

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン (2025年改訂版) 【付録】

【補足説明】

第3章 血液透析患者における P, Ca の管理	226
3.3 透析患者の P, Ca 管理 (9分割図)	226
3.6 透析患者における P 低下薬の選択に関するアプローチ	227

【システマティック・レビュー】

第3章 血液透析患者における P, Ca の管理	234
3.1 血液透析患者の血清 P 値はどのように管理すべきか?	234
3.2 血液透析患者の補正血清 Ca 値はどのように管理すべきか?	240
第4章 血液透析患者における PTH 値の管理	243
4.1 PTH 値の管理目標	243
4.3 二次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的治療介入	245
4.5 副甲状腺摘出術 (PTX)	246
第5章 骨代謝の評価と管理	249
5.1 透析・保存期 CKD 患者における骨折リスクの評価として, 骨密度検査や骨代謝マーカーの測定は有用か?	249
5.2 透析患者の骨折リスクを軽減するために, どのようにして PTH を管理すれば良いか?	253
5.3 透析期, 保存期 CKD 患者における骨折リスクへの介入	258
第6章 腹膜透析患者における CKD-MBD	267
6.1 腹膜透析患者において, CKD-MBD の管理目標は血液透析と同じでよいか?	267
第7章 腎移植患者における CKD-MBD	269
7.1 腎移植後のビスホスホネート使用は推奨されるか?	269
第8章 小児患者における CKD-MBD	280
8.4 成長障害 (低身長) を認める小児 CKD 患者に対する成長ホルモン治療は推奨されるか?	280
【修正 Delphi 法】	282

【補足説明】

第 3 章 血液透析患者における P, Ca の管理

3.3 透析患者の P, Ca 管理 (9 分割図)

<実際の活用例 (症例 1) >

透析歴 22 年の患者。二次性副甲状腺機能亢進症に対して、VDRA を投与中であった。補正 Ca 値 (mg/dL)/P 値 (mg/dL)/intact PTH 値 (pg/mL) が 8.7/5.4/292 であり、PTH が徐々に上昇傾向であったためカルシミメティクスの投与を開始したところ、その後の血液検査で 7.8/5.1/221 と低 Ca 血症を呈した。

→カルシミメティクスの投与による低 Ca 血症と考えられるが、ここでカルシミメティクスを中止すると元の状態 (PTH 高値) に戻るだけなので好ましくない。この場合は 9 分割図でいうと Seg.8 になるので、① VDRA の増量もしくは② Ca 製剤の開始・増量を検討する (ただし、血清 Ca 値低下が高度の場合は、カルシミメティクスの減量/中止も選択肢の一つとなる)。

→本症例では①を選択し、VDRA を増量することで 8.6/4.9/153 と良好な経過を得た。

<実際の活用例 (症例 2) >

透析歴 7 年の患者で VDRA および沈降炭酸 Ca を投与中であった。カルシミメティクスの投与はない。血液検査では 8.7/5.4/282 であり、PTH が徐々に上昇傾向であったため、VDRA を増量したところ、9.7/5.5/171 となった。

→Seg.2 での対応となる。選択肢として① VDRA の中止・減量、② Ca 製剤の中止・減量、③ Ca 非含有 P 低下薬への切り替え、④ (PTH は余裕あるため) カルシミメティクスの開始を検討する、があげられる。

→①では PTH の再上昇が懸念され、②では P が上昇する可能性があり、好ましくない。③か④かの選択になるが本症例では④を採用し、カルシミメティクスを開始することにより、8.9/4.9/119 と良好な経過を得た。

<実際の活用例 (症例 3) >

透析歴 3 年の患者で二次性副甲状腺機能亢進症に対して、VDRA および Ca 非含有 P 低下薬を投与され、8.7/4.9/92 と良好にコントロールされていた。その後の定期検査にて、9.4/5.4/35 と徐々に Ca, P が上昇傾向を示した。

→Ca, P は管理目標値内であるが高めであり、PTH は低下傾向である。今後、骨代謝回転の低下からの高 Ca, 高 P 状態になる可能性が高い。Seg.1 もしくは Seg.2 に準じて対応する。

→本症例では VDRA を減量することで 9.0/4.6/88 となり、PTH はやや上昇したものの、Ca, P は低下し良好な経過を得た。

3.6 透析患者における P 低下薬の選択に関するアプローチ

各 P 低下薬の特徴と使い分けに関するエビデンスおよび解説

1) 沈降炭酸 Ca

沈降炭酸 Ca は、消化器症状が比較的少なく、安価であり、歴史的にも最も長く使用されてきた P 低下薬である。2000 年以降は血管石灰化の懸念から、その使用量がわが国でも経時的に減少していることが日本透析医学会の年度末統計調査のデータからも示されている¹²⁾。Palmer ら³⁾が行った NMA において Ca 含有 P 吸着薬の処方では血清 Ca 値が高値になること、セベラマーと比較した場合には生命予後や冠動脈石灰化の観点では劣る可能性があることが示された。2012 年に発刊されたわが国の CKD-MBD 診療ガイドライン⁴⁾においては、Ca 含有 P 吸着薬の使用量を 3 g/日未満に制限するように記載された。また、2009 年の KDIGO CKD-MBD ガイドラインでは高 Ca 血症、血管石灰化、無形成骨症や低 PTH 血症のリスクを勘案して、沈降炭酸 Ca を含む Ca 製剤の使用を制限していたが、2017 年の改訂時にはこれらの要件の有無にかかわらず一様にその使用を制限することが推奨されている^{5,6)}。

沈降炭酸 Ca と炭酸ランタンの生命予後への影響を比較したわが国の RCT である LANDMARK 研究では、総死亡に関して両群の間に統計学的な有意差を認めなかった⁷⁾。しかも興味深いことに、心血管死亡リスクに関しては沈降炭酸 Ca 群のほうが有意に発症率は低いという結果であった。さらに、LANDMARK 研究のサブ解析である LANDMARK-SS 研究においては、沈降炭酸 Ca 群と炭酸ランタン群では冠動脈石灰化の進行速度に統計学的に有意な差を認めなかった⁸⁾。これらの事実は、食事からの Ca 負荷量が欧米ほど多くない日本人にあっては、炭酸 Ca の使用量が 1.5~2.0 g/日程度の範囲内であれば、少なくとも数年間の観察期間では血管石灰化を増悪させるリスクは以前から懸念されていたほど高くない可能性を示唆している。また、近年カルシミメティクスを使用する患者が増加した中、カルシミメティクス投与中の患者は血清 Ca 値が低下しやすいため、血清 Ca 値を目標範囲に保つために沈降炭酸 Ca を服用することは妥当と考えられる^{9,10)}。実際、プラセボと比べて沈降炭酸 Ca が生命予後を悪化させるという RCT は皆無である。ただし、先に紹介した LANDMARK 研究⁷⁾は、そもそもの心血管イベントの発症率が少ない集団であったこと、観察期間中の心血管イベント数が研究計画時に想定したよりも少なかったこと、観察期間も平均 3.16 年と比較的短いこと、観察期間中の血清 P 値の管理が非常によかったことなどが知られており、長期に使用する場合や心血管疾患の発症リスクが高い患者、さらには血清 P 値の管理が十分でない患者においては、沈降炭酸 Ca が好ましくない結果をもたらす可能性も否定できない。さらに LANDMARK-SS 研究⁸⁾も当初推計された必要患者数よりも実際に登録された患者数は大幅に少なかったために、沈降炭酸 Ca 服用に伴う Ca 負荷によって血管石灰化が促進する危険性を十分に検出できなかった可能性もある。これらの点を踏まえると、沈降炭酸 Ca 製剤の使用に際しては、従来懸念されてきたように血管石灰化を潜在的に促進する可能性に十分に留意しつつ、患者の背景や投与上限量 (3 g/日) を考慮して慎重に投与するという姿勢が求められる。

以上より、投与量に留意しつつ患者を選定すれば沈降炭酸 Ca は今後も有効な P 低下薬として使用可能であると結論される。ただし、透析患者で頻用されている胃酸分泌抑制薬を併用すると、P 吸着効果が非常に低減することを覚えておく必要がある¹¹⁾。また、高 Ca 透析液を使用している施設では血清 Ca 値が高くなる傾向にあるため、患者の血清 Ca 値を確認して投薬するのが良い^{12,13)}。Practice Point では、低 Ca 血症を合併した患者、カルシミメティクスを服用している患者には投与することが好ましく、薬剤コストの観点でも投与が好ましいとした。一方、便秘や腹部膨満感などの消化器症状を有する患者、胃酸分泌抑

制薬を服用している患者においては注意して投与すべきとした。さらに、セベラマーとの比較では生命予後において劣る可能性があること、セベラマーや炭酸ランタンと比較した場合には冠動脈石灰化が進行しやすい可能性があることにも言及した。

2) 塩酸セベラマー

塩酸セベラマーは、2003年にわが国で上市された金属非含有の非吸収性ポリマー性P低下薬である。血管石灰化を予防する観点から、Ca負荷がない点で重宝され、またP以外にも動脈硬化のリスクとなるコレステロールやそのほかの物質を腸管内で吸着し、抗炎症作用などを介した多面的な効果を発揮することが報告されている¹⁴⁾。特筆すべき点として、沈降炭酸Caとの比較において、塩酸セベラマーは血管石灰化の進展を抑制し、生命予後の観点からも有利であることが国内外の質の高い観察研究やRCTによって報告されている^{15~18)}。この結果は先行研究であるPalmerらのNMAの解析結果に一致する³⁾。

一方、日本人は他の人種と比べて塩酸セベラマーの服用に伴って嘔気、嘔吐、便秘などの消化器症状を発症しやすく、高度の便秘から腸閉塞や腸管破裂をきたす症例も報告されている^{19,20)}。このため、十分な量の塩酸セベラマーを服用できない日本人に対して、十分な量の塩酸セベラマーを内服できた状況での海外のRCTの結果を外挿する際には注意が必要である。また1錠あたりのP吸着効果が低いために、必要な服薬錠数が必然的に増加して服薬アドヒアランスが低下してしまうリスクがある点にも留意したい²¹⁾。さらに、欧米で処方可能な炭酸セベラマーがわが国では使用できないため、塩酸セベラマーの服用者は代謝性アシドーシスを増悪させるリスクがある点も考慮すべきである^{22,23)}。過去の報告においても、塩酸セベラマーは沈降炭酸Ca、炭酸ランタン、鉄含有P低下薬よりも血清重炭酸濃度が低くなることが示されている^{24~26)}。

わが国においても20年来使用され、エビデンスも非常に蓄積されたP低下薬であることを考慮すると、患者を選んで使用すれば今後も有用なP低下薬と考えられる²⁷⁾。Practice Pointでは、代謝性アシドーシスが強い患者、嘔気、嘔吐、便秘、腹部膨満感などの消化器症状を合併する患者、総服薬錠数が多い患者の場合には注意して投与すべきとした。また、沈降炭酸Caと比較した場合には、血管石灰化が進展しにくいこと、海外のデータではあるが生命予後改善効果が期待できることも記載した。

3) ビキサロマー

ビキサロマーは、金属非含有のポリマー製剤で、わが国でのみ使用可能なP低下薬である。海外で販売されていないため、日本で実施されたビキサロマーに関する第Ⅲ相試験の結果以外のエビデンスが非常に少ないが、沈降炭酸Caと比較して冠動脈石灰化の進展を有意に抑制したことも報告されている^{28~31)}。特徴として、同じくポリマー製剤である塩酸セベラマーと同様、嘔気、嘔吐、便秘などの副作用を呈するが、膨潤性が少ないために、消化器症状の頻度は塩酸セベラマーの約50%であったことが報告されている^{28~32)}。ビキサロマーは塩酸塩ではないため、塩酸セベラマーとは異なり代謝性アシドーシスは引き起こさない点も強調したい²⁹⁾。また、1錠あたりのP吸着効果は他のP低下薬に比して相対的に弱く、単剤で血清P値を管理する場合には服薬錠数が多くなる傾向にあり、服薬アドヒアランスの観点からは塩酸セベラマーと同様にデメリットとなる³³⁾。Practice Pointでは、嘔気、嘔吐、便秘などの消化器症状を有する患者、および総服薬錠数が多い患者では注意して投与すべきとした。

4) 炭酸ランタン

炭酸ランタンは、アルミニウムとCaを含まない金属含有P低下薬としてわが国で2009年以降処方可能になった³⁴⁾。P吸着効果も相対的に強く、より少ない錠数で血清P値の管理ができる。消化器症状で最も多いのは嘔気と嘔吐であり、便秘は比較的少ない³⁵⁾。セベラマーと同様、Ca非含有P低下薬として血管

石灰化の進展抑制効果が期待され、メタ解析結果では Ca 含有 P 低下薬と比較して冠動脈石灰化の進展速度が有意に低値であったことが示されている^{36,37)}。透析導入期の日本人血液透析患者を対象とした炭酸ランタンと炭酸 Ca との 18 か月間の RCT においては、炭酸ランタンは炭酸 Ca と比較して治療前の冠動脈石灰化が中等度の患者 (CACs が 20~400) に限ると、血液透析導入後の冠動脈石灰化の進展を有意に抑制したことが報告されている³⁸⁾。一方、わが国の維持血液透析患者を対象にした LANDMARK-SS 試験の結果に基づけば、血管石灰化の進展速度に関して炭酸ランタンと沈降炭酸 Ca との間に統計学的に有意な差を認めなかった⁸⁾。ただし、前述の通り、最終的に解析対象となった患者数は研究計画時に推算した必要患者数よりも大幅に少なかったことなどから、本研究では血管石灰化の進展速度に関する十分な検出力が発揮されなかった可能性も指摘されている点には注意が必要である。

注意すべき点として、空腹時や食事摂取量が少ない場合に内服すると嘔気などの消化器症状がでやすいこと、肝臓、リンパ節、胃粘膜下などの一部の臓器へランタンが蓄積することである^{39~41)}。アルミニウム製剤で報告されたような脳症の報告はなく、骨への蓄積は認めるものの骨折リスクの上昇については報告されていない^{41~43)}。胃酸分泌抑制薬を内服している患者では、P 吸着効果が低下することにも留意すべきである⁴⁴⁾。以上より、Practice Point では、総服薬錠数が多い患者では投与が好ましいとし、嘔気や嘔吐の消化器症状を有する患者、胃酸分泌抑制薬を服用している患者においては注意して投与すべきとした。さらに、沈降炭酸 Ca と比較した場合に限れば、血管石灰化の進展を相対的に抑制できる可能性があることを記載した。

5) クエン酸第二鉄

クエン酸第二鉄は消化管内で遊離した鉄が無機 P を吸着することから、鉄含有 P 低下薬に分類される。消化管内で遊離した鉄の一部は消化管から吸収されるため、貯蔵鉄の増加、貧血改善効果などが報告されている⁴⁵⁾。実際、クエン酸第二鉄は鉄欠乏性貧血に対する保険適用を追加取得しており、透析患者の貧血改善効果がメタ解析でも報告されている⁴⁶⁾。また、P 負荷低減および鉄補充に付随する血清 FGF23 低下効果も報告されている⁴⁷⁾。

一方、血中ヘモグロビン値のオーバーシュートや鉄過剰に注意する必要がある。定期的に血中ヘモグロビン値と鉄動態を評価して必要に応じて鉄含有 P 低下薬の減量や中止を検討することが重要である。頻度の高い消化器症状は下痢である^{24,45~47)}。他方、便秘を合併した患者に投与することは理にかなっている。近年、急速に増加しつつある hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase (HIF-PH) 阻害薬服用患者においては、鉄欠乏傾向になることが多くの大規模 RCT において示されている⁴⁸⁾。重要なことに、わが国で実施された透析患者を対象にしたロキサデュスタットに関する 3 つの第 III 相試験のプール解析において、クエン酸第二鉄を含む経口または静注の鉄剤投与が試験期間中になかった患者では血栓性イベントのリスクが高値であることが示された⁴⁹⁾。さらに、海外で実施されたロキサデュスタットに関する 4 つの第 III 相試験をプールした後付け解析において、高齢、長い透析歴、血栓塞栓症や心血管疾患の既往がある場合にも血栓性イベント発症のリスクであることも明らかとなった⁵⁰⁾。このため、HIF-PH 阻害薬を服用中の患者においては鉄補充を期待してクエン酸第二鉄を処方することは好ましい選択と考えられる。また、クエン酸第二鉄は胃酸分泌抑制薬を内服している患者においても P 吸着効果が減弱しにくい点もメリットとしてあげられる⁵¹⁾。Practice Point では、鉄欠乏を合併した患者、総服薬錠数が多い患者、HIF-PH 阻害薬を併用している患者、胃酸分泌抑制薬を服用している患者において投与することが好ましいとし、下痢症状を有する患者では注意して投与すべきとした。

6) スクロオキシ水酸化鉄

スクロオキシ水酸化鉄は消化管内で鉄を遊離させずに P と結合する薬剤で、その骨格に鉄を配位しているために鉄含有 P 低下薬に分類される。炭酸ランタンと同様、P 吸着効果が相対的に強く、より少ない錠数で血清 P 値を管理できる^{25,52,53}。腸管内でスクロオキシ水酸化鉄が分解される過程で鉄が一部遊離して吸収されるため、貯蔵鉄の増加、貧血改善効果が報告されている⁵⁴。わが国で実施された透析患者を対象にしたロキサデュスタットに関する 3 つの第Ⅲ相試験のプール解析において、試験期間中に経口または静注の鉄剤が投与されなかった患者は血栓性イベント発症のリスクが高かったことが探索的後付け解析で示された^{49,50}。さらに、クエン酸第二鉄同様、血清 FGF23 低下効果が報告されている⁵⁵。一方、クエン酸第二鉄と同様、長期連用に伴う鉄過剰には注意が必要で、定期的に血液ヘモグロビン値や鉄動態をモニターし、必要に応じた減量や中止を考慮すべきである⁵⁴。最も頻度の高い副作用は下痢であり^{25,53,54}、便秘を合併した患者に投与することは理にかなっている。

