

Ca/P 管理目標とその設定根拠

横山啓太郎

東京慈恵会医科大学 腎臓高血圧内科

key words : 二次性副甲状腺機能亢進症, 血清 P, 血清 Ca, ガイドライン

要 旨

CKDにおける骨ミネラル代謝の異常では、従来から使われている腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) から、新たに全身性疾患として「慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD)」という概念が提唱されている。

わが国でも、2005年日本透析医学会から二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインが発表された。このガイドラインは「生命予後を良好に保つことを目標とし、血清 P、血清 Ca がコントロールされている前提で PTH をコントロールしていく」という骨格を基として立案されている。管理目標値は血清 P が 3.5~6.0 mg/dl、血清 Ca は 8.4~10.0 mg/dl と設定された。また、Ca 負荷が生命予後に悪影響を与えるという報告から「炭酸カルシウムの投与量は 3 g/day を越えないことが望まれる」ことが明記された。

1 慢性腎臓病患者における骨ミネラル代謝異常の新しい概念へのパラダイムシフト

細胞外液中の Ca イオン濃度を生理的範囲に厳密に保つための精巧な制御システムが存在するが、腎臓は、副甲状腺、骨、腸管とともに、中心的な役割を果たしている。したがって、腎機能が障害される慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) では、様々な骨ミ

ネラル代謝異常が生ずる。

CKDにおける骨ミネラル代謝の異常は、従来から使われている腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) に主眼を置いて評価され管理されていたが、CKDにおける骨ミネラル代謝の異常は、骨の病変を生ずるだけでなく、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して、生命予後にも影響を及ぼすことが明らかになってきた。その結果、従来から使われている ROD という用語は、骨そのものの病変に限定して使用することとし、新たに全身性疾患として「慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD)」という概念が提唱されている¹⁾。

このような疾患概念のパラダイムシフトは、1990年以降の欧米を中心とした EBM (evidence based medicine) 研究と、それに基づくガイドライン作成によってなされたといつて良い。EBM 研究は生命予後アウトカムとした多数例の観察研究であることが多いが、CKDにおける骨ミネラル代謝の異常と生命予後が深くかかわっていることが明らかになっていった。そして遂に 2003年 K/DOQI ガイドラインが NKF より公表された²⁾。わが国でも、2006年に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 (JSOT ガイドライン) が、深川雅史委員長のもと日本透析医学会により作成された³⁾。

本稿では CKD-MBD の Ca、P の管理について、

JSDT ガイドラインに基づき記述する。

2 ガイドラインとはなにか

筆者も JSDT ガイドライン作成に参画し、先ず考えたのは「ガイドラインとはなにか」ということである。多くの先生方の話の中には「ガイドラインを遵守しないと医師が患者から訴えられる危険性がある」と心配するものもあった。しかし、実際に筆者が「日本で、K/DOQI ガイドラインにおける管理目標値の血清 P、血清 Ca、血清 PTH すべてを満たしている症例は、僅かに 9% しかない」と報告した時に、K/DOQI ガイドラインの責任者である Massry から「ガイドラインは順守されるかが問題ではなく、ガイドラインを目標に治療することで、全体の治療水準が上がるのが大切である」と返事があった。

JSDT ガイドラインは K/DOQI ガイドラインの大きな特徴の一つである、「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るのではなく、むしろ動脈硬化や生命予後の関連した病態として捉える」という理念を踏襲している。しかしながら、K/DOQI ガイドラインでは 13 ものアルゴリズムがあり、そのいくつかは関連しあうため、大変複雑なものとなって

いる (図 1)。一つのアルゴリズムでは完結せず、さらにはほかのアルゴリズムに適応しなければいけない場合があり、日常臨床 K/DOQI ガイドラインのアルゴリズムを使用することは不可能に近い。JSDT ガイドラインでは K/DOQI ガイドラインのようにほかのアルゴリズムに移るような複雑性は排除された。

