

透析患者の高リン血症

重松 隆

和歌山県立医科大学 腎臓内科・血液浄化センター

key words：高リン血症，二次性副甲状腺機能亢進症，JSDT ガイドライン，高カルシウム血症，CKD-MBD

要 旨

2006年に日本透析学会から「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」が発表され、これには従来引用されていたK/DOQI 2003ガイドラインからの変化と進歩という意味に加え、透析患者の腎性骨症に対するわが国独自の考え方の基礎が示されている。ここには血清リン濃度の重要性や長期透析患者の対応としての副甲状腺ホルモン（PTH）のより厳密なコントロール、また保存的治療の限界と副甲状腺インターベンションのタイミングにも言及がされている。実際の臨床現場における医療者に活用され、全体の治療レベルの底上げに有用と思われる。現在、透析患者における骨ミネラル代謝異常は、骨の疾患から最終的に生命予後に関与する重要な因子という方向へ概念は変遷しつつある。このガイドラインを元に今後多くの臨床データの蓄積と解析が行われ、次なるガイドラインの進化へ情報を提供することと思われる。

はじめに

近年世界各国で腎性骨異栄養症の概念が変わりつつあり、また2006年に日本透析学会から「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」（JSDTガイドライン2006）が発表された¹⁾。本稿では、この紹介を含めて、腎性骨症に関する一般的な知識、特に透析患者の高リン血症について述べる。

これまでわれわれが二次性副甲状腺機能亢進症を考える基準として、K/DOQI 2003ガイドラインが基本的な部分で標準として用いられていたが、今回ようやく日本独自のガイドラインの基礎ができたことを評価したい。このガイドラインの中心的な考え方を表1に示す。

この概念が生じた背景には表2に示したような考え方の変化がある。この表2はDr. Sharon Moeの講演の一部を要約したものであるが、10～20年前には大量のビタミンD（VD）を投与してPTHを可能な限り下げることが目標であった。このために、リンを下

表1 ガイドラインの重要なポリシー

- ルーチン検査のデータをきちんと読む。
ただし、必要なときはより頻回に検査。
特殊検査は症例を選んで行う。
- リン>カルシウム濃度を目標値にコントロールすることを最優先する。
- これが達成された場合にのみ、副甲状腺と骨のことを考える。
- 内科的治療抵抗症例は、早期にインターベンションの適応を考える。
- 目標値の設定には、生命予後を最も重要視する。
- 日本人のエビデンスの出版を促進する。

表2 RODにおける考え方の変遷

以前	→	いま
PTHをなるべく低く!		それほど低くでなく(またアッセイを変えよう)
なるべく沢山ビタミンDを与えよう!		それほど沢山でなく(種類も問題かも)
沢山カルシウムを与えて、濃度を上げよう!		ダメ! そんなにカルシウムをやっては
Ca×P 70以下で大丈夫		これでは、血管が石灰化して死ぬよ!
25(OH)Dはあまり大事ではない		欠乏が良く見られる

(Sharon Moeの講演の一部を要約)

表3 CKD-MBDの分類

Type	検査値異常 L	骨病変 B	軟部組織石灰化 C
L	+	-	-
LB	+	+	-
LC	+	-	+
LBC	+	+	+

L=laboratory abnormalities (of calcium, phosphate, PTH, alkaline phosphatase or vitamin D metabolism)

B=bone disease (abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength)

C=calcification of vascular or other soft tissue

げるためにカルシウムを投与して吸着させるという概念である。このような考え方の変化は本邦においても動きが見られ、腎性骨異常栄養症の概念が大きく変わろうとしている。

1 腎性骨異常栄養症の概念の変化

上述の概念からさらに踏み込んで考えてみると、腎性骨症の概念において、最初はROD (renal osteodystrophy) という名前を使っていたが、現在この言葉は残るものの、骨の変化だけについてのみこの言葉を使う方向となっている。慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD) という言葉は、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル異常、腎性の全身疾患、血管の石灰化に代表される異所性石灰化、また生命予後へ関係する高リン血症など、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常という大きな概念を表している。すなわち、RODはこの一部の概念であり、CKD-MBDとは骨の異常や高リン血症が単にPTHとかという問題だけではなく、生命予後に大きく関係する可能性がある点から出てきた概念であり、現在に至って腎性骨症の概念は大きく変化しつつある。