EPISODE 研究⁵⁶は、維持血液透析患者における厳格 P 管理と標準 P 管理の冠動脈石灰化に対する効果およびスクロオキシ水酸化鉄と炭酸ランタンの冠動脈石灰化に対する効果を比較したわが国の RCT である。この試験の二次エンドポイントである冠動脈石灰化スコアの絶対値の変化量に関してはスクロオキシ水酸化鉄のほうが炭酸ランタン群よりも有意に低値であったことが示されており、鉄含有 P 低下薬の血管石灰化に対する抑制効果が期待されている。Nishimoto らが行った P 低下薬に関する最新の NMA の結果、スクロオキシ水酸化鉄は炭酸 Ca と比較して、冠動脈石灰化の進展が有意に抑制されていた³⁷。そして、スクロオキシ水酸化鉄は、総死亡リスク低下の観点から、他の P 低下薬よりも好ましい薬剤に位置づけられた³⁷。また、HIF-PH 阻害薬が腎性貧血の治療薬として使用頻度が増加傾向にあること、鉄欠乏に伴って血栓性イベントの発症リスクが増大することを考慮すると、HIF-PH 阻害薬を服用中の患者においては、スクロオキシ水酸化鉄は P 管理の向上に加えて鉄補充も同時に達成できる点で有用である^{48,49,53}。さらにクエン酸第二鉄と同様、胃酸分泌抑制薬を内服している患者においても P 吸着効果が減弱しにくい点はメリットとなる⁴⁴。Practice Point では、総死亡リスクの低下を期待する患者、鉄欠乏を合併した患者、総服薬錠数が多い患者、HIF-PH 阻害薬を併用している患者、胃酸分泌抑制薬を服用している患者において投与することが好ましいとし、下痢症状を有する患者では注意して投与すべきとした。

7) テナパノル

テナパノルは、既存の P 低下薬と異なり、P 吸収阻害薬に分類される新しい P 低下薬である⁵⁷。テナパノルは、小腸の腸管上皮細胞の頂端膜に発現する sodium-hydrogen exporter isoform 3 (NHE3) を阻害することによって、細胞膜におけるナトリウムと水素イオンの交換輸送を阻害し、腸管上皮細胞間隙での無機 P の透過性を低下する薬剤である。その結果、傍細胞性 P 吸収量が減少することによって血清 P 値が低下する薬剤である⁵⁸⁻⁶⁰。わが国においては 2024 年 2 月に P 低下薬として処方可能になった。ハードアウトカムに関するエビデンスは少ないが、プラセボと比較して有意に血清 P 値を低下させること、既存の P 低下薬で血清 P の管理が不十分な患者に投与した場合にも血清 P の管理が改善することが報告されている。さらに、既存の P 低下薬からの切替において、血清 P 値の管理が単剤で同等にできる場合があること、P 低下薬の総服用錠数を有意に低下させることが報告され^{61,62}、服薬開始後 1~2 週間で 7 割近い患者が下痢や軟便化を呈するが、多くの患者において薬剤を継続できることが報告されている⁵⁷⁻⁶²。そして、Nishimoto らが行った P 低下薬に関する最新の NMA において、テナパノルは総死亡リスク低下の観点から他の P 低下薬よりも好ましい薬剤に位置づけられた³⁷。Practice Point としては、総死亡リスクの低下を期待する患者、便秘を合併している患者、総服薬錠数が多い患者において投与が好ましく、下痢症状を

有する患者において、そして薬剤コストの観点からは注意して投与すべきとした。

文献

- 1) 中井滋, 井関邦敏, 伊丹儀友, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2009年12月31日現在). 透析会誌 2011; 44: 1-36.
- 2) 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2019年12月31日現在). 透析会誌 2020; 53: 579-632.
- 3) Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: A network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 691-702.
- 4) 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌 2012; 45: 301-56.
- 5) 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* 2017; 7: 1-59.
- 6) 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 Suppl* 2009; (113): S1-130.
- 7) Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate vs calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: The LAND-MARK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1946-54.
- 8) Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of lanthanum carbonate and calcium carbonate on the progression of coronary artery calcification among hemodialysis patients with vascular calcification risk: a randomized controlled trial. *Clin Exp Nephrol* 2022; 26: 1223-32.
- 9) Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: 321-30.
- 10) Itano Y, Kato S, Tsuboi M, et al. A prospective, randomized clinical trial of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (the DUET Trial). *Kidney Int Rep* 2020; 5: 2168-77.
- 11) Takahashi N, Shoji T, Matsubara K, et al. Effect of histamine H₂-receptor antagonist on the phosphorus-binding abilities of calcium carbonate and calcium lactate in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1090-4.
- 12) Kamei K, Yamada S, Hashimoto K, et al. The impact of low and high dialysate calcium concentrations on cardiovascular disease and death in patients undergoing maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2024; 28: 557-70.
- 13) Yoshikawa M, Takase O, Tsujimura T, et al. Long-term effects of low calcium dialysates on the serum calcium levels during maintenance hemodialysis treatments: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 5310.
- 14) Basutkar RS, Varghese R, Mathew NK, et al. Systematic review and meta-analysis of potential pleiotropic effects of sevelamer in chronic kidney disease: Beyond phosphate control. *Nephrology (Carlton)* 2022; 27: 337-54.
- 15) Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130-7.
- 16) Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
- 17) Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 422-31.
- 18) Komaba H, Wang M, Taniguchi M, et al. Initiation of sevelamer and mortality among hemodialysis patients treated with calcium-based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1489-97.
- 19) Koiwa F, Onoda N, Kato H, et al. 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: 340-6.
- 20) Yamaguchi T, Ohyama S, Furukawa H, et al. Sigmoid colon diverticula perforation associated with sevelamer hydrochloride administration: A case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2016; 10: 57-60.
- 21) Kasai S, Sato K, Murata Y, et al. Randomized crossover study of the efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and lanthanum carbonate in Japanese patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 341-9.
- 22) De Santo NG, Frangiosa A, Anastasio P, et al. Sevelamer worsens metabolic acidosis in hemodialysis patients. *J*

- Nephrol 2006; 19 Suppl 9: S108-14.
- 23) Fishbane S, Delmez J, Suki WN, et al. A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 307-15.
 - 24) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1053-60.
 - 25) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22: 293-300.
 - 26) Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952-65.
 - 27) Zeng Q, Zhong Y, Yu X. Meta-analysis of the efficacy and safety of sevelamer as hyperphosphatemia therapy for hemodialysis patients. *Ren Fail* 2023; 45: 2210230.
 - 28) Akizawa T, Kameoka C, Kaneko Y, et al. ; Bixalomer Study Group. Long-term treatment of hyperphosphatemia with bixalomer in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 612-9.
 - 29) Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, et al. ; Bixalomer Study Group. Randomized controlled trial of bixalomer versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2014; 18: 122-31.
 - 30) Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, et al. Dose-finding study of bixalomer in patients with chronic kidney disease on hemodialysis with hyperphosphatemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled and sevelamer hydrochloride-controlled open-label, parallel group study. *Ther Apher Dial* 2014; 18: S24-32.
 - 31) Akiba T, Yokoyama K, Hase H, et al. Effect of bixalomer on coronary artery calcification in hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a multi-center, randomized controlled trial. *Ren Replace Ther* 2019; 5: 9.
 - 32) Ito K, Takeshima A, Shishido K, et al. Treatment of hyperphosphatemia with bixalomer in Japanese patients on long-term hemodialysis with gastrointestinal symptoms. *Ther Apher Dial* 2014; 18: S19-23.
 - 33) Furukawa K, Ikawa T, Yokoi S, et al. Effects of switching from sevelamer hydrochloride to bixalomer on laboratory parameters in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014; 18: S2-7.
 - 34) 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: 404-10.
 - 35) 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.
 - 36) Xu JP, Zeng RX, Liao PD, et al. Effect of lanthanum carbonate on the progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hemodial Int* 2022; 26: 223-33.
 - 37) Nishimoto M, Hasegawa T, Murashima M, et al. Efficacy and safety of phosphate-lowering agents for adult patients with CKD requiring dialysis: A network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2025; 20: 676-96.
 - 38) Fujii H, Kono K, Nakai K, et al. Effects of lanthanum carbonate on coronary artery calcification and cardiac abnormalities after initiating hemodialysis. *Calcif Tissue Int* 2018; 102: 310-20.
 - 39) Hattori K, Maeda T, Nishida S, et al. Correlation of lanthanum dosage with lanthanum deposition in the gastroduodenal mucosa of dialysis patients. *Pathol Int* 2017; 67: 447-52.
 - 40) Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, et al. Lanthanum carbonate: safety data after 10years. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21: 987-94.
 - 41) Hutchison A, Whelton A, Thadhani R, et al. Long-term mortality and bone safety in patients with end-stage renal disease receiving lanthanum carbonate. *Nephron* 2018; 140: 265-74.
 - 42) Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, et al. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 176-84.
 - 43) Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2217-24.
 - 44) Minakuchi H, Yoshida T, Kaburagi N, et al. Proton pump inhibitors may hinder hypophosphatemic effect of lanthanum carbonate, but not of ferric citrate hydrate or sucroferric oxyhydroxide, in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2020; 42: 799-806.

- 45) Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. Ferritin elevation and improved responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in patients on ferric citrate hydrate. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 359-65.
- 46) Li L, Zheng X, Deng J, et al. Ferric citrate for the treatment of hyperphosphatemia and anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ren Fail* 2022; 44: 1112-22.
- 47) Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. Randomised clinical trial of ferric citrate hydrate on anaemia management in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: ASTRIO study. *Sci Rep* 2019; 9: 8877.
- 48) Weir MR. Managing anemia across the stages of kidney disease in those hypo-responsive to erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Nephrol* 2021; 52: 450-66.
- 49) Hamano T, Yamaguchi Y, Goto K, et al. Risk factors for thromboembolic events in patients with dialysis-dependent CKD: Pooled analysis of phase 3 roxadustat trials in Japan. *Adv Ther* 2024; 41: 1526-52.
- 50) Hamano T, Yamaguchi Y, Goto K, et al. Risk Factors for Thromboembolic events in patients with dialysis-dependent CKD: Pooled analysis of four global roxadustat phase 3 trials. *Adv Ther* 2024; 41: 1553-75.
- 51) Ito K, Yokoyama K. Iron absorption and phosphate-lowering effects of ferric citrate hydrate are not influenced by gastric acid secretion inhibitors in patients with chronic kidney disease: a retrospective post hoc analysis. *Int Urol Nephrol* 2023; 55: 141-50.
- 52) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide and calcium carbonate in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep* 2017; 3: 185-92.
- 53) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. Long-term assessment of the safety and efficacy of PA21 (sucroferric oxyhydroxide) in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: An open-label, multicenter, phase III study. *J Ren Nutr* 2017; 27: 346-54.
- 54) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. Evaluation of changes in ferritin levels during sucroferric oxyhydroxide treatment. *Clin Kidney J* 2018; 12: 294-9.
- 55) Ketteler M, Sprague SM, Covic AC, et al. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1163-70.
- 56) Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 723-35.
- 57) Doshi SM, Wish JB. Past, present, and future of phosphate management. *Kidney Int Rep* 2022; 7: 688-98.
- 58) Fukagawa M, Urano N, Ikejiri K, et al. Tenapanor for the treatment of hyperphosphatemia in Japanese hemodialysis patients: A randomized phase 3 monotherapy study with an up-titration regimen. *Am J Kidney Dis* 2023; 82: 635-7.
- 59) Nitta K, Itoyama S, Ikejiri K, et al. Randomized study of tenapanor added to phosphate binders for patients with refractory hyperphosphatemia. *Kidney Int Rep* 2023; 8: 2243-53.
- 60) Nakayama M, Kobayashi S, Kusakabe M, et al. Tenapanor for peritoneal dialysis patients with hyperphosphatemia: a phase 3 trial. *Clin Exp Nephrol* 2024; 28: 153-64.
- 61) Akizawa T, Sato Y, Ikejiri K, et al. Effect of tenapanor on phosphate binder pill burden in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 2371-80.
- 62) Koiwa F, Sato Y, Ohara M, et al. Long-term safety and decrease of pill burden by tenapanor therapy: a phase 3 open-label study in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Sci Rep* 2023; 13: 19100.

【システマティック・レビュー】

第 3 章 血液透析患者における P, Ca の管理

3.1 血液透析患者の血清 P 値はどのように管理すべきか？

◆ Statement 3.1.1 高 P 血症を是正することを提案する.

1) エビデンスの収集と選定

PubMed を用いて, 高 P 血症に関する対象論文を検索した. 下記の検索式にて 2022 年 12 月 31 日までの網羅的な文献検索を実施し 1,876 編の論文を抽出した. 一次スクリーニングおよび二次スクリーニングの結果, P 低下薬に関する RCT が 167 編, 透析効率に関する RCT が 14 編, 食事療法と教育に関する RCT が 40 編抽出された.

2) エビデンスの評価と統合

システマティックレビューの結果, P 低下薬に関する RCT を除くと, いずれも P を低下させる診療行為 (薬物投与, 透析効率, 食事療法など) に関する報告であり, 実際に高 P 血症を是正すること自体が, 生命予後を改善するかを明らかにした報告ではなかった. P 低下薬に関する RCT の中には死亡などのハードエンドポイントを評価項目に含むものも多数みとめたが, そのうちプラセボを対照にした RCT は 1 編¹⁾のみで, その他は P 低下薬どうしを比較したものであり, P を低下させること自体が直接的な生命予後の改善につながるかどうかを検証できなかった.

3) システマティックレビュー・サマリー

高 P 血症を是正する診療行為に関する報告はあるものの, P 値を低下させること自体が直接的な生命予後の改善につながるかの報告はなかったため, 厳格な P 管理目標の違いが冠動脈石灰化に与える影響をみた RCT, EPISODE 研究²⁾の結果を採用した (本文参照).

●検索式

【PubMed】

#1. randomized

#2. randomised

#3. randomly

#4. RCT

#5. clinical trial

#6. #1 or #2 or #3 or #4 or #5

#7. reduce

#8. reducing

#9. lower

#10. lowering

#11. binder

#12. absorption

#13. intervention

- #14. education
- #15. calcium carbonate
- #16. calcium acetate
- #17. sevelamer
- #18. lanthanum
- #19. lanthanum carbonate
- #20. sucroferric
- #21. ferric citrate
- #22. ferric saccharate
- #23. magnesium
- #24. niacinamide
- #25. nicotinamide
- #26. sucralfate
- #27. bixalomer
- #28. tenapanor
- #29. aluminum
- #30. colestilan
- #31. colestimide
- #32. #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31
- #33. dialysis
- #34. hemodialysis
- #35. haemodialysis
- #36. end-stage
- #37. endstage
- #38. ESRD
- #39. ESKD
- #40. #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39
- #41. phosphate
- #42. hyperphosphatemia
- #43. phosphorus
- #44. #41 or #42 or #43
- #45. "1900/1/1"[Date - Publication]: "2022/12/31"[Date - Publication]
- #46. Observational
- #47. animal
- #48. cross-sectional
- #49. pre-dialysis
- #50. transplant
- #51. transplantation

#52. recipient

#53. #6 and #32 and #40 and #44 and #45 not #46 not #47 not #48 not #49 not #50 not #51 not #52

◆ Statement 3.1.2 血清 P 値は, 3.5 mg/dL 以上, 5.5 mg/dL 未満を管理目標にすることを提案する.

1) エビデンスの収集と選定

PubMed を用いて, P 管理目標値に関する対象論文を検索した. 下記の検索式にて 2022 年 12 月 31 日までの網羅的な文献検索を実施し 414 編の論文を抽出した. 一次スクリーニングおよび二次スクリーニングの結果, RCT 5 編を抽出した.

2) エビデンスの評価と統合

抽出した 4 編のうち, 主要アウトカムが血管石灰化に関する報告が 1 編, 副次アウトカムが生命予後に
関する報告が 1 編であった. 前者は, 前述の EPISODE²⁾ の報告であり, 厳格な P 管理目標が冠動脈石灰
化の進行を抑制するという結果であった. 後者は 104 例の血液透析患者を対象として, 異なる P 管理目標
値を設けた検討であり, 生命予後を検出するだけの十分な症例数とイベント数と観察期間ではないことが
問題点で, 有意な結果は認めなかった³⁾.

3) システマティックレビュー・サマリー

システマティックレビューの結果, P 管理目標値について普遍的な結果を得るには十分ではないと考え
られ, 前回の CKD-MBD ガイドラインと同様に, 日本透析医学会の統計調査から得られた結果を採用す
ることになった.