また、JSDT ガイドラインは、維持血液透析患者の大規模横断的観察研究から、生命予後を良好に保つための血清 P 濃度と血清 Ca 濃度を管理目標値として設定したため、CAPD 患者に関しては妥当性を示すエビデンスは乏しい。したがって、JSDT ガイドラインは原則として一般的な維持血液透析患者を想定して作成されたものである³⁾。

3 透析患者の生命予後への血清 P、血清 Ca、血清 PTH 値の寄与度

アウトカムを生命予後とした場合、血清 P、血清 Ca、血清 PTH のいずれの順で寄与度が高いだろうか。いくつかの観察研究では、各測定値の死亡に対する相対危険度を比較して、血清 P、血清 Ca、血清 PTH の順で死亡に対する相対危険度に大きな影響を与えたことを示している。しかし、透析患者における各測定

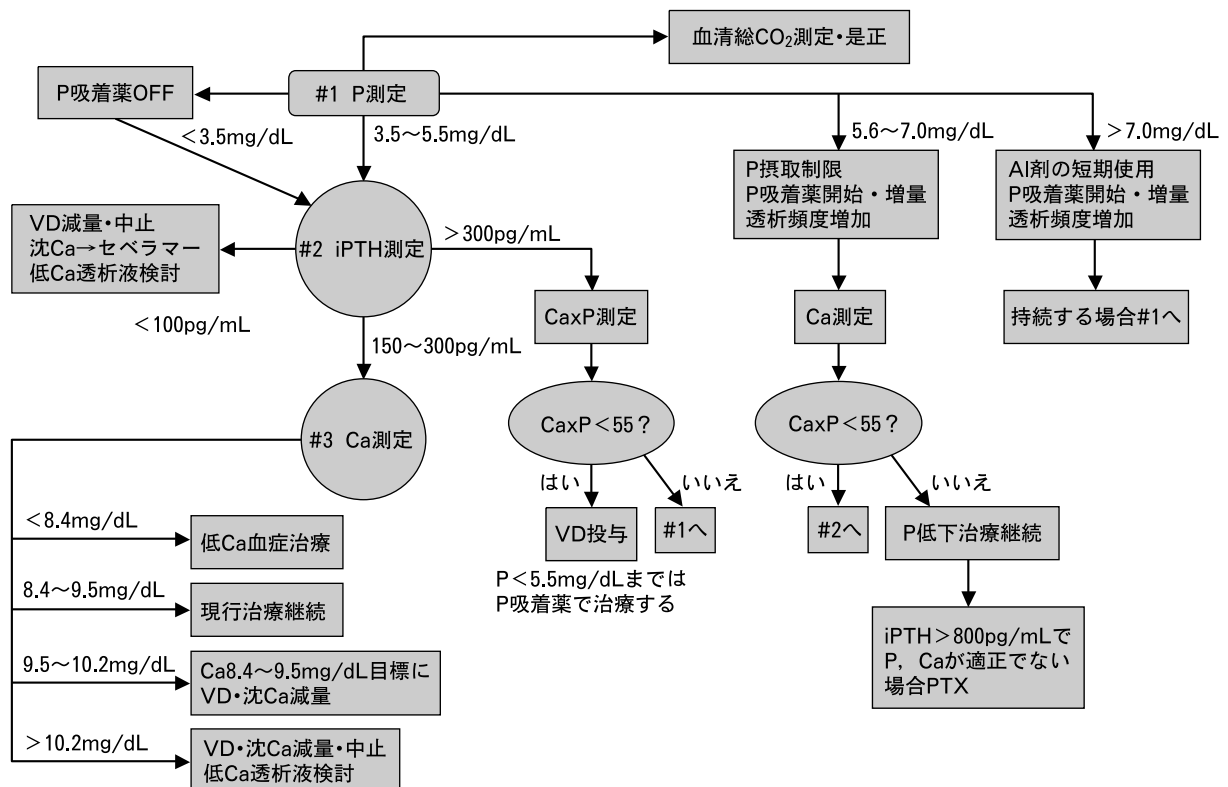


図 1 K/DOQI ガイドライン

値の分布が異なるため、単純に各測定値の死亡に対する相対危険度を比較することは困難かもしれない。

各測定値の分布が逸脱することと生命予後との関連については、SlininはUSRDS waves 1, 3, and 4 studyを解析し、血清P、血清Ca、血清PTHの各測定値の分布を20パーセントイル毎に分けて各グループでの死亡に対する相対危険度を比較している。すなわち、各測定値において、大きく逸脱している高値20パーセントイルのグループの死亡に対する相対危険度が、相対危険度が最も低値を示すグループに比べどの程度上昇するかを解析している⁴⁾。この結果でも、相対危険度の上昇は、血清P、血清Ca、血清PTHの順で高かった^{4~6)}。

したがってアウトカムを生命予後とした場合、血清Pがコントロールされていることが最優先され、その後血清Ca、続いてPTHとなることが妥当であると考えられた。JSDTガイドラインも「血清P、血清Caがコントロールされている前提でPTHをコントロールしていく」という骨格を基として立案された。

4 血清P、Ca値の管理目標値とその根拠

1) 血清Pの管理目標値

前述の条件下では、血清P、血清Ca管理目標値の範囲を狭くすればする程PTHのコントロールは制限されることになる。JSDTガイドラインではP、Caの順で管理目標値が記述された。

