

慢性腎不全と血管石灰化

谷脇広道*1 石村栄治*2

*1 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学 *2 同 腎臓病態内科学

key words : 動脈石灰化, 糖尿病, 高リン血症, 骨代謝異常, リン吸着薬

要旨

動脈硬化症の特徴的な病変の一つとして、血管石灰化（動脈石灰化）がある。慢性腎不全患者の動脈石灰化においては、粥状動脈硬化症に伴う内膜下の石灰化とともに、中膜の石灰化（Mönckeberg 型石灰化）の頻度が多いことが特徴的である。血管石灰化のメカニズムは不明な点が多いが、最も大きな要因としてカルシウム・リン代謝異常があげられる。それに伴い引き起こされる二次性副甲状腺機能亢進症や高リン血症治療に用いられるカルシウム製剤の頻用によるカルシウム負荷の増加、過剰なビタミン D 投与、さらには骨代謝異常（線維性骨炎のみならず無形成骨症）も血管石灰化の発症に関与している。また、糖尿病性腎不全では、糖尿病による代謝異常そのものがカルシウム・リン代謝異常に独立して動脈石灰化の危険因子であり、保存期腎不全時にすでに動脈石灰化病変の進展が認められる。慢性透析患者では、高リン血症を呈する患者は死亡リスクが高く、厳格な高リン血症の治療が必要である。カルシウムを含有しないリン吸着薬（塩酸セベラマー）は、血清リン低下作用とともに動脈石灰化を抑制するという報告がなされている。

はじめに

血液透析患者の死因としては、心不全、心筋梗塞、脳血管障害をあわせた心血管系死亡が 40% 以上を占

めている。その原因として慢性腎不全患者では、一般的な動脈硬化の危険因子に加え、カルシウム・リン代謝異常が関わっていると考えられる。近年、透析患者における冠動脈の石灰化量には加齢、男性、糖尿病、長期透析期間に加えて、カルシウム・リンの代謝異常が関わっていることが報告されている^{1,2)}。保存期腎不全患者において動脈硬化症が進展しているとの報告はなされているが、動脈石灰化病変の進展についての報告は少ない。

本稿では、慢性透析患者の血管石灰化の発症・進展に影響する因子、特にカルシウム・リンの代謝異常、骨代謝異常、糖尿病につき概説し、保存期腎不全患者と透析患者の動脈石灰化に関する私どもの教室の研究成績も紹介したい。

1 慢性腎不全患者の動脈石灰化

動脈の石灰化には、粥状動脈硬化巣における内膜アテロームの石灰化（内膜下の石灰化）と、動脈中膜の石灰化（Mönckeberg 型石灰化）との、2つの型が見られる。動脈は、太い弾性型動脈と、中～小の筋型動脈や細動脈に分類される。粥状動脈硬化は弾性型動脈と筋型動脈のいずれにも生じ、病理学的にはびまん性内膜肥厚、脂肪斑と脂肪線条、線維斑、と進行するが、この線維斑のあるところへ石灰化や潰瘍、出血、血栓形成などの複合病変が形成される。Mönckeberg 型石灰化は、筋型動脈の中膜に生じるとされ、粥状動脈

Chronic renal failure and vascular calcification

Department of Metabolism, Endocrinology and Molecular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine
Hiromichi Taniwaki

Department of Nephrology, Osaka City University Graduate School of Medicine
Eiji Ishimura

硬化に伴う内膜の石灰化とは異なった病態とされている。冠状動脈の石灰化は、両者の混在した病変を呈していることが多い。

動脈の石灰化病変は健常人に比して、慢性腎不全患者では、若年者よりすでに認められ¹⁾、またその程度は高度である。腎不全患者では、石灰化として、内膜の石灰化のみならず、Mönckeberg型の中膜石灰化を高頻度に合併することが特徴的である³⁾。慢性腎不全患者における動脈石灰化の発症メカニズムはいまだ十分には解明されていないが、動脈石灰化を引き起こす要因として、血清カルシウム高値、血清リン高値、それに伴うカルシウム・リン積の上昇、二次性副甲状腺機能亢進症、過剰なビタミンD投与があげられる。さらに、局所因子としての局所性アルカローシス、組織障害、カルシウム結合蛋白 (osteopontin, matrix Gla protein など) の発現、TGF- β などの growth factor の発現などの因子が関与していると考えられている⁴⁾。

