有無、さらにpropensity score(この場合、eGFR以外の項目から算出されたCKDの傾向スコア)で補正しても、骨粗鬆症(OR=2.52, 95%CI: 1.08~5.91)、低活動性(OR=2.10, 95%CI: 1.03~4.27)、そしてCKD(OR=2.32, 95%CI: 1.13~4.74)は独立したリスクであった。食事のカルシウム(Ca)摂取量、血中25(OH)DやCa、リン、アルカリホスファターゼ(ALP)レベルと骨折既往との関連は認めなかった。骨折既往を有する群と有さない群との比較では、75歳以上でのCKD有病率はそれぞれ32.1%、32.3%であったのに対し、75歳未満に限ると19.2%、6.2%と、骨折既往者のCKD有病率は約3倍であった(図1)。以上から、CKD(eGFR: 15~60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)は、年齢、性別、体重、人種、骨密度、食事Ca摂取量、血中25(OH)D、その他CKDの原因となる要因と独立して大腿骨近位部骨折の発症リスクとなること、さらに特に75歳未満で強い影響を与えていることが示された。

また、Ensrudらは65歳以上の女性9,704人における前向き検討により、eGFR別に骨折リスクを解析した<sup>12)</sup>。約6年間の骨折を解析したところ、CG法によるCCr<45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、45~59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>では60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の群に比して大腿骨近位部骨折リスクのハザード比がそれぞれ2.32(95%CI: 1.15~4.68)、1.57(95%CI: 0.89~2.76)

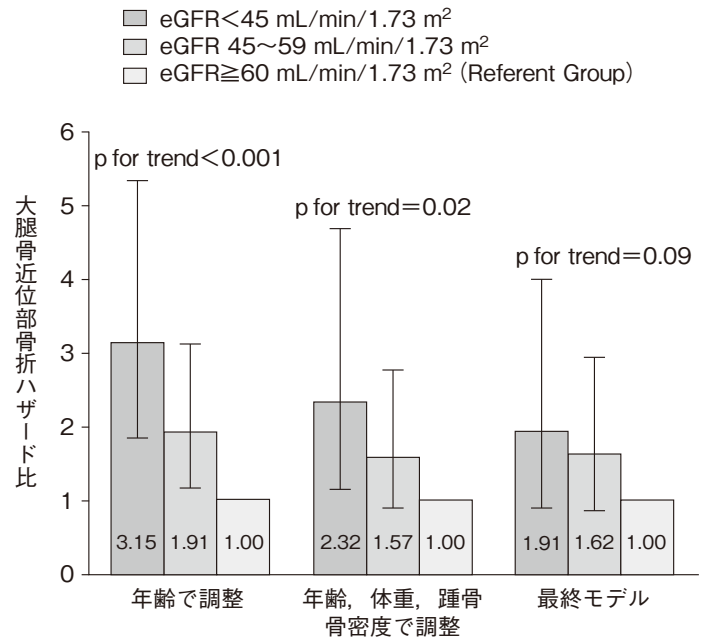


図2 CKD患者における大腿骨近位部骨折リスクの増大  
観察開始時の採血にてCockcroft-Gault法と体表面積補正によりeGFRを算出し、eGFR<45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、45~59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、 $\geq$ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の3群間で骨折リスクを比較した(左:年齢のみで調整、中:年齢、体重、踵骨骨密度で調整、右:さらに健康状態、喫煙、歩行運動、椅子からの立ち上がり、転倒、糖尿病、50歳以降の骨折既往を加えて調整)。エラーバーは標準偏差 (文献12より引用, 改変)

であった(図2)。このことから、腎機能の低下は年齢、体重、SPA(single photon absorptiometry)法により測定した踵骨骨密度と独立した大腿骨近位部の骨折リスクと考えられた。しかしながら、さらに調整因子として、健康状態、喫煙、歩行運動、糖尿病、50歳以降の骨折既往を加えると統計的有意差が消失したことから、腎機能低下とこれらの因子との密接な関連を意味している。また、MDRD法によるeGFRでの検討によれば、同様の傾向は認められたものの、統計的有意差は得られなかった。CG法は腎機能を過少評価することがある一方、MDRD法は腎機能を過大評価することから、腎機能の評価方法によって異なる結論が導かれる可能性があることが示された。腎機能算出式のなかにはすでに年齢、性別の項目があることや、クレアチニン血中濃度は筋量とも関連することから、調整因子による補正が過剰(または不足)となる可能性も考えられる。さらに、骨折部位を検討したところ、大腿骨の頸部ではなく転子部の骨折リスクが上昇していた。すなわち、CKD患者に生じる大腿骨近位部骨折には身体的脆弱性(frailty)が強く関与しているものと推察された<sup>13)</sup>。

