

CKD-MBD の内科治療

Conservative management and pharmacological intervention for CKD-related mineral and bone disorder

重松 隆 大矢昌樹 岡本昌典 龍田浩一
美馬 亨

Takashi SHIGEMATSU, Masaki OHYA, Masanori OKAMOTO, Koichi TATSUTA, and Toru MIMA

はじめに

腎性骨異常栄養症や腎性骨症の概念が生命予後に影響を与える全身疾患として捉えられ、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-related mineral and bone disorder : CKD-MBD)と変化してから一定期間が経過した。近年に至り、この観点から種々の内科治療が開発されてきた。これらは、CKD-MBD 治療は治療薬の面から大きく以下のように分類される。

- 1) 生命予後に悪影響を及ぼす高リン血症対策としてのリン低下薬
- 2) 低カルシウム血症や二次性副甲状腺治療薬としての、ビタミンD受容体作動薬とカルシウム受容体作動薬
- 3) 骨折予防のための、骨強度の維持または改善薬としての骨作動薬

本稿では、これらの治療薬の進歩に焦点を絞り記述する。

高リン血症治療薬=リン低下薬

1. リン低下薬の開発の背景

リンは腸管と腎臓と骨の3臓器が主体となって血中濃度の維持が行われている。生理的にはリンは腎臓からの尿中への排泄が調節機構の根幹をなしており、リン排泄促進物質(リン利尿因子)としては副甲状腺ホルモン(PTH)や線維芽細胞増殖因子23(FGF23)が知られているが、高リン血症治療薬の大半は、腸管内リンと結合し非水溶性となって腸管吸収を妨げるリン吸着薬(phosphate binder)となる。われわれが行った実際の透析患者における透析療法によるリン

除去量の実測値では週3回血液透析(HD)で2,388~3,006 mg/週、持続携行式腹膜透析(CAPD)療法では残腎機能を含めたリン除去量は2,300±113 mg/週であった¹⁾。実際のリン除去量からすると、経口的に許されるリン摂取量はHD患者では3,000/7/0.6≒700~750 mg/日へ、CAPD患者では2,300/7/0.6≒550 mg/日となってしまう。これに見合うリン制限は困難であり、リン吸着薬の使用にて腸管からのリン吸収率を低下させるのが現実的対応となる。リン吸着薬の開発にあたっての考え方の根本は以下のようなものである。

- 1) 薬物などの排泄経路が低下ないし喪失しているCKD患者でも毒性を呈さない。
- 2) 腸管からの吸収がほとんどなく、リン酸との結合能力が高ければ高いほどよい。
- 3) 安価である。

これらの観点から、元素としてはアルミニウム、ランタン、鉄、クロム、カドニウム、鉛、カルシウム、マグネシウムなどがあげられる。リンとの結合力は高いが毒性などの点から、カドニウム、クロムや鉛は開発から棄却された。利用可能な元素のうちでは、物理化学的リン吸着結合能は、ランタン>三価鉄>アルミニウム>二価鉄>カルシウム>マグネシウムの順とされる。これ以外に、元素利用ではなく構造を利用したポリマー製剤が市販されている。

2. リン低下薬の実際

1) リン吸着薬(phosphate binder)の変遷

血液浄化法の進歩により透析患者の長期生存が可能となったため、高リン血症はその治療の最大の目標の一つとなった²⁾。リン低下薬の一覧表を表に示す。かつては水酸化アルミニウムがリン吸着薬として用いられ、リン吸着能力の高さと消化器症状の副作用のなさから汎用されてい

表 リン低下薬＝リン吸収阻害薬

1) リン吸着薬(Phosphate binder)
a) アルミニウム系
・水酸化アルミニウム
b) カルシウム系
・炭酸カルシウム
・酢酸カルシウム
・乳酸カルシウム
c) 非アルミニウム非カルシウム系
・塩酸セベラマーとピキサロマー
・コレステミド
・炭酸ランタン
・クエン酸第二鉄, その他の鉄製剤 PA21 など
・Mg 製剤, Mg+Ca 製剤の合剤
・キト酸製剤(ガム製剤)
・metal hydroxy-carbonates
・ジルコニウム化合物
2) リン吸収抑制薬(Phosphate absorption inhibitor)
・ニセリトロール
・Na-Pi transporter 阻害薬

