二次性副甲状腺機能亢進症治療薬 マキシカルシトールの臨床的評価

大里恭章*†¹, 浦田元樹†², 山岡美紅†¹, 花田未央†¹,
勝山千男†¹, 西堀崇子†², 田中一彦†²
八尾徳洲会総合病院薬剤部†¹
大阪薬科大学臨床薬理学教室†²

Clinical Evaluation of Maxacalcitol as a Therapy for Secondary Hyperthyroidism

Yasuyuki Ozato*†¹, Motoki Urata†², Miku Yamaoka†¹, Mio Hanada†¹, Kazuo Katsuyama†¹,
Takako Nishihori†² and Kazuhiko Tanaka†²
Department of Hospital Pharmacy, Tokushukai General Hospital†¹
Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacokinetics,
Osaka University of Pharmaceutical Sciences†²

〔Received October 18, 2002〕
〔Accepted August 15, 2003〕

The effects of intravenous injection treatment with maxacalcitol were compared with those of oral pulse therapy with calcitriol in patients with secondary hyperparathyroidism who were undergoing hemodialysis in Yao Tokushukai General Hospital. In the maxacalcitol treated group (n=5), the patients were injected with 5 μ g of maxacalcitol with a serum parathyroid hormone-intact (i-PTH) level of 350pg/mL or more after dialysis 3 times a week. While in the calcitriol treated group, 2 μ g of calcitriol was orally administered twice a week. The subsequent dose was regulated based on the serum i-PTH and serum Ca levels. As a result, there was no significant difference in the inhibitory effects on the serum i-PTH levels between the two groups. The rates of increase in the serum Ca levels were also similar. When the responders to the administration of maxacalcitol were compared to the non-responders, the serum P levels were within the normal range. It may be important to control the serum P levels as an index during the administration of maxacalcitol. The long-term administration of maxacalcitol to patients who may respond to oral pulse therapy with calcitriol was inexpedient from the perspective of medical costs. Furthermore, an increase in the serum Ca levels should be considered during administration.

In the future, patients for whom each pulse therapy is indicated and the optimal administration method of maxacalcitol should be further investigated.

Keywords — secondary hyperparathyroidism, maxacalcitol, calcitriol, pulse therapy

†¹ 大阪府八尾市久宝寺 3-15-38 ; 3-15-38, Kyuhouji, Yao-shi, Osaka, 581-0072 Japan

†² 大阪府高槻市奈佐原 4-20-1 ; 4-20-1, Nasahara, Takatsuki-shi, Osaka, 569-1094 Japan

緒 言

長期透析患者の合併症の中でも透析骨症と総称される骨病変は、患者の社会復帰を阻害する代表的要因である。特に二次性副甲状腺機能亢進症は、透析骨症の中核を成す線維性骨炎の主病因であり、副甲状腺ホルモン(PTH)を良好にコントロールすることは患者のQOLおよび予後を左右する重要な課題となっている¹⁾。腎不全患者では、ネフロンが減少することにより体内のリン(P)貯留および活性型ビタミンD(1,25(OH)₂D₃; calcitriol)の産生が低下する。特に、この活性型ビタミンDの減少は小腸からのカルシウム(Ca)の吸収を低下させるため低カルシウム血症をもたらし、これによりPTHの分泌亢進が起こり二次性副甲状腺機能亢進を合併していた。これらの治療法として、活性型ビタミンD剤による補充治療が行われていた。1984年に Slatopolsky らは従来までの活性型ビタミンD剤補充治療ではまったく抑制不可能な慢性腎不全での二次性副甲状腺機能亢進症に対し、calcitriolの静脈内間歇大量投与法が効果的であると報告し²⁾、また1987年には腎不全患者の副甲状腺細胞でのビタミンD受容体の減少が認められ³⁾、慢性腎不全での二次性副甲状腺機能亢進症に対しては活性型ビタミンD剤によるホルモン補充療法だけでは効果が上がらないことが明らかにされた。これにより欧米においてはすでにcalcitriol静注パルス治療が臨床で実用化されていたが、わが国では静注用剤の発売が遅れていたためcalcitriolの経口剤による間歇的大量治療が行われてきた。この治療方法では高Ca血症などの副作用により継続困難となる場合もしばしば経験されているため、内科的に十分に副甲状腺機能をコントロールすることは困難であった。しかし2000年に静注用剤である活性型ビタミンDアナログ(22-oxa-calcitriol; maxacalcitol)が臨床で実用化されたので、今回maxacalcitol静注治療と従来のcalcitriol経口パルス治療との効果を比較し、臨床的評価を試みた。

検 討 方 法

1. Maxacalcitol 静注治療と calcitriol 経口パルス治療の効果による比較検討

1) 対象および検討方法

1999年9月から2001年8月まで、八尾徳洲会総合病院にて外来血液透析を受けた患者のうち、maxacalcitol静注治療を行った群(maxacalcitol群)5名とcalcitriol経口パルス治療を行った群(calcitriol群)5名を対象とした。対象は過去にcalcitriol経口パルス治療を経験したこと

ら6カ月以上経過しており、全患者の透析時における透析液Ca濃度は3mEq/Lであった。

Maxacalcitol群5名の開始時の血清i-PTH値(i; intact)が、720pg/mL以下であったため、calcitriol群もその値以下の患者を対象とした。なお投与前の臨床データではすべての項目で両群間に有意な差は認められなかった(表1)。数値はすべてmean±SDで示した。2群間との比較にはunpaired Student's *t*-test または χ^2 検定を用い、 $p<0.05$ をもって有意とした。投与開始時との比較にはDunnett testで $p<0.05$ をもって有意とした。