従来、透析患者の動脈石灰化は進行した二次性副甲状腺機能亢進症を認める患者でみられ、PTH高値がその原因と考えられていた。しかし実際には、二次性副甲状腺機能亢進症を認めない透析患者でも高度の血管石灰化がみられ、PTH高値のみでは動脈石灰化を決して説明しえないことはよく知られている。近年、腎不全患者での動脈石灰化において注目されるのは、カルシウム・リン代謝異常、特に高リン血症、さらには骨代謝異常 (腎性骨異栄養症、特に無形成骨症 (adynamic bone disease)) と血管石灰化との関係である。

2 高リン血症と血管石灰化

慢性腎不全患者では、カルシウム・リン積に大きな影響を及ぼす高リン血症が、患者での生命予後に関与していることが強調されている。Blockらの検討では、透析患者において血清リン濃度が5.5 mg/dlをこえると死亡リスクが有意に高くなり、血清リン濃度と死亡リスクとは有意な相関があることが示されている⁵⁾。日本透析医学会統計調査委員会の報告の結果でも、血清リン濃度が4 mg/dl台に比し、6 mg/dl以上では1年間の死亡リスクが有意に高くなっている⁶⁾。血清リン濃度が高値の透析患者の死亡リスクが高い原因については判明していないが、高リン血症により冠動脈を

はじめとする動脈の石灰化を進展させ、心血管系の合併症の発症を高めている可能性がうかがわれる。*in vitro*の実験系では、高リン状態で平滑筋細胞を培養すると経時的に細胞層のカルシウム沈着量は増加し、石灰化を促進していることが示されている⁷⁾。

透析患者において、electron beam tomography (EBCT) を用いて血管石灰化を定量的に評価した報告では、冠状動脈の石灰化には、高齢、長期透析期間、糖尿病、男性などの臨床因子と独立して、カルシウム・リン積の上昇、または血清リン値の高値が有意な危険因子であった²⁾。また高リン血症は直接的にも二次性副甲状腺機能亢進症を引き起こし⁸⁾、そのため骨吸収が亢進し、さらなるカルシウム・リン積の上昇を惹起し異所性石灰化・動脈石灰化を引き起こすとも考えられる⁴⁾。

3 骨代謝異常 (腎性骨異栄養症ならびに無形成骨症) と動脈石灰化

原発性骨粗鬆症と動脈硬化とは、密接な関連があることが最近報告されている。その病態としては、カルシウム・リンの緩衝系である骨でのカルシウム含量が低下し、一方血管壁ではカルシウム含量が亢進し動脈硬化が進展すると考えられている⁹⁾。同様に、腎性骨異栄養症においても、腎不全の進行に伴う二次性副甲状腺機能亢進症、その治療のために使用されているカルシウム含有リン吸着薬や活性型ビタミンD製剤の影響に加え、線維性骨炎による骨からのカルシウム、リン動員のためカルシウム、リンが上昇し、血管壁ではリン酸カルシウムを主体とする沈着がより亢進し、血管壁での石灰化病変を引き起こすという同様の病態が考えられる。

近年 (1990年代以降)、透析患者の骨生検組織の病理形態計測的検討では、無形成骨症が増加しており、透析骨症の約半数は無形成骨症である¹⁰⁾。無形成骨では、類骨の形成と石灰化の低下、骨吸収の低下した組織像を示す。骨代謝回転が著しく低下している状態であり、カルシウム・リン代謝における骨の緩衝能が著しく低下している。無形成骨症では血清PTHは低下し、またPTHに対する骨の反応性が低下している (PTH抵抗性)。かかる状態においては負荷されたカルシウムやリンは骨という貯蔵庫へ蓄積されにくく、骨以外の組織への沈着、すなわち異所性石灰化をきた