た。しかし、水酸化アルミニウム製剤の長期使用が透析患者におけるアルミニウムの体内蓄積を招き、アルミニウム骨症やアルミニウム脳症というような深刻な副作用が報告され^{3,4)}、リン吸着薬としてのアルミニウム製剤は、安全性の問題から1992年に透析患者では禁忌となった。その後1997年に炭酸Ca製剤が高リン血症治療薬として正式に認可され使用されているが、活性型ビタミンDの静注製剤の臨床使用と相まって、高カルシウム血症が高頻度に発症することになった⁵⁾。さらに副甲状腺の過剰抑制、無形成骨や軟部組織の石灰化や血管石灰化の問題が指摘されている⁶⁾。このため、炭酸Ca製剤は安価なことからリン吸着薬の基本薬の地位を獲得しているものの大量使用は抑制される方向にあり、以下に述べる非アルミニウム・非Ca性リン低下薬との併用が基本となっている。

腸管からのリン吸収機構に作用し直接リン吸収を阻害するリン吸収抑制薬がある。ニセリトロールは高脂血症の薬剤として販売され臨床応用が可能であるが、高リン血症の適応症はない。ニセリトロールには血小板減少症という重大な副作用があり、細心の注意をもって医師の裁量権の範囲で用いるべきで、広く用いられる類いの薬剤ではない⁷⁾。

2) ポリマー製剤：塩酸セベラマーとピキサロマー、コレステミド

塩酸セベラマーは塩素イオンと交換でリン酸イオンが吸着される構造体ポリマーで、高クロール性の代謝性アシドーシスが起りうる。逆に言うと、無酢酸の重炭酸強化

透析液の使用の際には積極的に選択される事例もある。海外では炭酸セベラマーの使用が進んでいるが、わが国では残念ながら開発の計画はない。ピキサロマーもポリマーとして塩酸セベラマーと同様のリン吸着能力を有するが、塩酸セベラマーの弱点である代謝性アシドーシス悪化や便秘、腹部膨満の副作用はより少ない。コレステミドは、塩酸セベラマーと作用機序も臨床効果も似た薬剤である⁸⁾。剤形が塩酸セベラマーの倍量を含んだ錠剤のため、投与錠数を減らすという観点からは一考に値する薬剤であるが、適応症に高リン血症はないために積極的に使用を推奨するには至らない。すべてのポリマー製剤は、血清Ca濃度を上昇させることなく血清リン低下作用を示すが、わが国では便秘や腹部膨満感など消化器系副作用の発生例が多く、閉塞性イレウスの合併による消化管穿孔例も報告され、服薬コンプライアンスが問題となる。一方で、炭酸Ca製剤とリン吸着能力に相加効果が認められること、炭酸Ca製剤に比較しリン低下能力は2/3であることなどが明らかとなっている。長期にリン吸着薬として塩酸セベラマーを選択した症例では、炭酸Ca製剤を選択した症例群より生命予後が良いことが報告され期待を集めている。炭酸Caの力価は塩酸セベラマーの1.5倍にて換算できる。錠剤としては炭酸Ca(500mg)1錠≒塩酸セベラマー(250mg)3錠となる⁹⁾。

3) 元素利用の非アルミニウム・非Ca性リン低下薬

物理化学的リン吸着結合能は、ランタン>三価鉄>アルミニウム>二価鉄>カルシウム>マグネシウムであり、実際にわが国で市販され臨床応用されているのは、炭酸ランタン製剤とクエン酸第二鉄(三価鉄)製剤である。炭酸ランタン製剤は水難溶性であり、ランタンの主排泄経路は胆汁とされ腎不全患者には有利である¹⁰⁾。現在では強力なリン吸着作用から非アルミニウム・非Ca性リン吸着薬として最も処方金額が多い。炭酸ランタン製剤は、水なし服用できるチュアブル錠と顆粒製剤が市販されている。本邦での炭酸ランタンは、日本人HD患者においても高リン血症治療薬として有効で、至適用量は1,500～2,250mg/日が推奨され、750mg錠×3回/日が開始用量とされている。副作用は主に消化器系症状である。本剤の忍容性は良好で特に禁忌もなく、臨床応用後にもヒトにおける骨蓄積性と毒性についても検討がなされた結果、アルミニウム製剤とは異なりほぼ問題はないようである。ただし、元素としてのランタンの腸管吸収はきわめて少ないが、透析患者の長期服用による蓄積の可能性がないとは断定できない。ランタンは極少量が吸収され骨に移行するが、アルミニウムと異なり