近年、CKD患者、特に透析患者における筋萎縮、サルコペニアが注目され、CKD早期からのProtein-energy wasting (PEW)に対する対策の必要性も指摘されている。PEWによる身体的脆弱性がサルコペニア、易転倒性、骨折に結びつくことは容易に想定される。そこで、Friedらは4,699人の前向き観察研究において、シスタチンCと大腿骨近位部骨折リスクとの関連について検討した<sup>14)</sup>。4分位の最高位またはMDRD法でeGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>を示す女性では多因子で調整後も骨折リスクの上昇を認め、男性でも女性と同様の傾向が認められた。筋肉の減少が認められる高齢者での腎機能評価にはクレアチニンを使ったeGFRよりもシスタチンCが有用とされているが、シスタチンCを用いた検討でも早期CKDと大腿骨近位部骨折リスクとの関連が示されたわけである。

### 早期CKDにおける椎体骨折リスクの増大

椎体骨折に関しての大規模な報告は少なく、大腿骨に比し顕著なリスクではないと考えられていた。しかし、われわれは椎体においても腎機能低下が独立した骨折リスクとなる可能性を示した<sup>10)</sup>。日本人の閉経後骨粗鬆症女性659人(平均年齢64.5歳)を対象に、CG法によるCCrとMDRD法によるeGFRを算出し、DXA法により骨密度測定とX線による第4胸椎から第4腰椎までの13椎体における椎体高の計測により形態的椎体骨折の判定を行い、横断的な解析を行った。その結果、骨密度は腎機能の低下に伴い減少していた。既存椎体骨折率はeGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で45.3%と、eGFR≥90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>(23.8%)、eGFR 60~89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>(25.3%)に比して有意に高く、eGFR 60~89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の427人に限定した検討では、eGFRと大腿骨頸部および橈骨骨密度との有意な正相関が認められた。また、CCr 60~89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の309人に限定した検討でも、CCrと全部位でのBMDとの有意な正相関が認められ、椎体骨折を有する群では、有さない群よりもCCrが有意に低値を示した。さらに、既存椎体骨折に対する多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、閉経後年数、喫煙、飲酒、腰椎骨密度で調整後もCCrが骨折リスクとして選択された(OR=0.359, 95%CI:0.168~0.765, p=0.01)。この結果は、eGFR<90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の時点ですでに骨密度の減少が始まっていること、腎機能の低下に伴い骨密度が減少し、椎体骨折リスクが上昇することを示唆している。

前述のEnsrudらによる前向きのケース・コントロールス

タディでは、CG法によるCCr<45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、45~59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>では≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の群に比して、年齢、体重、踵骨骨密度で調整後の新規椎体骨折リスクのハザード比がそれぞれ1.33(95%CI:0.63~2.80)、1.08(95%CI:0.61~1.92)であった<sup>12)</sup>。本検討はX線による形態的椎体骨折をいずれかの椎体高の20%以上(または少なくとも4 mm)の減少と定義しており、観察期間は平均3.7年である。MDRD法によるeGFRでの検討でも、同様に統計的有意差は認められなかったが、新規椎体骨折150人の登録時の平均年齢73.1歳と比較的高齢の集団であることが、腎機能と骨折との関連を検討するうえで不利な条件となった可能性はある。また、本検討では22%の女性で2回目のX線撮影ができていない。このなかには寝たきりや死亡といった理由が存在するため、前向き検討の結果の解釈にはこれらのバイアスを考慮する必要がある。

