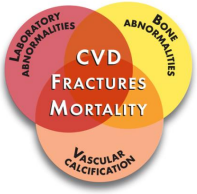
# 腎移植とCKD-MBD
## （ビスホスホネート製剤を含めて）

腎移植認定医
第14回集中教育セミナー

2018年2月16日

# 本日の話題

- 腎移植とCKD-MBDの関連性
- 腎移植と血管石灰化
- 腎移植とMBD関連検査異常
  - 副甲状腺機能亢進症その他
- 腎移植と骨
- これからの課題
  - Non-traditional effect of PTH



CKD-MBD

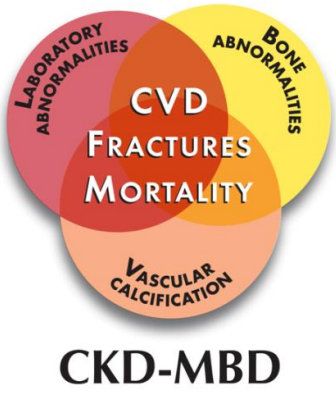
## CKD-MBDの概念

**Renal Osteodystrophy（ROD）**

ー骨の変化に限定
（無形成骨、線維性骨炎、微小変化）

**CKD-Mineral and Bone Disorder（CKD-MBD）**

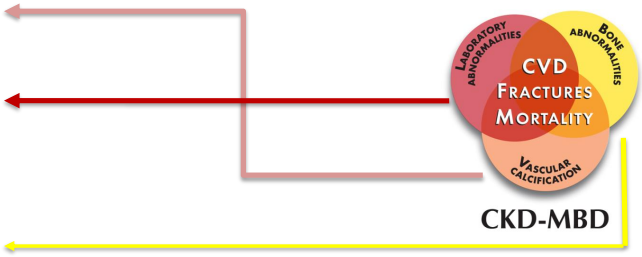
ー**検査値異常**，骨病変，血管石灰化
ー全身性疾患
ー生命予後などを重視する概念

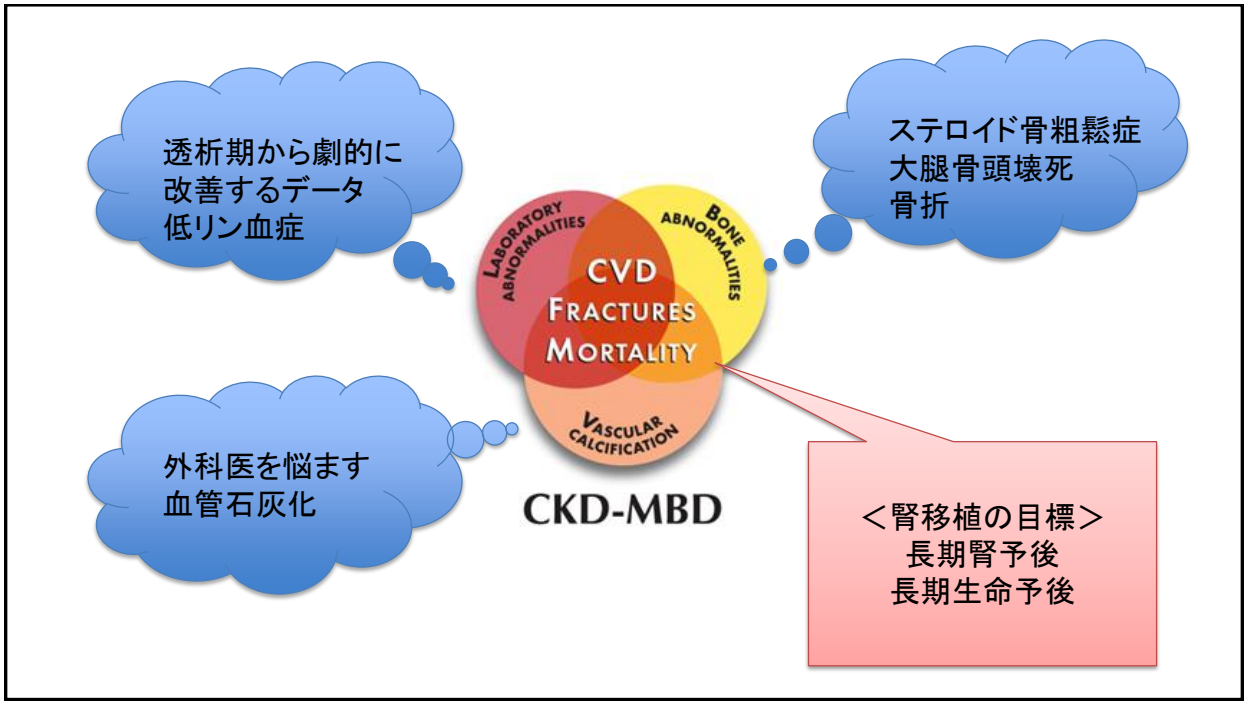



CKD-MBD

## 本日の話題

- 腎移植とCKD-MBDの関連性
- 腎移植と血管石灰化
- 腎移植とMBD関連検査異常
  - 副甲状腺機能亢進症その他
- 腎移植と骨
- これからの課題
  - Non-traditional effect of PTH



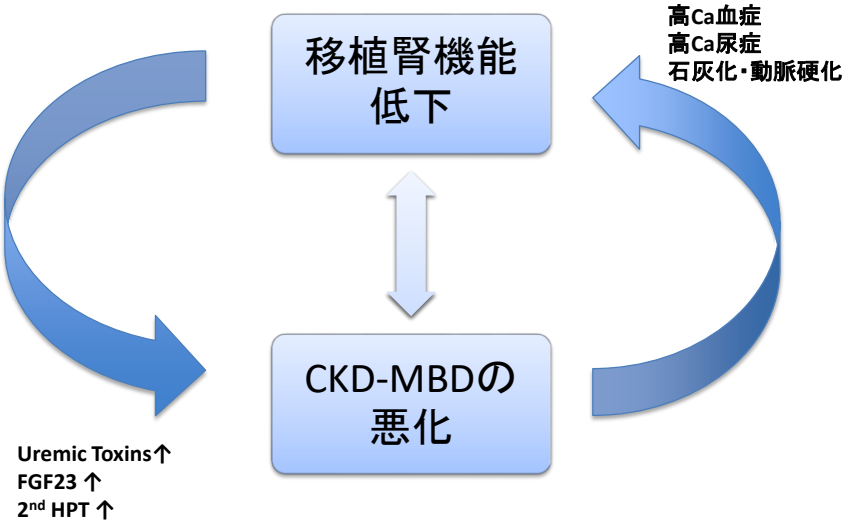


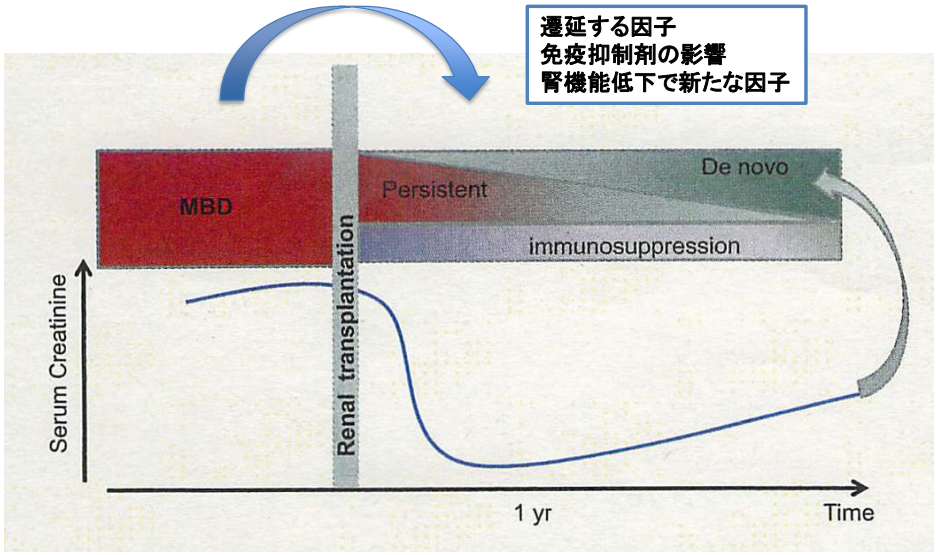


Imai E et al. Clin Exp Nephrol 13, 2009


Imai E et al. Clin Exp Nephrol 13, 2009

## 移植腎とMBDの相互関係






Evenepoel P: Semi in Nephrol 33, 2013

# CKD-MBD 腎移植前とその後

<Review Article>
Mineral and bone disorders in kidney transplant recipients: reversible, irreversible, and de novo abnormalities

Hirukawa T, Kakuta T, Nakamura M, Fukagawa M.
**Clin Exp Nephrol 19: 2015**

**腎移植前**

- 背景因子
  - 年齢・性別
  - 原疾患（治療歴・DM）
  - 透析歴
- CKD-MBDの管理状態
  - 2nd HPT
  - 石灰化
  - 骨病変
  - 検査異常（PTH/FGF23）
- アミロイド骨嚢胞
- 尿毒症性毒素