2 透析骨症の分類

透析骨症には様々な分類があるが、例えばこれまで

は骨組織学的分類が最も良く使われていた。すなわち線維性骨炎 (高回転骨)・骨軟化症・混合性骨症 (おおむね正常骨代謝回転)・無形成骨 (低回転骨)・アルミニウム骨症と称していた。現在ではこれらの分類をRODまたは腎性骨症または透析骨症という狭義の概念にて呼称しようという考え方がある。一方で、これらの概念に収まりきれないアミロイド骨症や異所性石灰化は、これと別にCKD-MBDの分類に入れようという傾向にある。

CKD-MBDの分類を表3に示す。大きく分けるとまず三つで、「検査値の異常 (L)」・「骨病変 (B)」・「異所性石灰化 (C)」であり、さらにL・LB・LC・LBCに分類され、最近はこれが主流と思われる。これら腎性骨症・透析骨症の考え方も現在、骨回転の視点からLow-Normal-High turn over, また異所性石灰化の視点からAbnormalとNormal, 骨量の視点からLow-Normal-Highという概念で大きく捉えるようになってきた。このうち、Low Bone Volumeの病態こそ、最近になり合併が多く報じられ無視できない骨粗鬆症にはかならない。本邦における透析患者の透析導入の平均年齢が66歳という事を考えれば、透析導入の時にはまったく独立して、いわゆる「骨粗鬆症」という加齢による骨病変を合併して当然である。

3 二次性副甲状腺機能亢進症の治療ガイドライン

2006年に発表されたJSDTのガイドラインを表4に示す。参考のため、われわれがこれまで引用していたK/DOQI 2003ガイドラインも併せて示す。日本のガイドラインは非常に簡潔であり、その特徴をこれから述べる。

一番の特徴は、血清リン濃度が第一義に優先されるという点である。一方、K/DOQI 2003は血清カルシウム濃度を第一にあげている。今回のJSDTガイドライン2006のもう一つの特徴は、Ca×Pがない事で、透析液カルシウム濃度も記載されていない。さらに詳細に検討すると、血清補正カルシウム濃度値の上限が9.5から10.0 mg/dlへ、血清リン濃度が5.5から6.0 mg/dlにそれぞれ上がり、要するにカルシウムとリンの上限が上昇している。最大のポイントはPTHの目標値が約半分近くになった点である。

以下今回のガイドラインが出た経緯につき解説する。このガイドラインはあくまで指標であり、むしろこれが正しいかどうか検証するための叩き台と考えて頂きたい。

まず、K/DOQI 2003ガイドラインからの大きな変更点といえる点は、目標 intact-PTH をおおよそ半分に下げた点である。Blockらは大規模臨床研究で高リン血症と生命予後の相関を示したが、これが5.5 mg/dlというK/DOQI 2003ガイドラインの目標値の根拠の一つとなった。また彼らは、K/DOQI 2003ガイドライン遵守率を検討し、Ca×P遵守率はPTH遵守に比べ、強い生命予後への因子を有することを示し、これもK/DOQI 2003ガイドラインの大きな柱となっている²⁾。

また、今回のJSDTガイドライン2006の目的の一つとして、二次性副甲状腺機能亢進症・高カルシウム血症・高リン血症などの要因すべてを生命予後で解析する事があげられる。K/DOQIのガイドラインは、血清リン値やカルシウム濃度は生命予後の観点から策定されたが、intact-PTHのレベルはどちらかといえば、維持透析患者において骨代謝回転を維持するという観点から策定されている。JSDT 2006ガイドラインは生命予後に有る意味では傾斜したと言えよう。この意味から、骨の概念を議論する際のエンドポイントが、生命予後になったことは画期的と言えよう。生命

表4 二次性副甲状腺機能亢進症の治療ガイドライン

JSDT 2006	血清リン濃度	3.5~6.0 mg/dl
	血清補正 Ca 値	8.4~10.0 mg/dl
	intact-PTH	60~180 pg/ml
K/DOQI 2003	血清補正 Ca 値	8.4~9.5 mg/dl
	血清リン濃度	3.5~5.5 mg/dl
	Ca×P 積	55(mg/dl) ² 未満
	intact-PTH	150~300 pg/ml
	透析液 Ca 濃度	2.5 mEq/L 推奨