●検索式

【PubMed】

#1. dialysis

#2. endstage

#3. end-stag

#4. renal

#5. #1 or #2 or #3 or #4

#6. randomized

#7. randomized

#8. randomly

#9. RCT

#10. clinical trial

#11. #6 or #7 or #8 or #9 or #10

#12. target

#13. recommended

#14. optimal

#15. #12 or #13 or #14

#16. serum phosphate

#17. serum calcium

#18. #16 or #17

#19. "1900/1/1"[Date - Publication]: "2022/12/31"[Date - Publication]

#20. #5 and #11 and #18 and #19

◆ Statement 3.1.3 高 P 血症を是正するために、適切な透析量の確保を提案する。

1) エビデンスの収集と選定

PubMed を用いて、P と透析量に関する対象論文を検索した。下記の検索式にて 2022 年 12 月 31 日までの網羅的な文献検索を実施し 1,499 編の論文を抽出した。一次スクリーニングおよび二次スクリーニングの結果、血清 P 値をアウトカムとする 10 編を抽出した。

2) エビデンスの評価と統合

10 編の RCT は 1 編⁴⁾を除いて生命予後をアウトカムに設定したものはなく、血清 P 値の変化をアウトカムとする報告であったが、その内容は透析時間、夜間透析、頻回透析、血液濾過透析など、手法が論文ごとにさまざまであった。

3) システマティックレビュー・サマリー

透析量に関するさまざまな要因が血清 P 値に影響することが示唆されたが、システマティックレビューとして統合することは困難であった。

●検索式

【PubMed】

#1. randomized

#2. randomised

#3. randomly

#4. RCT

#5. clinical trial

#6. #1 or #2 or #3 or #4 or #5

#7. adequacy

#8. session

#9. time

#10. dialysis adequacy

#11. long

#12. hour

#13. overnight

#14. extended

#15. frequent

#16. extending

#17. conventional

#18. daily

#19. #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18

#20. dialysis

#21. hemodialysis

- #22. end-stage
- #23. endstage
- #24. ESKD
- #25. ESRD
- #26. #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25
- #27. phosphate
- #28. hyperphosphatemia
- #29. hyperphosphatemic
- #30. phosphorus
- #31. #26 or #27 or #28 or #29
- #32. "1900/1/1"[Date - Publication]: "2022/12/31"[Date - Publication]
- #33. #6 and #19 and #26 and #31 and #32

◆ Statement 3.1.4 高 P 血症を是正するために、P 摂取の制限を提案する。

1) エビデンスの収集と選定

PubMed を用いて、P と食事療法に関する対象論文を検索した。下記の検索式にて 2022 年 12 月 31 日までの網羅的な文献検索を実施し 412 編の論文を抽出した。一次スクリーニングおよび二次スクリーニングの結果、血清 P 値をアウトカムとする 29 編を抽出した。

2) エビデンスの評価と統合

2020 年に St-Jules ら⁵⁾ が、食事療法と血清 P 値の変化をアウトカムとしたシステマティックレビューを報告した。この報告以降では下記の 6 編の RCT が抽出され、そのうち 3 編が血清 P 値に言及しており、1 編でスマートフォンを用いた自己食事療法で、有意に血清 P 値を低下させるという結果であった⁶⁾。

No.	著者, 出版年	対象集団	研究デザイン	対象患者数	PMID
1	Milazi M, 2021	HD	Cluster RCT	–	33277736
2	Pack S, 2021	HD	RCT	75	33377565
3	St-Jules DE, 2020	HD	RCT	312	33160812
4	Dawson J, 2021	HD	RCT	130	33421456
5	Alshogran, 2022	HD	RCT	114	35821552
6	Farfan-Ruiz AC, 2020	PD	RCT	80	35373021

3) システマティックレビュー・サマリー

P と食事療法に関して抽出された 29 編の RCT は、いずれも生命予後ではなく、血清 P 値の変化をアウトカムとした報告であった。本文では前述の St-Jules ら⁵⁾ のシステマティックレビューを採用した。

●検索式

【PubMed】

- #1. randomized
- #2. randomised
- #3. randomly

- #4. RCT
- #5. clinical trial
- #6. #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7. diet
- #8. dietary
- #9. education
- #10. program
- #11. #7 or #8 or #9 or #10
- #12. dialysis
- #13. end-stage
- #14. endstage
- #15. ESKD
- #16. ESRD
- #17. #12 or #13 or #14 or #15 or #16
- #18. phosphate
- #19. hyperphosphatemia
- #20. phosphorus
- #21. #18 or #19 or #20
- #22. "1900/1/1"[Date - Publication]: "2022/12/31"[Date - Publication]
- #23. #6 and #11 and #17 and #21 and #22

◆ Statement 3.1.5 P 低下薬の特性と患者背景に応じて、適切な P 低下薬を選択することを提案する。
Pamler ら⁷⁾ のネットワークメタ解析を採用した (本文参照)。

◆ Statement 3.1.6 二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高 P 血症に対して、カルシミメティクスの投与を提案する。ただし、低 Ca 血症の場合は除外する。

1) エビデンスの収集と選定

PubMed を用いて、P とカルシミメティクスに関する対象論文を検索した。下記の検索式にて 2022 年 12 月 31 日までの網羅的な文献検索を実施し 296 編の論文を抽出した。一次スクリーニングおよび二次スクリーニングの結果、血清 P 値をアウトカムとした 21 編の RCT が抽出された。

2) システマティックレビュー・サマリー

抽出された 11 編の RCT を対象に今回新たにメタ解析、システマティックレビューを施行した⁸⁾ (本文参照)。

●検索式

【PubMed】

- #1. cinacalcet
- #2. evocalcet
- #3. upacalcet

- #4. etelcalcetide
- #5. calcimimetics
- #6. #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7. randomized
- #8. randomised
- #9. RCT
- #10. randomized controlled trial
- #11. clinical trial
- #12. #7 or #8 or #9 or #10 or #11
- #13. dialysis
- #14. "1900/1/1"[Date - Publication]: "2022/12/31"[Date - Publication]
- #15. #6 and #12 and #13 and #14

3.2 血液透析患者の血清補正 Ca 値はどのように管理すべきか？

◆ Statement 3.2.1 血清補正 Ca 値は, 8.4 mg/dL 以上, 9.5 mg/dL 未満を管理目標にすることを提案する.

1) エビデンスの収集と選定

PubMed を用いて, Ca 管理目標値に関する対象論文を検索した. 下記の検索式にて 2022 年 12 月 31 日までの網羅的な文献検索を実施し 836 編の論文を抽出した. 一次スクリーニングおよび二次スクリーニングの結果, 血清 Ca 値の目標範囲をランダム化のターゲットにした RCT は検出されなかった.

2) システマティックレビュー・サマリー

システマティックレビューの結果, Ca 管理目標値について有用な RCT は検出されず, P 管理目標値と同様に日本透析医学会の統計調査から得られた結果を採用することになった.

●検索式

【PubMed】

- #1. dialysis
- #2. endstage
- #3. end-stag
- #4. renal
- #5. #1 or #2 or #3 or #4
- #6. randomized
- #7. randomized
- #8. randomly
- #9. RCT
- #10. clinical trial
- #11. #6 or #7 or #8 or #9 or #10
- #12. target
- #13. recommended
- #14. optimal

- #15. #12 or #13 or #14
- #16. serum phosphate
- #17. serum calcium
- #18. #16 or #17
- #19. "1900/1/1"[Date - Publication]: "2022/12/31"[Date - Publication]
- #20. #5 and #11 and #18 and #19

◆ Statement 3.2.2 二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高 Ca 血症に対して、カルシミメティクスの投与を提案する。

1) エビデンスの収集と選定

PubMed を用いて、Ca とカルシミメティクスに関する対象論文を検索した。下記の検索式にて 2022 年 12 月 31 日までの網羅的な文献検索を実施し 212 編の論文を抽出した。一次スクリーニングおよび二次スクリーニングの結果、血清 Ca 値をアウトカムとした 21 編の RCT が抽出された。

2) システマティックレビュー・サマリー

抽出された 21 編の RCT を対象に今回新たにメタ解析、システマティックレビューを施行した⁸⁾ (本文参照)。

● 検索式

【PubMed】

- #1. cinacalcet
- #2. evocalcet
- #3. upacalcet
- #4. etelcalcetide
- #5. calcimimetics
- #6. #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7. randomized
- #8. randomised
- #9. RCT
- #10. randomized controlled trial
- #11. clinical trial
- #12. #7 or #8 or #9 or #10 or #11
- #13. dialysis
- #14. "1900/1/1"[Date - Publication]: "2022/12/31"[Date - Publication]
- #15. #6 and #12 and #13 and #14

文献

- 1) Liu XY, Yao JR, Xu R, et al. Investigation of nicotinamide as more than an anti-phosphorus drug in chronic hemodialysis patients: a single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Transl Med* 2020; 8: 530.
- 2) Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 723-35.

- 3) Bhargava R, Kalra PA, Hann M, et al. A randomized controlled trial of different serum phosphate ranges in subjects on hemodialysis. *BMC Nephrol* 2019; 20: 37.
- 4) Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, et al. Long-term Effects of Frequent Nocturnal Hemodialysis on Mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 459-68.
- 5) St-Jules DE, Rozga MR, Handu D, et al. Effect of Phosphate-Specific Diet Therapy on Phosphate Levels in Adults Undergoing Maintenance Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 16: 107-20.
- 6) Pack S, Lee J. Randomised controlled trial of a smartphone application-based dietary self-management program on haemodialysis patients. *J Clin Nurs* 2021; 30: 840-8.
- 7) Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 691-702.
- 8) Nakai K, Kono K, Yamada S, et al. Calcimimetics treatment strategy for serum calcium and phosphate management in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: A systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Ther Apher Dial* 2024; 28: 557-71.

第 4 章 血液透析患者における PTH 値の管理

4.1 PTH 値の管理目標

CQ：血液透析患者において PTH 値はどの範囲に管理すべきか？

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、本 CQ の対象論文を検索した。後述の検索式を用いて、2024 年 8 月 31 日までの網羅的文献検索を施行した。検索式 1 にて透析患者における PTH 目標値と死亡または骨折の関係をみた RCT を検索したところ、174 件の論文を抽出した。一次スクリーニング後にフルテキストレビューの対象となった論文は存在しなかった。次に、検索式 2 にて透析患者における PTH 値と死亡または骨折との関係をみた観察研究を検索した。カルシミメティクス登場後の 2008 年 1 月 1 日から 2024 年 8 月 31 日までの網羅的文献検索を行ったところ、1,906 件の論文を抽出した。そのうち、日本からの報告は 256 件であった。一次スクリーニング後にフルテキストレビューの対象となった論文は 4 件であった。二次スクリーニングの結果、1 件の論文を採用した¹⁾。

2) エビデンスの評価と統合

システマティックレビューの結果、透析患者における PTH 目標値と死亡または骨折の関係をみた RCT は該当論文が存在しなかった。観察研究で透析患者における PTH 値と死亡または骨折の関係をみた日本からの研究論文のうち、死亡については 1 件が該当したが、骨折については該当論文が存在しなかった。採用論文では、時間平均モデルにて PTH < 29 pg/mL を Reference とした死亡のアウトカムは PTH 52 ~ < 75 pg/mL で HR 1.13 (1.07-1.19) と有意に予後不良となり、さらに PTH 上昇とともに HR は上昇を認めた。死亡の HR は、PTH 236 ~ < 326 pg/mL で 1.22 (1.16-1.29)、326 pg/mL 以上で 1.26 (1.19-1.33) であった。該当論文は観察研究の 1 件のみであったため、メタ解析を実施しなかった。

3) システマティックレビュー・サマリー

透析患者における PTH 値と生命予後の関連については、本邦の観察研究において PTH 上昇とともに死亡リスクが上昇する傾向を認めた。透析患者の PTH 値管理目標に関する RCT がなく観察研究であることがエビデンスとしての限界点であるが、カルシミメティクス登場後に日本人を対象とした最も大規模でかつ観察期間が十分ある研究であり、現行のエビデンスを覆す研究が今後出現する可能性は極めて低いと思われる。エビデンスの確実性は高いと考えられた。

●検索式 1

【PubMed】

#1 parathyroid hormone [MeSH Terms]

#2 parathyroid hormone [All Fields]

#3 parathyroid hormone [TIAB]

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 dialysis [MeSH Terms]

#6 dialysis [All Fields]

#7 dialysis [TIAB]

#8 #5 OR #6 OR #7

- #9 active vitamin D [TIAB]
- #10 activated vitamin D [TIAB]
- #11 doxercalciferol [TIAB]
- #12 paricalcitol [TIAB]
- #13 alfacalcidol [TIAB]
- #14 eldecalcitol [TIAB]
- #15 maxacalcitol [TIAB]
- #16 calcitriol [TIAB]
- #17 calcimimetics [TIAB]
- #18 cinacalcet [TIAB]
- #19 evocalcet [TIAB]
- #20 etelcalcetide [TIAB]
- #21 upacalcet [TIAB]
- #22 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
- #23 randomized controlled trial [Publication type]
- #24 Humans [Filter]
- #25 English [Filter]
- #26 #23 AND #24 AND #25
- #27 #4 AND #8 AND #22 AND #26

●検索式 2

【PubMed】

- #1 parathyroid hormone [MeSH Terms]
- #2 parathyroid hormone [All Fields]
- #3 parathyroid hormone [TIAB]
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 dialysis [MeSH Terms]
- #6 dialysis [All Fields]
- #7 dialysis [TIAB]
- #8 #5 OR #6 OR #7
- #9 randomized controlled trial [Publication type]
- #10 review [Publication type]
- #11 #9 OR #10
- #12 Humans [Filter]
- #13 English [Filter]
- #14 #12 AND #13
- #15 #4 AND #8 NOT #11 AND #14

4.3 二次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的治療介入

CQ：血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対してカルシミメティクス単独と活性型ビタミン D 製剤のいずれを使用すべきか？

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、本 CQ の対象論文を検索した。後述の検索式を用いて、2024 年 8 月 31 日までのカルシミメティクス単独と活性型ビタミン D 製剤単独の治療を比較した RCT 研究について網羅的文献検索を施行した。60 件の論文を抽出したが、死亡や CVD をエンドポイントとしたものは含まれなかった。一次スクリーニング後にフルテキストレビューの対象となった論文は 6 件あり、二次スクリーニングの結果、サブ解析研究および少数例の研究を除いた 3 件の論文を採用した²⁻⁴⁾。

2) エビデンスの評価と統合

血液透析患者を対象として、カルシミメティクス単独と活性型ビタミン D 製剤単独の治療について、死亡や CVD をエンドポイントとして比較した RCT はシステマティックレビューの結果、いずれも該当論文が存在しなかった。

サロゲートマーカーをエンドポイントとした研究として、PTH>450 pg/mL の血液透析患者 312 例を対象として行われた RCT では、ベースラインからの PTH 低下率はカルシミメティクス単独 -12.1% (-20.0% to -4.1%) と活性型ビタミン D 製剤単独 -7.0% (-14.9% to 0.8%) であり有意な差は認められなかった。同様に PTH≤300 pg/mL の達成率は 19.4% vs 15.3%，PTH 30% 以上減少は 42.6% vs 33.8% であり有意な差は認められず同等であった。また、59 名の透析患者における左室心筋重量係数の 12 か月間の変化を比較した RCT 研究において、エテルカルセチド投与群はアルファカルシドール投与群に比較して有意に減少していた (-6.9 g/m², 95% CI, -12.6 to -1.2 g/m²)。さらに、石灰化ストレスのマーカーである T₅₀ について、326 名の透析患者をエテルカルセチド静注群とマキサカルシトール静注群で比較した RCT 研究において、エテルカルセチド群で有意に T₅₀ が延長し、石灰化ストレスの軽減が示された (difference in change, 20 minutes; 95% CI, 7-34 minutes)。

3) システマティックレビュー・サマリー

血液透析患者を対象に石灰化ストレスと心筋重量をエンドポイントとした研究では、カルシミメティクス単独治療が活性型ビタミン D 製剤単独治療に優れる可能性が示唆されたが、死亡や CVD をエンドポイントとしてカルシミメティクス単独と活性型ビタミン D 製剤単独の治療を比較した RCT は存在しなかった。PTH 低下作用に関しては両者の効果はおおむね同等であり、PTH 管理の内科的治療としてカルシミメティクス、活性型ビタミン D 製剤の優劣を示すエビデンスの確実性は非常に低いと考えられた。

●検索式

【PubMed】

1 upacalcet [TIAB]

#2 etelcalcetide [TIAB]

#3 evocalcet [TIAB]

#4 cinacalcet [TIAB]

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 vitamin D [TIAB]

#7 cholecalciferol [TIAB]

#8 ergocalciferol [TIAB]
#9 calcidiol [TIAB]
#10 calcitriol [TIAB]
#11 doxercalciferol [TIAB]
#12 paricalcitol [TIAB]
#13 alfacalcidol [TIAB]
#14 falecalcitriol [TIAB]
#15 maxacalcitol [TIAB]
#16 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17 randomized controlled trial [Filter]
#18 #5 AND #16 AND #17

(Upacalcet OR Etelcalcetide OR Evocalcet OR Cinacalcet)

AND ((vitamin D) OR cholecalciferol OR ergocalciferol OR ercalcidiol OR calcidiol OR calcitriol OR doxercalciferol OR paricalcitol OR alfacalcidol OR falecalcitriol OR maxacalcitol)

AND (Randomized Controlled Trial [Filter])

4.5 副甲状腺摘出術 (PTX)

CQ：内科的治療に抵抗する重度の二次性副甲状腺機能亢進症に対して PTX を行うべきか？

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、本 CQ の対象論文を検索した。検索式 1 を用いて、2024 年 8 月 31 日までの PTX の効果について検討した RCT 研究について網羅的文献検索を施行した。40 件の論文を抽出したが、死亡や CVD、骨折をエンドポイントとしたものは含まれなかった。次いで、検索式 2 を用いて、メタ解析およびシステマティックレビューについて検索を行い、52 件の論文を抽出し、最終的に 3 件の論文を採用した^{5~7)}。

2) エビデンスの評価と統合

血液透析患者を対象として、PTX に関して死亡、CVD、骨折をエンドポイントとした RCT はシステマティックレビューの結果、いずれも該当論文が存在しなかった。

2016 年のメタ解析では、22,003 例の患者を含む 12 の研究から、12~96 か月の観察期間において死亡リスクが有意に低下し (HR 0.72, 95%CI 0.62-0.84)、10,615 例の患者を含む 6 つの研究から心血管死亡のリスクが有意に低下することが示された (HR 0.63, 95%CI 0.48-0.83)。同様に、2017 年のメタ解析では、約 10,000 例の患者を含む 6 つの観察研究に基づき心血管死亡のリスクが有意に低下した (RR 0.59, 95%CI 0.46-0.76)。さらに、2024 年に行われたメタ解析では、24,398 例の患者を含む 23 の研究に基づいて、PTX は全死亡 (HR 0.47, 95%CI 0.35-0.61) および心血管死亡 (HR 0.58, 95%CI 0.40-0.84) が有意に低下することが示された。サブグループ解析では、PTH>585 pg/mL の重度の二次性副甲状腺機能亢進症でよりリスクの低下が示された (HR, 0.37; 95% CI, 0.24-0.58)。これらのメタ解析でも唯一含まれた RCT は腹膜透析患者を対象としており、血液透析患者を対象とした研究についてはすべて観察研究に基づくものであった。

3) システマティックレビュー・サマリー

血液透析患者における PTX に関するエビデンスは観察研究によるものであるが、総死亡および心血管死亡との関連性は複数の研究で一貫して示されていることから、エビデンスの質は必ずしも高くはないも

のの、現行のエビデンスを覆す研究が今後出現する可能性は極めて低いと思われ、エビデンスの確実性は高いと考えられた。

●検索式 1

【PubMed】

- #1 parathyroidectomy [TIAB]
- #2 dialysis [TIAB]
- #3 renal [TIAB]
- #4 kidney [TIAB]
- #5 nephro* [TIAB]
- #6 hemodialysis [TIAB]
- #7 haemodialysis [TIAB]
- #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 randomized controlled trial [Filter]
- #10 #1 AND #8 AND #9

(parathyroidectomy)

AND (Dialysis OR renal OR kidney OR nephro* OR hemodialysis OR haemodialysis)

AND (Randomized Controlled Trial [Filter])

●検索式 2

【PubMed】

- #1 parathyroidectomy [TIAB]
- #2 dialysis [TIAB]
- #3 renal [TIAB]
- #4 kidney [TIAB]
- #5 nephro* [TIAB]
- #6 hemodialysis [TIAB]
- #7 haemodialysis [TIAB]
- #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 meta-analysis [Filter]
- #10 systematic review [Filter]
- #11 #9 OR #10
- #12 #1 AND #8 AND #11

(parathyroidectomy)

AND (Dialysis OR renal OR kidney OR nephro* OR hemodialysis OR haemodialysis)

AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])

文献

- 1) Goto S, Hamano T, Fujii H, et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet users. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39: 637-47.
- 2) Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, et al. A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1031-40.
- 3) Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, et al. Randomized Trial of Etelcalcetide for Cardiac Hypertrophy in Hemodialysis. *Circ Res* 2021; 128: 1616-25.
- 4) Shoji T, Nakatani S, Kabata D, et al. Comparative Effects of Etelcalcetide and Maxacalcitol on Serum Calcification Propensity in Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 599-612.
- 5) Chen L, Wang K, Yu S, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2016; 38: 1050-8.
- 6) Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, et al. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0187025.
- 7) Song Z, Wu C, Wang R, et al. The Effects of Parathyroidectomy vs Medical Treatments for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Undergoing Dialysis: A Meta-Analysis. *Endocr Pract* 2024; 30: 569-76.