Pの管理目標値は、3.5~6.0 mg/dlと設定された。K/DOQIガイドラインでは、3.5~5.5 mg/dlである。「中程度の高P血症」(5.01~6.5 mg/dl)が透析患者の独立した死亡危険因子であることも報告されている⁷⁾。日本人を対象とした解析では、「2004年わが国の慢性透析療法の現況」では血清P濃度8 mg/dl以上で、日本人のデータベース(日本透析医学会)を新たに解析した結果によれば、1年生命予後では7 mg/dl以上、3年生命予後では5 mg/dl以上の血清P濃度において高い死亡リスクを認める。また、JDOPPSでは6.5 mg/dl以上で有意な死亡率の上昇を示していた⁸⁾。

これらは、観察研究であるが、縦断的観察研究によってK/DOQIガイドラインのPの管理目標値を遵守することが、生命予後に良好な影響を与えることも明らかになっている⁹⁾。日本が週初めの採血を参考に行っていることを考えると、K/DOQIの5.5 mg/dl以上

は6.0 mg/dl以上に相当すると考えられ、日本人のPの管理目標値は3.5~6.0 mg/dlとなった。ヨーロッパでは4.6 mg/dlを目標にしているが、血清Pは血液透析後に大きく低下するので、生命予後を最も良好にするための測定値から管理目標値を決定した(しかしながらCAPD患者においてはHD患者より低いP値の設定が可能かもしれない)。

2) 血清Caの管理目標値

血清Caは補正Caで評価し、管理目標値は8.4~10.0 mg/dlとなった。血清Caに関しては血液透析直後に大きく低下することはないので、生命予後を最も良好にするための測定値と正常値の両者の値を参考にし、管理値を求めることにした。管理目標値設定の根拠は、日本人のデータベース(日本透析医学会)を新たに解析した結果により、1年予後、3年予後ともに補正Caが10.0 mg/dl以上において高い死亡リスクを認めたことにある。血清Ca値が低ければ低いほど生命予後が良好であることを示した観察研究があるが^{6,7)}、日本人のデータベース(日本透析医学会)を新たに解析した結果によれば、血清Caが管理目標値より低下しても生命予後との関連はなかった。

3) 許容値の設定

今回、管理目標値に加え、治療の許容値を設定した。血清Pが7.0 mg/dlを超える場合、あるいは補正血清Ca値が10.5 mg/dlを超える場合には「速やかに治療の変更を考慮する」とこととされた。

