

# 透析患者における骨代謝マーカーの意義

奥野仙二\*<sup>1</sup> 稲葉雅章\*<sup>2</sup>

\*1 仁真会 白鷺診療所 \*2 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

key words: 骨代謝マーカー, 副甲状腺ホルモン, 透析骨症, 骨代謝回転

## 要旨

骨代謝マーカーのうち、腎臓で代謝されるマーカーは、腎機能低下による血中での蓄積効果により、健常者よりも高値となる。また、これら骨代謝マーカーの透析による影響も考慮する必要がある。しかし、腎機能低下により影響を受けるマーカーを含め、骨代謝マーカーと骨組織のパラメータが相関することから、透析患者においてもこれらの血中濃度は骨の代謝状態を反映しているものと考えられる。透析患者において骨の代謝回転が、高回転であるのか低回転であるのかを区別するには、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) が有用とされている。しかし、個々の症例において、血中 PTH レベルのみで骨代謝回転状態を判断するのは困難な場合が多く、骨代謝マーカーの測定が必要となってくる。また、透析患者においては、骨密度 (bone mineral density; BMD) が減少していることが多いが、骨代謝マーカーは透析患者における BMD 減少の予測において有用な指標ともなる。さらに、リン吸着薬や透析液 Ca 濃度の変更、ビタミン D パルス療法、副甲状腺摘出術 (PTX) といった治療による骨代謝状態の変化に関しても、骨代謝マーカーが有用な情報を与えてくれる。

## はじめに

透析患者における代謝性骨疾患は透析骨症と呼ばれ

ており、その診断には骨生検による組織・形態学的評価が必要であるとされている。しかし、骨生検は侵襲が大きく、繰り返して行うことが困難である。そのため、非侵襲的に骨代謝状態を繰り返して評価できる骨代謝マーカーが注目されてきている。透析患者では、血清副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) 値で骨代謝状態が推定されているが、PTH の骨作用は個々の患者で大きく異なるため、骨代謝状態を直接反映する骨代謝マーカーの測定が必要となってくる。

## 1 骨代謝マーカーとは

骨代謝マーカーは、骨形成時に骨芽細胞で産生される酵素や骨基質蛋白などの骨形成マーカーと、骨吸収によって出現してくるコラーゲン分解産物や破骨細胞の活性を示す骨吸収マーカーの二つに大きく分類される (表 1, 2)。

アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase; ALP) は、骨や肝臓、小腸などの多くの臓器に分布しており、電気泳動により六つのバンドに分かれる。この ALP アイソザイムの中で 3 型が骨型 ALP (bone specific alkaline phosphatase; BAP) であり、骨芽細胞の分化の比較的早期から発現し、骨の形成や石灰化に対して重要な役割を有しているとされている。オステオカルシン (osteocalcin; OC) は bone Gla protein (BGP) とも呼ばれ、グルタミン酸残基が  $\gamma$  カルボキシル化 (Gla 化) されることにより、骨のヒドロ

Biochemical markers of bone turnover in hemodialysis patients

Kidney Center, Shirasagi Clinic

Senji Okuno

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

Masaaki Inaba

キシアパタイトへの結合性が高くなり、骨基質中に蓄積され、骨の石灰化に関与すると考えられている。骨芽細胞から分泌されたOCの約2/3はヒドロキシアパタイトへ結合し、残り約1/3は血中へ放出される。血中OCの約1/3はintact OCであり、残りは種々

のOCフラグメントの形として存在する。

I型コラーゲンは、骨基質の有機成分の90%以上を占めており、骨芽細胞内で前駆物質であるI型プロコラーゲンとして合成される。その後細胞外に分泌されたI型プロコラーゲンは、C末端およびN末端のプロペプチド構造が切断され、これらがI型プロコラーゲン-C-プロペプチド (PICP) もしくはI型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP) として測定される (図1)<sup>1)</sup>。I型コラーゲンは骨以外の軟部組織の線維芽細胞などにおいても合成されるため、PICPやPINPの評価においては注意が必要である。血中PINPは、骨由来のintact PINPと、主に軟骨組織由来のCol 1 domainに分けられ、従来の測定系は、この両者およびそのほかの代謝産物すべてを包括して測定していた。しかし、intact PINP測定系が開発され、骨形成の程度をよく反映するマーカーとして期待されてきている。

酸フォスファターゼ (acid phosphatase; ACP) は、広く生体内の細胞や組織に存在するが、その中で酒石酸によって酵素活性が抑制されないACPは、酒石酸抵抗性ACP (tartrate-resistant acid phosphatase; TRACP) と呼ばれている。血中TRACPにはマクロファージなどに由来する5a型と破骨細胞に由来する

表1 主な骨代謝マーカー (骨形成マーカー)

マーカー	腎機能低下の影響
アルカリフォスファターゼ (ALP)	(-)
骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)	(-)
オステオカルシン (OC)	(+)
I型プロコラーゲン-C-プロペプチド (PICP)	(-)
I型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP)	(-)

