

透析液の Ca 濃度の変遷と到達点

中元秀友

埼玉医科大学総合診療内科

key words : 骨ミネラル代謝異常, 二次性副甲状腺機能亢進症, 活性型ビタミン D, calcimimetics, 炭酸ランタン

要 旨

透析が開始された初期の透析液の Ca 濃度は生理的濃度に近い 2.7 mEq/L であった。アルカリ化剤として重炭酸が使用されていたため、炭酸カルシウムの沈着がおき、Ca 濃度は不安定となることがあった。その後しばらくは 2.5~2.7 mEq/L の透析液の使用が一般的であった。

1970 年代は維持透析療法が普及し、長期血液透析患者数が急激に増加した時代である。長期透析患者の増加に伴い長期透析による合併症である二次性副甲状腺機能亢進症が広く認識されるようになり、その原因として低 Ca 血症の影響が認識されるようになった。低 Ca 血症に影響する因子として、腎臓におけるビタミン D の活性化の低下、さらに血液透析に伴う Ca の喪失が考えられ、透析液からの Ca 補充の必要性が考えられ、透析液の Ca 濃度は 3.5 mEq/L という高 Ca 透析液が使用されるようになった。

1980 年代には経口の活性型ビタミン D が低 Ca の治療に使用されるようになり、低 Ca の補正が容易にできるようになった。さらにリン吸着剤としてのアルミニウム含有薬の使用が制限されるようになり、代わりに炭酸 Ca がリン吸着剤として広く使用されるようになった。これらビタミン D 製剤の使用、Ca 製剤の使用により維持透析患者の低 Ca 血症は容易に是正されるようになり、むしろ透析に伴う高 Ca 血症の合併が問題視されるようになった。高 Ca 血症、高 P 血症

の合併による血管石灰化の問題や、Ca x P 積の上昇が問題視されるようになり、透析による Ca 補充から、Ca の除去を積極的に行うため、透析液 Ca 濃度を 2.5 mEq/L まで下げた低 Ca 透析液が広く使用されるようになった。

2003 年に米国腎臓財団 (National Kidney Foundation; NKF) から腎性骨異常症 (ROD) に対する K/DOQI ガイドラインが報告され、ROD の概念は全身性疾患としての「慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD)」という概念に変更された。それに伴い維持透析患者の血清 Ca 値は 8.4~9.5 mEq/L、血清 P 値は 3.5~5.5 mEq/L、血清 Ca x P 積を 55 mg/dL² 以下を目標とするガイドラインが提唱された。これらは血管石灰化に伴う動脈硬化によって生命予後が悪化するというエビデンスから提唱された基準であった。また intact-PTH の目標値は 150~300 pg/mL という高い値が設定された。

一方、本邦においても、2006 年に「二次性副甲状腺機能亢進症ガイドライン」が日本透析医学会 (JSDT) より提唱され、血清 Ca 値 8.4~10.0 mg/dL、血清 P 値 3.5~6.0 mg/dL、intact-PTH は 60~180 pg/mL の管理目標値が設定された。また Ca の負荷が生命予後を悪化させるとの報告から「炭酸 Ca の投与量は 3 g/日を超えないことが望ましい」ことが明記された。このように低い Ca 設定値を目標としたのは、あくまで血管石灰化予防の観点からであるが、ビタミン D や Ca 製剤を使用しながらこの目標値を達成するために

は、低Ca透析液を使用しなければ困難となった。またCa負荷の生命予後に及ぼす影響がいくつかの臨床試験で明らかになるにつれ、本邦での使用透析液もCa濃度2.5 mEq/Lを主に使用する施設が次第に多くなっている。

近年、本邦でも塩酸セベラマーが使用されるようになり、さらに2008年以後Ca受容体のallosteric agentであるcalcimimetics（シナカルセト：レグパラ[®]）が使用できるようになった。さらに炭酸ランタンなどの使用も認められ、血清Caならびに血清P、さらにintact-PTHの管理目標値の達成が容易となった。K/DOQIガイドラインでは透析液濃度2.5 mEq/Lを推奨しているものの、これらの基本になるエビデンスはいずれも新しいCa非含有P吸着剤やcalcimimeticsが使用される以前のエビデンスに基づくデータである。心血管合併症の観点から動脈硬化を考えた場合、血管石灰化をもたらす高Ca血症が不利であることは十分理解できるものの、低Ca透析液の長期使用はCaバランスを負に維持し、Ca過剰除去に伴う骨塩量の低下、ひいては骨折の増加に繋がる可能性も懸念される。したがって、血清Caの調節が容易にできるようになった現在、低Ca透析液2.5 mEq/Lが本当に最善の選択であるかは、現在のところまだ明らかにはなっていない。むしろCaバランスが±0に最も近づく2.7 mEq/L前後の透析液の出現を望む声もあり、今後臨床データの蓄積から明らかになってくるものと思われる。

はじめに

この数年で新しい種々の薬剤が使用できるようになり、血清Ca濃度、血清P濃度の管理が以前に比べて容易にできるようになった。このような現状で、透析患者にとって低Ca透析液2.5 mEq/Lの透析液はベストな選択なのであろうか？ 現在まだこの点に関するエビデンスは明らかにはなっていない。今後これらの薬剤を使用したうえで、新たなエビデンスの蓄積が待たれる。

ここではCa、P調節機構が生体にとっていかに重要な役割を果たしているのかを概説し、さらにCa、P調節機構についての最近の考え方を報告する。ついで透析患者における骨ミネラル代謝異常に関する考え方の変化を示す。その進歩に大きく貢献したものは骨ミネラル代謝異常の治療薬の進歩であった。特にその分

野での進歩は近年華々しいものがある。このような歴史を背景に、これまでの透析液Ca濃度に対する考え方の進歩について詳細に示す。

1 地球の誕生から人類、腎臓の誕生へ

宇宙は150億年前の大爆発（ビッグバン）を契機に誕生した。宇宙が誕生して100億年後の46億年前に地球は太陽系の惑星として誕生した。そして今から40億年前に原始の海の中で化学反応によってしだいに複雑な物質が作られ、生命の素材となるタンパク質や核酸が生まれる。そして38億年前に、最初の生命は誕生する（表1）。

この頃の地上の大気は二酸化炭素が多く、酸素はほとんど含まれなかった。生命にとって大切な水は彗星が大気と衝突することで、地上に運びこまれたとされている。約27億年間に地球上に誕生した初の生命体は植物の一種である藍藻（らんそう）で、二酸化炭素を原料とする光合成をして、酸素をつくりだした。植物の光合成による地球大気の主成分が、二酸化炭素から酸素に変えられ、以後、地球大気中の酸素の量は順調に増え、約6億年前には、生きるためのエネルギーを生み出す方法として、それまでの発酵（酸素を必要としない呼吸）に代わって酸素呼吸をする生物（動物）が大量に現れた。細かくは、約22億年間には核を持つ真核生物が誕生、核を持つことで細胞増殖が可能となる。その結果として約12億年前に多細胞生物が出現し、現在の動物種の出現に繋がっていく。