予後に与えるインパクトの強度は、血清リン値>血清カルシウム値>高PTH血症、と報告されている。一方、リン吸着薬としての経口カルシウム投与については、Guerinらの報告より、経口カルシウム摂取と血管の石灰化スコアが相関することが示され、経口カルシウムの適切な摂取量はおおよそ1.35 mg/dlまで、つまり炭酸カルシウムにして3.5 g程度とされている³⁾。

このように、ここ数年の間に大きな変化が起こり様々なガイドラインが再構成されている。米国のK/DOQI 2003ガイドラインのほかに、各国でEuropean Best Practice Guidelines・CARI (Australia)・CSN (Canada)・UK、そしてJSDTと、世界のガイドラインが進行中である。

4 本邦における腎性骨症のガイドライン解説

JSDTガイドライン2006の特徴を述べ、高リン血症について解説したい。すでに述べてきたが、重要な点は、ルーチン検査のデータをきちんと読むこと、血清リンとカルシウム濃度を目標値にコントロール(優先度はリン>カルシウム)、これらが達成された場合のみPTHや骨のことを考える、そして早期のインターベンションの適応である。加えて、透析医療は医療経済的にも厳しく、最小のコストで最大の効果を得ることは言うまでもない。以下ガイドラインの章毎に、4項目に分けて述べる。

1) 第1章. 最低限必要なルーチン検査項目と測定頻度

血清リン・カルシウム濃度は月に1~2回は測定することが望ましい。目標値から逸脱した場合やビタミンDパルス療法などで高カルシウム血症になった場合には毎週測定する。血清カルシウム濃度はアルブミン値で補正するが、補正式はPayneの式: 補正カルシウム=実測カルシウム+(4-アルブミン)を用い、

アルブミンが4以上は測定値を補正カルシウムとする。PTHは3カ月に1回を目安に測定、骨代謝マーカーはALP値をまず利用する。

2) 第2章. 血清リン・カルシウム濃度の管理

血清カルシウム・リン濃度の管理目標値以内に保つことを優先する。血清リン値は上限6.0 mg/dl, 血清補正カルシウム値は上限10.0 mg/dl, これを指標に治療法を選択する。ここで考えるべきことは、25年前の慢性腎不全患者は、活性型VD製剤を投与しない限り、必ず低カルシウム血症・高リン血症となった。つまり透析患者の高カルシウム血症と低リン血症は医原性であるということである。「何もしなければ高カルシウム血症にはならない」という点が第一のスタートラインである。

K/DOQI 2003ガイドラインにおいては、高リン血症の持続により透析患者の生命予後は悪化するというデータを参考にしていた。日本透析学会のデータによれば、最も低い死亡リスクの血清リン濃度は5.0~6.0 mg/dlで、有意に上がる値は8.0 mg/dl以上となっており、7.0 mg/dlまではリスクの増加はさほど著しくない。一方、米国のデータと大きく異なるのは3.5 mg/dl以下の低リン血症では著しく生命予後が悪化している点である。DOPPS Studyの日本人データのみを抜き出したJDOPPS I+IIにおいても同様の傾向がある。両Studyに共通して低リン血症の死亡リスクはかなり高いが、これは長期透析患者の多い日本人透析患者における低栄養の問題と思われる。個人的には、栄養状態が悪い患者の場合は、血清リン濃度は6.5 mg/dlを越えても、食事量を増やすよう指導している。

血清カルシウム濃度については、日本透析医学会統計調査委員会の解析によると、9.5~10.0 mg/dlまでが一番低く、10.0 mg/dlを超えると生命予後は悪化し、これは1年間死亡リスクも3年間死亡リスクも差はない。

以上、血清リン・カルシウムの管理目標値からの治療指針を表5にまとめた。つまり、血清リン濃度が7.0 mg/dl以上・血清補正カルシウム濃度が10.5 mg/dl以上だと生命予後が悪くなるため、速やかに治療の変更が必要であり、高カルシウム血症では活性型VDやカルシウムの減量が必要、血清リン・補正カ