表2 主な骨代謝マーカー (骨吸収マーカー)

マーカー	腎機能低下の影響
酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRACP)	(-)
骨型特異的の酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRACP-5b)	(-)
ピリゾノリン (PYD)	(+)
デオキシピリジノリン (DPD)	(+)
I型コラーゲン-C-テロペプチド (ICTP)	(+)
I型コラーゲン架橋C-テロペプチド (CTX)	(+)
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX)	(+)

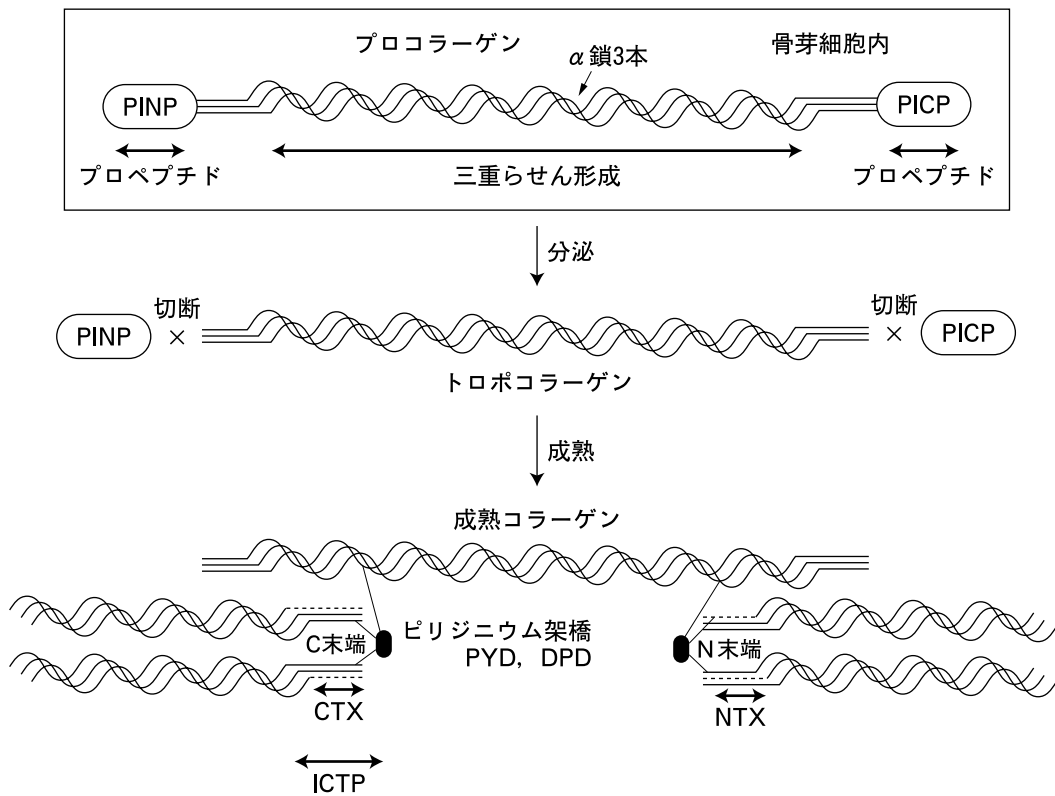


図1 コラーゲンの代謝と骨代謝マーカー (文献1より引用)

TRACP 骨型アイソザイム (TRACP-5b) が存在する。従来の測定方法では、血小板や赤血球に由来する TRACP や TRACP-5a などの影響を受けていたが、最近この TRACP-5b を特異的に測定する方法が開発されてきている。TRACP-5b は、骨吸収過程において必須であるとされており、I 型コラーゲンが破骨細胞により分解されたとき、分解物とともに細胞外に分泌される。他の骨吸収マーカーが、骨吸収によって出現してくる I 型コラーゲンの分解産物をみているのに対して、TRACP-5b は破骨細胞の機能を直接みていると考えられる。