これら初期の生命体はいずれも海の中に生存している。その理由として、海の中には酸素や硫化水素などの生命維持に必要なエネルギーが多く含まれており、

表1 生命の海中での誕生と陸上への移動

| | |
|----------|-----------------------------------|
| 38~36億年前 | 生命の起源 |
| 28~30億年前 | 細菌の出現（原核細胞生物） （リボゾーム内の有機化合物合成） |
| 26~28億年前 | 光合成生物出現（ラン藻類） （酸素の増加） |
| 20~22億年前 | 真核細胞生物出現（植物） （核をもつことで細胞増殖が可能に） |
| 10~12億年前 | 多細胞生物出現（植物） |
| 06~08億年前 | 原生動物出現（動物） |
| 04~06億年前 | 大型多細胞生物出現（動物） |
| 02~04億年前 | 魚類の出現（脊椎動物） |
| 04億年前 | 節足動物が陸上へ |
| 03億年前 | 脊椎動物が陸上へ |

表2 動物の進化に伴う動物の体液イオン組成の変化

| 棲息環境 | | | Ca (mmol/L) | リン (mmol/L) | 骨の成分 | カルシトニン | ビタミンD | PTH | 腎臓 |
|--------|------|---------|-------------|-------------|--------|--------|-------|-----|----|
| 海水 | | | 10.2 | 0.001 | | | | | |
| ミズクラゲ | 腔腸動物 | 海水 | 9.7 | 0.0001 | 炭酸 Ca | | | | |
| ウロコムシ | 環形動物 | 海水 | 10.1 | 0.0002 | 炭酸 Ca | | | | |
| イガイ | 軟体動物 | 海水 | 12.5 | 0.0001 | 炭酸 Ca | | | | |
| サメ | 軟骨魚類 | 海水 | 5.0 | 2.0 | 炭酸 Ca | | | | |
| マグロ | 硬骨魚類 | 海水 | 3.9 | 2.0 | 炭酸 Ca | | + | | |
| メクラウナギ | 円口類 | 海水 | 5.4 | 1.5 | 炭酸 Ca | + | | | |
| ヤツメウナギ | 脊椎動物 | 淡水 | 2.6 | 1.3 | 炭酸 Ca | + | | | |
| マス | 硬骨魚類 | 淡水 | 2.5 | 1.2 | 炭酸 Ca | + | + | | |
| カエル | 両生類 | 陸上および淡水 | 2.5 | 1.0 | リン酸 Ca | + | + | + | + |
| ハト | 鳥類 | 陸上および空間 | 2.5 | 0.7~1.5 | リン酸 Ca | + | + | + | + |
| ヒト | 哺乳類 | 陸上 | 2.5 | 1.0~2.0 | リン酸 Ca | + | + | + | + |

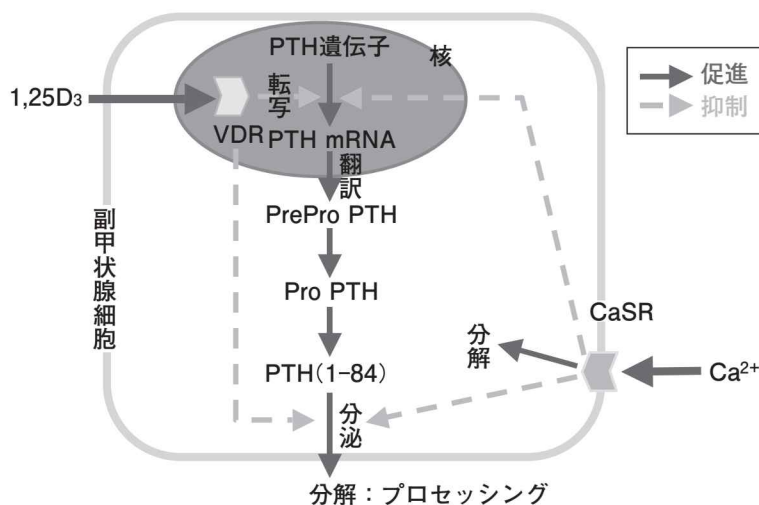


図1 副甲状腺細胞内における PTH の合成と分泌
VDR : 1,25D 受容体, CaSR : Ca 感受容体

直接のエネルギーの授受が可能であったこと、さらに海の中では環境が大きく変化することがなく、生命体にとって生存するのに適した環境であったと言える。

2~4 億年前に魚類が海の中に誕生、節足動物の誕生に伴い節足動物は陸上にあがるようになった。この時点で生命体は細胞集合体の生命を守る目的で、細胞周囲に海と同じ環境を作り出す必要があった。それが細胞外液であり、血液であった。それらの細胞外液の環境を一定の状態に維持するために浄化槽としての腎臓が必要であった。そして節足動物が陸上で運動するために、細胞を守る鎧としての骨格も必要となった。生命体が変化の激しい陸上で生活するのに必要なもの、それが脊椎を中心とした骨格の出現と、細胞外環境を維持するための腎臓の出現であった。この変化は2~4 億年前に起こっており、この時に丈夫な骨格を作るためにリン酸カルシウムを中心とする生命体の骨

格が発生したのである。

丈夫な骨格はリン酸カルシウムで形成されているが、この骨では常に骨の破壊と再生が繰り返されている(表2)。この機序として、まず破骨細胞が骨を破壊して(骨吸収)、骨芽細胞はリン酸カルシウムからなる骨を形成している(骨生成)。この骨を作る物質としてCaとPが重要であるが、生体は腎臓から常にCaとPを生体外に排泄している。そのCaを維持する方法として、生体は副甲状腺ホルモン(parathyroid-hormone; PTH)を産生している。古くから知られていたこととして、副甲状腺からのPTH産生を促進する刺激はCaイオンの低下であり、それを感知するのは副甲状腺のCa感受容体(CaSR)である。この刺激の他に1,25(OH)₂VitDは副甲状腺の核内受容体に結合し、副甲状腺でのPTHの産生を抑制する。逆に1,25(OH)₂VitDの低下はPTHの産生を促進する。これが

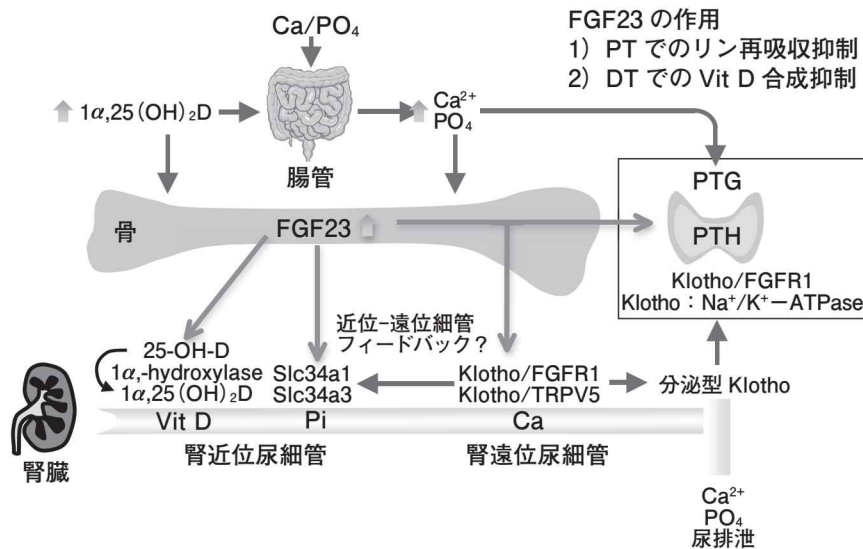


図2 FGF23/Klotho系によるカルシウム/リン代謝調節
(Quarles LD: J Clin Invest, 118: 3820-3828, 2008 より引用, 改変)