し、そのために動脈石灰化がもたらされると考えられる。無形成骨症の原因は、ビタミン D の過剰投与による過度の PTH の抑制、リン吸着薬としての炭酸カルシウムの投与過量、副甲状腺機能低下症があげられる。糖尿病も無形成骨症の重要な原因であるが、このような患者の骨芽細胞における PTH/PTHrP 受容体 mRNA は、腎機能正常者の者に比べ 28% と低下していることが報告されており¹¹⁾、無形成骨症における PTH 抵抗性の一因になっていると考えられる。

透析患者の血中 osteoprotegerin (OPG) は高値であり、血中 OPG 濃度と腹部大動脈石灰化との関係も報告され、血中 OPG 濃度が高いほど腹部大動脈石灰化の進展速度が速かった^{12, 13)}。OPG は、破骨細胞に発現している RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand—破骨細胞への分化促進作用を担う) と競合阻害することにより、成熟破骨細胞への分化を抑制する。血中に蓄積した透析患者の OPG は PTH 抵抗性に関係し、無形成骨症の成因にも関与しているかもしれない。このことから、OPG は、無形成骨症での動脈石灰化にも関連する重要な因子であるかもしれない。また、無形成骨症ではカルシウム・リンの緩衝能が低下しているために、炭酸カルシウム投与により高カルシウム血症になりやすく、またビタミン D により高カルシウム・高リン血症をきたしやすくなり、動脈石灰化などの異所性石灰化につながっていることが考えられる。

4 慢性腎不全患者の血管石灰化に及ぼす因子の解析—私どもの教室の検討

1) 保存期腎不全患者での橈骨動脈の

中膜石灰化病変についての検討

男 19 名、女 17 名の合計 36 名を対象にシャント作成時の橈骨動脈の一部検体を採取し H. E 染色を施し、中膜石灰化病変の有無につき検討した。中膜石灰化病変を認めた患者数は 36 名中 12 名であり、全体の 33.3% であった。両群間の検討では、中膜石灰化を認める群で高齢、腎不全歴は長期であった以外には、平均血圧、カルシウム、リン値には差を認めなかった (表 1)。また、原疾患での中膜石灰化発症頻度に差は認めなかった (表 2)。Ejerblad らも同様の検討を行い、40% に中膜石灰化病変を認めたと報告しており、興味深いことにカルシウム・リン値の著明な上昇は認めていな

表 1 橈骨動脈の中膜石灰化病変の有無による保存期腎不全患者の臨床背景の違い

	中膜石灰化 (+)	中膜石灰化 (-)
人数 (男/女)	12 (5/7)	24 (14/10)
年齢	67.9±6.2†	59.7±11.4
腎不全歴 (月)	67.8±53.5†	37.8±31.6
cigarette-years	554±532	498±268
BMI (kg/m ²)	23.0±3.8	22.9±3.3
クレアチニン (mg/dl)	7.1±1.8	8.6±2.8
総コレステロール (mg/dl)	185±49	175±62
中性脂肪 (mg/dl)	102±12	124±59
平均血圧 (mmHg)	102±12	99±10
カルシウム (mg/dl)	7.9±0.6	7.7±0.7
リン (mg/dl)	4.8±1.6	5.3±1.9
カルシウム・リン積 (mg ² /dl ²)	38.3±13.3	40.1±15.4
Intact PTH (pg/ml)	119±133	170±197

平均値±SD. 両群間の各種臨床パラメーターを比較検討した。

† P<0.05 vs. 中膜石灰化 (-)

表 2 保存期腎不全患者における原疾患と橈骨動脈中膜石灰化病変の合併頻度

原因疾患	中膜石灰化 (+)	中膜石灰化 (-)	合計
慢性糸球体腎炎	1 (14.2%)	6	7
糖尿病性腎症	7 (41.2%)	10	17
高血圧性腎硬化症	4 (44.4%)	5	9
その他	0	3	3
総数	12 (33.3%)	24	36

