

社団法人 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

Clinical Practice Guideline for CKD-MBD

## 目 次

はじめに	303
第 1 章 透析患者の CKD-MBD 管理における基本事項	307
第 2 章 血清 P, Ca 濃度の管理	309
第 3 章 副甲状腺機能の評価と管理	314
第 4 章 副甲状腺インターベンションの適応と方法	317
第 5 章 骨代謝の評価と管理	319
第 6 章 透析アミロイドーシス関連骨症の診断と治療	321
第 7 章 血管石灰化	323
第 8 章 腹膜透析患者における CKD-MBD	326
第 9 章 保存期 CKD-MBD	328
第 10 章 腎移植患者における CKD-MBD	332
第 11 章 小児患者における CKD-MBD	335
文 献	339

## はじめに

腎臓は、生体のミネラル調節システムの中で重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>。その機能が低下する慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) で生ずるミネラル代謝異常は、骨や副甲状腺の異常のみならず、血管の石灰化等を介して、生命予後に大きな影響を与えることが認識され、CKD-Mineral and Bone Disorder : CKD-MBD (慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常) という新しい概念が提唱されてきた<sup>2)</sup>。

2006 年に出版された、本ガイドラインの前身にあたる「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」<sup>3,4)</sup>は、このような動きを反映し、従来のガイドライン<sup>5)</sup>とは異なり、生命予後の改善を指標にして、その後の Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ガイドライン<sup>6)</sup>に先行して作成されたものである。

発表後 5 年が経過し、ガイドラインの普及は、今回ガイドライン作成に際して行った日本透析医学会統計調査委員会の再解析においても一定の成果をあげたと判断されるが、その後の状況の変化とエビデンスの蓄積を反映して、改訂することとなった。改訂にあたっては、以下のことを達成できるように心がけた。

- 1) シンプルさと使いやすさは堅持する。そのために、ステートメントはほとんどの症例にあてはまるものに限定し、それ以外は補足ないし解説に記述する。
- 2) 以前のガイドラインで提示したリン (Phosphate : P) カルシウム (Calcium : Ca) 副甲状腺ホルモン (Parathyroid hormone : PTH) 目標値の妥当性を検証する。
- 3) 2006 年以降に使用可能となった薬剤をガイドラインに織り込む。
- 4) 血管石灰化、透析アミロイドーシス等の二次性副甲状腺機能亢進症以外の病態、さらに腹膜透析、保存期、小児、移植後等、カバーする範囲を広げる。
- 5) 根拠として採用する研究論文は、原則として英文で出版されたものとする。ガイドライン作成に十分でない場合は、必要に応じて、日本透析医学会のデータベースの解析を行い、それを活用する。この解析結果も、早急に英文化する。
- 6) 日本透析医学会の「エビデンスレベル評価とガイドライン推奨度」<sup>7)</sup>ののっとり、表現を統一する (表 1)。この基準は、Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システム<sup>8)</sup>をもとにした KDIGO の指針<sup>9)</sup>に準じて作成されたものである。エビデンスレベルは、まず形式によって RCT を high, 観察研究を low, それ以外を very low と分類するが、それだけではなく、さらに詳細な内容と質、バイアス等の検討に応じて、最終的に A : 高い (真の効果が推測する効果に近いと確信できる), B : 中等度 (真の効果が推測する可能性に近いと考えるが、結果的に異なる可能性が残る), C : 低い (真の効果は推測する可能性と結果的に異なる可能性がある), D : 最も低い (推測する効果は大変不明瞭で、しばしば真の効果とかけ離れることがある) に分類している。一方、推奨度の表現は、1. 強い : 推奨する (原則としてほとんどの症例で行う), 2. 弱い : 望ましい (多くの症例で行うが、場合によっては別の選択もある) に分類した。推奨度は、必ずしもエビデンスレベルと機械的に連動させているわけではなく、臨床的な重要度も考慮して決定した。さらに、エビデンスが乏しいが、expert opinion として採用したものは、グレードなし : 妥当である、と表現している。

表 1 エビデンスレベルと推奨度

推奨度	1. 強い (推奨する), 2. 弱い (望ましい), 3. グレードなし (妥当である)
エビデンスレベル	A: 高い, B: 中等度, C: 低い, D: 最も低い
*各ステートメントに, 1 A, 2C 等, 推奨度とエビデンスレベルの組み合わせで示す.	

7) エビデンスの乏しい領域に対しても, 将来の方向性を示す.

8) 妥当性の検証法, データの不足している領域や, 今後必要な研究を提案できるようにする.

なお, このガイドラインで設定した目標値は, 現時点で考えうるものであり, 今後のデータの蓄積によっては, 将来変更されることもある.

このガイドラインは, ワーキンググループのメンバー(社団法人 日本腎臓学会からの委員も含む)によって, 委員会議以外にも, メール等によるディスカッションを重ねて, 完成したものである. さらに, 日本腎臓学会の学術委員会を通じて, 同学会の公認も受けている. 作成にあたり, データベースの解析について多大な貢献をしていただいた統計調査委員会をはじめ, ご助言いただいた多くの先生方に感謝したい.

このガイドラインを実行するにあたっては, 透析医療に従事するすべての職種の協力が不可欠である. その協力関係は, 施設の事情によってさまざまと思われるが, 具体的行動目標が設定できるように, ガイドラインの意図が充分伝わるような努力が必要と考えられる.

このガイドラインが, より良い診療のための指針となり, Quality of life (QOL) や予後の改善につながることを期待する.

#### 利益相反情報について

社団法人日本透析医学会は, 今後, 本学会が作成する臨床ガイドラインについては, 作成ワーキンググループのメンバーが中立性と公明性をもって作成業務を遂行するために, 実際または予想されうる問題となる利益相反状態を避けることに最大限の努力を払っております\*). 今回発表するこのガイドラインがメンバーの利益相反情報を開示する最初のガイドラインとなります.

すべてのワーキンググループのメンバーは可能性としてまたは実際に生じる利益相反情報の開示を行う書類(署名済み)を提出し, この書類は毎年更新され, 情報は状況に応じて適宜変更されます. これらの全ての情報は, 以下のように「利益相反情報についての開示」に記載し, これを裏付ける全ての情報は日本透析医学会事務局が保管しております.

#### 文献

- \*)日本透析医学会: 日本透析医学会における医学研究の利益相反(COI)に関する指針.  
2011: <http://www.jsdt.or.jp/jsdt/1236.html>

#### 利益相反情報についての開示

T A 委員: 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), バイエル薬品(株)(医薬品, 医療機器, 動物用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社), 第一三共(株)(医療用医薬品の研究開発・製造および販売の会社), 富田製薬(株)(医薬品, 医薬部外品, 化粧品, 工業

用薬品, 食品添加物その他関連製品の製造および販売の会社), アボットジャパン(株)  
(医療用医薬品, 栄養剤, 医療機器, 診断薬, 診断機器の製造開発および販売の会社)  
から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している.

H H 委員: 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 協和発酵キリン(株)  
(医療用医薬品の製造および販売の会社), 日本たばこ産業(株)(タバコ, 医薬, 食品,  
飲料の製造および販売の会社) から講演等の謝礼金を受領している.

M F 委員: 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 協和発酵キリン(株)  
(医療用医薬品の製造および販売の会社) バイエル薬品(株)(医薬品, 医療機器, 動物  
用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社) から研究補助金および講演等の謝礼  
金を受領している.

K Y 委員: 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬(株)(医療用  
医薬品の製造・販売および輸出入の会社), 日本たばこ産業(株)(タバコ, 医薬, 食品,  
飲料の製造および販売の会社)から研究補助金および講演等の謝礼金を受領している.

T K 委員: 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬(株)(医療用  
医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝礼金を受領している.

M T 委員: 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社), バイエル薬品(株)(医  
薬品, 医療機器, 動物用医薬品の開発・輸入・製造および販売の会社), 協和発酵キリ  
ン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), MSD(株)(旧万有製薬(株))(医療  
用医薬品, 医療機器の開発・輸入・製造および販売の会社) から研究補助金および講  
演等の謝礼金を受領している.

T S 委員: アステラス製薬(株)(医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝礼金  
を受領している.

A A 委員: アレクシオンファーマ(株)(日本および外国における医薬品の製造・販売および輸入  
の会社) から講演等の謝礼金を受領している.

Y S 委員: アステラス製薬(株)(医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝礼金  
を受領している.

K I 委員: 第一三共(株)(医療用医薬品の研究開発・製造および販売の会社), 中外製薬(株)(医  
療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から研究補助金を受領している.

T S 委員: 中外製薬(株)(医療用医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から研究補助金を受  
領している.

Y T 委員: 協和発酵キリン(株)(医療用医薬品の製造および販売の会社), 中外製薬(株)(医療用  
医薬品の製造・販売および輸出入の会社) から講演等の謝礼金を受領している.

(ここにあげられていない委員には利益相反の事項は発生していない.)

## ガイドライン作成に携わった委員リスト

(敬称略)

日本透析医学会理事長 秋澤忠男 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門  
 学術委員会委員長 平方秀樹 福岡赤十字病院  
 ガイドライン作成小委員会委員長  
 友 雅司 大分大学医学部腎臓内科

WG 委員長 深川雅史 東海大学腎内分泌代謝内科  
 WG 副委員長 横山啓太郎 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科/血液浄化部  
 WG 委員 安藤亮一 武蔵野赤十字病院腎臓内科  
 角田隆俊 東海大学腎内分泌代謝内科  
 谷口正智 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学  
 藤井直彦 兵庫県立西宮病院内科  
 藤井秀毅 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科学/腎・血液浄化センター  
 風間順一郎 新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部  
 駒場大峰 東海大学腎内分泌代謝内科  
 庄司哲雄 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学  
 服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科  
 芦田 明 大阪医科大学小児科  
 中山昌明 福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学/人工透析センター  
 小岩文彦 昭和大学藤が丘病院腎臓内科  
 柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓病センター  
 福本誠二 (日本腎臓学会) 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

顧問：井関邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部  
 重松 隆 和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター  
 塚本雄介 明芳会板橋中央総合病院腎臓内科  
 椿原美治 大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科

## 委員会等開催記録

第1回会合 2009年12月4日  
 第2回会合 2010年2月26日  
 第3回会合 2010年4月10日  
 第4回会合 2010年6月18日  
 第5回会合 2010年9月3日  
 第6回会合 2010年10月2日  
 第7回会合 2011年1月21日  
 第8回会合 2011年3月5日  
 第9回会合 2011年5月27日  
 第10回会合 2011年7月22日

## 第 1 章 透析患者の CKD-MBD 管理における基本事項

### ステートメント

#### I. ルーチン検査の基本的管理\*1

- 1) CKD-MBD に関連したルーチン検査として、血清 P, Ca 濃度, アルブミン (Albumin : Alb) 濃度, 血清 PTH 濃度, アルカリフォスファターゼ (Alkaline phosphatase : ALP) 値の測定が望ましい\*2,3 (2D).
- 2) 病態の評価や治療方針の決定において、1 回の検査結果ではなく、検査値の動向から判断することを推奨する (1C).
- 3) 検査値が基準値内の動きでも、進行する場合には、治療法の変更が望ましい (2C).
- 4) 週の初回透析開始時の値を用いるのが妥当である (グレードなし).

#### II. 測定頻度

- 1) 血清 P, Ca 濃度は最低月に 1~2 回の測定が妥当である (グレードなし).
- 2) 血清 P, Ca 濃度が管理目標値から著しく逸脱した場合、あるいはその危険性が高い場合には、その値が安定するまでより頻回の測定が望ましい (2D).
- 3) PTH は通常 3 か月に 1 回測定する。ただし、管理目標値から逸脱した場合、治療の変更や高 PTH 血症に対する積極的な治療 (静注活性型ビタミン D 製剤, シナカルセト塩酸塩, インターベンション) を施行中では、安定するまで月に 1 回の測定が望ましい (2D).

### 補足

- \*1 検査結果を評価する上で、採血と服薬のタイミング、服薬アドヒアランス、測定方法に関する情報を確認する (1C).
- \*2 低アルブミン血症 (4.0 g/dL 未満) がある場合には、以下の式を用いて計算される補正 Ca 濃度を目安として用いる。  
補正 Ca 濃度 = 実測 Ca 濃度 + (4 - Alb 濃度) [Payne の補正式]
- \*3 通常月 1 回測定する ALP を骨代謝マーカーとしてまず利用する。

## 解 説

本ガイドラインでも、通常の透析患者の診療において、ルーチンに測定されている検査結果を有効に活用し、特殊な検査は必要な場面に応じて実施するという前ガイドラインの姿勢を踏襲している。骨代謝マーカーにおいても日常診療の範囲に限定されるため、肝胆道系疾患の合併がない場合には、血清 ALP 値は骨型 ALP 値を代行しうることから、通常月 1 回測定する ALP 値をまず利用することは妥当とした。

血清 Ca 濃度の評価にあたり、本ガイドラインでも同時に血清 Alb 濃度も測定して、Payne の式<sup>10)</sup>で補正 Ca 値を計算することが妥当であるとした。透析患者において低 Alb 血症の割合が高いわが国では、総 Ca 値を用いると生理活性を反映するイオン化 Ca に比べ

て低値となることから、血清 Alb 濃度で補正する必要がある。しかし、わが国には複数の Alb 測定アッセイが混在し、改良法で測定した Alb 値は従来法に比べて低値となり、Alb 測定系を念頭において評価する必要がある<sup>11)</sup>。そのため、血清 Ca 濃度の管理目標値として、補正 Ca 値よりイオン化 Ca を用いた評価が望ましいが、日常診療レベルでの定期的な測定は困難である。

また、血清 Alb 濃度を用いた補正式としては K/DOQI ガイドラインで採用された、補正 Ca mg/dL = 血清 Ca mg/dL + (4 - 血清 Alb 濃度) × 0.8 という換算式が KDIGO ガイドラインでも用いられている。しかし、わが国では日本透析医学会以外の学会でも Payne の補正式が広く認知されて簡便に補正可能である点や、先に示した換算式と Payne の両補正式で

透析患者の補正血清 Ca 濃度に大きな影響を与えない<sup>12)</sup>ことなどから、補正 Ca 値を算出する式として Payne の補正式を選択した。これは低 Alb 血症で修飾された高 Ca 血症を見逃さないためにも重要である。

検査結果はさまざまな因子の修飾を受けて値が変動する。血清 Ca 濃度は日内変動に加えて透析療法や透析中の除水の影響を受けるため、採血のタイミングにより値が変動する。また、Ca 製剤の服薬も血中濃度に影響し、とくにシナカルセト塩酸塩は投与後 4~8 時間程度の短時間でも血中 PTH や Ca 濃度が低下する<sup>13,14)</sup>。したがって、検査結果の評価にあたりミネラル代謝に影響する採血と服薬のタイミング、服薬アドヒアランスを確認する必要がある。

PTH は第 3 章でも示すように intact PTH を主として用いるが、intact PTH には複数の測定キットが存在し、キット間の測定誤差に加えて検体の種類（血清、血漿）も影響する<sup>15,16)</sup>。そのため、検査結果の解釈にあたり、検体の種類や測定方法、測定キットの種類などの測定項目に関する情報を確認することを推奨する。ただし、血清 P, Ca 濃度の管理や評価においては、十分な透析量の確保、栄養状態を考慮した適切な蛋白摂取、用法に従った P 吸着薬の内服が前提となることから、まずこれらの基本事項を確認する必要がある。したがって、検査結果から病態の評価や治療方針を決定する場合には、測定誤差や測定結果に影響するさまざまな因子に起因した変動を考慮すべきであり、管理目標値からの 1 回だけの逸脱や変動で判断するのではなく、複数の結果の動向を踏まえて判断することを推奨した。また、血中 PTH 濃度を用いた副甲状腺機能の評価において、検査値が基準値内であっても高値が持続する、あるいは経時的に上昇する場合には、病態の進行が予想される。さらに、血清 P, Ca 濃度が管理目標上限付近で推移すれば、生命予後の悪化や血管石灰化などの合併症も進行する可能性があり<sup>17,18)</sup>、この場合には基準値内であっても治療法の変更が望ましいとした。

血清 P, Ca 濃度の採血タイミングについて、週の初回透析開始時と週半ばの結果で比較すると、食事や透

析療法による除去の影響を受けて値が異なり、とくに血清 P 濃度は週の初回透析開始時の値が有意に高くなる<sup>19)</sup>。歴史的にわが国では週の初回透析（月、火曜日）開始時の値を用いることが圧倒的に多いことから、本ガイドラインでもその結果を用いることが妥当であると判断した。

検査項目の測定頻度に関して、透析患者における血清 P, Ca は、2003 年に発表された K/DOQI ガイドラインの中で月 1 回と記載されている<sup>5)</sup>。その後 2009 年に発表された KDIGO ガイドラインでは、1~3 月に 1 回となった<sup>6)</sup>。血清 P, Ca の測定頻度が患者のアウトカムの改善に関連するエビデンスはないが、測定頻度は治療効果や目標値からの逸脱に伴う有害事象を適切に監視する目的で設定されるのが望ましく、測定間隔の設定を大きくすると、本来必要と思われる測定の回数を制限する危険性がある。とくに、血清 P, Ca 濃度は食事などのさまざまな因子により変化するので、月 1 回のみでの測定値が管理目標値を逸脱しただけで治療の変更を示すガイドラインは受け入れにくいと判断した。さらに、わが国での事情を勘案し、最低月 1~2 回の測定が妥当であると判断した。ただし、シナカルセト塩酸塩や静注活性型ビタミン D 製剤などの開始・中止や投与量の変更、副甲状腺摘出術（Parathyroidectomy : PTx）や副甲状腺エタノール注入療法（Percutaneous Ethanol Injection Therapy : PEIT）などのインターベンションによる積極的な治療を施行中で、血清 P, Ca が管理目標値から著しく逸脱した場合、あるいは逸脱する危険性が高い場合には、安定するまでより頻回に測定することが望ましいとした。

PTH の測定頻度は通常 3 か月に 1 回とした。KDIGO ガイドラインでは 3~6 か月に 1 回と測定間隔の幅が拡大しているが、わが国では長期にわたる PTH 管理が必要であり、経時的に副甲状腺機能を監視する必要がある観点から、3 か月に 1 回の測定が妥当であると判断した。ただし、管理目標値から逸脱した場合や、治療を変更した場合、または高 PTH 血症に対する積極的な治療を施行中の場合には、安定するまで月 1 回の測定が望ましいとした。



## 第 2 章 血清 P, Ca 濃度の管理

### ステートメント

#### I. 血清 P, 補正 Ca 濃度の管理目標値

- 1) 血清 P 濃度の目標値  
3.5~6.0 mg/dL
- 2) 血清補正 Ca 濃度の目標値  
8.4~10.0 mg/dL

#### II. P, Ca の管理目標値からの治療指針

- 1) 血清 P 濃度, 血清補正 Ca 濃度, 血清 PTH 濃度の順に優先して, 管理目標値内に維持することを推奨する (1C, 図 1 を参照).
- 2) 血清 P 濃度もしくは血清補正 Ca 濃度が持続して高い場合は, 速やかな治療法の変更を推奨する<sup>\*1,2,3</sup> (1B).
- 3) 原則として, 血清 P 濃度, 血清補正 Ca 濃度を管理した上で, 血清 PTH 濃度を管理目標値内に保つよう活性型ビタミン D 製剤もしくはシナカルセト塩酸塩の投与を調整することが望ましい (2D).
- 4) 血清 PTH 濃度が高い場合は, P, Ca を管理する一つの方法としてシナカルセト塩酸塩の投与を考慮することが望ましい<sup>\*4</sup> (2D).

### 補足

- \*1 血清 P 濃度が高い場合には, 十分な透析量の確保や P 制限の食事指導を考慮することが望ましい (2D). 低 P 血症の原因として低栄養が考えられる場合は, その改善に努める (2C).
- \*2 高 Ca 血症をきたしやすい場合, 血管石灰化が著明な場合, 無形成骨症と考えられる場合, もしくは低 PTH 血症が持続する場合は, 炭酸 Ca の減量や中止が望ましい (2C).
- \*3 高 Ca 血症もしくは低 Ca 血症が遷延する場合, 透析液 Ca 濃度の変更を考慮することが望ましい (2D).
- \*4 シナカルセト塩酸塩を開始する場合は, 原則として血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上が望ましい (2D).

## 解 説

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) 以降の CKD-MBD に関するガイドラインの大きな特徴の一つは, 腎疾患患者の Ca, P 代謝異常を骨病変との関連のみで捉えているのではなく, むしろ血管石灰化や生命予後の関連した病態として認識していることにある<sup>5)</sup>. 本ガイドラインにおける血清 P, Ca 濃度の管理目標値は生命予後の観点から設定し, 血清 P, Ca 濃度を適正に保つための治療, 薬剤の調整法について解説した.

生命予後をアウトカムとした血清 P, Ca 濃度に関する報告は欧米を中心に多く報告されているが<sup>17,20~29)</sup>, わが国のガイドラインという立場から, 前回<sup>3,30)</sup>と同様に今回も日本透析医学会の統計調査データを用いて, 血清 P, Ca 濃度を設定した. 前版ガイドライン以

降, わが国においても CKD-MBD ガイドラインに関する意識が高まっていることや, シナカルセト塩酸塩や炭酸ランタンなどの新薬が薬価収載されたことを考慮し, 2006 年末から 2009 年末まで観察しえた透析患者の中から, 128,125 名のデータを用いて解析が行われた. 従来用いられるベースライン(B)モデル (3 年予後) の解析に加えて, 時間依存性 (time-dependent: TD) モデル, 時間平均 (time-average: TA) モデルを用いて, 生命予後をエンドポイントとした血清 P, Ca, PTH 濃度の管理目標値が検討された.