今回の指針では、血清Pと血清Caが管理目標値と比べて、①低い、②コントロールされている、③高い、に分けて、その組み合わせの9パターンにおけるそれぞれの治療指針が作成された。そして血清Pと血清Caの値によって行うべき治療法が表1のように紹介され、K/DOQIガイドラインのようにほかのアルゴリズムに移るような複雑性が排除された。なお、血清Ca・P積に関しては、その値がほとんど血清Pに左右されること、またパラメータを一つ増やすことが治療アルゴリズムを複雑化することから、JSDTガイドラインでは治療指針のパラメータから省かれた。

4) 治療法

血清Pを下げる治療、血清Pを上げる治療、血清

表1 JSDT ガイドラインによる治療指針

血清 P と血清 Ca の濃度を指標に 9 つのパターンに分け治療法を選択する。	2. 血清 P 濃度が目標値にある時
1. 血清 P 濃度が目標値以上の時	●血清 Ca 高値の場合
血清 Ca 濃度に関わらず、P 摂取制限の食事指導と十分な透析量を確保する。その上で血清 Ca 濃度によって高 P 血症の治療を選択する。	炭酸カルシウムの減量または中止（塩酸セベラマーへの切り替え）
●血清 Ca 高値の場合	活性型ビタミン D の減量または中止
炭酸カルシウムの服薬が食事中あるいは食直後であるかを確認する	不動など含めた高 Ca 血症の要因を検索
炭酸カルシウムの減量または中止（塩酸セベラマーへの切り替え）	透析液 Ca 濃度の調整
活性型ビタミン D の減量または中止	●血清 Ca 目標値内の場合
不動などを含めた高 Ca 血症の要因を検索	現行の治療続行（PTH 値の適正化）
透析液 Ca 濃度の調整	●血清 Ca 低値の場合
●血清 Ca 目標値内の場合	炭酸カルシウムの開始または増量（食間投与）
炭酸カルシウムの服薬が食事中あるいは食直後であるかを確認する	活性型ビタミン D の開始または増量
炭酸カルシウム・塩酸セベラマーの開始または増量	3. 血清 P 濃度が目標値以下の時
活性型ビタミン D の減量または中止	血清 Ca 濃度に関わらず、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する。その上で血清 Ca 値によって低 P 血症の治療を選択する。
●血清 Ca 低値の場合	●血清 Ca 高値の場合
炭酸カルシウムの服薬が実際なされているか確認する	炭酸カルシウム・塩酸セベラマーの減量または中止
炭酸カルシウムの開始または増量	活性型ビタミン D の減量または中止
炭酸カルシウムの増量で P のコントロールが出来ない時、活性型ビタミン D の減量	不動などを含めた高 Ca 血症の要因を検索
	透析液 Ca 濃度の調整
	●血清 Ca 値目標値内の場合
	炭酸カルシウム・塩酸セベラマーの減量または中止
	●血清 Ca 低値の場合
	炭酸カルシウムの開始または増量（食間投与）
	活性型ビタミン D の開始または増量