表5 P・Caの管理目標値からの治療指針

- 血清P濃度7.0 mg/dl以上、あるいは血清補正Ca濃度10.5 mg/dl以上では速やかに治療の変更を考慮する。
- 高Ca血症では活性型ビタミンDと炭酸カルシウム減量・中止、高P血症ではP吸着薬の増量と活性型ビタミンD減量・中止を図る。
- 血清P値、血清補正Ca濃度を管理目標値内に維持することで、通常血清Ca×P積は適正レベルに維持することが可能となる。

ルシウム濃度を管理目標値内に保つことで血清Ca×Pは適正に維持することが可能、となる。また、カルシウムとリンの濃度の変動幅を考えれば、Ca×Pをコントロールするという事は血清リンをコントロールするということの意味するため(図1)⁴⁾、Ca×Pは日本のガイドラインには組み入れられなかった。

血清リンを下げる基本は透析療法であるが、例えば8時間以上の透析を毎日行う等は可能であるが現実にはなかなか困難である。また食事のリン制限は生命予後に強いインパクトを持つ栄養障害を惹起する危険性もある。食事にて摂取されたリンのほぼ6割が吸収されるため、リン吸着薬やリン結合剤が必要となる。

図2にリン結合剤の変遷を示す。アルミニウムが1992年に禁止になった後、炭酸カルシウムが1999年に認可されるまでの7年間は、公式にはリン吸着薬は日本には存在しなかった(実際には臨床家は胃潰瘍の病名の下で炭酸カルシウム製剤を使用していた)。現在では2003年にセベラマーが国内で認可され、また現在治験中の炭酸ランタンがある。

3) 第3章. 副甲状腺機能の管理と骨代謝の評価

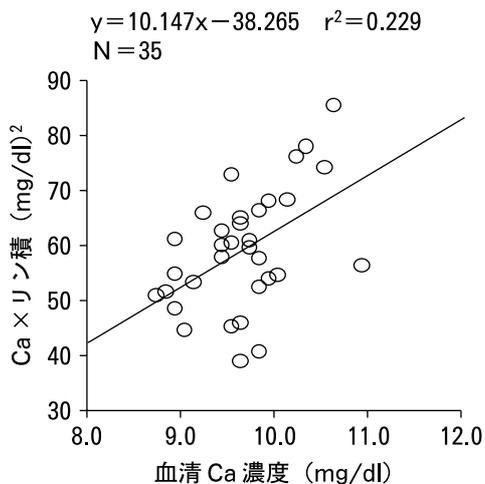
副甲状腺ホルモン測定の意義について述べる。PTHは通常intact-PTHとして測定され、副甲状腺機能の指標となる。また、intact-PTHの値から骨代謝の状態がおおよそ推定可能である。1-84-PTHの測定系であるbio-intact-PTHあるいはwhole-PTHの測定値は、以下の式によりintact-PTHの値に概算することができる。

$$\text{intact-PTH} = 1-84\text{-PTH} \times 1.7$$

$$1-84\text{-PTH} = \text{intact-PTH} \div 1.7$$

また、日本透析医学会のデータから副甲状腺ホルモンレベルと生命予後は逆相関する事が報告されており、管理目標は生命予後が最も良好と思われるintact-PTH: 60~180 pg/mlと考えられる。つまり、日本人

[A] 血清補正 Ca 濃度と Ca × P 積の相関
極めて弱い相関関係があった。



[B] 血清リン濃度と Ca × P 積の相関
極めて強い相関関係があった。

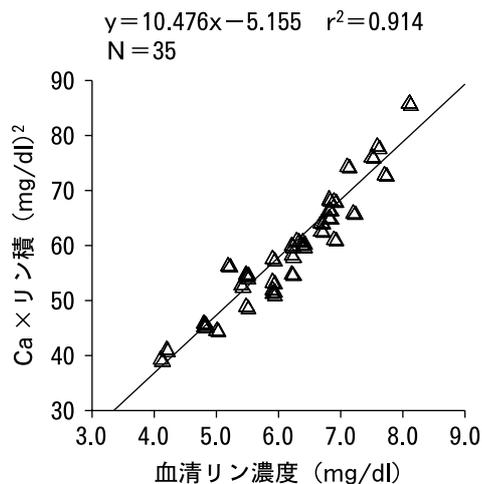


図1 血清補正 Ca 濃度および血清リン濃度と Ca × Pi 積の関係
Ca × Pi 積は血清リン濃度で決まる。(文献4より)