石灰化面と静止面への沈着，あるいは骨基質への一様な分布が想定され，アルミニウムより低吸収でもあるため，毒性リスクは格段に小さいと考えられている。また，認知機能への検討もなされ大きな副作用は認められていない。しかし主たる排泄経路が胆汁であり，アルミニウム製剤にはない肝毒性についても検討する必要がある。ただし，現時点では，ランタンは肝臓のライソゾームに限局して存在し胆汁中に排泄されると報告され¹¹⁾，炭酸ランタンの肝毒性について公表されたものはない。

クエン酸酸化鉄製剤の Zerenex[®](JTT-751)は米国 Keryx Biopharmaceuticals 社の開発で，日本たばこ産業(JT社)と鳥居薬品(株)がわが国では開発し，2014年に市販され臨床応用が可能となったクエン酸第二鉄の製剤である。特に鉄のリン吸着能を存分に活用するために，方法の詳細は公表されていないが，化合物として表面積を増大しリン吸着能を向上させた製剤が市販され，最高投与量は 6.0 g/日となっている¹²⁾。臨床試験では塩酸セベラマーとの前向き比較研究がなされており，遜色のない結果が報告されている¹³⁾。副作用は便黒色化と消化器症状が主体である。ただし，長期成績は現時点では 1 年の臨床試験結果があるのみである。このリン吸着能を向上させた剤形の進화가，逆に鉄遊離能も上げた形となっており，高用量(≧3.0 g/日)では当初の予想とは異なり鉄負荷効果が出ている。このためリン吸着薬としての側面のほかに鉄補給剤としての効果を有する薬剤と考えるのがよいと思う。したがって，鉄欠乏を有する高リン血症例には優先しての使用が勧められる。ただし，鉄欠乏を有する例は多くは低リン血症または正リン血症例が多い。

4) リン低下薬の将来

現有のリン吸着薬に加え，世界規模で新しいリン低下薬の開発が複数同時進行している。簡単にその概略を記す。

元素としての鉄の利用として，炭酸マグネシウム鉄 Ferrogate[®](TM: Alpharen)が英国 INEOS 社の関与で臨床試験が進行中である¹⁴⁾が，わが国では現時点では開発は行われていない。SBR759 は鉄含有ポリマーであり，わが国ではノバルティス社の関与で台湾と共同で臨床試験中であるが，現在は開発が中断しているようである¹⁵⁾。スイスのピフォーファーマ社で開発中の酸化水酸化鉄製剤の PA21^{®16)}は，開発・販売権をキッセイ薬品工業(株)が取得し開発が進み，近い将来の市販も視野に入ってくるようになった。このほか，Mg 含有製剤として，酢酸 Ca と炭酸 Mg 製剤の合剤もリン吸着薬として欧州を中心に開発が進んでいる¹⁷⁾。安価であることや，Ca の負荷の軽減とともに便秘の

副作用が少ないことから期待されるが，高マグネシウム血症の危険性があるため血清 Mg のモニタリングが必要であろう。ただし，現時点ではわが国での開発は進んでいない。

リン吸着薬を中心としたリン低下薬は，これまでは多くは維持透析患者に用いられてきた。しかしながら二次性副甲状腺機能亢進症の制御が治療の進歩で容易となり，維持透析患者の高リン血症の患者数は減少している。今後は腎機能保持や透析導入の遅延ならびに心血管病の予防など，これまでとは異なる観点から，透析を行っていない CKD 患者への応用が進むことが考えられる。これにより厳しい蛋白制限食に頼らなくてもリン負荷を減少させることが可能となった。現時点で非透析の CKD 患者には，リン吸着力からは炭酸ランタン，水酸化アルミゲル，クエン酸第二鉄，炭酸 Ca，コレステミド，ニセリトロールなどの使用が可能である。このうち炭酸ランタンとクエン酸第二鉄では，CKD 例の前向き多施設共同研究の結果が報告され，ともに血清リン低下のみならず尿中リン排泄も低下しており，血中の FGF23 低下効果も一部報告されている^{18,19)}。

低カルシウム血症治療薬ならびに二次性副甲状腺機能亢進症治療薬

1. ビタミン D 受容体作動薬

リン低下薬は単独で腎不全患者を治療するものではなく，血液浄化法に加え多くの骨・Ca・リン関連薬剤と併用して使用される。多くの薬剤の血清 Ca とリン濃度に対する作用方向性を理解して，日本透析医学会が提唱した「CKD-MBD 治療ガイドライン」²⁾の目標値である，血清リン濃度：3.5~6.0 mg/dL に加えて，血清 Ca：8.4~10.0 mg/dL，intact-PTH：60~240 pg/mL を実現するよう努力するとともに，これらの目標値が正しいか否かの検証もなされるべきである。