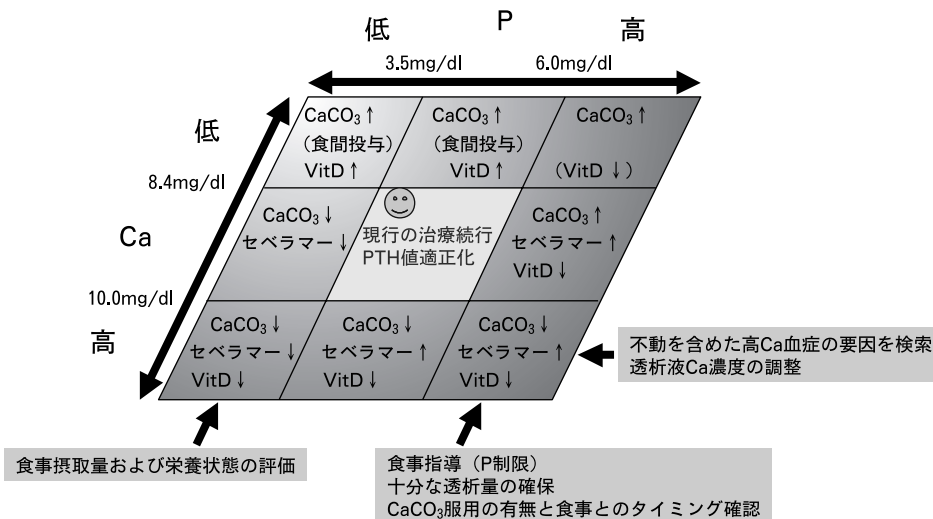


図2 P, Ca 治療管理

高 Ca 血症では VitD と CaCO₃ 減量・中止，高 P 血症では VitD 減量・中止と P 吸着薬の増量を図る。高 P 血症で血清 Ca が管理目標値内の時の CaCO₃ 増量は高 Ca 血症の出現に留意し，3g/day までの増量とする。高 P 血症で血清 Ca が管理目標値以下の時は CaCO₃ で P のコントロールができない時に VitD を減量する。

Ca を下げる治療，血清 Ca を上げる治療，それぞれの内容は K/DOQI ガイドラインに準じて図 2 のように設定された¹⁾。本邦において，活性型ビタミン D 製剤の能書に高 Ca 血症患者ではその投与量を減量する

ように記載されているが，高 P 血症患者では減量するように明記されていない。そのため，従来，高 P 血症患者でも高 Ca 血症を認めない場合，活性型ビタミン D 製剤を使用している施設も少なくなかった。

JSDT ガイドラインでは、活性型ビタミン D 製剤が血清 P を上昇させることを根拠に¹⁰⁾、K/DOQI ガイドラインと同様に高 P 血症患者で活性型ビタミン D 製剤の減量・中止が明記された^{2, 3)}。

すなわち、高 P 血症では日本腎臓学会の指針に基づき 700 mg/day 以下の P 摂取制限の食事指導と十分な透析量の確保に加えて、活性型ビタミン D 製剤の減量・中止と P 吸着薬の増量を考慮する。高 Ca 血症では活性型ビタミン D 製剤と炭酸カルシウムを減量・中止する。また、低 P 血症では十分な食事摂取がなされているか、また低栄養状態でないかどうかを評価し、低 Ca 血症では炭酸カルシウム開始・増量を行うこととされた (図 2)。

なお、血清 P、血清 Ca、血清 PTH は、週 3 回透析患者の週初め (月あるいは火) と週半ばの測定値では単純な比較ができないことから¹¹⁾、週初めの (月あるいは火) 測定値を基準とし、血清 Ca は Payne の式による補正 Ca を用いることが推奨されている^{12, 13)}。

Payne の式 (血清アルブミン値 < 4.0 g/dl の患者でのみ補正する)

補正 Ca (mg/dl) = 血清 Ca (mg/dl) + (4 - 血清アルブミン値)

血清 Ca の管理目標値として補正 Ca よりイオン化 Ca で設定することを求める声もあるが、日常臨床レベルでは困難である。また、補正式としては米国骨代謝学会が提唱する補正 Ca (mg/dl) = 血清 Ca (mg/dl) + (4 - 血清アルブミン値) × 0.8 という換算式もあるが、本邦においては透析医学会以外の学会でも Payne の式が認知されている点、また両補正式で透析患者の補正血清 Ca 値に大きな影響を与えない点から¹²⁾、補正 Ca 式として Payne の式が選択された。

5) Ca 負荷と生命予後

Ca 負荷が生命予後に悪影響を与えるという報告から^{14, 15)}「炭酸カルシウムの投与量は 3 g/day を越えないことが望まれる」ことを明記した。炭酸カルシウムの負荷量は、欧米の報告では、3.75 g/day を越えないことが推奨されているが、体格差を勘案し、「炭酸カルシウムの投与量は 3 g/day を越えないことが望まれる」とされた。そのため、高 Ca 血症下での P 吸着薬の使用は、炭酸カルシウムを塩酸セベラマーに切り替える必要があるが、血清 Ca が正常でも血清 P