I 型コラーゲンは 2 本の  $\alpha 1$  鎖と 1 本の  $\alpha 2$  鎖の 3 本のコラーゲン線維がらせん構造を形成しており、N 末端と C 末端にテロペプチドが存在する。骨吸収において、コラーゲンが分解されると、種々の分解産物が産生され、それが骨吸収マーカーとして測定されている。ピリジノリン (pyridinoline; PYD)、デオキシピリジノリン (deoxypyridinoline; DPD) はコラーゲン線維を安定化させている架橋アミノ酸である (図 1)。PYD は骨以外にも多くの組織に分布するため、PYD よりも水酸基が一つ少ない DPD のほうが骨特異性が高いとされている。I 型コラーゲン-C-テロペプチド (ICTP) は、骨吸収による I 型コラーゲン分解産物のうち、比較的大きい C 末端テロペプチド部分である。I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX) は、I 型コラーゲン  $\alpha 1$  鎖の C-テロペプチドに含まれる 8 個のアミノ酸シーケンス (EKAHDGGR) に対する抗体を用いて測定したものである。この EKAHDGGR の D (Asp) には、 $\alpha$  型と  $\beta$  型の二つが存在し、 $\beta$  型は、骨基質中において、非酵素的、時間依存性に  $\alpha$  型から変換される。この  $\beta$  構造はほかの組織に比較して骨に多いことから、 $\beta$ -CTX はより骨に特異的なアッセイ法である。I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) は、ピリジニウム架橋を含む N 末端ペプチドである。CTX は  $\alpha 1$  鎖 C-テロペプチドを含むピリジニウム架橋部分のみであるのに対して、NTX は、骨の I 型コラーゲンに特異性の高い  $\alpha 2$  鎖 N-テロペプチドを含むピリジニウム架橋を認識しているため、骨に対する特異性が高いと考えられている。

## 2 腎機能低下と骨代謝マーカー

骨代謝マーカーにおいて、腎臓で代謝されるマーカー

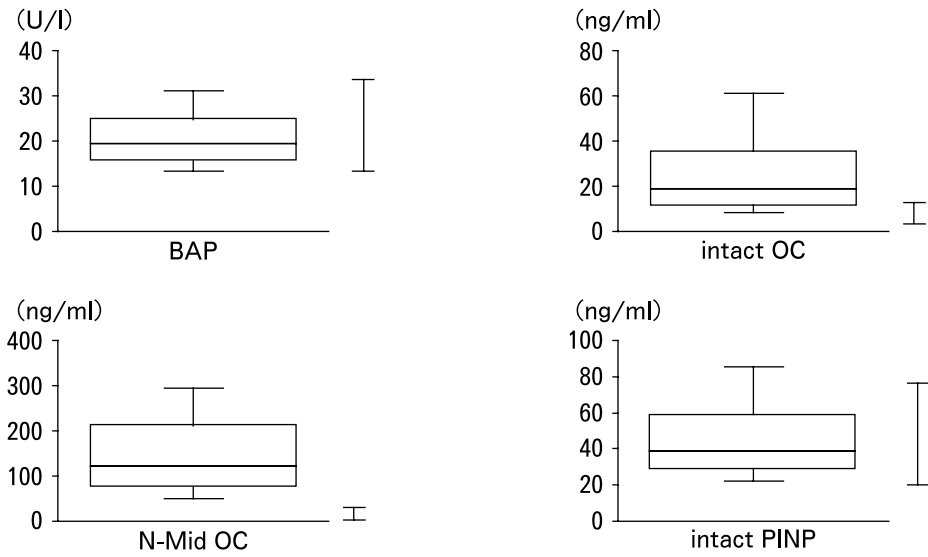
は、腎機能が低下すると、蓄積により高値となることに留意する必要がある (表 1, 2)。骨形成マーカーにおいては、BAP の血中濃度は、骨芽細胞からの放出と肝臓での分解に依存し、腎臓においては排泄されないため、腎機能の影響を受けない。PICP も、肝臓で代謝され、腎臓からはほとんど排泄されないため、腎機能低下の影響は受けないと考えられている。血清 intact PINP 濃度に関する著者らの検討では、男性維持血液透析患者における平均値は正常者基準値とほぼ同等であった<sup>2)</sup>。一方 OC は、腎臓で代謝されるため、その血中濃度は腎機能に影響を受け、透析患者では高値を示す。

骨吸収マーカーでは、TRACP-5b の血中濃度は腎機能に影響されないとされている<sup>3)</sup>。一方、健常人の場合、血中の PYD、DPD レベルは非常に低いが、透析患者では健常人に比較して高い値を示す。ICTP においても、腎臓で代謝されるため腎機能が低下すると血中レベルが上昇する。CTX の血清濃度に関する著者らの検討では、透析患者では健常者の基準値の 4.4 倍程度の高値を示し、腎機能低下に伴い血中に蓄積するものと考えられた<sup>4)</sup>。また同様に血清 NTX 濃度に関する検討でも、透析患者では健常人の正常上限の 6.2 倍と上昇していた<sup>5)</sup>。図 2 は、骨代謝回転がそれ程上昇していないと考えられる、intact PTH が 300 pg/ml 以下の透析患者における、骨代謝マーカーの血清濃度をみたものである。

透析患者において、骨代謝マーカーを評価するうえで、採血が透析前であるのか透析後であるのかも、重要なポイントとなってくる。まず、透析後では除水による血液濃縮の影響を考慮する必要がある。また、分子量が 500 Da 以下の分子は、自由に透析膜を通過できるため、分子量が小さいマーカーは透析後に低下すると考えられる。Alvarez らは、PINP は透析の前後で差を認めなかったが、分子量が 1,000 から 10,000 Da のフラグメントを測定している CTX は透析後に有意に低下したことを報告している。著者らの検討でも、骨形成マーカーでは、intact PINP は透析前後で変化を認めず、BAP は軽度上昇、intact OC は有意に低下、骨吸収マーカーでは、TRACP-5b は変化せず、CTX は透析後有意に低下した。