良く知られた副甲状腺での PTH 産生のメカニズムであった (図 1)。近年この制御に fibroblast growth factor 23 (FGF23) や Klotho 蛋白などが深く関与していることが明らかとなった (図 2)。

体内に存在する Ca の 99%、そして P の 85% は骨に貯蔵されており、骨は生体内の Ca と P の重要な貯蔵庫としての役割を果たしている。もし生体内に Ca が不足すれば骨吸収により Ca を血液中に動員する。過剰な場合には、骨形成を行うことで Ca と P を蓄える。生体内の Ca は常に尿や消化管を通じて排泄される方向に作用しているが、その制御を行い生体内に Ca を蓄える方向に働くシグナルが PTH である。PTH の直接的な作用として

- ① Ca を生体内に蓄え Ca 濃度を上昇させる (消化管からの吸収亢進, 尿細管での Ca 再吸収促進)
- ② 骨吸収を促し, 骨から Ca を血液中に動員する
- ③ P の尿中への排泄を促す
- ④ 過剰な Ca を骨に蓄える

ことが知られている。

2 腎性骨異常から CKD-MBD へ

骨ミネラル代謝異常は慢性腎臓病 (CKD) 患者において、早期から発症する重要な合併症である。古くからこの病態は、主に骨病変に着目して腎性骨異常栄養症 (renal osteodystrophy; ROD) と総称され、骨生検で得られた組織所見を中心として高回転骨 (High Turnover) と低回転骨 (Low Turnover) に大別し、

その中間に混合型 (Mixed Type) という両者の病変を併せ持つ群と、これらの変化が軽度な軽度変化型という 4 群に分類をして来た。しかし ROD の病態の中には、透析性骨減少症とも呼ばれる骨粗鬆症 (dialysis osteopenia)、異所性石灰化 (ectopic calcification)、アミロイド骨関節症なども混在しており、十分に CKD 患者の骨ミネラル代謝異常を表現できているものではなかった。さらに近年複数の観察研究^{1,2)}によって、CKD に伴う骨ミネラル代謝異常は血管石灰化を介して心臓血管合併症の発症に大きく関与しており、CKD 患者の死亡リスクの増大に関与していることが明らかとなった。このような背景のもと、CKD 患者の骨ミネラル代謝異常は骨代謝異常であるとの概念から、全身性疾患として考えられるようになった。

このような状況を背景に、2005 年にマドリッドで開催された第 2 回 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) 会議の作業部会の一つである GBMI (Global Bone and Mineral Institute) において、CKD に合併する骨ミネラル代謝異常は骨だけに限局する病変ではなく、全身性疾患の一部としてとらえるべきであるとの概念から、「慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder; CKD-MBD)」という概念が提唱された。

3 CKD 保存期における骨ミネラル代謝異常と FGF 23 の役割

CKD 早期の骨ミネラル代謝異常はどこから始まるの

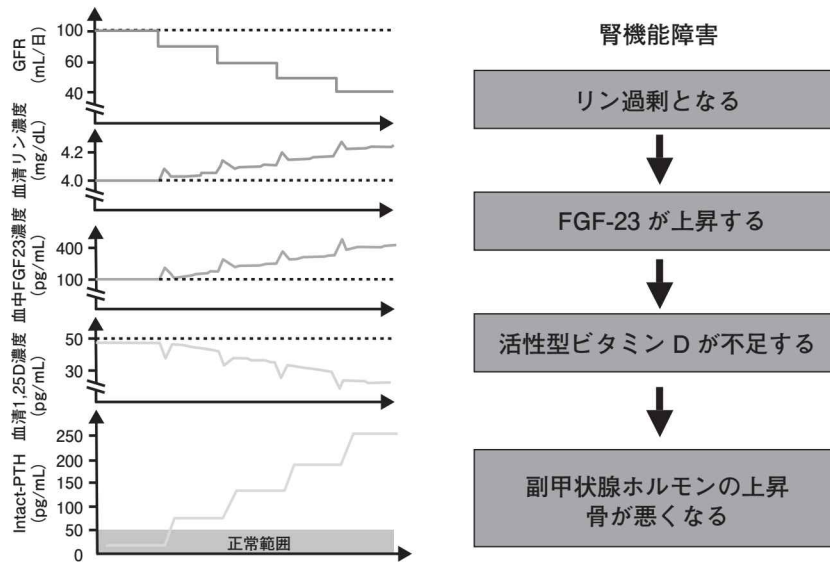


図3 二次性副甲状腺機能亢進症が起こるわけ—修正 trade-off 学説—
(Shigematsu T, et al. : Am J Kidney Dis, 44; 250-256, 2004 より)

であろうか？ CKD 患者では、早期の時期から PTH の上昇が生じる事が知られている。これは PTH の作用により、腎機能の低下に伴う高 P 血症、 $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ の低下、さらにその結果として生じてくる低 Ca 血症を予防するための生体の反応と考えられている。

古くから言われている機序として、P の腎臓からの排泄低下に伴う P 蓄積がその病態の始まりと言われていた。しかし CKD の病態では、P の上昇が発生しない CKD の早期から PTH の上昇が生じてくることから、 $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ の低下が主体であるとの報告が 1985 年に Llach ら³⁾によってなされ、以後 $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ の低下が PTH 上昇の主体であると考えられていた (図 1)。しかしながら、この $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ の低下の機序に関しては不明であった。近年その発症に FGF 23 が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

FGF 23 は骨細胞によって産生される液性因子であり、生体の骨ミネラル代謝においてきわめて重要な役割を担っている。FGF の作用は以下である。

- ① 近位尿細管で P の再吸収を担う 2a 型ないし 2c 型の Na・P 共輸送体の発現を低下させることにより、P の排泄を促す。
- ② $1\alpha\text{-hydroxylase}$ 活性を抑制すること、さらに 24-hydroxylase 活性を促進して腎臓での $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ 産生を抑制する^{5,6)}。

一方、FGF 23 産生は P 負荷⁷⁾やビタミン D の投与⁸⁾によって促進されることが報告されており、P の上昇

に対して P を低下させるフィードバック機構を形成している。さらに CKD ラットに対して FGF 23 の中和抗体を投与して FGF 23 活性を阻害すると、 $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ の低下は改善するものの、高 P 血症が顕在化してくる。このことから、CKD における初期の病態は、腎臓における P 排泄能力の低下、さらにそれを補うために FGF 23 が上昇、さらに PTH による P 排泄が維持できなくなった時点で血清 P 濃度が上昇、さらに $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ の産生が低下する事も相まって CKD の末期には高 P 血症と PTH の上昇が著明となり、二次性副甲状腺機能亢進症 (2nd HPT) が生じるものと考えられている (図 3)。

4 FGF 23 の PTH 分泌への直接作用と Klotho との関連

先に示したように、FGF 23 は $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ の産生抑制を介して間接的に二次性副甲状腺機能亢進症の発症を抑制することが報告されている。しかし最近の報告では、直接的に PTH の産生を抑制する事が報告されている。

最近の報告で注目されているのは、FGF 23 が結合する FGF 受容体 1 (FGF-receptor 1) に FGF 23 が結合してその作用が発揮されるには、コファクターとして Klotho が必要なことであり^{9,10)}、この受容体は Klotho-FGFR1 共受容体として副甲状腺に発現している (図 2)。FGF 23 はこの共受容体を介して副甲状腺に直接的に作用し、PTH 分泌を抑制することが報告