が高い場合は、炭酸カルシウムの使用の上限は 3 g/day として塩酸セベラマーに切り替えることが望まれる。実際に塩酸セベラマーがカルシウム含有 P 吸着薬より、冠動脈石灰化を進展させないという報告がある^{16, 17)}。

また、この血管石灰化が、透析患者の生命予後と関連することが明らかになってきている^{4, 18)}。透析導入時は血清 P のコントロールが可能なことが多いが、透析導入当初から P 吸着薬として炭酸カルシウムより塩酸セベラマーを使用した症例において、血管石灰化の進展が抑制されていたとの報告もある¹⁹⁾。血管石灰化を MDCT や EBCT で評価した報告はあるが^{15, 20)}、日常臨床では胸部 X 線あるいは腹部 X 線での観察が主たるものである。しかしながら現段階では、胸部 X 線あるいは腹部 X 線で評価した血管石灰化と生命予後に関連する報告は少ない^{21, 22)}。今後スクリーニング検査としての妥当性が評価されるべきであろう。また、血清 P 濃度が高いことが頸動脈の内膜肥厚と関連するという横断研究があり²³⁾、血管石灰化のみならず血清 P 濃度と動脈硬化との関連の解明が待たれるところである。ただし、本邦では、塩酸セベラマーが消化器症状を惹起する頻度が高いことから、塩酸セベラマー少量からの漸増投与方法や、炭酸カルシウムとの併用療法的に有効であるという報告²⁴⁾についても参考にする必要があると思われる。

5 ガイドラインがもたらす P、Ca および PTH の管理の変化

冒頭でも述べたが、Massry は「ガイドラインは遵守されるかが問題ではなく、ガイドラインを目標に治療することで、全体の治療水準が上がるのが大切である」と述べた。ガイドラインが単に管理目標値を決めるためだけのものでなく、ガイドラインが浸透することによって二次性副甲状腺治療法そのものが変化することが目的であると仮定すれば、ガイドラインがある程度は遵守される必要があるかもしれない。

われわれは JSDT ガイドラインがどの程度遵守できるかを思索した。3,522 例で検討した結果、39.9% が Ca も P も管理目標値となった。頻度が多かったのは高 P 血症かつ Ca 管理目標値内の 19.5%、P 管理目標値内かつ低 Ca 血症の 12.3%、P 管理目標値内かつ高 Ca 血症の 10.1% であった (図 3)。この分布から

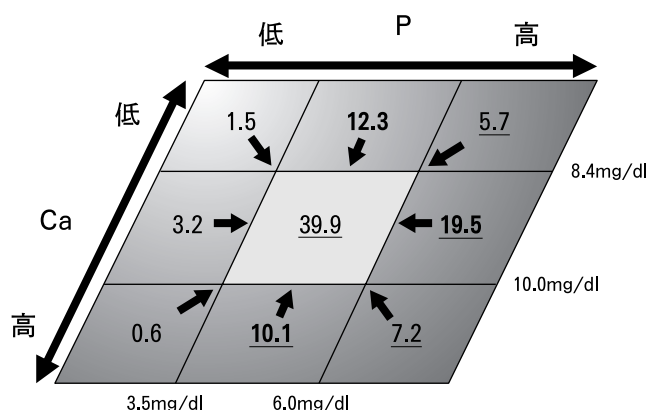


図3 P, Ca 治療管理目標値達成率 (%)
(N=3,522)

は、治療法の調整によって約半数以上の患者が、血清 P と血清 Ca は管理目標値内に治めることが可能であると思料された。また、Ca 含有の P 吸着薬である炭酸カルシウムの使用量の上限が 3 g/day と示されていることから、塩酸セベラマーの使用頻度が増加することが予想される。