**3つの異常**

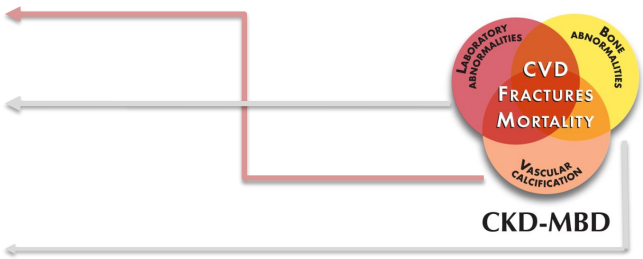
Reversible
Irreversible
De novo

**腎移植後**

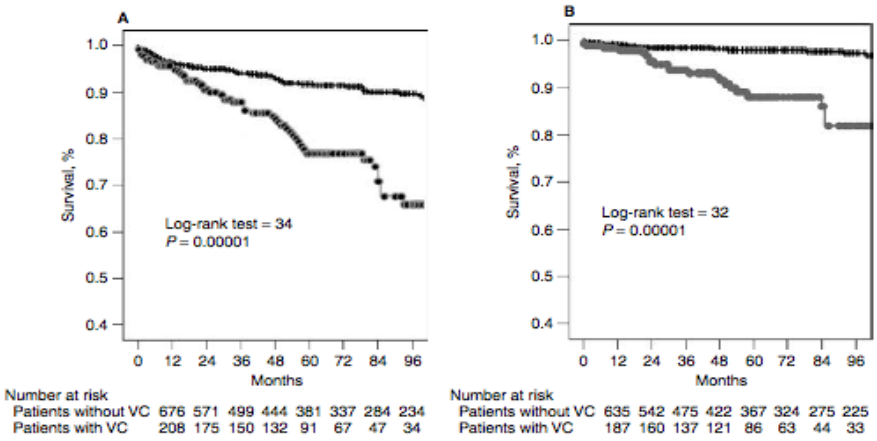
- 背景因子
- 移植腎機能（stage2~4）
- CKD-MBD
  - 遷延性HPT、de novoHPT
  - 石灰化
  - PTH/FGF23
- アミロイド骨嚢胞
- 尿毒症性毒素
  - 血中濃度
  - 組織沈着
- 免疫抑制剤・ステロイド
  - 骨粗鬆症

# 本日の話題

- 腎移植とCKD-MBDの関連性
- 腎移植と血管石灰化
- 腎移植とMBD関連検査異常
  - 副甲状腺機能亢進症その他
- 腎移植と骨
- これからの課題
  - Non-traditional effect of PTH

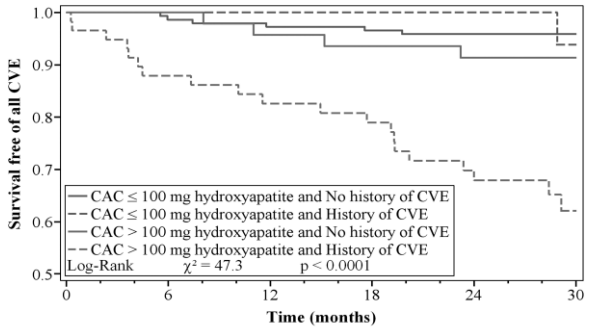



## Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation




腎移植時の血管石灰化が移植後の予後を左右する　Hernandez D, et al: Kidney Int 67, 2005

## Coronary artery calcification: a strong predictor of cardiovascular events in renal transplant recipients




| Follow up (months) | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CAC ≤ 100 mg of hydroxyap and No history of CVE | 147 | 145 | 143 | 142 | 138 | 45 |
| CAC ≤ 100 mg of hydroxyap and History of CVE | 29 | 29 | 29 | 29 | 29 | 13 |
| CAC > 100 mg of hydroxyap and No history of CVE | 47 | 47 | 45 | 43 | 40 | 17 |
| CAC > 100 mg of hydroxyap and History of CVE | 58 | 50 | 49 | 44 | 36 | 15 |

n=281

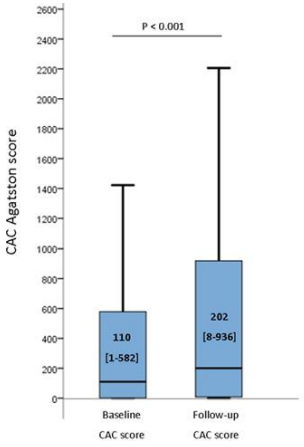
冠動脈の石灰化が
すべての心血管系イベントの
予測因子になる

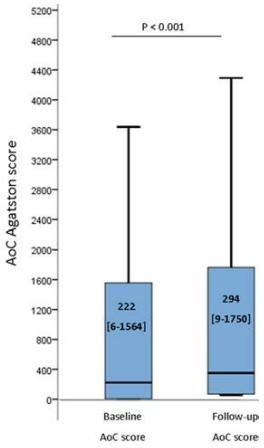
Nguyen P, et al: Nephrol Dial Transplant 25, 2010

# 腎移植後
# 血管石灰化はどうなる？

## Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients

n=197




CAC悪化のRisk因子
- BaselineCAC
- CVD歴
- Statin使用

AoC悪化のRisk因子
- BaselineAoC
- 高血圧、年齢
- Statin使用
- 男性、P高値

腎移植後の血管石灰化（冠動脈・大動脈）は進行する　Marechal C, et al: Am J Kidney Dis 59, 2012

## Progression of coronary calcification in renal transplant recipients

Seyahi N, et al. Nephrol Dial Transplant 27; 2012

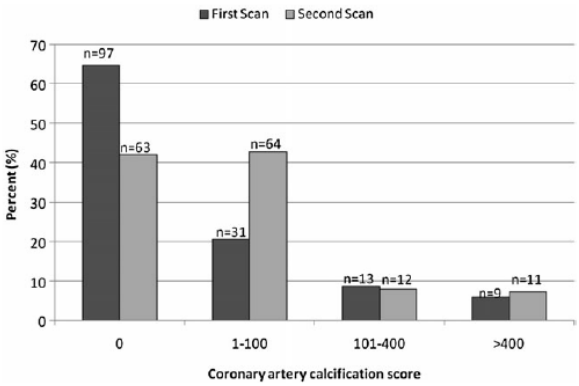



**Table 5.** Logistic regression analysis showing patient characteristics associated with progression of CAC[a,b]

| Analysis | Odds ratio (95% CI) | P |
|---|---|---|
| Multivariate (first model), $R^2$ 0.295[c] | | |
| Age (years) | 1.031 (0.988–1.076) | 0.160 |
| Time on transplantation (months) | 1.001 (0.993–1.010) | 0.727 |
| Baseline CAC presence (%) | 4.446 (1.758–11.245) | 0.002 |
| Baseline CAC score | 1.001 (0.999–1.003) | 0.440 |
| Triglycerides (mg/dL) | 1.006 (1.001–1.011) | 0.011 |
| Multivariate (second model), $R^2$ 0.352[c] | | |
| Age (years) | 1.032 (0.985–1.082) | 0.187 |
| Time on transplantation (months) | 0.997 (0.988–1.006) | 0.532 |
| Baseline CAC presence (%) | 5.239 (1.933–14.194) | 0.001 |
| Baseline CAC score | 1.001 (0.999–1.003) | 0.398 |
| Triglycerides (mg/dL) | 1.007 (1.002–1.012) | 0.011 |
| Body mass index (kg/m$^2$) | 1.028 (0.921–1.148) | 0.623 |
| Active vitamin D (%) | 2.248 (0.821–6.153) | 0.115 |
| Bisphosphonates (%) | 2.641 (1.043–6.687) | 0.040 |

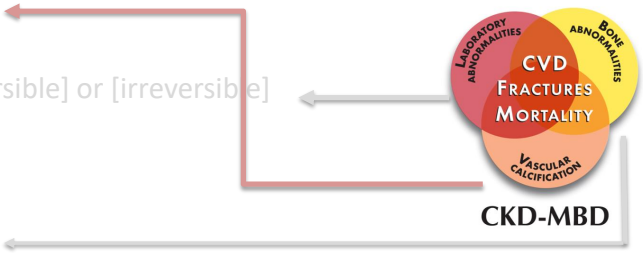
# 腎移植後の血管石灰化

- 腎移植患者の血管石灰化:
  - 心血管病のリスクや腎予後／生命予後に関連
- 腎移植後に血管石灰化は？
  - 腎移植後は透析よりも石灰化進行が鈍化する
    - Moe SM, et al: NDT 19, 2004 preliminary report
    - Mazzaferro S, et al: CJASN 4, 2009
  - 腎移植後も石灰化は進行する
    - Oschatz E, et al: Am J Kidney Dis. 48, 2006
    - Schankel K, et al: Am J Transplant.7, 2007
    - Marechal C,MSc: Am J Kidney Dis. 59(2),2012
      - 197人の腎移植患者：3.5年以上の間隔で評価→CAC:11%/year, AoC:4%/year 有意に上昇

血管石灰化の増悪リスク因子 ⇨ ベースラインの石灰化
(Review: Cianciolo G, et al: Am J Nephrol 39; 2014)

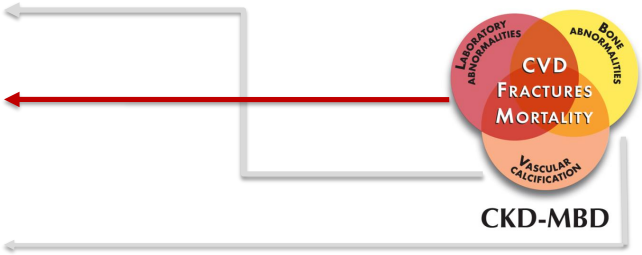
# 小　括

- 腎移植とCKD-MBDの関連性
- 腎移植と血管石灰化: [irreversible]
  - 移植の時点で、石灰化 “0”が望ましい
- 腎移植とMBD関連検査異常：[reversible] or [irreversible]
  - 副甲状腺機能亢進症その他
- 腎移植と骨：[de novo]
- これからの課題
  - Non-traditional effect of PTH