骨形成マーカーにおいて、腎機能低下の影響を受ける intact OC と影響を受けない BAP の血清濃度の関

## 骨形成マーカー



## 骨吸収マーカー

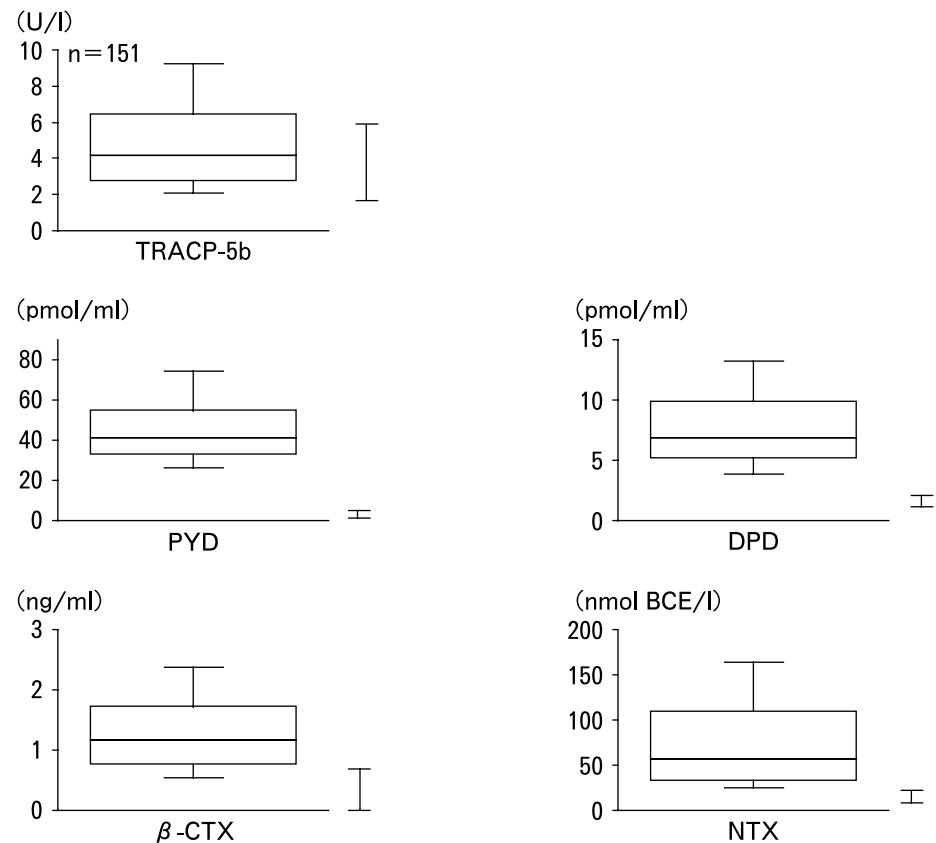


図2 血液透析患者における骨代謝マーカーの値

骨代謝回転がそれ程上昇していないと考えられる、血清 intact PTH が 300 pg/ml 以下の男性血液透析患者（155 名）において、血液透析前に採血を行い各骨代謝マーカーを測定した。なお、TRACP-5b には血清 intact PTH が 300 pg/ml 以下の、女性血液透析患者（男女合わせて 64 名）も含まれている。なお、参考までに各図の横に健常人の基準値とされている範囲を、バーにて示した。骨形成マーカーでは、BAP および intact PINP はほぼ基準値の範囲であったが、intact OC および N-Mid OC は基準値以上に分布していた。骨吸収マーカーにおいては、TRACP-5b は、ほぼ基準値範囲内であったが、PYD、DPD、β-CTX および NTX は基準値以上に分布していた。