P の管理目標値は, 3.5~6.0 mg/dL とした. 透析患者の血清 P 濃度に関して, K/DOQI ガイドラインでは 3.5~5.5 mg/dL, 2009 年に新たに発表された KDIGO の CKD-MBD ガイドライン<sup>6)</sup>では血清 P 濃度が基準値より高い場合に下げるべきとしている. 前述のデータセットを用いて, 血清 P 値を層別化した管理

目標値の検討では、過去の報告と同様に J 字状曲線を示した。すなわち高 P 状態に加えて、低 P 状態でも死亡リスクは上昇した。管理目標値については  $p < 0.01$  を有意とした場合、B モデルで 3.6~5.0 mg/dL、TD モデルで 4.1~6.0 mg/dL、TA モデルで 4.1~5.5 mg/dL が推奨域と考えられた。またハザード比  $> 1.2$  を有意とした場合、B モデルで 3.1~6.0 mg/dL、TD モデルで 3.6~6.5 mg/dL、TA モデルで 4.1~6.0 mg/dL が推奨域と考えられた。TD モデルでは比較的短期の予後、TA モデルでは比較的長期の予後を反映するのが特徴である。モデル間の差はあるものの、それぞれの結果は概ね一致していることもあり、前版ガイドラインを踏襲して P の管理目標値を 3.5~6.0 mg/dL とした。

Ca の管理目標値は、8.4~10.0 mg/dL とした。血清 Ca 濃度に関して、K/DOQI ガイドラインでは 8.4~9.5 mg/dL、KDIGO では正常値を目指すこととしている。血清 Ca 濃度についても P と同様の検討で  $p < 0.01$  を有意とした場合、B モデルで 9.0 mg/dL 以下、TD モデルで 9.0 mg/dL 以下、TA モデルで 8.6~9.5 mg/dL が推奨域と考えられた。またハザード比  $> 1.2$  を有意とした場合は、それぞれ 10.0 mg/dL 以下、9.0 mg/dL 以下、8.1~10.0 mg/dL となった。B モデルおよび TD モデルでは、P 濃度と異なり、直線状 (linear pattern) に死亡リスクが上昇しており、下限値の撤廃については議論の余地はあるが、TA モデルにおいて J 字状曲線を示すこと、健常人の基準値なども考慮し、前版ガイドラインを踏襲した 8.4~10.0 mg/dL を管理目標値とした。ただし今回の結果から、透析患者においては血清 Ca 濃度がたとえ管理目標値内であってもできるだけ低く保つ方が生命予後を改善する可能性が示唆された。

本ガイドラインでは、管理目標を  $P > Ca > PTH$  の順に優先することを推奨すると明記した。これまでの報告で、P、Ca 濃度を適正にコントロールした場合、PTH 濃度のみをコントロールするより予後がよいことが示されている<sup>25,31,32)</sup>。しかし、P と Ca の優先順位については明らかではなかった。今回の解析で、2006 年末時点での P、Ca、PTH の管理目標達成の組み合わせ別による 3 年予後を検討したところ、 $[P, Ca, PTH \text{ すべて達成}] > [P, Ca] > [P \text{ のみ}] > [Ca \text{ のみ}] > [PTH \text{ のみ}] > [\text{すべて未達成}]$  の順に予後がよいことが示され、 $P > Ca > PTH$  の順に管理を優先することを推奨する根拠とした。さらに、血清 P 濃度、血清補正 Ca 濃度の管理を優先した上で、血清 PTH 濃度を管理目標値内に保つよう活性型ビタミン D 製剤もしくはシナ

カルセト塩酸塩の投与を調整することが望ましいとした。

前版ガイドラインから血清 P、Ca 濃度を適正に保つための治療法として、『9 分割図』を提示した (図 1)。9 つに分けられたそれぞれの分画において、血清 P、Ca 濃度を管理目標域に保つための薬剤の調整法について記載した。前版ガイドラインの検証として、前述のデータセットを用いて 9 分画ごとの 3 年予後を検討したところ、正 P 正 Ca 群および正 P 低 Ca 群において、死亡リスクの低下を認めた。すなわち、血清 P、Ca 濃度を同時に管理目標値内に保つことで生命予後が改善することが示唆された。また、2006 年~2008 年末の血清 P、Ca 濃度の達成回数と予後の関係を調べたところ、達成回数が多いほど死亡リスクが低かったことから、恒常的に P、Ca を管理目標値内に保つことが生命予後の改善につながると考えられた。以上の結果を踏まえて、血清 P 濃度もしくは血清補正 Ca 濃度が持続して高い場合は、速やかに治療法の変更を“推奨する”とした。

9 分割図において、各分画における治療管理法を図 1 に示した。第 1 章の基本的な管理法でも示されているように、原則として血清 P 濃度が高い場合は十分な透析量の確保および P 制限の食事指導を基本とし、血清 P 濃度が低い場合は食事摂取量を含めた栄養状態の評価が重要であるとした。ただし、過度の P 制限には注意が必要である。P 摂取量は蛋白摂取量と強い相関を示すことから、過度の P 制限により栄養状態の低下をきたし、予後を増悪させる可能性がある。したがって、ここでいう P 制限では P の多く含まれる乳製品や小魚類、さらに保存料などの P 含有添加剤が多く含まれる加工食品、インスタント食品、菓子、コンビニ弁当などの摂取を控えることが肝要である。これらを踏まえた上で、P、Ca、PTH の順に優先して薬剤を選択し調整することが望ましい。血清 P 値が高い場合は P 吸着薬の開始/増量を考慮し、場合によっては活性型ビタミン D 製剤の減量/中止を検討するとした。P 吸着薬の服用で注意すべき点は、確実に服用されているかを確認することである (服薬アドヒアランスの確認)。また、それぞれの薬剤によって効果的な服用時期があるため注意が必要である (表 1, 2)。具体的には塩酸セベラマーは食直前、炭酸 Ca、炭酸ランタンは食直後の服用が添付文書上、記載されている。炭酸 Ca については胃内 pH によってその効果が左右されるため、胃酸分泌抑制薬の併用時あるいは胃切除術施行後にはその効果が減弱することに注意が必要である<sup>33)</sup>。炭酸ランタンについてはチュアブル錠である

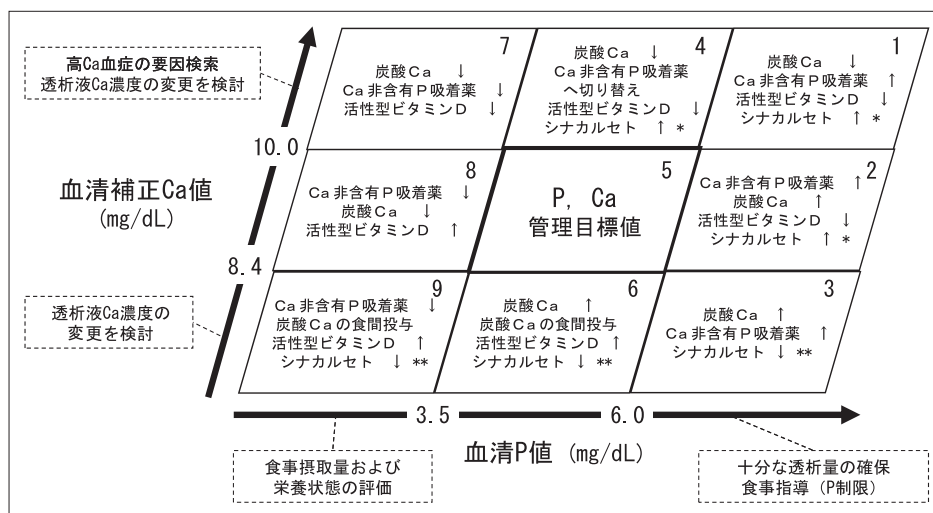


図 1 P, Ca の治療管理法『9 分割図』

「↑」は開始または増量, 「↓」は減量または中止を示す。

\*血清 PTH 濃度が高値, \*\*もしくは低値の場合に検討する。

血清 P 濃度と血清補正 Ca 濃度を指標に 9 つのパターンに分け治療法を選択する。

1) 血清 P 濃度が高値の場合

血清 Ca 濃度にかかわらず, 十分な透析量の確保と P 摂取に関する食事指導が前提となる。

血清補正 Ca 濃度が高値の場合 (1)

炭酸 Ca, 活性型ビタミン D 製剤の減量/中止や, Ca 非含有 P 吸着薬の開始/増量を検討する。血清 PTH 濃度が高値の場合には, シナカルセット塩酸塩の開始/増量を考慮する。

血清補正 Ca 濃度が管理目標値内の場合 (2)

Ca 非含有 P 吸着薬, 炭酸 Ca の開始/増量や, 活性型ビタミン D 製剤の減量/中止を検討する。血清 PTH 濃度が高値の場合には, シナカルセット塩酸塩の開始/増量を考慮する。

血清補正 Ca 濃度が低値の場合 (3)

炭酸 Ca, Ca 非含有 P 吸着薬の開始/増量を検討する。血清 PTH 濃度が低値の場合には, シナカルセット塩酸塩の減量/中止を考慮する。その他, P 吸着薬を確実に服用しているかを確認する。

2) 血清 P 濃度が管理目標値内の場合

血清補正 Ca 濃度が高値の場合 (4)

炭酸 Ca, 活性型ビタミン D 製剤の減量/中止や, 炭酸 Ca から Ca 非含有 P 吸着薬への切り替えを検討する。血清 PTH 濃度が高値の場合には, シナカルセット塩酸塩の開始/増量を検討する。

血清補正 Ca 濃度が管理目標値内の場合 (5)

現行の治療を継続するとともに, PTH 値の適正化を図る。

血清補正 Ca 濃度が低値の場合 (6)

炭酸 Ca, 活性型ビタミン D 製剤の開始/増量や炭酸 Ca の食間投与を検討する。血清 PTH 濃度が低値の場合には, シナカルセット塩酸塩の減量/中止を考慮する。

3) 血清 P 濃度が低値の場合

血清 Ca 濃度にかかわらず, まず十分な食事ができているかどうか, また低栄養状態でないかどうかを評価して是正することが前提となる。

血清補正 Ca 濃度が高値の場合 (7)

炭酸 Ca, Ca 非含有 P 吸着薬, 活性型ビタミン D 製剤の減量/中止を検討する。

血清補正 Ca 濃度が管理目標値内の場合 (8)

Ca 非含有 P 吸着薬, 炭酸 Ca の減量/中止や活性型ビタミン D 製剤の開始/増量を検討する。

血清補正 Ca 濃度が低値の場合 (9)

Ca 非含有 P 吸着薬の減量/中止や炭酸 Ca の食間投与, または活性型ビタミン D 製剤の開始/増量を検討する。血清 PTH 濃度が低値の場合には, シナカルセット塩酸塩の減量/中止を考慮する。

\*注: 上記の治療を行っても高 Ca 血症もしくは低 Ca 血症が持続する際には, その原因を検索するとともに, 透析液 Ca 濃度の変更を考慮する。

ことから必ず噛み砕くということを徹底し, 高齢などで噛むことが困難な場合は粉碎するなどの工夫が必要である。血清 P 濃度が低い場合は, P 吸着薬の減量/中止を考慮し, 場合によっては活性型ビタミン D 製

剤の開始/増量を検討する。

血清 Ca 濃度が高い場合は, 活性型ビタミン D 製剤や炭酸 Ca の減量/中止を考慮し, PTH 高値を伴う場合にはシナカルセット塩酸塩の開始/増量を考慮すると

表 1 リン吸着薬

薬剤名	投与方法	主な特徴, 注意点
炭酸カルシウム	食直後に服用	食欲低下時には高 Ca 血症の原因になりやすい。 胃酸分泌抑制薬との併用によりその効果が減弱する。 他剤に比べて, 消化器系副作用が少ない。 比較的, 安価である。
塩酸セベラマー	食直前に服用	Ca を含まない。 血管石灰化の進展を抑制する効果が期待される。 LDL コレステロール低下作用がある。 便秘・腹部膨満などの消化器症状が多い。
炭酸ランタン	食直後に, 噛み砕いて服用	Ca を含まない。 リン吸着能に優れる。 吐き気, 嘔吐などの消化器症状がある。 長期投与における蓄積のエビデンスが十分とはいえない。

表 2 シナカルセト塩酸塩

薬剤名	主な特徴, 注意点
シナカルセト塩酸塩	毎日, 同じ時間に服用する。服用後 PTH 濃度は 4~8 時間で, Ca 濃度は 8~12 時間で最低になることを考慮して, 評価することが望ましい。 開始は Ca 濃度 9.0 mg/dL 以上の条件下で行う。 吐き気, 嘔吐などの消化器症状がある。

した。高 Ca 血症が遷延する場合は, 不動などの原因検索や透析液 Ca 濃度の変更も検討する。血清 Ca 濃度が低い場合には, 活性型ビタミン D 製剤や炭酸 Ca の開始/増量, シナカルセト塩酸塩を投与している場合には減量/中止を検討する。炭酸 Ca を食間に投与することも血清 Ca 濃度を上昇させるのに有効である<sup>34)</sup>。9 分割図における前回からの変更点は, この図にシナカルセト塩酸塩を追加したことである。シナカルセト塩酸塩はおもに PTH 抑制を目的として用いられるが, 同時に P, Ca も低下させる作用があること<sup>35,36)</sup>, また PTH コントロールと P, Ca コントロールは密接に連動していると考えられることから, 「PTH 濃度が高い場合に (もしくは低い場合に)」という条件付きで, 9 分割図に採用した。すなわち, 血清 PTH 濃度が高い場合において, Ca もしくは P をコントロールする方法としてシナカルセト塩酸塩の投与を考慮することが望ましいとした。ただし, シナカルセト塩酸塩の投与にはいくつか注意が必要である。まず投与開始する際には, 過度の低 Ca 血症を避けるため, 原則として血清補正 Ca 濃度は 9.0 mg/dL 以上が望ましい。また, シナカルセト服用後 4~8 時間で PTH 濃度が最低になり, Ca 濃度が 8~12 時間で最低になることを勘案して評価することが望まし

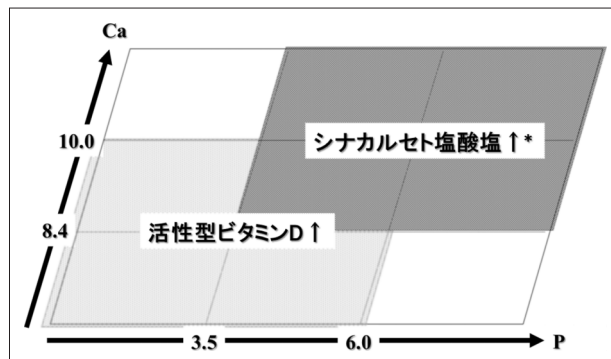


図 2 活性型ビタミン D とシナカルセト塩酸塩の使い分け  
\*PTH 濃度が高値の場合

い<sup>13,37)</sup>。

二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療として, 9 分割図において活性型ビタミン D とシナカルセト塩酸塩の使い分けを図 2 のように表現した。すなわち, PTH が高値で, P もしくは Ca 値が正常もしくは高値の場合にはシナカルセト投与を, P もしくは Ca が正常もしくは低値である場合には活性型ビタミン D の投与を考慮する。

CKD-MBD に関連する薬剤については, P, Ca をコントロールするツールとしてだけではなく, 生命予後の観点からも考察が必要である。近年, 活性型ビタミン

ンD製剤の使用が、達成された血清Ca, P, PTH値とは独立して、総死亡・心血管死亡の低リスクと関連することが、透析患者を対象とした多くの観察コホート研究で示されている<sup>28,38-43</sup>。また、活性型ビタミンDの前駆ホルモンである25(OH)D濃度の低下は、健常人においても死亡の有意なリスクファクターになる<sup>44-46</sup>。透析患者においては大部分が25(OH)Dおよび活性型ビタミンDである1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>も欠乏状態であることがわかっており<sup>47-50</sup>、活性型ビタミンD製剤の投与については、血清P濃度およびCa濃度が逸脱しない範囲で投与を考慮してよいと考えられる。したがって図1, 2に示すように、活性型ビタミンDにあえて「\*」を付けないことでPTH値にかかわらず、その投与を考慮することとした。

シナカルセト塩酸塩については、血中Ca, P, PTH濃度を同時に低下させることから、血管石灰化の進行を防ぎ、生命予後を改善させることが期待される。すでに、四つの安全性調査試験を統合した解析で、シナカルセト塩酸塩使用群が心血管病による入院リスクを低下することが示され<sup>51</sup>、また大規模な観察研究ではシナカルセト塩酸塩投与が総死亡・心血管死亡の低リスクと関連することが示されている<sup>52</sup>。

P吸着薬については、透析導入患者の観察コホート研究で、投与されていた群は投与されていなかった群に比べて、死亡リスクが低いことが示された<sup>53</sup>。前版ガイドラインでも示したとおり、Ca過剰負荷を避けることが重要であることから<sup>54</sup>、炭酸Caの投与量はおおむね3g/日を上限とするのが妥当であると考えられる。塩酸セベラマーは、Ca含有P吸着薬（炭酸Caなど）に比べて、血管石灰化の進行を抑制するとの報告が多いことから<sup>55-62</sup>、症例によっては炭酸Caの投与を制限することが望ましい。具体的には、高Ca血症をきたしやすい場合、血管石灰化が著明な場合、無形成骨症と考えられる場合、低PTH血症が持続する場合は炭酸Caの減量や中止を考慮することが望ましく、Ca非含有P吸着薬への変更が望ましいと考えられる。炭酸ランタンについては、生命予後や血管石

灰化に関する報告は少なく<sup>63</sup>、今後、安全性を含めた長期成績の集積が望まれる。このように、それぞれのP吸着薬には特性に差が認められるものの、いずれのP吸着薬が生命予後にとって優れるかについては、一定の見解は得られていない<sup>64-66</sup>。

透析液Ca濃度について2.5mEq/Lを選択するべきか、3.0mEq/Lを選択するべきかについては明らかではない。KDIGOでは、透析液Ca濃度を2.5から3.0mEq/Lの間にするのが望ましいとしている。本ガイドラインでは血清Ca濃度をコントロールする方法の一つとして、高Ca血症もしくは低Ca血症が遷延する場合、透析液Ca濃度の変更を考慮することが望ましいとした。2.5mEq/L透析液の特徴として、血清Ca濃度を比較的強く保つことができるため、活性型ビタミンD製剤や炭酸Caなどの投与が比較的容易になる反面、PTH値上昇をきたしやすい、透析中の血圧が不安定になるなどが考えられる<sup>67-69</sup>。一方、3.0mEq/L透析液はCa負荷になるため、PTHをコントロールしやすくなるのと同時に、炭酸Caや活性型ビタミンD製剤との併用によって高Ca血症をきたしやすいのが短所としてあげられる。透析中のCa出納については透析前の血清Ca濃度に左右されるため、体内Ca総量が過剰になるか不足になるかは、個々の症例によって異なると考えられる<sup>70-72</sup>。いずれの透析液についてもその特性を考えた上で、P吸着薬、活性型ビタミンD製剤、シナカルセト塩酸塩の投与を調整し、血清P, Ca, PTH濃度を適正にコントロールすることが望ましい。

本章では、日本透析医学会の統計調査データを用いて、血清P, Ca濃度の管理目標値を設定した。また、管理目標を達成するためのツールとして薬剤の使い方を解説するとともに、それぞれの薬剤投与と生命予後との関連についても言及した。薬剤使用による臨床的アウトカム（生命予後や心血管病発症など）への影響を明らかにするには、ランダム化比較試験が必要であり、今後、わが国からもさらなるエビデンスが輩出されることを期待する。

## 第 3 章 副甲状腺機能の評価と管理

### ステートメント

#### I. PTH の管理指針

- 1) PTH は intact PTH 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することが望ましい<sup>\*1\*2</sup> (2D).
- 2) 血清 P, Ca の管理は PTH の管理に優先することが推奨される (1D).

#### II. PTH が管理目標を逸脱した場合の治療

- 1) PTH が管理目標上限値を持続して超える場合には、まず P/Ca 代謝の改善、活性型ビタミン D 製剤やシナカルセト塩酸塩の使用、などの内科治療で PTH の低下を図る<sup>\*3\*4</sup> (2・グレードなし).
- 2) 内科治療を行っても血清 P, Ca, PTH の三つの値を同時に管理目標内に維持できない場合には、副甲状腺インターベンション治療の適応を検討することを推奨する (1B).

### 補足

- \*1 あるいは whole PTH 35 pg/mL 以上 150 pg/mL 以下の範囲に管理することが望ましい.
- \*2 PTx 後の症例は、PTH が管理目標下限を下回ってもよい.
- \*3 PTH が管理目標下限を継続して下回った場合の有効な治療法は確立されていない.
- \*4 シナカルセト塩酸塩使用中の患者の副甲状腺機能は、内服後 8 時間以上経過した後の PTH 濃度を標準とする.

## 解 説

CKD の進行に伴って一般に副甲状腺機能は亢進する。健常者の intact PTH の正常値は 10~65 pg/mL 程度であるとされているが、CKD 5 の病期に陥った患者の副甲状腺機能は通常この範囲を上回っている<sup>73)</sup>。ただし、CKD 状態では PTH の臓器作用は鈍麻しており、健常者と同レベルの血中 PTH レベルではむしろ副甲状腺の機能が事実上は低下状態になるという指摘もある<sup>74)</sup>。

生理的状态における PTH の主要標的臓器は腎臓と骨であるが、このうち CKD 5D 患者では腎が標的となるべき機能を失っている。一方、PTH は骨・ミネラル代謝を介した間接作用や、あるいは骨・ミネラル代謝を介さない未知の直接・間接作用を介して、心血管病変の進展や生命予後にも関連している可能性も示されている<sup>32,40,75)</sup>。2003 年、K/DOQI は、骨組織所見を健常者のように維持するためには副甲状腺機能が健常者の 2~3 倍の活性にあることが好ましいとする知見を基に<sup>76)</sup>、診療ガイドラインにおいて intact PTH を 150~300 pg/mL の範囲内に管理すべきであると提唱した。2006 年以前には本邦でもこの K/DOQI ガイドラインに準じた副甲状腺管理を目指すことが妥当であ

るとする認識が主流であった。しかし、前版ガイドラインを策定するにあたって、副甲状腺機能の管理目標は生命予後の改善を目的として設定されるべきであるとする新たな認識が提唱され、この方針に則って日本透析医学会統計調査委員会資料を解析したところ intact PTH 値と生命予後の関係はきわめてゆるい J 字型曲線の関係にあり、値が 180 pg/mL 未満であればほぼ一様に 1 年、並びに 3 年の生命予後は良好であるという結果が得られた<sup>30)</sup>。以上の経過から、副甲状腺機能をそれまでの通念よりも抑制する方向を示すことを目的に、前版ガイドラインでは intact PTH 60~180 pg/mL を副甲状腺機能の標準管理域と設定したのである。この前版ガイドラインの方向性は国内外で概ね好意的に受け止められ、現場にも素早く浸透した。ただし、その一方で目標標準域が狭く、その枠内に維持することが難しいという批判は時に聞かれた。

2000 年代半ばまでは、この日本透析医学会統計調査委員会報告と同様、副甲状腺機能が抑制されていれば生命予後は良好であるとする傾向を示す臨床研究が相次いだ<sup>32,75,77)</sup>。ところが 2000 年代後半以降、副甲状腺機能と生命予後の関係は比較的急峻な J~U 字曲線であって、著しい副甲状腺機能抑制状態もまた予後不良状態と関連しているとする報告が散見されるように

なってきた<sup>28,29,78)</sup>。これらの背景のもと日本透析医学会統計調査委員会の最新データを詳細に再解析してみると、やはり生命予後のリスクと PTH との関係は U 字型曲線であり、intact PTH 値が高い群ばかりでなく 60 pg/mL 未満のきわめて低い群でも生命予後が比較的不良であることが判明した。これらの結果はガイドラインの管理標準域に下限を設けることの合理性を初めて裏付けるものである。なお、PTH がきわめて低い群の生命予後が不良になる理由は未だ合理的に説明されていない。

一方、この日本透析医学会統計調査委員会データの再解析によると、PTH の上限については従来の解析値より高い値にまで許容しうることが明らかになった。この傾向を支持する臨床研究はほかにも多い<sup>28,29,78)</sup>。これらの結果を尊重すれば、標準域の上限は前版ガイドラインで規定された値よりも引き上げるべきである。それは同時に「JSDT ガイドラインの PTH 目標管理域は狭い」という従来からの批判への対応にもなる。

ただし、上記の臨床研究はすべて比較的短期の予後を対象とした解析結果であり、これをそのまま当てはめることが長期予後の改善を目指す上でも妥当であるのかどうかは未検証である。本邦では透析患者の長期管理を視野に入れ「副甲状腺機能が亢進しないように管理する」という診療方針が重視されてきたが、先述の臨床研究結果はその妥当性を否定するものではないのである。ここで標準管理域の上限値を大きく引き上げることは「副甲状腺機能はもっと亢進してもよい」という意図しないメッセージをガイドラインに付与してしまう危険がある。さらに高 PTH 血症は P、Ca のコントロールを困難にするとされ<sup>79)</sup>、間接的にガイドラインに基づく診療の達成を困難にさせうる。

さらに PTH は通常の測定頻度が 3 か月に 1 回であるので、持続的上昇に対応するタイムラグも考慮して、上限を 240 pg/mL に設定した。

以上を勘案し、本ガイドライン本文においては、現場に定着した前版ガイドラインの示した方向性を維持しつつ、副甲状腺機能の標準域をやや高めの方向に拡大するという方針で、標準管理域を intact PTH 60~240 pg/mL と規定した。

KDIGO は PTH の管理標準域として健常者における intact PTH の正常上限の 2 倍から 9 倍の範囲内にあることが好ましいと提言した<sup>6)</sup>。地域ガイドラインの PTH 標準管理域はその提言の枠内に収められていることが好ましいとされるが、しかし本ガイドラインの PTH 標準管理域下限はその提言範囲下限を下回っ

ている。KDIGO も生命予後を目的とした標準管理域の策定を謳ってはいるが、その下限値に関しては具体的に支持する研究が乏しく、結果的に従来の認識を追認している。一方、KDIGO ガイドラインが提唱された後には標準管理域下限をその提言値よりも低めに設定することを支持する研究結果が相次いでおり<sup>29,78)</sup>、これらを考慮して本ガイドラインはあえて KDIGO の提言よりも下方に逸脱する範囲を選択した。