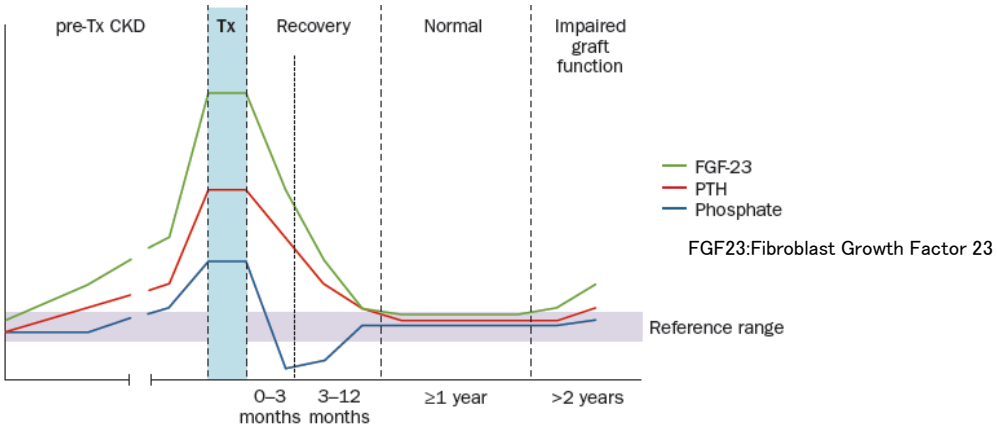


# 本日の話題

- 腎移植とCKD-MBDの関連性
- 腎移植と血管石灰化
- 腎移植とMBD関連検査異常
  - 副甲状腺機能亢進症その他
- 腎移植と骨
- これからの課題
  - Non-traditional effect of PTH




# 腎移植前後のリン関連物質の推移

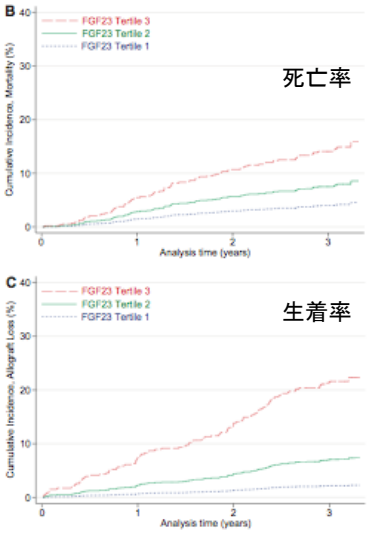


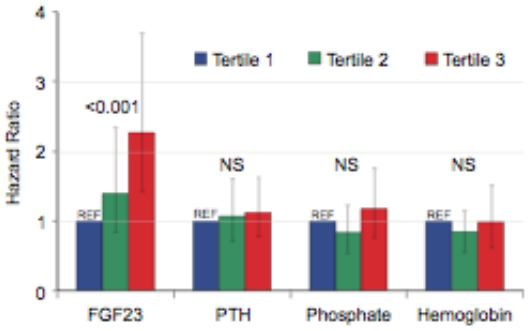

Bala, LC, et al: Nat.Rev.Nephrol 29; 2015

# 腎移植後のFGF23の推移

- 生体腎移植患者<n=27> (Bhan I, et al:Kidney Int 70,2006)
  - 術後急速に低下
  - 数ヶ月間正常値よりも高く、有意に低P血症、P利尿に相関
- 献腎移植<n=41> (Evenepoel P, et al: Am J Transplant 7,2007)
  - 前向き検討
  - 移植後のFGF23高値が、低P血症、P利尿亢進、1,25VD値低下と相関
- 腎移植後1年以上横断的研究<n=229> (Sirilak S, et al:CJASN 7,2012)
  - 腎移植1年後では、低P血症の独立影響因子は、FGF23値＜PTH値

**腎移植患者においても**
**FGF23高値は死亡や移植腎予後に影響する**
**（3ヶ月以上経過した腎移植患者984名：前向き調査）**



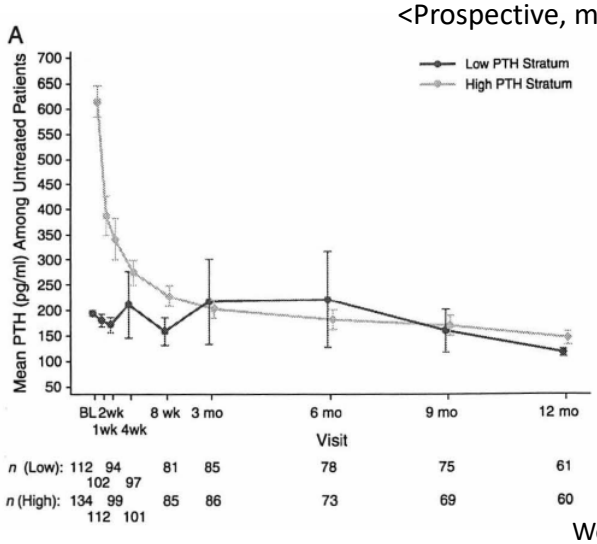

Wolf M, et al: J Am Soc Nephrol 22, 2011

# 腎移植前
# 副甲状腺機能亢進症

移植後腎機能に影響を与える症例をどう見抜くか？

A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation

<Prospective, multicenter observational analysis>




Wolf M, et al: Transplantation 100; 2015

Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss
in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism

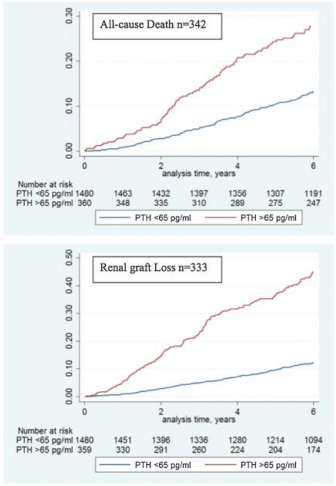



**Figure 2.** Unadjusted cumulative hazard as a function of time for high (>65 pg/mL) and normal/low (≤65 pg/mL) PTH. Numbers at risk presented for every year of follow-up.

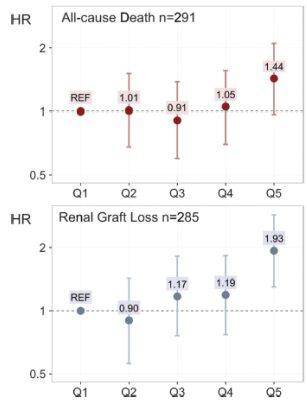
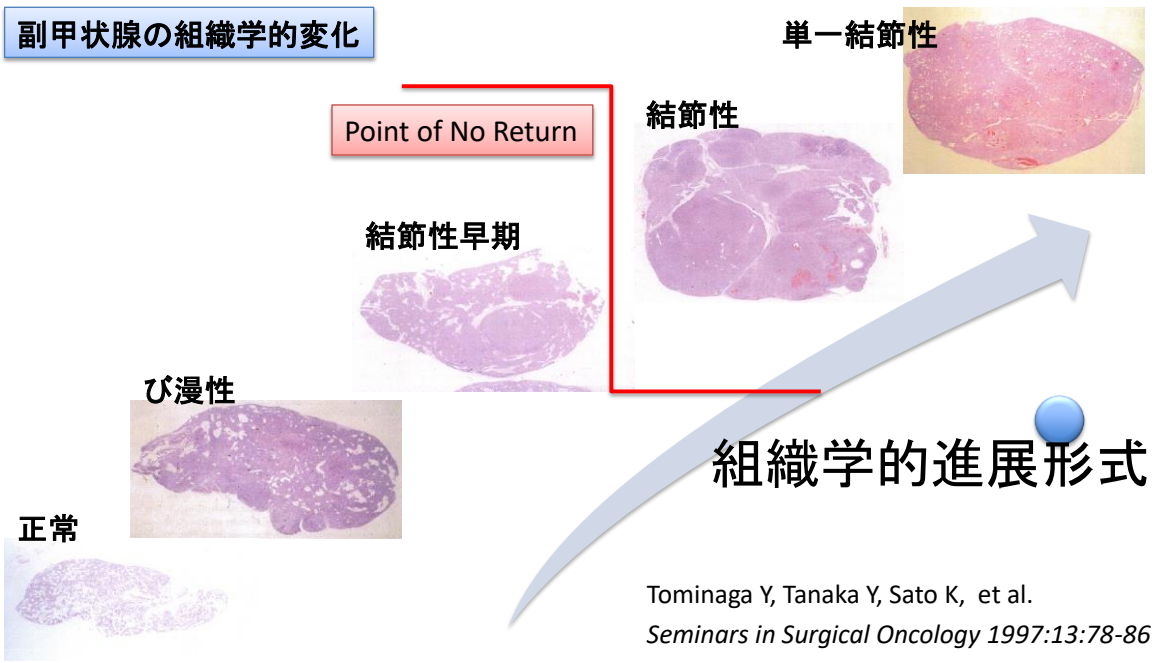



**Figure 3.** Multivariate Cox Proportional HRs for quintiles 2–5 compared with quintile 1 as reference. Covariates: age, sex, smoking, coronary heart disease, diabetes mellitus, ST-T changes, high density lipoprotein, triglycerides, systolic and diastolic blood pressure, body mass index, eGFR, proteinuria, s-calcium, s-phosphate, high sensitive C-reactive protein, randomization group, time on dialysis, and time since last transplantation.