されている^{11,12)}。しかし透析患者では、FGF 23 が異常高値を示すにもかかわらず PTH の分泌は抑制されない。このデータから、透析患者では FGF 23 に対する抵抗性が存在することが示された。この結果を裏付けるデータとして腎不全ラットでは、Klotho-FGFR 1 共受容体の発現が低下しており、このため FGF 23 への抵抗性が出現することが推測される (図 2)。

5 CKD-MBD に対する治療の変遷と透析液の Ca 濃度

CKD-MBD は古くて新しい概念である。もともとは末期腎不全患者に合併する骨病変としての概念であったが、現在では全身性疾患に対する概念として認識されている。

透析患者の心血管合併症を予防し、その死亡率を少しでも改善するために十分な Ca, P, そして PTH の管理が重要なのである。Ca, P, そして PTH を管理するために、現在まで多くの薬剤が開発され、進歩し

てきた (表 3)。その重要なものとして、①活性型ビタミン D の開発と進歩、②リン吸着剤の開発と進歩、そして最近の話題として、③calcimimetics の開発と進歩である。

活性型ビタミン D は 1980 年代に開発され臨床応用されるようになった。初期には経口薬のみであったが、2000 年代となり本邦でも静注薬が使用できるようになった (図 4)。前述の②については、初期にはアルミニウム含有薬 (アルミゲル[®]) が広く使用されていたが、その副作用 (アルミニウム骨症、アルミニウム脳症など) が問題となり 1992 年に使用が禁止された。その後 1997 年に炭酸カルシウム (カルタン[®]) が正式に認可されるまでは、制酸剤としての沈降炭酸カルシウムが吸着剤として使用されていた。しかし Ca の負荷に伴う高 Ca 血症、さらに血管石灰化が広く問題になり、Ca を含まないリン吸着剤が望まれていた。2003 年になり、本邦でも塩酸セベラマー (sevelamer

表 3 我が国における腎性骨症の管理の変遷

| | 1970~ | 1980~ | 1990~ | 2000~ | 2010~ |
|-----------|-----------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| ビタミン D | (DTH) | 活性型ビタミン D 製剤 | | カルシトリオール マキサカルシトール | calcimimetics |
| リン吸着薬 | Al 製剤 | | 炭酸 Ca | 塩酸セベラマー | 炭酸ランタン |
| 透析液 Ca 濃度 | 3.5 mEq/L | 3.0 mEq/L | 3.0 mEq/L 2.5 mEq/L | 2.5 mEq/L 3.0 mEq/L | 2.5 mEq/L 3.0 mEq/L |
| 骨病変 | 線維性骨炎 | | 低代謝回転骨 | | |

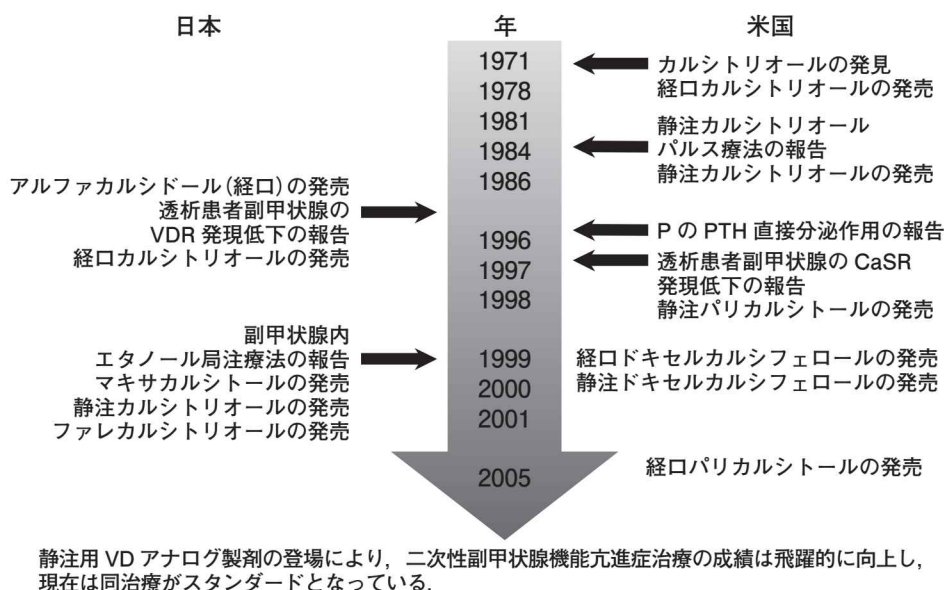


図 4 二次性副甲状腺機能亢進症に対する VD 製剤の変遷

hydrochloride, レナジェル[®], フォスブロック[®]) が使用できるようになった。しかし塩酸セベラマーの服用に伴う腹満感、便秘などが問題となり、大量服薬できないことからさらなるリン吸着剤の使用が広く望まれていた。そして2009年3月より本邦で使用できるようになったのが、非Al非Caリン吸着剤である炭酸ランタン (ホスレノール[®]) である。炭酸ランタンは水がなくても服薬できるチュアブル錠として販売されており、その効果も期待されている。

もう一つ近年の重要なCKD-MBD治療薬としての進歩は、calcimimeticsとしてのシナカルセト塩酸塩 (cinacalcet hydrochloride, レグパラ[®]) の認可であろう。シナカルセトは2007年10月に認可された新しい薬剤で、副甲状腺Ca受容体膜貫通ドメインに結合し、Ca²⁺と同様の機構を介してPTH分泌を抑制し、血清PTHや血清Ca濃度を低下させる。この薬剤の特徴は、血清Caや血清Pを上昇させることなくPTHの分泌を抑制することである。その有効性は多数報告されており、副甲状腺の腫大を伴う副甲状腺機能亢進症への

有用性も報告されている。また最近の論文では、シナカルセトの使用により心血管合併症が減少すること、さらに死亡率の改善が見られることが報告されている¹³⁾。これらの有用性の高い薬剤が広く使用できるようになり、CKD-MBDの治療も大きく変化している。

このような歴史をふまえて、これまでの透析液Ca濃度の変化を、腹膜透析液と血液透析液毎に論じてみたい。

6 腹膜透析液のCa濃度

表4には、現在本邦で使用されている腹膜透析液の組成一覧を示した。現在、本邦ではBaxter, テルモ, JMS, そして日機装 (2010年まではフレゼニウス) の4社から腹膜透析液が販売されている。もともと腹膜透析液では浸透圧物質としてブドウ糖が使用されており、加熱滅菌時にブドウ糖分解産物 (glucose degradation products; GDPs) の産生を防ぐ目的で、透析液はpH 4.5~5.5の酸性に維持されていた。しかしこの酸性透析液は腹膜への影響が強くなり、腹膜劣化に繋が