第 5 章 骨代謝の評価と管理

5.1 透析・保存期 CKD 患者における骨折リスクの評価として、骨密度検査や骨代謝マーカーの測定は有用か？

◆ Statement 5.1.1 透析・保存期 CKD 患者の骨リスク評価として、DXA 法を用いた骨密度検査を施行することを提案する。

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、本 CQ の対象論文を検索した。後述の検索式を用いて、2024 年 2 月 22 日までの網羅的文献検索を施行した。腰椎または大腿骨の骨密度に関する論文は 1,709 件、橈骨に関する論文は 313 件であり、ランダム化比較試験はなかった。そのため、本 CQ では縦断研究を採用することとし、最終的に骨密度と骨折の関連を調査した論文は、保存期 6 件、透析期 2 件であった。

2) エビデンスの評価と統合

それぞれの論文で使用されている骨密度の部位と骨折の種類を確認した。骨密度の部位は大腿骨 (total, 頸部), 腰椎, 橈骨 (遠位端, 遠位 1/3) であり, 骨折の種類はあらゆる骨折, 大腿骨骨折, 非椎体骨折, 骨粗鬆症性骨折と多彩であり, かつ観察研究であることからメタ解析を行うことは適切ではないと判断した。

3) システマティックレビュー・サマリー

すべての論文で保存期 CKD, 透析患者とも骨密度と骨折の関連が示されていた。ただし Iimori らの報告 (PMID: 21652550) では, 大腿骨 (total, 頸部) とあらゆる骨折の関連を認めたが, 橈骨遠位 1/3・腰椎とあらゆる骨折の関連を認めなかった。これらを踏まえて, 骨密度と骨折の関連について総合的に議論, 評価した。

●検索式

「CKD」+「骨密度」+（「腰椎」or「大腿骨」）+「骨折」

【MEDLINE】

#1 CKD[tiab]

#2 CRF[tiab]

#3 Dialysis[mh]

#4 Hemodialysis[tiab]

#5 haemodialysis[tiab]

#6 dialysis[tiab]

#7 Kidney Diseases[mh]

#8 renal[tiab]

#9 kidney[tiab]

#10 nephro*[tiab]

#11 renal replacement therapy[mh]

#12 renal replacement therapy[tiab]

#13 rrt[tiab]

#14 blood[tiab]

- #15 purification[tiab]
- #16 #14 AND #15
- #17 blood purification[tiab]
- #18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
OR #17
- #19 Bone density[mh]
- #20 bone density[tiab]
- #21 bone mineral density[tiab]
- #22 bone densitometry[tiab]
- #23 X-ray absorptiometry[tiab]
- #24 BMD[tiab]
- #25 DXA[tiab]
- #26 DEXA[tiab]
- #27 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
- #28 spine[mh]
- #29 spine[tiab]
- #30 spinal[tiab]
- #31 lumbar[tiab]
- #32 vertebra[tiab]
- #33 vertebrae[tiab]
- #34 #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33
- #35 hip[mh]
- #36 thigh[mh]
- #37 femur[mh]
- #38 hip[tiab]
- #39 femur[tiab]
- #40 femora*[tiab]
- #41 femor*[tiab]
- #42 thigh[tiab]
- #43 bone*[tiab]
- #44 #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 AND #43
- #45 #34 OR #44
- #46 fractures, bone[mh]
- #47 fracture*[tiab]
- #48 broken bone*[tiab]
- #49 #46 OR #47 OR #48
- #50 #18 AND #27 AND #45 AND #49

「CKD」 + 「骨密度」 + 「橈骨」 + 「骨折」

【MEDLINE】

#1 CKD[tiab]

#2 CRF[tiab]

#3 Dialysis[mh]

#4 Hemodialysis[tiab]

#5 haemodialysis[tiab]

#6 dialysis[tiab]

#7 Kidney Diseases[mh]

#8 renal[tiab]

#9 kidney[tiab]

#10 nephro*[tiab]

#11 renal replacement therapy[mh]

#12 renal replacement therapy[tiab]

#13 rrt[tiab]

#14 blood[tiab]

#15 purification[tiab]

#16 #14 AND #15

#17 blood purification[tiab]

#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
OR #17

#19 Bone density[mh]

#20 bone density[tiab]

#21 bone mineral density[tiab]

#22 bone densitometry[tiab]

#23 X-ray absorptiometry[tiab]

#24 BMD[tiab]

#25 DXA[tiab]

#26 DEXA[tiab]

#27 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26

#28 radius[mh]

#29 radii*[tiab]

#30 radius*[tiab]

#31 radial[tiab]

#32 bone*[tiab]

#33 #31 AND #32

#34 #28 OR #29 OR #30 OR #33

#35 fractures, bone[mh]

#36 fracture*[tiab]

#37 broken bone*[tiab]

#38 #35 OR #36 OR #37

#39 #18 AND #27 AND #34 AND #38

◆ Statement 5.1.2 透析患者の骨折リスク評価として、血清 ALP 値を用いることを提案する。

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、本 CQ の対象論文を検索した。後述の検索式を用いて、2024 年 2 月 22 日までの網羅的文献検索を施行した。ALP, BAP, TRACP-5b に関する論文は、355 件であり、ランダム化比較試験はなかった。本 CQ では縦断研究を採用することとし、最終的に ALP 7 件, BAP 3 件ですべて透析患者が対象であった。

2) エビデンスの評価と統合

それぞれの論文で使用されている ALP の測定方法が異なり、論文間の比較が困難であった。観察研究であることからメタ解析を行うことは適切ではないと判断した。また BAP は 3 件とも症例数が少なく、結果も異なった。そのためメタ解析および Statement として記載することは適切ではないと判断した。

3) システマティックレビュー・サマリー

ALP と骨折の関連について日本透析医学会統計調査 1 件 (PMID: 24642419) と DOPPS 2 件 (PMID: 38765600, 18547993) の大規模観察研究で ALP と大腿骨骨折、あらゆる骨折との関連が示されていた。これらをもとに、ALP と骨折の関連について総合的に議論、評価した。

●検索式

「CKD, 透析」+(「ALP」+「BAP」+「TRACP-5b」)+「骨折」

【MEDLINE】

#1 CKD[tiab]

#2 CRF[tiab]

#3 Dialysis[mh]

#4 Hemodialysis[tiab]

#5 haemodialysis[tiab]

#6 dialysis[tiab]

#7 Kidney Diseases[mh]

#8 renal[tiab]

#9 kidney[tiab]

#10 nephro*[tiab]

#11 renal replacement therapy[mh]

#12 renal replacement therapy[tiab]

#13 rrt[tiab]

#14 blood[tiab]

#15 purification[tiab]

#16 #14 AND #15

#17 blood purification[tiab]

#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
OR #17
#19 alkaline phosphatase[mh]
#20 alkaline phosphatase[tiab]
#21 ALP[tiab]
#22 #19 OR #20 OR #21
#23 Bone alkaline phosphatase[tiab]
#24 bone specific alkaline phosphatase[tiab]
#25 BALP[tiab]
#26 #23 OR #24 OR #25
#27 Tartrate-resistant acid phosphatase[mh]
#28 TRACP-5b[tiab]
#29 TRACP5b[tiab]
#30 TRAP-5b[tiab]
#31 TRAP5b[tiab]
#32 Tartrate-resistant Acid Phosphatase[tiab]
#33 Tartrate-resistant Acid Phosphatase 5b[tiab]
#34 #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 R #33
#35 #22 OR #26 OR #34
#36 fractures, bone[mh]
#37 fracture*[tiab]
#38 broken bone*[tiab]
#39 #36 OR #37 OR #38
#40 #18 AND #35 AND #39

5.2 透析患者の骨折リスクを軽減するために、どのようにして PTH を管理すれば良いか？

◆ Statement 5.2.1 透析患者の骨折リスクを軽減するために、PTH を低く保つことを提案する。

CQ4.1「PTH 値の管理目標」を参照。

◆ Statement 5.2.2 二次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者において、骨折リスクを軽減するため、カルシミメティクスの投与を推奨する。

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE, EMBASE, CENTRAL を使用して、CQ の対象論文を検索した。後述の検索式を用いて、2023 年 12 月 9 日までの網羅的文献検索を施行した。カルシミメティクスと骨折に関する論文は 472 件でそのうち、ランダム化比較試験は 7 件であった。対象者はすべて透析患者であった。

2) エビデンスの評価と統合

メタ解析の対象者数は計 6,481 人であった。カルシミメティクスはプラセボまたは従来治療と比較して骨折を減らした（リスク比：0.50, 95%CI: 0.29-0.88, $p=0.02$. number needed to treat: 47). (PMID: 38536478)

3) システマティックレビュー・サマリー

二次性副甲状腺機能亢進症を合併する透析患者に対し、カルシミメティクスは骨折を抑制することが示された。GRADE アプローチ (<https://www.gradeworkinggroup.org>) に基づき、7つのランダム化比較試験すべてでカルシミメティクス使用群において骨折が少ないという一貫した傾向が認められたため、エビデンスの確実性は非常に高いと考えられた。

●検索式

「CKD, 透析」 + 「カルシミメティクス」 + 「RCT」

【MEDLINE】

#1 CKD[tiab]

#2 CRF[tiab]

#3 Dialysis[mh]

#4 Hemodialysis[tiab]

#5 haemodialysis[tiab]

#6 dialysis[tiab]

#7 Kidney Diseases[mh]

#8 renal[tiab]

#9 kidney[tiab]

#10 nephro*[tiab]

#11 renal replacement therapy[mh]

#12 renal replacement therapy[tiab]

#13 rrt[tiab]

#14 blood[tiab]

#15 purification[tiab]

#16 #14 AND #15

#17 blood purification[tiab]

#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
OR #17

#19 randomized controlled trial [pt]

#20 controlled clinical trial [pt]

#21 randomized [tiab]

#22 placebo [tiab]

#23 clinical trials as topic [mesh: noexp]

#24 randomly [tiab]

#25 trial [ti]

#26 animals [mh]

#27 humans [mh]

#28 #26 NOT #27

#29 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 NOT #28

#30 Calcimimetic agents[mh]
 #31 calcimimetic[tiab]
 #32 agent*[tiab]
 #33 #31 AND #32
 #34 #30 OR #33
 #35 calcium[tiab]
 #36 sensing[tiab]
 #37 receptor[tiab]
 #38 agonist*[tiab]
 #39 #35 AND #36 AND #37 AND #38
 #40 CaR[tiab]
 #41 agonist*[tiab]
 #42 #40 AND #41
 #43 CaSR[tiab]
 #44 agonist*[tiab]
 #45 #43 AND #44
 #46 calcimimetics[tiab]
 #47 cinacalcet[tiab]
 #48 etelcalcetide[tiab]
 #49 evocalcet[tiab]
 #50 upacalcet[tiab]
 #51 #34 OR #39 OR #42 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50
 #52 #18 AND #29 AND #51

【EMBASE】

L1 4833193 SEA (CKD OR CRF OR HEMODIALYSIS OR HAEMODIALYSIS OR DIALYSIS OR RENAL OR KIDNEY OR NEPHRO? OR "RENAL REPLACEMENT THERAPY" OR RRT OR "BLOOD PURIFICATION")/TI,AB OR (BLOOD/TI,AB OR PURIFICATION/TI,AB)
 L2 310494 SEA DIALYSIS+PFT,NT/CT OR RENAL REPLACEMENT THERAPY+PFT,NT/CT
 L3 1621614 SEA (RANDOMIZED OR RANDOMLY)/TI,AB OR (PLACEBO OR TRIAL OR RCT)/TI
 L4 992885 SEA RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL+PFT,NT/CT OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL+PFT,NT/CT OR "CLINICAL TRIAL(TOPIC)"/CT
 L5 333309 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4) NOT (ANIMAL+PFT,NT/CT NOT HUMAN+PFT,NT/CT)
 L6 5198 SEA CALCIMIMETIC AGENT+PFT,NT/CT
 L7 5064 SEA (CALCIMIMETIC/TI,AB AND AGENT#/TI,AB) OR (CALCIUM/TI,AB AND SENSING/TI,AB AND RECEPTOR/TI,AB AND AGONIST#/TI,AB) OR (CAR/TI,AB AND AGONIST#/TI,AB) OR (CASR/TI,AB AND AGONIST#/TI,AB) OR (CALCIMIMETICS OR CINACALCET OR ETELCALCETIDE OR EVOCALCET OR UPACALCET)/TI,AB
 L8 517 SEA L5 AND (L6 OR L7)
 L9 340 SEA L8 AND EN/LA NOT CONF?/DT D L9 ALL 1-340

【CENTRAL】

#1 CKD

#2 CRF

#3 Dialysis

#4 Hemodialysis

#5 haemodialysis

#6 dialysis

#7 Kidney Diseases

#8 renal

#9 kidney

#10 nephro*

#11 renal replacement therapy

#12 renal replacement therapy

#13 rrt

#14 blood

#15 purification

#16 #14 AND #15

#17 blood purification

#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16

OR #17

#19 randomized controlled trial

#20 controlled clinical trial

#21 randomized

#22 placebo

#23 clinical trials as topic

#24 randomly

#25 trial

#26 animals

#27 humans

#28 #26 NOT #27

#29 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 NOT #28

#30 Calcimimetic agents

#31 calcimimetic

#32 agent*

#33 #31 AND #32

#34 #30 OR #33

#35 calcium

#36 sensing

#37 receptor

#38 agonist*
 #39 #35 AND #36 AND #37 AND #38
 #40 CaR
 #41 agonist*
 #42 #40 AND #41
 #43 CaSR
 #44 agonist*
 #45 #43 AND #44
 #46 calcimimetics
 #47 cinacalcet
 #48 etelcalcetide
 #49 evocalcet
 #50 upacalcet
 #51 #34 OR #39 OR #42 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50
 #52 #18 AND #29 AND #51

◆ Statement 5.2.3 内科的治療抵抗性の二次性副甲状腺機能亢進症を呈する透析患者において、骨折リスクを軽減するための手段として PTX を提案する。

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、本 CQ の対象論文を検索した。後述の検索式を用いて、2024 年 2 月 22 日までの網羅的文献検索を施行した。PTX に関する論文は、230 件であり、ランダム化比較試験はなかった。最終的に血液透析患者に対し PTX 施行と非施行の比較を行った観察研究 2 件が選択された。

2) エビデンスの評価と統合

選択された論文数が少なく、観察研究であるためメタ解析を行うことは適切ではないと判断した。

3) システマティックレビュー・サマリー

2 件 (PMID: 17634437, 28341917) とも PTX と骨折頻度の減少の関連が示されていた。これらをもとに、二次性副甲状腺機能亢進症を合併する血液透析患者に対する PTX の骨折抑制の効果について総合的に議論、評価した。

●検索式

「CKD, 透析」 + 「PTx, PEIT」 + 「骨折」

【MEDLINE】

#1 CKD[tiab]
 #2 CRF[tiab]
 #3 Dialysis[mh]
 #4 Hemodialysis[tiab]
 #5 haemodialysis[tiab]
 #6 dialysis[tiab]
 #7 Kidney Diseases[mh]

#8 renal[tiab]
 #9 kidney[tiab]
 #10 nephro*[tiab]
 #11 renal replacement therapy[mh]
 #12 renal replacement therapy[tiab]
 #13 rrt[tiab]
 #14 blood[tiab]
 #15 purification[tiab]
 #16 #14 AND #15
 #17 blood purification[tiab]
 #18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
 OR #17
 #19 Parathyroidectomy[mh]
 #20 Parathyroidectomy[tiab]
 #21 PTX[tiab]
 #22 Percutaneous ethanol injection therapy[tiab]
 #23 PEIT[tiab]
 #24 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
 #25 fractures, bone[mh]
 #26 fracture*[tiab]
 #27 broken bone*[tiab]
 #28 #25 OR #26 OR #27
 #29 #18 AND #24 AND #28

5.3 透析期, 保存期 CKD 患者における骨折リスクへの介入

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して, 本 Practice Point の対象論文を検索した. 後述の検索式を用いて, 2023 年 7 月 9 日までの網羅的文献検索を施行した. 活性型ビタミン D 製剤, ビスホスホネート, ロモソズマブ, デノスマブ, SERMs, テリパラチドに関する論文は, 1,593, 302, 86, 2, 156, 32 件であり, 最終的に骨折との関連を調査したランダム化比較試験は, それぞれ 7, 4, 1, 1, 3, 3 件であった. またハンドサーチでデノスマブと骨折についての観察研究 (target trial emulation) 1 編を追加した.

2) エビデンスの評価と統合

活性型ビタミン D 製剤と骨折: 保存期と透析期に分けてメタ解析を行った.

(1) 保存期 CKD: 対象者数は計 6,481 人であった. カルシメチクスはプラセボまたは従来治療と比較して骨折を減らした (リスク比: 0.82, 95%CI: 0.36-1.86, $p=0.63$).