Pihlstrom,H et al: Transplantation 99; 2015




Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al.
*Seminars in Surgical Oncology 1997:13:78-86*

# 腎移植後CKD-MBDのガイドライン ステートメント

- 移植前
  - 移植前から十分な骨ミネラル管理を推奨（1C）
  - 移植前評価で1回はP、補正Ca、PTH濃度の測定が望ましい（2C）
  - 生体腎移植前にインターベンションが必要な副甲状腺腫大を認めた場合は、行っておくことが望ましい（2C）
- 移植直後
  - 移植後急性期（1~2ヶ月）の値が安定するまでPやCa濃度を週1回以上測定することが望ましい（1C）
  - PTH濃度は、退院までに1回以上測定することが妥当
  - 移植後1年以内におこる骨塩量減少に対しては、移植前、移植後にDXAによる定期的（6月～1年ごと）モニタリングが望ましい（2D）
- 移植後
  - 慢性期（1年以上）においては、保存期CKDと同様に、該当するCKDstageに応じたP,Ca,PTHの測定管理を行うことが妥当
  - 1年経過しても高Ca血症（補正Ca10.5以上）および高PTH血症が遷延する場合には、インターベンションの適応を検討することが望ましい（2C）
  - 薬剤による骨脆弱性を回避するためにも、ステロイドは可能な限り減量することが望ましい（2C）

# 副甲状腺エコーは大事！

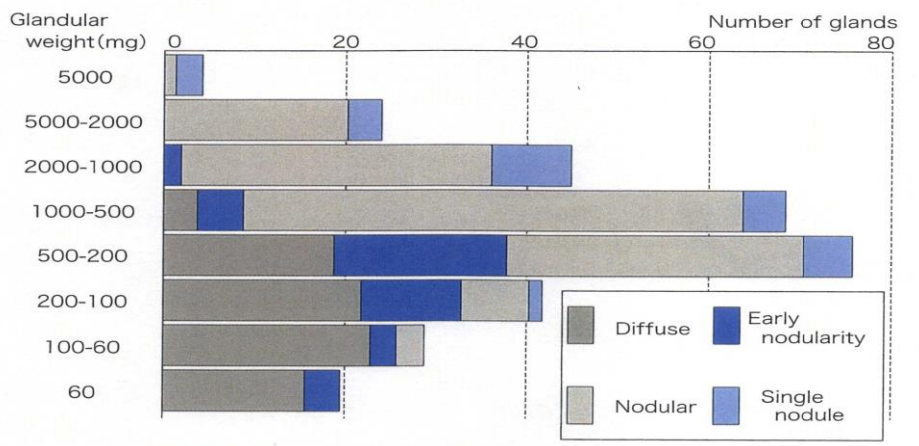
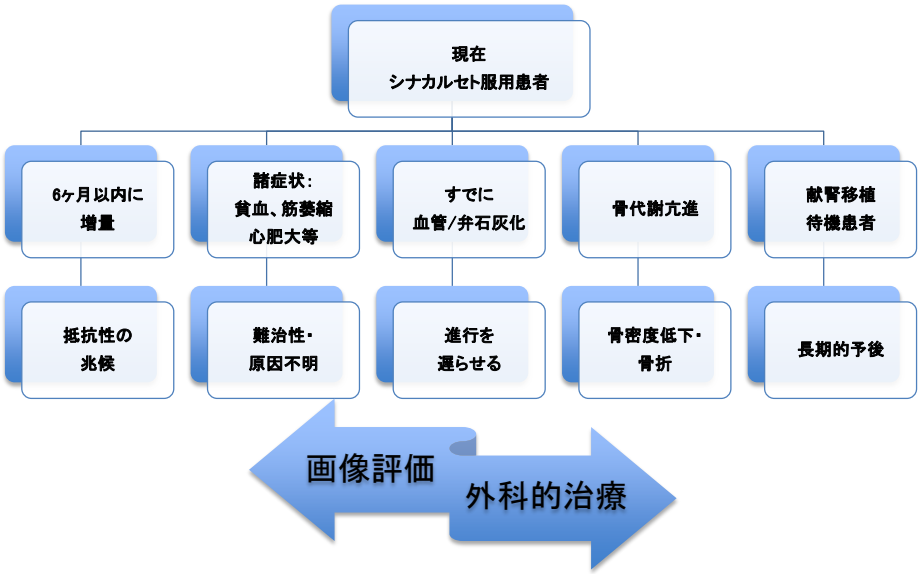



Figure 6-7. Pattern of hyperplasia and glandular weight

「Surgery for Hyperparathyroidism: 冨永芳博著」

# シナカルセト服用患者へのアプローチ




# シナカルセト服用患者における
# 腎移植前副甲状腺摘出術の適応

中村道郎、他: 臨床腎移植学会雑誌5(2), 2017

（1）絶対的適応：
高用量（75mg 以上）シナカルセト服用にも関わらずコントロールが不良

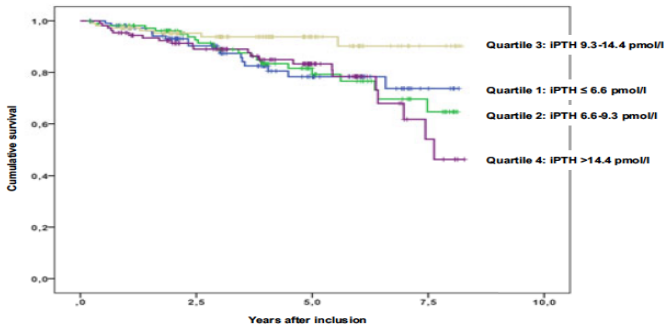
（2）相対的適応：
中等量（50mg 以上）シナカルセトを服用によって血液検査所見が良好
中等量シナカルセト服用中の長期透析歴をもつ献腎移植待機患者
下記①～④のいずれかに該当する場合
① 短期間に内服量の増量が必要な場合
② 血管・心臓弁に中等度～高度の石灰化
③ 低骨密度あるいは進行性骨密度低下
④ 複数の副甲状腺腫大腺の存在

血液検査所見だけでなく、副甲状腺の画像診断や血管・心臓弁の石灰化、骨密度などを参考に腎移植前の PTx 適応を決めていくのが望ましい。
シナカルセトを中等量以上服用し、血液検査所見が比較的良好でも、長期透析歴をもつ献腎移植待機患者は、待機期間中に PTx 適応を考慮し診療する。

# 腎移植後
# 遷延性副甲状腺機能亢進症

遷延した副甲状腺機能は移植腎に影響を与えるか？

Parathyroid hormone and clinical outcome
in kidney transplant patients with optimal transplant function



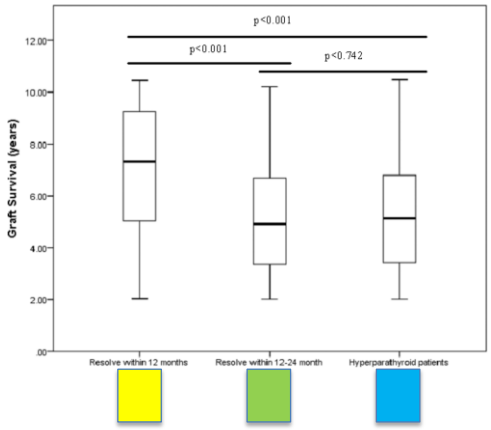

(87.7-135.8 pg/ml)

| Number at risk | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Quartile 1 | 111 | 66 | 30 | 5 | 0 |
| Quartile 2 | 109 | 77 | 34 | 13 | 0 |
| Quartile 3 | 110 | 70 | 32 | 9 | 0 |
| Quartile 4 | 108 | 78 | 38 | 7 | 0 |

- Norway Registry(2001-2008)
- 522Pts. ⇒4 quartile
- iPTH値（10w）

Bleskestad IH, et al: Clin Transplant 2014, 28

## Median graft survival grouped by timing of parathyroid hormone resolution




| | 1年以内 | 1～2年 | 遷延性HPT |
|---|---|---|---|
| N | 488 | 427 | 694 |
| 年齢 | 47.7 | 51.6 | 51.5 |
| DGF | 5.3% | 15.5% | 21.6% |
| 腎予後 | 7.33年 | 4.92年 | 5.13年 |
| 待機期間 | 32.6M | 33.6M | 38.4M |

腎移植後の副甲状腺機能が移植腎予後に影響

Lou I,et al: Ann Surg 262(4); 2015

## Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation

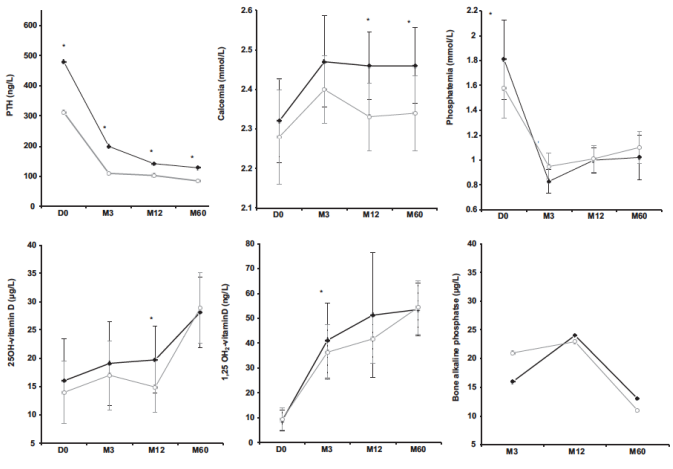
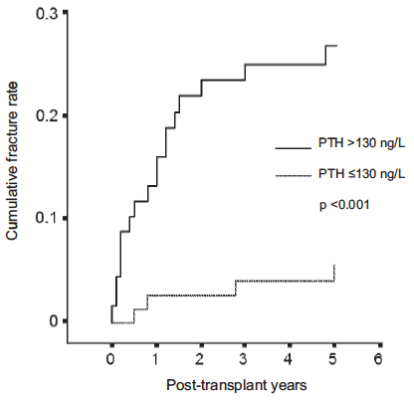


