

透析患者における骨粗鬆症治療

——骨代謝回転を考慮した治療薬の選択——

谷口正智

福岡腎臓内科クリニック

key words : 骨粗鬆症, 透析患者, 骨代謝回転, 腎性骨異栄養症, PTH

要 旨

透析患者の骨病変はこれまで、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) の過剰分泌による二次性副甲状腺機能亢進症 (Secondary hyperparathyroidism; 2HPT) を中心に、骨軟化症、無形成骨症など、おおよそ腎性骨異栄養症という概念で括られ、PTH を中心に議論されてきた。この疾患概念には、いわゆる「骨粗鬆症」の要素は含まれていないことが問題である。慢性腎臓病 (CKD) 自体が骨粗鬆症の有意なリスク因子であることや、QOL/ADL が低下した透析患者では骨折リスクが生命予後に及ぼす影響が大ききことを加味すると、透析患者こそ骨粗鬆症治療薬の投与が考慮されるべきである。

透析患者において骨粗鬆症治療薬を投与する際には、Ca, P, PTH のコントロールと連動させて治療する必要がある。原則として透析患者における骨粗鬆症治療は、2HPT の影響を除外するために、PTH を管理目標値内に保ったうえで骨代謝マーカーや骨塩定量検査で評価を行い、病態に合わせた骨粗鬆症治療を行うことが重要である。

一般的に高回転型骨粗鬆症に対しては、骨吸収抑制作用のある経口ビタミン D 受容体作動薬 (vitamin D receptor activators; VDRA)/ビスフォスフォネート製剤/デノスマブが良い適応となる。とくにデノスマブは短期間で骨塩量の上昇が見込める反面、投与後の hungry bone 状態による著明な Ca 値低下に注意しなければならない。VDRA は Ca×P 積の上昇、ビスフォ

スフォネート製剤は顎骨壊死、非定型大腿骨骨折の出現に注意が必要である。一方、低回転型骨粗鬆症について、脆弱性骨折の既往があるような場合、骨代謝回転の促進を期待して PTH 製剤やロモソズマブの投与を検討する。

1 透析患者における骨粗鬆症治療の必要性

日本骨粗鬆症学会の「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」では、慢性腎臓病 (CKD) を糖尿病と並んで、続発的に骨粗鬆症による骨折リスクを上昇させる疾患にあげた¹⁾。Ensrud ら²⁾は 9,704 人の 65 歳以上女性コホート集団での検討にて、CKD ステージ G2 以上を対照群とした場合、G3a にて 1.57 倍、G3b 以下にて 2.32 倍の大腿骨頸部骨折リスクが上昇することを報告した。透析患者においても米国腎臓統計システム (USDRS) の検討で、同年代の健常者に比べて男性透析患者で 4.44 倍、女性で 4.40 倍、大腿骨頸部骨折リスクが上昇することが報告されている³⁾。CKD 患者の骨折リスクが上昇する要因として考えられるのが、二次性副甲状腺機能亢進症、無形成骨症、ビタミン D 欠乏、アルミニウム過剰、転倒リスク、CKD に伴う栄養障害、酸化ストレスなどである。

透析患者の骨病変はこれまで、副甲状腺ホルモン (PTH) 過剰分泌による二次性副甲状腺機能亢進症、ビタミン D 不足やアルミニウム過剰による骨軟化症、その混在型、PTH 低下などで骨代謝回転が低下している無形成骨症などに分類され、腎性骨異栄養症 (Renal osteodystrophy; ROD) という概念で括られ、PTH

を中心に検討されてきた。この ROD の疾患概念には、いわゆる骨粗鬆症の要素は含まれておらず、CKD/透析に従事する医師は主に PTH コントロールに腐心してきた。しかし CKD 自体が、骨粗鬆症の有意なリスク因子であること^{2,3)}や、QOL/ADL が低下した透析患者では骨折リスクが生命予後に及ぼす影響が大きい⁴⁾ことを加味すると、CKD 患者への骨粗鬆症治療薬の投与が考慮されるべきであると考えられる。

2 透析患者における骨粗鬆症の診断と病態評価

1994 年以降、世界保健機関 (WHO) において、「骨粗鬆症は低回転骨と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患である」と定義されている⁵⁾。骨粗鬆症の診断には、dual-energy X-ray absorptionmetry (DXA) を用いた骨塩定量検査が有用である。一般的に測定部位は、大腿骨近位部および腰椎 L1~4 または L2~4 の前後方向で評価する。CKD や透析患者の骨量評価においても、DXA は有効であることが報告されている⁶⁾が、腰椎の骨量評価においては CKD 特有の大動脈石灰化やリン吸着薬の炭酸ランタンの影響で正確に測定できていない場合があり、注意が必要である。DXA を用いた評