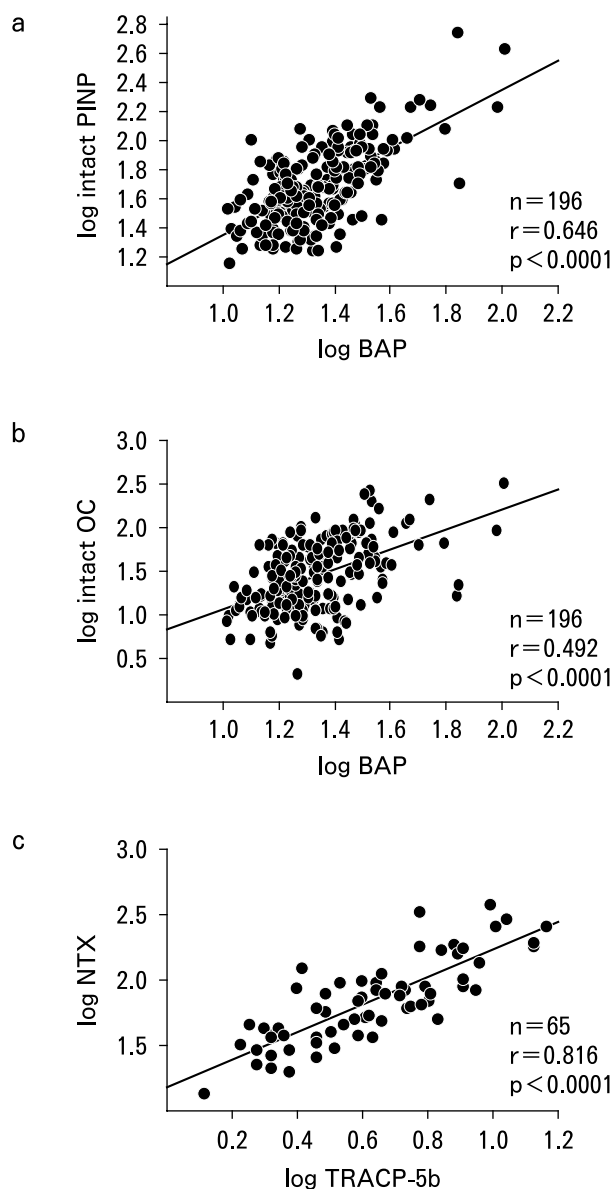


図3 腎機能低下の影響を受ける骨代謝マーカーと影響を受けないマーカーの関係

骨形成マーカーにおいて、腎機能低下の影響を受ける intact OC と影響を受けない BAP の血清濃度 (b) は、共に腎機能低下の影響を受けない intact PINP と BAP の場合 (a) に比較して、若干相関係数は低いものの、有意な正の相関関係を認めていた。また、骨吸収マーカーにおいて、腎機能低下の影響を受ける NTX と影響を受けない TRACP-5b の血清濃度 (c) においても、有意な正の相関関係を認めていた。

係をみたところ、共に腎機能低下の影響を受けない intact PINP と BAP の場合に比較して、若干相関係数は低いものの、有意な正の相関関係を認めていた (図3)。また、骨吸収マーカーにおいて、腎機能低下の影響を受ける NTX と影響を受けない TRACP-5b の血清濃度の関係をみたところ、骨形成マーカーの場合と同様、有意な正の相関関係を認めていた。一方、

骨代謝マーカーと骨組織の関連においても、腎機能低下の影響を受けないマーカーのみならず、腎機能低下の影響を受ける OC や PYD, DPD など骨生検における骨代謝パラメータと相関することが報告されている。

以上のことから、腎機能低下の影響を受ける骨代謝マーカーも、その血中レベルは、単に蓄積による値をみているのではなく、骨代謝状態を反映しているものと考えられる。腎機能低下の影響を受けるマーカーでは、経時的にマーカーの変化をみることにより、骨代謝状態の変化をみることは可能であると考えられる。しかし、1回の測定による骨代謝状態の評価には、健康人での値は使用できないので、腎機能低下者での基準値を求める必要がある。

### 3 骨代謝回転と骨代謝マーカー

透析骨症は、副甲状腺機能亢進症による骨病変である線維性骨炎型や混合型の高回転型と、骨軟化型や無形成骨症 (adynamic bone disease; ABD) 型の低回転型に分類されており、その鑑別には PTH が用いられることが多い<sup>6)</sup>。しかし、PTH はあくまで副甲状腺の活動度をみているのであって骨の代謝状態をみているのではない。したがって、個々の症例の骨代謝回転状態を判断するのは困難なことも多く、intact PTH が 65~450 pg/ml の間では、PTH は骨代謝回転の指標とならないとする報告もある<sup>7)</sup>。そこで、骨代謝マーカーが透析患者の骨代謝回転状態を判断するのに必要となってくる。intact PTH に比較して BAP のほうが、骨生検における骨形成や骨吸収のパラメータとよく相関し、IRMA で測定した BAP が 20 ng/ml (注; わが国で使用されている EIA 法では、33 U/L 程度と考えられる) 以上の場合、高回転骨の診断において感度、特異度とも 100% であったとの報告がある<sup>8)</sup>。また、Fletcher らは 73 名の透析患者の検討において、同様に BAP が 10 ng/ml 以上の場合、線維性骨炎の診断の特異度は 92%、感度は 70% であったと報告している<sup>9)</sup>。

一方、骨代謝マーカーによる低回転骨の診断に関して、三浦らは、35 例の透析患者に骨生検を施行し、ABD であった 11 例中 7 例において血清 BAP は正常下限である 10.3 U/L より低値であったとしている<sup>10)</sup>。さらに、ABD を疾患群、ABD 以外の症例を対照群