腎不全患者の原因疾患での中膜石灰化合併頻度については、統計的有意差は認めなかったが (p=0.3063)、糖尿病、高血圧の患者で石灰化の頻度が高い傾向が認められた。() 内は、各疾患群での石灰化病変を認めた患者数の割合を示している。

いとしている¹⁴⁾。

2) 透析治療中患者の手指動脈での血管石灰化病変検討

男性 245 名、女性 176 名の合計 421 名の外来通院透析患者を対象に、単純 X 検査にて両手指を撮影し、動脈石灰化病変 (図 1) を認めるものと認めないものに分類した¹⁵⁾。非糖尿病透析患者 (平均年齢 59±13 歳) では 302 名中 45 名、糖尿病透析患者 (平均年齢 62±10 歳) では 89 名中 42 名に血管石灰化病変を認め、糖尿病透析患者で有意に石灰化の頻度が高値であった (p<0.001)。石灰化群と非石灰化群において年齢には有意差を認めなかったが、石灰化群では透析治療期間は有意に長期であった。非糖尿病透析患者において、血清リン濃度は石灰化群では非石灰化群に比べ有意に高値であった (6.3±1.3 vs. 5.7±1.2 mg/dl,



図1 透析患者の手の動脈の石灰化像

表3 非糖尿病透析患者の手の動脈石灰化に影響する因子の解析
(多変量ロジスティック解析)

	OR	95% CI	p value
年齢 (歳)	1.082	1.039-1.127	0.0001
透析期間 (年)	1.128	1.065-1.195	0.0001
リン (mg/dl)	1.784	1.264-2.520	0.0010
男性 (vs. 女性)	3.380	1.289-8.860	0.0019
拡張期血圧 (mmHg)	0.972	0.953-0.9993	0.0075
収縮期血圧 (mmHg)	1.020	0.9997-1.043	0.0906
喫煙 (vs. 非喫煙)	1.417	0.577-3.480	0.3741
カルシウム (mg/dl)	0.846	0.459-1.558	0.5918
Kt/V	0.778	0.087-6.990	0.8224
intact PTH (pg/ml)	1.000	0.998-1.002	0.9277
R ² =0.231 p<0.0001			

iPTH: intact parathyroid hormone, OR: odds ratio, CI: confidence interval R²: multiple coefficient of variation (文献 15 より改編引用)

P<0.001)¹⁵⁾。多変量ロジスティック解析では、非糖尿病透析患者では、高齢、長期透析期間、男性に加えて、血清リン高値が動脈石灰化に対して有意に独立した影響因子であった (表 3)。臨床パラメーターに HbA_{1c} を加えた解析では、糖尿病透析患者において HbA_{1c}、透析期間が動脈石灰化への有意な影響因子であり、血清リンは有意な影響因子として抽出されなかった (表 4)。このことは、非糖尿病患者では高リン血症が末梢動脈の中膜石灰化 (Mönckeberg 型石灰化) への影

表4 糖尿病透析患者の手の動脈石灰化に影響する因子の解析
(多変量ロジスティック解析)

	OR	95% CI	p value
hemoglobin A _{1c} (%)	2.141	1.282-3.575	0.0029
透析期間 (years)	1.017	1.001-1.033	0.0354
intact PTH (pg/ml)	1.006	0.998-1.015	0.1569
リン (mg/dl)	0.738	0.476-1.145	0.1755
年齢 (歳)	0.979	0.920-1.041	0.4934
拡張期血圧 (mmHg)	1.011	0.979-1.044	0.4952
喫煙 (vs. 非喫煙)	0.648	0.185-2.269	0.4974
Kt/V	0.364	0.012-11.400	0.5655
収縮期血圧 (mmHg)	1.009	0.976-1.042	0.6030
男性 (vs. 女性)	1.328	0.252-6.997	0.7376
カルシウム (mg/dl)	0.990	0.371-2.643	0.9845
R ² =0.185 p<0.0001			

iPTH: intact parathyroid hormone, OR: odds ratio, CI: confidence interval, R²: multiple coefficient of variation (文献 15 より改編引用)