価で、WHO の基準では骨密度 T score が -2.5 SD 以下の場合、わが国の基準では、骨折リスク・骨強度の観点から脆弱性骨折の有無により二つのカテゴリーに分け、ありの場合は骨密度が若年成人平均値 (young adult mean; YAM) の 80% 未満、なしの場合は YAM の 70% 未満あるいは T score -2.5 SD 以下が、骨粗鬆症と診断される。透析患者においても、これらの基準を満たす際には、何らかの骨粗鬆症治療を考慮すべきである。

骨粗鬆症治療において、骨代謝回転を評価することは薬剤を決定するうえで重要である。骨代謝回転の評価には骨代謝マーカーを測定するが、CKD および透析患者においては腎機能に影響されないマーカーを選択する。骨形成マーカーとして骨型アルカリフォスファターゼ (bone alkaline phosphatase; BAP) や I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (procollagen type I N-terminal propeptide; P1NP) が、骨吸収マーカーとして酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b 分画 (tartrate-resistant acid phosphatase 5b; TRACP-5b) が、腎機能低下の影響を受けないため勧められる⁷⁾。一方、透析患者ではしばしば、二次性副甲状腺機能亢進症の存在が、正確な骨代謝回転の評価を濁らせる。すなわち、

表 CKD および透析患者に対する骨粗鬆症治療薬の安全性

一般名	商品名	保存期 CKD 患者	透析患者
アルファカルシドール カルシトリオール	アルファロール [®] ロカルトロール [®]	病態に応じて使用する (高カルシウム血症に注意)	
エルデカルシトール	エディロール [®]	慎重投与	
メナテトレノン (ビタミン K ₂)	グラケー [®]	制限なし	
カルシトニン	エルシトニン [®]	制限なし	
エチドロネート	ダイドロネ [®]	慎重投与 (ただし、*で禁忌)	禁忌
アレンドロネート	フォサマック [®] ボナロン [®]	慎重投与 (*に対して)	
リセドロネート	ベネット [®] アクトネル [®]	慎重投与 (ただし、eGFR<30で禁忌)	禁忌
ミノドロン酸	ボノテオ [®] リカルボン [®]	慎重投与 (*に対して)	
イバンドロネート	ボンビバ [®]	慎重投与 (*に対して)	
ラロキシフェン	エビスタ [®]	慎重投与	
テリパラチド (遺伝子組み換え)	フォルテオ [®]	慎重投与	
テリパラチド酢酸塩	テリボン [®]	慎重投与	
デノスマブ	プラリア [®]	慎重投与 (*に対して、低 Ca 血症の恐れ)	
ロモソズマブ	イベニティ [®]	eGFR<30 で慎重投与	慎重投与

* : 重篤な腎不全患者
(著者作成)

透析患者においてはPTHを管理目標値（わが国のガイドラインでは60~240 pg/mL）に保ったうえで骨代謝マーカーを測定し、骨代謝回転を評価することが重要である。

3 透析患者に対する骨粗鬆症治療薬の現状

CKD、とくに透析患者に対する骨粗鬆症治療について、これまでガイドラインなどでは明確な指針がないのが現状である。グローバルガイドラインであるKidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)のCKD-MBDガイドライン⁸⁾では、CKDステージG1~G2においては一般健常人に準じた骨粗鬆症治療薬の投与を推奨している（grade 1A）が、G3a~G3bでは、PTHを正常範囲内に保つこと（grade 2B）、G4~G5に至っては報告が少なく、明らかな有益性は示されていないという表現にとどめられている。一方、わが国における腎機能障害患者に対する骨粗鬆症治療薬については、各薬剤のインタビューフォームを表にまとめた。一部の経口ビタミンD受容体作動薬（vitamin D receptor activators; VDRA）、ビタミンK₂、カルシトニンを除いては、ほぼ慎重投与もしくは禁忌となっており、腎機能障害時のデータを持ち合わせていないというのが現状であろう。

4 骨代謝回転を考慮した骨粗鬆症治療薬の選択

透析患者における骨粗鬆症治療においては、骨代謝回転を評価したうえで治療薬を選択した後、主に血清カルシウム（Ca）値をモニターしながら、慎重に経過をみていくことが重要になる。理論的に高回転型の骨粗鬆症には骨吸収抑制薬が、低回転型には骨形成促進薬が、骨折リスクの予防や骨密度の保持に有用である（図1）。