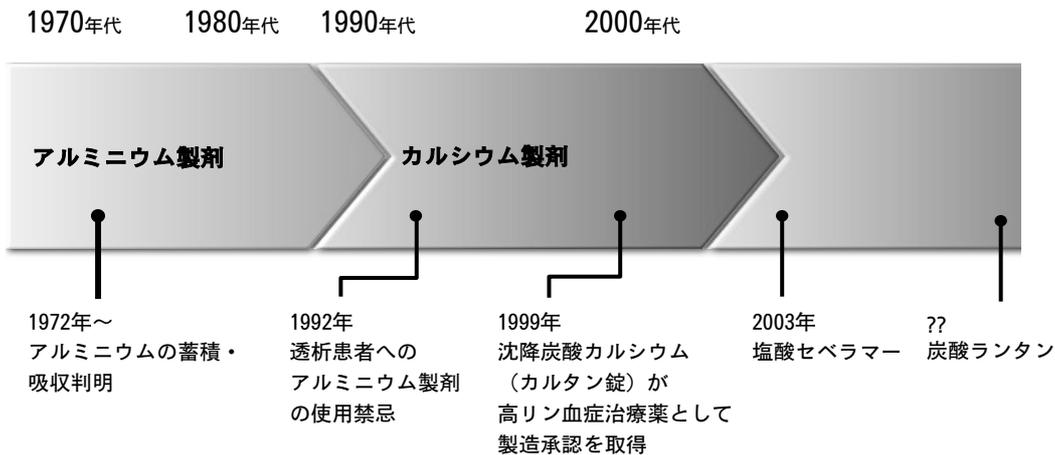


図2 リン結合剤の変遷

の場合には K/DOQI 2003 ガイドラインの値よりも低いほうが良いという事になる。しかも、今回は取り上げられなかったが、intact-PTH が 30 pg/ml の群でも生命予後は良好である。このため PTH 目標値の下限は実際には未確定である。今回は便宜的に下限が 60 pg/ml に設定されている。もちろん intact-PTH 管理の前提として、血清リン・カルシウムの管理が達成されている必要があることは言うまでもない。

さて、PTH の管理目標値を逸脱した場合どうするか。活性型 VD を用いるのであるが、第一選択を静注にする考え方がある。つまり、白血病治療などで言う寛解導入療法という発想があるが、これと同様に最も強力な治療を最初に使って、まず副甲状腺機能亢進の病勢を抑制し、血清カルシウムが目標内かつ PTH

が管理目標値となった後に経口活性型 VD 剤に移行する方法である。最初に経口活性型 VD 剤で管理していて、管理困難となった場合に VD 静注療法に移行する方法では、症例によって Ca × P が上昇し PTH が下降する可能性がある。図3に活性型 VD 静注療法と高カルシウム血症の関係を示すが、当然 PTH は下がり ALP も正常範囲で安定し、すなわち骨代謝がある程度落ち着いた状態になる。しかし、骨にカルシウムとリンの緩衝能力がなくなったら急速に高カルシウム血症が進行するため、VD 静注療法時には、PTH だけでなく骨代謝回転の把握も重要と思われる。