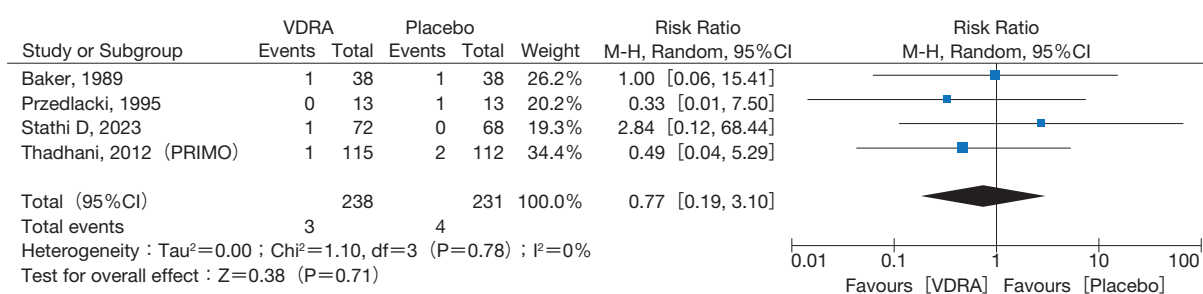


図 5.1

(2) 透析期：対象者数は計 231 人であった。活性型ビタミン D 製剤は従来治療と比較して骨折を減らさなかった（リスク比：0.77, 95%CI: 0.19-3.10, $p=0.71$ ）。

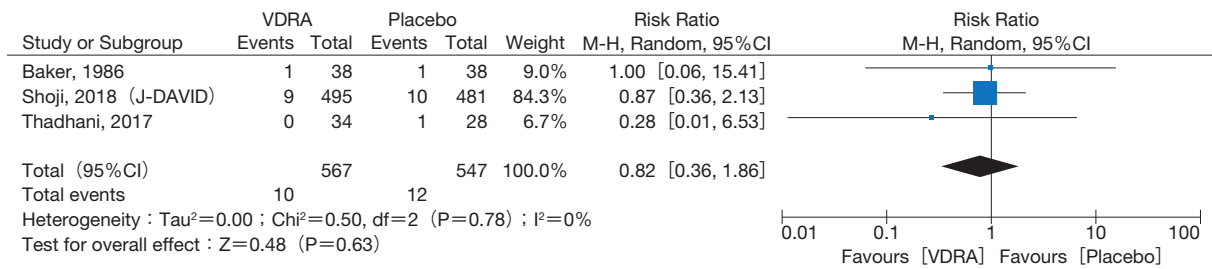


図 5.2

その他の骨粗鬆症治療薬についてメタ解析は行わず、Practice Point 解説文に記載するのみとした。

3) システマティックレビュー・サマリー

活性型ビタミン D 製剤は保存期 CKD 患者、透析患者の骨折頻度を減少させなかった。その他の骨粗鬆症治療薬については報告が少なく、結論を出さなかった。

●検索式

「CKD, 透析」 + 「VDRA」 + 「RCT」

【MEDLINE】

#1 CKD[tiab]

#2 CRF[tiab]

#3 Dialysis[mh]

#4 Hemodialysis[tiab]

#5 haemodialysis[tiab]

#6 dialysis[tiab]

#7 Kidney Diseases[mh]

#8 renal[tiab]

#9 kidney[tiab]

#10 nephro*[tiab]

#11 renal replacement therapy[mh]

#12 renal replacement therapy[tiab]

#13 rrt[tiab]

#14 blood[tiab]

#15 purification[tiab]

#16 #14 AND #15

#17 blood purification[tiab]

#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16

OR #17

#19 randomized controlled trial [pt]

#20 controlled clinical trial [pt]

#21 randomized [tiab]
#22 placebo [tiab]
#23 clinical trials as topic [mesh: noexp]
#24 randomly [tiab]
#25 trial [ti]
#26 animals [mh]
#27 humans [mh]
#28 #26 NOT #27
#29 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 NOT #28
#30 Vitamin D[mh]
#31 receptors, calcitriol[mh]
#32 vitamin[tiab]
#33 D[tiab]
#34 #32 AND #33
#35 VDRA[tiab]
#36 vitamin[tiab]
#37 D[tiab]
#38 receptor[tiab]
#39 activation[tiab]
#40 #36 AND #37 AND #38 AND #39
#41 vitamin[tiab]
#42 D[tiab]
#43 receptor[tiab]
#44 activator*[tiab]
#45 #41 AND #42 AND #43 AND #44
#46 cholecalciferol*[tiab]
#47 ergocalciferol*[tiab]
#48 ercalcidiol*[tiab]
#49 calcidiol*[tiab]
#50 calcitriol*[tiab]
#51 doxercalciferol*[tiab]
#52 paricalcitol*[tiab]
#53 alfalcidol*[tiab]
#54 falecalcitriol*[tiab]
#55 maxacalcitol*[tiab]
#56 eldecalcitol[tiab]
#57 #30 OR #31 OR #34 OR #35 OR #40 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52
OR #53 OR #54 OR #55 OR #56
#58 #18 AND #29 AND #57

「CKD, 透析」 + 「ビスホスホネート」

【MEDLINE】

#1 Kidney Diseases[mh]

#2 CKD[tiab]

#3 CRF[tiab]

#4 renal[tiab]

#5 kidney[tiab]

#6 nephro*[tiab]

#7 Dialysis[mh]

#8 Hemodialysis[tiab]

#9 haemodialysis[tiab]

#10 dialysis[tiab]

#11 renal replacement therapy[mh]

#12 renal replacement therapy[tiab]

#13 rrt[tiab]

#14 blood[tiab]

#15 purification[tiab]

#16 #14 AND #15

#17 blood purification[tiab]

#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
OR #17

#19 Zoledronate [tiab]

#20 Zoledronic acid [tiab]

#21 Zoledronic acid [mh]

#22 ibandronate [tiab]

#23 ibandronic acid [tiab]

#24 ibandronic acid [mh]

#25 minodronic acid [tiab]

#26 minodronate [tiab]

#27 risedronate [tiab]

#28 risedronic acid [tiab]

#29 risedronic acid [mh]

#30 alendronic acid [tiab]

#31 alendronate [tiab]

#32 alendronate [mh]

#33 etidronate [tiab]

#34 etidronic acid [mh]

#35 bisphosphonate [tiab]

#36 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31

OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
#37 randomized controlled trial [pt]
#38 controlled clinical trial [pt]
#39 randomized [tiab]
#40 placebo [tiab]
#41 clinical trials as topic [mesh: noexp]
#42 randomly [tiab]
#43 trial [ti]
#44 animals [mh]
#45 humans [mh]
#46 #44 NOT #45
#47 meta-analysis as topic [mh]
#48 meta-analysis [tiab]
#49 systematic reviews as topic [mh]
#50 systematic review* [tiab]
#51 #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 NOT #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50
#52 #18 AND #36 AND #51

「CKD, 透析」 + 「ロモソズマブ」

【MEDLINE】

#1 Kidney Diseases[mh]
#2 CKD[tiab]
#3 CRF[tiab]
#4 renal[tiab]
#5 kidney[tiab]
#6 nephro*[tiab]
#7 Dialysis[mh]
#8 Hemodialysis[tiab]
#9 haemodialysis[tiab]
#10 dialysis[tiab]
#11 renal replacement therapy[mh]
#12 renal replacement therapy[tiab]
#13 rrt[tiab]
#14 blood[tiab]
#15 purification[tiab]
#16 #14 AND #15
#17 blood purification[tiab]
#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
OR #17

#19 Romosozumab [tiab]
#20 randomized controlled trial [pt]
#21 controlled clinical trial [pt]
#22 randomized [tiab]
#23 placebo [tiab]
#24 clinical trials as topic [mesh: noexp]
#25 randomly [tiab]
#26 trial [ti]
#27 animals [mh]
#28 humans [mh]
#29 #27 NOT #28
#30 meta-analysis as topic [mh]
#31 meta-analysis [tiab]
#32 systematic reviews as topic [mh]
#33 systematic review* [tiab]
#34 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 NOT #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33
#35 #18 AND #19 AND #34

「CKD, 透析」 + 「デノスマブ」

【MEDLINE】

#1 Kidney Diseases[mh]
#2 CKD[tiab]
#3 CRF[tiab]
#4 renal[tiab]
#5 kidney[tiab]
#6 nephro*[tiab]
#7 Dialysis[mh]
#8 Hemodialysis[tiab]
#9 haemodialysis[tiab]
#10 dialysis[tiab]
#11 renal replacement therapy[mh]
#12 renal replacement therapy[tiab]
#13 rrt[tiab]
#14 blood[tiab]
#15 purification[tiab]
#16 #14 AND #15
#17 blood purification[tiab]
#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
OR #17

- #19 Denosumab [mh]
- #20 Denosumab [tiab]
- #21 #19 OR #20
- #22 randomized controlled trial [pt]
- #23 controlled clinical trial [pt]
- #24 randomized [tiab]
- #25 placebo [tiab]
- #26 clinical trials as topic [mesh: noexp]
- #27 randomly [tiab]
- #28 trial [ti]
- #29 animals [mh]
- #30 humans [mh]
- #31 #29 NOT #30
- #32 meta-analysis as topic [mh]
- #33 meta-analysis [tiab]
- #34 systematic reviews as topic [mh]
- #35 systematic review* [tiab]
- #36 #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 NOT #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
- #37 #18 AND #21 AND #36

「CKD, 透析」 + 「SERMs」

【MEDLINE】

- #1 Kidney Diseases[mh]
- #2 CKD[tiab]
- #3 CRF[tiab]
- #4 renal[tiab]
- #5 kidney[tiab]
- #6 nephro*[tiab]
- #7 Dialysis[mh]
- #8 Hemodialysis[tiab]
- #9 haemodialysis[tiab]
- #10 dialysis[tiab]
- #11 renal replacement therapy[mh]
- #12 renal replacement therapy[tiab]
- #13 rrt[tiab]
- #14 blood[tiab]
- #15 purification[tiab]
- #16 #14 AND #15
- #17 blood purification[tiab]

#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
OR #17

#19 Bazedoxifene Acetate [tiab]

#20 Bazedoxifene [tiab]

#21 Raloxifene Hydrochloride [mh]

#22 Raloxifene Hydrochloride [tiab]

#23 selective estrogen receptor modulators [mh] - Schema: all

#24 selective estrogen receptor modulators [mh]

#25 selective estrogen receptor modulator* [tiab] - Schema: all

#26 selective estrogen receptor modulator* [tiab]

#27 estrogen receptor modulators, selective [tiab]

#28 SERM* [tiab]

#29 estrogen [tiab]

#30 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29

#31 randomized controlled trial [pt]

#32 controlled clinical trial [pt]

#33 randomized [tiab]

#34 placebo [tiab]

#35 clinical trials as topic [mesh: noexp]

#36 randomly [tiab]

#37 trial [ti]

#38 animals [mh]

#39 humans [mh]

#40 #38 NOT #39

#41 meta-analysis as topic [mh]

#42 meta-analysis [tiab]

#43 systematic reviews as topic [mh]

#44 systematic review* [tiab]

#45 #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 NOT #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44

#37 #18 AND #30 AND #45

「CKD, 透析」 + 「テリパラチド」

【MEDLINE】

#1 Kidney Diseases[mh]

#2 CKD[tiab]

#3 CRF[tiab]

#4 renal[tiab]

#5 kidney[tiab]

#6 nephro*[tiab]

#7 Dialysis[mh]
#8 Hemodialysis[tiab]
#9 haemodialysis[tiab]
#10 dialysis[tiab]
#11 renal replacement therapy[mh]
#12 renal replacement therapy[tiab]
#13 rrt[tiab]
#14 blood[tiab]
#15 purification[tiab]
#16 #14 AND #15
#17 blood purification[tiab]
#18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16
OR #17
#19 Teriparatide [mh]
#20 Teriparatide [tiab]
#21 Teriparatide acetate [tiab]
#22 #19 OR #20 OR 21
#23 randomized controlled trial [pt]
#24 controlled clinical trial [pt]
#25 randomized [tiab]
#26 placebo [tiab]
#27 clinical trials as topic [mesh: noexp]
#28 randomly [tiab]
#29 trial [ti]
#30 animals [mh]
#31 humans [mh]
#32 #30 NOT #31
#33 meta-analysis as topic [mh]
#34 meta-analysis [tiab]
#35 systematic reviews as topic [mh]
#36 systematic review* [tiab]
#37 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 NOT #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36
#37 #18 AND #22 AND #37

第 6 章 腹膜透析患者における CKD-MBD

6.1 腹膜透析患者において、CKD-MBD の管理目標は血液透析と同じでよいのか？

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、2023 年 2 月 28 日までの本 CQ に関する論文を検索した。21 件の文献が検索されたが、一次スクリーニングにて腹膜透析において P, Ca, PTH の異なる管理目標値を比較したランダム化比較試験は見いだせなかった。

2) エビデンスの評価と統合

ランダム化比較試験に基づいたエビデンスの評価は行えなかった。

3) システマティックレビュー・サマリー

ランダム化比較試験に基づいたシステマティックレビューは行えなかった。

●検索式 1

((chronic kidney disease-mineral and bone disorder[MeSH Terms]) OR (peritoneal dialysis[tiab]) OR (CAPD[tiab]) AND ((calcium[tiab]) OR (phosphate[tiab]) OR (PTH[tiab]) OR (parathyroid hormone[tiab]) AND (randomized controlled trial[tiab])))

Practice Point 6.1.2 腹膜透析患者での P 低下薬の選択は、血液透析患者の場合と同様にする。

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、2022 年 4 月 11 日までの腹膜透析患者における P 吸着薬同士あるいは、プラセボと P 吸着薬を比較したランダム化比較試験を検索した。一次スクリーニングで 89 件のランダム化比較試験とメタ解析を抽出した。二次スクリーニングで血液透析だけでなく腹膜透析患者が含まれている研究は複数あるものの腹膜透析患者だけのサブグループ解析は行われておらず、腹膜透析患者に限定した研究は以下の 3 件のみであった。

No.	著者, 出版年	対象集団	研究デザイン	対象患者数	PMID
1	Young, 2009	PD	RCT	14	19776051
2	Chennasamudram, 2013	PD	RCT	30	23574727
3	Wang, 2021	PD	RCT	60	35243302

2) エビデンスの評価と統合

全死亡、心血管死亡、血管石灰化について報告があったのは、Wang 2021 のみであった。他の 2 論文は Ca, P, PTH 濃度の報告のみであり、統合解析は行えなかった。

3) システマティックレビュー・サマリー

腹膜透析患者に限定したランダム化比較試験に基づいたシステマティックレビューは困難と判断した。

●検索式

【MEDLINE】

#1 Peritoneal Dialysis[mh] OR “Peritoneal Dialysis”[tiab] OR CAPD[tiab]

#2 “phosphate binder*”[tiab]

#3 Polyamines[mh] OR Sevelamer[mh] OR Sevelamer[tiab] OR Sevelamer Hydrochloride[tiab] OR Sevelamer Carbonate[tiab] OR RenaGel[tiab] OR bixalomer[tiab]

#4 Chelating Agents[mh] OR Sucrose[mh] OR “Ferric Compounds”[mh] OR “Saccharated Ferric Oxide”[tiab] OR “Ferric Saccharate”[tiab] OR “Iron Sucrose”[tiab] OR Iron-Saccharate[tiab] OR “Iron Saccharate”[tiab] OR “Ferri Saccharate”[tiab] OR “Iron Oxide (Saccharated)”[tiab] OR “Iron(III)-Hydroxide Sucrose Complex”[tiab] OR “Venofer”[tiab] OR “Hippiron”[tiab] OR “sucroferric oxyhydroxide”[tiab] OR Velphoro[tiab] OR PA21[tiab] OR ferric citrate[tiab]

#5 Calcium Compounds[mh] OR Calcium Carbonate[mh] OR “calcium acetate”[tiab] OR “calcium carbonate”[tiab] OR aragonite[tiab] OR vaterite[tiab] OR calcite[tiab] OR “calcium ketoglutarate”[tiab] OR “calcium gluconate”[tiab] OR phoslo[tiab]

#6 Magnesium[mh] OR calcium magnesium carbonate[tiab] OR magnesium carbonate[tiab] OR magnesium plus calcium[tiab]

#7 Lanthanum[mh] OR Lanthanum carbonate[tiab]

#8 colestilan[tiab]

#9 Aluminum Hydroxide[mh] OR aluminium hydroxide[tiab] OR Hydrated Alumina[tiab]

#10 sucralfate[mh] OR Sucralfate[tiab] OR Aluminum Sucrose Sulfate[tiab]

#11 Niacinamide[mh] OR Nicotinamide[tiab]

#12 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11

#13 #1 AND #12

#14 (controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] OR placebo[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR metaanalysis*[tiab] OR “meta analys*”[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])

#15 #13 AND #14

第 7 章 腎移植患者における CKD-MBD

7.1 腎移植後のビスホスホネート使用は推奨されるか？

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、腎移植後にビスホスホネートを投与した研究を後述の検索式を用いて 2023 年 1 月 10 日に網羅的文献検索を実施した。メタ解析に向けて、RCT に限定して検索したところ 60 編が抽出され、一次スクリーニングで 34 編、2 次スクリーニングでは 23 編が抽出された。

2) エビデンスの評価と統合

メタ解析のアウトカムとしては骨折 (16 編)、骨密度 (13 編)、血清 Cr (17 編)、移植腎喪失 (6 編)、死亡 (10 編) を評価した。骨密度は g/cm^2 での報告に限定した。

(1) 骨折予防

ビスホスホネート投与による骨折のリスク比 (RR) は 0.69 [95%CI 0.43-1.10] と統計学的に有意ではないものの効果量は大きかった (図 7.1A)。次にこれら 23 編の RCT の対照群となる基本治療によって層別化してメタ解析を行った。基本治療は 3 パターンに分けられ、カルシウム製剤のみの投与 (5 編)、カルシウム製剤+天然型ビタミン D (6 編)、カルシウム製剤+活性型ビタミン D 製剤 (6 編) であり、介入群は基本治療にビスホスホネートを追加投与して比較された。なお、このうちの 1 編は複数の介入パターンを同時に比較した RCT だった。その中でカルシウム製剤+天然型ビタミン D を基本治療とした研究では、ビスホスホネートの RR が 0.58 [95%CI 0.34-1.00] と効果が大きかった (図 7.1A)。さらに、移植後ビスホスホネート投与時期によって層別化をしたところ、移植後 6 か月以内でのビスホスホネート投与開始 (12 編) は RR 0.71 [95%CI: 0.44-1.17] であった (図 7.1B)。移植後 6 か月以上経ってからのビスホスホネー