4-1 骨吸収抑制薬

前述したように透析患者では、PTHを管理目標値内に保ったうえで骨代謝回転を評価し、TRACP-5b高値、BAP/P1NP高値を認めた場合には高回転型骨粗鬆症と考え、ビスフォスフォネート（bisphosphonate; BP）もしくはデノスマブの投与を検討する。

(1) BP製剤

骨量増加効果や骨折抑制効果に関してBPは、既存の骨粗鬆症治療のなかで最もエビデンスレベルが高い薬剤である。側鎖に窒素を含まない第一世代BPであるエチドロネートは、骨の破骨細胞に取り込まれるとアポトーシスを誘導する作用があるのに対して、側鎖

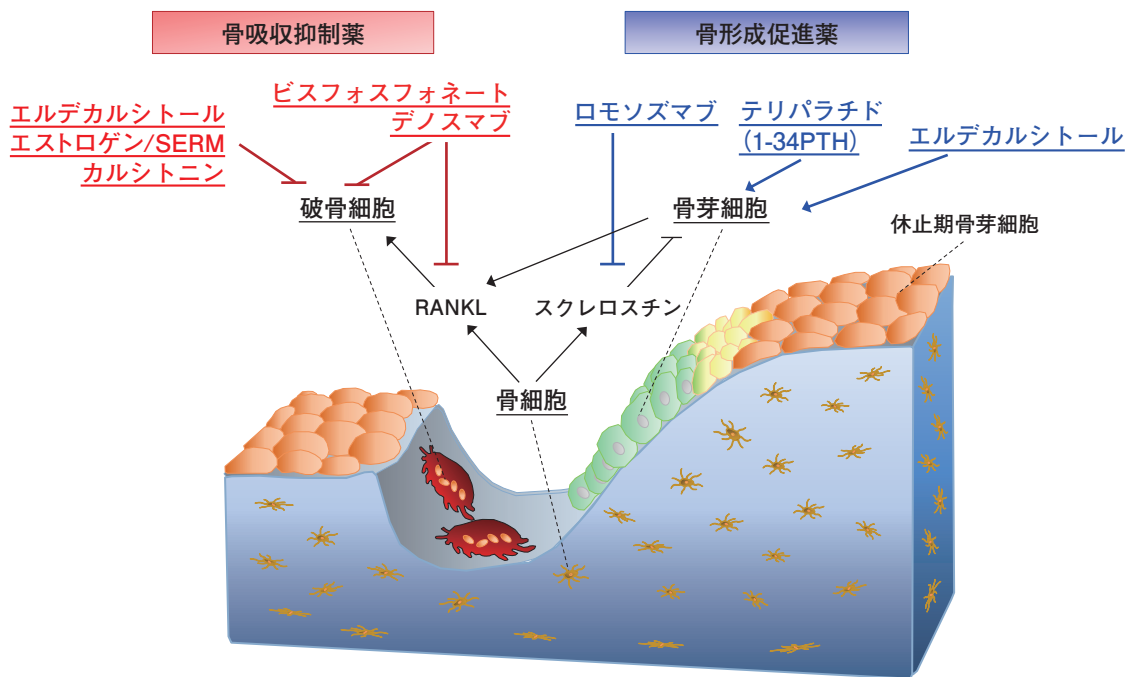


図1 骨代謝回転を考慮した骨粗鬆症治療薬の選択

RANKL：NF-κB 活性化受容体リガンド，SERM：選択的エストロゲン受容体調整薬（著者作成）

に窒素を含む第二世代 BP (アレンドロネート, イバンドロネート) や, 側鎖に窒素を含み環状構造を有する第三世代 BP (リセドロネート, ミノドロン酸水和物) は, 蛋白のプレニル化や破骨細胞刷子縁の形成に必要な不可欠なメバロン酸経路の酵素であるファルネシルピロリン酸を抑制することにより, 強力な破骨細胞抑制作用を示す。一般的に, 経口で投与された BP は腸管からわずか 2~3% しか吸収されず, 吸収された BP の約半分は骨に分布し, 残りは腎臓から排泄される⁹⁾。したがって, CKD/透析患者では蓄積性のリスクが問題となる。