響因子であり、糖尿病患者では高血糖が中膜石灰化に
関与していることを示している。

3) 透析治療中患者の大動脈石灰化病変の検討

次に、男性 409 名、女性 258 名の合計 667 名の外来
通院透析患者を対象に、単純腹部 CT 検査を用いて、
総腸骨動脈分岐部から上方に 1 cm 間隔で 10 スライス、
大動脈の周長を 12 分割して、各スライスでの石灰沈
着の広がりをも百分率で表し、その平均値を大動脈石灰
化指数 (aortic calcification index; ACI)¹⁶⁾ (図 2)
として評価した。

透析患者全体での多変量解析において、加齢、男性、
喫煙、長期透析期間、糖尿病の存在、収縮期血圧高値、
血清リン濃度高値が、ACI に対して独立した影響因
子であった (表 5)。また、糖尿病透析患者群と非糖
尿病透析患者群に分けて解析した多変量解析では、加
齢、喫煙、長期透析期間、収縮期血圧高値が、それぞ
れの群における独立した影響因子であり、非糖尿病群
ではさらには男性、血清リン濃度高値が独立した影響
因子であった。しかし、糖尿病透析患者では、血清リ
ン濃度は大動脈石灰化の独立した影響因子とはならな
かった (表 6)。大動脈の血管石灰化は粥状動脈硬化
症に伴う内膜石灰化病変と考えられ、非糖尿病患者で
は高リン血症により内膜石灰化も進展することが示唆
された¹⁷⁾。また、糖尿病透析患者では、大動脈石灰化
へのカルシウム・リン代謝異常の関与は乏しく、糖尿
病そのものによる代謝異常が関与していることが推察

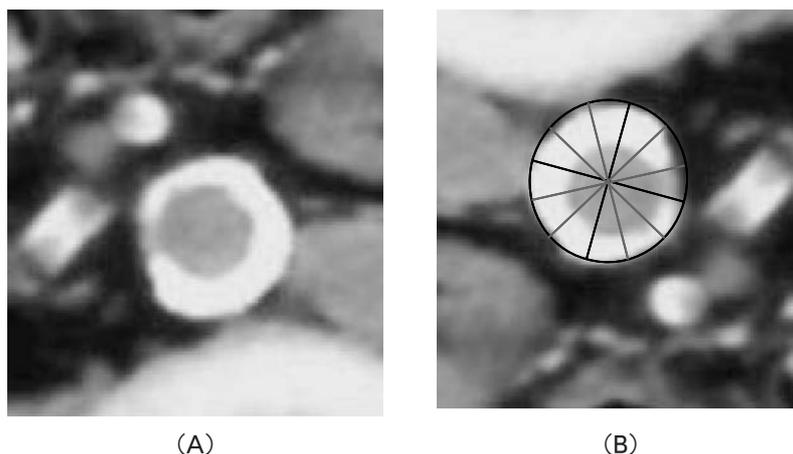


図2 (A) CTによる大動脈石灰化像 (B) 大動脈石灰化指数 (ACI%) の計算
 総腸骨動脈分岐部から1 cm ずつ上方に10スライスの横断面において、各横断面の大動脈の周囲を12区分に分けて、石灰化の存在する区分数を全区分数で除し、百分率で表す。
 $ACI\% = [\{\sum(\text{各断面での石灰化の存在する区分数}/12)\}/10] \times 100[\%]$

表5 CTで定量的に評価した透析患者の大動脈石灰化指数 (aortic calcification index) に影響する因子の解析 (多変量解析)

	β	p
年齢 (歳)	0.349	0.0001
性 (男性=1, 女性=0)	0.077	0.0418
喫煙 (本数×年)	0.187	<0.0001
透析期間 (月)	0.233	<0.0001
糖尿病 (有り=1, 無し=0)	0.137	0.0005
収縮期血圧 (mmHg)	0.240	<0.0001
拡張期血圧 (mmHg)	-0.054	0.2504
総コレステロール (mg/dl)	0.071	0.0457
カルシウム (mg/dl)	0.025	0.4856
リン (mg/dl)	0.117	0.0010
log (intact-PTH)	0.009	0.7903
R^2	0.273 (p<0.0001)	