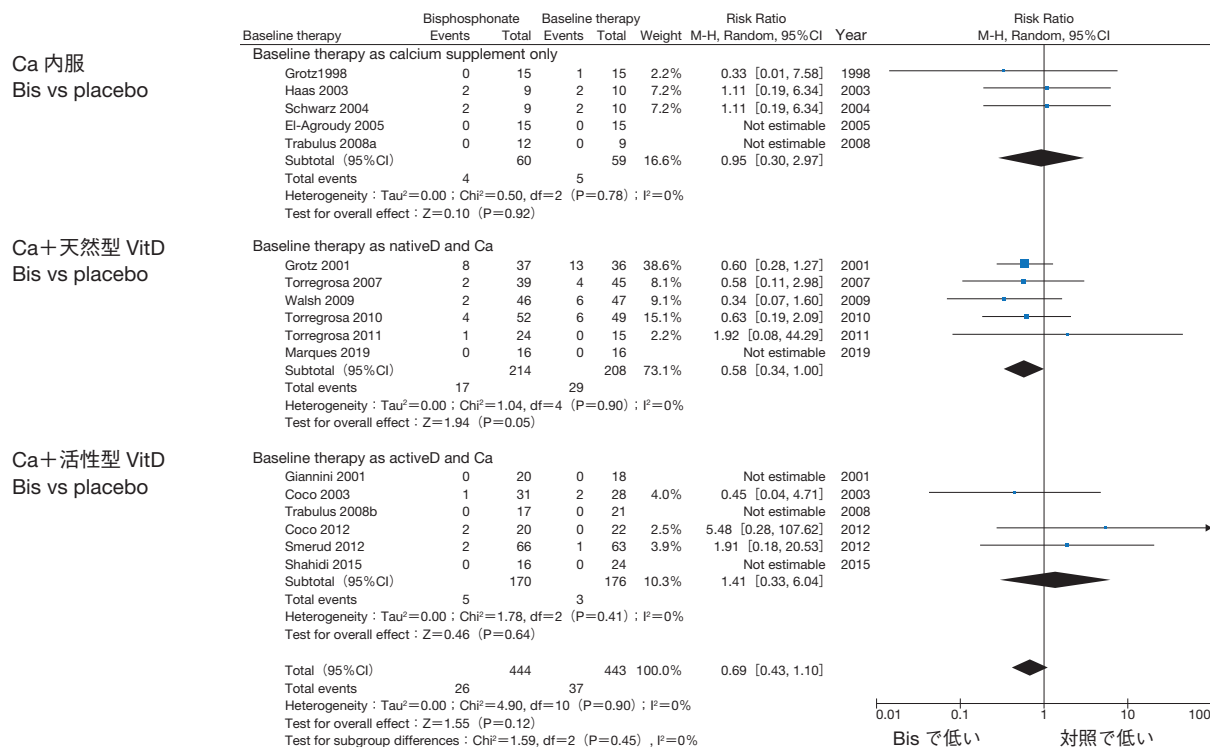


図 7.1A ビスホスホネートとベース治療の骨折リスクの比較, リスク比

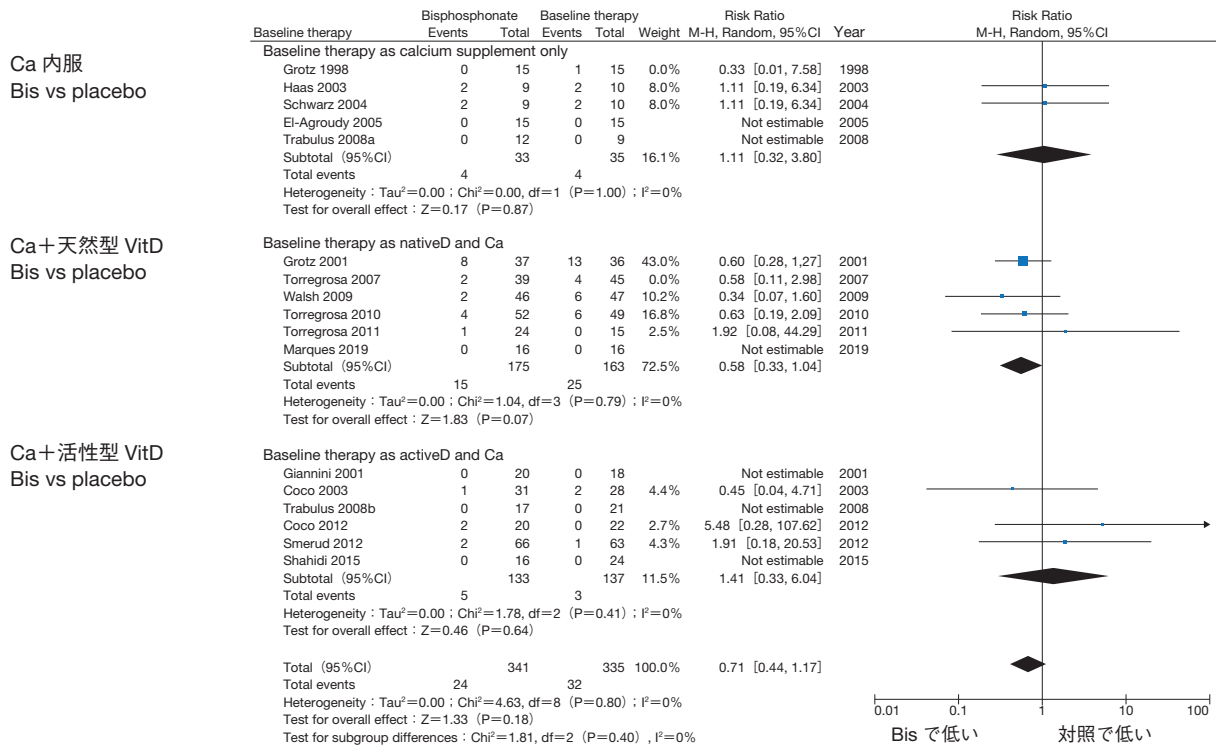


図 7.1B ビスホスホネートとベース治療の骨折リスクの比較 (移植後 6 か月以内の介入), リスク比

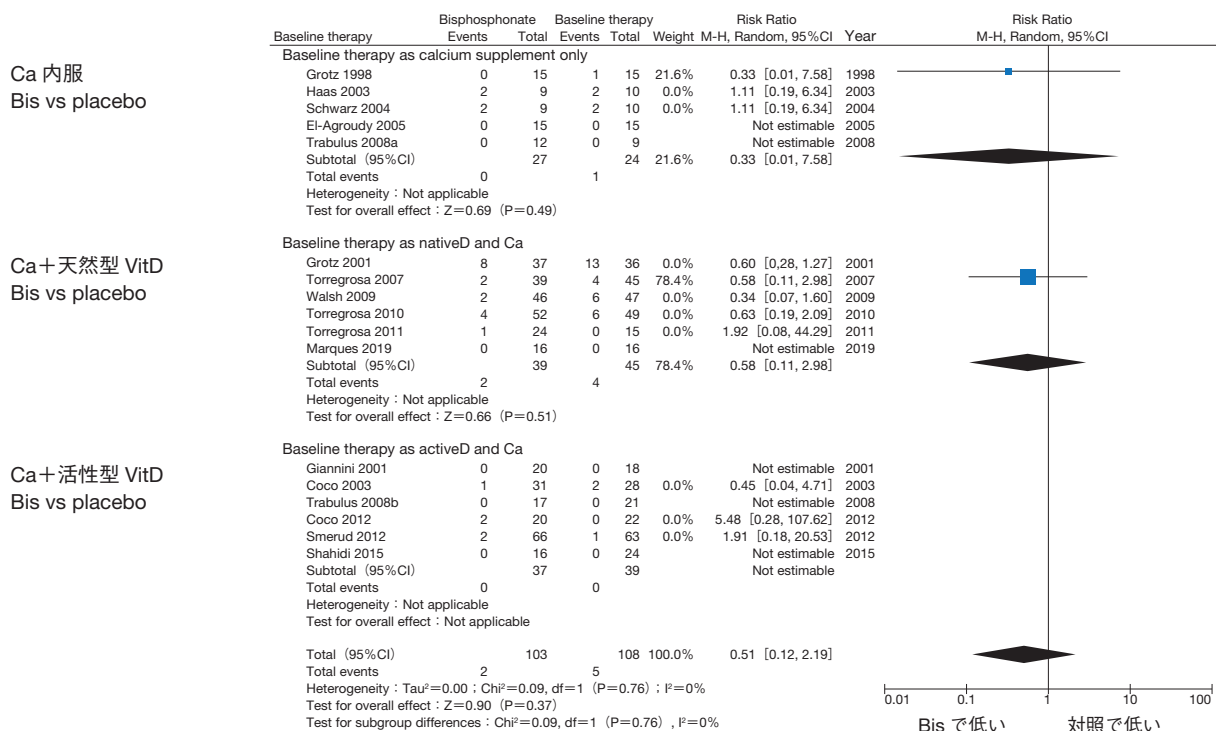


図 7.1C ビスホスホネートとベース治療の骨折リスクの比較 (移植後 6 か月以降の介入), リスク比

ト投与開始 (5 編) は RR 0.51 [95%CI: 0.12-2.19] (図 7.1C) であり, 効果量は大きかったが, 信頼区間が広く推定の精度は高くないと考えられた。

(2) 骨密度～腰椎～

腰椎の骨密度はビスホスホネート投与群で対照群と比較し平均差 (ビスホスホネート投与群 - 対照群)

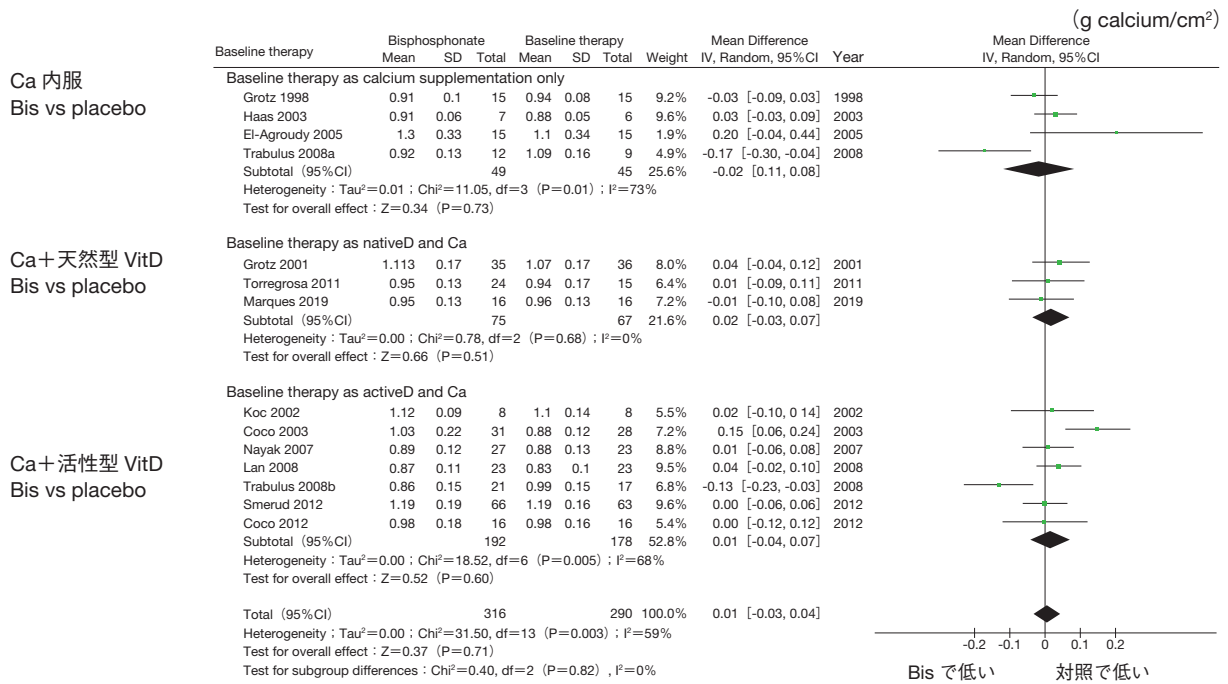


図 7.2A ビスホスホネートとベース治療の腰椎骨密度の比較, 平均差 (g/cm²)

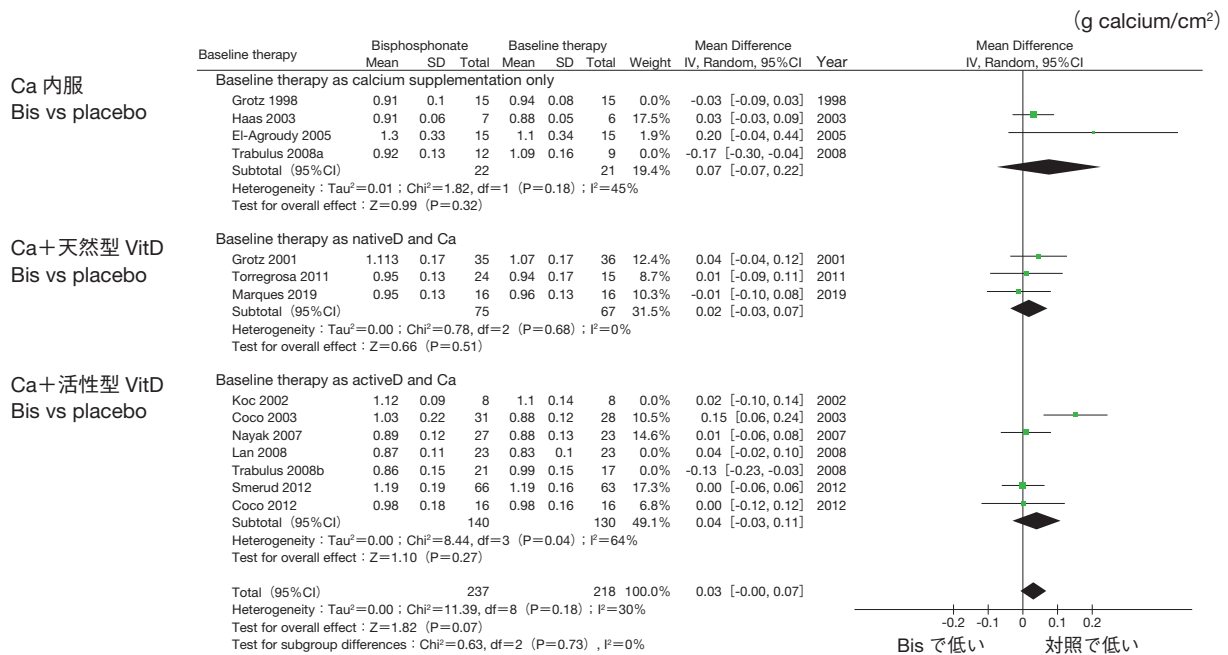


図 7.2B ビスホスホネートとベース治療の腰椎骨密度の比較 (移植後 6 か月以内の介入), 平均差 (g/cm²)

0.01 g/cm² [95%CI: -0.03-0.04] であったが (図 7.2A), 移植後 6 か月以内でのビスホスホネート投与開始で 0.03 g/cm² [95%CI: -0.00-0.07] と有意ではないものの骨密度増加を認め (図 7.2B), 6 か月以降でのビスホスホネート投与開始では -0.05 g/cm² [95%CI: -0.12-0.03] (図 7.2C) とビスホスホネートの骨密度増加効果を認めなかった。

(3) 骨密度～大腿骨頸部～

大腿骨頸部の骨密度は, 平均差 0.02 g/cm² [95%CI: -0.04-0.07] とビスホスホネート群と対照群で有意差を認めず (図 7.3A), 移植後 6 か月以内の治療開始によらず一貫した結果であった (図 7.3B, C)。

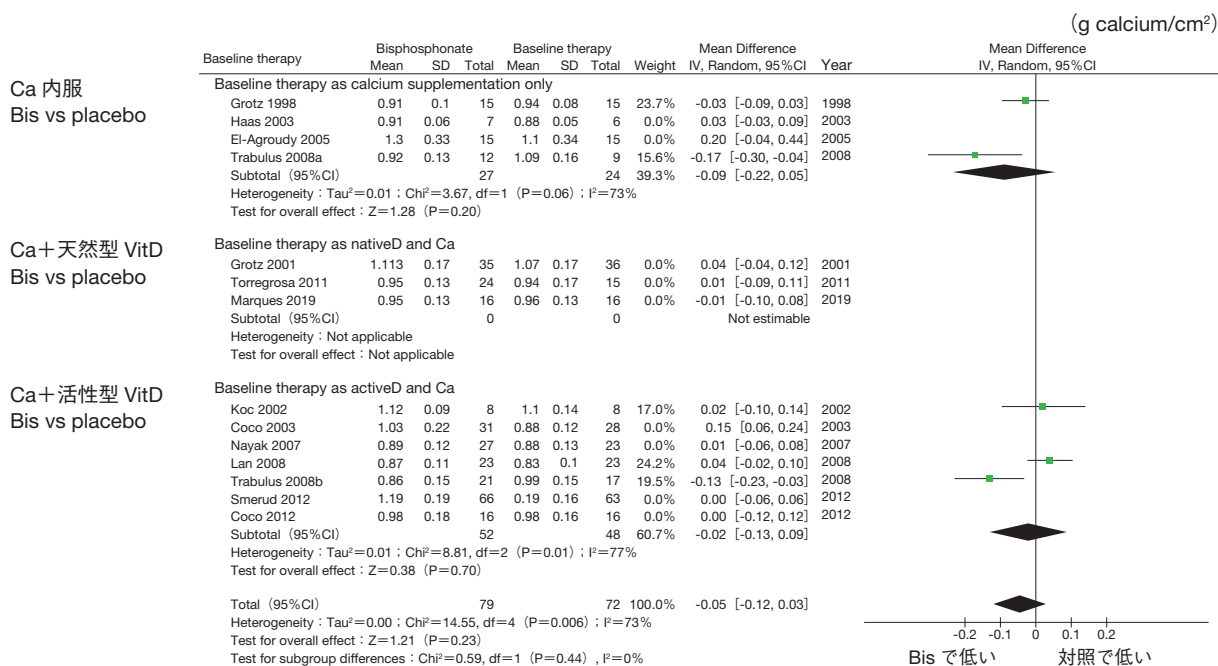


図 7.2C ビスホスホネートとベース治療の腰椎骨密度の比較 (移植後 6 か月以降の介入), 平均差 (g/cm²)

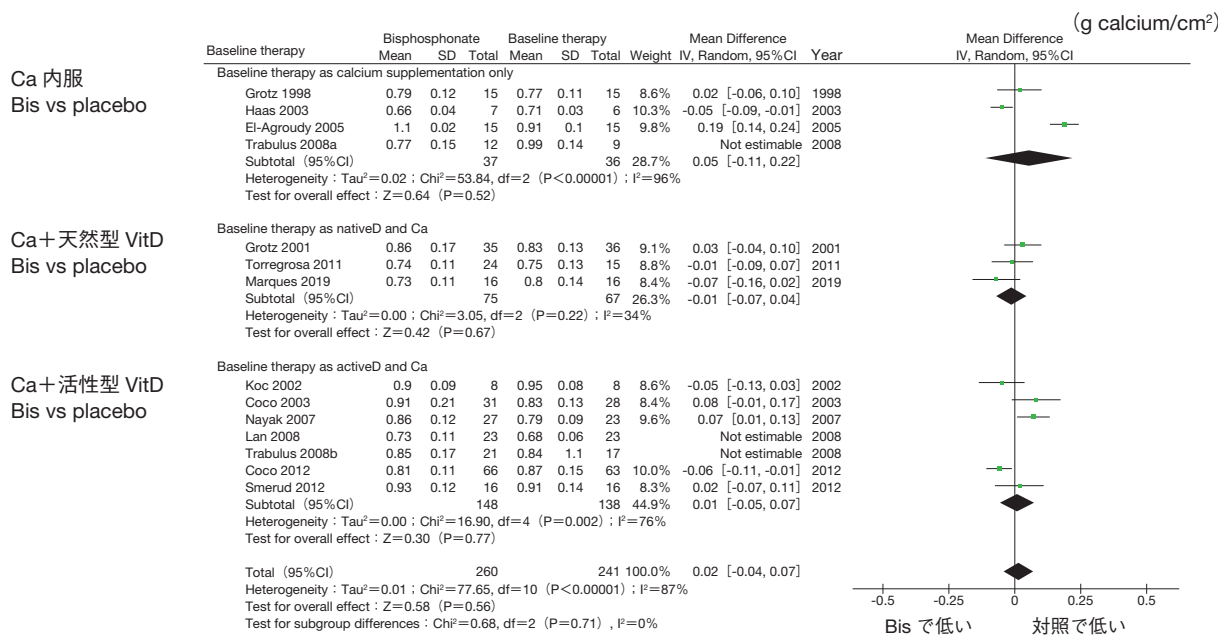


図 7.3A ビスホスホネートとベース治療の大腿骨頸部骨密度の比較, 平均差 (g/cm²)

(4) 腎機能～血清 Cr 値～

ビスホスホネート投与は比較群と比べて血清 Cr 値の平均差 -0.05 mg/dL [95%CI: -0.13-0.04] と有意差を認めなかった (図 7.4).