BP の副作用として, 他の骨吸収抑制薬 (デノスマブや VDRA) と同様, 顎骨壊死を起こすことが知られており, 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (anti-resorptive agent related osteonecrosis of the jaw; ARONJ) と呼ばれる。また近年, BP 長期服用と非定型大腿骨骨折 (atypical femoral fracture; AFF) の関連性が報告されている¹⁰⁾。AFF とは外力なし, もしくは軽微な外力で骨折する外側皮質の横方向の骨折線から始まる, 完全骨折は内外側の皮質を貫通する, 非粉碎あるいはわずかな粉碎骨折, 骨折部の限局性の外側皮質の外骨膜あるいは内骨膜性肥厚などの特徴を有する病態である。この ARONJ および AFF は高度の骨代謝回転抑制 (severely suppressed bone turnover; SSBT) が原因と考えられ, ARONJ や AFF を防ぐには BP の長期服用を避けることが良いとされている¹¹⁾。BP を服用している 50 歳以上女性 196,129 人を約 10 年間追跡した大規模コホート調査では, BP 服用が 3 カ月未満に比べて, 3~5 年の服用で 8.86 倍, 8 年以上の服用で 43.51 倍, AFF の発症リスクが上昇することを報告している¹²⁾。さらに BP 中止により経年的に AFF の発症リスクが低下すること, 白人に比べてアジア人で発症リスクが高いことが示された。このような報告から考慮すると, BP 蓄積のリスクが高い CKD 患者においてはなおさら AFF および ARONJ の発症に注意を払う必要がある。

(2) デノスマブ

デノスマブは, 破骨細胞の分化や活性化に必須なサイトカイン RANKL (NF- κ B 活性化受容体リガンド) に対するヒト型 IgG₂ モノクローナル抗体製剤である。RANKL の受容体 RANK への結合を競合的に阻害することで破骨細胞の分化を抑制し, 骨吸収抑制効果を示

す。デノスマブを用いた国際的なランダム化比較試験 (randomized controlled trials; RCT) である FREEDOM¹³⁾ では, デノスマブ投与が椎体骨, 非椎体骨, 大腿骨骨折のリスクを有意に低下させることが示された。この FREEDOM の post hoc 解析では, 保存期 CKD 患者でも同様の効果があることも報告されている¹³⁾。透析患者を対象とした RCT の報告はないが, パイロット研究でデノスマブ投与が透析患者の大腿骨頸部および腰椎の骨密度を上昇させたという報告がある¹⁴⁾。ここで注意しなければならない点は, CKD/透析患者ではデノスマブ投与後の急激な Ca 値低下の頻度が多いことである¹⁵⁾。

透析患者にデノスマブを投与する場合には, 重篤な低 Ca 血症を防ぐために投与前に PTH を管理目標値内 (intact PTH として 60~240 pg/mL) に保つことが重要である。二次性副甲状腺機能亢進症による骨代謝回転が亢進した状態で, 急激な骨吸収抑制薬であるデノスマブを投与すると, いわゆる著しい hungry bone 症状を来し, 重篤な低 Ca 血症になるリスクが高くなるからである。したがって, PTH を適正にコントロールしたうえで VDRA や Ca 製剤を増量し, 血清 Ca 値を高め設定してから, デノスマブを投与することが望ましい。デノスマブ投与後は, 血清 Ca 値をできれば毎週測定し, 低 Ca 血症にならないよう VDRA や Ca 製剤の投与量を調整していく。前述した BP と同様にデノスマブ投与においても, ARONJ や AFF の報告がある¹⁶⁾ものの, その頻度は低く, また蓄積性がないため, CKD/透析患者において比較的使いやすい薬剤と考えられる。

4-2 骨形成促進薬

(1) PTH 製剤

骨粗鬆症治療薬の PTH 製剤として, 遺伝子組み換え型ヒト PTH (1-34) であるテリパラチドが用いられている。わが国では毎日製剤, 週 1 回製剤, 週 2 回製剤があり, いずれも優れた骨密度上昇効果を示し, 骨折リスクに関しては椎体骨折リスクを優位に低下させるとされている。PTH 製剤の作用機序として, 骨芽細胞の前駆細胞にあたる前骨芽細胞に対して細胞増殖を亢進すると同時に, 成熟型骨芽細胞に対しては, 破骨細胞とのカップリングに依存して活発な骨基質合成を行う。この前骨芽細胞は RANKL を細胞膜に発現し,

cell-to-cell contact)によって破骨細胞の分化形成および骨吸収活性に関与する。すなわち、PTHにより前骨芽細胞が増殖すると、破骨細胞が誘導されて骨吸収も進むが、多数の成熟型骨芽細胞が活発な基質合成を行うことによって、骨吸収よりも骨形成が上回ることによって、骨量を増加させると考えられる¹⁷⁾。