β : standard regression coefficient R^2 : multiple coefficient of determination.
 (文献16より改編引用)

表6 透析患者の大動脈石灰化指数 (ACI) に影響する因子の解析 (多変量解析)
 —糖尿病群, 非糖尿病群での検討—

	糖尿病群		非糖尿病群	
	β	p	β	p
年齢 (歳)	0.210	0.0079	0.386	<0.0001
性 (男性=1, 女性=0)	-0.150	0.0540	0.142	0.0017
喫煙 (本数×年)	0.211	0.0047	0.191	<0.0001
透析期間 (月)	0.280	0.0003	0.216	<0.0001
収縮期血圧 (mmHg)	0.242	0.0029	0.251	0.0001
拡張期血圧 (mmHg)	-0.089	0.2881	-0.082	0.1659
総コレステロール (mg/dl)	0.038	0.6214	0.073	0.0734
カルシウム (mg/dl)	-0.040	0.6050	0.051	0.2212
リン (mg/dl)	0.059	0.4219	0.150	0.0004
log (intact-PTH)	-0.038	0.6189	-0.003	0.9412
HbA _{1c}	0.015	0.8385	—	—
R^2	0.193 (p<0.0001)		0.296 (p<0.0001)	

β : standard regression coefficient R^2 : multiple coefficient of determination
 (文献16より改編引用)

される。

Mehrotra らは、60名の腎不全糖尿病患者（血清Cr 2.7 ± 0.2 mg）を対象とし、EBCTを用い冠動脈の石灰化病変（calcium score）を測定し、糖尿病保存期腎不全患者では石灰化病変を有する患者頻度が高く、その石灰化病変とミネラル代謝異常との関係は明らかではなかったことを報告している¹⁷⁾。糖尿病患者では、軽度のクレアチニン値の上昇を認めるこの時期にすでに冠動脈石灰化が進行していることが示されている。腎不全を呈する糖尿病患者では、冠動脈の石灰化病変に fetuin-A が関与している可能性や¹⁸⁾、腎症の進行とともに osteoprotegerin の上昇を認める¹⁹⁾などの、骨関連蛋白と腎障害の進行の関連を示唆する報告も見られる。現在では、血管石灰化過程に骨組織の石灰化過程と類似した機序、骨基質蛋白やカルシウム調節ホルモンが関与している可能性が示唆されている。糖尿病患者では、糖尿病発症早期より、また保存期腎不全期においてもこれらの機序が血管石灰化に関与している可能性が推察される。

5 塩酸セベラマーによる血管石灰化の抑制

高リン血症への治療としてカルシウム含有リン吸着薬（炭酸カルシウムや酢酸カルシウム）が用いられてきた。これらの薬剤は、投与量の増加とともに透析患者へのカルシウム負荷を増大させることになり、血清カルシウム・リン積を上昇させて、血管石灰化・異所性石灰化を増悪させる可能性があることが報告されている¹⁾。

近年、カルシウムを含有していない新しいリン吸着薬である塩酸セベラマーが臨床使用されている。腎不全ラットを用いた塩酸セベラマーの血清リン降下作用についての報告では、対照群である炭酸カルシウム投与群とは同程度の血清リン濃度の低下であったが、塩酸セベラマー投与群ではカルシウム・リン積をより低下させ、大動脈の石灰化を顕著に抑制していた²⁰⁾。透析患者においても、塩酸セベラマー群とカルシウム含有リン吸着薬群とでは、血清リン濃度の低下作用については差を認めなかったが、血清カルシウム濃度はカルシウム含有リン吸着薬群で有意に高値であった^{21, 22)}。さらにEBCTで測定した冠動脈、心弁膜、大動脈の石灰化スコアはカルシウム含有リン吸着薬群では上昇していたが、塩酸セベラマー投与群では上昇を認め

