

JHOSPITALIST network

「代謝性アシドーシスを伴うCKD患者への 重曹投与はCKD進行を抑制するか」

Bicarbonate Supplementation
Slows Progression of CKD
and Improves Nutritional Status

2016年5月2日

神戸大学医学部附属病院総合内科	担当者	南地克洋
	監修	森 寛行

【症例】 80歳 日本人男性

【現病歴】 糖尿病・高血圧で10年以上の治療歴あり。
半年前に高カリウム血症 (K 6.9mmol/L)で入院。
ARBは中止となったが、以後 尿蛋白、eGFRは悪化。
透析だけは避けたいと思っている。
認知機能低下はないが、一人暮らしで内服アドヒアランスは
良くはない。

【既往歴】 高血圧 2型糖尿病 慢性閉塞性肺疾患
糖尿病性腎症による慢性腎機能障害 (CKD)

【内服薬】 アムロジピン5mg シルニジピン15mg
ドキサゾシン1mg グリメピリド0.5mg
サルメテロールフルチカゾン 吸入

【身体所見】 身長155cm 体重58kg 体表面積 1.6m²
血圧150/86mmHg 脈拍 60bpm 整
頸静脈怒張なし 心雑音なし III・IV音なし
両側肺底部吸気末にfine cracklesあり wheezeなし
腹部に異常所見なし 両下腿に浮腫軽度あり

【検査所見】 WBC 6500/ μ l Hb 10.0g/dl Plt 24万/ μ l
BUN 28mg/dl Cr 2.0mg/dl eGFR 25
Na139mmol/l K 4.9mmol/l Cl 111mmol/l
HCO₃⁻ 18mmol/l glucose 180mg/dl HbA_{1c} 6.5%
尿蛋白クレアチニン比 6.7g/gCr
胸部Xp うっ血像なし

重曹投与が腎機能予後にも良いと聞いたことがあります
外来で患者さんと相談してみた。

私「・・・というわけで、重曹（炭酸水素ナトリウム）
という薬を始めてみませんか。」

患者「しかし先生、血圧や腎臓が悪いから塩分を制限して
いるのに、ナトリウムの入った薬が良いって本当ですか？
それに、おしっこの回数が増えそうで心配です。
確かに透析はすごく大変そうで、なんとしても避けたい
のですが。」

私「・・・もう少し、調べてきますので次回改めて
相談させてください。」

症例の疑問点のまとめ

CKD患者（糖尿病 高血圧 代謝性アシドーシス合併）に重曹を投与することで、腎保護作用や透析導入を遅らせることが期待できるだろうか。

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化 患者のPICO

Patient :

高血圧・糖尿病・代謝性アシドーシス合併のCKD患者

Intervention : 重曹 (NaHCO_3)を内服

Comparison : 内服しないのに較べて

Outcome : 透析導入が避けられるか

「治療」の論文を検索する

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step2 論文の検索

UpToDate®

UpToDate 「CKD 重曹」で検索

CKD 重曹 X 全てのトピック Q コンテンツ

"CKD 重曹 (ckd sodium bicarbonate)"の検索結果

ckd = Chronic kidney disease
sodium bicarbonate 関連する語をクリックして下さい: [antacids](#)

☒ 全てのトピック  慢性腎臓病における代謝性アシドーシスの病因、影響、および治療

☐ 成人 成人における慢性腎臓病マネジメントの概要

☐ 小児 小児における慢性腎臓病のマネジメントの概要

☐ 患者向け

☐ 画像  成人における代謝性アシドーシスへのアプローチ

慢性腎臓病における代謝性アシドーシスの病因、影響、および治療
(Pathogenesis, consequences, and treatment of metabolic acidosis
in chronic kidney disease) の章

→TREATMENT OF METABOLIC ACIDOSIS IN CKD の項

- Evidence supporting bicarbonate therapy
 - Slowing of CKD progression

CKD 全てのトピック コンテンツ 患者向け情報 最新情報

Pathogenesis, consequences, and treatment of metabolic acidosis in chronic kidney disease to be U-shaped [46]. (See association v ckd