以上のようなPTHの特徴を鑑みると、透析患者においては理論的に無形成骨症や低PTH血症が原因と考えられる低回転型の骨量低下症例に対して、PTH製剤は良い適応と考えられる。7人の無形成骨症、低PTHを呈する血液透析患者を対象としたパイロット研究において、20 μg のテリパラチド毎日製剤を6カ月投与したところ、腰椎骨密度が有意に増加したが、大腿骨には変化なかった¹⁸⁾。わが国からも Sumida ら¹⁹⁾によって低PTH、骨量低下を伴う20人の血液透析患者に対して56.5 μg のテリパラチド週1回製剤を用いた観察研究が報告された。投与して48週後には腰椎骨密度の有意な上昇を認めたが、大腿骨頸部、橈骨遠位端では変化がなかった。

PTH製剤投与の際の注意点としてあげられるのが、投与後の血圧低下であり、おそらくその機序は、PTHの血管平滑筋に対する弛緩作用が原因と考えられる²⁰⁾。前述の Sumida ら¹⁹⁾の報告や国内の多施設パイロット研究²¹⁾でも、もっとも多い有害事象が一過性低血圧であり、いずれも週1回製剤を用いた観察研究であり注意が必要である。また、PTH製剤の投与期間の上限は、一生のうち24カ月であることにも注意が必要である。

4-3 骨形成促進+骨吸収抑制薬

(1) VDRA (エルデカルシトール)

透析患者においては、二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬としてVDRAをしばしば投与するが、ここでは骨粗鬆症治療薬としての役割、とくに明確な骨量増加作用と骨折抑制効果を持つエルデカルシトール(1 α , 25-dihydroxy-2 β -(3-hydroxy) vitamin D₃)について主に説明する。一般的に活性型ビタミンD₃は腸管や腎遠位尿細管におけるTRPV5/6 (transient receptor potential cation channel 5/6) や細胞内輸送蛋白であるcalbindin-D9k/28の発現誘導を介してCa吸収を促進する。エルデカルシトールも同様のCa吸収促進作用を持つが、それに加えて強力な骨吸収抑制作用を示すことが動物モデル²²⁾やヒト臨床試験²³⁾で示されている。

その機序として、エルデカルシトールをラットに投与した実験では、破骨細胞数の減少および活性低下が関与することが確認されている²²⁾。さらにこの報告では、骨吸収抑制に加えて、ミニモデリングによる局所的な骨形成誘導が確認された。通常、骨は骨吸収から骨形成に転じるリモデリングを介して古い骨から新しい骨へと転換するが、破骨細胞の骨吸収を介せず休止期骨芽細胞が活性化し、古い骨の上に新しい骨を作る現象をミニモデリングという。エルデカルシトールは骨吸収抑制のみならず、一方ではミニモデリングを介して骨形成促進を誘導する両面的な作用を持つことから、本薬剤は骨代謝調節薬と分類されることもある。ちなみに、このミニモデリングは動物モデルのみならず、ヒトの骨でも確認されている²⁴⁾。

透析患者におけるエルデカルシトール投与は当然ながら、小腸におけるCaおよびリン(P)の吸収を亢進するため、投与量が過剰になると、高Ca血症、高P血症となり、長期的にみて血管石灰化のリスクとなる。したがって投与の際には血清Ca、P値を定期的にモニターすることが重要である。実際、透析患者ではエルデカルシトール投与により容易に血清Ca、P値が上昇するため、薬理効果が発揮できると考えられる通常量を投与できる場合が少ない。

(2) ロモソズマブ

ロモソズマブは、骨形成抑制因子であるスクレロスチンに対する抗体である。スクレロスチンは骨細胞から分泌される液性因子で、wnt- β カテニン伝達経路を阻害することにより、骨基質蛋白合成を抑制する。その一方で、スクレロスチンは骨芽細胞におけるRANKLの分泌を促進し、骨吸収抑制因子であるオステオプロテゲリン(osteoprotegerin; OPG)の分泌を阻害する作用があり、この二つの作用で骨吸収を促進する。したがってスクレロスチン抗体であるロモソズマブを投与すると、結果として骨形成を促進すると同時に、骨吸収を抑制する両面的な作用にて、強力な骨量増加作用を示す²⁵⁾。