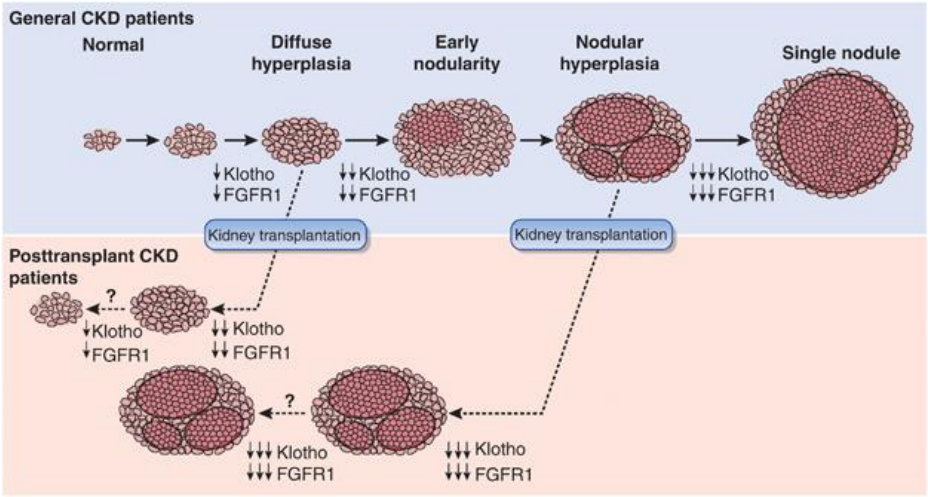

**Figure 3: Evolution of mineral disorders during the 5 posttransplant years in patients with (•) and without fractures (○). *p < 0.05.**
Values are expressed as median or mean ± SD, as appropriate.

n=143　腎移植患者
5年間　後向き研究
骨折：22人



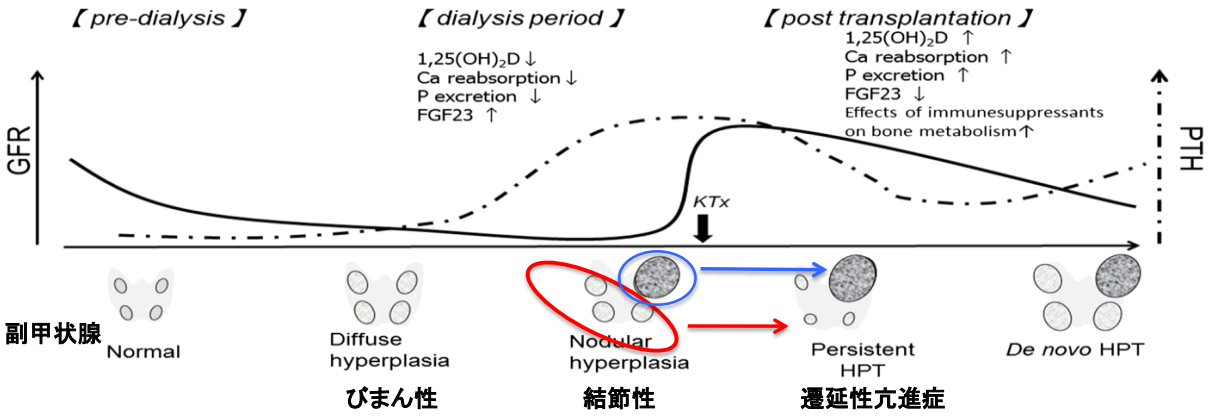

Perrin P, et al: Am J Transplant 13, 2013

## 遷延性副甲状腺機能亢進症の病因（仮説）




Komaba H, et al: Kidney Int 78, 2010一部改変

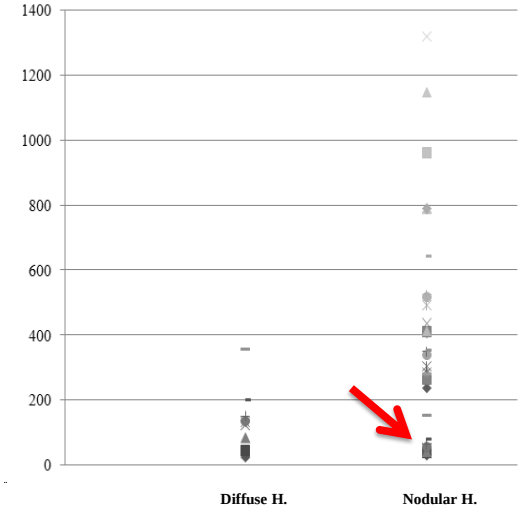
## 腎移植前後の副甲状腺機能亢進症

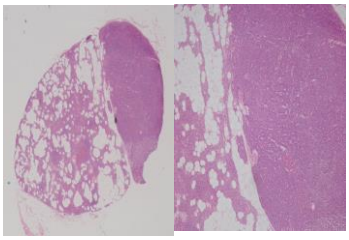



Hirukawa T, Kakuta T, Nakamura M, Fukagawa M: Clin Exp Nephrol 19;2015

## 移植後PTx症例の組織型と腺重量

(n=40)



Nakamura M,et al.:Ther Apher Dial 17(5), 2013

## Pathologic Features of Parathyroid Glands Associated With the Pathogenesis of Long-lasting Persistent Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation in Long-term Dialysis Patients

M. Nakamura, et al: Transplant Proc 48; 2016

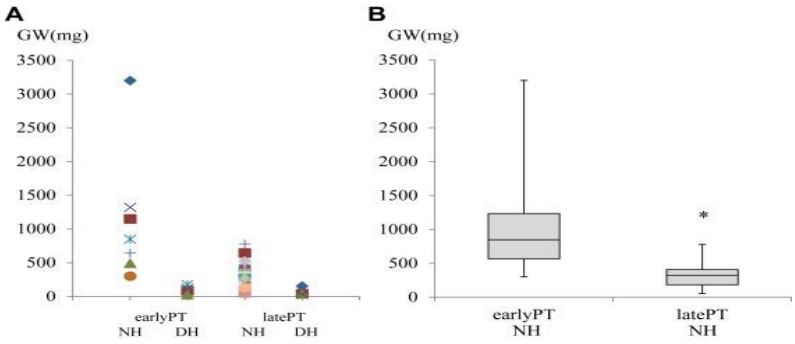



Fig 1. The relationship between glandular weight (GW) and parathyroid histologic type. (A) All glands characterized by nodular hyperplasia (NH) in patients who underwent early parathyroidectomy (PT) weighed >400 mg. In the late PT group, many small parathyr...

# 腎移植後副甲状腺摘出術適応

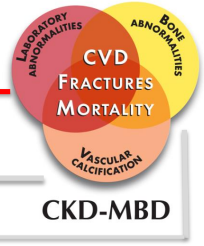
中村道郎、他: 臨床腎移植学会雑誌5(2), 2017

| | |
|---|---|
| （1） | 急性の顕著な高 Ca 血症（補正 Ca 値>12.0mg/dl） |
| （2） | 高 Ca 血症（補正 Ca>11.0mg/dl）、高 PTH 血症があり下記の症状を伴う場合 |
| | ① 尿路結石あるいは移植腎石灰化 |
| | ② 高 Ca 血症に関連する移植腎機能低下 |
| | ③ 副甲状腺機能亢進症の臨床症状（倦怠感、掻痒感、骨関節痛、筋力低下など） |
| | ④ 骨減少症の悪化・病的骨折 |
| （3） | 移植後 1 年以上遷延する高 PTH 血症を伴う高 Ca 血症（補正 Ca>11.0mg/dl） |

上記のいずれかで画像診断による副甲状腺の腫大が確認できた症例を適応とする。

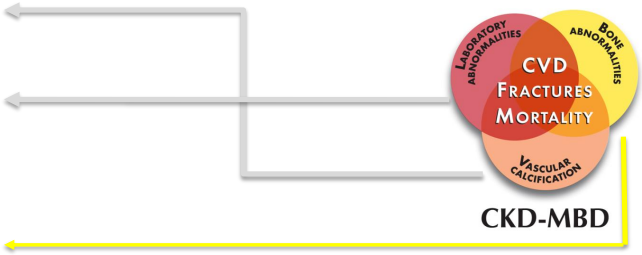
# 小　括

- 腎移植と血管石灰化: [irreversible]
  - 移植の時点で、石灰化 "0"が望ましい
- 腎移植とMBD関連検査異常: [reversible] or [irreversible]
  - Irreversible 遷延性副甲状腺機能亢進症 ⇒ 回避
- 腎移植と骨: [de novo]

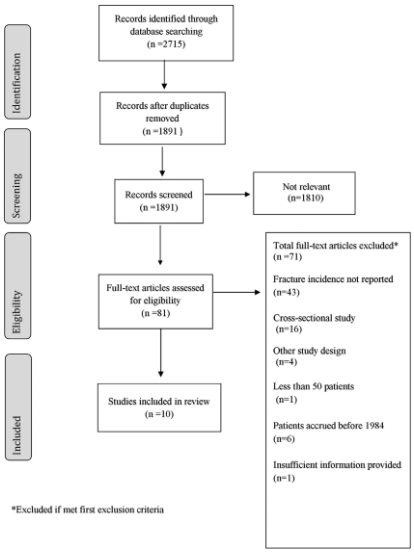


# 本日の話題

- 腎移植とCKD-MBDの関連性
- 腎移植と血管石灰化
- 腎移植とMBD関連検査異常
  - 副甲状腺機能亢進症その他
- 腎移植と骨
- これからの課題
  - Non-traditional effect of PTH