活性型ビタミン D は生理的には腎臓で活性化される Ca 調節ホルモンである。したがって，腎機能が低下している CKD では血清 Ca 濃度の低下をきたす。また副甲状腺にはビタミン D 受容体(VDR)が存在し，Ca とは独立して PTH 合成と分泌を抑制している。現在では活性型ビタミン受容体作動薬(VDRA)として多くの製剤が開発・市販され，低カルシウム血症の治療薬として活性型ビタミン D そのもののカルシトリオールや肝臓で活性化されるアルファカルシドールなど多くの経口製剤がある²⁰⁾。保存期 CKD 患者にも使用可能であるが，低カルシウム血症の改善に伴い副作用としての高カルシウム血症発症前に高カルシウム尿症が

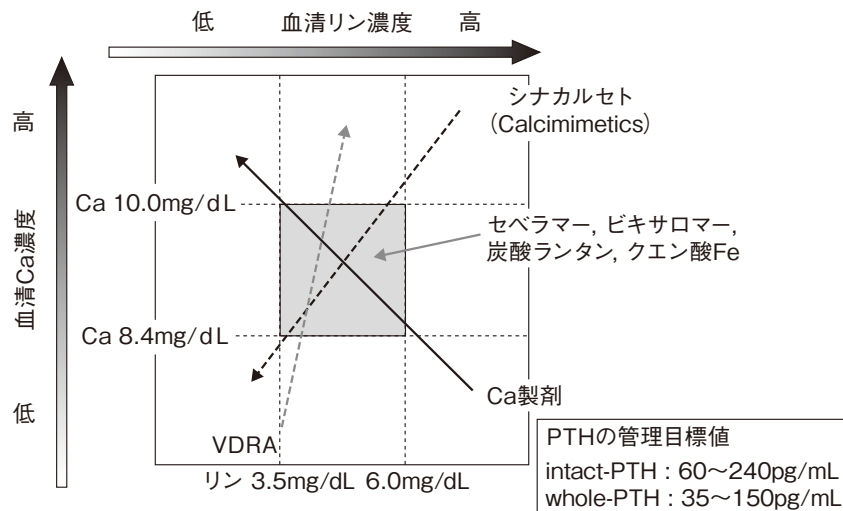


図 CKD-MBD の診療ガイドラインにおける各薬剤の意味づけ

発症し腎機能が悪化してくることがあり、尿中 Ca 排泄量でモニタリングする必要がある。Ca 製剤と併用すると腎機能の悪化は促進されるようだ。

低カルシウム血症の改善以外の効能効果として、維持透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬としての VDRA がある。カルシトリオールとマキサカルシトールの 2 つの静注製剤と、フッ素添加により半減期を延長した経口製剤であるファレカルシトリオールがわが国では臨床使用可能である^{21,22)}。このほかに米国を中心に使用されている静注 VDRA 製剤に Paricalcitol があり、わが国でも臨床治療が進んでいると聞く。

また最近では、いわゆる活性型ビタミン D ではなく栄養学的なビタミン D [25(OH)D] が注目され、ビタミン D の充足状態の指標として CKD-MBD の病態に関与していることが注目されている。最近のデータでは、わが国においては維持透析患者は言うに及ばず、CKD 患者においてもビタミン D 欠乏の頻度は極端に高いとされる²³⁾。これを改善するには Mother ビタミン D とされる普通のビタミン D 供給が簡便かつ安全であるが、栄養食品としての供給は可能であるが、内科的治療薬としての薬剤としては市販されていない。

2. カルシウム受容体作動薬 (Calcimimetics) = PTH 低下薬

副甲状腺には VDR 以外に Ca 受容体 (CaSR: Ca sensing receptor) が存在することが明らかになり、PTH の分泌抑制を中心に合成阻害作用も有している。この CaSR に作用する Ca ではない薬剤として開発されたものが Calcimimetics である。Calcium に“模倣する”との英単語である mimic を