(5) 腎機能～移植腎喪失～

ビスホスホネート投与は比較群と比べて移植腎喪失の RR 0.65 [95%CI: 0.27-1.60] と有意差はなかった (図 7.5).

(6) 死亡

ビスホスホネート投与は比較群と比べて死亡の RR は 0.98 [95%CI: 0.34-2.80] と有意差を認めなかった (図 7.6).

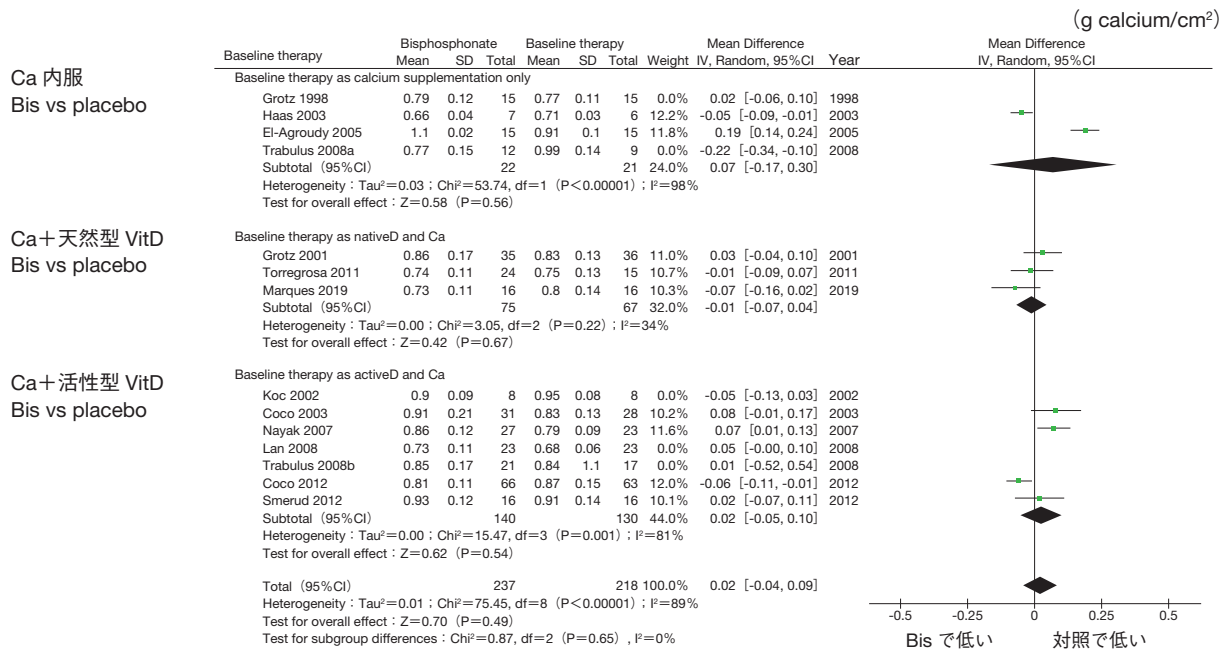


図 7.3B ビスホスホネートとベース治療の大腿骨頸部骨密度の比較 (移植後 6 か月以内の介入), 平均差 (g/cm²)

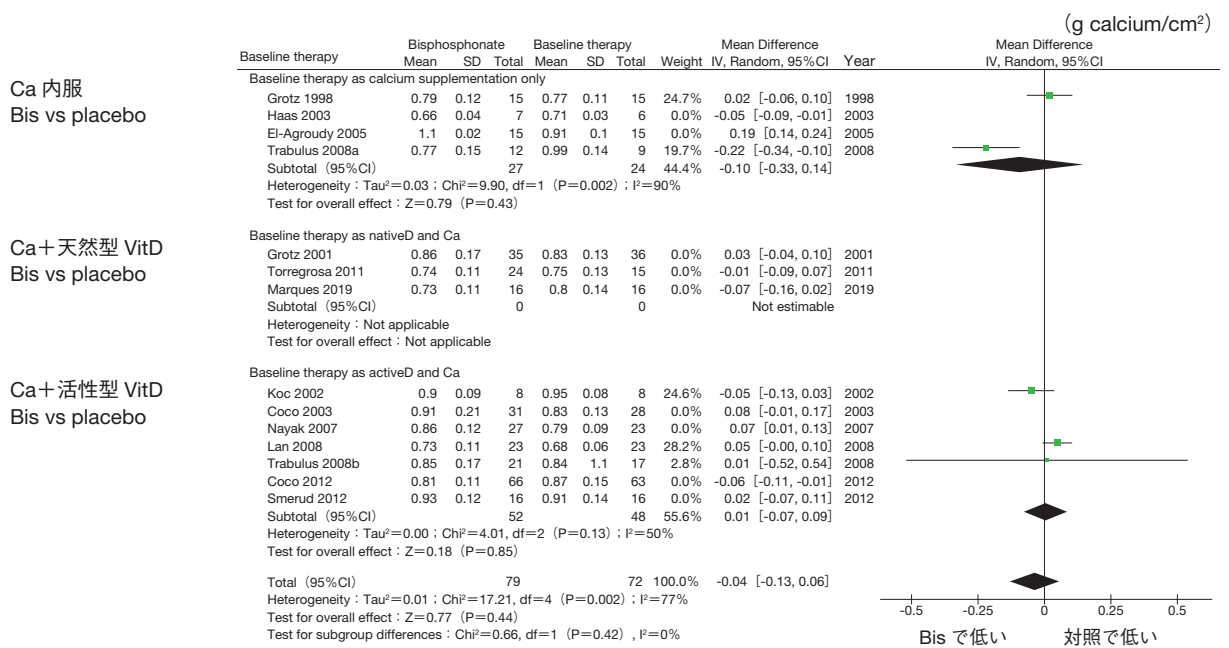


図 7.3C ビスホスホネートとベース治療の大腿骨頸部骨密度の比較 (移植後 6 か月以降の介入), 平均差 (g/cm²)

3) システマティックレビュー・サマリー

以上の結果から、腎移植後のビスホスホネート投与は腎機能や腎予後には影響なく、腰椎の骨密度低下抑制および骨折予防効果がある可能性があり投与を提案する。ビスホスホネート投与のタイミングとしては腎移植後 6 か月以内のほうが骨折リスクも高く、効果を得られやすいと判断した。骨密度の報告が g/cm² でないためメタ解析に組み入れなかったが、Fan らの移植後 4 年の報告では移植時に投与したビスホスホネート群で大腿骨頸部の骨密度減少が有意に抑えられている。また、これら研究ではカルシウム製剤とビタミン D 製剤を基本治療としていることが多く、かつ eGFR 30 mL/分/1.73m² 以下は除外されていることを考慮する必要がある。

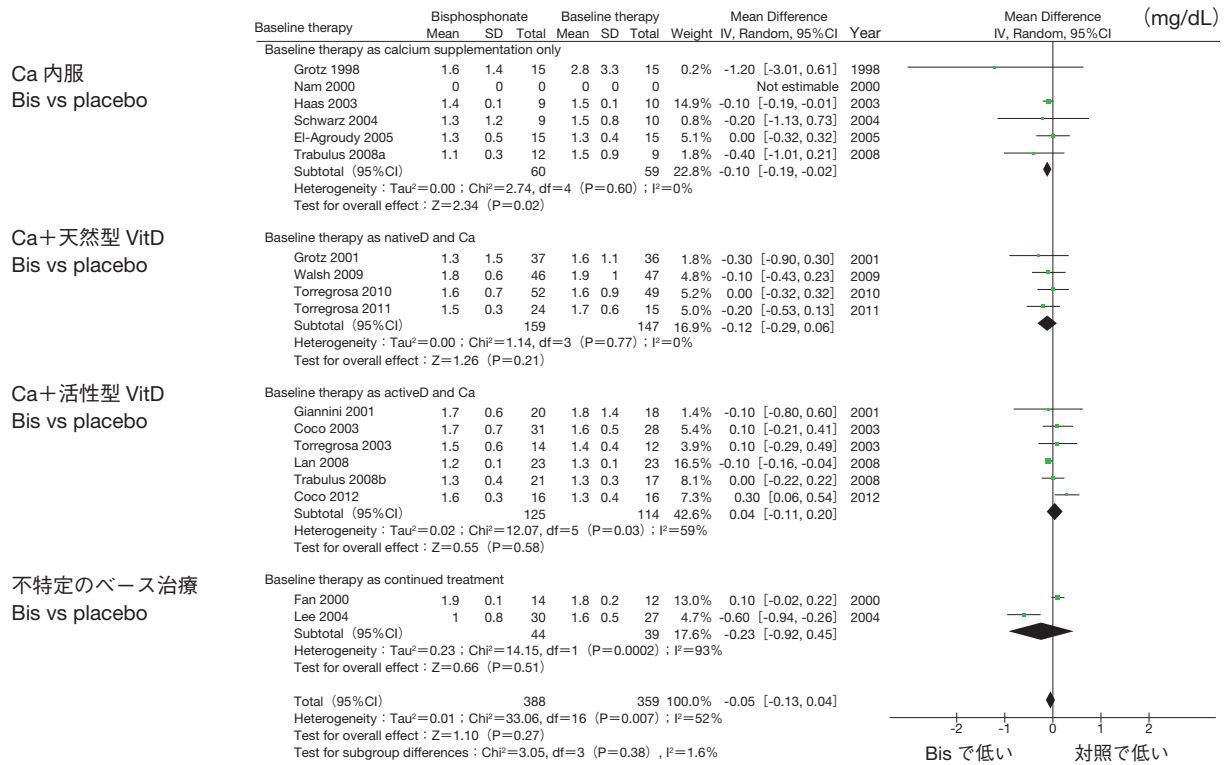


図 7.4 ビスホスホネートとベース治療の血清 Cr 値の比較, 平均差 (mg/dL)

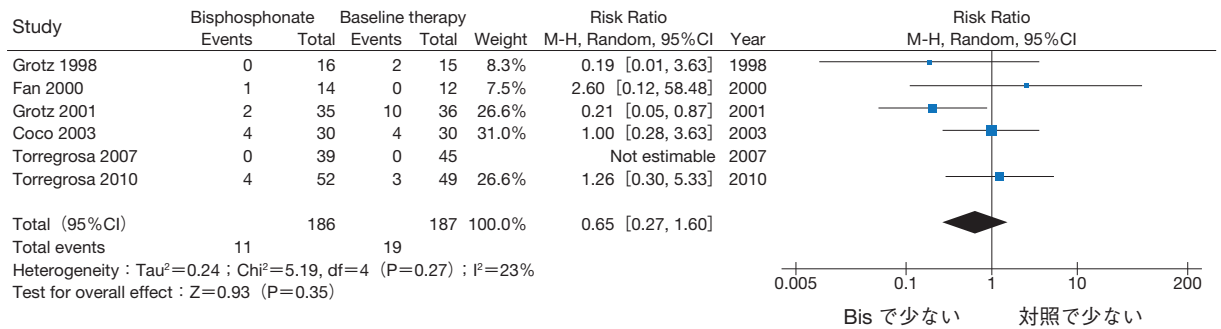


図 7.5 ビスホスホネートとベース治療の移植腎喪失リスクの比較, リスク比

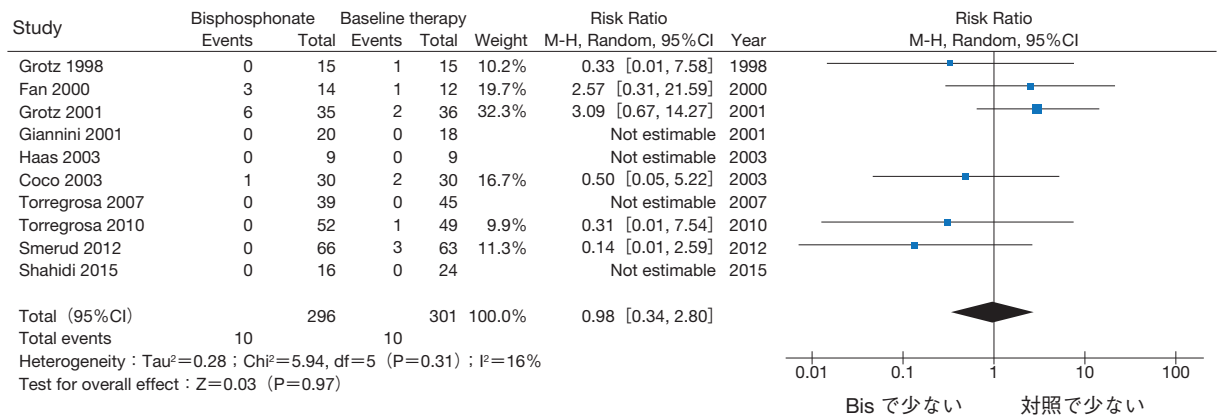


図 7.6 ビスホスホネートとベース治療の死亡リスクの比較, リスク比

●検索式

【MEDLINE】

- #1 kidney transplantation [MeSH Terms]
- #2 "kidney transplantation"[Title/Abstract]
- #3 "renal transplantation"[Title/Abstract]
- #4 "transplantation* renal"[Title/Abstract]
- #5 "grafting kidney"[Title/Abstract]
- #6 "kidney grafting"[Title/Abstract]
- #7 "transplantation* kidney"[Title/Abstract]
- #8 "kidney transplant recipient"[Title/Abstract]
- #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 "diphosphonates"[MeSH Terms]
- #11 "alendron"[Title/Abstract]
- #12 "clodron"[Title/Abstract]
- #13 "etidron"[Title/Abstract]
- #14 "ibandron"[Title/Abstract]
- #15 "medron"[Title/Abstract]
- #16 "olpadron"[Title/Abstract]
- #17 "olpadron"[Title/Abstract]
- #18 "pamidron"[Title/Abstract]
- #19 "tiludron"[Title/Abstract]
- #20 "zoledron"[Title/Abstract]
- #21 "bisphosphonat"[Title/Abstract]
- #22 "diphosphonat"[Title/Abstract]
- #23 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
- #24 "randomized controlled trial"[Publication Type]
- #25 "controlled clinical trial"[Publication Type]
- #26 "randomized"[Title/Abstract]
- #27 "placebo"[Title/Abstract]
- #28 "randomly"[Title/Abstract]
- #29 "clinical trials as topic"[MeSH Terms]
- #30 "clinical trials as topic"[All Fields]
- #31 "trial"[All Fields]
- #32 "trial s"[All Fields]
- #33 "trialed"[All Fields]
- #34 "trialoging"[All Fields]
- #35 "trials"[All Fields]
- #36 #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
- #37 #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #36
- #38 #9 AND #23 AND #37

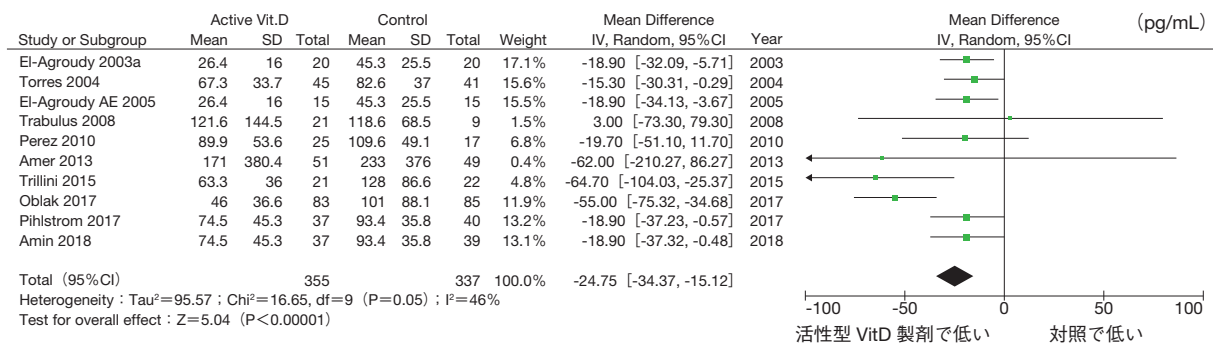


図 7.7 活性型ビタミン D 製剤と対照治療の intact PTH の比較, 平均差 (pg/mL)