## Fracture Risk in Kidney Transplant Recipients:
### A Systematic Review




Naylor KL, et al. Transplantation 95; 2013

- Incidence rate: 3.3-99.6 fractures per 1000 person-year
- 5年累積骨折率：0.85～27%

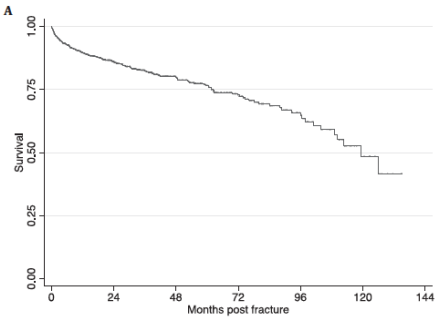
<Risk factor>

- 高齢、女性、糖尿病、骨折既往など

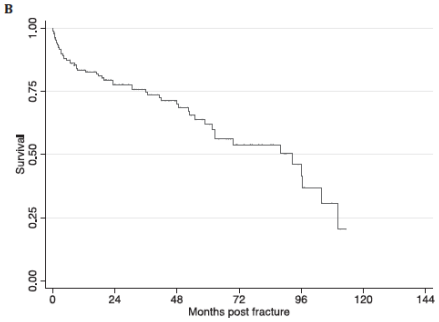
# Fracture risk and mortality post-kidney transplantation

Ferro CJ: Clin Transplant 29,2015

- 21769 recipients in England database (2001~2013)
- Hip fracture rate: 1.54 per 1000 Patient-year
- Risk 因子：高齢、女性、糖尿病、骨折既往、白人
- Mortality上昇(hip fracture):
  HR3.28 by an extended Cox model




n=836(2001~2013)全骨折




n=173(2001~2013)大腿骨骨折

J Bone Miner Metab 32; 2014

J Bone Miner Metab (2014) 32:337–350
DOI 10.1007/s00774-014-0586-6

SPECIAL REPORT

**Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update**

Yasuo Suzuki · Hajime Nawata · Satoshi Soen · Saeko Fujiwara · Hisanori Nakayama · Ikuko Tanaka · Keiichi Ozono · Akira Sagawa · Ryoichi Takayanagi · Hiroyuki Tanaka · Takami Miki · Naomi Masunari · Yoshiya Tanaka

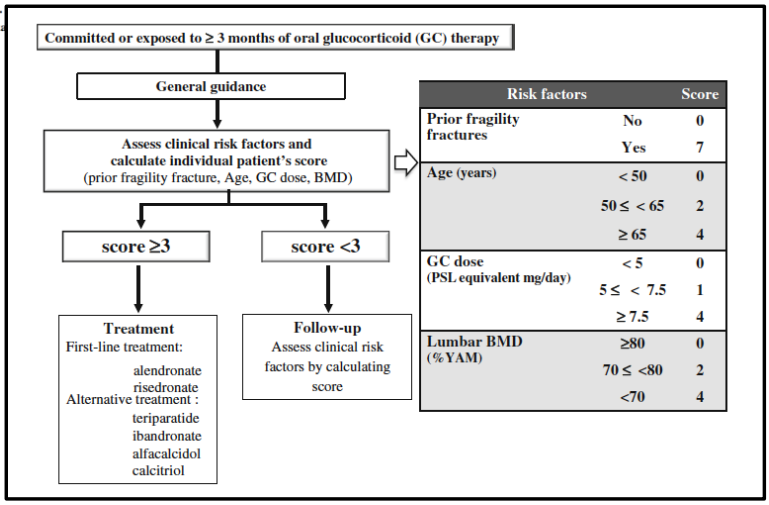
骨折予測因子 ⇒ カテゴリー化 ⇒ スコアー化

国内5つのコホート研究：
n=903(M117,F786)

Table 3 Predictors of fracture

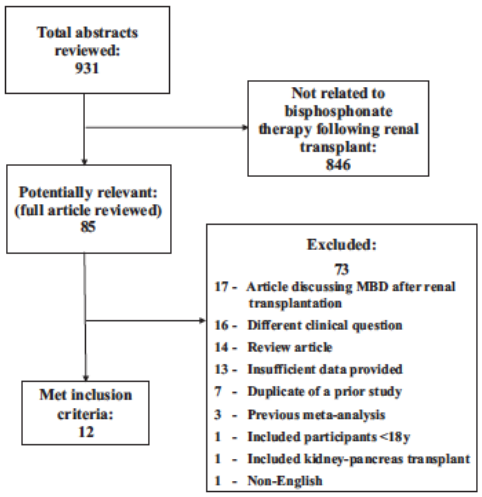
| Factor | | Hazard ratio | 95 % confidence interval | *P* value |
|---|---|---|---|---|
| Age | 1 year increase | 1.024 | 1.008–1.040 | 0.025 |
| GC dose[a] | 1 mg/day increase | 1.038 | 1.024–1.051 | <0.0001 |
| Lumbar bone mineral density (%YAM) | 1 % increase | 0.979 | 0.968–0.991 | 0.006 |
| Prior fragility fracture | + | 3.412 | 2.409–4.832 | <0.0001 |
| Bisphosphonate therapy | + | 0.472 | 0.302–0.738 | 0.001 |

[a] Prednisolone equivalent

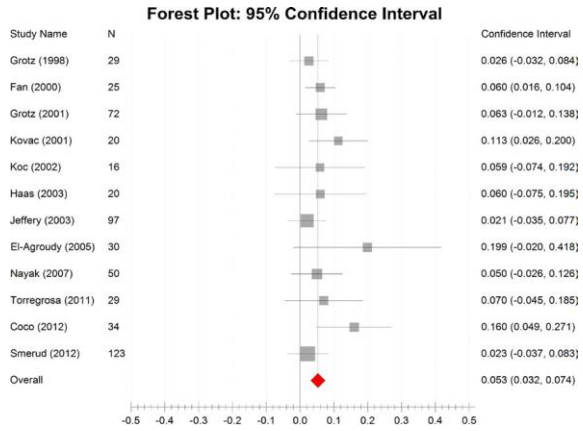


## Outcomes of bisphosphonate therapy in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis

Toth-Manikowski SM: Clin Transplant 30:2016

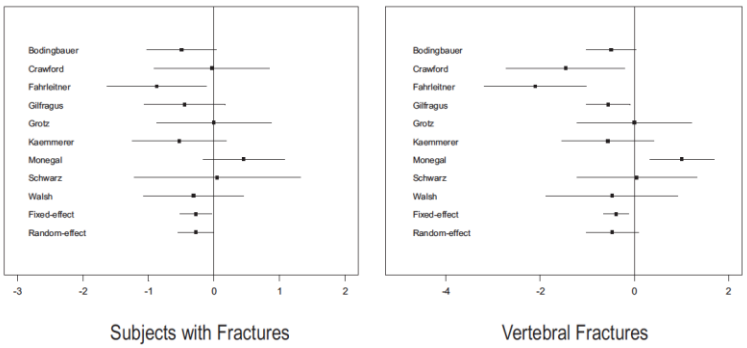



Lumbar



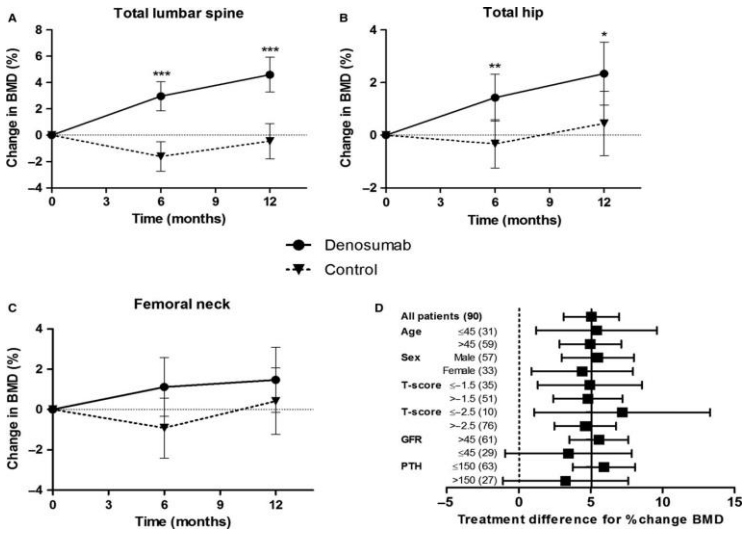

## Prevention of fractures after solid organ transplantation Meta -Analysis

Stein EM, et al. J Clin Endocrinol Metab 96; 2011




Bisphosphonate剤 or VitaminD製剤：
骨折の予防に有用

Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo KidneyTransplant Recipients: A Randomized Controlled Trial

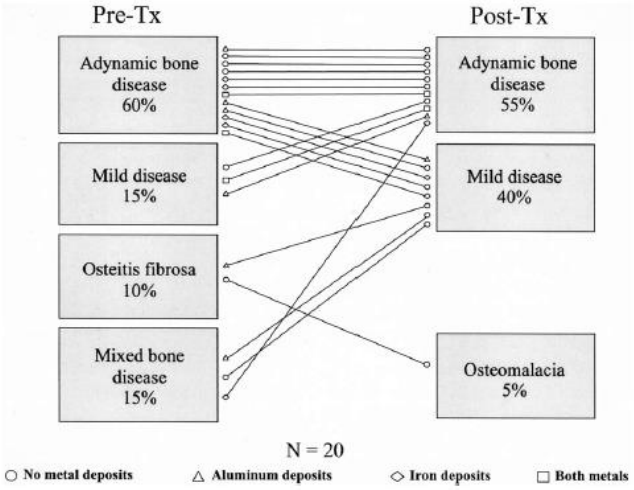



N=44 Denosmab
N=46 Control
1st year Follow

Bonani M, et al.
Am J Transplant 16; 2016

Histologic Evolution of Bone Disease 6 Months After Successful Kidney Transplantation

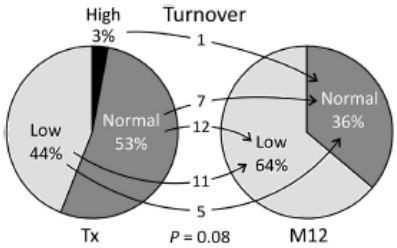
Cruz EA, et al. Am J Kidney Dis 44; 2004