組み合わせた造語である。この薬剤は副甲状腺に作用して PTH を低下させる目的で使用される。現時点では維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症が適応症であり、透析前の CKD 患者には使用できない。例外的に腎移植患者に残存する高カルシウム血症を伴う二次性副甲状腺機能亢進症には適応が認められている。現時点では連日経口薬の塩酸シナカルセトが使用可能である。塩酸シナカルセトは経口薬であるにもかかわらず PTH 低下効果は強力であり、1 回の服用で 4~8 時間目には PTH が大きく下がり、これに遅れて骨吸収抑制が起こり、骨からの Ca とリンの動員作用が抑制され、血中 Ca 濃度とリン濃度の低下が観察されるが、生体の反応として PTH のリバウンドという PTH の上昇が観察される。このため、塩酸シナカルセトの治療効果のモニタリングには PTH の測定時間が重要であり、多くは 12~16 時間後に測定されている。特徴的事として、PTH が急速に低下するため、1 カ月後がピークで約 3 カ月間継続する骨形成の一過性の上昇が観察される。具体的には骨形成マーカーである ALP などの一過性の上昇として捉えられる。これは、副甲状腺摘出術 (parathyroidectomy: PTX) の際にみられる Hungry Bone 症候群という現象であり、外科的手術に匹敵するとのことで Chemical Parathyroidectomy とも評される²⁴⁾。こうした現象の際には、骨吸収抑制+骨形成促進効果から血清 Ca 値とリン値はさらに低下することになる。このように、塩酸シナカルセトの連日長期投与では、時間差はあるものの PTH, Ca, リンのいずれも低下するため、CKD-MBD の治療ガイドラインの目標値達成には有力な薬剤となり(図)、多くは VDRA の静注製剤と併用されることが多く更なる PTH 低下作用が

期待できる。

ただ塩酸シナカルセトは有力薬剤ではあるが、悪心・嘔吐の副作用の発現頻度が高く、25 mgの少量使用にとどまらざるをえなかったり、内服中断や投与中止の原因となっている。このため現在わが国では、Calcimimeticsの注射薬や、悪心・嘔吐の副作用の発現頻度が低い新たなCalcimimeticsの開発が進んでいる。

骨粗鬆症治療薬としての骨吸収抑制薬と骨形成促進薬：骨作動薬

1. 骨作動薬の使用の背景

近年の高齢化社会において骨粗鬆症は大腿骨頸部骨折の主原因であり、寝たきりや死亡原因に深くかかわり、社会的にも医療経済的にもわが国のみならず世界的にも重要な疾患になりつつある。こうした状況から各国の製薬会社は精力的に治療薬の開発に邁進し、最近では新薬ラッシュという状況である。多くは骨吸収抑制薬であるが、一部に骨形成促進剤も含まれている。大腿骨近位部骨折は維持透析患者では同年齢層の一般人口よりも高頻度に発生し、CKDや透析患者であることは骨折を伴う骨粗鬆症のハイリスク群であることは間違いがない²⁵⁾。しかし一方では、骨粗鬆症はCKD-MBDの一部分症として当初は捉える考え方もあったが、大規模臨床研究から、副甲状腺ホルモン(PTH)レベルは骨折とはほとんど関係がなく、CKD-MBD領域では最も重要視される高リン血症との関係は薄いどころではなく、逆に低リン血症や低アルブミン血症例で骨折頻度が高いというデータとなっている。このため、骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折は、CKD-MBDというよりも栄養障害や運動能力の低下などPEW(蛋白質エネルギー欠乏: Protein Energy Westing)症候群やサルコペニア・フレイルなどと称される病態に関係が深いとされる²⁶⁾。したがって本稿では、骨粗鬆症治療薬は狭義の意味からはCKD-MBDの内科的治療薬には含めない。ただし、この領域は現在最も開発が進み進歩の激しい領域である。箇条書きにして、この領域の治療薬をまとめておく。

2. 骨作動薬の実例

1) Ca製剤

CKD患者にはリン吸着薬として用いられる以外に、Caの補給剤として用いるが、治療薬より基本薬としての性格が強い。

2) 活性型ビタミン受容体作動薬(VDRA)

すでに前述したが、骨量増加作用を特意的に持つVDRA

としてエルデカルシトールが市販されている。この薬剤はVDRAのなかから骨量増加を強く示すアナログを選択して開発されたものである。したがって、骨塩増加のために血清Ca濃度とリン濃度を上昇させ、Ca×リン積が上昇する。このため、CKDや透析患者ではリスクが高く投与機会は限られるが、有効性の報告がある²⁷⁾。