今日、臨床現場では、PTH の測定法として従来の intact PTH システムに加えて 1-84PTH を比較的特異的に検知する whole PTH システムも広く使用できるようになった<sup>80,81)</sup>。ただし、今日の臨床現場には intact PTH による診療経験が蓄積されており、また国際的にも診療ガイドラインはなお intact PTH で表記することが一般的である。したがって、本ガイドラインでも本文中における標準管理域は intact PTH で記載した。なお、この二つのシステムによる測定値は条件の揃った集団で観察するとほぼ良好な一次相関関係を示す<sup>82)</sup>。このため前版ガイドラインでは intact PTH = whole PTH × 1.7 の換算式を示し、これを用いることによって whole PTH を用いてもガイドラインに基づく診療が行えるよう配慮した。しかし、この二者は集団では確かに良好な一次相関を示すものの、個人レベルの whole PTH/intact PTH 比には大きなばらつきがあり<sup>83,84)</sup>、さらに治療による変動も報告されている<sup>85)</sup>。このため、本ガイドラインにおいては、上記の換算式を撤廃し、標準管理域に規定された intact PTH の実数値をおよそ 1.7 で割ることで得られた whole PTH の目標範囲を新たに実数で補足中に併記した。患者の副甲状腺機能をこれらのどちらのシステムで評価することが好ましいか、今後検証を加える必要がある。

今日、副甲状腺機能抑制目的に用いる内科的治療手段とは、1) P/Ca 代謝管理、2) 活性型ビタミン D 製剤、3) シナカルセト塩酸塩である。P や Ca 代謝は PTH よりも生命予後への寄与が大きいとする意見が優勢である<sup>17,75)</sup>。ただし、良好な副甲状腺機能管理が P、Ca 代謝管理を容易にすることも臨床現場ではよく認識されている印象であり、これを支持する臨床研究も報告されている<sup>79)</sup>。したがって実際の運用にあたっては時に柔軟な解釈が求められる。副甲状腺機能抑制目的に使用する場合、活性型ビタミン D 製剤とシナカルセト塩酸塩のどちらを優先的に使用すべきかについては定まった見解がない。活性型ビタミン D 製剤には副甲状腺機能抑制以外にも多様な生物学的作用が報告されており<sup>38,39,86)</sup>、この利点に注目して、副甲状腺

機能抑制の必要がない症例に対しても積極的な適応があるとする意見がある。一方、シナカルセト塩酸塩には高 Ca 血症や高 P 血症を併発した副甲状腺機能亢進症患者にも使用しやすいという利点がある。

シナカルセト塩酸塩は生物学的半減期の短い薬物であり、これを服用している患者の PTH 濃度には無視できない日内変動が生じる<sup>13)</sup>。このため、本ガイドラインでは、シナカルセト塩酸塩治療中の副甲状腺機能

評価を標準化するため、服用後 8 時間以上経過して薬物の血中濃度が十分に低下した後の PTH 濃度を評価対象とすることと規定した。ただし、これはこの時点での PTH 測定値が対象患者の副甲状腺機能を最も忠実に反映する値であると規定したものではない。シナカルセト塩酸塩治療中の患者の副甲状腺機能を厳密に評価する方法は確立されておらず、今後の検討が必要である。



## 第 4 章 副甲状腺インターベンションの適応と方法

### ステートメント

- I. 内科的治療に抵抗する高度の二次性副甲状腺機能亢進症<sup>\*1</sup>に対しては、PTx を推奨する (1B)。
- II. 腫大副甲状腺が 1 腺のみで穿刺可能な部位に存在する場合、PEIT を考慮することは妥当である (グレードなし)。

### 補足

\*1 高度の二次性副甲状腺機能亢進症とは、intact PTH 500 pg/mL、あるいは whole PTH 300 pg/mL を超える場合とする。ただしこれ以下の値であっても、管理目標値を上回る高 P 血症あるいは高 Ca 血症が是正困難な場合、PTx の適応を検討することは妥当である。

### 解 説

高度の二次性副甲状腺機能亢進症は、骨関節痛や筋力低下、掻痒感などの自覚症状の原因となるだけでなく、血管石灰化を介して生命予後にも深刻な影響を及ぼしうる<sup>17,24,25,28,32</sup>。このため PTx の適応は、二次性副甲状腺機能亢進症に伴う諸症状とともに、生命予後への影響を考慮すべきである。高度の二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTx の実施は、PTH 値を劇的に低下させ、血清 P、Ca 値の管理を改善するとともに、自覚症状<sup>87-90</sup>、高回転型骨病変の組織所見<sup>91,92</sup>を改善し、骨密度を上昇させる<sup>93-95</sup>。さらに観察研究では、PTx の実施が透析患者の骨折リスクの低減<sup>96</sup>、生命予後の改善<sup>97-100</sup>につながる可能性が示されている。今後さらなる検証は必要であるが、以上の報告からは、内科的治療に抵抗する高度の二次性副甲状腺機能亢進症に対して、PTx の実施が推奨される。

二次性副甲状腺機能亢進症を有する透析患者では、長期に PTH 過分泌が続くと、副甲状腺はびまん性過形成から結節性過形成へと進行する。結節性過形成の存在は副甲状腺のサイズによって推定され、推定体積 500 mm<sup>3</sup>以上または長径 1 cm 以上の腫大腺では結節性過形成の可能性が高い<sup>101</sup>。結節性過形成は増殖能が高く<sup>102-104</sup>、vitamin D receptor (VDR)<sup>105</sup>、calcium-sensing receptor (CaSR)<sup>106,107</sup>の発現が低下しており、上記の大きさ以上の腫大腺を有する症例では活性型ビタミン D 製剤を中心とする内科的治療に抵抗性を示す<sup>108-111</sup>。このため、結節性過形成、あるいはこれを示唆する腫大腺の存在は PTx 適応を考慮する上で重要な要因と考えられる。

以上の理論に基づき、前版ガイドライン<sup>3</sup>では、上記の大きさ以上の腫大腺の存在が示唆される intact PTH 500 pg/mL 以上が PTx の適応基準とされた。しかし、この適応基準は KDIGO ガイドラインで推奨される PTH の管理目標 (intact PTH 130~600 pg/mL に相当)<sup>6</sup>の範囲内であり、国際的には比較的早い段階での PTx 実施となる。このように早期での PTx 実施が患者予後に及ぼす影響は明らかでないが、観察研究では intact PTH 400~600 pg/mL 以上で死亡リスクが有意に上昇することが報告されている<sup>17,24,25,28,32</sup>。またわが国の横断的検討では、intact PTH 500 pg/mL 以上で血清 P、Ca 値の管理が困難となる一方、PTx によりその管理が改善する可能性も示されている<sup>79</sup>。さらにわが国の透析患者は諸外国よりも生命予後が良好であり<sup>112</sup>、この段階で保存的治療を継続した場合、長期的に二次性副甲状腺機能亢進症が進展する可能性が考えられる。以上を根拠に、本ガイドラインでは前版ガイドラインの PTx 適応基準 intact PTH > 500 pg/mL を踏襲した。また whole PTH アッセイを用いる場合は、両アッセイの相関関係<sup>113,114</sup>に基づき、この値が 300 pg/mL を超える場合とした。ただし、これら以下の PTH 値であっても、高 P 血症、高 Ca 血症が持続する場合は、PTx の適応を考慮することは妥当と考えられる。

上述の PTx 適応基準に加え、(1) 自覚症状、(2) 骨回転の亢進 (ALP 上昇など)、(3) X 線画像検査での骨変化 (頭蓋骨の salt and pepper 像、椎体の rugger jersey 像、中手骨の骨膜下吸収像など)、(4) 進行性の異所性石灰化 (血管、心臓の弁、腫瘤状石灰化) を認める場合は、より積極的に PTx 適応を考える根拠と

なる。PTx 後には血管石灰化の進行が緩徐となること<sup>115)</sup>や軟部組織の石灰化が消褪すること<sup>116,117)</sup>が報告されており、さらに貧血<sup>118,119)</sup>、高血圧<sup>118,120)</sup>、心機能<sup>121~123)</sup>の改善が得られることも報告されている。また calciphylaxis を有する症例では、PTx 後にこれが改善することも報告されている<sup>124~126)</sup>。

前版ガイドライン発表後、大きく変化したことの一つとして、わが国でもシナカルセト塩酸塩が使用可能となったことがあげられる<sup>35)</sup>。シナカルセト塩酸塩は、活性型ビタミン D 治療に抵抗性を示す症例や腫大腺を有する症例など、従来は PTx の適応とされた症例でも一定の効果を示すことが報告されている<sup>127,128)</sup>。実際、海外の臨床試験ではシナカルセト治療により PTx 実施が有意に減少したことも報告されている<sup>51)</sup>。このため両者の適応は一部重複するが、現時点では両者の効果を比較したエビデンスはないため、治療選択は患者の希望や全身状態に応じて、症例ごとに検討することが望ましい。シナカルセト塩酸塩による治療に抵抗性がみられる場合や、副作用等で効果が不十分となる場合は、PTx を考慮すべきである。

二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTx の術式に関しては、亜全摘出術、全摘出後前腕筋肉内自家移植術、自家移植をしない全摘出術がある。海外からの報告では、亜全摘出術と全摘出後前腕筋肉内自家移植術の手術成績に明らかな優劣はないことが示されている<sup>129,130)</sup>。しかし、PTx 後も長期に透析を受ける場合の多いわが国では、亜全摘出術では頸部における再発が危惧される。亜全摘出術後の再手術時には、癒着のためしばしば手術操作が困難となることから、わが国では初回手術時に全摘出術が行われることが多い。この際、全摘出術のみでは過度の低 PTH 血症となる可能性があり、これが長期的に及ぼす影響が明らかでないことから、現状では自家移植を追加するが多い。ただし、自家移植術の有無が患者予後に及ぼす影響は

十分には検討されておらず、その選択に関しては未だコンセンサスが得られていない。PTx の実施は、手技に精通した術者に委ねるべきである。

術後遷延性副甲状腺機能亢進症、再発性副甲状腺機能亢進症を防ぐためには、初回手術の時点で縦隔や胸腺内に存在する異所性副甲状腺を検索することが重要である<sup>131,132)</sup>。このため PTx 手術前には、頸部の超音波検査に加え、<sup>99m</sup>Tc-MIBI シンチグラフィ<sup>133~135)</sup>の実施が望ましい。必要に応じて CT や MRI の実施も考慮される。

PTx 後は、骨への Ca 取り込みが亢進する病態 (hungry bone syndrome)<sup>136)</sup> が出現するため、Ca 補充療法を要する。高度の hungry bone syndrome を呈する症例では、血清 Ca 値が著しく低下するため、中心静脈ラインによる Ca の静注補充が必要となる場合が多い。長期的には本ガイドラインに準じて血清 P、Ca 濃度の管理を行う。

腫大副甲状腺が穿刺可能な部位に存在する場合は、PEIT により二次性副甲状腺機能亢進症の管理が期待できる<sup>137~139)</sup>。特に治療抵抗性の二次性副甲状腺機能亢進症を有するが PTx の適応には至らない症例 (intact PTH 400~500 pg/mL) や PTx 実施が不可能な症例では、PEIT が有効な治療手段となり得る。ただし、腫大腺が 2 腺以上存在する症例では、PEIT による長期管理が困難であるため<sup>140)</sup>、PEIT の適応は原則として腫大腺が 1 腺のみの場合とする。PEIT 後には、残存腺に対して静注活性型ビタミン D 製剤を中心とする内科的治療を行うことが重要である。PEIT の適応、手技については副甲状腺インターベンション研究会のガイドライン<sup>141)</sup>に準ずる。PEIT 後の PTx では、周囲との癒着により反回神経の同定が困難となり、損傷の危険が高くなることに留意する<sup>142)</sup>。PTx と同様、PEIT の実施も手技に精通した術者が行うべきである。

## 第 5 章 骨代謝の評価と管理

### ステートメント

- 1) PTH は第 3 章に定める管理目標値内に維持する<sup>\*1\*2</sup> (2・グレードなし)。
- 2) ALP など骨代謝マーカーの測定値は施設標準値内に維持する<sup>\*3</sup> (2・グレードなし)。
- 3) 骨痛, 繰り返す病的骨折, 骨折治療の遷延など, 治療介入を要する骨症状を有し, その原因をほかの手段によって解明することが困難な場合には骨生検の適用を考慮する (2・グレードなし)。

### 補足

- \*1 PTH 値は骨代謝マーカーとしても機能する。
- \*2 重度の副甲状腺機能亢進症は骨折頻度を増加させる危険がある。
- \*3 ALP 値は, 著しい肝胆道障害の合併がない条件で, 骨代謝マーカーとして機能する。

## 解 説

CKD 患者には多彩な全身性の骨代謝異常が合併する。このような骨代謝の異常は歴史的に腎性骨異栄養症 (Renal Osteodystrophy : ROD) と呼ばれていた。しかし, CKD-MBD の疾患概念が提唱されて以降, 腎性骨異栄養症 = ROD とは CKD 患者の骨組織の形態学的変化を示す病理学的概念であると定義されるようになり<sup>6)</sup>, 必ずしも CKD-MBD を構成する三因子の一つである「骨代謝の異常」とは同義に用いられなくなった。腎性骨異栄養症 = ROD は, 臨床現場にも広く浸透した用語であるが, 以上の背景を勘案し, その使用には注意を要する。

本ガイドラインの理念に基づけば, 骨代謝の評価や管理もまた生命予後の改善を念頭に設定されることが好ましい。しかしこのような視点の臨床データは圧倒的に少なく, 現時点ではその方針で管理計画を立てることは困難である。そこで, 本ガイドラインは, 骨代謝に関しては重要な臨床イベントである骨折の予防も念頭において評価・管理方針を策定した。なお, 一般集団と同様に, 骨折というイベント自体が生命予後に関連しうる要因であることは透析患者集団においても確認されている<sup>143,144)</sup>。したがって, 骨折を念頭においた標準域の設定は, このガイドラインの理念から大きく乖離するものではない。

透析患者の骨折頻度は健常者よりも著しく高いが<sup>145)</sup>, その原因は不明であり, 有効な対策も立てられていない。低骨量, 女性, 加齢, 糖尿病など一般人口に認められる骨折の危険因子は透析患者集団において

もやはり骨折リスクを増加させる要因である。これら既知の骨折危険因子と相乗的/相加的に作用して骨折頻度を押し上げているような因子が尿毒症病態に備わっている可能性もある。

透析患者の PTH 測定値はいわゆる骨代謝回転をよく反映し, この目的で用いられる他の生化学マーカーと同等以上の良好な相関を示す<sup>77,146)</sup>。なお, CKD 状態においては PTH の骨作用が鈍麻しており, 健常者にみられるのと類似の骨代謝回転を得るためには, 健常者の 2~3 倍程度の血中 PTH 濃度が必要であるとされる。しかし, これはあくまでも健常者と同様の骨代謝回転に維持される可能性が高いということであって, 骨代謝が健常者と同様になるという意味ではない。

実際に, PTH と骨折発生との関連は決して緊密ではない。それでも著しく重篤な副甲状腺機能亢進状態において骨折の危険が増加することは蓄積された臨床経験から導かれた共通認識であり, 多くの臨床研究がこの印象を支持している<sup>147,148)</sup>。本ガイドラインにおいても, 重篤な副甲状腺機能亢進状態では骨折の危険が増す可能性を補足 2 において警告した。なお本ガイドラインでは intact PTH > 500 pg/mL を副甲状腺インターベンション適応の目安の一つと見なしているが, 実際に骨折が増加する PTH レベルはこの値よりも大きい可能性がある。一方, 副甲状腺機能が抑制されていることが骨折リスクを増やすかどうかについては今のところ定まった見解がない<sup>148~150)</sup>。

前版ガイドラインにおいて, PTH の標準域は生命予後との関連から策定された。この範囲は, 健常人に近い骨代謝回転レベルを維持すると期待される PTH

の範囲より低い。したがって、この診療ガイドラインが定着した結果、未確認ではあるが、本邦ではいわゆる無形成骨症症例が増加した可能性は否定できない。この状況は本ガイドラインにおいても基本的に変わりはないと想定される。ただし、無形成骨症が有害であるかどうかは未だに証明されていない。

PTH 以外の骨代謝マーカーの測定値も、骨代謝といながら実際には主にいわゆる骨代謝回転の概況を反映している。本文で示した ALP のほかにも、BAP (bone alkaline phosphatase)<sup>151)</sup>、NTx (Cross-linked N-telopeptide of type I collagen)<sup>152)</sup>、TRACP (tartrate-resistant acid phosphatase)-5b<sup>153)</sup> などが CKD 患者の骨代謝回転を推定しうるマーカーであると報告されている<sup>154)</sup>。骨代謝回転は骨強度に影響を及ぼしうる因子の一つであり、これを施設標準値内に管理することは骨質の維持に寄与しうる。しかしその骨強度維持へ及ぼす影響の大きさは限定されており、単独で骨折の危険を予知できるかどうかは検証されていない。一方、一部の骨代謝関連液性因子は心血管障害や生命予後との関連が指摘されており<sup>155,156)</sup>、特に ALP と生命予後との間の関連の強さは注目に値する<sup>157,158)</sup>。

CKD 患者では一般に骨量がやや低下している。しかし、骨量測定値と骨折リスクとの関係は必ずしも緊密ではない<sup>159)</sup>。ただし、この結果は透析患者における

骨量測定の意義を完全に否定するものではない。

KDIGO は、CKD 患者を対象として骨代謝回転、骨石灰化速度、単位海綿骨量を三つの評価軸とする新たな腎性骨異栄養症 = ROD の組織分類 (Turnover Mineralization Volume = TMV 分類) を提唱した<sup>160)</sup>。しかし、その具体的な運用方法は確立されておらず、有用性も未検証である。したがって本ガイドラインは TMV 分類の導入をただちには推奨しない。一方、線維性骨炎、骨軟化症、無形成骨症などの従来分類に基づく診断名は未だに広く慣習的に使用されている。これらはいくまでも形態学的概念に基づく診断名であり、非侵襲的方法によって診断することは困難である。したがって、骨生検診断による裏付けのない症例にこれらの診断名を用いることは不適切である。骨生検は CKD 患者の骨病変を腎性骨異栄養症 = ROD の組織学的分類に基づいて正しく診断しうる唯一の方法である。しかしながら、これを診断上の「ゴールドスタンダード」に位置付けるためには少なくとも臨床的概念である「CKD-MBD の骨症状」が形態的概念である「腎性骨異栄養症 = ROD」に対応するという前提が必要であり、その正否は検証されていない。今日において骨生検は、研究目的や稀な疾患を診断する際にはなお魅力的な方法であるが、日常診療における適応は限られる。

## 第 6 章 透析アミロイドーシス関連骨症の診断と治療

### ステートメント

- 1) 透析アミロイドーシスに伴う骨合併症は画像的手法によって診断することを推奨する\*<sup>1</sup> (1B).
- 2) 透析アミロイドーシスに伴う骨合併症の発症・進展を遅延させるためには、血液浄化療法の工夫をすることが望ましい\*<sup>2</sup> (2C).

### 補足

- \*1 脊椎/脊髄病変の診断には MRI の使用が有用である.
- \*2  $\beta_2$ ミクログロブリン吸着筒を用いた直接血液吸着の併用は自覚症状を軽減させる.

## 解 説

透析アミロイドーシス、または  $A\beta_2M$  amyloidosis は、CKD 患者に認められる特異なアミロイドーシスである<sup>161</sup>。文献上は保存期にも発症しうるとされているが、実際には 10 年以上の長期にわたって血液浄化療法を受けている患者に特有な合併症と考えるとほぼ差し支えない。この病態は全身性アミロイドーシスの一型に分類されているが、中でも大関節や骨などの運動器に好んで沈着し、頻繁に症状をひき起こすことが大きな特徴である。

沈着部位によって手根幹症候群、肩関節周囲炎、あるいは破壊性脊椎骨関節症などを呈する。

$A\beta_2M$  アミロイド沈着部周囲には高頻度に無菌性炎症が惹起される。このため関節痛や関節拘縮が誘発されるが、このようなアミロイドーシス罹患関節周囲にはしばしば骨嚢胞などの特異な炎症性溶骨性変化も観察される<sup>162</sup>。これらは荷重のかかる大関節を構成する骨に好発し、ピンポイントの力学的弱点となる。また、関節拘縮のために転倒する危険も高い。以上の理由から、透析アミロイドーシス患者では骨折のリスクが増すと考えられている<sup>163,164</sup>。このように、透析アミロイドーシスとこれに引き続く骨関節症は、CKD 患者の運動器障害をひき起こす危険を持つという点において CKD-MBD と臨床的な対応の必要性を共有する。しかし透析アミロイドーシス関連骨症自身を CKD-MBD の部分症状に分類すべきかどうかについては、今のところ識者の間にも意見の一致をみていない。

透析アミロイドーシスに伴う溶骨性変化は、一般に画像的手法によって診断される。特に重篤な結果を招

きやすい脊椎の病変に対しては、診療方針を決定するために MRI を使用することが推奨されている<sup>165</sup>。脊椎病変が確認されない症例であっても MRI で脊髄病変が発見されることがあり、この場合は単純 X 線像では所見を指摘できない。脊椎/脊髄病変が手根管症候群の発症に先行することも稀ではない。重篤な症例を検知するための適切なスクリーニングスケジュールは確立されていない。ただし、透析アミロイドーシスに伴う骨合併症が透析歴 10 年未満の症例に発症することは稀であるため、透析歴を問わず全患者に一律なスクリーニングを行うことは非効率的である。一方、血液生化学的手法で透析アミロイドーシスや関連骨症の現状を評価したり進展を予測したりすることは困難である。骨・関節症状が透析アミロイドーシスに関連するものであるかどうかを厳密に確定診断するためには、組織学手技によって該当局所に  $A\beta_2M$  アミロイドの沈着を証明する必要がある。

透析液の清浄化、IV 型/V 型透析器の使用、血液濾過透析、 $\beta_2$ ミクログロブリン吸着筒の併用など、血液浄化療法の工夫は透析アミロイドーシスに伴う骨合併症の発症・進展を遅延させる可能性があるうえ、骨・関節痛や関節可動域の低下などの自覚症状を軽減させる<sup>166,167</sup>。溶骨性病変に効果があるとする報告もある<sup>168</sup>。

昨今は透析アミロイドーシス自体の頻度が減少しているという意見もしばしば聞かれるが、もしそれが事実であるとすれば、そこには血液浄化療法の改善が大きく寄与していると推測される。ただし、なぜ血液浄化療法を工夫すると透析アミロイドーシスや関連骨症の進展が抑制されたり症状が緩和されたりするのか、その病態生理学的メカニズムは全くわかっていない。

少量の副腎皮質ステロイド薬もまた透析アミロイドーシスや関連骨症の症状を緩和させるとされるが、その長期連用は骨破壊を促進させると危惧する意見もある。また、一般にこれらの治療はすべて中止後速やかに症状が再燃する。腎移植後には透析アミロイドーシスに伴う骨合併症の進展は停止するが、これが治癒するかどうかは不明である<sup>169)</sup>。

一般的な CKD-MBD がびまん性骨病変であることとは対照的に、透析アミロイドーシス関連骨症は非連

続的に多発する局所病変群である。したがって、重篤な病変はしばしば整形外科的な治療対象となる。すでに起こってしまった骨折部への治療的手術ばかりでなく、脊椎に溶骨性変化があって進展すれば重篤な脊髄障害をひき起こす危険があると予測された場合にも、可能ならば整形外科手術の適用を検討する。脊椎以外の大関節周囲に溶骨性変化があった場合の予防的外科手術の適応にはコンセンサスがない。

## 第 7 章 血管石灰化

### ステートメント

- I. 血管石灰化は透析患者において頻度が高く、生命予後に影響を与える重要な因子であるので、必要に応じてその評価を行うことが望ましい (2A).
- II. 大動脈や大腿動脈の石灰化を、胸部、腹部、骨盤部あるいは腰椎側面の単純 X 線にて確認することが望ましい\*<sup>1</sup> (2B).
- III. 必要に応じて腹部単純 CT による大動脈石灰沈着面積の評価や冠動脈 CT での冠動脈石灰化スコアの評価を行うことが望ましい\*<sup>2</sup> (2A).
- IV. 血管石灰化の進行予防においては、Ca・P 代謝の調節、特に P のコントロールが大切で、可能であれば Ca 非含有 P 吸着薬の使用が推奨される (1B).