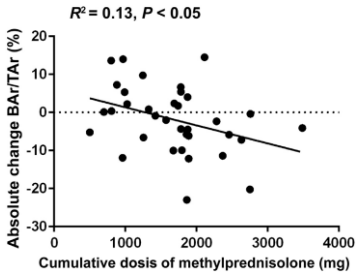


## Bone histomorphometry in de novo renal transplant recipients indicates a further decline in bone resorption 1 year post-transplantation

Evenepoel P, et al. Kidney Int 91(2);2017

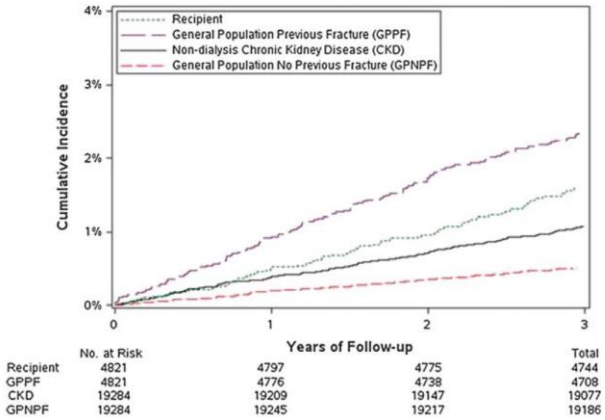
| Characteristic | | | Result |
|---|---|---|---|
| Age, y | | | 54.2 (12.2) |
| Male gender (%) | | | 80.6 |
| Female gender (%) | | | 19.4 |
| Height, cm | | | 175.0 (8.5) |
| Body weight, kg | | | 76.5 (13.5) |
| Body mass index, kg/m² | | | 24.9 (3.7) |
| Dialysis vintage, y | | | 2.34 (1.42-3.34) |
| Renal diagnosis (%) | | | |
| Diabetic nephropathy | | | 13.9 |
| Glomerulonephritis/vasculitis | | | 16.7 |
| Interstitial nephritis | | | 5.6 |
| Hypertensive/large vessel disease | | | 11.1 |
| Cystic/hereditary/congenital diseases | | | 25.0 |
| Miscellaneous | | | 0.0 |
| Etiology unknown or missing | | | 27.8 |
| Diabetes mellitus (%) | | | 28 |
| Parathyroidectomy (%) | | | 8.3 |
| Prior low-impact fracture (%) | | | 8.3 |
| | **Tx** | **M3** | **M12** |
| Immunosuppression | | | |
| Steroids (%) | - | 88.8 | 61.1 |
| CNI (%) | - | 88.9 | 97.2 |
| Antimetabolite (%) | - | 88.9 | 86.1 |
| MP, mg/d | - | 3.5 (1.3) | 2.2 (2.0) |
| Cumulative MP dose, g | - | 945 (421) | 1680 (673) |
| CKD-MBD targeted treatments | | | |
| Phosphate binder (%) | 83 | - | - |
| Calcium (%)* | 83 | 22.2 | 19.4 |
| Nutritional vitamin D (%) | 55.2 | 25.0 | 44.4 |
| Active vitamin D (%) | 55.2 | 5.5 | 11.1 |
| Cinacalcet (%) | 13.8 | 0 | 0 |
| Bicarbonate supplement (%) | 31.0 | 41.7 | 33.3 |




## Fracture Incidence in Adult Kidney Transplant Recipients

Naylor KL, et al: Transplantation;100, 2016




Health care database:

| | | |
|---|---|---|
| N=4821 | HR 1.4 | 一般（骨折既往） |
| N=4821 | HR 1.0 | 腎移植（1994-2009） |
| N=19284 | HR 0.8 | 非透析CKD |
| N=19284 | HR 0.3 | 一般（骨折既往なし） |

Temporal Trends in the Incidence, Treatment and Outcomes of Hip Fracture After First Kidney Transplantation in the United States

Sukumaran N, et al.
Am J Transplant 2014; 14: 943

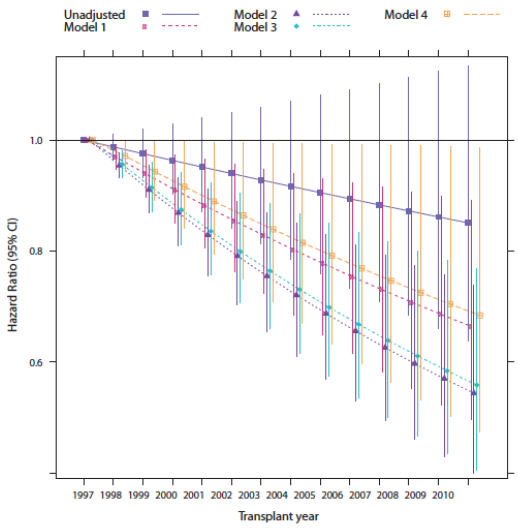
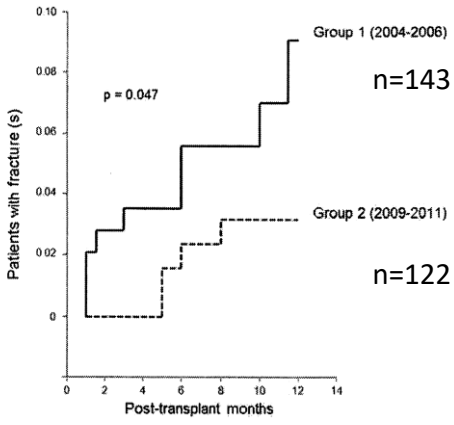
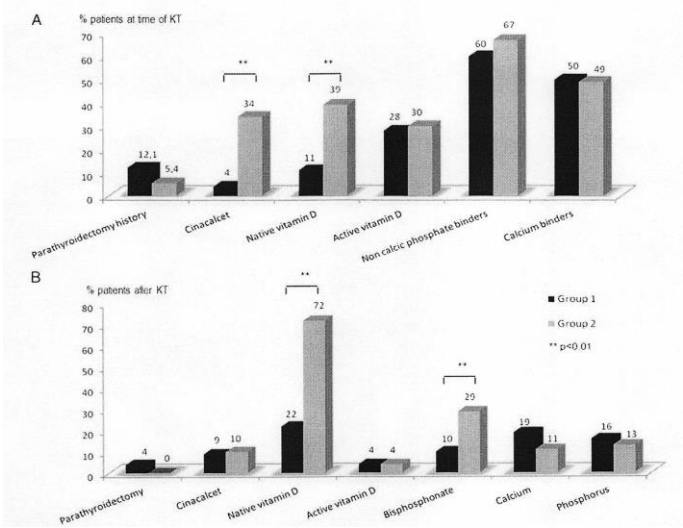



**Figure 3: Temporal trends in the incidence of hip fracture in recipients of a first kidney transplant.** Note: Model 1 is adjusted for demographic variables (age, sex, race, Hispanic ethnicity); Model 2 is additionally adjusted for all comorbidities, dialysis-related and healthcare utilization variables in Table 1 and for BMI; Model 3 is additionally adjusted for all transplant variables in Table 1; Model 4 is additionally adjusted for induction and baseline immunosuppression. p-Values for linear year in Models 1–3 were <0.001. Exact numbers for hazard ratios and 95% confidence intervals are available in Table S4.

Recent Changes in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders and Associated Fractures After Kidney Transplantation

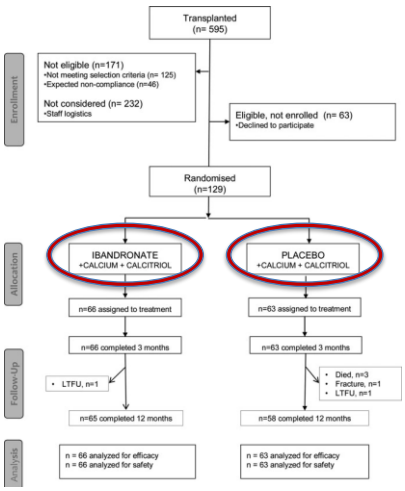
Perrin P, et al: Transplantation 101:2017

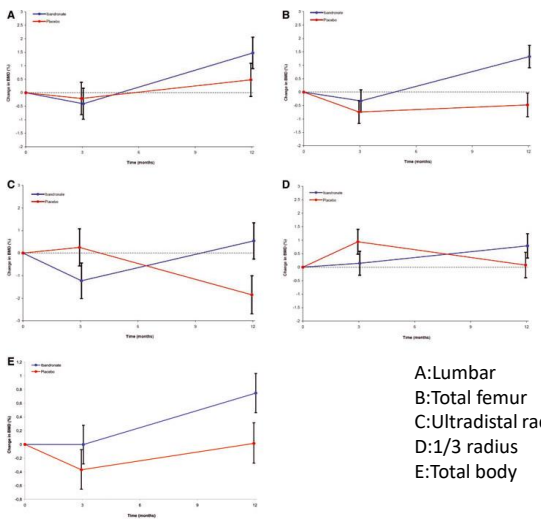


## A 1-Year Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Intravenous Ibandronate on Bone Loss Following Renal Transplantation

Smerud KT, et al: Am J Transplant:12; 2012




A:Lumbar
B:Total femur
C:Ultradistal radius
D:1/3 radius
E:Total body

META-ANALYSIS

## Bisphosphonates for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials

Veresele EB, et al. Transpl Int 29(2);2016

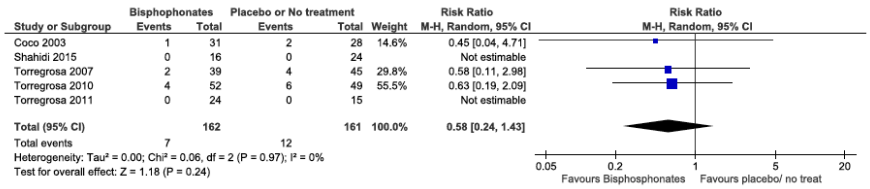



**Figure 3** Bisphosphonates versus placebo or no treatment. Number of Fractures at vertebral spine after 12 months, diagnosed by X-ray.