### CKD進行に伴う骨折リスクの増大

末期腎不全における骨折リスクの上昇は、一般住民に対して約4倍から17.4倍にも及ぶと報告されている<sup>15,16)</sup>。この高リスクは、腎移植後3年以内はさらに高まっているという観察結果もある<sup>17)</sup>。透析患者における骨折発症の平均年齢は女性61.4歳、男性64.4歳で、一般人口の74歳、80歳と比較していずれも若く、透析患者は若年で骨折しやすいと考えられる<sup>16)</sup>。60歳、70歳の透析患者の大腿骨近位部骨折の発症率は、健常人ならば男女ともそれぞれ75歳、85歳に相当しているとされる<sup>18)</sup>。また、わが国の透析患者における大腿骨近位部骨折発症率は一般人口の約5倍と報告され、健常人と同様に西日本で比較的高いことが示されている<sup>19,20)</sup>。12,782人が参加した多施設前向き研究(DOPPS II)の結果、12カ国全体の大腿骨近位部骨折発症率は1,000人/年当たり8.9例に対し、わが国のみ骨折発症率は4.9例と諸外国よりも低く、腎不全においても健常人と同様に骨折の背景要因が関与していることが明らかとなった<sup>21)</sup>。

これまでの報告から、骨折リスク増大の程度は腎機能障害の程度に依存していると思われる。われわれは地域住民を対象にした健診の追跡調査を基に、骨折リスク評価ツールFRAX<sup>®</sup>(<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>)によって算出した骨折確率と腎機能との関連につき、1,935人(女性1,123、男性812)で横断的に検討した<sup>22)</sup>。日本人の3項目式( $194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287}$ 、女性は $\times 0.739$ )によりeGFRを算出したところ、年齢68.9±7.3歳、eGFR 74.6±14.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で、CKDステージG2が男女とも最多(女性73.5%、男



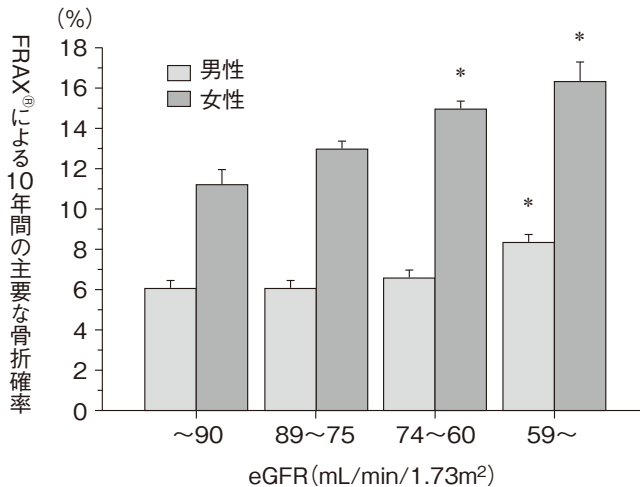


図3 腎機能とFRAX®により算出された10年以内の主要な脆弱性骨折発症率との関係

地域住民 1,935 人(女性 1,123 人, 男性 812 人)において, 骨折リスク評価ツール FRAX® によって算出した 10 年以内の主要部位の骨折確率と腎機能(日本人の 3 項目式より求めた eGFR)との関連を示す。

\* ;  $p < 0.001$  (vs eGFR  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), Post-hoc test (Fisher's PLSD)により検定 (文献 22 より引用, 改変)

性 70.9 %)を占めた。主要な部位(椎体, 大腿骨近位部, 前腕遠位端部, 上腕)で 10 年間に骨粗鬆症性骨折が生じる確率は, 平均で男性 6.8 %, 女性 14.0 % で, eGFR の低下に伴い骨折リスクの上昇が認められた(図 3)。大腿骨近位部では男性 2.1 %, 女性 4.6 % で, 同様に腎機能低下とともに骨折リスクが増大していた。男性は eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満で, 女性は eGFR 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満で有意な骨折リスクの増大が示された。

### CKD における骨量減少と骨構造の変化

低骨密度は骨折リスクであり, 早期 CKD 患者においても同様である。近年の縦断研究から, 腎機能低下は年齢, 体格などと独立して骨密度減少と関連することが明らかになっている<sup>23~25</sup>)。DXA 法による面積骨密度は骨粗鬆症の診断基準として用いられてきたが, 面積骨密度は体格に依存すること, 皮質骨と海綿骨を区別できないこと, 血管石灰化を測りこむことなどの短所がある。しかしこれらの問題は, 体積骨密度を測定できる高解像 CT (high resolution peripheral quantitative computed tomography : HR-pQCT) の開発により解決されつつある。Bacchetta らは, 50 歳以上のステージ 2~4 の CKD 患者 70 例において HR-pQCT を施行し, 脛骨および橈骨の体積骨密度を測定した<sup>26</sup>)。健常対照