骨代謝の評価については、JSDT ガイドライン 2006 によれば、肝障害がなければ ALP でよいとされている。画像診断は異所性石灰化に利用可能で、また

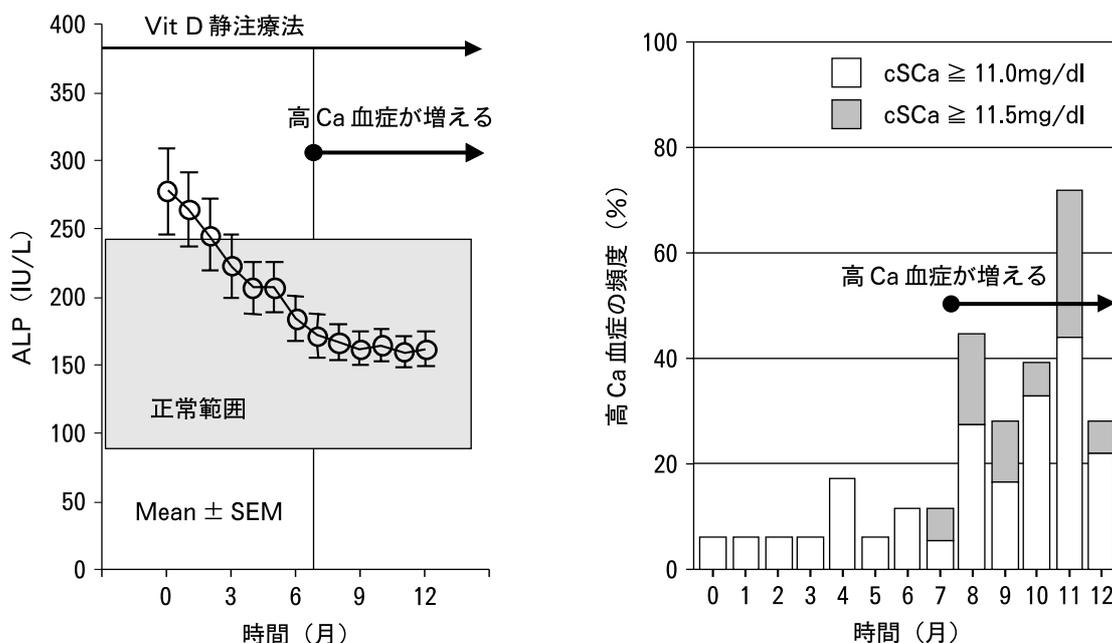


図3 活性型ビタミンD誘導体の静注療法と高Ca血症の関係
(Shigematsu T, et al.: Osteoporosis Japan, 11; 235-238, 2003 より)

骨塩量や骨密度は骨折の危険予測に有用性が考えられるものの、透析患者における骨折のデータは現存しないのが現状である。骨生検については基本的には不要で、骨代謝マーカーなどに乖離がある場合、アルミ骨症・鉄骨症・カドミウム骨症を疑う場合、また病的骨折・骨折治癒遷延を疑った場合のみ有用と考えられる。目立たないが、骨生検の非実用性に眼を向け骨生検の重視政策を修正したのも一つの大きな特徴である。

4) 第4章. 副甲状腺インターベンションの適応と方法

VDの静注など内科的治療を行ってもPTHが高値を示し、またカルシウム・リンがともに上昇してしまう場合は、副甲状腺インターベンション、つまり副甲状腺経皮的エタノール局注術 (PEIT) や副甲状腺摘出術 (PTx) を考える。本邦で calcimimetics が使用可能となれば状況は変わってくると思われるが、現時点で今回出されたガイドライン遵守を目標とするならば、本邦における PTx は増加するであろう。また医療経済や管理の面から考えても、二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTx はそう悪い方法ではないと言える。副甲状腺を摘出すれば、医療者にとってはリン・カルシウムのコントロールは楽になるし、当面は二次性副甲状腺機能亢進症の心配をしなくてよい。

具体的な副甲状腺インターベンションは、血清カル

シウム値 > 10.0 mg/dl または、血清リン値 > 6.0 mg/dl が存在する場合に適応となる。また、極論を言えば intact-PTH > 500 pg/dl の値だけで、最終的には JSDT ガイドライン 2006 に適応しない可能性が高く、インターベンションの適応となる。

また副甲状腺のサイズも重要で、長径 1 cm 以上または 500 mm³ 以上の場合にはインターベンションの適応と考えられる⁵⁾。二次性副甲状腺機能亢進症における腺腫大の過程の模式図を図4に示すが、正常からびまん性増殖となり、びまん性の中に結節性の部分が見られるようになり、その後腺全体が結節性となり、最終的には一つの結節となる。一旦腺全体が結節性へ移行してしまうと“point of no return”と考えられる。実際には、カルシウムやPTHとの関係を検討しながら画像診断を行う訳であるが、副甲状腺のサイズや内部構造を観察したりPEITを施行する際に、われわれはベッドサイドで簡便にできるポータブルのエコーを用いている。診断する点は結節性過形成や腺のサイズで、これらと血清カルシウム濃度やPTHの関係より治療方針の判断材料とする。