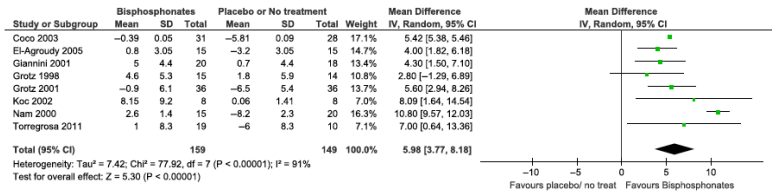


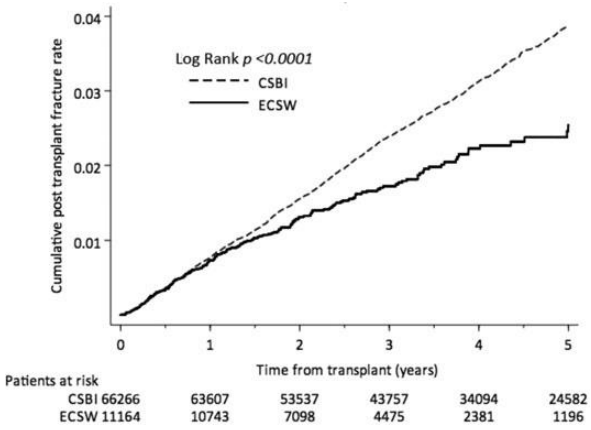

**Figure 5** Bisphosphonates versus placebo or no treatment. Bone Mineral Density—vertebral, measured in g calcium/cm², expressed in % change from baseline at 12 months.

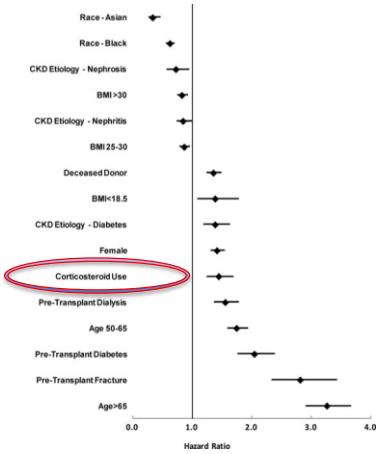
要約：
•腰椎や大腿骨のBMD減少を軽減
•骨折や死亡率などへの効果は不十分

•有害事象に対する検討も不十分である。

## Reduced Fracture Risk With Early Corticosteroid Withdrawal After Kidney Transplant

Nikkel LE, et al: Am J Transplant 12:2012.




## Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters

Ketteler, M, et al. Kidney Int 92; 2017

- G1T～G5Tで骨粗鬆症のリスク症例：
  BMD測定を行い、骨折リスクの評価を行う（2C）
  BMDと骨折リスクの関連性：
  G3-5Dではmeta-analysisで関連性が示唆
- 移植後12ヶ月、GFR>30で低BMDの患者：
  Vitamin D 製剤、骨吸収抑制剤投与（2D）
  骨生検を考慮（not graded）
  12ヶ月以降は十分なデータがない

**5.5:** In patients with CKD G1T–G5T with risk factors for osteoporosis, we suggest that BMD testing be used to assess fracture risk if results will alter therapy (*2C*).

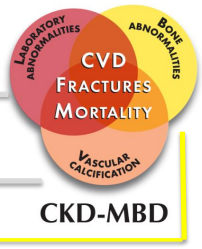
**5.6:** In patients in the first 12 months after kidney transplant with an estimated glomerular filtration rate greater than approximately 30 ml/min/1.73 $m^2$ and low BMD, we suggest that treatment with vitamin D, calcitriol/alfacalcidol, and/or antiresorptive agents be considered (*2D*).

- We suggest that treatment choices be influenced by the presence of CKD-MBD, as indicated by abnormal levels of calcium, phosphate, PTH, alkaline phosphatases, and 25(OH)D (*2C*).
- It is reasonable to consider a bone biopsy to guide treatment (*Not Graded*).

There are insufficient data to guide treatment after the first 12 months.

# 小　括

- 腎移植とCKD-MBDの関連性
- 腎移植と血管石灰化: [irreversible]
- 腎移植とMBD関連検査異常: [reversible] or [irreversible]
  - 副甲状腺機能亢進症その他
- 腎移植と骨: [de novo]
  - 骨保護が重要
- これからの課題
  - Non-traditional effect of PTH




# 腎移植後のビスホスホネート製剤について（私見）

ビスホスホネート
Pros. Cons.

- 骨塩量（BMD）には効果
- 骨折への効果は限定的（最近）
  - ステロイド減量
  - 拒絶反応↓
  - vitaminD使用　など
- 低／無形成骨の助長の可能性
- その他副作用

## ビスホスホネート剤使用推奨

- 骨粗鬆症リスク
  - 術前から骨粗鬆症
  - BMD低値
  - 高齢／女性
  - 骨代謝マーカー高値
  - ステロイド量多い

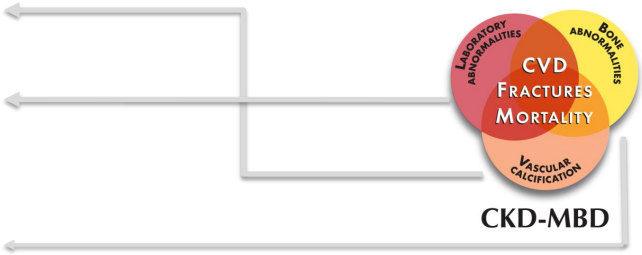
## 骨保護

- 生活指導　禁煙　運動　転倒予防
- ステロイド減量　中止
- vitaminD 製剤

- **遷延性副甲状腺機能亢進症治療**

# 本日の話題

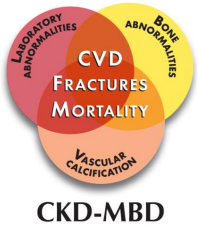
- 腎移植とCKD-MBDの関連性
- 腎移植と血管石灰化
- 腎移植とMBD関連検査異常
  - 副甲状腺機能亢進症その他
- 腎移植と骨
- これからの課題
  - Non-traditional effect of PTH

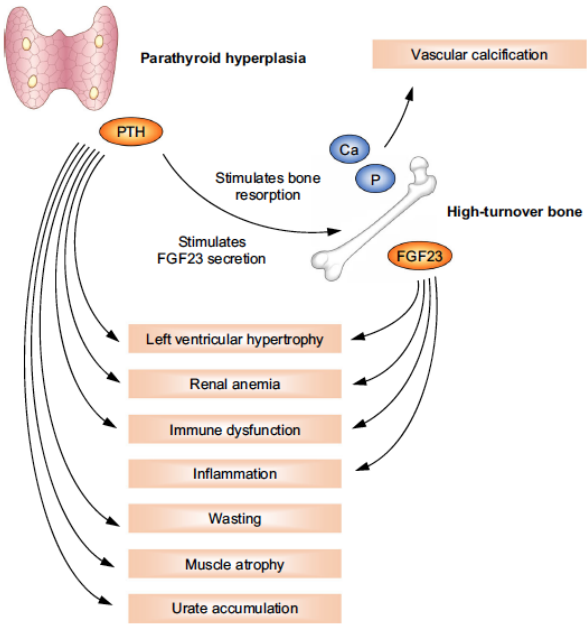



## Non traditional effect of PTH

(Adverse effects of PTH and FGF23)

Komaba H, et al. Clin Exp Nephrol 21(Suppl 1):2017



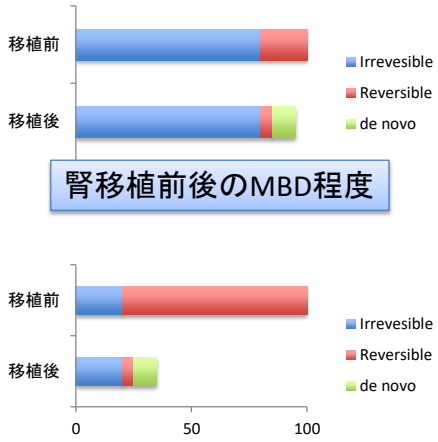



## CKD-MBDについて移植外科医が思うこと
### How well does kidney Tx cure CKD-MBD ?

**腎移植前**
- 背景因子
  - 年齢・性別
  - 原疾患（治療歴・DM）
  - 透析歴
- CKD-MBDの管理状態
  - 2nd HPT
  - 石灰化
  - 骨病変
  - 検査異常（PTH/FGF23）
- アミロイド骨嚢胞
- 尿毒症性毒素

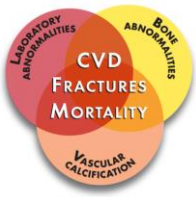
Irreversible
Reversible
De novo

**腎移植後**
- 背景因子
- 移植腎機能（stage2~4）
- CKD-MBD
  - 遷延性HPT、de novoHPT
  - 石灰化
  - PTH/FGF23
- アミロイド骨嚢胞
- 尿毒症性毒素
  - 血中濃度
  - 組織沈着
- 免疫抑制剤・ステロイド
  - 骨粗鬆症




## *Take-Home Message*

| Irreveresible | De novo | 腎移植 |
|---|---|---|
| 最小限に | 最小限に | 最大効果 |
| • 副甲状腺機能亢進<br>• 石灰化 | • 骨の積極的保護 | • 長期予後の達成 |



CKD-MBD