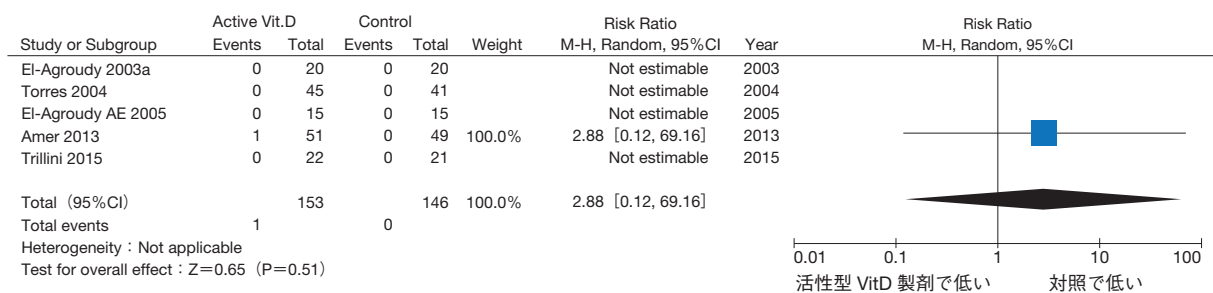


図 7.8 活性型ビタミン D と対照治療の骨折リスクの比較, リスク比

7.2 腎移植後にビタミン D 製剤の投与は推奨されるか？

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、腎移植後にビタミン D を投与した研究を後述の検索式を用いて 2022 年 7 月 11 日に網羅的文献検索を実施した。67 編の論文が抽出され、その後メタ解析に向けて RCT に限定した。海外では天然型ビタミン D の処方が行われているが、わが国では限られた条件でのみ処方可能であり、今回のシステマティックレビューの対象を活性型ビタミン D 製剤に限定した。その結果一次スクリーニングで 30 編、2 次スクリーニングでは 15 編が抽出された。

2) エビデンスの評価と統合

メタ解析では intact PTH (10 編)、骨折予防 (5 編)、骨密度 (8 編)、腎機能 (10 編)、死亡 (2 編) をアウトカムとして報告している。また骨密度は g/cm² での報告に限定した。

(1) intact PTH

10 編の報告で活性型ビタミン D 製剤の RCT が報告されており、intact PTH の平均差 (活性型ビタミン D 製剤群 - 対照群) は -24.75 pg/mL [95%CI: -34.37 - -15.12] と活性型ビタミン D 製剤群で有意な抑制効果を認めた (図 7.7)。

(2) 骨折/骨密度

骨折を報告した 5 編では 4 編が活性型ビタミン D 製剤群、対照群ともに骨折発症がなく、信頼できる推定を行うことができなかった (図 7.8)。腰椎骨密度の平均差 0.04 g/cm² [95%CI: -0.03 - 0.12]、大腿骨頸部骨密度の平均差 -0.03 g/cm² [95%CI: -0.22 - 0.16] とともに有意差はなかった (図 7.9, 7.10)。

(3) 腎機能～血清 Cr 値～

腎機能についての報告は血清 Cr で 7 編の報告があり、平均差は -0.03 mg/dL [95%CI: -0.10 - 0.04] で有意差はなかった (図 7.11)。eGFR/CrCl は報告数が少ないこともあり統合した結果 (mL/分と mL/分/1.73m² が混在) では平均差 0.91 [95%CI: -2.79 - 4.61] と差は認めなかった (図 7.12)。

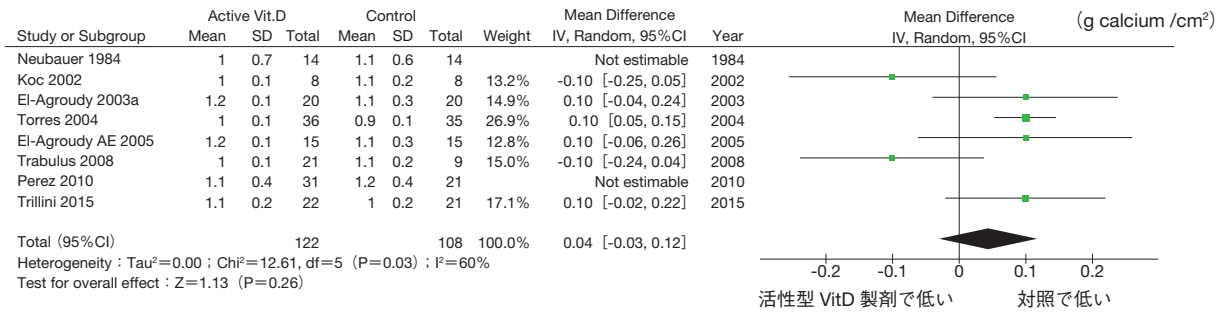


図 7.9 活性型ビタミン D 製剤と対照治療の腰椎骨密度の比較, 平均差 (g/cm²)

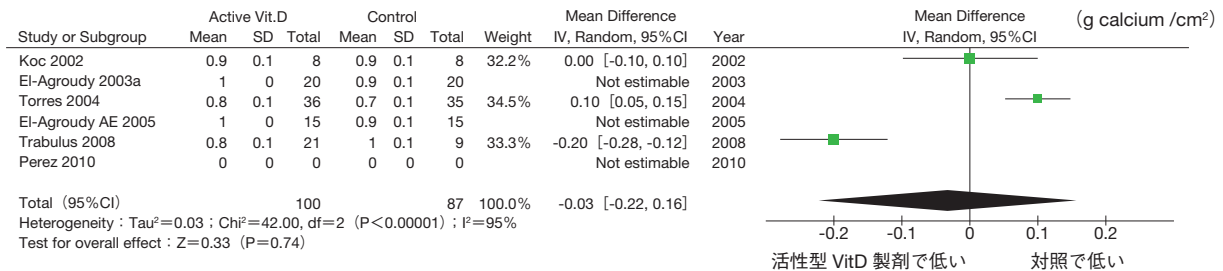


図 7.10 活性型ビタミン D 製剤と対照治療の大腿骨頸部骨密度の比較, 平均差 (g/cm²)

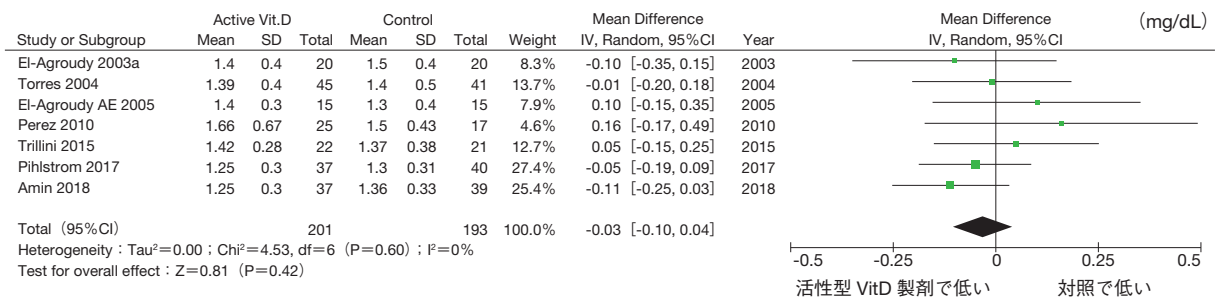


図 7.11 活性型ビタミン D 製剤と対照治療の血清 Cr 値の比較, 平均差 (mg/dL)

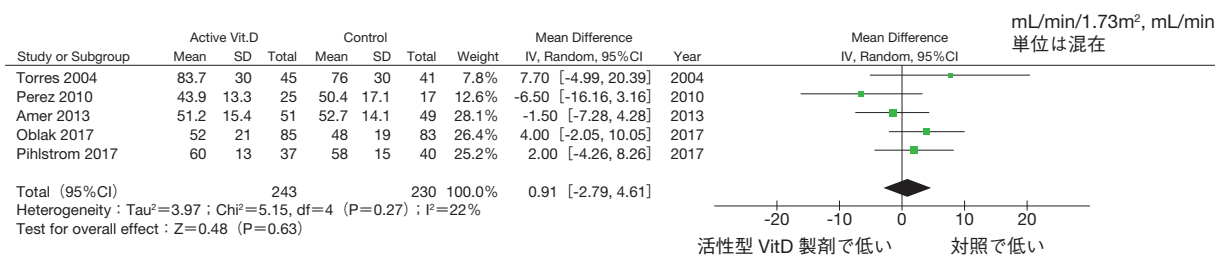


図 7.12 活性型ビタミン D 製剤と対照治療の eGFR/CrCl の比較, 平均差 (mL/分と mL/分/1.73m²)

(4) 腎機能～移植腎喪失～

4 編で移植腎喪失を報告しており, そのうち 2 編は腎喪失発症がなかった. 残り 2 編をまとめると活性型ビタミン D 製剤の投与で RR 0.18 [95%CI: 0.02-1.49] であった (図 7.13).

(5) 死亡

死亡の報告は 2 編あったが, イベントが少なく信頼できる推定を行うことができなかった (図 7.14).

3) システマティックレビュー・サマリー

以上から腎移植後の PTH を抑制する目的で活性型ビタミン D 製剤は提案するものの, 骨折予防, 骨密

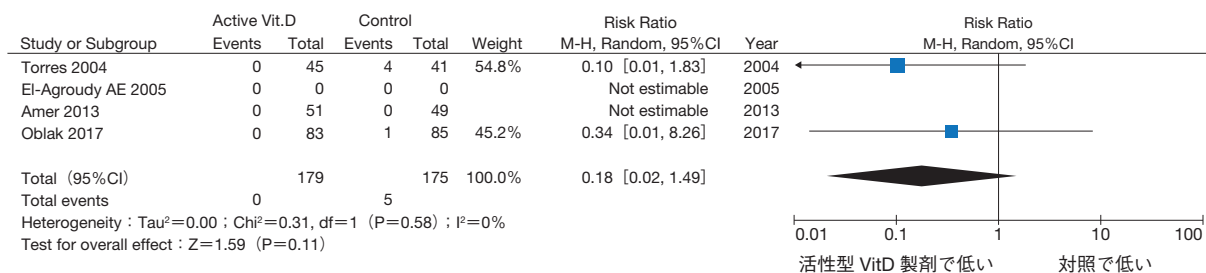


図 7.13 活性型ビタミン D 製剤と対照治療の移植腎喪失の比較, リスク比

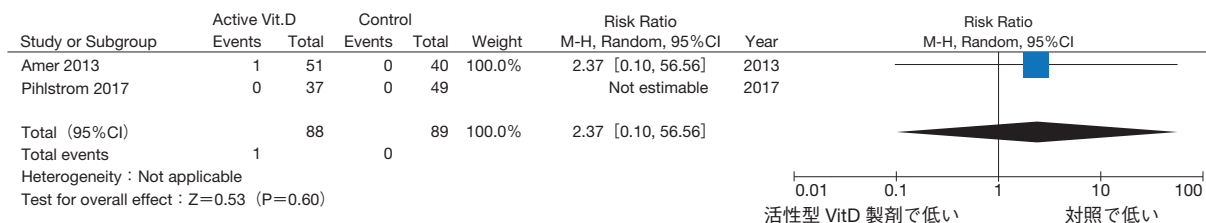


図 7.14 活性型ビタミン D 製剤と対照治療の死亡の比較, リスク比

度低下予防, 腎予後改善, 死亡予防の目的では推奨できない. なお高 Ca 血症に注意して使用する.

●検索式

【MEDLINE】

- #1 kidney transplantation [MeSH Terms]
- #2 "kidney transplantation"[Title/Abstract]
- #3 "renal transplantation"[Title/Abstract]
- #4 "transplantation* renal"[Title/Abstract]
- #5 "grafting kidney"[Title/Abstract]
- #6 "kidney grafting"[Title/Abstract]
- #7 "transplantation* kidney"[Title/Abstract]
- #8 "kidney transplant recipient"[Title/Abstract]
- #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 "Vitamin D"[MeSH Terms]
- #11 "cholecalciferol"[Text Word]
- #12 "ergocalciferol"[Text Word]
- #13 "calciferol"[Text Word]
- #14 "receptors, calcitriol"[MeSH Terms]
- #15 "1 25 dihydroxycholecalciferol receptors"[All Fields]
- #16 "1 25 dihydroxycholecalciferol receptors"[All Fields]
- #17 "Vitamin D3 Receptor"[All Fields]
- #18 "d3 receptor vitamin"[All Fields]
- #19 "receptor vitamin d3"[All Fields]
- #20 "Vitamin D3 Receptors"[All Fields]

- #21 “receptors vitamin d3”[All Fields]
- #22 “1 25 dihydroxyvitamin d3 receptor”[All Fields]
- #23 “1 25 dihydroxyvitamin d3 receptor”[All Fields]
- #24 “receptor 1 25 dihydroxyvitamin d3”[All Fields]
- #25 “1 25 dihydroxyvitamin d3 receptors”[All Fields]
- #26 “1 25 dihydroxyvitamin d3 receptors”[All Fields]
- #27 “Calcitriol Receptor”[All Fields]
- #28 “receptor calcitriol”[All Fields]
- #29 “Calcitriol Receptors”[All Fields]
- #30 “Vitamin D Receptor”[All Fields]
- #31 “d receptor vitamin”[All Fields]
- #32 “receptor vitamin d”[All Fields]
- #33 “receptors vitamin d”[All Fields]
- #34 “d receptors vitamin”[All Fields]
- #35 “Vitamin D Receptors”[All Fields]
- #36 “1 25 dihydroxyvitamin d 3 receptor”[All Fields]
- #37 “1 25 dihydroxyvitamin d 3 receptor”[All Fields]
- #38 “receptors 1 25 dihydroxyvitamin d 3”[All Fields]
- #39 “Vitamin D 3 Receptor”[All Fields]
- #40 “Vitamin D 3 Receptors”[All Fields]
- #41 “1 25 dihydroxycholecalciferol receptor”[All Fields]
- #42 “1 25 dihydroxycholecalciferol receptor”[All Fields]
- #43 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR
#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
- #44 clinical trial[Filter]
- #45 #9 AND #43 AND #44

第 8 章 小児患者における CKD-MBD

8.4 成長障害（低身長）を認める小児 CKD 患者に対する成長ホルモン治療は推奨されるか？

1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE を使用して、本 CQ の対象論文を検索した。後述の検索式を用いて、2023 年 3 月 31 日までの網羅的文献検索を施行した。388 件の論文を抽出し、Cochrane Database Syst Rev. 2012 で掲載されていた日本の文献 2 編を追加し、合計 390 文献となった。システマティックレビュー¹⁾以降で、観察研究 2 件、RCT 2 件が新たに抽出された。

表 Cochrane review 2012 以降に新たに出版された研究

No.	著者, 出版年	対象集団	研究デザイン	対象患者数	PMID
1	Tang, 2022	CKD	RCT	68	36539574
2	Bacchetta, 2013	PD	RCT	36	23559676
3	Boussetta, 2021	CKD 4-5	観察研究	70	34939582
4	Aldridge, 2022	5D	観察研究	1,032	34490518

2) エビデンスの評価と統合

システマティックレビューの結果、16 研究 809 名の小児 CKD 患者を含む Cochrane review¹⁾とおおむね一貫した結果が得られた。小児 CKD 患者に対して rhGH 製剤の使用は、未治療と比較して有意な身長増加をもたらし、副作用の頻度はコントロール群と同様であったというシステマティックレビュー・メタ解析の結果に対し、新たに検索された論文はおおむね同様の結果を示しており、さらなるメタ解析を実施しなかった。

3) システマティックレビュー・サマリー

小児 CKD 患者に対する成長ホルモン治療は、コントロールと比較して一貫して身長増加効果を認めた。エビデンスの質は必ずしも高くはないものの、現行のエビデンスを覆す研究が今後出現する可能性は極めて低いと思われ、エビデンスの確実性は高いと考えられた。

●検索式

【MEDLINE】

- #1 chronic kidney disease [TIAB]
- #2 chronic renal failure [TIAB]
- #3 CKD [TIAB]
- #4 chronic renal insufficiency [TIAB] OR dialysis [TIAB]
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 children [TIAB]
- #7 paediatric [TIAB]
- #8 pediatric [TIAB]
- #9 child [TIAB]
- #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9

#11 growth hormone [TIAB]

#12 GH [TIAB]

#13 #11 OR #12

#14 treatment [TIAB]

#15 therapy [TIAB]

#16 #14 OR #15

#17 #5 AND #10 AND #13 AND #16

文献

- 1) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2012: CD003264.

【修正 Delphi 法】

今回のガイドラインでは、設定されたすべての Statement に対し、修正 Delphi 法に基づいて匿名投票を 3 回繰り返し Statement の内容が収斂していることを確認した。その際、利益相反 (COI) を考慮するため、各章の担当者および特定の薬剤の開発に携わった者を評価者から除外した。以下に 3 回の投票の際、どの委員がどの Statement の投票を棄権したかについて公表する。なお、委員名についてはイニシャルで表記し、アルファベット順に記した。

Statement	HF	HK1	HK2	JK	KF	MF	MM1	MM2	MO	NF	NJ	SG	SY1	SY2	TH1	TH2	TI	TK	TT	YI
1.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○
1.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○
1.3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○
1.4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○
3.1.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	NA	○	NA	○	○	○	NA	○
3.1.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	NA	○	NA	○	○	○	NA	○
3.1.3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	NA	○	NA	○	○	○	NA	○
3.1.4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	NA	○	NA	○	○	○	NA	○
3.1.5	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	NA	NA	○	NA	○	○	○	NA	○
3.1.6	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	NA	NA	○	NA	○	○	○	NA	○
3.2.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	NA	○	NA	○	○	○	NA	○
3.2.2	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	NA	NA	○	NA	○	○	○	NA	○
4.1.1	○	NA	○	○	○	○	NA	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA
4.1.2	○	NA	○	○	○	○	NA	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA
4.1.3	○	NA	○	○	○	○	NA	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA
4.3.1	○	NA	○	○	○	NA	NA	○	NA	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	NA
4.3.2	○	NA	○	○	○	○	NA	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA
4.5.1	○	NA	○	○	○	○	NA	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA
5.1.1	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	NA	○
5.1.2	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	NA	○
5.2.1	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	NA	○
5.2.2	○	○	○	NA	○	NA	○	○	○	○	○	NA	○	NA	NA	○	○	○	NA	○
5.2.3	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	NA	○
6.1.1	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○
7.1	○	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○
7.2	○	○	NA	○	○	NA	○	○	○	○	○	NA	○	○	○	○	○	○	○	○
8.4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NA	NA	○	○

NA: Not Available