Topic Outline

SUMMARY & RECOMMENDATIONS

INTRODUCTION

ACID-BASE BALANCE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

- Development of metabolic acidosis
- Dialysis patients
- Renal transplant recipients

CONSEQUENCES OF METABOLIC ACIDOSIS IN CKD

- Association with mortality
- Association with progression of CKD
 - Potential mechanisms for progression of CKD

TREATMENT OF METABOLIC ACIDOSIS IN CKD

- Therapeutic approach
- Evidence supporting bicarbonate therapy
 - Slowing of CKD progression
 - Prevention of bone buffering
 - Improved nutritional status and

Alkali therapy usually consists of sodium bicarbonate or sodium citrate (citrate is re bicarbonate), typically in a dose of 0.5 to 1 meq/kg per day. Sodium citrate should taking aluminum-containing antacids.

Evidence supporting bicarbonate therapy — In addition to the adverse physiolo metabolic acidosis in CKD and the observational studies showing an association o mortality and CKD progression, the rationale behind this approach is based upon r benefits of alkali therapy on:

- Progression of CKD
- Bone health
- Nutritional status

Slowing of CKD progression — Bicarbonate supplementation appears to slo [73-77]. The best data come from a single-center trial of 134 patients with stage 4 15 to 30 mL/min/1.73 m²) and metabolic acidosis (baseline serum bicarbonate, 16 assigned to oral sodium bicarbonate, beginning with a dose of 600 mg three times needed to achieve a serum bicarbonate ≥23 meq/L, or to no treatment [73]. At two following significant benefits of bicarbonate supplementation were observed:

- A lower mean rate of decline of creatinine clearance compared with the contr mL/min/1.73 m² per year)
- A lower risk of having an annual decline in creatinine clearance of at least 3 r 45 percent)

Medline ® Abstract for Reference 73
of 'Pathogenesis, consequences, and treatment of metabolic acidosis in chronic kidney disease'

73 PubMed

TI Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status.

AU de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM

SO J Am Soc Nephrol. 2009;20(9):2075.

Bicarbonate supplementation preserves renal function in experimental chronic kidney disease (CKD), but whether the same benefit occurs in humans is unknown. Here, we randomly assigned 134 adult patients with CKD (creatinine clearance [CrCl] 15 to 30 ml/min per 1.73 m²) and serum bicarbonate 16 to 20 mmol/L to either supplementation with oral sodium bicarbonate or standard care for 2 yr. The primary end points were rate of CrCl decline, the proportion of patients with rapid decline of CrCl (>3 ml/min per 1.73 m²/yr), and ESRD (CrCl <10 ml/min). Secondary end points were dietary protein intake, normalized protein nitrogen appearance, serum albumin, and mid-arm muscle circumference. Compared with the control group, decline in CrCl was slower with bicarbonate supplementation (5.93 versus 1.88 ml/min 1.73 m²; $P < 0.0001$). Patients supplemented with bicarbonate were significantly less likely to experience rapid progression (9 versus 45%; relative risk 0.15; 95% confidence interval 0.06 to 0.40; $P < 0.0001$). Similarly, fewer patients supplemented with bicarbonate developed ESRD (6.5 versus 33%; relative risk 0.13; 95% confidence interval 0.04 to 0.40; $P < 0.001$). Nutritional parameters improved significantly with bicarbonate supplementation, which was well tolerated. This study demonstrates that bicarbonate supplementation slows the rate of progression of renal failure to ESRD and improves nutritional status among patients with CKD.

AD Department of Renal Medicine and Transplantation, William Harvey Research Institute and Barts and the London NHS Trust, London, UK.