として、ABDの診断における各種マーカーの精度を比較したところ、intact PTH、HS-PTH、OCに比較し、BAPが最も優れていたとしている。また同様にBAPもしくはDPDが低値の場合<sup>11)</sup>や、intact PTHが150 pg/ml以下に加えてBAPが低値<sup>8, 12)</sup>の場合ABDの可能性が高いとする報告もある。Morishitaらは、まず血清intact PTHが65 pg/ml未満ならABD、455 pg/ml以上なら副甲状腺機能亢進症型とし、次にintact PTHが65~455 pg/mlの間の場合、intact OCが30 ng/ml以下ならABD、70 ng/ml以上なら副甲状腺機能亢進症型とした<sup>13)</sup>。この方法により、62名中49名において骨回転状態が正確に診断でき、ABDの診断における感度は94.4%、特異度は84.0%であったとしている。

透析患者において、時々PTHとBAPなどの骨代謝マーカーに乖離がみられることがある。ビタミン

Dのパルス療法を受けた透析患者において、血清intact PTHが持続して高値であったにもかかわらず、骨形成速度が低下していた症例があることが報告されている<sup>14)</sup>。ビタミンDは、PTHの産生抑制作用以外に骨への直接作用があり、PTHの骨への反応性を低下させる。このため、ビタミンD投与中はPTHが比較的高値であっても低回転骨となっている可能性があり、PTHの値のみならずBAPなどの骨代謝マーカーの動きにも注意する必要があるものと思われる。

#### 4 骨密度減少と骨代謝マーカー

骨粗鬆症では、骨密度 (bone mineral density; BMD) の減少と骨代謝マーカーが相関していることが知られており、骨代謝マーカーが高い場合、BMDが減少していく可能性が高いことが予測される。このように、骨粗鬆症患者においては、骨代謝マーカーに