Arenas らの報告でも、K/DOQI ガイドライン発表後、Ca 含有の P 吸着薬の使用頻度が低下している。加えて透析液の Ca 濃度も 3.0 mEq/L の液から 2.5 mEq/L の液に変更する施設が増加したとしている。また、血清 P 値や血清 Ca 値は変化を認めなかったが、平均 iPTH 値は 201 pg/ml から 312 pg/ml に増加したと報告している²⁵⁾。JSDT ガイドラインの iPTH の管理目標値は 60~180 pg/ml と K/DOQI ガイドラインの管理目標値である 150~300 pg/ml に比べ低く設定されていることは³⁾、副甲状腺インターベンション（副甲状腺摘出術 (PTx)）、または経皮的エタノール注入療法 (PEIT) の適応頻度が増加、あるいは PTH 抑制のより確実な活性型ビタミン D 静注療法の早期からの使用など、治療スタイルを変える可能性を有している。

6 今後の問題点

今後の問題点としては、P および Ca の管理目標値は従来の横断的観察研究による結果が基盤となっているため、time dependent（その値を取り続けることが生命予後にどのような影響をあたえるか）などの検討が望まれる。また、治療薬の変遷による見直しが必要であろう。

管理目標値は、患者個々の属性を考慮に入れていな

い。たとえば心疾患の患者は Ca レベルを低く設定したほうが良いことが JDOPPS でも示されているように、今後は個々の患者の属性を勘案したガイドラインも必要と思われる。透析液 Ca 濃度も処方透析として評価される問題であると思われる。すなわち、透析液 Ca 濃度の 2.5 mEq/L を選択するべきか 3.0 mEq/L を選択するべきかについては、Ca 含有 P 吸着薬、活性型ビタミン D、あるいは今後使用される Ca 受容体遮断薬やランタンなどの使用薬剤が、個々の患者の Ca 負荷量に及ぼす影響をあたえるかを勘案した処方透析として評価される問題であると思われる。

文 献

- 1) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al.: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 69; 1945-1953, 2006.
- 2) Massry S: K/DOQI Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis*, 42(Suppl 3); S1-201, 2003.
- 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) 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.
- 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*, 13; 607-617, 1998.
- 6) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 15; 2208-2218, 2004.
- 7) Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, et al.: Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 46; 68-77, 2005.
- 8) Kimata N, Akiba T, Pisoni RL, et al.: Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 20; 927-935, 2005.
- 9) Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al.; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group: 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.
- 10) Slatopolsky E, Finch J, Brown A: New vitamin D analogs. *Kidney Int*, 85(Suppl.); S83-87, 2003.
 - 11) Yokoyama K, Katoh N, Kubo H, et al.: Clinical significance of the K/DOQI bone guidelines in Japan. *Am J Kidney Dis*, 44; 383-384, 2004.
 - 12) Yokoyama K, Katoh N, Kasai K, et al.: The influences of method of Ca 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) Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al.: Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*, 4; 643-646, 1973.
 - 14) Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al.: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 1014-1021, 2000.
 - 15) 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.
 - 16) Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62; 245-252, 2002.
 - 17) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al.: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 68; 1815-1824, 2005.
 - 18) Adragao T, Pires A, Lucas C, et al.: A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 1480-1488, 2004.
 - 19) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al.: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 68; 1815-1824, 2005.
 - 20) Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al.: Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res*, 27; 527-533, 2004.
 - 21) Shigematsu T, Kono T, Satoh K, et al.: Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*, 18(Suppl. 3); iii 86-89, 2003.
 - 22) London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al.: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 18(9); 1731-1740, 2003.
 - 23) Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, et al.: Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 45; 859-865, 2005.
 - 24) Koiwa F, Onoda N, Kato H, et al.; ROD 21 Clinical Research Group: Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial*, 9; 340-346, 2005.
 - 25) Arenas MD, Alvarez-Ude F, Gil MT, et al.: Application of NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease: changes of clinical practices and their effects on outcomes and quality standards in three haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant*, 21; 1663-1668, 2006.