PMID 19608703

Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status

Ione de Brito-Ashurst, Mira Varaganam, Martin J. Raftery and Muhammad M. Yaqoob

[+ Author Affiliations](#)

[« Previous](#) | [Next Article »](#)
[Table of Contents](#)

This Article

Published online before print
July 16, 2009, doi:
10.1681/ASN.2008111205

JASN September 1, 2009 vol.
20 no. 9 2075–2084

[» Abstract](#)
[Full Text](#)
[Full Text \(PDF\)](#)
[Press Release](#)

J Am Soc Nephrol. 2009 Sep;20(9):2075-84.
PMID: 19608703

単施設
前向き無作為化試験
オープンラベル

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

背景①

いくつかの動物実験では、代謝性アシドーシスと腎障害の進行速度の関連が示されている。

Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury.
Kidney international 65.4 (2004): 1224-1230.

経口での重曹投与について
生化学マーカーによる分析では、尿細管を保護し腎障害の進展を遅らせる可能性が示された。

Oral Sodium Bicarbonate Reduces Proximal Renal Tubular Peptide Catabolism, Ammoniogenesis, and Tubular Damage in Renal Patients
Renal Failure Volume 20, Issue 2, 1998

背景②

短期間のコホート研究では、腎機能に実質的な影響与えず。

"The effect of metabolic acidosis on the rate of decline of glomerular filtration rate in patients with stage 4 CKD."
Abstract presented at the World Congress nephrology. 2005.

代謝性アシドーシスの改善が、腎機能にどれだけ影響するか長期間の研究は（当時）ない。

代謝性アシドーシス合併CKDにたいして重曹を投与すると腎機能障害の進展を遅らせるという仮説を検証するために研究を行った。

論文のPICO

P : 代謝性アシドーシスを合併している
Stage4-5のCKD患者

I : 重曹内服する

C : 標準治療のみ行う

O : クレアチニンクリアランスの低下度
CKDの急速な進行をきたした患者数
ESRDが進行し透析を要した患者数

ESRD : end stage renal disease 末期腎不全

患者のPICOと合致

Inclusion criteria

- 18歳以上
- Stage4-5のCKD患者
(CrCl<29ml/min/1.73m²)
- 血漿HCO₃⁻が 16~20mmol/L
- 臨床的に安定している

Exclusion criteria

- 悪性疾患
- 病的肥満
- 認知機能障害
- chronic sepsis
- コントロール不良の高血圧
(降圧薬4剤でも150/90mmHg以上)
- うっ血性心不全

Intervention

重曹内服 1回600mg×1日3回

2ヶ月毎に血漿 HCO_3^- を測定
 HCO_3^- が23mmol/L 以上を維持
するように調節

Comparison

標準治療

Variable	Control	Bicarbonate
Demographic		
age (yr; mean $\pm$ SE)	54.77 $\pm$ 2.34	54.78 $\pm$ 2.56
male (%)	51	52
white (%)	52	52
black/Asian (%)	48	48
Diagnosis (%)		
diabetes	36	37
hypertension	26	29
CRF unknown	14	10
glomerulonephritis	13	10
obstructive uropathy	4	1
other	7	12
Medications (%)		
<u>loop diuretics</u>	<u>67</u>	<u>70</u>
moxonodine	15	17
α blockers	57	59
β blockers	17	19
calcium channel blockers	48	50
<u>ACEIs/ARBs</u>	<u>48</u>	<u>50</u>
allopurinol	3	0

Outcome

- ・クレアチニンクリアランス低下度
- ・CKDの急速な進行をきたした患者数
- ・ESRDが進行し透析を要した患者数

- ・急速なCKDの進行：

CrCl 3ml/min/1.73m²/年 以上の低下 と定義

- ・透析を要するESRD：CrCl <10ml/min と定義

CrCl<10ml/min/1.73m²、尿毒症、溢水、高K血症をきたした患者は、治療・モニタリングの強化と共に、多職種による検討会にかけられ透析開始タイミングが決定される。