透析患者においてロモソズマブ投与が骨折リスクを減らすという報告はない。もともと腎不全患者では血中スクレロスチン濃度が上昇することが報告されているが、それは腎排泄低下によるものでなく、骨細胞におけるスクレロスチン産生亢進が原因と考えられてい

る²⁶⁾。したがって透析患者における骨量低下の原因が、このスクレロスチン増加によるものであれば、透析患者へのロモズマブ投与は極めて良好であることが想定されるが、実際は報告されていないのが現状である。さらに注意しなければならない点は、ロモズマブとBP製剤であるアレンドロネートを比較したARCH studyにおいて、ロモズマブ投与群で有意に新規椎体骨折発症リスクを抑制したものの、心虚血イベントが2.65倍(オッズ比:1.03~6.77)高いことが問題になったことである²⁷⁾。そもそも骨粗鬆症患者では、血管石灰化や心血管病リスクが高いことが知られており、加えて透析患者ということを経験すれば、透析患者へのロモズマブ投与は慎重に行われるべきであると考えられる。前述のRANKL/OPG経路は血管石灰化過程やプラークのvulnerabilityに関与する²⁸⁾ことや、Wntシグナル経路は心血管系リモデリングや構造変化に影響を及ぼす²⁹⁾ことを考慮すると、透析患者における安全性を検証する必要があると思われる。ちなみにアメリカ食品医薬品局(FDA)において、ARCH studyにおけるロモズマブが心虚血が多い理由についての検証が行われ、先述のFRAMEとARCHのデータを用いたネットワークメタ解析において、アレンドロネート投与群がプラセボ群よりMACE発症リスクを45%低下させることがわかり、そのことが相対的にロモズマブ群で心虚血が多いという結果になっているのでは

ないかと推察している³⁰⁾。

以上を踏まえて、本邦においては透析患者におけるロモズマブ投与は保険診療上認められている現状もあり、脆弱性骨折の既往のある、もしくは高度の骨量低下を伴う骨粗鬆症、透析患者であれば、骨代謝マーカーをチェックしたうえで、本剤の投与を検討するのが現実路線かもしれない。

5 骨粗鬆症治療を組み合わせるといふ考え方

骨吸収抑制薬であるデノスマブ投与群(D群)と骨形成促進薬であるテリパラチド投与群(T群)、およびその組み合わせ治療群(D+T群)を2年間比較したRCTであるDATA studyの延長試験として、DATA-switch studyが施行された³¹⁾。この研究では、D→T、T→D、D+T→Dの三つの切り替えパターンで2年間の骨密度の変化を観察したところ、腰椎椎体骨密度は3群でいずれも上昇し、群間で差がなかったのに対して、全大腿骨、大腿骨頸部の骨密度はT→D群、D+T→D群が、D→T群よりも有意に骨密度が上昇していた(図2)。PTH製剤でリモデリングを促進させ、骨形成、骨吸収とも亢進させた後に、デノスマブで骨吸収のみを抑制した結果、良好な骨密度の上昇が得られたと考えられる。この臨床研究から、これからの骨粗鬆症治療はその作用機序を考慮した治療薬の使い分け、組み合わせ、またその投与する順番も考慮する必