3) ビスホスホネート製剤

代表的な骨吸収抑制薬であるが、骨形成は基本維持されるため骨量は増加する。骨粗鬆症患者では椎体骨折のみならず大腿骨近位部骨折予防効果に多くの報告がある。透析患者には禁忌薬であったが、最近では透析患者にも投与可能な薬剤が出てきた。CKD患者でも治療効果には差がないようである²⁸⁾。特にネフローゼ症候群例、急速進行性糸球体腎炎例や腎移植例などステロイド療法を受けている患者では、治療というよりステロイド骨粗鬆症予防薬の第一選択薬であり必須薬剤と考えられる。腎移植後の患者では血管石灰化の進展を遅延させるという報告もある²⁹⁾。最近では毎日経口製剤から週1回経口製剤へ、さらには月1回製剤から点滴静注製剤、さらにはone shot静注薬がすでに市販され、6カ月に1回投与製剤が開発中とのことである。しかし、CKD患者はもとより透析患者を対象とした大規模臨床試験結果は少ない。なお、経口剤は吸収率が1%前後と低く、早朝空腹時に多めの水での服用が推奨され、服用後30分は臥位は避けるべきとされる。このため投与量が多めとなり、消化器症状が出やすい。また、強力な骨吸収抑制作用のため骨代謝回転が低下し、稀ではあるが大腿骨骨幹部非定型性骨折や抜歯後の顎骨壊死などの重大な副作用の報告がある。

4) SERM(selective estrogen receptor modulator)

選択的エストロゲン受容体の刺激薬である。エストロゲン製剤は性腺に対する刺激作用や女性化、血栓症発症リスクなどから骨粗鬆症にはほとんど使用されず、SERMに置き換わっている。わが国ではラロキシフェンとバゼドキシフェンの2種類が臨床応用可能である。性質上は骨吸収抑制薬に分類されるが、骨形成は維持されるため骨量増加を示す。このためか副作用として低カルシウム血症の発症をしばしば認める。また、椎体骨折の予防効果が証明されている。骨量や骨折予防のみならず、抗脂質代謝異常や抗動脈硬化作用もあり、骨作用以外でも有意な作用が期待でき、CKD患者でも有効との報告がなされている³⁰⁾。

5) PTH1-34(テリパラチド)

CKD-MBD領域では二次性副甲状腺機能亢進症の原因物質として評判が悪い。しかしながら、骨粗鬆症領域では明

らかな骨形成促進作用を有する薬剤として、重症の骨粗鬆症例(著明な低骨量例や多発骨折例など)では優先的に使用されるようになった。これは、PTH 持続高値は骨吸収に傾くが、間欠投与は anabolic effect として骨形成に傾く作用を利用した治療法である。欠点は、ペプチドホルモンのため経口投与はできず、皮下注射で投与せざるをえないことと、あまりにも高価であり使用期限が決められていることである。毎日皮下注製剤と週 1 回皮下注製剤が臨床応用されている。CKD 患者や透析患者での大規模データはほとんどなく、症例報告などにとどまっている³¹⁾。

6) 抗 RANCL 抗体(Denosumab)

RANCL は骨吸収を担う破骨細胞の形成と維持に必須であり、抗 RANCL 抗体は破骨細胞キラーとも言うべき薬剤である。しかも 6 カ月に 1 回皮下注にて投与すればよいため、コストパフォーマンスやアドヒアランスは抜群の製剤である。骨吸収抑制効果は確実かつ強力で、Ca の貯蔵場所である骨からの Ca 遊離が強力に抑制されるため、低カルシウム血症は程度の差こそあれほぼ必発である。CKD や透析患者では活性型ビタミン D の産生が低下しているため、低カルシウム血症の程度は重く遷延する傾向がある³²⁾。Ca と Mother ビタミン D の合剤が低カルシウム血症の発症予防と治療薬として急遽承認発売されている。現在のところ CKD 患者でのまとまった研究はほとんどない。骨吸収抑制作用は強力であり、稀ではあるが大腿骨骨幹部非定型性骨折や抜歯後の顎骨壊死などの重大な副作用の報告がある。

7) ビタミン K

Glu 蛋白の Gla 化に必須であり、オステオカルシンや MGP(matrix Gla protein)が標的分子とされ、異所性石灰化、特に血管石灰化予防効果が基礎研究や臨床研究から示唆され、透析患者に投与されているのを多く認める。強力な骨吸収抑制作用はなく、弱い骨形成促進作用が示唆されている。骨量を一方向性に増量するものではないが、骨折の因子で骨量以外の要素である骨質改善薬と受け止めるのが最近の趨勢である。このため、一義的には骨粗鬆症例に使用されることは少なくなりつつあり、多くは強力な骨吸収抑制薬と併用されているのが現状である。欠点としては、1 日 3 回の長期にわたる服用が必要であり、ワルファリン服用例には禁忌である。ただ、それ以外の症例では凝固能を亢進させることはないとされる。