CrCl>10 での透析導入例は本研究中にはなかった。

Secondary outcomeとして栄養状態の評価が行われた。

倫理的配慮

- ヘルシンキ宣言に則って行われた
- 倫理委員会の承認を得た
- 参加者から書面によるInformed consentを得ている

Step3 批判的吟味

結果は妥当か
結果は何か

Step3 批判的吟味

結果は妥当か

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

患者はランダム割り付けされていたか

ランダム化割り付けは隠蔽化(concealment)されていたか

既知の予後因子は群間で似ていたか=base lineは同等か

研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

研究はどの程度盲検化されていたか(一重～四重盲検)

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

追跡は完了しているか=追跡率・脱落率はどうか

患者はIntention to treat解析されたか

試験は早期中止されていないか

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

患者はランダム割り付けされていたか ○

ランダム化されている。
性別、糖尿病の有無により層別化され、
ブロック毎にランダム化

Enrolled patients were stratified by gender and presence or absence of diabetes. Stratified treatment allocation on the basis of block randomization within each stratum (men, women, patients with and without diabetes) was used and carried out by a statistician who was not participating in the trial to ensure sequence concealment, until bicarbonates were assigned to all participants. The principal investigator (I.d.B.-A.) recruited patients and was blind to group allocations until the end of the study.

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

ランダム化割り付けは隠蔽化
(concealment)されていたか ○

concealmentされている。
試験に参加しない統計家により割り付け

Enrolled patients were stratified by gender and presence or absence of diabetes. Stratified treatment allocation on the basis of block randomization within each stratum (men, women, patients with and without diabetes) was used and carried out by a statistician who was not participating in the trial to ensure sequence concealment, until bicarbonates were assigned to all participants. The principal investigator (I.d.B.-A.) recruited patients and was blind to group allocations until the end of the study.

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

既知の予後因子は群間で似ていたか
=base lineは同等か ○ (similarと記載)

Baseline demographic characteristics of patients^a

Variable	Control	Bicarbonate
Demographic		
age (yr; mean $\pm$ SE)	54.77 $\pm$ 2.34	54.78 $\pm$ 2.56
male (%)	51	52
white (%)	52	52
black/Asian (%)	48	48
Diagnosis (%)		
diabetes	36	37
hypertension	26	29
CRF unknown	14	10
glomerulonephritis	13	10
obstructive uropathy	4	1
other	7	12
Medications (%)		
loop diuretics	67	70
moxonidine	15	17
α blockers	57	59
β blockers	17	19
calcium channel blockers	48	50
ACEIs/ARBs	48	50
allopurinol	3	0

Their 6-monthly data were included for an intention-to-treat analysis. Demographic characteristics were similar for both groups (Table 1). There were no significant differences in any baseline clinical or nutritional parameters between the two groups (Table 2).

Baseline characteristics of the study population^a

Variable	Control	Bicarbonate	P
Weight (kg)	74.9 $\pm$ 11.5	76.6 $\pm$ 21.1	0.84
Systolic BP (mmHg)	123.7 $\pm$ 1.2	124.0 $\pm$ 1.3	0.84
Diastolic BP (mmHg)	75.4 $\pm$ 1.9	76.1 $\pm$ 1.5	0.91
MAMC (cm)	24.8 $\pm$ 2.4	24.6 $\pm$ 2.9	0.81
Albumin (g/L)	35.1 $\pm$ 0.8	34.7 $\pm$ 0.5	0.76
Bicarbonate (mmol/L)	19.9 $\pm$ 1.5	19.8 $\pm$ 2.2	0.66
CrCl (ml/min per 1.73 m ²)	20.70 $\pm$ 5.55	20.12 $\pm$ 6.47	0.60
Urinary Na (mmol/L)	140.1 $\pm$ 4.4	140.0 $\pm$ 7.9	0.96
Urinary protein (g/24 h)	1.8 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.8	0.84

^aCRF, chronic renal failure.