表4 現在までの本邦のCAPD透析液の組成 (開発中を含む)

| メーカー名 | 製品名 | 電解質濃度 (mEq/L) | | | | | | ブドウ糖 (g/dL) | アミノ酸/イコデキストリン | 浸透圧 (mOsm/L) | pH |
|--------|-------------|---------------|-----|-----|------|--------|-------------|------------------|---------------|---------------|---------|
| | | Na | Ca | Mg | Cl | Ladine | bicarbonate | | | | |
| テルモ | ベリトリックL | 135 | 2.5 | 0.5 | 98 | 40 | — | 1.35, 2.50, 4.00 | — | 353, 417, 500 | 5.3~6.3 |
| | ミッドベリック | 135 | 4.0 | 1.5 | 106 | 35 | — | 1.35, 2.50, 4.00 | — | 353, 417, 500 | 6.3~7.3 |
| | ミッドベリックL | 135 | 2.5 | 0.5 | 98 | 40 | — | 1.35, 2.50, 4.00 | — | 353, 417, 500 | 6.3~7.3 |
| 清水製薬 | Gambrosol A | 132 | 3.5 | 0.5 | 96 | 40 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 346, 396, 485 | 4.5~5.5 |
| | Gambrosol B | 132 | 2.0 | 0.5 | 94.5 | 40 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 346, 396, 485 | 4.5~5.5 |
| | PD ソリタ A | 132 | 3.5 | 0.5 | 96 | 40 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 346, 396, 485 | 7.0~7.5 |
| | PD ソリタ B | 132 | 2.0 | 0.5 | 94.5 | 40 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 346, 396, 485 | 7.0~7.5 |
| JMS | ベリセートL | 132 | 2.3 | 1.0 | 98.3 | 37 | — | 1.60, 2.32, 3.44 | — | 358, 398, 460 | 5.0~5.5 |
| | ベリセート | 132 | 4.0 | 1.0 | 102 | 35 | — | 1.55, 2.27 | — | 358, 398 | 6.5~7.5 |
| フレゼニウス | ステイセーフバランス1 | 132 | 2.5 | 0.5 | 95 | 40 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 344, 395, 483 | 6.8~7.4 |
| | ステイセーフバランス2 | 132 | 3.5 | 0.5 | 96 | 40 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 346, 396, 485 | 6.8~7.4 |
| バクスター | ダイアニールPD2 | 132 | 3.5 | 0.5 | 96 | 35 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 347, 398, 486 | 4.5~5.5 |
| | ダイアニールNPD2 | 132 | 3.5 | 0.5 | 95 | 40 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 344, 395, 483 | 6.4~7.4 |
| | ダイアニールPD4 | 132 | 2.5 | 0.5 | 95 | 40 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 344, 395, 483 | 4.5~5.5 |
| | ダイナニールNPD-4 | 132 | 2.5 | 0.5 | 95 | 40 | — | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 344, 395, 483 | 6.4~7.4 |
| | Bicarbonate | 132 | 2.5 | 0.5 | 95 | 15 | 25 | 1.36, 2.27, 3.86 | — | 344, 395, 483 | 6.8~7.8 |
| | エクストラニール | 132 | 3.5 | 0.5 | 96 | 40 | — | — | 7.5 g/dL | 270~300 | 5.0~6.0 |
| | Amino Acid | 132 | 3.5 | 0.5 | 108 | 40 | — | — | 1.1% | 365 | 6.0~6.8 |

表 5 CAPD 患者の血清 P, Ca 調節

| | 残存腎機能 (RRF) | Ca | IP | 使用 PD | CaCO ₃ | VitD |
|-----|-------------|----|----|-------|-------------------|------|
| 導入期 | あり | 低下 | 正常 | 正 Ca | - | + |
| 安定期 | あり | 正常 | 増加 | 低 Ca | + | + |
| 長期 | なし | 増加 | 著増 | 低 Ca | + | - |

CAPD では使用 PD 液を間違えると容易に高 Ca 血症となる。

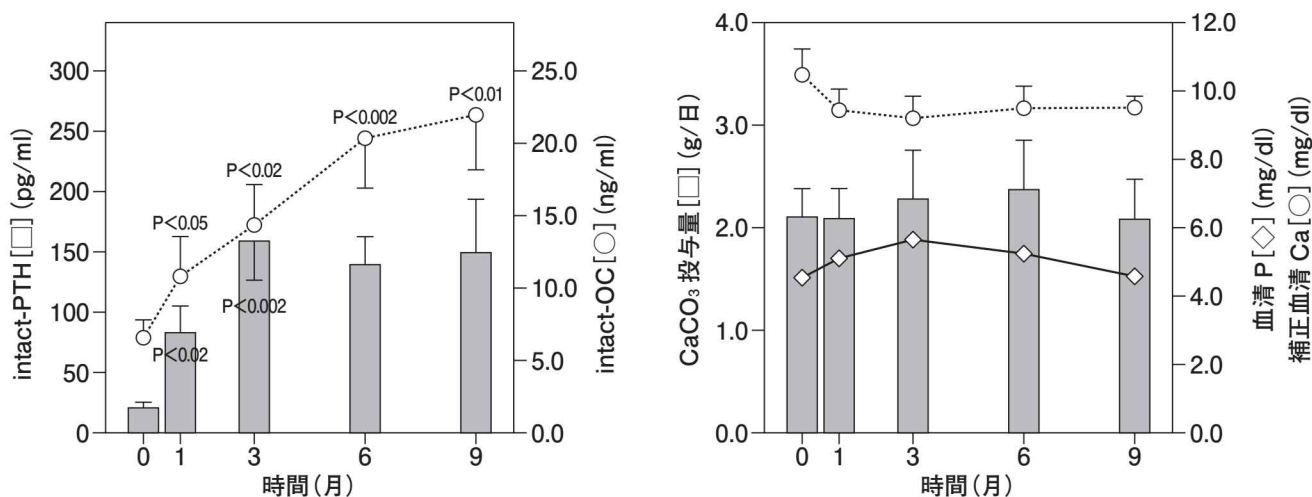


図 5 CAPD 透析液 Ca 濃度変更による intact-PTH (左) と CaCO₃ 投与量 (右) の推移
 9 名の intact-PTH が 50 pg/ml 未満の CAPD 患者の CAPD 透析液を 3.5 mEq/L から 2.5 mEq/L に変更した後の intact-PTH (左) と CaCO₃ 投与量 (右) の推移を示した。intact-PTH (左) は変更後一カ月日より有意な上昇を認めている。
 (Shigematsu T, Yoshindo K, Hitoshi K, et al. : Adv Perit Dial, 12; 250-255, 1996 より引用)

ることから透析液の中性化が強く望まれていた。2000 年に酸性液とアルカリ性液を混合したのちに腹腔内に注入するタイプの中性液が開発され、以後、全社において中性液が主流となった。現在酸性液を市販しているのは Baxter だけである。特にブドウ糖を用いていない icodextrin は、現在なお酸性の透析液であり、多くの患者が使用している。

腹膜透析液組成の特徴として、K が含まれていないこと、そして Ca 濃度が 2.0~2.5 mEq/L の低 Ca 透析液と 3.5~4.0 mEq/L の正 Ca 透析液を販売していることがあげられる。Ca 濃度の使い分けとして、CAPD 導入直後の患者では低 Ca の患者が多いことから、正 Ca 濃度の腹膜透析液を使用する。CAPD 導入初期の患者ではビタミン D や炭酸カルシウムを使用することで、P や Ca 濃度を目標範囲に設定する。その後 Ca 濃度が目標範囲にコントロールされた時期には、低 Ca 透析液を使用したほうが Ca や P のコントロールは容易になる。

腹膜透析液の Ca 濃度、特に低 Ca 透析液の濃度 2.0~2.5 mEq/L はかなり低めの濃度であるが、ビタ

ミン D や炭酸カルシウムを使用することで Ca 濃度は容易に上昇するため、最近では安定した時期には低 Ca 透析液を使用するほうが一般的である (表 5)。しかしながら、低 Ca 透析液の使用は Ca が過剰に除去され、それに伴い PTH が有意に上昇、二次性副甲状腺機能亢進症の発症リスクが増加するとの報告もあり (図 5)、透析液の Ca 濃度の変更のさいには慎重な経過観察が必要と思われる。