### 補足

\*1 主に、粥状硬化性石灰化の検出に適している。

\*2 CT スキャンは、血管石灰化の検出および定量化に有用であり、予後予測の参考となる。

## 解 説

透析患者では、死因の 40%以上が心血管系合併症によるものであり、石灰化病変を有する患者の頻度は非透析患者に比して明らかに多い。このため血管石灰化を伴う動脈硬化が重要な病態として注目されている。血管石灰化は透析患者の生命予後に影響を与える重要な因子である。血管石灰化は、これまで細胞の変性に伴って生じる受動的な現象であると考えられてきたが、最近の研究により能動的なプロセスによって形成される病態であると考えられるようになってきた<sup>170)</sup>。

血管石灰化の予防と治療について論じるには、その病態を理解することが大切である<sup>171)</sup>。血管石灰化病変には、内膜の粥状動脈硬化巣の動脈硬化性石灰化(アテローム型内膜石灰化)と高齢者、糖尿病患者、慢性腎臓病(CKD)患者に認められる、メンケベルグ型中膜石灰化とに分けられる。前者の進展過程としては、従来の動脈硬化の機序のように、過剰な脂質とマクロファージの動脈硬化巣への侵入が関与していると考えられている。一方、後者では、血管平滑筋細胞が骨芽細胞に分化するという機序が推察されており、また石灰化抑制因子の発現低下が関与していると考えられている。この背景には、尿毒症という環境に加えて、高Ca血症と高P血症が石灰化促進因子として作用している。透析患者では、若年者であっても血管石灰化が進行しており、糖尿病の存在、Ca製剤の過剰摂取や

Ca・P積の上昇が関連することも報告されている<sup>54)</sup>。

表1に血管石灰化の危険因子を示す。CKDに伴う血管石灰化を含めた骨・ミネラル代謝異常は、CKD-MBDという新しい概念で統一することとなった<sup>2)</sup>。

血管石灰化の評価法として胸腹部の単純 X 線写真(図1:矢印)、CTスキャン(図2, 3:矢印)がある。前者は最も簡便であり、非侵襲的に行うことのできる検査であるが、これにより検知された石灰化の存在が心血管死亡の有意な予後予測因子であることが報告されている<sup>172,173)</sup>。また、CTスキャンは、血管石灰化の検出および定量化に有用である。Electron beam computed tomography (EBCT)は、時間分解能に優れ、心臓や大血管に特化した検査法である。一般的に冠動脈石灰化の評価にはAgatston法を用いて算出した冠動脈石灰化指数(coronary artery calcification score: CACS)が用いられる。このCACSが心血管事故と関係することが報告されている<sup>174)</sup>。最近では、汎用性に優れた multi-detector computed tomography

表 1 透析患者における血管石灰化の危険因子

- |                     |
|---------------------|
| I. 年齢               |
| II. 透析期間            |
| III. 糖尿病            |
| IV. 重度の高血圧          |
| V. 高P血症             |
| VI. Ca・P積           |
| VII. Caを含むP吸着薬の過剰摂取 |



図 1



図 2

(MDCT) による検出感度が向上し、空間分解能が改善して心臓の拍動や呼吸によるブレを軽減できるようになり、冠動脈 CT の中心となっている。わが国のデータは前者の普及が少ないため、後者によるものがほとんどである。腹部単純 CT では、総腸骨動脈分岐部から上方に 1 cm 間隔の 10 スライスを用い、大動脈石灰沈着の面積を、大動脈石灰化指数 (aortic calcifi-

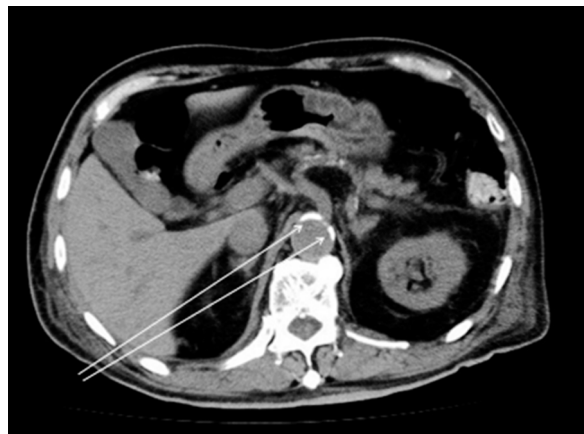


図 3

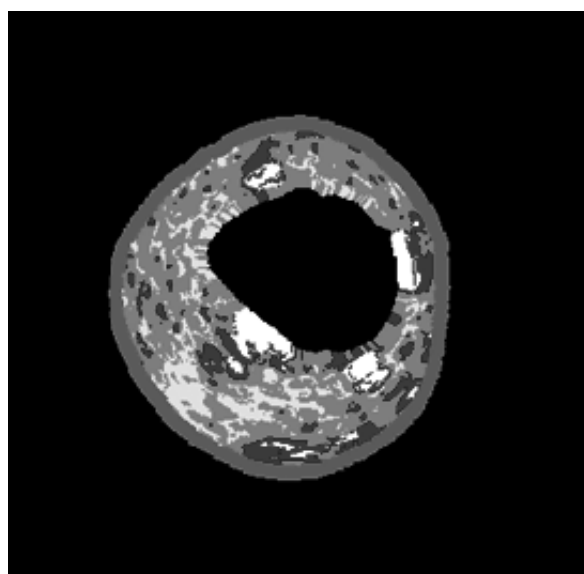


図 4

cation index : ACI) で表して評価することが一般的となっている<sup>175)</sup>。冠動脈や大動脈の石灰化の評価だけでなく、プラークの CT 値を調べることでプラークの性状診断も行うことができる可能性がある。最近では血管内超音波 (intravascular ultrasound : IVUS) による冠動脈のプラーク性状の評価も報告されている<sup>176)</sup> (図 4)。また、pulse wave velocity (PWV) も血管石灰化の程度に相関するといわれており、心血管事故の予測因子になることが報告されている<sup>177,178)</sup>。これらの評価は、患者の予後を予測し、治療を見直す助けとなるのではないかと考えられる。

血管石灰化の予防および治療においては、Ca・P 代謝の管理が最も重要である (Ca, P の管理については他項を参照)。

血清 P 値のコントロールに関しては、食事からの P 摂取制限 (1 日摂取量 700 mg 以下) と十分な透析によ



る P 除去が基本である。しかし、透析による P 除去量は限られており、多くの透析患者で P 吸着薬が必要となる。P 吸着薬として Ca 製剤が多用されているが、これにより、高 Ca 血症をきたす場合があるので注意すべきである。Ca を含まない P 吸着薬として、現在わが国では、塩酸セベラマー、炭酸ランタンが使用可能である。塩酸セベラマーに関しては、冠動脈、大動脈の石灰化の進行を抑制したという報告がある<sup>55,58,179,180</sup>。この機序としては、LDL (low density lipoprotein) コレステロールを低下させ、HDL (high density lipoprotein) コレステロールを上昇させることや終末糖化産物 (Advanced Glycation End products : AGE) を低下させることの関与が推測されている。ランタンに関してもラットを用いた実験で血管石灰化を抑制するという報告が出されており<sup>181</sup>、また、大動脈の石灰化進行を抑制したという臨床のデータも報告されている<sup>182</sup>。

透析患者では、Ca 製剤の高用量の使用や活性型ビタミン D 製剤の併用により、高 Ca 血症を呈しやすくなる。高 Ca 血症や Ca 負荷が過剰とならないようにするために、食事での Ca 摂取制限、適切な量の Ca 製剤、活性型ビタミン D 製剤の使用および低 Ca 透析液使用を考慮する必要があると考えられる。また、二次性副甲状腺機能亢進症の内科的治療目的で活性型ビタミン D 製剤が用いられることが多いが、この活性型ビタミン D 製剤の血管石灰化に対する直接作用としては、多くの実験データでは促進することが示されているが、臨床データではこのような報告には乏しく、むしろ影響しないという報告がある<sup>183</sup>。いずれにせよ、血管石灰化の観点からいうと Ca、P を目標範囲にコントロールすることを前提に投与量を考えるべきである。

血清 intact-PTH 値に関して、本ガイドラインでは 60~240 pg/mL を目標とすることとして推奨している。本ガイドラインは生命予後を第一に考えて作られているため、PTH のレベルよりも P、Ca 値の調整を優先している。しかしながら、PTH の上昇と予後の関係も考えられており、血管石灰化に関しても PTH

レベルが上昇するほど、冠動脈の石灰化が進行していることが報告されている<sup>184</sup>。したがって、高 P 血症を是正し、それでも高値を呈する場合は、活性型ビタミン D 製剤、シナカルセト塩酸塩を使用して PTH のコントロールを図っていくことが重要である。シナカルセト塩酸塩も石灰化抑制効果があるのではないかと考えられており<sup>185</sup>、また、活性型ビタミン D 製剤による治療を受けている患者では、シナカルセト塩酸塩の投与されている方が心血管死亡および全死亡率が低かったという報告も出されている<sup>52</sup>。内科的治療に抵抗性で、副甲状腺の腫大を伴う症例に対しては、PEIT や PTx が適応となる。PTx によって冠動脈石灰化の改善あるいは進行が抑制されたという報告がある<sup>115</sup>。

血管石灰化に影響をきたすその他の因子として、脂質、糖代謝異常が考えられている。血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドラインでは、虚血性心疾患の一次予防では、LDL コレステロール 120 mg/dL 未満、non-HDL コレステロール 150 mg/dL 未満をあげている<sup>186</sup>。高脂血症治療薬である HMG-CoA reductase (hydroxymethylglutaryl-CoA reductase) 阻害薬 (スタチン) には、脂質低下作用以外の抗動脈硬化作用が注目されている。非透析患者では、スタチンによる治療は石灰化を抑制しないという報告もあるが<sup>187</sup>、スタチンによる血清 LDL コレステロール値の低下に伴って、冠動脈石灰化を抑制したという報告が存在する<sup>188,189</sup>。また、糖尿病患者では大動脈や冠動脈石灰化の頻度および程度が有意に増加していることが示されている<sup>190,191</sup>。したがって、これら代謝異常の適切なコントロールは重要である。また、ワルファリン、ビタミン K などの内服が石灰化に影響を及ぼすという可能性が考えられており、この機序として、ワルファリンが石灰化抑制因子の一つであるマトリックス Gla 蛋白 (Matrix Gla protein : MGP) の作用を阻害し、ビタミン K がその作用を促進させることが考えられている<sup>192,193</sup>。よってこれらの投与量の調節は血管石灰化抑制に寄与する可能性があると考えられる。

## 第 8 章 腹膜透析患者における CKD-MBD

### ステートメント

- I. 腹膜透析 (peritoneal dialysis : PD) 療法は連続的な浄化法であるため、治療タイミングにかかわらず血中 Ca, P, PTH 値は比較的一定の値を示す。この点は、1 回の治療によりこれらの血中濃度が変化する血液透析 (hemodialysis : HD) との大きな違いである (グレードなし)。
- II. PD 患者の P, Ca, PTH の目標値は HD 患者に準ずる。ただし HD 患者では透析前値を基準値としているため、PD 例においては、これらの値が HD 例における正常上限でも増悪傾向にあれば、是正を開始することが妥当である (グレードなし)。
- III. 適正な P 値を維持するために、食事 P 制限, P 排泄のための残存腎機能の保持, 適宜な P 吸着薬の処方が推奨される (1B)。
- IV. 2.5 mEq/L Ca 濃度透析液の使用により高 Ca 血症発現の頻度は抑制され、低回転骨が是正される。その一方で、二次性副甲状腺機能亢進症が進行する可能性も指摘されている。同液の処方に際しては、この点に留意することが推奨される (1C)。

### 補足

- \*1 PD においても塩酸セベラマー、炭酸ランタン、シナカルセトの HD 例と同様の有効性が確認されている。
- \*2 PD 透析液は経腹膜的な Ca 出納の観点から大きく 2 種類に分類される。生体に対して経腹膜的に Ca が負荷される 3.5 mEq/L Ca 濃度液と、逆に Ca が除去される 2.5 mEq/L Ca 濃度液である。
- \*3 導入期では血清 Ca 値の低下をきたさないように注意する。特に残存機能が保持されている例では、2.5 mEq/L Ca 濃度液の使用にて血清 Ca 値がより低下し二次性副甲状腺機能亢進症が増悪する危険があるため、3.5 mEq/L Ca 濃度液の積極的な使用を考慮する。なお、4.0 mEq/L Ca 濃度液の使用は一般的には推奨されない。

## 解 説

Ca, P 異常は PD 患者の生命予後に対する独立危険因子である。血清 P 5.5 mg/dL 以上、血清 Ca・P 積 55 以上で有意に心血管関連死亡の危険が増すことがオランダの前向き調査で報告されている<sup>194)</sup>。HD と比較して、血液浄化面での PD の特徴は連続的に行う緩徐な透析という点にある。このため PD 患者では血中 Ca, P, PTH 値は曜日、時間にかかわらず比較的一定の値を示す。血清 Ca, P 値の変動の大きい HD 患者は、条件の悪い週始めの透析前値を基準値にしているが、PD 患者では採血時に増悪傾向が認められれば常時その状態にあると考えられる。したがって、PD 例においては、基準外の値が確認されれば、その時点で介入対象と認識し、Ca, P, PTH の経時変化を見極めつつ、迅速かつ適切に対応する必要がある。事実、上述のオランダの報告<sup>194)</sup>でも、高 P による心血管病による死亡リスクは、HD では 1.5 倍に対して PD では

2.4 倍であり、PD 例での厳密なミネラル管理の重要性が示唆されている。

PD では経腹膜的な P 除去量は一日あたり 200 から 300 mg 程度であり、本治療法のみで血清 P 値を適正に維持することは困難である。このため、食事中 P 制限, P 排泄のための残存腎機能の保持, 適宜な P 吸着薬の処方が必要である<sup>195-198)</sup>。PD は生体膜を利用した透析であること、溶質除去に関しては残存腎機能に依存していることから、PD の継続に伴い、腹膜機能の低下や残存腎機能の廃絶のために確保される透析量が経時的に低下する傾向がある。このため、P 管理の増悪が認められた時には、適切な透析量が確保されているか確認する必要がある。腹膜透析量は週あたりの尿素 Kt/V (weekly Kt/V) で評価し、適正透析量として残存腎機能と併せて最低 1.7 を維持し、Kt/V 1.8 以上であれば良好であると判断できる<sup>199-202)</sup>。一方、Ca-P 吸着薬による生体への過剰な Ca 負荷は、血管石灰化やカルシフィラキシスの原因となる可能性が指摘

されており<sup>203)</sup>、高 Ca 血症状態の発生に注意する。また、通過障害が懸念される患者で、消化器症状を伴いやすい塩酸セベラマー、炭酸ランタン、シナカルセト塩酸塩の使用には十分な注意が必要である。塩酸セベラマーで 18%、炭酸ランタンで 16% の例で何らかの腹部症状の発現が認められたと報告されている<sup>196,198)</sup>。PD 患者で認められる腹膜石灰化所見は、血管石灰化やミネラル代謝異常例も含まれるが<sup>204)</sup>、多くの場合は、これらとは必ずしも関連せずに高度の腹膜組織障害を反映している<sup>205~208)</sup>。

PTH 低値による低回転骨が PD 患者の特徴とされてきた。これは、主に使用する透析液 Ca 濃度、活性型ビタミン D 製剤の使用によってもたらされた結果であり現在では PD 患者に特有の骨病変が存在するとは考えられていない。腹膜透析液は、当初 3.5 mEq/L の正 Ca 透析液のみであった。1990 年代になり Ca 出納をマイナスとした低 Ca 濃度透析液 (2.5 mEq/L) が登場した。これは、血清 Ca 濃度の上昇を回避しつつ、炭酸 Ca および活性型ビタミン D 製剤を十分に使用することを可能とする目的で作られたものである。現在、PD 導入初期段階から 2.5 mEq/L Ca 濃度透析液の使用も行われている。これにより、3.5 mEq/L

Ca 濃度透析液の使用例と較べて高 Ca 血症の頻度は抑制され低回転骨が是正されたが、その一方、PTH 上昇による高回転骨状態も増加しつつある<sup>209,210)</sup>。国内で行われた横断的観察研究で、3.5 mEq/L、2.5 mEq/L Ca 濃度透析液を使用している患者群を治療期間別に比較して、炭酸 Ca、活性型ビタミン D 製剤使用率は後者が高率であったこと、そして、血清 Ca、P 濃度には両者間に違いが認められなかったにもかかわらず後者で PTH 濃度が高値傾向であったことが確認されている<sup>211)</sup>。これらの結果は、PD 導入早期からの Ca、PTH 管理の重要性と、治療の優先順位としては、薬物療法より透析液 Ca 濃度の調整が先行されるべきことを示している。このような背景から、特に、導入期は低 Ca 状態を避けるために 3.5 mEq/L Ca 濃度透析液の積極的な使用を考慮する。セントラルタイプの HD とは違い、PD では患者個々の状態に応じた透析液 Ca 濃度処方を実施できる。テーラーメイド治療が容易である PD の特性を生かしてミネラル管理を行う必要がある。維持期の二次性副甲状腺機能亢進症に対して、シナカルセトの有効性は PD 例でも確認されている<sup>212)</sup>。

## 第 9 章 保存期 CKD-MBD

### ステートメント

#### I. 測定すべき項目とその頻度

- 1) 血清 P, Ca, PTH, ALP 値の測定は, CKD 3 から開始することを推奨する (1C).
- 2) 血清 P, Ca, ALP 値の測定は, CKD 3 では 6~12 か月ごと, CKD 4 では 3~6 か月ごと, CKD 5 では 1~3 か月ごとに行うのが妥当である\*<sup>1</sup> (グレードなし).
- 3) PTH 値は CKD 3 でベースライン値を測定し, 以降, CKD 4 では 6~12 か月ごと, CKD 5 では 3~6 か月ごとに行うのが妥当である\*<sup>1</sup> (グレードなし).
- 4) 骨密度検査の実施は, CKD 1~2 の患者, および生化学異常を有さない CKD 3 の患者では, 一般人口と同様にその適応を考慮することが望ましい\*<sup>2</sup> (2B).
- 5) 骨代謝マーカーの測定は, CKD 1~2 の患者, および生化学異常を有さない CKD 3 の患者では, 一般人口と同様にその適応を考慮することが望ましい\*<sup>2\*3</sup> (2C).
- 6) 保存期 CKD 患者における骨生検の適応は, 透析患者での適応に準ずる (グレードなし).

#### II. 各測定項目の管理目標と治療法

##### 1. 血清 P, Ca 値の管理

- 1) 血清 P, Ca 値は, 各施設の基準値内に維持することが望ましい (2C).
- 2) 血清 P 値の管理は, 食事の P 制限や P 吸着薬\*<sup>4</sup>による治療によって行うのが妥当である (グレードなし).
- 3) 血清 Ca 値の管理は, Ca 含有 P 吸着薬や経口活性型ビタミン D 製剤\*<sup>5</sup>の投与, およびその投与量の調節によって行うのが妥当である (グレードなし).

##### 2. PTH 値の管理

- 1) PTH 値が基準値上限を超える場合, この是正を考慮することは妥当である (グレードなし).
- 2) PTH 値の管理は, 食事での P 制限, P 吸着薬の投与, または経口活性型ビタミン D 製剤の投与によって行うのが妥当である (グレードなし).
- 3) PTH 値の管理の結果, 血清 P, Ca 値の異常および腎機能の悪化をきたさないようにすることを推奨する\*<sup>6</sup> (1C).

3. 脆弱性骨折予防のための薬物開始基準\*<sup>2</sup>を満たす場合, CKD 1~2 の患者では, 一般人口と同様の骨粗鬆症治療を推奨する (1A). 生化学異常を有さない CKD 3 の患者でも, 一般人口と同様の治療方針が望ましい\*<sup>7</sup> (2B).

### 補足

- \*1 異常値を認める場合や治療を変更した場合, CKD が急速に進行する場合等では, より頻回の測定を考慮する.
- \*2 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン (2011 年版)」に準ずる.
- \*3 骨型 ALP, TRACP-5b は腎機能の影響を受けにくい, CKD 患者の骨病変の予測能は高くなく, 骨折リスク評価に関するエビデンスも乏しい.
- \*4 本邦で保存期 CKD に使用可能な P 吸着薬は, 沈降炭酸 Ca のみである.
- \*5 本邦で保存期 CKD に使用可能な経口活性型ビタミン D 製剤は, アルファカルシドールとカルシトリオールのみである.
- \*6 沈降炭酸 Ca や経口活性型ビタミン D 製剤の投与量が過剰となり, 高 Ca 血症や腎機能悪化をひき起こさないよう注意が必要である. アルファカルシドール 0.5  $\mu\text{g}/\text{日}$ , カルシトリオール 0.25  $\mu\text{g}/\text{日}$ までは腎機能に対する悪影響は少ないと報告されている.
- \*7 生化学異常を伴う CKD 3 の患者, および CKD 4~5 の患者での骨量減少に対する治療法は確立していない.

**解 説**

保存期 CKD 患者において、骨・ミネラル代謝の変化は CKD 早期から出現することが知られている<sup>213-217</sup>。初期には PTH や近年同定された骨細胞由来の P 利尿因子 fibroblast growth factor 23 (FGF23)<sup>218,219</sup> などの P 利尿作用により血清 P 値は正常範囲内に保たれるが<sup>220-222</sup>、ステージがさらに進むと、P 蓄積が顕在化し高 P 血症が出現するとともに、腎臓での 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] 産生低下とこれらに起因する低 Ca 血症により、PTH 分泌はさらに亢進する<sup>223,224</sup>。このような病態は、保存期 CKD 患者の骨代謝異常の要因となるだけでなく<sup>146,154,225-232</sup>、CKD 進展<sup>233,234</sup> や心血管イベント<sup>157,235-238</sup>、死亡<sup>157,235-244</sup> にも関連することが示されており、その管理は非常に重要である。透析患者における CKD-MBD 治療と同様に、未だ介入試験によるエビデンスはないが、骨・ミネラル代謝異常の発症予防と是正、異所性石灰化などによる心血管系イベントの発症予防、死亡リスクの低減を目的に CKD-MBD の検査値を管理することは妥当と考えられる。

CKD-MBD の病態は CKD の進行、治療内容により経時的に変化するため、これを把握し、適切な管理を行うためには、定期的に検査を行うことが望ましい。一般に PTH 値の上昇は CKD 2~3 から、高 P 血症、低 Ca 血症は CKD 4 以降から出現することが示されており<sup>213-217</sup>、これらの検査値の測定は CKD 3 から開始することが推奨される。各検査項目の測定頻度に関しては、わが国においても KDIGO ガイドライン<sup>6</sup> と同様の測定頻度が妥当と考えられ、これを踏襲した。ただし、いずれの検査項目においても、異常値を認める場合や治療を変更した場合、CKD が急速に進行する場合等は、より頻回の測定を考慮すべきである。

上記の検査項目のほか、近年、ALP 値も CKD-MBD に関連する検査項目として関心が向けられている。血清 ALP 値は保存期 CKD 患者の骨病変の型と一定の相関を示し<sup>154,228,230-232</sup>、さらに骨折<sup>157</sup> や心血管イベント<sup>157,236,237</sup>、死亡<sup>157,236,237,243</sup> などのアウトカムにも関連することが報告されている。また ALP 値は活性型ビタミン D 製剤の投与によって低下することが示されており<sup>245-251</sup>、介入により一定の範囲に管理することも可能である。以上より、本ガイドラインでは ALP 値を定期的に行うべき検査項目の一つとした。ただし、ALP 値を指標に CKD-MBD を管理することの妥当性は十分には検証されていないため、現状では CKD-MBD 管理に補助的に利用することが妥当と考

えられる。ALP 値の測定頻度に関しては、わが国では一般生化学検査に含まれる場合が多く、また測定費用も比較的安価であることから、血清 P、Ca 値と同様とした。

高 P 血症は、二次性副甲状腺機能亢進症の要因となることが基礎実験により示されているが<sup>252-254</sup>、近年、保存期 CKD 患者を対象とする観察研究において、高 P 血症は血管石灰化<sup>255,256</sup>、動脈硬化<sup>257</sup>、CKD 進展<sup>233</sup>、さらに死亡リスク<sup>157,235,236,238-243</sup> にも関連することが示されている。実際、観察研究では何らかの P 吸着薬が処方された患者では、生命予後が良好であったことが報告されている<sup>258</sup>。また無作為比較試験では、P 吸着薬、特に Ca 非含有 P 吸着薬が投与された患者は、非投与群と比較し、血管石灰化の進展が緩徐であったことが示されている<sup>259</sup>。今後さらなる検証は必要であるが、これらのデータは血清 P 値を一定の範囲に管理する根拠となり得る。ただし、保存期 CKD 患者における血清 P 値の至適レベルは明らかでないため、その管理目標値は各施設の基準値内とした。