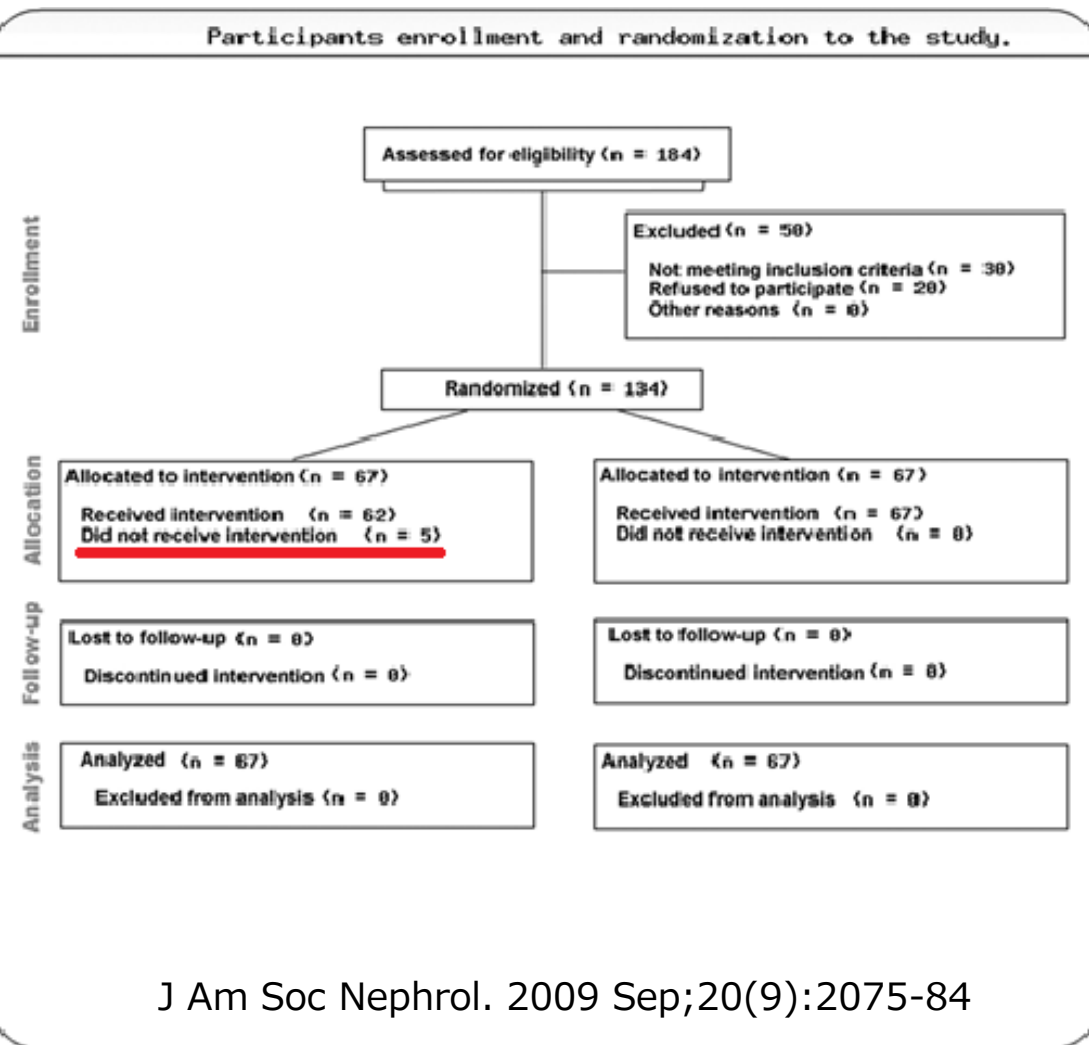
^aData are means $\pm$ SE.