と比較したところ, CKD 男性では有意な海綿骨密度の低下, 骨梁数の減少, 骨梁間距離の増大を認め, 皮質骨幅の有意な減少を認めた。また, Nickolas らによる縦断的観察では, 海綿骨指標の変化は認めなかったものの, 橈骨, 脛骨いずれも皮質骨密度の有意な減少と皮質多孔性(cortical porosity)の顕著な増大が認められた<sup>27</sup>)。また, 腎機能低下の進行は皮質骨密度の減少および多孔性の増大と関連していた。このことは, 透析患者における皮質骨密度の有用性を支持する報告と合致した所見と言えるだろう<sup>28,29</sup>)。以上から, 骨ミネラルや微細構造の変化は CKD 早期から生じている可能性がある。

では, 実際の骨組織はどうであろうか。50 例の CKD 患者において, テトラサイクリンラベル後に腸骨稜より骨生検を行った検討によれば, 骨形成速度(bone formation rate/bone surface : BFR/BS)を女性で 0.04~0.1  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{日}$ , 男性で 0.06~0.2  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{日}$  を正常範囲とし, 下回るものを低回転骨, 上回るものを高回転骨と定義したところ, 患者の大部分が低回転骨を示していた<sup>30</sup>)。CKD ステージ G2 で 100 %, G3 で 88 %, G4 で 78 % であった。すなわち, 骨組織の検討からも, 著明な骨形成速度の低下と骨吸収速度の上昇が CKD 早期から始まっている可能性が示された。

骨強度を規定するのは骨密度のみではなく, 骨密度以外の要因として骨質が注目されている。原発性骨粗鬆症では, 骨強度の約 70 % は骨密度によって, 残り 30 % は骨質によって説明される。糖尿病やステロイド性骨粗鬆症では骨折と骨密度の間には解離があり, 面積骨密度が骨折予測にあまり有用でないことも明らかになっている<sup>5~8</sup>)。このことは CKD 患者にもあてはまると思われ, 特に CKD ステージが進行するほど骨密度以外の要因が骨脆弱性に寄与するものと考えられる。

### CKD における骨折リスク増大の要因

骨折リスクには, 低骨密度のほか, 骨密度とは独立した要因として年齢, 性別, 骨折の既往, 喫煙, 飲酒, ステロイド使用, 骨折家族歴, 運動, 骨密度を介した要因として低体重などが知られている<sup>3,4</sup>)。一方, CKD の骨折リスクには, 上記に加えて, 腎移植の既往, 1,25(OH)<sub>2</sub>D の減少, 副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone : PTH)および骨ミネラル代謝の異常, 代謝性アシドーシス, 尿毒素, 炎症性サイトカインやホモシステインなど CKD 患者特有の要因が加わる<sup>31~37</sup>)。では, これらの変化がどのステージから生じるのであろうか。少なくとも線維芽細胞増殖因子(fibro-

blast growth factor 23 : FGF23)はPTHの上昇や1,25(OH)<sub>2</sub>Dの減少に先んじてCKDステージG2から上昇し骨形成を抑制する<sup>38~40)</sup>。さらに、FGF23は独立した椎体骨折リスクとなる可能性が報告されている<sup>41)</sup>。一方、CKD患者の骨変化とPTHや骨代謝マーカー上昇との関連についても示されているが<sup>27)</sup>、PTH上昇は一般的にはGFR<45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>から観察されるため、PTH過剰の骨脆弱性への関与はCKDステージG3b以降であろう。ビタミンD不足ではPTHの上昇をきたしやすいため、ビタミンDやCa、リン摂取など食事の影響も少なからずあるものと思われるが<sup>42,43)</sup>、シスタチンCを用いた検討から、早期CKDの骨折リスクに対するPTHや炎症、骨代謝回転の影響は否定的である<sup>44,45)</sup>。