7 1960 年代の血液透析用透析液の Ca 濃度

1944 年に Kolff らが血液透析の臨床応用に成功した。その後わが国でも 1960 年代以後血液透析を導入するようになったが、初期には市販されている血液透析用の透析液はなく、医師がその都度調整を行っていた。1965 年に初めて「人工腎臓灌流原液フソー」が市販された (表 6-1, 6-2)。その Ca 濃度は生理的濃度に近い 2.7 mEq/L であった。しかしながらアルカリ化剤として重炭酸が使用されていたため、炭酸カルシウムの沈着がおき、Ca 濃度は不安定となることがあった。その後しばらくは 2.5~2.7 mEq/L の透析液の使

表 6-1 1965~1970 年にかけてわが国で開発、発売された主な透析液の組成

| 名 称 | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Ca (mEq/L) | Mg (mEq/L) | HCO ₃ (mEq/L) | 酢 酸 (mEq/L) | 糖 (mg/dL) | 開 発 (年) |
|----------|---------------|--------------|---------------|---------------|-----------------------------|----------------|--------------|------------|
| フソー® | 127 | 2.7 | 2.7 | | 23.8 | | 2000 | 1965 |
| キンダリー®2号 | 132 | 2.0 | 2.5 | 1.5 | | 33 | 200 | 1969 |
| AK-ソリタ® | 132 | 2.0 | 2.5 | 1.5 | | 33 | 200 | 1970 |

表 6-2 1970 年代後半の主な透析液の組成

| 名 称 | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Ca (mEq/L) | Mg (mEq/L) | HCO ₃ (mEq/L) | 酢 酸 (mEq/L) | 糖 (mg/dL) | 開 発 (年) |
|-----------|---------------|--------------|---------------|---------------|-----------------------------|----------------|--------------|------------|
| キンダリー®3号 | 132 | 2.0 | 3.5 | 1.5 | | 35 | 200 | 1977 |
| キンダリー®GF号 | 135 | 2.0 | 3.75 | 1.5 | | 37 | 0 | 1977 |
| AK-ソリタ®B | 135 | 2.0 | 3.5 | 1.5 | | 37 | 200 | 1978 |

用が一般的であった。さらに除水を得るために浸透圧を高くする必要があり、浸透圧物質としてブドウ糖が使用された（ブドウ糖：2,000 mg/dL）。

その後 1969 年には透析液「キンダリー」が発売され、大きな変化としてアルカリ化剤が重炭酸から酢酸に変更された。酢酸を使用することで pH が安定し、Ca の沈着はなくなり、容易に透析液の調整が可能となった。さらに透析装置やダイアライザーも進歩し、透析液圧の調整ができるようになり、浸透圧で除水を行う必要がなくなった。この意味は大きく、透析液の浸透圧をあげる必要がなくなり、ブドウ糖濃度を生理的なレベル（200 mg/dL 以下）に調整することが可能となった。

8 1970 年代の血液透析用透析液の Ca 濃度

維持透析が広く普及するにつれて、二次性副甲状腺機能亢進症の合併と骨病変の進展が問題視されるようになった。その原因として、透析患者の腸管からの

Ca 吸収障害に伴う低 Ca 血症が考えられた。そのため、透析中の Ca バランスをプラスに維持するために、透析液の Ca 濃度を 3.5~3.75 mEq/L と高めた透析液が発売された（表 6）。

この時期の透析液のアルカリ化剤はすべて酢酸であり、重炭酸は含まれていなかった。さらに急激に増加しつつある糖尿病からの透析患者に対応するために、ブドウ糖を含まない透析液も発売された。

9 1980~1990 年代の透析液の Ca 濃度

1980 年代になり、血液透析がさらに普及してくると、アルカリ化剤としての酢酸の問題が議論されるようになった。すなわち酢酸使用時の末梢血管拡張に伴う血圧の低下、さらに心機能の抑制作用など酢酸不耐症の患者の出現である。酢酸透析に伴う血圧低下のために透析を行えない患者の存在である。そのため透析液のアルカリ化剤は再び重炭酸が主体となり、安定化剤として少量の酢酸が添加されるようになった（表 7-1、

表 7-1 1980 年代に開発された主な重炭酸透析液の組成

| 名 称 | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Ca (mEq/L) | Mg (mEq/L) | HCO ₃ (mEq/L) | 酢 酸 (mEq/L) | 糖 (mg/dL) | 開 発 (年) |
|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-----------------------------|----------------|--------------|------------|
| キンダリー®AF-1 | 135 | 2.5 | 3.5 | 1.5 | 30 | 8 | 0 | 1981 |
| キンダリー®AF-2 | 135 | 2.0 | 3.0 | 1.5 | 30 | 8 | 100 | 1989 |
| AK-ソリタ®C | 135 | 2.5 | 3.0 | 1.5 | 27.5 | 7.5 | 0 | 1980 |
| AK-ソリタ®DP, DL | 140 | 2.0 | 3.0 | 1.0 | 25 | 10 | 100 | 1989 |

表 7-2 1990 年代に開発された主な低 Ca 透析液の組成

| 名 称 | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Ca (mEq/L) | Mg (mEq/L) | HCO ₃ (mEq/L) | 酢 酸 (mEq/L) | 糖 (mg/dL) | 開 発 (年) |
|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-----------------------------|----------------|--------------|------------|
| キンダリー®AF-3 | 140 | 2.0 | 2.5 | 1.0 | 25 | 8 | 150 | 1993 |
| AK-ソリタ®FP, FL | 143 | 2.0 | 2.5 | 1.0 | 27.5 | 9 | 100 | 1994 |
| Dドライ®25 | 140 | 2.0 | 2.5 | 1.0 | 25 | 8 | 100 | 1995 |

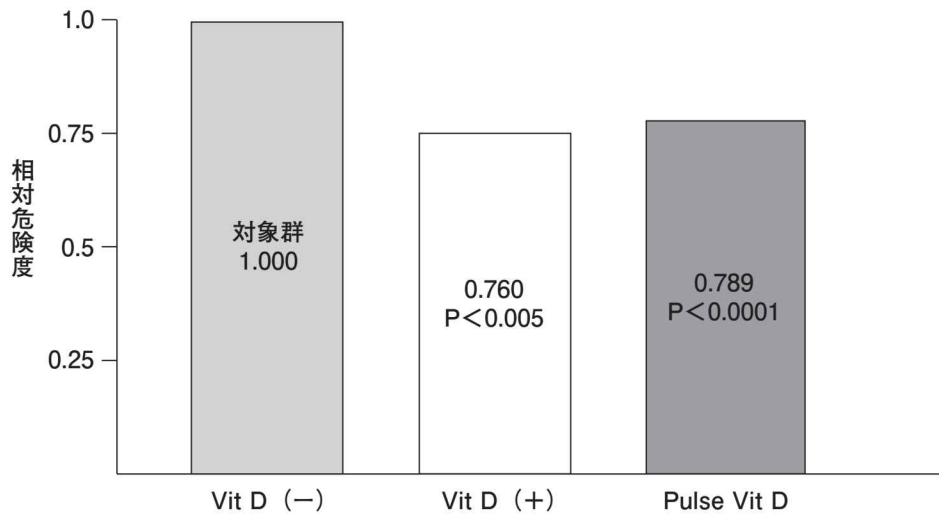


図6 ビタミンD製剤の生命予後に及ぼす影響
—年齢, 性別, 糖尿病で補正 (n=77486)—

(日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況 1998年12月31日現在, 日本透析医学会より)

7-2).