研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

研究はどの程度盲検化されていたか ×

オープンラベル試験
盲検化されていない。

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか
追跡は完了しているか
＝追跡率・脱落率はどうか ○



介入群で、5名が
治療開始前に脱落

追跡率
介入群は93%
対照群は100%

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

患者はIntention to treat解析されたか ○

Intention to treat解析された

After recruitment and randomization, five patients from the treatment group withdrew before receiving any study drug because three were transferred to another affiliated renal unit and two were unwilling to perform the 24-h urine collections every 2 mo (Figure 1). Their 6-monthly data were included for an intention-to-treat analysis.

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

試験は早期中止されていないか ○

早期中止されず。
予定の2年間追跡された。

Step3 批判的吟味

結果は何か

治療効果の大きさはどれくらいか

RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか

治療効果の推定値はどれくらい精確か

上記それぞれの95%CI区間の範囲は適切か・広すぎないか

治療効果の大きさはどれくらいか

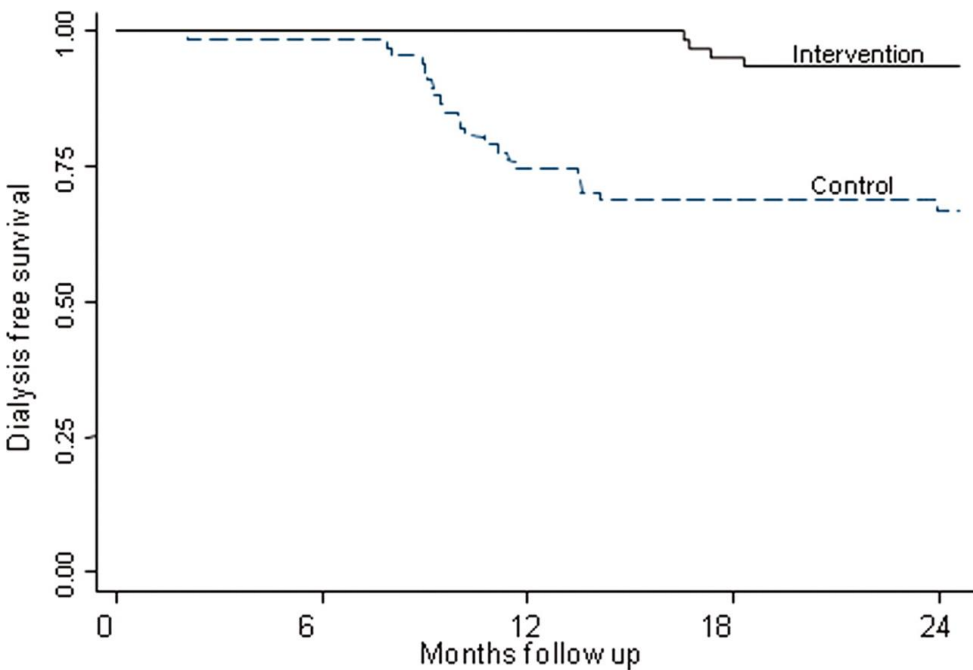
RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか

	重曹投与（+）	対照群	RR
観察期間中の CrCl 低下	1.88ml/min/1.73m ² (95%CI -0.39～ 4.15)	5.93ml/min/1.73m ² (95%CI 4.19～ 7.76)	備考 透析導入しなかった患者だけで検討しても 対照群でCrCl低下が大きい
CKDの急速な進行 を来した患者数	9%	45%	0.15 (95% CI 0.06～ 0.40) P<0.0001
ESRD進行し透析 を要した患者数	4人 6.5%	22人 33%	0.13 (95% CI 0.04～ 0.40) P<0.001

治療効果の大きさはどれくらいか

RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか

ESRD進行し透析を
要した患者数で計算



Kaplan-Meier法で解析

RRR = 100-13

87% (95%CI 60~96%)

ARR = 33-6.5

26.8%(95%CI 5~33%)