保存期 CKD における高 P 血症の治療手段は、食事療法と P 吸着薬が中心となる。P 摂取制限は蛋白制限にもつながることから、これによる腎保護効果も期待される。一方、栄養状態の不良な患者では、蛋白摂取を保ちつつ P を含む食品添加物を避けるなどの工夫が望ましい<sup>260,261</sup>。食事療法のみで高 P 血症の管理が不十分な場合は、P 吸着薬の処方を考慮する<sup>262</sup>。保存期 CKD で使用可能な P 吸着薬は、わが国では沈降炭酸 Ca のみである。透析導入前からの Ca 負荷が血管石灰化の増悪に及ぼす可能性は否定できないが、食事療法のみによる P 管理との比較では、炭酸 Ca 治療群で血管石灰化の進行が緩徐になる傾向が示されている<sup>259</sup>。さらに本研究では Ca 非含有 P 吸着薬である塩酸セベラマーが血管石灰化の進行を抑制し得たことが示されている。しかし本邦では、塩酸セベラマーの保存期 CKD での使用は保険適応外である。また海外では、炭酸ランタン<sup>263-265</sup> や炭酸セベラマー<sup>266</sup> の保存期 CKD 患者への使用が始まっているが、わが国ではこれらの薬剤を保存期 CKD に使用することは不可能である。

低 Ca 血症は、保存期 CKD においてステージの進行とともにその頻度は上昇するが<sup>213-217</sup>、これが骨折、心血管イベント、CKD 進行、死亡などの患者予後に及ぼす影響は示されていない<sup>157,233-244</sup>。しかし、低 Ca 血症は二次性副甲状腺機能亢進症の要因となるため<sup>267-269</sup>、少なくとも血清 Ca 濃度を各施設の基準値内に管理することは望ましいと考えられる。血清 Ca 値

の管理は、Ca 含有 P 吸着薬や活性型ビタミン D 製剤の投与、およびその投与量の調節によって行う。これらの薬剤を使用していないにもかかわらず、保存期 CKD 患者で高 Ca 血症を認める場合は、悪性腫瘍や原発性副甲状腺機能亢進症などの疾患を合併している可能性を考慮する必要がある。

二次性副甲状腺機能亢進症は、保存期 CKD の早期から出現することが知られている<sup>213-217</sup>。この原因は完全には明らかにされていないが、近年の研究により、CKD 早期から上昇する FGF23 の作用により腎臓での 1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生が低下した結果、PTH 分泌が亢進する可能性が示唆されている<sup>220-224</sup>。また CKD 患者では、25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] 濃度によって評価されるビタミン D 不足 (insufficiency)、欠乏 (deficiency) の頻度が高いことが知られており<sup>48,50,213,215,216,270</sup>、これが原因となって PTH 分泌が亢進する可能性も考えられている<sup>271,272</sup>。さらに CKD ステージが進展すると、腎萎縮や高 P 血症による 25-水酸化ビタミン D-1 $\alpha$ -水酸化酵素活性の低下により 1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生低下はより顕著となり、低 Ca 血症が顕在化するとともに PTH 分泌はさらに亢進すると考えられている<sup>267-269</sup>。

二次性副甲状腺機能亢進症は保存期 CKD においても高回転型骨病変の原因となるため<sup>146,154,225-232</sup>、骨代謝の観点からはこれを管理することは妥当と考えられる。上述の通り、保存期 CKD で PTH 分泌が亢進する背景には P 蓄積、ビタミン D 不足 (欠乏)、腎臓での 1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生低下、さらにこれらに起因する低 Ca 血症の存在が考えられ、PTH 高値を認める症例ではこれらを是正することは妥当と考えられる。このため PTH を低下させる手段として、少なくとも高 P 血症を認める症例では、食事での P 制限や P 吸着薬投与を行うことは妥当である。実際、保存期 CKD では P 管理を行うことにより、二次性副甲状腺機能亢進症の改善が得られることが報告されている<sup>263,266,273-275</sup>。一方、ビタミン D 不足 (欠乏) に関しては、わが国では現在、この診断に必要な 25(OH)D 測定の保険適応はなく、またこれを補充するための医療用医薬品も存在しないという問題がある。そこでわが国では、P 管理を十分に行っても PTH 高値を認める場合は、経口活性型ビタミン D 製剤であるアルファカルシドールやカルシトリオールを投与することは妥当と考えられる<sup>245-251,276-279</sup>。また今後検証を要するが、観察研究では活性型ビタミン D 製剤による治療が生命予後の改善に関連していたとする報告もあり<sup>42,280</sup>、少なくとも PTH 高値を認める症例では、活性型ビタミン D 製剤

を投与することは妥当と考えられる。

保存期 CKD における PTH 値の管理目標値に関しては、K/DOQI ガイドラインでは、エキスパートオピニオンに基づきステージに応じて段階的に値が設定されている<sup>5</sup>。一方 KDIGO ガイドラインでは、透析導入前のすべてのステージにおいて、各 PTH アッセイの基準範囲の上限値以上を治療対象とし、明確な管理目標値は設定されていない<sup>6</sup>。実際、保存期 CKD 患者では、PTH 値が生命予後に及ぼす影響は報告により一貫しておらず、また腎予後、骨折リスクとの関連も有意ではないことから<sup>157,233-244</sup>、その管理目標値を具体的に設定することの理論的根拠は乏しい。このため、本ガイドラインでは KDIGO ガイドラインと同様に明確な管理目標値は設定せず、各 PTH アッセイの基準値上限を超える場合はこの是正を考慮することとした。

PTH 値を管理する際には、血清 P、Ca 値の管理を優先し、血清 P、Ca 値の異常をきたさないようにすることが重要である。特に、活性型ビタミン D 製剤の過剰投与は尿中 Ca 排泄を増加させるとともに、高 Ca 血症、急性腎障害の原因となり得ることから、投与開始時や用量変更時はこれらの事象に注意を払うことが望ましい。海外からの報告では、保存期 CKD 患者では、アルファカルシドール 0.5  $\mu$ g/日、カルシトリオール 0.25  $\mu$ g/日までは腎機能に対する悪影響は少ないとされている<sup>245-251,276-279</sup>。CKD 患者において、尿中 Ca 排泄をどの範囲に維持するべきかについて明確な基準はないが、厚生労働省ホルモン受容機構異常調査研究班により作成された活性型ビタミン D による副甲状腺機能低下症の治療基準では、早朝空腹時の尿中 Ca/Cr 比を 0.3 以下に抑えることが勧められている<sup>281</sup>。

保存期 CKD の段階で、二次性副甲状腺機能亢進症が進展し、重度の副甲状腺過形成に至ることは極めて稀である。このため、保存期 CKD の二次性副甲状腺機能亢進症に対する副甲状腺インターベンションに関するエビデンスは乏しい。また透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療に使用されるファレカルシトリオールや静注マキサカルシトール、静注カルシトリオールは、保存期 CKD では保険適応外である。

骨密度検査は、一般人口では骨折リスクや骨粗鬆症に対する治療効果を評価する上で有用であり<sup>282</sup>、広く臨床で使用されている。CKD 患者ではステージが進むにつれて骨密度が低下し<sup>283,284</sup>、骨折リスクも上昇することが知られている<sup>285-290</sup>、保存期 CKD 患者において骨密度の低下が骨折リスクの増大を正確に反映す

るかどうかは明らかではない。しかし、閉経後骨粗鬆症、あるいは老人性骨粗鬆症を有する患者の多くが早期 CKD (CKD 1~3) を有していることを考慮すると、CKD 1~2 の患者、および生化学異常を有さない CKD 3 の患者では、一般人口と同様に、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン (2011 年版)」<sup>291)</sup> に準じて骨密度検査を実施することは妥当と考えられる。一方、生化学異常を有する CKD 3 の患者や、CKD 4~5 の患者では、CKD に伴う骨病変、すなわち ROD を考慮する必要がある。骨密度検査が ROD の病型予測<sup>292)</sup> や骨折リスクの評価に有用かどうかは十分に検証されておらず、これをルーチン検査として行うことは少なくとも積極的に推奨されない。

種々の骨代謝マーカーによって推測される骨代謝回転の程度は、一般人口では骨折リスクに関連しており<sup>293~295)</sup>、骨粗鬆症治療の効果を判定する上でも有用であることが報告されている<sup>296, 297)</sup>。上述の通り、骨粗鬆症を有する患者の多くが早期 CKD を有していることを考慮すると、CKD 1~2 の患者、および生化学異常を有さない CKD 3 の患者では、非 CKD 患者と同様に、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン (2011 年版)」<sup>291)</sup> に準じて骨代謝マーカーを測定することは妥当と考えられる。一方、ROD を有する CKD 3 以降の保存期 CKD 患者においては、骨代謝マーカーの有用性は確立していない。骨型 ALP、TRACP-5b は腎機能の影響を受けにくいいため、CKD 患者における有用性に期待が持たれており、骨生検で評価される骨回転の程度、ROD の病型とも一定の相関を示すことが報告されている<sup>154, 231, 232)</sup>。しかし、その診断能は必ずしも高くなく、マーカーの値と骨生検での所見とが乖離する症例も存在する<sup>154)</sup>。また骨代謝マーカーの測定により得られた結果を、どのように治療に反映すべき

かということに関しても十分な根拠がない。以上より、CKD-MBD を有する保存期 CKD 患者に骨代謝マーカーの測定を定期的に行うことの妥当性は乏しいと考えられる。

骨生検による骨形態計測は、保存期 CKD 患者においても ROD の診断に有用である<sup>298)</sup>。しかし骨生検は侵襲を伴う検査であり、繰り返し施行することは現実的でない。このため骨生検の適応は、透析患者と同様に、特殊な病態が推測され、非侵襲検査だけでは骨代謝の評価やこれに基づく治療選択が困難な場合に限定される。

ビスフォスフォネートや塩酸ラロキシフェン、テリパラチドなどの骨粗鬆症治療薬は、一般人口では骨折リスクの低減に有効であることが報告されている。上述の通り、骨粗鬆症を有する患者の多くが早期 CKD を有していることから、これらの治療薬は CKD 1~2 の患者でも有効であると考えられる。さらに生化学異常を有さない CKD 3 の患者においても、リセドロネート<sup>299)</sup>、アレンドロネート<sup>300)</sup>、塩酸ラロキシフェン<sup>301)</sup>、テリパラチド<sup>302)</sup> は骨折リスクの低減に有効であることが報告されている。ただし、生化学異常を有する CKD 3 の患者、および CKD 4~5 の患者では、これらの骨粗鬆症治療薬はその有効性が十分には検証されておらず、また長期的な影響が明らかでないことから、骨量減少の治療に用いることは推奨されない。活性型ビタミン D 製剤は保存期 CKD 患者において高回転型骨病変を改善し<sup>246, 249, 277)</sup>、骨密度を上昇させること<sup>247, 249, 250)</sup> が示されており、これが骨折リスクの低減につながるかどうかは検証されていないものの、少なくとも二次性副甲状腺機能亢進症を有する症例では投与を考慮することは妥当と考えられる。

## 第 10 章 腎移植患者における CKD-MBD

### ステートメント

#### I. 移植前

- 1) 移植後の骨・ミネラル代謝を良好に保つためにも、移植前から十分な骨・ミネラル管理を行っておくことを推奨する (1C).
- 2) 移植前評価の段階で 1 回は血清 P 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 PTH 濃度を測定することが望ましい (2C).
- 3) 生体腎移植の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、移植に先立って副甲状腺インターベンションを行うことが望ましい (2C).

#### II. 移植直後

- 1) 移植後急性期 (特に 1~2 か月) においては、値が安定するまで血清 P 濃度、血清補正 Ca 濃度を週 1 回以上測定することを推奨する\*<sup>1</sup> (1C).
- 2) 血清 PTH 濃度は退院までに 1 回以上測定することは妥当である (グレードなし).
- 3) 移植後 1 年以内にかかる骨塩量減少に対しては、移植前、移植後に Dual-energy X-ray Absorption (DXA) による定期的 (6 か月~1 年ごと) なモニタリングをすることが望ましい (2D).

#### III. 移植後慢性期

- 1) 移植後慢性期 (1 年以上経過後) においては、保存期 CKD と同様に、該当する CKD ステージに応じた P, Ca, PTH の測定・管理を行っていくことは妥当である (グレードなし).
- 2) 移植後 1 年を経過しても高 Ca 血症 (特に補正 Ca  $\geq 10.5$  mg/dL) および高 PTH 血症 (基準値上限以上) が遷延する場合には、副甲状腺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).
- 3) 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かぎり減量することが望ましい (2C).

### 補足

\*1 PTx 後の移植症例では移植後に低 Ca 血症が顕在化することがあり、その場合 Ca 製剤もしくは活性型ビタミン D 製剤を補充することは妥当である。

## 解 説

### はじめに

本章は腎移植後の CKD-MBD を念頭において作成されたものであり、基本的にその他の移植に関しては前提としていない。

移植後 CKD-MBD は、1) 透析期 CKD-MBD のキャリアオーバー、2) ステロイドおよび免疫抑制剤による続発性骨粗鬆症、3) 腫大副甲状腺および移植腎機能低下による続発性副甲状腺機能亢進症が混在する複雑な病態である。主な病態として遷延する相対的な副甲状腺機能亢進症があげられ、透析期と異なり、高 Ca 血症、高 PTH 血症のほかに低 P 血症が観察される。移植患者の骨折リスクが高いことは大規模臨床研究によ

り判明しているが、世界的にもエビデンスが不足している領域であり具体的な管理指標を作成することが困難であるため、現時点においては保存期に準じた管理を推奨することが妥当であるとした。特に本ガイドラインのメインアウトカムである生命予後に関しては、データが非常に限られている。治療に関しても十分なエビデンスで裏打ちされた有効な手立てが揃っているとはいえず、それゆえ透析期の CKD-MBD を移植後に持ち越さないよう予防についても触れた。

### 1. 移植前

他国に比べ移植待機年数の長いわが国では、移植時に二次性副甲状腺機能亢進症を伴っていることが多く、その傾向は特に献腎移植症例で顕著である。一般に二次性副甲状腺機能亢進症は移植後に腎機能の改善



とともに軽快するが、1年以上経過しても17~50%で遷延することが報告されている<sup>303,304</sup>。海外の比較対象研究では移植後に遷延する二次性副甲状腺機能亢進症（正常上限の2.5倍以上もしくはPTx施行）の危険因子として、移植時のPTH、Ca、P高値および長期透析があげられており<sup>304</sup>、わが国の前向き観察研究でも同様の関係が見出されている<sup>305</sup>ことから、腎移植前からのCKD-MBDの管理が重要であることに疑う余地はない。特に献腎移植では移植施設において直前に十分な精査を行うことができないため、クリニックレベルでの維持透析期からの管理の重要性がより問われることになる。今回エビデンスに裏付けされたものではないがステートメントI-2)を設けているのは、術後に起こりうる合併症に対する注意を喚起するためである。

透析期の骨病変に関してはほかにも無形成骨やアミロイド骨症などがあげられるが、無形成骨では移植後改善傾向を認めるとの報告<sup>306</sup>があるものの、アミロイド骨症に関しては移植に関してのまとまった報告は見受けられない。

骨以外の合併症に関しても、長期透析症例では血管石灰化を伴っていることが多く、血管吻合困難や移植後腎血流不良、血圧管理困難などを介して腎予後を悪化させる可能性が危惧され、移植に際してより深い注意が必要と考えられる。近年夫婦間での生体腎移植も増加しており、高齢に伴う動脈石灰化の問題も看過できない状況にあるが、現時点において予防以外の効果的な治療法は報告されていない。

I-3)では移植前のPTxについて触れているが、移植前・後でのPTxの比較に関するエビデンスは乏しい。Evenepoelらは2005年にPTx後にglomerular filtration rate (GFR)が低下することを報告したが<sup>307</sup>、2007年にはGFRの低下は一過性で長期予後には影響しないと自ら否定している<sup>308</sup>。しかしながら、実臨床を踏まえると一過性であれ敢えてGFRを低下させるリスクをとるくらいなら、移植腎に対して何ら影響のない透析期に余裕をもって手術に臨む方が合理的である。移植後のPTxの適応について移植前から予見できるかという点に関しては、欧米の比較対象研究により移植前PTH高値、Ca高値、女性が有意なリスクとして報告されており<sup>308</sup>、本邦からも長期透析歴と独立して高PTHが移植後高Ca血症および低P血症の予測因子であることが前向き研究で報告されている<sup>305</sup>が、明確なcut-off値についてはわかっていない。よって移植前に関しては現時点では透析期におけるPTxの適応（第4章参照）に準じるのが妥当であると

考えられる。なお術式に関しては、移植後の骨代謝維持の観点から自家移植をしない全腺摘出術は推奨されない<sup>309</sup>。

## II. 移植直後

移植後に腎機能が改善すると、ビタミンDの活性化やP利尿が行われるようになるためPTHに対する負のフィードバックが働くようになり、一般にPTHは移植直後よりすみやかに低下する<sup>310</sup>。一方、移植時に著明な副甲状腺機能亢進症を伴っている症例では、びまん性過形成が主体の病変においては移植後にアポトーシスが生じ腫大腺の縮小を認めるが、結節性過形成に至ってしまっている病変ではアポトーシスが有意に少なく<sup>311</sup>、移植後も高PTHが遷延し高Ca血症や低P血症が顕著となる。そのため移植後1~2か月間はCaやPの変動が大きくなることが予想され、週1回以上のモニタリングが必要となる。

移植後は、尿毒症による骨のPTH抵抗性が消失するため骨代謝回転は盛んになり、移植後の1年で骨塩量が大幅に減少することが知られている<sup>312,313</sup>。その後骨塩量の減少は緩徐になるが、ステロイドや免疫抑制剤の長期服用もあり腎移植患者では骨折のリスクが高い<sup>314</sup>。一般に骨塩量は移植患者において絶対的な骨折のリスク評価には適していないとされるが、大腿骨での低骨塩量( $<0.9 \text{ g/cm}^2$ )が骨折リスクを予測したとする報告<sup>315</sup>もある。少なくとも経時的な変化をみるにはある程度有用であり、個体内での骨塩量減少が骨折リスクを高めると考えるのは妥当である。そうした観点から、移植直後の骨塩量減少に対し活性型ビタミンD製剤<sup>316~318</sup>やビスフォスフォネート<sup>319~321</sup>の予防的投与が骨塩量維持に有効であったことは推奨に値するとも考えられるが、現時点において骨折や死亡を予防したという確固たる報告はなく、ステートメントへの組み入れは控えた。なお活性型ビタミンD製剤投与では若干ではあるが対照群に比し高Ca血症の合併が多くなる傾向が報告されており<sup>316</sup>、過剰投与では尿中Ca排泄の増加を介して急性腎障害の原因ともなり得ることから、投与開始時や用量変更時にはこれらの事象に注意を払うことが望ましい。海外からの報告では、保存期CKD患者では、アルファカルシドール $0.5 \mu\text{g/日}$ 、カルシトリオール $0.25 \mu\text{g/日}$ までは腎機能に対する悪影響は少ないとされている<sup>322</sup>が、移植後CKD患者において、尿中Ca排泄をどの範囲に維持すべきかについて明確な基準はない。厚生労働省ホルモン受容機構異常調査研究班により作成された活性型ビタミンD製剤による副甲状腺機能低下症の治療基準では、早朝空腹時の尿中Ca/Cr比を0.3以下

に抑えることが勧められている。

一方、移植後慢性期における活性型ビタミン D 製剤およびビスフォスフォネートの有用性に関しては十分なエビデンスがない。

### III. 移植後慢性期

移植後も多くの症例で CKD は残存するため引き続き CKD-MBD の管理を行う必要がある。移植後 1 年以上経過すると Ca や P の変動は少なくなり、そのフォローアップ頻度は保存期に準ずるもの（第 9 章参照）で妥当と考えられるが、最適な頻度について検討した報告はない。

米国の報告によると、移植後 1 年において 24% の症例で intact PTH > 130 pg/mL が、11~25% で高 Ca 血症もしくは Ca・P 積高値がみられ、1 年後の補正 Ca が 10.5 g/dL 以上の症例では有意に移植腎喪失のリスクが高かった<sup>323</sup>。こうした観点からも漫然と高 Ca 血症を放置しておくことは有害であり、内服治療（ビスフォスフォネート製剤など）に抵抗性であれば積極的に副甲状腺インターベンションを検討すべきである。PTx においては、上述のように自家移植をしない全腺摘出術は推奨されず、再発および再手術のリスクを考えると可能な限り全摘出後前腕筋内自家移植術を行うのが妥当と考えられる<sup>324</sup>が、1~2 腺のみ腫大の場合には腫大腺のみの選択的切除でも同等の効果が得られたとする長期観察研究<sup>325,326</sup>も報告されており、前向きランダム化比較試験による検討が待たれる。経皮的エタノール注入療法に関しては報告が少ないが、PTH を低下させる効果は認められており<sup>327</sup>、PTx が適応とならないハイリスク症例においては選択肢となり得る。

移植後にみられる低 P 血症に関しては、PTH や新規 P 利尿因子である FGF23 との関連が示唆されている<sup>305,328</sup>が、その他にも免疫学的機序等による尿細管障害などが原因としてあげられる。低 P 血症は、骨代謝だけでなく筋肉やエネルギー代謝にも影響を及ぼすことが知られており、リン酸 2 ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{PO}_4$ ) による P 補充が低 P 血症のみならず筋肉中の ATP 量や腎での酸排泄能を改善させることが報告されてい

る<sup>329</sup>。しかしながら本邦では経口で投与できる  $\text{Na}_2\text{PO}_4$  は製剤化されておらず、一般に処方薬による低 P 血症の補正は困難である。さらに低 P 血症をどこまで改善させればいいのかということに関してもエビデンスはない。

FGF23 は現時点では一般臨床で測定することはできないが、近年移植直後の骨塩量減少<sup>330</sup>だけでなく移植腎機能や生命予後<sup>331</sup>とも密接に関連することが報告されており、今後の臨床応用が期待される。

一方、移植後慢性期の骨病変においてステロイドによる影響は大きく、骨生検でも骨量や骨形成に対して負に働くことが示されており<sup>332</sup>、免疫抑制療法を検証しつつ、可能な限りステロイドの早期減量あるいは中止を考慮することが望ましい。ステロイド骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン<sup>333</sup>に則してビスフォスフォネートや活性型ビタミン D 製剤投与も検討すべきではあるが、骨塩量の改善は認めても骨折抑制効果は伴わないとの報告<sup>334</sup>や、骨生検所見では逆に低回転骨を助長しかねないとの報告<sup>335</sup>もあり、推奨は控えた。

なお、シナカルセトに関しては、本邦では移植患者への使用は保険上認められていないが、世界的には移植後に遷延する高 Ca 血症を伴った副甲状腺機能亢進症に対し有効であることが前向き研究にて報告されており<sup>336</sup>、わが国からも小規模な報告がなされている。移植前からシナカルセトを使用している症例では、移植後にそのまま継続投与しても安全性に問題がないことが前向き調査によって報告されており<sup>337</sup>、逆に移植と同時に中止してしまうと、それまで得られていた PTH 低減効果が消失してしまうことが報告されており<sup>338</sup>、移植後への持ち越し効果は期待できない。

2010 年にわが国でも骨粗鬆症治療薬として PTH 皮下注製剤が上市され、骨形成を促す唯一の治療薬として特にステロイド骨粗鬆症において期待を集めている<sup>339~341</sup>が、移植直後の骨塩量減少に対しての使用に関しては有効ではなかったとする報告<sup>342</sup>もあり、移植患者の多くが移植後に CKD 3T~5T に分類されることを踏まえると、適応は極めて限られるものと推測される。

## 第 11 章 小児患者における CKD-MBD

### ステートメント

#### I. 検査項目と測定頻度

- 1) 血清 P, Ca, Alb, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度のモニターを CKD 2 より開始することが望ましい\*<sup>1</sup> (2D).
- 2) 3 歳未満の症例は少なくとも 3 か月に 1 度, 3 歳以上の症例では少なくとも 6 か月に 1 度は身長を測定し, 成長障害の有無とその程度を評価することを推奨する (1B).

#### II. 血清 P, Ca 値の管理

- 1) 血清 P 値は, 年齢相当の正常範囲内に維持することが望ましい\*<sup>2</sup> (2C).
- 2) 血清補正 Ca 値は, 年齢相当の正常範囲内に維持することが望ましい\*<sup>2,3</sup> (2B).