さらに重要なこととして、1980年代になり、アルファカルシドール（アルファロール[®]、ワンアルファ[®]）、ついでカルシトリオール（ロカルトロール[®]）等の活性型のビタミンDの経口製剤が臨床で使用できるようになった（図4）。これらビタミンD製剤が透析患者の生命予後を改善することは、1998年の日本透析医学会統計調査委員会の報告でも証明されている（図6）。さらにリン吸着剤として沈降炭酸カルシウムが広く使用されるようになり、正式に1997年にはリン吸着剤として炭酸カルシウム（カルタン[®]）が承認された。これは、リン吸着剤であるアルミニウムの骨や脳への沈着が問題視されるようになり、1992年に透析患者への使用が禁止されたためであった。

活性型ビタミンDの臨床応用と炭酸カルシウムの使用により、容易に透析患者の低Ca血症は是正できるようになった。そのために透析液のCa濃度をあまり上げる必要がなくなった。そこで欧米では透析液のCa濃度を2.5 mEq/Lまで下げることが提案され、2.5 mEq/Lが主流となった¹⁴⁾。特に欧米では、静脈内投与できる活性型ビタミンD製剤が多く発売され、2nd HPTの治療に使用されるようになったが、本邦での使用は2000年以後であった。そのために本邦では2nd HPT発症への危険性から、1980年代のCa濃度は3.0 mEq/Lが主流であった。しかし1990年代になり、Ca濃度をビタミンD製剤と炭酸カルシウムの併用で

容易に調節できるようになると、本邦でもCa濃度は2.5 mEq/Lが中心となった。

10 2000年以後の透析液のCa濃度

CKD-MBD治療に関する2000年以後の大きな変化は、本邦においても静脈内投与可能なビタミンD製剤であるカルシトリオール（ロカルトロール[®]）、さらにビタミンDアナログであるマキサカルシトロール（オキサロール[®]）が使用できるようになったことである。これによって2nd HPTの治療がしやすくなった。もう一つは、2003年以後、わが国でもリン吸着剤として塩酸セベラマーが臨床で使用できるようになったことである。以前わが国では、静脈内投与可能なビタミンD製剤が使用できなかったために、その代用として経口ビタミンD製剤によるパルス療法が広く行われていた。このため、炭酸カルシウムの投与と経口パルス療法を同時に行った場合に生じる高Ca血症が問題となっていた。静脈内投与ができることで、効率よく2nd HPTの治療が可能となった。さらに塩酸セベラマーの使用はCa負荷を軽減し、ビタミンDによる2nd HPTの治療が行いやすくなり治療効果も高まった。

その時期にあわせて2003年に、米国でK/DOQIガイドラインが発表され、新たなCa, P, さらにPTHの目標値が設定された¹⁵⁾。K/DOQIガイドラインでのCaの目標値は、補正Ca濃度で8.4~9.5 mg/dl, P濃度は3.5~5.5 mg/dl, intact-PTHは150~300 pg/mlと

表 8 各国のCKD-MBDガイドラインにおける各CKD stageにおける骨代謝マーカーの管理目標

| CKD stage | Guideline | Ca(mg/dl) | P(mg/dl) | Ca×P | PTH(pg/ml) |
|-----------|-----------|----------------|------------|----------|----------------|
| Stage 3 | K/DOQI | 8.4~9.5 | 2.7~4.6 | — | 35~70 |
| | UK | 基準値範囲 | 2.7~4.5 | <52(<59) | 基準値範囲 |
| Stage 4 | K/DOQI | 8.4~9.5 | 2.7~4.6 | <55 | 70~110 |
| | UK | 基準値範囲 | 2.7~4.5 | <52(<59) | 基準値上限値 2倍 |
| Stage 5, | JSDT | 8.4~10.0 | 3.5~6.0 | — | 60~180 |
| Stage 5D | K/DOQI | 8.4~9.5(<10.2) | 3.5~5.5 | <55 | 150~300 |
| | EBPG | — | 2.5~5.5 | <55 | — |
| | CARI | 8.8~10.4 | <5.6(<6.8) | <71.9 | 基準値上限値 2~3倍 |
| | UK | 基準値範囲 | 3.3~5.4 | <52(<59) | 基準値上限値 2~4倍 |

JSDT：日本，2006年，日本透析医学会。K/DOQI：米国，2003年，Kidney Disease Outcome Quality Initiative。EBPG：欧州，2002年，European Best Practice Guideline。CARI：オセアニア地域，2000年，Caring for Australians with Renal Impairment。UK：英国，2007年，UK Renal Association。
() は，許容値。(臨床透析，26(1)：2010より)

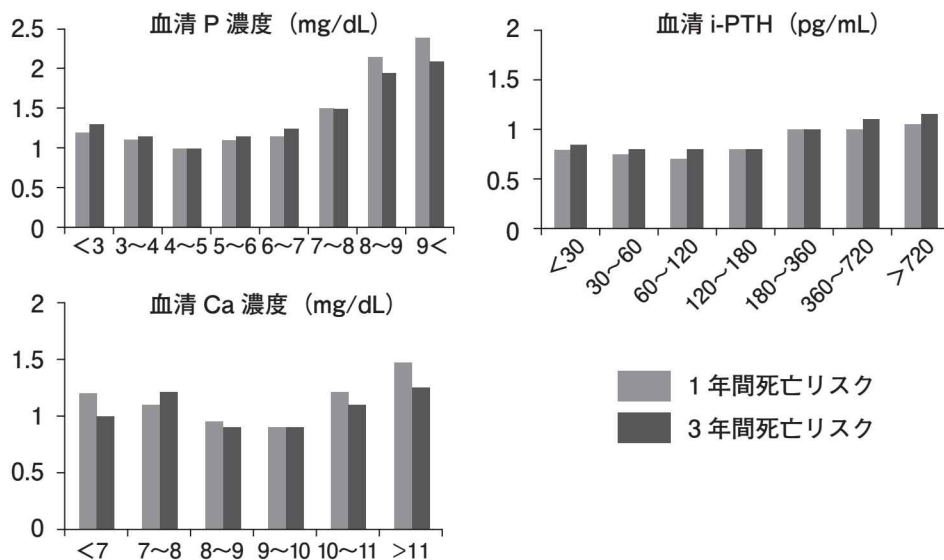


図 7 血清 P 濃度と 1 年間と 3 年間の死亡リスク (n=24,329)

JSDT ガイドラインにおける血清 P および血清 Ca の管理目標値は，日本人のデータベースを新たに解析した結果により，最も良好な生命予後を示す値から設定されている。(日本透析医学会：2004 年わが国の慢性透析療法の現況より)

いう厳しいものであった(表 8)。このように厳しい血清 Ca 濃度，血清 P 濃度となった背景は，血清 Ca 濃度，血清 P 濃度の上昇に伴い心血管合併症が増加し，死亡率の上昇に繋がるというデータに基づくものであった。

これらの流れを受けて，本邦においても日本透析医学会内に「二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン作成ワーキンググループ」が組織され，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」が発表された¹⁶⁾。ここでは，本邦の統計調査委員会のデータ(図 7)や，Block らの血清 P 値