8) 今後の新規薬剤

作用機序が明確なことから、抗スクレロシン抗体のブロソズマブと AMG785 や、抗カテプシン K 抗体 MK-0822 (オダナカティブ)や ONO-5334 など、最近、臨床治験にて

有効性が報告されている。いずれも破骨細胞機能を強力に抑制する作用があり、しかも cortical porosity(皮質骨多孔性)に対しても有効で、期待を集めているが、わが国での開発はまだ端緒についたばかりである。

9) 上記の併用療法

いくつかの組み合わせが考えられているが、強力な骨吸収抑制薬同士の併用は考え難く、強力な骨吸収抑制薬と骨形成促進薬や、基本薬としての Ca ならびに VDRA の併用が試みられてる。しかし、骨粗鬆症例でも併用療法の大規模前向き RCT 研究データは少なく、CKD 患者や透析患者を対象とした試験報告はない。

おわりに

CKD-MBD を中心に内科的治療としての薬剤について記述した。二次性副甲状腺機能亢進症や高リン血症治療薬の CKD 例や透析例へ臨床応用したデータの集積は進みつつある。しかしながら、骨作動薬の CKD 例や透析例へ臨床応用したデータの集積はほとんどなされていないのが現状である。しかしながら CKD は骨粗鬆症の最も代表的な高リスク群であり、原発性骨粗鬆症の発症年齢は CKD 発症とほぼ同年齢である。今後は両者の関連性の研究が必須である。

なお、今回は誌面の制限からほとんど言及しなかったが、薬物療法にも匹敵する有効治療が運動療法である。すでに CKD 患者においても心不全例に対する積極的な運動療法が生命予後を改善することは認知されており、保険診療としても認められている。すでに CKD 例や透析例を対象とした腎臓リハビリテーション学会が設立され、積極的な活動を展開している。今後の科学的な治療法の確立を期待したい。

利益相反自己申告：バイエル薬品(講演料)、協和発酵キリン(講演料、研究費)、中外製薬(講演料)、アステラス製薬(研究費)

文献

1. Shigematsu T, Nakashima Y, Ohya M, Tatsuta K, Koreeda D, Yoshimoto W, Yamanaka S, Sakaguchi T, Hanba Y, Mima T, Negi S. The management of hyperphosphatemia by lanthanum carbonate in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012 ; 5 : 81-89.
2. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki

- K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T ; CKD-MBD Guideline Working Group ; Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Ther Apher Dial* 2013 ; 17 : 247-288.
3. Andress DL, Maloney NA, Coburn JW, Endres DB, Sherrard DJ. Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 65 : 11-16.
 4. Sprague SM, Corwin HL, Tanner CM, Wilson RS, Green BJ, Goetz CG. Relationship of aluminum to neurocognitive dysfunction in chronic dialysis patients. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 2169-2172.
 5. Nolan CR, Qunibi WY. Calcium salts in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003 ; 12 : 373-379.
 6. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Trans* 2000 ; 15 : 1014-1021.
 7. Cheng SC, Young DO, Huang Y, Delmez JA, Coyne DW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1131-1138.
 8. Itoh K, Tanaka M, Hashiguchi J, Funakoshi S, Nakano H, Kubo H, Kono T, Uchino J, Masaki K, Date T, Shigematsu T. Comparison of sevelamer hydrochloride with colestimide, administered alone or in combination with calcium carbonate, in patients on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 : 126-132.
 9. Koiwa F, Onoda N, Kato H, Tokumoto A, Okada T, Fukagawa M, Shigematsu T. Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2005 ; 9 : 340-346.
 10. Shigematsu T, Nakashima Y, Ohya M, Tatsuta K, Koreeda D, Yoshimoto W, Yamanaka S, Sakaguchi T, Hanba Y, Mima T, Negi S. The management of hyperphosphatemia by lanthanum carbonate in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012 ; 5 : 81-89.
 11. Bervoets AR, Behets GJ, Schryvers D, Roels F, Yang Z, Verberckmoes SC, Damment SJ, Dauwe S, Mubiana VK, Blust R, De Broe ME, D'Haese PC. Hepatocellular transport and gastrointestinal absorption of lanthanum in chronic renal failure. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 389-398.
 12. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, Sawada K, Kumagai Y. Effect of oral JTT-751 (ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Nephrol* 2012 ; 36 : 478-487.
 13. Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, Chertow GM, Hirakata H. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 1053-1060.
 14. McIntyre CW, Pai P, Warwick G, Wilkie M, Toft AJ, Hutchison AJ. Iron-magnesium hydroxycarbonate (fermagate) : a novel non-calcium-containing phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 401-409.
 15. Chen JB, Chiang SS, Chen HC, Obayashi S, Nagasawa M, Hexham JM, Balfour A, Junge G, Akiba T, Fukagawa M. Efficacy and safety of SBR759, a novel calcium-free, iron (III)-based phosphate binder, in Asian patients undergoing hemodialysis : A 12-week, randomized, open-label, dose-titration study versus sevelamer hydrochloride. *Nephrology (Carlton)* 2011 ; 16 : 743-750.
 16. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, Lisk LJ, Sprague SM. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 638-647.
 17. Covic A, Passlick-Deetjen J, Krocak M, Büschges-Seraphin B, Ghenu A, Ponce P, Marzell B, de Francisco AL. A comparison of calcium acetate/magnesium carbonate and sevelamer-hydrochloride effects on fibroblast growth factor-23 and bone markers : post hoc evaluation from a controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2383-2392.
 18. Takahara Y, Matsuda Y, Takahashi S, Shigematsu T. Efficacy and safety of lanthanum carbonate in pre-dialysis CKD patients with hyperphosphatemia : a randomized trial. *Clin Nephrol* 2014 ; 82 : 181-190.
 19. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, Block GA. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 543-552.
 20. Shoji T, Marubayashi S, Shigematsu T, Iseki K, Tsubakihara Y ; the Committee of Renal Data Registry, the Japanese Society for Dialysis Therapy. Use of vitamin D receptor activator, incident cardiovascular disease and death after it in a cohort of hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2015 in press.
 21. Mochizuki T, Naganuma S, Tanaka Y, Iwamoto Y, Ishiguro C, Kawashima Y, Maekawa K, Suda A, Akiba T ; TWMU Renal Osteodystrophy Study Group. Prospective comparison of the effects of maxacalcitol and calcitriol in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : a multicenter, randomized crossover study. *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 12-19.
 22. Ito H, Ogata H, Yamamoto M, Takahashi K, Shishido K, Takahashi J, Taguchi S, Kinugasa E. Comparison of oral falecalcitriol and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : a randomized, crossover trial. *Clin Nephrol* 2009 ; 71 : 660-668.
 23. 田中寿絵, 駒場大峰, 深川雅史. 特集 ビタミン D の新たな展開, ビタミン D と続発性副甲状腺機能亢進症. *CLINICAL CALCIUM* 2011 ; 21 : 27-34.
 24. Shigematsu T, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, Koshikawa S ; KRN1493 Study Group. Long-term cinacalcet HCl treatment improved bone metabolism in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2009 ; 29 : 230-236.

25. Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density. *Nat Rev Nephrol* 2013 ; 9 : 681-692.
26. Ikizler TA. A patient with CKD and poor nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 2174-2182.
27. Sasaki N, Tsunoda M, Ikee R, Hashimoto N. Efficacy and safety of eldecalcitol, a new active vitamin D₃ analog, in the bone metabolism of postmenopausal women receiving maintenance hemodialysis. *J Bone Miner Metab* 2014 ; in press.
28. 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.
29. Okamoto M, Yamanaka S, Yoshimoto W, Shigematsu T. Alendronate as an effective treatment for bone loss and vascular calcification in kidney transplant recipients. *J Transplant* 2014 ; 2014 : 269613. Epub 2014 Feb 19.
30. 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.
31. Mahajan A, Narayanan M, Jaffers G, Concepcion L. Hypoparathyroidism associated with severe mineral bone disease postrenal transplantation, treated successfully with recombinant PTH. *Hemodial Int* 2009 ; 13 : 547-550.
32. Dusilova Sulkova S, Horacek J, Safranek R, Gorun P, Viklicky O, Palicka V. Denosumab associated with bone density increase and clinical improvement in a long-term hemodialysis patient. Case report and review of the literature. *Acta Medica* 2014 ; 57 : 30-33.
33. Fusaro M, Crepaldi G, Maggi S, Galli F, D'Angelo A, Calò L, Giannini S, Miozzo D, Gallieni M. Vitamin K, bone fractures, and vascular calcifications in chronic kidney disease : an important but poorly studied relationship. *J Endocrinol Invest* 2011 ; 34 : 317-323.