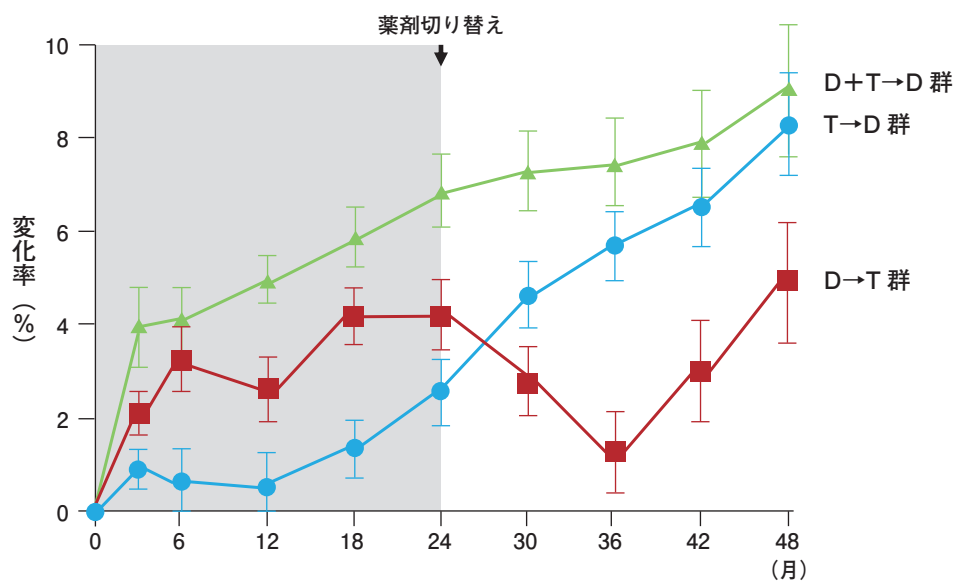


図2 DATA switch studyにおける治療薬変更と大腿骨頸部骨密度の変化

T→D群、D+T→D群における大腿骨頸部の骨密度は、D→T群よりも有意に上昇した。
D: デノスマブ, T: テリパラチド
(文献31より引用改変)

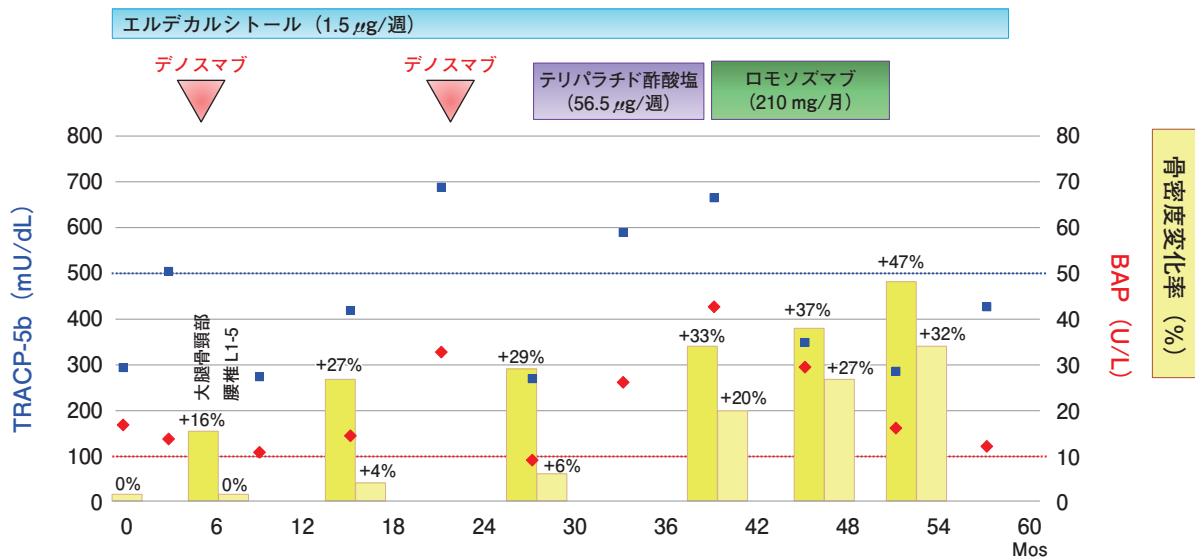


図3 血液透析患者に対する骨粗鬆症治療例

経過は本文参照。TRACP-5b：酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b 分画，BAP：骨型アルカリフォスファターゼ
(著者作成)

要があることを示唆する。

当院における血液透析患者の治療例を紹介する (図3)。68歳女性，透析歴4年，腎移植およびステロイド投与歴があり，左踵骨脆弱性骨折の既往歴があった。治療開始前の骨密度は，T score で大腿骨頸部-4.1，全腰椎-2.9であった。まずはPTHを管理目標値内に保ちながら，エルデカルシトール0.5µgを週3回の投与を行った。治療開始から3カ月後の時点でTRACP-5bの上昇を認めたためデノスマブを投与したところ，14カ月後の時点で骨密度の上昇を認めた(大腿骨頸部+27%，全腰椎+4%)。21カ月後にTRACP-5bの再上昇を認めたため，2回目のデノスマブを投与したが，26カ月後の骨密度上昇はわずかであった(+29%，+6%)。この時点で低回転骨状態であったことから，テリパラチド酢酸塩56.5µg(週1回，皮下注)を開始したところ，骨代謝回転の亢進とともに，骨密度は腰椎優位に上昇した(38カ月後：+33%，+20%)。さらなる椎体骨密度の上昇を期待して，ロモソズマブ(イベニティ®)210mg(月1回，皮下注)に移行したところ，骨代謝回転は低下したが，骨密度は治療開始前より大腿骨頸部+47%，全腰椎+32%上昇した。骨代謝マーカーの測定は，保険診療上の問題から頻回測定が困難な側面もあるが，骨代謝回転状態を把握しながら，その時点で適した骨粗鬆症治療薬を選択することで，良好な骨密度の上昇が得られると考えられる。