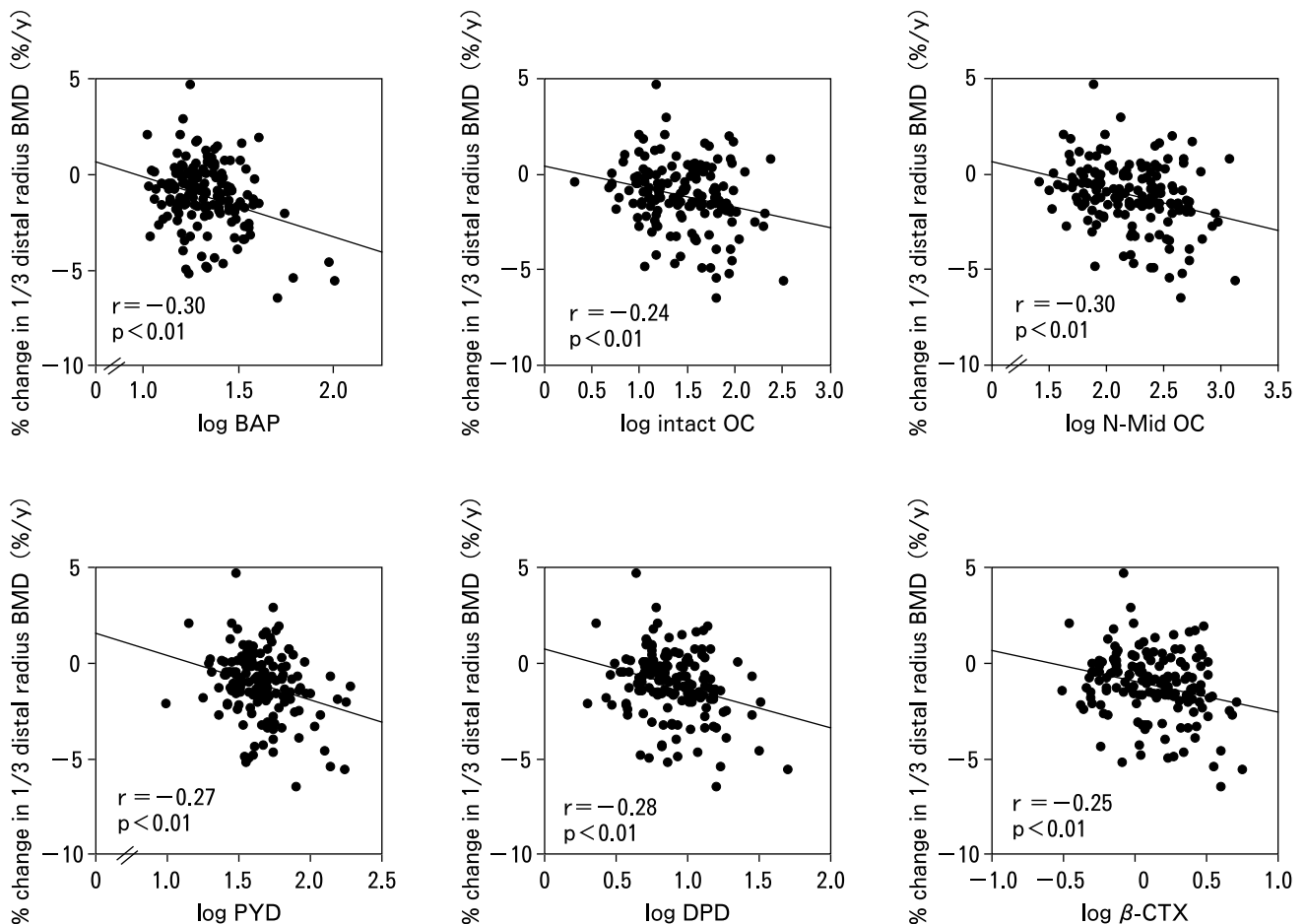


図4 橈骨のBMDの変化率と骨代謝マーカー

160名の男性維持血液透析患者における骨代謝マーカーと橈骨遠位1/3 BMDの年間変化率の関係を検討した。骨形成マーカーであるBAP、intact OC、N-Mid OCおよび骨吸収マーカーであるPYD、DPD、 $\beta$ -CTXはそれぞれ橈骨遠位1/3 BMDの年間変化率と有意な負の相関関係を示していた。(文献4より改変)

より BMD の変化がある程度予測できるが、透析患者において、骨代謝マーカーと BMD の関連について検討した報告は比較的少ない。著者らは、男性血液透析患者において検討を行ったところ、橈骨 BMD の変化率と骨代謝マーカーとの間には有意な負の相関関係が認められていた (図 4)<sup>4)</sup>。このことから、透析患者においても、BMD の変化の予測において、骨代謝マーカーが有用であるものと思われる。なお、BMD の減少が速い群を識別する能力を各マーカーについて検討したところ、骨代謝回転が比較的高い症例が含まれている場合には、骨形成マーカーよりも、TRACP-5b、NTX や  $\beta$ -CTX のような骨吸収マーカーのほうが有用であると考えられた<sup>5, 15)</sup>。

一方、骨代謝回転が、低いと考えられる血清 intact PTH が 180 pg/ml 未満の糖尿病透析患者において、橈骨 BMD の減少群と非減少群を比較した場合、intact OC, intact PINP,  $\beta$ -CTX, PYD, DPD には、この 2 群間に差を認めなかったが、BAP は、BMD 非減少群に比較して、減少群において有意に高い値であった<sup>16)</sup>。このことから、骨代謝回転が比較的低い場合の、BMD の減少の予測には、BAP が優れている可能性が示唆された。以上から、透析患者における BMD の変化の予測において、骨代謝回転の状態により、骨代謝マーカーを使い分ける必要があるものと考えられた。

## 5 骨代謝に対する治療と骨代謝マーカー

骨粗鬆症患者においては、ホルモン補充療法やビスフォスフォネート治療において、短期における骨代謝マーカーの減少は、その後の BMD の増加と相関することが知られている。閉経後の血液透析患者に、選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるラロキシフェンを投与したところ、6 カ月後に血清 PYD が有意に低下し、1 年後には腰椎 BMD の改善が認められたとの報告がある<sup>17)</sup>。透析患者においても、骨粗鬆症は重要な問題であり、治療薬投与による BMD の反応を、骨代謝マーカーにより、より早期に判定できるものと考えられる。

Iwata らは、intact PTH が 60 pg/ml 以下の透析患者において、リン吸着薬を炭酸 Ca から塩酸セベラマーに変更したところ、血清 Ca の低下や intact PTH の上昇に加え、BAP や intact OC が上昇し、骨代謝

状態が改善したと報告している<sup>18)</sup>。また、Hamano らは、透析液の Ca 濃度を 3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L に変更したところ、intact PTH が 100 pg/ml 未満の群では、intact PTH に加え、NTX, BAP が上昇し、ABD が改善された可能性があるとしている<sup>19)</sup>。なお血清 NTX の上昇は変更 1 カ月後に認められたのに対し、BAP の上昇は 1 カ月後では認められず、4 カ月後に認められている。Fujimori らも同様に、透析液 Ca 濃度を 3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L に変更したとき、ABD の可能性が高い whole PTH が 90 pg/ml 以下の患者では、whole PTH や BAP, TRACP-5b が上昇し、骨代謝回転が改善した可能性があるとしている<sup>20)</sup>。なお、BAP は 2 カ月目から上昇したのに対し、TRACP-5b は 1 カ月後から上昇しており、Hamano らの報告同様に、透析液の Ca 濃度を変更したときなどは、骨形成マーカーより骨吸収マーカーがより早期から変化するものと考えられた。