は血清 PTH 値と無関係に独立した死亡リスクであるとのデータ¹⁷⁾，さらに Ganesh らの血清 P 値 6.5 以下の群に比べ 6.5 以上の群では冠動脈疾患，突然死，感染，原因不明の死亡リスクが高いとの報告¹⁸⁾から，Ca の目標値は，補正 Ca 濃度で 8.4~10.0 mg/dl，P 濃度は 3.5~6.0 mg/dl，さらに intact-PTH は 60~80 pg/ml との目標値が設定された(表 8)。すなわち，欧米においても本邦においても Ca 濃度，P 濃度の上限が厳しく明記された(表 8)。また過剰な Ca 負荷は，血管石灰化を進展させ心血管合併症を増加させるとの観点から，CaCO₃ の使用量は 3 g/日以下と厳密に制限さ

れた。それに合わせて Ca 負荷を軽減させるために透析液の Ca 濃度も低い濃度を使用する割合が急激に増加している。

11 2010 年以後の透析液 Ca 濃度

2010 年前後の大きな変化は calcimimetics が臨床の現場で使えるようになったこと、さらに本邦においても炭酸ランタンが認可され、臨床の現場で使用できるようになったことである。これらの使用によって血清 Ca 濃度、血清 P 濃度、さらに PTH の管理は一段と良好になるものと考えられる。またこれらの治療薬の生命予後に対するエビデンスも蓄積されつつある (表 9)。新しい CKD-MBD 治療薬の開発も進んでおり、今後 Ca 濃度 2.5 mEq/L だけでなく、Ca 濃度 3.0 mEq/L の使用が推奨されるようなデータが出てくる可能性も否定できない。ここは現在なお議論のあるところである。

しかしながら臨床の現場では Ca 負荷を軽減する意味で、Ca 濃度 2.5 mEq/L の使用頻度は着実に増加し

ている。最近の報告では、Ca 濃度 2.5 mEq/L では Ca バランスはマイナスに作用し、Ca 濃度 3.0 mEq/L では Ca バランスがプラスに作用するとの報告が多く、その意味から Ca バランスが±0 に最も近くなる Ca 濃度 2.7 mEq/L 前後を推奨する報告も見られる。近いうちに Ca 濃度 2.7 mEq/L の透析液が認可される可能性も高い (表 10)。現在さらに新しいリン吸着剤や calcimimetics の開発も行われていることから、CKD-MBD の管理は一層進歩して行くものと考えられる。

おわりに

CKD-MBD に対する考え方と治療戦略の変化にあわせて、透析液の Ca 濃度は大きく変化をしてきた。現在の骨ミネラル代謝異常は全身性疾患として認識されており、血管石灰化を防ぐ意味からも Ca の過剰負荷は避ける方向にある。その意味では透析液の Ca 濃度は 2.5~2.7 mEq/L が最終到達点である可能性が高い。しかしながら、今後新しい CKD-MBD の治療薬

表 9 CKD-MBD 治療薬の生命予後への影響

| CKD-MBD の種類 | 観察研究のエビデンス | 介入研究のエビデンス |
|-------------|-----------------------------------|---|
| ビタミン D | あり JSDT 統計調査 (hazard 0.760) | なし 無作為比較試験が進行中 (J-DAVID) 観察研究メタアナリシス (なし) (Ann Int Med, 73; 1355-1363, 2007) |
| P 吸着薬 | あり | あり RIND 試験 (セベラマー vs Ca 含有 P 吸着) DCOR 試験 (セベラマー vs Ca 含有 P 吸着) |
| Cinacalcet | あり | なし 無作為比較試験が進行中 (EVOLVR, ADVANCE) |

表 10 2010 年現在の重炭酸型 HD 透析液の組成

| 製品名 | 希釈時の濃度 (mEq/L) | | | | | | | ブドウ糖 (mg/dL) |
|---|-----------------|----------------|------------------|-----------------|-------|----------------------------------|-------------------------------|--------------|
| | Na ⁺ | K ⁺ | Ca ²⁺ | Mg ⁺ | Cl | CH ₃ COO ⁻ | HCO ₃ ⁻ | |
| キンダリー液 AF-1 号 キンダリー液 AF-1P 号 | 135.0 | 2.5 | 3.5 | 1.5 | 106.5 | 8.0 | 30.0 | — |
| キンダリー液 AF-2 号 キンダリー液 AF-2P 号 キンダリー液 AF-2S 号 | 140.0 | 2.0 | 3.0 | 1.0 | 110.0 | 8.0 | 30.0 | 100 |
| キンダリー液 AF-3 号 キンダリー液 AF-3P 号 キンダリー液 AF-3S 号 | 140.0 | 2.0 | 2.5 | 1.0 | 114.5 | 8.0 | 25.0 | 150 |
| AK-ソリタ・C | 135.0 | 2.5 | 3.0 | 1.5 | 107.0 | 7.5 | 27.5 | — |
| AK-ソリタ・DP AK-ソリタ・DL | 140.0 | 2.0 | 3.0 | 1.0 | 111.0 | 10.0 | 25.0 | 100 |
| AK-ソリタ・FP AK-ソリタ・FL | 143.0 | 2.0 | 2.5 | 1.0 | 112.0 | 9.0 | 27.5 | 100 |

の開発に伴いその考え方が大きく変わる可能性もある。特に今回は記載しなかったが、透析液のアルカリ化剤の種類や濃度の変化は、イオン化Ca濃度に影響を及ぼす可能性がある。重曹透析液の出現は、Ca濃度に影響を及ぼす別の重要な因子である。この点に関して、今後のエビデンスの蓄積に期待したい。

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 Eng J Med*, 342; 1478-1483, 2000.
- 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) Llach F, Massry SG : On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 61; 601-606, 1985.
- 4) Quarles LD : Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*, 118; 3820-3828, 2008.
- 5) Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. : Cloning and characterization of FGF 23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sca USA*, 98; 6500-6505, 2001.
- 6) Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. : FGF 23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*, 19; 429-435, 2004.
- 7) Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H, et al. : Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int*, 70; 2141-2147, 2006.
- 8) Nishi H, Nii-Kono T, Nakanishi S, et al. : Intravenous calcitriol therapy increases serum concentration of fibroblast growth factor 23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract*, 101; c94-c99, 2005.
- 9) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. : Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF 23. *Nature*, 444; 770-774, 2006.
- 10) Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. : Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem*, 281; 6120-6123, 2006.
- 11) Bon-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. : The parathyroid is a target for FGF 23 in rats. *J Clin Invesat*, 117; 4003-4008, 2007.
- 12) Krajsnik T, Bjorklund P, Marsell R, et al. : Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*, 195; 125-131, 2007.
- 13) Block GA, Zaun D, Smits G, et al. : Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 78; 578-589, 2010.
- 14) Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, et al. : Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/litter calcium dialysis on mineral metabolism. *Kidney Int*, 36; 897-903, 1989.
- 15) Eknoyan G, Levin A, Levin NW : K/DOQI Clinical Practice Guideline for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*, 42(4 Suppl, 3); S1-S201, 2003.
- 16) 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.
- 17) Block GA : Association of serum phosphorus and calcium \times phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study. *Am J Kidney Dis*, 31; 607-617, 1998.
- 18) Ganesh SK : Association of elevated serum $PO(4)$, $Ca \times PO(4)$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2131-2138, 2001.