骨質は材質特性と構造特性とに大別され、CKDでは両者の異常があると考えられる。構造特性については、上述のように皮質骨の菲薄化、粗鬆化、海綿骨の不規則な肥厚や骨梁連結性の減少が主な所見として報告されている<sup>27)</sup>。一方、材質特性については、ミネラルの量的異常に加えて、I型コラーゲンを主体とする骨マトリクス蛋白や架橋蛋白の質的異常も想定される<sup>46)</sup>。高血糖や血中ホモシステインの高値、その代謝にかかわるビタミンB<sub>6</sub>低値、酸化ストレス増大などによりペントシジンを主とする終末糖化産物(advanced glycation end products : AGEs)架橋が増加し、生理的架橋であるピリジノリン架橋が減少する<sup>47,48)</sup>。したがって、早期CKDの骨脆弱性には、骨量減少に加えて、骨質の劣化、すなわちマイクロレベル、マクロレベルでの骨構造特性や材質特性の変化が関与している可能性がある。ただし、CKD-MBDのモデル動物の検討によると、コントロールに比し皮質骨強度の低下を認めたが、骨組成、コラーゲン形態やクロスリンクには有意差を認めなかったという<sup>49)</sup>。したがって、CKDにおける骨質劣化の原因についてはいまだ明らかでない。骨細胞を含めた骨構成細胞の機能変化や分泌蛋白であるスクレロスタチンの関与などについても今後明らかにする必要があるだろう。

一方、CKDと骨粗鬆症との共通点の多さから共通のリスク因子を持つことが、CKDが骨折リスクとしてあげられる最大の要因である可能性があり(図4)、臨床研究の結果もこれを支持している<sup>12,44)</sup>。動脈硬化、血管石灰化と骨粗鬆症との緊密な関係は「骨血管連関」として知られているが、近年は高血圧や慢性閉塞性肺疾患(COPD)も骨折リスクになることが認知されつつある。共通リスクとして、高齢、炎症、レニン・アンジオテンシン系亢進、酸化ストレス、インスリン抵抗性、高血糖、AGEs、喫煙、閉経、運動不

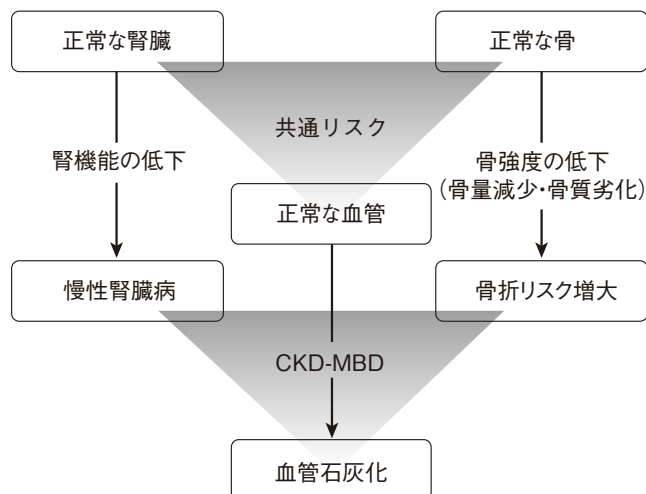


図4 CKD患者における骨折リスク増大のメカニズム

CKDと骨粗鬆症は多くの共通のリスク因子を持っている。共通リスク候補として、高齢、炎症、レニン・アンジオテンシン系亢進、酸化ストレス、インスリン抵抗性、高血糖、終末糖化産物(AGEs)、喫煙、閉経、運動不足、ホモシステイン、線維芽細胞増殖因子23(FGF23)、尿毒素、非対称性ジメチルアルギニン(ADMA)などがあり、腎機能の低下および転倒・骨折リスクの増大に関与するものと考えられる。同時に、これらの共通リスクは血管石灰化の進行にも関すると想定される。

足、ホモシステイン、尿毒素(インドキシル硫酸)、ADMA、FGF23などが候補にあげられ、これらは同時に血管石灰化の進行にも関すると想定される。一方、HR-pQCTで測定した脛骨皮質骨幅はCKD患者における単独での大腿骨近位部骨折予測因子として最善であったと報告されている<sup>50)</sup>。PINPやTRACP5bなどの骨代謝マーカーも骨密度と独立した骨折のリスク因子であったことから、体積骨密度と骨代謝マーカーを組み合わせることで、骨脆弱者を良好に識別することが可能であるという<sup>50)</sup>。臨床的に有用なCKD患者の骨折リスク指標の探索・同定も重要な課題であろう。