おわりに

本稿では，これまでRODという概念で括られてきた透析患者の骨病変について，骨粗鬆症の要素を加味すべきであること，その診断と評価，さらには治療薬の選択について言及した。透析患者における骨粗鬆症治療には，PTH管理を含めたRODの要素も含まれるため，より総合的かつ包括的な治療が，今後必要になると考えられる。まずはPTHを管理目標値内に保ったうえで骨代謝回転を評価し，適切な骨粗鬆症治療薬を選択し，またその組み合わせを考慮することが重要である。

利益相反自己申告

講演料：第一三共

文献

- 1) 日本骨粗鬆症学会：生活習慣病における骨折リスク委員会編。生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド。2011；東京，ライフサイエンス出版
- 2) Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. : Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. Arch Intern Med 2007; 167 : 133-139.
- 3) Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. : Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000; 58 : 396-399.

- 4) Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. : High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014; 85 : 166-173.
- 5) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843 : 1-129.
- 6) West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. : Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2015; 30 : 913-919.
- 7) Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al. : 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(4) : 278-287.
- 8) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group : KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl (2011)* 2017; 7(1) : 1-59.
- 9) Mäkelä S, Saha H, Ala-Houhala I, et al. : Steady state pharmacokinetics and dose equivalents of oral clodronate in renal failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49(2) : 128-136.
- 10) Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P : Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364 : 1728-1737.
- 11) Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. : Severely suppressed bone turnover : a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 1294-1301.
- 12) Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. : Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med* 2020; 383 : 743-753.
- 13) Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. : Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8) : 1829-1835.
- 14) Chen CL, Chen NC, Liang HL, et al. : Effects of Denosumab and calcitriol on severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(7) : 2784-2792.
- 15) Block GA, Bone HG, Fang L, et al. : A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012; 27 : 1471-1479.
- 16) Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al. : The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis : results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 : 4483-4492.
- 17) Freitas PHL, Li M, Ninomiya T, et al. : Intermittent PTH administration stimulates pre-osteoblastic proliferation without leading to enhanced bone formation in osteoclast-less *c-fos*^{-/-} mice. *J Bone Miner Res* 2009; 24 : 1586-1597.
- 18) Cejka D, Kodras K, Bader T, et al. : Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1-34) : A pilot study. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33 : 221-226.
- 19) Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. : Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass : a prospective study. *Osteoporos Int* 2016; 27 : 1441-1450.
- 20) Rambašek M, Ritz E, Rascher W, et al. : Vascular effects of parathyroid hormone (PTH). *Adv Exp Med Biol* 1982; 151 : 619-632.
- 21) Yamamoto J, Nakazawa D, Nishio S, et al. : Impact of weekly teriparatide on the bone and mineral metabolism in hemodialysis patients with relatively low serum parathyroid hormone : A pilot study. *Ther Apher Dial* 2020; 24 : 146-153.
- 22) de Freitas, Harada S, Mizoguchi T, et al. : Daily administration of eldcalcitol (ED-71), an active vitamin D analog, increases bone mineral density by suppressing RANKL expression in mouse trabecular bone. *J Bone Miner Res* 2012; 27(2) : 461-473.
- 23) Matsumoto T, Miki T, Hagino H, et al. : A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9) : 5031-5036.
- 24) Hikata T, Hasegawa T, Horiuchi K, et al. : Histomorphometric analysis of min modeling in the vertebrae in postmenopausal patients treated with anti-osteoporotic agents. *Bone Rep (2016)*; 5 : 286-291.
- 25) McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. : Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370(5) : 412-420.
- 26) Cejka D, Marculescu R, Kozakowski N, et al. : Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1) : 248-255.
- 27) Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. : Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377(15) : 1417-1427.
- 28) Kiechl S, Werner P, Knoflach M, et al. : The osteoprotegerin/RANK/RANKL system : a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4(6) : 801-811.
- 29) Gay A, Towler DA : Wnt signaling in cardiovascular disease : opportunities and challenges. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28(5) : 387-396.
- 30) Cummings SR, McCulloch C : Explanations for the difference in rates of cardiovascular events in a trial of alendronate and romosozumab. *Osteoporosis Int* 2020; 31 : 1019-1021.
- 31) Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. : Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study) : extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386 : 1147-1155.