PTX 後の骨代謝マーカーの変化に関しては、骨吸収マーカーである ICTP は、3 日後から低下し、15 日後も低下したままであったが、骨形成マーカーである PICP は、3 日後には上昇し 15 日後には前値まで低下、ALP は 15 日後に上昇していたとの報告がある<sup>21)</sup>。Yajima らの報告では、PTX 4 週後の骨生検所見では、PTX 時に比較して骨吸収パラメータは低下し、骨形成パラメータは上昇していたとしている。このとき吸収マーカーである TRACP と DPD は、PTX 1 週間より著明に低下し、骨形成マーカーである ALP, intact OC, PICP は、PTX 後一過性に上昇し、その後徐々に低下していた<sup>22)</sup>。これらのことから、透析患者において、リン吸着薬や透析液 Ca 濃度の変更、ビタミン D パルス療法、PTX といった治療による骨代謝状態の変化を、骨代謝マーカーが反映してくれるものと考えられる。

## おわりに

骨粗鬆症における骨代謝マーカー測定の意味は、その疾患概念の変化に伴って変化してきており、BMD に代わる指標としての意義から、骨質や将来の骨折リスク、骨吸収抑制薬の治療効果などを評価する手段としての意義が強調されてきている<sup>23)</sup>。透析患者における骨代謝マーカーの意義としては、現在のところ今まで述べてきたように、骨代謝状態の評価、BMD 減少

の予測や種々の治療効果の評価などが考えられるが、今後さらにその重要性が増していくものと思われる。

#### 文 献

- 1) 三木隆己, 中 弘志: 骨代謝マーカーによる評価法 総論. 最新骨粗鬆症; 折茂 肇 他, ライフサイエンス出版, 東京, pp. 350-354, 1999.
- 2) Ueda M, Inaba M, Okuno S, et al.: Clinical usefulness of the serum N-terminal propeptide of type I collagen as a marker of bone formation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 40; 802-809, 2002.
- 3) Hannon RA, Clowes JA, Eagleton AC, et al.: Clinical performance of immunoreactive tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone*, 34; 187-194, 2004.
- 4) Okuno S, Inaba M, Kitatani K, et al.: Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Osteoporos Int*, 16; 501-509, 2005.
- 5) Maeno Y, Inaba M, Okuno S, et al.: 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.
- 6) Hutchinson AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al.: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D<sub>3</sub>, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 44; 1071-1077, 1993.
- 7) Qi Q, Maunier-Faugere MC, Geng Z, et al.: Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis*, 26; 622-631, 1995.
- 8) Ureña P, Hruby M, Ferreira A, et al.: Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 7; 506-512, 1996.
- 9) Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, et al.: Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron*, 75; 412-419, 1997.
- 10) 三浦義昭, 石山 剛, 寺邑朋子, 他: 血液透析患者の aplastic bone disease の診断における血清骨型アルカリフォスファターゼの有用性について. 腎と骨代謝, 12; 285-295, 1999.
- 11) Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al.: Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 13; 2294-2302, 1998.
- 12) Cuttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, et al.: Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 11; 1065-1072, 1996.
- 13) Morishita T, Nomura M, Hanaoka M, et al.: A new assay method that detects only intact osteocalcin. Two-step non-invasive diagnosis to predict adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 659-667, 2000.
- 14) Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, et al.: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int*, 46; 1160-1166, 1994.
- 15) 稲葉雅章, 奥野仙二, 田原英樹, 他: 新規に開発された血中骨型特異的の酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRACP-5b) 測定キットオステオリンクス「TRAP-5b」の血液透析患者での有用性に関する検討. 医学と薬学, 55; 593-603, 2006.
- 16) Ueda M, Inaba M, Okuno S, et al.: Serum BAP as the clinically useful marker for predicting BMD reduction in diabetic hemodialysis patients with low PTH. *Life Sci*, 77; 1130-1139, 2005.
- 17) Hernandez E, Valera R, Alonzo E, et al.: Effects of raloxifen on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 63; 2269-2274, 2003.
- 18) Iwata Y, Wada T, Yokoyama H, et al.: Effect of sevelamer hydrochloride on markers of bone turnover in Japanese dialysis patients with low bio intact PTH levels. *Intern Med*, 46; 447-452, 2007.
- 19) Hamano T, Oseto S, Fujii N, et al.: Impact of lowering dialysate calcium concentration on serum bone turnover markers in hemodialysis patients. *Bone*, 36; 909-916, 2005.
- 20) Fujimori A, Yorifuji M, Sakai M, et al.: Low-calcium dialysate improves mineral metabolism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 67; 20-24, 2007.
- 21) Mazzaferro S, Chicca S, Pasquali M, et al.: Changes in bone turnover after parathyroidectomy in dialysis patients: role of calcitriol administration. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 877-882, 2000.
- 22) Yajima A, Tanaka K, Tominaga Y, et al.: Early changes of bone histology and circulating markers of bone turnover after parathyroidectomy in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Clin Nephrol*, 56; 27-34, 2001.
- 23) 西沢良記, 中村利孝, 市村正一, 他: 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004年度版). *Osteoporosis Jpn*, 12; 191-207, 2004.