## おわりに

CKDは単一の疾患ではなく、高血圧や肥満、動脈硬化症、痛風、尿路結石を含め生活習慣がCKDの発症・病態と密接に結びついている。また、糖尿病性腎症や高血圧性腎障害がCKDに占める比率は高く、原疾患が糸球体腎炎や血管炎、膠原病である場合はステロイド治療を行うことも多い。以上から、CKDで骨折リスクが増大していることは容易に推測されるが、腎機能と骨折リスクとの直接の関

与やその機序を解明することは容易ではない。大規模な疫学調査とさまざまな基礎研究を要し、今後も更なる検討が必要である。

大腿骨近位部骨折は生命予後に重大な影響を及ぼすが、CKD患者における発症率や死亡率は一般人に比して高率で、 $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ を示す75歳以上の患者では、骨折関連死亡率が約2倍に上昇することが明らかにされている<sup>51)</sup>。すなわち、腎機能低下により骨折リスクのみならず骨折後の死亡リスクも増大することを意味する。CKDは骨粗鬆症と同様、加齢とともに増加するため、高齢者は両疾患を併せ持つことが多く、日常診療上は不可分である。したがって早期CKDの診療においては、骨折リスクを念頭におき、通常の骨粗鬆症診療に準じて治療を開始することにより、骨折予防のみならず生命予後の改善につながることを期待される<sup>52)</sup>。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, Ross SD. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003 ; 14 : 570-576.
- Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of  $< 65 \text{ mL/min}$  is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005 ; 16 : 1683-1690.
- 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年度版. 東京：ライフサイエンス出版, 2011 : 1-39.
- 日本骨粗鬆症学会, 生活習慣病における骨折リスク評価委員会. 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド. 東京：ライフサイエンス出版, 2011 : 2-47.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 893-899.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone and mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007 ; 18 : 427-444.
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007 ; 166 : 495-505.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009 ; 24 : 702-709.
- Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture : a growing concern. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 721-731.
- Kaji H, Yamauchi M, Yamaguchi T, Shigematsu T, Sugimoto T. Mild renal dysfunction is a risk factor for a decrease in bone mineral density and vertebral fractures in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 4635-4642.
- Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3223-3232.
- Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, Cauley JA, Jamal SA, Antonucci DM, Cummings SR ; Osteoporotic Fractures Research Group. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 133-139.
- Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, Psaty BM, Newman AB. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 861-867.
- Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, Seliger S, Kestenbaum B, Stehman-Breen C, Sarnak M, Siscovick D, Harris T, Cauley J, Newman AB, Robbins J. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 282-286.
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 396-399.
- Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 1115-1121.
- Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, Kestenbaum BR, Stehman-Breen C. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002 ; 288 (23) : 3014-3018.
- Sherrard DJ. Renal osteodystrophy and aging. *Semin Nephrol* 2009 ; 29 : 636-642.
- Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013 ; 31 : 315-321.
- Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, Taniguchi M, Tsubakihara Y, Iseki K, Narita I. Regional variation in hip fracture incidence among Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014 ; 18 : 162-166.
- Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL. 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 : 1358-1366.
- 矢野彰三, 並河 徹, 塩飽邦憲, 山口修平, 杉本利嗣. 一