#### III. 副甲状腺機能の管理

- 1) 血清 PTH 値は, CKD 2, 3 までは正常値範囲内に, CKD 4 は正常上限値の 1.5 倍程度 (intact PTH で 100 pg/mL) 以内に, CKD 5, 5D は正常上限値の 1.5~4.5 倍程度 (intact PTH で 100~300 pg/mL) で管理することが望ましい (2C).

#### IV. 副甲状腺インターベンションの適応

- 1) 内科的治療に抵抗性を示す高度の二次性副甲状腺機能亢進症が持続する場合には, 副甲状腺インターベンションを考慮することが望ましい (2C).

#### V. 成長ホルモン治療

- 1) 成長障害 (低身長) を認める小児 CKD 患者は成長ホルモン治療が推奨される (1A).

### 補足

\*1 CKD ステージに応じて血清 P, Ca, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度を定期的に測定する (表 1 を参照). ただし, 乳幼児, CKD-MBD 関連治療薬や成長ホルモン治療中の患者, ノンコンプライアンスが疑われる患者などではより頻回に測定する必要がある.

\*2 血清 P, Ca 濃度の正常値は年齢によって異なることに留意する (表 2 を参照).

\*3 低 Alb 血症 (4.0 g/dL 未満) のある場合には下記の補正式にて血清 Ca 濃度を評価する.

Payne の式: 補正 Ca 濃度 = 実測 Ca 濃度 + (4 - Alb 濃度)

## 解 説

### 小児 CKD 患者の MBD: 小児領域の現状と特殊性

CKD 患者でみられる Ca・P などの異常を骨病変との関連のみでとらえるのではなく血管石灰化や生命予後と関連した病態として認識するとの CKD-MBD の概念は, 成人と同様に小児にもよくあてはまる. 実際, 小児領域でも, 心血管系の石灰化に関連する因子として, 高 Ca 血症, 高 P 血症, 二次性副甲状腺機能亢進症などの関与が示され, Ca, P, PTH などの適正なコントロールは, ROD の予防・治療のみならず, 小児末期腎不全患者の長期的な生命予後の点からも重要なことが明らかにされている<sup>54,343</sup>.

しかしながら, CKD-MBD の診断・治療において小児に特徴的な事項と特有の現状がある.

まず, 小児に特徴的な事項は, 成長障害 (低身長) の問題である. 成長障害 (低身長) は小児 CKD-MBD の主要な症候であるが, その病態には, MBD に加えて, 原疾患, 腎不全発症年齢, エネルギー摂取不良, 蛋白質・アミノ酸代謝異常, 代謝性アシドーシス, 電解質異常, 貧血, そして内分泌系異常 (とくに成長ホルモン-成長因子系) などの多くの要因が関与している. そのため, 成長障害 (低身長) に対する適正な診断と, 成長障害 (低身長) をきたす上記の各要因に対するきめ細かな治療が必要となる<sup>344</sup>. その際, 小児は, 体重あたりの必要摂取たんぱく質量が成人に比べ

表 1 各 CKD ステージにおける血清 P, Ca, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度の測定頻度の目安

CKD ステージ	GFR (mL/min $\times$ 1.73 m <sup>2</sup> )	血清 P, Ca, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度
2	60~89	少なくとも年 1 度
3	30~59	少なくとも 6 か月に 1 度
4	15~29	少なくとも 3 か月に 1 度
5	<15 or 透析	少なくとも 1 か月に 1 度

て多いため高 P 血症になりやすいこと、活性型ビタミン D パルス療法にて二次性副甲状腺機能亢進症に伴う骨病変は改善したものの、一部の症例は低回転骨となり成長障害（低身長）が増悪したとの報告<sup>345</sup>があること、さらに成長ホルモン治療により二次性副甲状腺機能亢進症が悪化したとの報告<sup>346</sup>もあり、成長障害（低身長）に留意した小児 CKD-MBD 治療はなかなか難しいのが現状である。

次に、成人領域では効果と安全性が確認されている CKD-MBD に対する新たな治療薬（例えば、塩酸セベラマー、炭酸ランタン、マキサカルシトール、シナカルセト塩酸塩など）は、小児での使用経験は限られており、欧米も含めて小児への適応は取得されていない。そのため、小児領域での CKD-MBD 治療手段はまだまだ限られているのが現状である。

さらに、小児領域からの CKD-MBD の診断と治療に関する報告や対象患者数は成人領域と比べて圧倒的に少ない。そのため、確固たるエビデンスに基づいた診断・治療ガイドラインを提示できないのが現状である。

本章の作成に際しては、KDIGO ガイドライン 2009<sup>6)</sup>、European Pediatric Dialysis Working Group (EPDWG) からのガイドライン 2006<sup>347)</sup>、K/DOQI ガイドライン 2005<sup>348)</sup>、最近の教科書<sup>349~351)</sup>、2010 年以降の総説<sup>352~355)</sup>、そして最近の原著論文をできるだけ参考にしようとして、わが国の実情に即した診断・治療指針を提示できるように心がけた。しかし記述が不十分どころも多々あると思われる。そのため、成人を対象として記述された本ガイドラインの他章についてもよく理解しようとして本章の内容を適用していただきたい。

### 1. 検査項目と測定頻度

血清 Ca, P 濃度が正常範囲内である CKD 2 の早期時点から血清カルシトリオール濃度の低下が始まり、引き続いて PTH が上昇し始めるとされる<sup>350)</sup>。また、GFR が 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>を下回ると代謝アシドーシスが顕著になってくる<sup>354)</sup>。実際、CKD 2 の段階で PTH が上昇し始め二次性副甲状腺機能亢進症の発症をみたとの小児例の報告があること<sup>356)</sup>、また代謝性アシドーシスは骨病変や成長障害（低身長）の増悪因子

であることから<sup>354)</sup>、CKD 2 より血清 P, Ca, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度のモニターを開始する。表 1 に各 CKD ステージにおける血清 P, Ca, PTH, ALP, 重炭酸イオン濃度の測定頻度の目安を示した。

GFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>を下回ると成長障害（低身長）が明らかになってくる<sup>344)</sup>。成長障害の診断には、成長曲線 (growth curve) と成長率曲線 (growth velocity curve) が有用である。横断的標準身長は、ある年の小児の身長データを多数集めて、各年齢の平均値と標準偏差をだしたもので、平成 12 年度の乳幼児身体発育調査報告書（厚生労働省）および学校保健統計調査報告書（文部科学省）のデータをもとに作成された growth curve が最新である。一方、縦断的標準身長は、乳幼児から 17 歳までの成長記録がある人のデータを多数集めて作成したもので、成長率（1 年間の身長の伸び）に関するデータも同時に得られる。身長を評価する際には、1) 標準身長との比較、2) 標準成長率との比較、3) 標準成長曲線との比較を行う。標準値との比較は標準偏差を用いる方法 [SD スコア (SDS) 法] が一般的である。成長率の測定には一定の期間を必要とするため、短期間（6 か月未満）での成長率の評価は慎重を要する。しかし、現在の身長が正常範囲内でも成長率はその年齢の標準成長率よりも低い場合には将来低身長になるため、成長障害を早期から見出すには成長率の評価が重要で、成長率が -1.5 SD 以下で 2 年以上続いた場合には病的状態の疑いがある。また標準成長曲線のグラフ上に各個人の身長を経時的にプロットすると過去の成長の様子が一目でわかり、成長障害の診断に有用である<sup>357)</sup>。

最後に、小児 CKD-MBD 患者に特徴的な骨・関節変形についての注意深い診察が重要で<sup>349,350)</sup>、CKD 5, 5D の患者には X 線写真による評価が必要である<sup>347)</sup>。特に、関節への荷重が増加する乳児期早期には急激な骨・関節の変形をきたす可能性があることから、細心の注意が必要である。骨変形は荷重負荷のかかる骨のたわみとして外反膝が最も高頻度で、ほかに内反膝、内反股、尺側偏位、足関節変形などを呈する。乳児期にはビタミン D 欠乏性くる病と似た症状となる。また、骨端すべり症は、高度な二次性副甲状腺機能亢進

表 2 血清 P, Ca 濃度の年齢別正常値<sup>358)</sup>

年齢	血清 P (mg/dL)	血清 Ca (mg/dL)
0~1ヶ月	5.00~7.70	9.00~11.02
1~2ヶ月	4.80~7.50	9.00~11.01
2~3ヶ月	4.60~7.30	8.99~11.00
3~4ヶ月	4.48~7.10	8.98~10.99
4~5ヶ月	4.38~6.95	8.98~10.98
5~6ヶ月	4.27~6.80	8.98~10.97
6~7ヶ月	4.18~6.70	8.98~10.97
7~8ヶ月	4.10~6.63	8.97~10.95
8~9ヶ月	4.01~6.58	8.95~10.93
9~10ヶ月	3.95~6.50	8.93~10.90
10~11ヶ月	3.90~6.41	8.91~10.89
11~12ヶ月	3.90~6.40	8.87~10.84
1歳	3.86~6.23	8.81~10.64
2歳	3.80~6.00	8.79~10.45
3歳	3.80~5.90	8.77~10.32
4歳	3.85~5.80	8.75~10.28
5歳	3.90~5.80	8.74~10.24
6歳	3.90~5.80	8.73~10.23
7歳	3.90~5.80	8.73~10.20
8歳	3.85~5.80	8.73~10.18
9歳	3.80~5.80	8.73~10.14
10歳	3.75~5.80	8.73~10.13
11歳	3.70~5.80	8.72~10.10
12歳	3.60~5.80	8.72~10.08
13歳	3.50~5.80	8.72~10.05
14歳	3.33~5.70	8.72~10.05
15歳	3.20~5.50	8.72~10.03
16歳	3.08~5.30	8.72~10.03
17歳	2.90~5.10	8.72~10.03
18歳	2.80~4.90	8.70~10.03
19歳	2.80~4.80	8.70~10.03
20歳	2.80~4.70	8.70~10.03

症が長期にわたり持続された場合に認められる。好発部位としては大腿骨近位端が最も多く、続いて橈骨、尺骨遠位端、頸骨や腓骨にも生じる。本症候は骨壊死や変性性関節疾患、重篤な骨変形に至る可能性を有しているため、疼痛、跛行、動揺歩行、稼動制限などの特徴的な症状の出現に注意する。

## 2. 血清 P, Ca 濃度の管理

年齢別血清 P, Ca 濃度の正常値を表 2<sup>358)</sup>に示した。

血清 Ca 濃度は GFR が 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>前後までは正常範囲内に保たれるが、GFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>を下回ると血清 P 濃度は上昇し始めるとされる<sup>350)</sup>。そのため、CKD ステージが進行して血清 P 値が年齢相当の正常上限を超えてきた場合には、P 摂取量の制限を開始する。ただし、小児 CKD に対する食事療法基準(案)<sup>359)</sup>に示されているように、成長を考慮してたんぱく質の過度な摂取制限はすべきではない。P の含有量が多い食品・食材を減らすといった栄養指導が重要である。また乳幼児では P 含有量を減らした治療用特殊ミルクを使用するが、低 P ミルクのみを使用した場合には、低 P 血症に伴うくる病をきたす場

合があることに留意する。CKD ステージがさらに進んで透析療法が必要となった場合には、食事による P 摂取制限のみでは対応できない。十分な透析量の確保が前提ではあるが、現行の透析方法による P の除去量(腹膜透析では 240~400 mg/日、血液透析では 600 mg/4 時間)では血清 P 濃度を正常範囲内に維持することは困難である<sup>350,360)</sup>。そのため、P 吸着薬の投与が必要となる。

P 吸着薬として炭酸 Ca が広く世界で使用されており、その良好な P 低下作用は小児でも確認されている<sup>351)</sup>。しかし、活性型ビタミン D 製剤との併用時や長期間・多量に投与した場合には高 Ca 血症をきたす危険性が高いことが最大の問題である<sup>350)</sup>。

## 3. 副甲状腺機能の管理

CKD 2 の段階で PTH が上昇し始め二次性副甲状腺機能亢進症の発症をみたとの小児例の報告<sup>356)</sup>があることから、CKD ステージの早い段階からのモニターが必要であるが、一般的には GFR が 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>前後を下回ると血清 PTH 値の上昇が認められるようになる<sup>350)</sup>。

小児の場合には、骨病変や異所性石灰化の問題に加えて成長への影響も考慮して管理目標 PTH 値を決める必要がある。

CKD 4 の小児患者の管理目標 PTH 値に関して、K/DOQI ガイドライン<sup>348)</sup>からは正常上限から 1.7 倍(70~110 pg/mL)との意見が示されているが、ヨーロッパの EPDWG ガイドライン<sup>347)</sup>からは管理目標値は示されていない。PTH 値が正常上限から 2 倍以内であれば成長障害をきたさないとの報告が複数あることから<sup>355)</sup>、本ガイドラインでは、CKD 4 の小児患者の管理目標 PTH 値として、正常上限値の 1.5 倍程度(intact PTH で 100 pg/mL)以内が妥当ではないかと考えた。

また、CKD 5・5D の小児患者における管理目標 PTH 値に関して、K/DOQI ガイドライン<sup>348)</sup>は 200~300 pg/mL、ヨーロッパの EPDWG ガイドライン<sup>347)</sup>は 120~180 pg/mL、そして KDIGO ガイドライン<sup>6)</sup>は 120~500 pg/mL としており、一定のコンセンサスは得られていない<sup>355)</sup>。しかし、最近の小児 PD 患者の国際共同観察研究<sup>361)</sup>によれば、PTH 値が 300 pg/mL 以上で臨床症状もしくは放射線学的な CKD-MBD 病変の罹患率が有意に上昇し、さらに 500 pg/mL 以上の場合には明らかな成長障害も認められ、一方、PTH 値が 100 pg/mL 未満の場合には低回転骨症例が多かったと報告されていることから、100~300 pg/mL で管理するのが妥当ではないかと判断した。今後さらに検

討が必要な事項である。

適正な PTH の管理のためには、第一には血清 P、Ca 濃度の適正なコントロールが必要不可欠である。血清 P 値、血清 Ca 値はともに、年齢相当の正常範囲内に維持する。さらに、血清 Ca・P 積値も適正にコントロールする（12 歳未満は  $65 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  未満、12 歳以上は  $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  未満を目安とする）<sup>349,350</sup>。血清 P、Ca 濃度の適正なコントロールにもかかわらず血清 PTH 値が  $300 \text{ pg/mL}$  を超えてくる場合には、活性型ビタミン D 製剤の投与を開始する。

活性型ビタミン D 製剤投与による血清 PTH の低下効果は小児でも確認されている<sup>351</sup>。しかしながら、炭酸 Ca の併用投与に伴う高 Ca 血症、さらには異所性石灰化が最大の問題となっている<sup>350</sup>。そのため、小児領域でも Ca 非含有の P 吸着薬である塩酸セベラマーへの期待が高い。小児においても塩酸セベラマーを使用した症例報告<sup>362,363</sup>や小規模ではあるが Ca 含有 P 吸着薬との比較検討試験が施行され<sup>195,364</sup>、有効性と安全性が確認されている<sup>351</sup>。ただし、現在入手できる塩酸セベラマーは錠剤のみで粉碎不可であるため、乳幼児への投与が困難なことが問題である。また、炭酸ランタンを小児へ投与する場合には、骨をはじめとする組織への蓄積がみられるため、長期投与は避けるなど慎重な配慮が必要である<sup>349,350,352</sup>。

活性型ビタミン D 製剤の過量投与（パルス療法も含む）では、低回転骨発症が問題となる<sup>353</sup>。低回転骨状態は成長障害（低身長）をきたすとの意見があるが<sup>345</sup>、低回転骨状態と成長障害との関連性は乏しいとの意見もあり、一定の結論は得られていない<sup>355</sup>。しかしながら、低回転骨状態は異所性石灰化をひき起こすため<sup>350</sup>、副甲状腺機能の過度の抑制はきたさないように注意する<sup>353</sup>。

活性型ビタミン D 製剤の投与にもかかわらず血清 PTH 値のコントロールが困難で、さらに高 Ca 血症と高 P 血症がみられる場合には、シナカルセト塩酸塩の効果期待される。しかし、Ca 感受性受容体が骨端の軟骨細胞に発現していることや、成人血液透析患者にシナカルセト塩酸塩を投与した第 3 相試験において 6 か月の投与にて血中テストステロン値が 30% 減少したとの報告から、小児で使用する場合には、成長や二次性徴に対する悪影響が危惧されている<sup>349,350</sup>。ただし、少数例に対する短期から中期に及ぶ投与例の報告は散見され、いずれも大きな副作用なく効果的であったとされている<sup>365~367</sup>。また、動物実験レベルでは成長障害に対する悪影響は認められなかったとの報告もある<sup>368</sup>。シナカルセト塩酸塩治療は薬物による副甲

状腺摘出術（chemical parathyroidectomy）とも称されており、小児における副甲状腺インターベンションの一つの選択肢になり得る可能性があると思われる。今後、小児における有効性と安全性についてのさらなる検討が必要な薬剤である。

#### 4. 副甲状腺インターベンションの適応

内科的治療に抵抗性を示す高度の二次性副甲状腺機能亢進症が持続する場合には、副甲状腺インターベンションを考慮する。特に、耐え難い痒みを伴う高 Ca 血症の持続、進行性の異所性石灰沈着、骨痛、多発性骨折などを認める場合には副甲状腺インターベンションの適応となる<sup>349,350</sup>。

また、副甲状腺インターベンションを考慮する血清 PTH 値の目安として、2005 年の K/DOQI ガイドライン<sup>348</sup>では、 $1,000 \text{ pg/mL}$  以上（ただし、石灰沈着症を伴う場合に  $500 \text{ pg/mL}$  以上）としている。一方、前述したように小児 PD 患者の国際共同観察研究報告において  $500 \text{ pg/mL}$  以上の PTH 値が持続した場合に明らかな成長障害が認められたことから<sup>361</sup>、副甲状腺インターベンションを考慮する血清 PTH 値として、 $500 \text{ pg/mL}$  以上が一つの目安ではないかと思われる。

なお、小児に対する副甲状腺インターベンションは技術的にも難しい場合が多いことから、前述したシナカルセト塩酸塩による chemical parathyroidectomy も一つの選択肢になり得る可能性がある<sup>367</sup>。今後のさらなる検討が必要な領域である。

#### 5. 成長ホルモン治療

成長障害（低身長）は小児 CKD-MBD の主要な症候であり、GFR が  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  を下回ると成長障害（低身長）が明らかになってくる<sup>344</sup>。その病態には、MBD に加えて、エネルギー摂取不良、蛋白質・アミノ酸代謝異常、代謝性アシドーシス、電解質異常、貧血、そして内分泌系異常（とくに成長ホルモン-成長因子系）などの多くの要因が関与している。なかでも、成長ホルモン-成長因子系の病的重要性が明らかにされ、1980 年代後半からヒトリコンビナント成長ホルモン（rhGH）の臨床応用が始まり、現在、その効果と安全性が明らかにされている<sup>344</sup>。成長ホルモン治療の合併症として大腿骨頭端すべり症が知られているため<sup>369</sup>、治療前に骨合併症の状態を評価しておく必要がある。また、成長ホルモン治療により血清 PTH が上昇することも知られているため<sup>346</sup>、治療開始前に血清 P 値と PTH 値を適正にコントロールしておくこと、さらに治療中は副甲状腺機能の注意深いモニターが必要で、二次性副甲状腺機能亢進症が増悪した場合には、成長ホルモン治療を一時中止する<sup>350</sup>。

## 文 献

- 1) Fukagawa M, Hamada Y, Nakanishi S, Tanaka M : The kidney and bone metabolism : A nephrologist's view. *J Bone Miner Metab* 24 : 434-438, 2006
- 2) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G : Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO) : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : A position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int* 69 : 1945-1953, 2006
- 3) 日本透析医学会 : 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. *透析会誌* 39 : 1435-1455, 2006
- 4) Guideline working group, Japanese Society for Dialysis Therapy : Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 12 : 511-522, 2008
- 5) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney failure. *Am J Kidney Dis* 42(4 Suppl 3) : S1-S201, 2003
- 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* 76(Suppl 113) : S1-S130, 2009
- 7) 深川雅史, 塚本雄介, 椿原美治, 海津嘉蔵, 草野英二, 中山昌明, 久木田和丘, 友 雅司, 平方秀樹, 秋澤忠男 : 委員会報告 : エビデンスレベル評価とガイドライン推奨度について. *透析会誌* 43 : 347-349, 2010
- 8) Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S : GRADE Working Group : Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328 : 1490-1494, 2004
- 9) Uhlig K, Macleod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, Moist L, Steinberg E, Walker R, Wannar C, Lameire N, Eknoyan G : Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Improving Global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 70 : 2058-2065, 2006
- 10) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR : Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 4 : 643-646, 1973
- 11) Labriola L, Wallemacq P, Gulbis B, Jadoul M : The impact of the assay for measuring albumin on corrected ('adjusted') calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 24 : 1834-1838, 2009
- 12) Yokoyama K, Katoh N, Kasai K, Kubo H, Murai S, Shoji R, Imamura N, Saika S, Yumita S, Ishida M, Takasu S, Kono T, Yoshida Y, Wakabayashi T, Kimura Y, Hosoya T : The influences of method of calcium correction and the timing of blood collection on application of The K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Japan. *Ther Apher Dial* 10 : 257-261, 2006
- 13) Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, Barri YM, Cohen RM, Coburn JW : The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 13 : 1017-1024, 2002
- 14) Ohashi N, Uematsu T, Nagashima S, Kanamaru M, Togawa A, Hishida A, Uchida E, Akizawa T, Koshikawa S : The calcimimetic agent KRN 1493 lowers plasma parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in patients with chronic renal failure on haemodialysis both on the day of haemodialysis and on the day without haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 57 : 726-734, 2004
- 15) Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson Body E, Massart C, Monge M, Myara J, Parent X, Plouvier E, Houillier P : Inter-method variability in PTH measurement : implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 70 : 345-350, 2006
- 16) Joly D, Drueke TB, Alberti C, Houillier P, Lawson-Body E, Martin KJ, Massart C, Moe SM, Monge M, Souberbielle JC : Variation in Serum and Plasma PTH Levels in Second-Generation Assays in Hemodialysis Patients : A Cross-sectional Study. *Am J Kidney Dis* 51 : 987-995, 2008
- 17) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2208-2218, 2004
- 18) Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, Hermans MM, Boeschoten EW, Brandenburg VM, Bos

- WJ, Kooman JP, Dekker FW, Ketteler M, Schurgurs LJ, Krediet RT, Korevaar JC, and for the NECSAD study group. : Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrology Dial Transplant* 26 : 1662-1669, 2011
- 19) Yokoyama K, Katoh N, Kubo H, Murai S, Imamura N, Shoji R, Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Takasu S, Kono T, Yoshida T, Hosoya T : Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. *Am J Kidney Dis* 44 : 383-384, 2004
- 20) Lowrie EG, Lew NL : Death risk in hemodialysis patients : the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15 : 458-482, 1990
- 21) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK : Association of serum phosphorus and calcium  $\times$  phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study. *Am J Kidney Dis* 31 : 607-617, 1998
- 22) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK : Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca  $\times$  PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2131-2138, 2001
- 23) Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A : Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality : evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 15 : 770-779, 2004
- 24) Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK : Predictors and consequences of altered mineral metabolism : The Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Kidney Int* 67 : 1179-1187, 2005
- 25) Slinin Y, Foley RN, Collins AJ : Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients : the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1788-1793, 2005
- 26) Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P : Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 : 68-77, 2005
- 27) Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT : Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis : The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD : association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 : 925-932, 2005
- 28) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, McAllister CJ, Budoff MJ, Salusky IB, Kopple JD : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 70 : 771-780, 2006
- 29) Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Druke T, de Francisco A, Kronenberg F, Marcelli D, Passlick-Deetjen J, Scherthner G, Fouqueray B, Wheeler DC ; ARO Investigators : Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 1948-1955, 2011
- 30) Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tominaga Y, Iseki K, Tsubakihara Y : Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo, Japan : Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 12 : 49-54, 2008
- 31) Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ : Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1423-1429, 2008
- 32) Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Fukuhara S, Akizawa T, Saito A, Asano Y, Kurokawa K, Pisoni RL, Port FK : Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients : the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int* 11 : 340-348, 2007
- 33) Takahashi N, Shoji T, Matsubara K, Hitomi H, Hashimoto M, Kiyomoto H, Uchida K, Miki S, Hirohata M, Ishizu T, Akiyama K, Mizushige K, Matsuo H, Yuasa S : Effect of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist on the phosphorus-binding abilities of calcium carbonate and calcium lactate in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10 : 1090-1094, 1999
- 34) Schiller LR, Santa Ana CA, Sheikh MS, Emmett M, Fordtran JS : Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med* 320 : 1110-1113, 1989
- 35) Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, Koshikawa S ; KRN1493 study group : Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 328-335, 2008
- 36) Yokoyama K, Ohkido I, Ishida M, Hashimoto H, Urae J, Sekino H, Kimura Y, Shimada H, Urashima M, Hosoya T : Cinacalcet for Hemodialyzed Patients