ARRの95%CIは論文に記載なし。

以下のサイトからcalculatorを利用し
計算したため参考値

<http://ktclearinghouse.ca/cebm/practise/ca/calculators/statscalc>

NNT = 100/26.8

3.7人(3.0~20)

2年間 3.7人に投与して
1人透析を回避

治療効果の大きさはどれくらいか 言葉にする

RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか

2年間、100人が重曹内服すると

小さく見積もって60%

大きく見積もって96%

透析導入を相対的に減少させる RRR

小さく見積もって5人

大きく見積もって33人

透析導入を減少させる ARR

少なく見積もって、3人が重曹内服すると、
2年間で1人透析導入を回避できる

多く見積もって、20人が重曹内服すると、
2年間で1人透析導入を回避できる NNT

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

論文の結果が症例に適用できるか

結果を患者のケアにどのように適用できるか

研究患者は自身の診療における患者と似ていたか
患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか
見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

研究患者は自身の診療における患者と似ていたか △

Baseline demographic characteristics of patients^a

Variable	Control	Bicarbonate
Demographic		
age (yr; mean ± SE)	54.77 ± 2.34	54.78 ± 2.56
male (%)	51	52
white (%)	52	52
black/Asian (%)	48	48
Diagnosis (%)		
diabetes	36	37
hypertension	26	29
CRF unknown	14	10
glomerulonephritis	13	10
obstructive uropathy	4	1
other	7	12
Medications (%)		
loop diuretics	67	70
moxonidine	15	17
α blockers	57	59
β blockers	17	19
calcium channel blockers	48	50
ACEIs/ARBs	48	50
allopurinol	3	0

• ^aCRF, chronic renal failure.

Baseline characteristics of the study population^a

Variable	Control	Bicarbonate	P
Weight (kg)	74.9 ± 11.5	76.6 ± 21.1	0.84
Systolic BP (mmHg)	123.7 ± 1.2	124.0 ± 1.3	0.84
Diastolic BP (mmHg)	75.4 ± 1.9	76.1 ± 1.5	0.91
MAMC (cm)	24.8 ± 2.4	24.6 ± 2.9	0.81
Albumin (g/L)	35.1 ± 0.8	34.7 ± 0.5	0.76
Bicarbonate (mmol/L)	19.9 ± 1.5	19.8 ± 2.2	0.66
CrCl (ml/min per 1.73 m ²)	20.70 ± 5.55	20.12 ± 6.47	0.60
Urinary Na (mmol/L)	140.1 ± 4.4	140.0 ± 7.9	0.96
Urinary protein (g/24 h)	1.8 ± 0.2	1.7 ± 0.8	0.84

• ^aData are means ± SE.

- ① 年齢・血圧はスタディー群と異なる
(血圧150以上はexclusion criteriaに抵触)
- ② 尿蛋白は、自身の患者さんのほうが多い
- ③ Bicarbonateや腎機能は大差なし
- ④ Black/Asianが約50%を占めるがAsianがどの程度含まれているのか不明
- ⑤ スタディー群の原疾患で糖尿病は1/3程度

患者にとって重要なアウトカム はすべて考慮されたか ○

- ・ クレアチニンクリアランス低下度
- ・ CKDの急速な進行をきたした患者数
- ・ ESRDが進行し透析を要した患者数

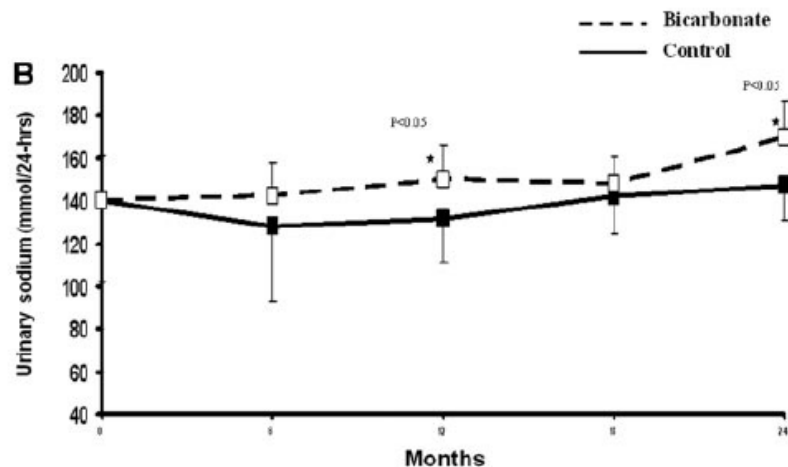
「CrCl低下度」「CKD急速進行した患者数」
の重要度は△だが、
「透析を要した患者数」は患者にとっても重要なアウトカム