なかった^{21, 22)}。

この結果は、心血管系の異所性石灰化抑制に対して塩酸セベラマーが有用であると同時に、高リン血症の改善ならびにカルシウム負荷の是正が血管石灰化抑制において重要であることを示唆していると考えられる。さらに同剤は、PTHの抑制作用も臨床治験で認められており、副甲状腺機能亢進症の治療にも有用であると思われる。

現在臨床試験が進行中の炭酸ランタナムも、カルシウムを含有しない新しいリン吸着薬である。塩酸セベラマー同様に、カルシウム・リン積を低下させることが示されており²³⁾、今後腎不全患者において血管石灰化を抑制させることも期待される。

おわりに

本稿では慢性腎不全患者（保存期腎不全患者も含めて）に高頻度で認められる動脈石灰化について概説した。慢性透析患者に限らず、保存期腎不全患者でも（特に糖尿病患者では）動脈石灰化を合併している頻度が高い。

動脈石灰化に及ぼす因子については十分な検討がなされていないが、透析患者（特に非糖尿病透析患者）の動脈石灰化には、カルシウム・リン代謝異常と骨代謝異常が密接に関連している。二次性副甲状腺機能亢進症の治療のみならず、高リン血症の是正、カルシウム負荷の是正が重要であると考えられる。カルシウムを含有しないリン吸着薬（塩酸セベラマーや炭酸ランタナム）、また、カルシウム感受性受容体刺激薬（calcimimetics）²⁴⁾による二次性副甲状腺機能亢進症の是正、などの複合的治療の開発が現在進行中である。

このような新しい治療手段により、血管石灰化の抑制のみならず、さらに血管石灰化を消退させることが可能なか、また、透析患者の予後にとっても有用なのかを検討していく必要がある。さらに、動脈石灰化を高頻度に認める糖尿病腎不全患者における石灰化抑制の研究の展開が望まれる。

文 献

- 1) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 342: 1478-1483, 2000.
- 2) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al.: Cardiac

- calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*, 39; 695-701, 2002.
- 3) Davies MR, Hruska KA: Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 60; 472-479, 2001.
 - 4) Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E: Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2511-2516, 2001.
 - 5) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al.: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31; 607-617, 1998.
 - 6) 日本透析医学会統計調査委員会: 我が国の慢性透析療法の現況 (2001年12月31日現在), 日本透析医学会, 東京, 2002.
 - 7) Jono S, McKee MD, Murry CE, et al.: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*, 87; E10-17, 2000.
 - 8) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA: RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int*, 55; 299-307, 1999.
 - 9) Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, et al.: Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 62; 209-213, 1998.
 - 10) Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, et al.: Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*, 46; 855-861, 1994.
 - 11) Picton ML, Moore PR, Mawer EB, et al.: Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int*, 58; 1440-1449, 2000.
 - 12) Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, et al.: Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 39; 525-532, 2002.
 - 13) Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al.: The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 42; 303-309, 2003.
 - 14) Ejerblad S, Ericsson JL, Eriksson I: Arterial lesions of the radial artery in Uremic patients. *Acta Chir Scand*, 145; 415-428, 1979.
 - 15) Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, et al.: Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients—importance of glycaemic control. *Diabetologia*, 45; 1446-1448, 2002.
 - 16) Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T, et al.: Calcification of the aorta in hemodialysis patients with and without diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 20; 2472-2478, 2005.
 - 17) Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, et al.: Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int*, 66; 2022-2031, 2004.
 - 18) Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, et al.: Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: Relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int*, 67; 1070-1077, 2005.
 - 19) Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, et al.: Increase plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur J Endocrinol*, 149; 39-42, 2003.
 - 20) Katsumata K, Kusano K, Hirata M, et al.: Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int*, 64; 441-450, 2003.
 - 21) Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62; 245-252, 2002.
 - 22) Raggi P, Bommer J, Chertow GM: Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis*, 13; 134-141, 2004.
 - 23) Hutchison AJ, Speake M, Al-Baaj F: Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 1902-1906, 2004.
 - 24) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 350; 1516-1525, 2004.