- with or without a High PTH Level to Control Serum Calcium and Phosphorus: ECO (Evaluation of Cinacalcet HCl Outcome) Study. *Clin Nephrol* 2012 (in press)
- 37) Harris RZ, Padhi D, Marbury TC, Noveck RJ, Salfi M, Sullivan JT : Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200mg once daily. *Am J Kidney Dis* 44 : 1070-1076, 2004
- 38) Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Inaba M, Fukumoto S, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y : Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 179-184, 2004
- 39) Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, Thadhani R : Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival : a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1115-1125, 2005
- 40) Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, Klag MJ, Powe NR : Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients : a longitudinal study. *Kidney Int* 70 : 351-357, 2006
- 41) Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG : Medical Directors of Dialysis Clinic Inc : Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 70 : 1858-1865, 2006
- 42) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K : Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 168 : 397-403, 2008
- 43) Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Rodriguez-Puyol D, Cannata-Andía JB : Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 74 : 1070-1078, 2008
- 44) Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS : Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338 : 777-783, 1998
- 45) Holick MF : High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81 : 353-373, 2006
- 46) Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B : 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 168 : 1629-1637, 2008
- 47) Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R : Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 72 : 1004-1013, 2007
- 48) LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, Graves KL, Moe SM : Prevalence of calcidiol deficiency in CKD : a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 45 : 1026-1033, 2005
- 49) Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawagishi T, Shoji S, Okuno S, Kim M, Miki T, Morii H : Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 55 : 1019-1027, 1999
- 50) González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ : Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 24 : 503-510, 2004
- 51) Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM : Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 68 : 1793-1800, 2005
- 52) Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, Nieman K, Liu J, St Peter WL : Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 78 : 578-589, 2010
- 53) Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M : Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 20 : 388-396, 2009
- 54) Goodman WG, Goldwin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB : Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342 : 1478-1483, 2000
- 55) 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* 62 : 245-252, 2002
- 56) Braun J, Asmus HG, Holzer H, Brunkhorst R, Krause R, Schulz W, Neumayer HH, Raggi P, Bommer J : Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol* 62 : 104-115, 2004
- 57) Asmus HG, Braun J, Krause R, Brunkhorst R, Holzer H, Schulz W, Neumayer HH, Raggi P, Bommer J : Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 1653-1661, 2005

- 58) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P : Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68 : 1815-1824, 2005
- 59) Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, Moyses RM, Neves KR, Jorgetti V, Miname M, Santos RD, Canziani ME : Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRiC study. *Nephron Clin Pract* 110 : c273-283, 2008
- 60) Raggi P, James G, Burke SK, Bommer J, Chasan-Taber S, Holzer H, Braun J, Chertow GM : Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 20 : 764-772, 2005
- 61) Chertow GM, Raggi P, McCarthy JT, Schulman G, Silberzweig J, Kuhlik A, Goodman WG, Boulay A, Burke SK, Toto RD : The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 23 : 307-314, 2003
- 62) Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F : Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1014-1021, 2000
- 63) Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R : Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin* 25 : 3021-3028, 2009
- 64) Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, Ling BN, Chasan-Taber S, Dillon MA, Blair AT, Burke SK : Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 72 : 1130-1137, 2007
- 65) St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q : A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis : a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 51 : 445-454, 2008
- 66) Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM : Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 71 : 438-441, 2007
- 67) Toussaint N, Cooney P, Kerr PG : Review of dialysate calcium concentration in hemodialysis. *Hemodial Int* 10 : 326-337, 2006
- 68) Maynard JC, Cruz C, Kleerekoper M, Levin NW : Blood pressure response to changes in serum ionized calcium during hemodialysis. *Ann Intern Med* 104 : 358-361, 1986
- 69) van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM : Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac compromised patients. *Am J Kidney Dis* 32 : 125-131, 1998
- 70) Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, Bourdeau JE : Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 18 : 217-224, 1991
- 71) Argiles A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C : Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 43 : 630-640, 1993
- 72) Sigrist M, McIntyre CW : Calcium exposure and removal in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 16 : 41-46, 2006
- 73) Llach F, Velasquez Forero F : Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure : pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 38(Suppl 5) : S20-33, 2001
- 74) Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G : Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 75 : 145-150, 1992
- 75) Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK : Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 52 : 519-530, 2008
- 76) Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH : Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 26 : 622-631, 1995
- 77) Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF : Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 305 : 1119-1127, 2011
- 78) Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D, Cannata-Andía JB : Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 1938-1947, 2011
- 79) Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, Fukuhara S, Akizawa T, Kurokawa K ; MBD-5D Study Group : Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in

- Japan : baseline data from the MBD-5D. *Am J Nephrol* 33 : 427-437, 2011
- 80) Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, Gao P, Cantor T, Dusso A : A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 58 : 753-761, 2000
- 81) Kazama JJ, Yamamoto S, Kameda S, Maruyama H, Narita I, Shigematsu T, Gejyo F : Direct comparison between two 1-84PTH assays in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 99 : c8-12, 2005
- 82) Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt-Gayk H, Cantor TL : Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84 : implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 16 : 605-614, 2001
- 83) Kazama JJ, Omori T, Ei I, Ei K, Oda M, Maruyama H, Narita I, Gejyo F, Shigematsu T, Fukagawa M : Circulating 1-84 PTH and large C-terminal PTH fragment levels in uremia. *Clin Exp Nephrol* 7 : 144-149, 2003
- 84) Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, Malluche HH : Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 60 : 1460-1468, 2001
- 85) Kazama JJ, Omori K, Higuchi N, Takahashi N, Ito Y, Maruyama H, Narita I, Cantor TL, Gao P, Gejyo F : Intact PTH assay overestimates true 1-84 PTH levels after maxacalcitol therapy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 892-897, 2004
- 86) Tsujimoto Y, Tahara H, Shoji T, Emoto M, Koyama H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y, Inaba M : Active vitamin D and acute respiratory infections in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 6 : 1361-1367, 2011
- 87) Punch JD, Thompson NW, Merion RM : Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal transplant patients. A 25-year single-center experience. *Arch Surg* 130 : 538-543, 1995
- 88) Stracke S, Jehle PM, Sturm D, Schoenberg MH, Widmaier U, Beger HG, Keller F : Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 33 : 304-311, 1999
- 89) Chou FF, Ho JC, Huang SC, Sheen-Chen SM : A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 190 : 65-70, 2000
- 90) Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T, Hibi Y, Numano M, Tanaka Y, Inagaki H, Watanabe I, Hachisuka T, Takagi H : More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 38 (Suppl 1) : S168-S171, 2001
- 91) Charhon SA, Berland YF, Olmer MJ, Delawari E, Traeger J, Meunier PJ : Effects of parathyroidectomy on bone formation and mineralization in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 27 : 426-435, 1985
- 92) Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HE, Tominaga Y, Inou T, Otsubo O : Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 42 : 729-738, 2003
- 93) Abdelhadi M, Nordenstrom J : Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83 : 3845-3851, 1998
- 94) Chou FF, Chen JB, Lee CH, Chen SH, Sheen-Chen SM : Parathyroidectomy can improve bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 136 : 1064-1068, 2001
- 95) Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Hattori T, Sekita KI, Kaji H, Hattori S, Kobayashi A, Chihara K : Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : Possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res* 35 : 259-264, 2003
- 96) Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B : Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2401-2407, 2007
- 97) Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, Sherrard DJ, Stehman-Breen C : Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 66 : 2010-2016, 2004
- 98) Trombetti A, Stoermann C, Robert JH, Herrmann FR, Pennisi P, Martin PY, Rizzoli R : Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World J Surg* 31 : 1014-1021, 2007
- 99) Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LH, Moyses RM, Krieger EM, De Lima JJ : Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 142 : 699-703, 2007
- 100) Slinin Y, Foley RN, Collins AJ : Clinical epidemiology of parathyroidectomy in hemodialysis patients : the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *Hemodial Int* 11 : 62-71, 2007
- 101) Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi

- H : Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 13 : 78-86, 1997
- 102) Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drüeke TB : Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 95 : 2047-2053, 1995
- 103) Tominaga Y, Kohara S, Namii Y, Nagasaka T, Haba T, Uchida K, Numano M, Tanaka Y, Takagi H : Clonal analysis of nodular parathyroid hyperplasia in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 20 : 744-752, 1996
- 104) Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K, Haba T, Otsuka S, Ichimori T, Yamada K, Numano M, Tanaka Y, Takagi H : Expression of PRAD1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int* 55 : 1375-1383, 1999
- 105) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y : Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92 : 1436-1443, 1993
- 106) Kifor O, Moore FD Jr, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown EM : Reduced immunostaining for the extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 81 : 1598-1606, 1996
- 107) Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Drüeke TB : Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51 : 328-336, 1997
- 108) Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, Fukuda N, Matsumoto T, Ogata E, Kurokawa K : Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the longterm prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patient. *Nephron* 68 : 221-228, 1994
- 109) Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, Yamamoto H, Sano K, Saito I, Nakano H, Kasai K, Kubo H, Sakai S, Kawaguchi Y, Hosoya T : Presence of sonographically detectable parathyroid glands can predict resistance to oral pulsed-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 35 : 465-468, 2000
- 110) Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Chou H, Nagasue K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Imanishi Y, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y : Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 2613-2621, 2003
- 111) Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, Tahara H, Kukita K, Kurihara S, Onoda N, Tsuruta Y, Tsutsui S, Ohta K, Kuwahara M, Tanaka M, Nishizawa Y : Is the volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 10 : 198-204, 2006
- 112) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 14 : 3270-3277, 2003
- 113) Kakuta T, Kato H, Komaba H, Akizawa T : Parathyroid hormone control survey to determine inter-method and inter-lab variations in Japan. *Ther Apher Dial* 15(Suppl 1) : 50-55, 2011
- 114) Taniguchi M, Tanaka M, Hamano T, Nakanishi S, Fujii H, Kato H, Koiwa F, Ando R, Kimata N, Akiba T, Kono T, Yokoyama K, Shigematsu T, Kakuta T, Kazama JJ, Tominaga Y, Fukagawa M : Comparison between whole and intact parathyroid hormone assays. *Ther Apher Dial* 15(Suppl 1) : 42-49, 2011
- 115) Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, Russell G, Rohr M, Carr JJ : Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 46 : 464-469, 2005
- 116) Thakur A, Hines OJ, Thakur V, Gordon HE : Tumoral calcinosis regression after subtotal parathyroidectomy : a case presentation and review of the literature. *Surgery* 126 : 95-98, 1999
- 117) Sabeel A, Al-Homrany M : Complete resorption of massive soft tissue calcification in a hemodialysis patient after parathyroidectomy. *Am J Nephrol* 20 : 421-424, 2000
- 118) Coen G, Calabria S, Bellinghieri G, Pecchini F, Conte F, Chiappini MG, Ferrannini M, Lagona C, Mallamace A, Manni M, DiLuca M, Sardella D, Taggi F : Parathyroidectomy in chronic renal failure : short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. *Nephron* 88 : 149-155, 2001
- 119) Trunzo JA, McHenry CR, Schulak JA, Wilhelm SM : Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 144 : 915-919, 2008
- 120) Goldsmith DJ, Covic AA, Venning MC, Ackrill P : Blood pressure reduction after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism : further evidence implicating calcium homeostasis in blood pressure regulation. *Am J Kidney Dis* 27 : 819-825,

- 1996
- 121) Zucchelli P, Santoro A, Zucchelli A, Spongano M, Ferrari G : Long-term effects of parathyroidectomy on cardiac and autonomic nervous system functions in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 3 : 45-50, 1988
- 122) Nagashima M, Hashimoto K, Shinsato T, Ashida K, Kobayashi M, Yamashita H, Otsuka M, Naruko T, Itoh A, Haze K : Marked improvement of left ventricular function after parathyroidectomy in a hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism and left ventricular dysfunction. *Circ J* 67 : 269-272, 2003
- 123) Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, Katayama A, Haba T, Uchida K : Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients : special focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol* 9 : 138-141, 2005
- 124) Duh QY, Lim RC, Clark OH : Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism. Diagnosis and parathyroidectomy. *Arch Surg* 126 : 1213-1219, 1991
- 125) Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H : Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 130 : 645-651, 2001
- 126) Matsuoka S, Tominaga Y, Uno N, Goto N, Sato T, Katayama A, Haba T, Uchida K, Kobayashi K, Nakao A : Calciphylaxis : a rare complication of patients who required parathyroidectomy for advanced renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 29 : 632-635, 2005
- 127) Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K, Nishioka M, Hasegawa H, Kurosawa T, Fukagawa M : Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 2305-2314, 2010
- 128) Kakuta T, Tanaka R, Kanai G, Sawaya A, Hirukawa T, Sato A, Saito A : Can cinacalcet replace parathyroid intervention in severe secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 13(Suppl 1) : S20-S27, 2009
- 129) Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, Dubost C, Drüeke TB : Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3 : 1008-1017, 1992
- 130) Richards ML, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K : Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism : Is there an optimal operative management? *Surgery* 139 : 174-180, 2006
- 131) Numano M, Tominaga Y, Uchida K, Orihara A, Tanaka Y, Takagi H : Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 22 : 1098-1103, 1998
- 132) Tominaga Y, Katayama A, Sato T, Matsuoka S, Goto N, Haba T, Hibi Y, Numano M, Ichimori T, Uchida K : Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 3) : iii65-iii70, 2003
- 133) Ishibashi M, Nishida H, Okuda S, Suekane S, Hayabuchi N : Localization of parathyroid glands in hemodialysis patients using Tc-99m sestamibi imaging. *Nephron* 78 : 48-53, 1998
- 134) Takami H, Oshima M, Sugawara I, Satake S, Ikeda Y, Nakamura K, Kubo A : Pre-operative localization and tissue uptake study in parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi. *Aust N Z J Surg* 69:629-631, 1999
- 135) Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Yamashita H, Tamura S, Jinnouchi S, Nagamachi S, Futami S : Technetium-99m tetrofosmin for parathyroid scintigraphy : a direct comparison with (99m) Tc-MIBI, (201) Tl, MRI and US. *Eur J Nucl Med* 28 : 1817-1827, 2001
- 136) Cruz DN, Perazella MA : Biochemical aberrations in a dialysis patient following parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 29 : 759-762, 1997
- 137) Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E, Kurokawa K : Reduction of functioning parathyroid cell mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 46 : 1110-1117, 1994
- 138) Kakuta T, Fukagawa M, Fujisaki T, Hida M, Suzuki H, Sakai H, Kurokawa K, Saito A : Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33 : 1091-1099, 1999
- 139) Nakamura M, Fuchinoue S, Teraoka S : Clinical experience with percutaneous ethanol injection therapy in hemodialysis patients with renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 42 : 739-745, 2003
- 140) Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, Yumita D : Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 522-528, 2007
- 141) Onoda N, Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, Akizawa T, Koiwa F, Kakuta T, Kurokawa K : New

- clinical guidelines for selective direct injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. *NDT Plus* 1 (Suppl 3) : iii26-iii28, 2008
- 142) Nakamura M, Marui Y, Ubara Y, Nakanishi S, Takemoto F, Takaichi K, Tomikawa S : Effects of percutaneous ethanol injection therapy on subsequent surgical parathyroidectomy. *NDT Plus* 1 (Suppl 3) : iii39-iii41, 2008
- 143) Maeno Y, Inaba M, Okuno S, Kohno K, Maekawa K, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y : Significant association of fracture of the lumbar spine with mortality in female hemodialysis patients : a prospective observational study. *Calcif Tissue Int* 85 : 310-316, 2009
- 144) Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO : Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 44 : 672-679, 2004
- 145) Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C : Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58 : 396-399, 2000
- 146) Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, Gokal R : Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 44 : 1071-1077, 1993
- 147) Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM : PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 47 : 149-156, 2006
- 148) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL : Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 70 : 1358-1366, 2006
- 149) Coco M, Rush H : Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 36 : 1115-1121, 2000
- 150) Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, Ball A, Weiss NS : Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58 : 2200-2205, 2000
- 151) Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC : Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7 : 506-512, 1996
- 152) Maeno Y, Inaba M, Okuno S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y : Serum concentrations of cross-linked N-telopeptides of type I collagen : new marker for bone resorption in hemodialysis patients. *Clin Chem* 51 : 2312-2317, 2005
- 153) Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Kumeda Y, Imanishi Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y : Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 82 : 278-287, 2008
- 154) Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G : Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3-5. *Clin Nephrol* 70 : 296-305, 2008
- 155) Morena M, Terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, Maurice F, Delcourt C, Cristol JP, Canaud B, Dupuy AM : Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 17 : 262-270, 2006
- 156) Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M : Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 359 : 584-592, 2008
- 157) Abramowitz M, Muntner P, Coco M, Southern W, Lotwin I, Hostetter TH, Melamed ML : Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of mortality and hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 1064-1071, 2010
- 158) Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Pira L, Saito A, Akiba T, Keen ML, Young EW, Port FK : High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 74 : 655-663, 2008
- 159) Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, de Vernejoul MC : Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 2325-2331, 2003
- 160) Ott SM : Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (Suppl 3) : S151-156, 2008
- 161) Saito A, Gejyo F : Current clinical aspects of dialysis-related amyloidosis in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 10 : 316-320, 2006
- 162) Kazama JJ, Yamamoto S, Takahashi N, Ito Y, Maruyama H, Narita I, Gejyo F : Abeta-2M-amyloidosis and related bone diseases. *J Bone Miner Metab* 24 : 182-184, 2006
- 163) Yamamoto S, Kazama JJ, Maruyama H, Nishi S, Narita I, Gejyo F : Patients undergoing dialysis therapy for 30 years or more survive with serious osteoarticular disorders. *Clin Nephrol* 70 : 496-502, 2008

- 164) Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I, Naiki H, Gejyo F : Recent progress in understanding dialysis-related amyloidosis. *Bone* 45(Suppl 1) : S39-42, 2009
- 165) Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D : Imaging in dialysis spondyloarthropathy. *Semin Dial* 15 : 290-296, 2002
- 166) Abe T, Uchida K, Orita H, Kamimura M, Oda M, Hasegawa H, Kobata H, Fukunishi M, Shimazaki M, Abe T, Akizawa T, Ahmad S : Effect of beta(2)-microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 64 : 1522-1528, 2003
- 167) Kazama JJ, Maruyama H, Gejyo F : Reduction of circulating beta2-microglobulin level for the treatment of dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 16(Suppl 4) : 31-35, 2001
- 168) Kuragano T, Inoue T, Yoh K, Shin J, Fujita Y, Yoshiya K, Kim JI, Sakai R, Sekita K, Goto T, Fukagawa M, Nakanishi T : Effectiveness of b2-microglobulin adsorption column in treating dialysis-related amyloidosis : a multicenter study. *Blood Purif* 32 : 317-322, 2011
- 169) Bardin T, Lebail-Darné JL, Zingraff J, Laredo JD, Voisin MC, Kreis H, Kuntz D : Effect of beta(2)-microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Am J Med* 99 : 243-248, 1995
- 170) Moe SM, Chen NX : Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 19 : 213-216, 2008
- 171) Ketteler M, Giachelli C : Novel insights into vascular calcification. *Kidney Int* 105(Suppl) : S5-S9, 2006
- 172) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38 : 938-942, 2001
- 173) Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Fujino Y, Kohno K, Maeno Y, Maekawa K, Yamakawa T, Imanishi Y, Inaba M, Nishizawa Y : Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 49 : 417-425, 2007
- 174) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM : Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39 : 695-701, 2002
- 175) Nitta K, Akiba T, Uchida K, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, Nihei H : The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 42 : 303-309, 2003
- 176) Kono K, Fujii H, Kawamori H, Miyoshi N, Shite J, Hirata K, Fukagawa M : Coronary Plaque Morphology using Virtual Histology-Intravascular Ultrasound (VH-IVUS) Analysis in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* 15 : 44-50, 2011
- 177) Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Otsubo Y, Takei T, Ogawa T, Yumura W, Kabaya T, Nihei H : Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 27 : 47-52, 2004
- 178) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y : Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2117-2124, 2001
- 179) Takei T, Otsubo S, Uchida K, Matsugami K, Mimuro T, Kabaya T, Akiba T, Nitta K : Effects of sevelamer on the progression of vascular calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephron Clin Pract* 108 : c278-283, 2008
- 180) Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, Suzuki H, Kanai G, Nagaoka M, Takahashi H, Hirawa N, Oogushi Y, Miyata T, Kobayashi H, Fukagawa M, Saito A : 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* 57 : 422-431, 2011
- 181) Neven E, Dams G, Postnov A, Chen B, De Clerck N, De Broe ME, D'Haese PC, Persy V : Adequate phosphate binding with lanthanum carbonate attenuates arterial calcification in chronic renal failure rats. *Nephrol Dial Transplant* 24 : 1790-1799, 2009
- 182) Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, Kerr PG : Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis : A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)* 16 : 290-298, 2011
- 183) Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK : Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 1489-1496, 2004
- 184) Coen G, Manni M, Mantella D, Pierantozzi A, Balducci A, Condò S, DiGiulio S, Yancovic L, Lippi B, Manca S, Morosetti M, Pellegrino L, Simonetti G, Gallucci MT, Splendiani G : Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 22 : 3262-3267, 2007
- 185) Aladrén Regidor MJ : Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 71 : 207-213, 2009
- 186) 日本透析医学会 : 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 44 : 337-425, 2011

- 187) Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, Reid J, Burton J, Northridge DB, Boon NA, Newby DE : Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Therapy, Impact on Regression trial Investigators. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment : a randomised controlled trial. *Heart* 92 : 1207-1212, 2006
- 188) Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ : Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 339 : 1972-1978, 1998
- 189) Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, Menendez T, Maeffert R, Kusus M, Regenfus M, Bickel A, Haberl R, Steinbeck G, Moshage W, Daniel WG : Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification : a prospective evaluation. *Circulation* 106 : 1077-1082, 2002
- 190) Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T, Tsujimoto Y, Shioi A, Shoji T, Inaba M, Inoue T, Nishizawa Y : Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 2472-2478, 2005
- 191) Schurgin S, Rich S, Mazzone T : Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24 : 335-338, 2001
- 192) Holden RM, Sanfilippo AS, Hopman WM, Zimmerman D, Garland JS, Morton AR : Warfarin and aortic valve calcification in hemodialysis patients. *J Nephrol* 20 : 417-422, 2007
- 193) Danziger J : Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1504-1510, 2008
- 194) Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, Boeschoten EW, Dekker FW, Bossuyt PM, Krediet RT : Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk : peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21 : 2513-2520, 2006
- 195) Salusky IB, Goodman WG, Sahney S, Gales B, Perilloux A, Wang HJ, Elashoff RM, Jüppner H : Sevelamer controls parathyroid hormone-induced bone disease as efficiently as calcium carbonate without increasing serum calcium levels during therapy with active vitamin D sterols. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2501-2508, 2005
- 196) Evenepoel P, Selgas R, Caputo F, Foggensteiner L, Heaf JG, Ortiz A, Kelly A, Chasan-Taber S, Duggal A, Fan S : Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 24 : 278-285, 2009
- 197) Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ : Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 775-782, 2005
- 198) Kawanishi H, Ishida M, Ishizaki M, Takuma Y, Tamura H, Kobayashi S, Tamura T, Ohashi H, Hiramatsu M, Minakuchi J, Hirakata H, Shigematsu T : Lanthanum Carbonate Study Group in Japan : Lanthanum carbonate treatment of patients with hyperphosphatemia undergoing CAPD. *Perit Dial Int* 28 : 673-675, 2008
- 199) Working Group Committee for Preparation of Guidelines for Peritoneal Dialysis, Japanese Society for Dialysis Therapy : Japanese Society for Dialysis Therapy. 2009 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 14 : 489-504, 2010
- 200) Lo WK : Dialysis adequacy targets in continuous ambulatory peritoneal dialysis - Higher is not necessarily better. *Perit Dial Int* 23(Suppl 2) : S69-71, 2003
- 201) Li PKT, Suzeto CCl : Peritoneal dialysis adequacy in asia - Is Higher Better? *Perit Dial Int* 23(Suppl 2) : S65-68, 2003
- 202) Lo WK, Lui SL, Chan TM, Li FK, Lam MF, Tse KC, Tang SC, Choy CB, Lai KN : Minimal and optimal peritoneal KT/V target : Results of an anuric peritoneal dialysis patient's survival analysis. *Kidney Int* 67 : 2032-2038, 2005
- 203) Fine A, Fontaine B : Calciphylaxis : the beginning of the end? *Perit Dial Int* 28 : 268-270, 2008
- 204) Inoshita H, Gohda T, Io H, Kaneko K, Hamada C, Horikoshi S, Tomino Y : Improvement of peritoneal calcification after parathyroidectomy in a peritoneal dialysis patient. *Clin Nephrol* 69 : 58-62, 2008
- 205) Vlijm A, Phoa SS, Noordzij M, Spijkerboer AM, van Schuppen J, Stoker J, Struijk DG, Krediet RT : Are peritoneal calcifications in long-term peritoneal dialysis related to aortic calcifications and disturbances in mineral metabolism? *Nephrol Dial Transplant* 26 : 304-308, 2011
- 206) Dejima K, Mitsuhashi H, Yasuda G, Hirawa N, Ikeda Y, Umemura S : Localization and extent of peritoneal calcification in three uremic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 12 : 413-416, 2008
- 207) Tarzi RM, Lim A, Moser S, Ahmad S, George A, Balasubramaniam G, Clutterbuck EJ, Gedroyc W, Brown EA : Assessing the validity of an abdominal CT scoring system in the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1702-