患者にとって重要なアウトカム はすべて考慮されたか ○

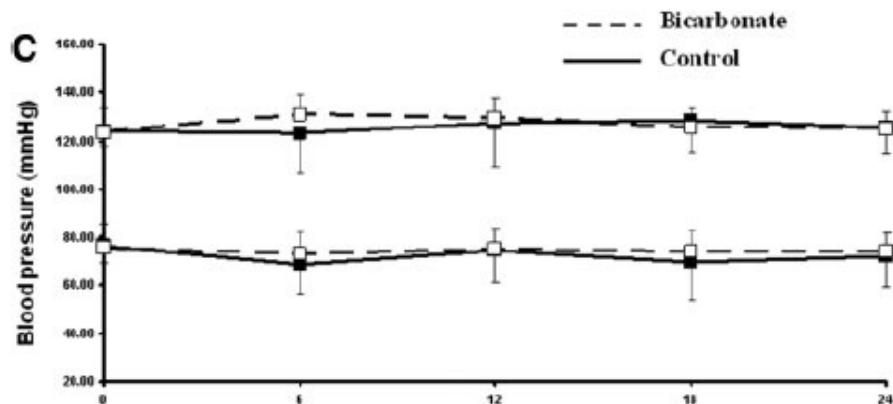
副作用	重曹投与群	対照群	
高血圧悪化 で治療強化	61%	48%	P=0.17
浮腫悪化で 利尿薬増量	39%	30%	P=0.5

心不全による入院は
両群とも0人

重曹の味が悪く
粉末に変更 6.5%



尿量・尿回数に関する記載はないが、
尿Na排泄量は重曹投与群で有意に増加
尿量や回数増加する可能性はあり



血圧上昇に関しては
重曹投与群で高血圧悪化者が多い傾向だが
有意差はなし

見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか ○

今回の論文では、介入によって有意に増加した有害事象なし。
論文の患者群よりも高齢で血圧コントロール悪いため、有害事象のリスクはもう少し高いかもしれない。

重曹錠500mg「マイラン」[®]が1錠5.6円

論文では600mg×3回から開始。500mg錠を1日4錠内服するとしても

$5.6 \times 4 = 22.4$ 円/日 1万6352円/2年 薬価としては安価

透析を回避したり、遅らせたりできれば、この患者にとっては大きな利益になる。

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step5 1-4の見直し

臨床上の疑問から出発し、問題を定式化して文献を検索した。

二次文献を利用することで、短時間で患者の P I C O にほぼ一致した文献に到達することができた。

フォーマットに沿って、論文の批判的吟味を行った。

自身の患者の希望や病状、論文の結果を統合して考えた。

論文のまとめ

代謝性アシドーシスを伴うCKD患者に重曹を経口投与しアシドーシスを改善することで
腎機能低下速度を遅らせ、
透析導入を減少させることができる。

実際の治療

尿量が増える可能性はあるが、透析導入を遅らせる可能性もあることを説明し、納得されたので内服を開始した。

- ・ 血圧上昇や尿量増加への不安があるため
- ・ 論文のレジメンよりも少量（500mg×2回/日）から開始、漸増する
- ・ 外来通院を論文よりも短い間隔（4-6週）でモニタリングする方針とした。