また、副甲状腺サイズにより、内科的治療でコントロール可能か、PEITやPTxが必要かの大まかな鑑別が可能であり、腺が1cm以上・以下で分けると、サイズの大きいほうがPTHは低く、VD静注療法が効きにくいとの報告もある⁶⁾。ほかにもマキサカルシ

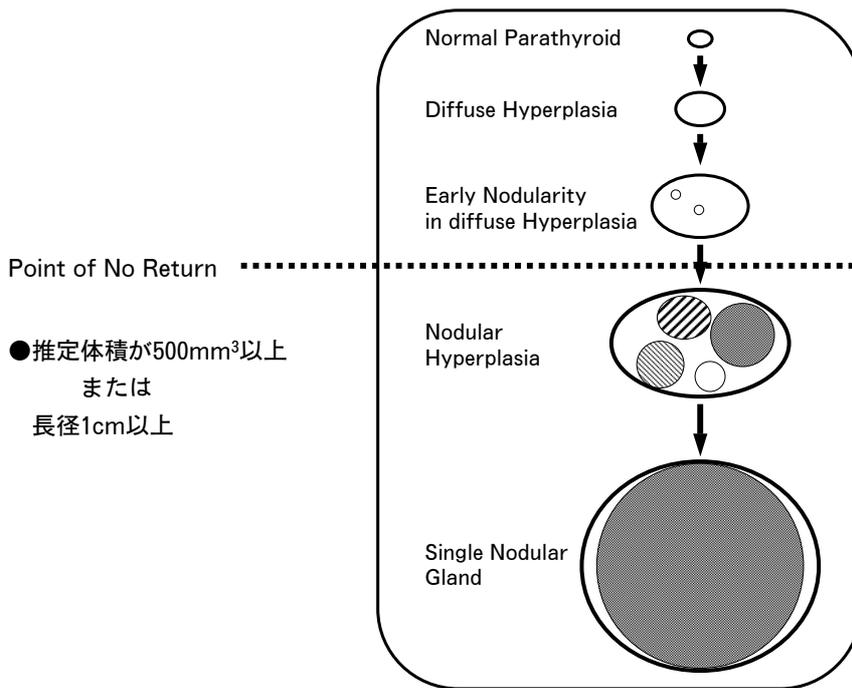


図4 副甲状腺腫大の経過模式図

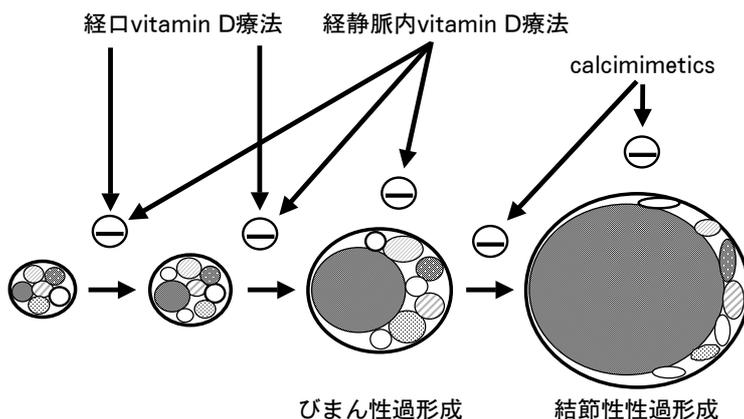


図5 二次性副甲状腺機能亢進症における副甲状腺腫大進展の模式図

トール静注療法の治療効果を多変量解析したところ、最大の因子は副甲状腺のサイズ、次にベースラインのVD製剤の使用、との考え方もあり、副甲状腺サイズ測定は重要と思われる。