- 1710, 2008
- 208) Poultsidi A, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, Zarogianis S, Bouchlariotou S, Stefanidis I : Gross calcification of the small bowel in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient with sclerosing peritonitis. *Adv Perit Dial* 22 : 104-107, 2006
- 209) Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ritz E : Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis : a randomized controlled multicenter trial. The Peritoneal Dialysis Multicenter Study Group. *Am J Kidney Dis* 25 : 452-460, 1995
- 210) Armstrong A, Beer J, Noonan K, Cunningham J : Reduced calcium dialysate in CAPD patients : efficacy and limitations. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 1223-1228, 1997
- 211) Yamamoto H, Kasai K, Hamada C, Hasegawa H, Higuchi C, Hiramatsu M, Hosoya T, Itami N, Kawanishi H, Kubota M, Masakane I, Minakuchi J, Mitarai T, Nakao T, Suzuki H, Tomo T, Kawaguchi Y : Japan Peritoneal Dialysis-Mineral Bone Disorders (PD-MBD) Research Group : Differences in corrective mode for divalent ions and parathyroid hormone between standard- and low-calcium dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis--result of a nationwide survey in Japan. *Perit Dial Int* 28(Suppl 3) : S128-130, 2008
- 212) Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, Roger SD, Husserl FE, Klassen PS, Guo MD, Albizem MB, Coburn JW : Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis : a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 16 : 800-807, 2005
- 213) Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL : Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease : results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71 : 31-38, 2007
- 214) Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, Li S, Wang C, Collins AJ, Calvo MS, Whaley-Connell AT, McCullough PA, Norris KC : Trends in mineral metabolism : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 51 : S56-S68, 2008
- 215) Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, Sarró F, Valdivielso JM, Fernández E : Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5-achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 1171-1176, 2007
- 216) Tanaka H, Hamano T, Fujii N, Tomida K, Matsui I, Mikami S, Nagasawa Y, Ito T, Moriyama T, Horio M, Imai E, Isaka Y, Rakugi H : The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients. *Bone* 45 : 949-955, 2009
- 217) Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, M'rad MB, Jacquot C, Houillier P, Stengel B, Fouqueray B : Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 20 : 164-171, 2009
- 218) ADHR Consortium : Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 26 : 345-348, 2000
- 219) Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T : Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 6500-6505, 2001
- 220) Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, Fukagawa M : Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 44 : 250-256, 2004
- 221) Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Juppner H, Wolf M : Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2205-2215, 2005
- 222) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Belovich K, Chen J, Hamm L, Gadegbeku C, Horwitz E, Townsend RR, Anderson CA, Lash JP, Hsu CY, Leonard MB, Wolf M : Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 79 : 1370-1378, 2011
- 223) Komaba H, Fukagawa M : FGF23-parathyroid interaction : implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 77 : 292-298, 2010
- 224) Gutiérrez OM : Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease : updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 1710-1716, 2010
- 225) Hernandez D, Concepcion MT, Lorenzo V, Martinez ME, Rodriguez A, De Bonis E, Gonzalez-Posada JM, Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Torres A : Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients : Prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 517-523, 1994
- 226) Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, Hernandez A, de

- Bonis E, Darias E, Gonzalez-Posada JM, Losada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodriguez M : Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients : Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47 : 1434-1442, 1995
- 227) Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, Sardella D, Chicca S, Manni M, Bonucci E, Taggi F : Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure : a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 813-819, 1996
- 228) Shin SK, Kim DH, Kim HS, Shin KT, Ma KA, Kim SJ, Kwak YS, Ha SK, Sherrard DJ : Renal osteodystrophy in pre-dialysis patients : Ethnic difference? *Perit Dial Int* 19(Suppl 2) : S402-S407, 1999
- 229) Ballanti P, Coen G, Mazzaferro S, Taggi F, Giustini M, Calabria S, Ferrannini M, Bonucci E : Histomorphometric assessment of bone turnover in uraemic patients : Comparison between activation frequency and bone formation rate. *Histopathology* 38 : 571-583, 2001
- 230) Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, Giustini M, Giordano R, Nicolai G, Manni M, Sardella D, Taggi F : Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients : comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 91 : 103-111, 2002
- 231) Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, Dams G, Polenakovic MH, Zafirovska K, Van Hoof VO, De Broe ME, D'Haese PC : Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 41 : 997-1007, 2003
- 232) Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, Ivanovski N, Sikole A, Dams G, Couttenye MM, De Broe ME, D'Haese PC : Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1159-1166, 2003
- 233) Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP : Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 1 : 825-831, 2006
- 234) Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Ritz E, Kronenberg F : MMKD Study Group, Kuen E, König P, Kraatz G, Mann JF, Müller GA, Köhler H, Riegler P : Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease : the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2600-2608, 2007
- 235) Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G : Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 112 : 2627-2633, 2005
- 236) Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, Sacks F, Thadhani R, Melamed ML, Wiebe N, Muntner P : Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 120 : 1784-1792, 2009
- 237) Beddhu S, Ma X, Baird B, Cheung AK, Greene T : Serum alkaline phosphatase and mortality in African Americans with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 : 1805-1810, 2009
- 238) Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Chrysochou C, Lane B, Foley RN, Hegarty J, New J, O'Donoghue DJ, Middleton RJ, Kalra PA : Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 2251-2257, 2010
- 239) Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL : Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16 : 520-528, 2005
- 240) Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ : Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 46 : 455-463, 2005
- 241) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K : Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 73 : 1296-1302, 2008
- 242) Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K : Outcomes associated with serum phosphorus level in males with non-dialysis dependent chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 73 : 268-275, 2010
- 243) Kovesdy CP, Ureche V, Lu JL, Kalantar-Zadeh K : Outcome predictability of serum alkaline phosphatase in men with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant* 25 : 3003-3011, 2010
- 244) Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutiérrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheim J, Hsu CY, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 305 : 2432-2439, 2011
- 245) Christiansen C, Rødbro P, Christensen MS, Hartnack B, Transbøl I : Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 2 : 700-703, 1978
- 246) Baker LR, Abrams L, Roe CJ, Faugere MC, Fanti P, Subayti Y, Malluche HH : 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure : a prospective double-blind trial. *Kidney Int* 35 : 661-669, 1989
- 247) Bianchi ML, Colantonio G, Campanini F, Rossi R,

- Valenti G, Ortolani S, Bucciatti G : Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 1595-1599, 1994
- 248) Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttman JR, Jordans JG, Josse S, Meyrier A, Lins RL, Fahey IT : Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 310 : 358-363, 1995
- 249) Przedlacki J, Manelius J, Huttunen K : Bone mineral density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry after one-year treatment with calcitriol started in the predialysis phase of chronic renal failure. *Nephron* 69 : 433-437, 1995
- 250) Rix M, Eskildsen P, Olgaard K : Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 870-876, 2004
- 251) Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF : Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 4 : CD008175, 2009
- 252) Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J : Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 96 : 1786-1793, 1995
- 253) Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ : Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 97 : 2534-2540, 1996
- 254) Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, Garcia-Navarro S, Torres A, Rodriguez M : Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 11 : 970-976, 1996
- 255) Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, Brancaccio D, Cozzolino M, Biondi ML, Andreucci VE : Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 27 : 152-158, 2007
- 256) Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, Kestenbaum BR : Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 20 : 381-387, 2008
- 257) Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, Adeney KL, Duprez DA, Jenny NS, Siscovick DS, Kestenbaum BR : Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 : 609-615, 2009
- 258) Kovesdy CP, Kuchmak O, Lu JL, Kalantar-Zadeh K : Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 56 : 842-851, 2010
- 259) Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, Russo L, Scafarto A, Andreucci VE : The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 72 : 1255-1261, 2007
- 260) Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, Marbury M, Sehgal AR : Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease : A randomized controlled trial. *JAMA* 301 : 629-635, 2009
- 261) Kalantar-Zadeh K, Gutkunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, Kopple JD : Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 519-530, 2010
- 262) Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF : Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2 : CD006023, 2011
- 263) Sprague SM, Abboud H, Qiu P, Dauphin M, Zhang P, Finn W : Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4 : a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 : 178-185, 2009
- 264) Isakova T, Gutiérrez OM, Smith K, Epstein M, Keating LK, Jüppner H, Wolf M : Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 584-591, 2011
- 265) Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casaus ML, Galán A, Martinez-Calero A, Navas V, Rodriguez M, Ortiz A : Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 2567-2571, 2011
- 266) Ketteler M, Rix M, Fan S, Pritchard N, Oestergaard O, Chasan-Taber S, Heaton J, Duggal A, Kalra PA : Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1125-1130, 2008
- 267) Slatopolsky E, Brown A, Dusso A : Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 56 (Suppl 73) : S14-S19, 1999
- 268) Drüeke TB : Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 11 : 1141-1152, 2000
- 269) Silver J, Kilav R, Naveh-Many T : Mechanisms of

- secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 283 : F367-F376, 2002
- 270) Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, Martins D, Adler SG, Norris KC : Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 76 : 977-983, 2009
- 271) Al-Badr W, Martin KJ : Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1555-1560, 2008
- 272) Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP : Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 : 1529-1539, 2009
- 273) Portale AA, Booth BE, Halloran BP : Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73 : 1580-1589, 1984
- 274) Combe C, Aparicio M : Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 46 : 1381-1386, 1994
- 275) Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Jorgetti V, Canziani ME, Moyses RM : Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients : a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 286-291, 2010
- 276) Tougaard L, Sorensen E, Brochner-Mortensen J, Christensen MS, Rodbro P, Sorensen AW : Controlled trial of 1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet* 1 : 1044-1047, 1976
- 277) Nordal KP, Dahl E : Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 67 : 929-936, 1988
- 278) Ritz E, Küster S, Schmidt-Gayk H, Stein G, Scholz C, Kraatz G, Heidland A : Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicentre trial). *Nephrol Dial Transplant* 10 : 2228-2234, 1995
- 279) Panichi V, Andreini B, De Pietro S, Migliori M, Taccola D, Giovannini L, Ferdeghini M, Palla R : Calcitriol oral therapy for the prevention of secondary hyperparathyroidism in patients with predialytic renal failure. *Clin Nephrol* 49 : 245-250, 1998
- 280) Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B : Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 19 : 1613-1619, 2008
- 281) 厚生省特定疾患ホルモン受容機構異常調査研究班. 平成4年度総括研究事業報告書, p20, 1993
- 282) Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A : Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20 : 1185-1194, 2005
- 283) Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K : Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 56 : 1084-1093, 1999
- 284) Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E : Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults : the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 22 : 203-210, 2007
- 285) Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E : Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 17 : 3223-3232, 2006
- 286) Dukas L, Schacht E, Stahelin HB : In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 16 : 1683-1690, 2005
- 287) Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, Cauley JA, Jamal SA, Antonucci DM, Cummings SR : Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 167 : 133-139, 2007
- 288) Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, Seliger S, Kestenbaum B, Stehman-Breen C, Sarnak M, Siscovick D, Harris T, Cauley J, Newman AB, Robbins J : Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 18 : 282-286, 2007
- 289) Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B : Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 51 : 38-44, 2008
- 290) LaCroix AZ, Lee JS, Wu L, Cauley JA, Shlipak MG, Ott SM, Robbins J, Curb JD, Leboff M, Bauer DC, Jackson RD, Kooperberg CL, Cummings SR : Cystatin-C, renal function and incidence of hip fracture in postmenopausal women. *J Am Soc Geriatr* 56 : 1434-1441, 2008
- 291) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン (2011年版), ライフサイエンス出版, 東京, 2011
- 292) Torres A, Lorenzo V, Gonzalez-Posada JM : Comparison of histomorphometry and computerized tomography of the spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. *Nephron* 44 : 282-287, 1986
- 293) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Bréart G, Meunier PJ, Delmas PD : Markers of bone resorption predict

- hip fracture in elderly women : EPIDOS prospective study. *J Bone Mineral Res* 11 : 1531-1538, 1996
- 294) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD : Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fracture in postmenopausal women : the OFELY study. *J Bone Miner Res* 15 : 1526-1536, 2000
- 295) Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA : Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures : a prospective study. *Osteoporos Int* 11 : 76-82, 2000
- 296) Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Taga M, Nakamura T, Kaneda K, Minaguchi H, Inoue T, Morii H, Tomita A, Yamamoto K, Nagata Y, Nakashima M, Orimo H : A double-masked multi-center comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 10 : 183-192, 1999
- 297) Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A, Sarkar S, Harper K : Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis : results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 14 : 793-800, 2003
- 298) Gal-Moscovici A, Sprague SM : Role of bone biopsy in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(Suppl 3) : S170-S174, 2008
- 299) Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE : Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method : a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 20 : 2105-2115, 2005
- 300) Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, Cummings SR : Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function : an analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 22 : 503-508, 2007
- 301) Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE : The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 19 : 1430-1438, 2008
- 302) Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Kregge JH : Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 18 : 59-68, 2007
- 303) Torres A, Lorenzo V, Salido E : Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 13 : 551-558, 2002
- 304) Evenepoel P : Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation : a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 1281-1287, 2004
- 305) Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S : The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation : a 1-year prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 2691-2695, 2011
- 306) Cruz EA, Lugon JR, Jorgetti V, Draibe SA, Carvalho AB : Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 44 : 747-756, 2004
- 307) Evenepoel P : Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients : a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 1714-1720, 2005
- 308) Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y : Parathyroidectomy after successful kidney transplantation : a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 22 : 1730-1737, 2007
- 309) Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernandez ED : Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism : the choice of procedure matters! *World J Surg* 31 : 1947-1953, 2007
- 310) Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Ando K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S : Natural History of Mineral and Bone Disorders After Living-Donor Kidney Transplantation : A One-Year Prospective Observational Study. *Ther Apher Dial* 15 : 481-487, 2011
- 311) Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, Motoyama K, Sugitani A, Kuroki S, Yotsueda H, Tsuruya K, Hirakata H, Iida M : Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients : vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, and apoptosis. *Kidney Int* 70 : 363-370, 2006
- 312) Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD : Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325 : 544-550, 1991
- 313) Ebeling PR : Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 1483-1490, 2009
- 314) Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, Kestenbaum BR, Stehman-Breen C : Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 288 : 3014-3018, 2002
- 315) Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G : Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant* 8 : 2647-2651, 2008
- 316) De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels

- JF : Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation : a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 13 : 1608-1614, 2002
- 317) Torres A, Garcia S, Gómez A, González A, Barrios Y, Concepción MT, Hernández D, García JJ, Checa MD, Lorenzo V, Salido E : Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 65 : 705-712, 2004
- 318) Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM : Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 78 : 1233-1236, 2004
- 319) Grotz W, Nagel C, Poeschel D, Cybulla M, Petersen KG, Uhl M, Strey C, Kirste G, Olschewski M, Reichelt A, Rump LC : Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12 : 1530-1537, 2001
- 320) Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bognar I, Durkin P, Tellis V, Greenstein S, Schechner R, Figueroa K, McDonough P, Wang G, Malluche H : Prevention of bone loss in renal transplant recipients : a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 14 : 2669-2676, 2003
- 321) Mainra R, Elder GJ : Individualized therapy to prevent bone mineral density loss after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 117-124, 2010
- 322) Coburn JW, Maung HM : Use of active vitamin D sterols in patients with chronic kidney disease, stages 3 and 4. *Kidney Int* 63(Suppl 85) : S49-53, 2003
- 323) Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS : Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 21 : 558-566, 2007
- 324) Rayes N, Seehofer D, Schindler R, Reinke P, Kahl A, Ulrich F, Neuhaus P, Nussler NC : Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 143 : 756-761 ; discussion 761, 2008
- 325) Nichol PF, Starling JR, Mack E, Klovning JJ, Becker BN, Chen H : Long-term follow-up of patients with tertiary hyperparathyroidism treated by resection of a single or double adenoma. *Ann Surg* 235 : 673-678 ; discussion 678-680, 2002
- 326) Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS : Tertiary hyperparathyroidism : is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes. *Surgery* 146 : 1130-1137, 2009
- 327) Douthat WG, Orozco SE, Maino P, Cardozo G, de Arteaga J, de la Fuente J, Chiurciu CR, Massari PU : Percutaneous ethanol injection therapy in post-transplant patients with secondary hyperparathyroidism. *Transpl Int* 20 : 1031-1035, 2007
- 328) Trombetti A, Richert L, Hadaya K, Graf JD, Herrmann FR, Ferrari SL, Martin PY, Rizzoli R : Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol* 164 : 839-847, 2011
- 329) Ambuhl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U : Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation : impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis* 34 : 875-883, 1999
- 330) Kanaan N, Claes K, Devogelaer JP, Vanderschueren D, Depresseux G, Goffin E, Evenepoel P : Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 1887-1892, 2010
- 331) Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Kiss I, Rosivall L, Kosa J, Lakatos P, Kovcsdy CP, Mucsi I : Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol* 22 : 956-966, 2011
- 332) Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, Weisinger JR, Hruska KA, Bellorin-Font E : The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 63 : 1915-1923, 2003
- 333) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y : Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 23 : 105-109, 2005
- 334) Conley E, Muth B, Samaniego M, Lotfi M, Voss B, Armbrust M, Pirsch J, Djamali A : Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation* 86 : 231-237, 2008
- 335) Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, Hutchison AJ : Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 35 : 227-236, 2000
- 336) Schwarz A, Merkel S, Leitolf H, Haller H : The effect of cinacalcet on bone remodeling and renal function in transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation* 91 : 560-565, 2011
- 337) Aalten J, Wetzels JF, Hoitsma AJ : Continuation of cinacalcet immediately after renal transplantation : a prospective cohort study. *Clin Nephrol* 74 : 433-439,

- 2010
- 338) Jadoul M, Banos A, Zani VJ, Hercz G : The effects of discontinuing cinacalcet at the time of kidney transplantation. *NDT Plus* 3 : 37-41, 2010
- 339) Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD : Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 102 : 1627-1633, 1998
- 340) Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE : Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 14 : 77-81, 2003
- 341) Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R : Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 357 : 2028-2039, 2007
- 342) Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, Haas M : Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant* 8 : 1864-1870, 2008
- 343) Schroff RC, Donald AE, Hiorns MP, Watson A, Feather S, Milford D, Ellins EA, Storry C, Ridout D, Deanfield J, Rees L : Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2996-3003, 2007
- 344) Haffner D, Nisel R : Growth and puberty in chronic kidney disease. In "Comprehensive Pediatric Nephrology" eds Geary DF, Schaefer F, p709-732, Mosby, Philadelphia, 2008
- 345) Kuizon BD, Goodman WG, Juppner H, Boechat I, Nelson P, Gales B, Salusky IB : Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. *Kidney Int* 53 : 205-211, 1998
- 346) Sieniawska M, Panczyk-Tomaszewska M, Ziolkowska H : The influence of growth hormone treatment on bone metabolism in dialysis patients. *Br J Clin Pract* 85(Suppl) : 61-63, 1996
- 347) Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Rönholm K, Schaefer F, Simkova E, Stefanidis CJ, Strazdins V, Walle JV, Schröder C, Zurowska A, Ekim M : Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure : European guidelines. *Pediatr Nephrol* 21 : 151-159, 2006
- 348) NKF KDOQI : Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 46 : S1-S100, 2005
- 349) Schmitt CP, Mehls O : Disorders of Bone Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. In "Comprehensive Pediatric Nephrology" ed Geary DF, Schaefer F, p773-792, Mosby, Philadelphia, 2008
- 350) Wesselin-Perry K, Salusky IB : Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder. In "Pediatric Nephrology" ed Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, p1755-1783, Springer, Heidelberg, 2009
- 351) Leonard MB : Bone Across Kidney Disease and Kidney Failure. In "Evidence-Based Nephrology" ed Molony DA, Craig JC, p682-692, Wiley-Blackwell, Oxford, 2009
- 352) Cannata-Andia JB, Rodriguez-Gareia M, Roman-Garcia P, Poullet T, López-Hernández F, Rodriguez-Puyol D : New therapies : calcimimetics, phosphate binders and vitamin D receptor activators. *Pediatr Nephrol* 25 : 609-616, 2010
- 353) Querfeld U, Mak RH : Vitamin D deficiency and toxicity in chronic kidney diseases : in search of the therapeutic window. *Pediatr Nephrol* 25 : 2413-2430, 2010
- 354) Kraut JA, Madias NE : Consequence and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 26 : 19-28, 2011
- 355) Waller S : Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 26 : 195-204, 2011
- 356) Norman ME, Mazur AT, Borden S 4th, Gruskin A, Anast C, Baron R, Rasmussen H : Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr* 97 : 226-232, 1980
- 357) 服部元史 : 小児慢性腎不全患者の成長. 今日移植 20 : 341-348, 2007
- 358) 田中敏章, 山下 敦, 市原清志 : 潜在基準値抽出法による小児臨床検査基準範囲の設定. 日児誌 112 : 1117-1132, 2008
- 359) 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2007 年版. 日腎誌 49 : 876-878, 2007
- 360) 服部元史, 大森多恵, 荻野大助, 中倉兵庫, 近本裕子, 宮川三平, 甲能深雪, 伊藤克己 : 血清カルシウム値とリン値のコントロール目標. 日小児腎不全会誌 23 : 58-61, 2003
- 361) Borzch D, Rees L, Ha S, Chua A, Valles PG, Lipka M, Zambrano P, Ahlenstiel T, Bakkaloglu SA, Spizzirri AP, Lopez L, Oza G, Yap HK, Warady BA, Schaefer F : The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 78 : 1295-1304, 2010
- 362) Mahdavi H, Kuizon BD, Gales B, Wang HJ, Elashoff RM, Salusky IR : Sevelamer hydrochloride : an effective phosphate binder in dialyzed children. *Pediatr Nephrol* 18 : 1260-1264, 2003
- 363) 中島泰志, 本田雅敬, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 後藤美和, 大迫 豊, 仲田晴子, 石倉健司, 池田昌宏 : 幼児にお

- ける塩酸セベラマー使用経験. 透析会誌 38 : 219-225, 2005
- 364) Pieper AK, Haffner D, Hopped B, Dittrich K, Offner G, Bonzel KE, John U, Fründ S, Klaus G, Stübinger A, Düker G, Querfeld U : A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD. *Am J Kidney Dis* 47 : 625-635, 2006
- 365) Silverstein DM, Kher KK, Moudgil A, Khurana M, Wilcox J, Moylan K : Cinacalcet is efficacious in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 23 : 1817-1822, 2008
- 366) Muscheites J, Wigger M, Drueckler E, Fischer DC, Kundt G, Haffner D : Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 23 : 1823-1829, 2008
- 367) Platt C, Inward C, McGraw M, Dudley J, Tizard J, Burren C, Saleem MA : Middle-term use of cinacalcet in paediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 25 : 143-148, 2010
- 368) Nakagawa K, Perez EC, Oh J, Santos F, Geldyyev A, Gross ML, Schaefer F, Schmitt CP : Cinacalcet does not affect longitudinal growth but increases body weight gain in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 2761-2767, 2008
- 369) Prasad V, Greig F, Bastian W, Castells S, Juan C, AvRuskin TW : Slipped capital femoral epiphysis during treatment with recombinant growth hormone for isolated, partial growth hormone deficiency. *J Pediatr* 116 : 397-399, 1990