- 般住民における骨折リスクと腎機能との関連性：FRAX<sup>®</sup>を用いた横断研究(島根 COHRE 研究). *Osteoporosis Japan* 2012 ; 20 : 98-101.
23. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults : the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 203-210.
  24. Fried L, Shlipak M, Stehman-Breen C, Mittalhenkle A, Seliger S, Sarnak M, Robbins R, Siscovick D, Harris T, Newman A, Cauley J. Cystatin C as a predictor of loss of bone mineral density. *J Gerontol Med Sci* 2006 ; 61 : 743-748.
  25. Ishani A, Paudel M, Taylor BC, Barrett-Connor E, Jamal S, Canales M, Steffes M, Fink HA, Orwoll E, Cummings SR, Ensrud KE ; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Renal function and rate of hip bone loss in older men : the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Osteoporos Int* 2008 ; 19 : 1549-1556.
  26. Bacchetta J, Boutroy S, Vilyayphiou N, Juillard L, Guebre-Egziabher F, Rognant N, Sornay-Rendu E, Szulc P, Laville M, Delmas PD, Fouque D, Chapurlat R. Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II-IV chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 849-857.
  27. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK, Komandah-Kosseh M, Zhang CA, McMahon DJ, Liu XS, Boutroy S, Cremers S, Shane E. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2013 ; 28 : 1811-1820.
  28. Leonard MB. A structural approach to skeletal fragility in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2009 ; 29 : 133-143.
  29. Cejka D, Patsch JM, Weber M, Diarra D, Riegersperger M, Kikic Z, Krestan C, Schueller-Weidekamm C, Kainberger F, Haas M. Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2264-2271.
  30. Tomiyama C, Carvalho AB, Higa A, Jorgetti V, Draibe SA, Canziani ME. Coronary calcification is associated with lower bone formation rate in CKD patients not yet in dialysis treatment. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 499-504.
  31. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, Greenberg A, Puschett JB. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 67 : 876-881.
  32. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism, disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : S1-201.
  33. van Meurs JBJ, Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot LCPGM, Hofman A, Witteman JCM, van Leeuwen JPTM, Breteler MMB, Lips P, Pols HAP, Uitterlinden AG. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2033-2041.
  34. McLean RR, Jaques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannah MT, Cupples LA, Kiel DP. Homocysteine as a predictive factor for hip fractures in older persons. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2042-2049.
  35. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, Cummings SR, Harris TB, Shlipak MG. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease : the health, aging, and body composition study. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 239-244.
  36. Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, Fujieda A, Hosokawa A, Motojima M, Yamato H, Kurokawa K, Fukagawa M. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 738-743.
  37. Yano S, Yamaguchi T, Kanazawa I, Ogawa N, Hayashi K, Yamachi M, Sugimoto T. Uraemic toxin, phenylacetic acid, inhibits osteoblastic proliferation and differentiation : an implication for the pathogenesis of low turnover bone in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 3160-3165.
  38. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Rits E, Kronenberg F, Kuen E, König P, Kraatz G, Mann JF, Müller GA, Köhler H, Riegler P, the MMKD Study Group. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease : the mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2600-2608.
  39. Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS, Fogelman I, Goldsmith DJ, Hampson G. Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2010 ; 21 : 1853-1861.
  40. Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, Whooley MA. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function : the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 993-997.
  41. Kanda E, Yoshida M, Sasaki S. Applicability of fibroblast growth factor 23 for evaluation of risk of vertebral fracture and chronic kidney disease-mineral bone disease in elderly chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2012 ; 13 : 122.
  42. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Lach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 496-502.
  43. Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW. The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 407-413.
  44. Ensrud KE, Parimi N, Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Steffes M, Cauley JA, Lewis CE, Orwoll ES ; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Estimated GFR and risk of hip fracture in older men : comparison of associations using cystatin C and creatinine. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 31-39.
  45. Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Renal function and bone mineral density in community-dwelling elderly Japanese men : the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Bone* 2013 ; 56 : 61-66.
  46. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Changes in chemical composition of cortical bone associated with bone fra-

- gility in rat model with chronic kidney disease. *Bone* 2011 ; 48 : 1260-1267.
47. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality : a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010 ; 21 : 195-214.
  48. Mitome J, Yamamoto H, Saito M, Yokoyama K, Marumo K, Hosoya T. Nonenzymatic cross-linking pentosidine increase in bone collagen and are associated with disorders of bone mineralization in dialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2011 ; 88 : 521-529.
  49. Newman CL, Moe SM, Chen NX, Hammond MA, Wallace JM, Nyman JS, Allen MR. Cortical bone mechanical properties are altered in an animal model of progressive chronic kidney disease. *PLoS One* 2014 ; 9 : e99262.
  50. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, Thomas V, Stein E, Cohen A, Chauncey R, Nikkel L, Yin MT, Liu XS, Boutroy S, Staron RB, Leonard MB, McMahon DJ, Dworakowski E, Shane E. Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1560-1572.
  51. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, Smeeth L, Hubbard R, Fletcher A. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1539-1544.
  52. 日本腎臓学会(編). *CKD 診療ガイド 2012*. 東京 : 東京医学社, 2012.