図5に著者が推奨する治療法の一例を示すが、副甲状腺腫大が発見されたら、早い時期に経口VDを投与し、もしPTHが上昇してきたら、VD静注療法に切り替える。必要によってはVD静注療法を最初から使用して、PTHレベルを押さえ込んでしまうのも良いのではないだろうか。さらに腫大が進展してくるようならcalcimimeticsが効果的ではないかと考えているが、これは本邦での認可後の検討としたい(calcimimeticsの日本人のデータはまだ論文化されていない)。ただ

し限られた使用経験も、この考え方を支持している。

実際にPEITを施行する場合に重要な点は副甲状腺の血流であり、びまん性の腺では血流も多く、内科的治療では抑えることが困難である場合が多い。また、副甲状腺インターベンションにおいて、PEITとPTxのいずれを選択するかについては、0.5g以上の腫大が1腺以下と2腺以上で比較した場合、2腺以上でコントロール可能な期間は6年未満と言われている。

CKD以外の疾患でも高リン血症・尿中リンと生命予後は関係しているとの報告があり、これは、リンの摂取量はリン利尿因子をpromoteさせるFGF-23という物質を増加させ、このFGF-23のレセプターのco-factorがKlotho遺伝子(長寿遺伝子)といわれて

いる。Klotho 遺伝子ノックアウトラットでは血管石灰化・骨粗鬆症が進行し生命予後不良であり、Klotho 遺伝子の産物が FGF-23 のレセプターと関係していると言われている。FGF-23 はリンの摂取量、特に腸管に入ってくるリンの量と関係があるということが考えられ、今やリンの負荷と生命予後は、透析患者を超えて生命予後・老化に関係していると注目されている。この現象が今確認されているのはショウジョウ蠅・ラット・マウスであるが、リンの負荷と生命予後については今から臨床研究の結果が出てくると思われる。

最後に新薬について簡単に解説する。calcimimetics (商品名 Sensipar) は米国ですでに使用が始まっており、その有用性が報告されていることは知られている。本剤は PTH を抑制するとともに血清リン・カルシウム濃度も低下させるため、今回の JSDT ガイドライン 2006 の遵守の意味でも本邦での発売が待たれるところである。また、新しいリン吸着薬に炭酸ランタンという重金属があり、アルミニウムと異なり胆汁排泄であるため、腎不全患者に対する使用が期待されるが、重金属という点で骨や肝臓での安全性、また本邦におけるエビデンスが必要と思われる。ただし、リン吸着力は塩酸セベラマーよりはるかに強く、炭酸カルシウムも凌駕し水酸化アルミニウムに匹敵するリン低下作用があるとする観察結果が得られているようである。

おわりに

今後の検討課題として、以下があげられる。これは今回の JSDT 2006 ガイドラインの積み残しとも言える。

- ① 日本人における CKD-MBD のエビデンス
- ② 必要な prospective study の計画
- ③ JSDT ガイドライン 2006 の妥当性の検証 (無

形成骨、保存期、小児に関する見解など)

- ④ 新しい治療法の組み入れ
- ⑤ ほかのガイドラインとの整合性
- ⑥ CKD-MBD における二次性副甲状腺機能亢進症以外の管理
- ⑦ 保存期における CKD-MBD の管理

今後の展開として、この JSDT 2006 のガイドラインがたたき台となり、設定数字が適正か否かが科学的に検証されよう。この結果、calcimimetics や炭酸ランタンなどの新薬の登場と相まって、ガイドラインが変更されさらに進化していくことを期待したい。

文 献

- 1) 日本透析医学会: 透析患者における二次性副甲状腺治療ガイドライン. 透析会誌, 39; 1435-1455, 2006.
- 2) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol, 15; 2208-2218, 2004.
- 3) Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al.: Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. NDT, 15; 1014-1021, 2000.
- 4) Shigematsu T, Kohno T, Satoh K, et al.: Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. NDT, 18(suppl. 3); 86-89, 2003.
- 5) Okuno S, Ishijima E, Kitatani K, et al.: Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. NDT, 18; 2613-2621, 2003.
- 6) Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, et al.: Is the volume of parathyroid gland a predictor of maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? TAD, 10; 198-204, 2006.

(平成 18 年 10 月 7 日/長崎県
「日本透析医会長崎県支部勉強会」)