① 臨床検査値の検討

Maxacalcitol群およびcalcitriol群についてそれぞれ血清P値(mg/dL)、補正Ca値(mg/dL)、カルシウム・リン積(Ca×P)*値(mg²/dL²)および血清i-PTH値(pg/mL)の4項目の検査値について経時的に検討した。

*Ca×P値(mg²/dL²)=補正Ca値(mg/dL)×血清P値(mg/dL)

血清P値、補正Ca値の測定は投与開始後2週間おきに行い、血清i-PTH値の測定は4週おきに行った。

② 医療経済性の検討

医療経済性を検討するため、薬価基準(2002年4月改定)に基づく薬剤費用をそれぞれの治療を1週間、4週間および12週間行った場合で算出した。

2) 投与方法

Maxacalcitol群はmaxacalcitolを透析終了後1日1回5 μ g、週3回投与した。Calcitriol群はcalcitriolを透析終了後1日1回2 μ g、週2回投与した。それぞれ、血清i-PTH値が150pg/mL以下に低下した場合、および血清Ca値(血清アルブミン量が4.0g/dL未満の場合には補正した補正Ca値を使用)が11.5mg/dLを超えた場合には投与を中止した。また、投与12週目に投与中止基準に満た

表1. Maxacalcitol群とcalcitriol群とのパルス治療前の患者背景

症例 番号	性 別	原疾患	年齢 (歳)	透析歴 (月)	補正Ca値 (mg/dL)	血清P値 (mg/dL)	Ca×P値 (mg ² /dL ²)	血清i-PTH値 (pg/mL)
maxacalcitol群								
1	男	CGN	39	140.0	10.3	7.6	78.3	697.0
2	女	DM	55	87.0	10.4	6.1	63.4	398.0
3	女	CGN	60	63.0	10.0	6.2	62.0	672.0
4	女	CGN	65	83.0	10.0	5.4	53.3	647.0
5	男	UTI	80	34.0	8.9	4.7	41.8	476.0
mean			59.8	81.4	9.9	5.9	59.8	578.0
SD			14.9	38.9	0.6	1.1	13.5	132.8
calcitriol群								
6	男	CGN	50	91.0	9.4	6.3	59.2	666.0
7	女	CGN	74	18.0	8.2	4.4	25.8	675.0
8	女	CGN	70	93.0	10.8	6.5	70.2	671.0
9	女	CGN	64	77.0	9.8	5.2	51.0	705.0
10	女	CGN	55	70.0	10.0	7.1	70.6	513.0
mean			62.6	69.8	9.6	5.9	55.4	646.0
SD			10	30.5	0.9	1.1	18.4	45.9

CGN; 慢性糸球体腎炎, DM; 糖尿病, UTI; 尿路疾患

さず主治医が投与を中止した場合、臨床症状を考慮し有効か無効かの判断を主治医が行った上で投与を中止した。

2. Maxacalcitol 静注治療時の有効性の検討

1) 対象および検討方法

1999年9月から2001年8月まで、八尾徳洲会総合病院にて外来血液透析を受け、maxacalcitol 静注治療を行った10名のうち、血清 i-PTH 値の低下が見られ maxacalcitol の投与を12週以内に中止出来た群(有効群)4名と低下が見られず16週以上投与した群(無効群)6名を対象とした。対象は過去に calcitriol 経口パルス治療を経験したことがないか、または以前の calcitriol 経口パルス治療後から3カ月以上経過しており、この対象10名には検討方法1の症例のうち maxacalcitol 静注治療を行った群5症例を含む。また、全患者の透析時における透析液 Ca 濃度は 3 mEq/L であった。有効群および無効群について血清 P 値(mg/dL)、補正 Ca 値(mg/dL)、カルシウム・リン積(Ca×P)値(mg²/dL²)および血清 i-PTH 値(pg/mL)の4項目の検査値について経時的に検討した。また、maxacalcitol 静注治療中の血清 P 値と血清 i-PTH 値の相関および各群の治療開始時と終了時(無効群では12週目)の平均血清 P 値と平均血清 i-PTH 値の分布について検討した。

なお、投与前の臨床データではすべての項目で両群間に有意な差は認められなかった(表2)。数値はすべて mean±SD で示した。2群間との比較には unpaired Student's *t*-test または χ^2 検定を用い、 $p<0.05$ をもって有意とした。

表2. Maxacalcitol 静注治療における有効群と無効群の
パルス治療前の患者背景

症例 番号	性 別	原疾患	年齢 (歳)	透析歴 (月)	補正 Ca 値 (mg/dL)	血清 P 値 (mg/dL)	Ca×P 値 (mg ² /dL ²)	血清 i-PTH 値 (pg/mL)
有効群								
11	男	CGN	67	206.0	10.6	5.8	61.5	538.0
12	男	UTI	80	34.0	8.9	5.1	45.4	476.0
13	女	CGN	60	63.0	10.0	6.0	60.0	672.0
14	女	DM	75	99.0	9.2	4.5	41.4	963.0
mean			70.5	100.5	9.7	5.3	52.1	662.3
SD			8.8	75.2	0.7	1.3	10.2	216.5
無効群								
15	男	CGN	39	140.0	10.2	7.6	78.5	697.0
16	男	CGN	51	96.0	8.3	6.0	49.8	424.0
17	女	DM	55	87.0	10.4	6.1	63.4	398.0
18	女	CGN	71	100.0	11.2	6.1	68.3	663.0
19	女	CGN	65	83.0	9.8	5.4	52.9	647.0
20	女	CGN	30	44.0	9.8	8.0	78.4	612.0
mean			51.8	91.7	10.3	6.6	65.2	571.5
SD			15.4	31.0	0.7	1.2	12.3	131.9

*症例番号12, 13, 15, 17, 19はそれぞれ表1の症例番号
5, 3, 1, 2, 4 と同一症例

2) 投与方法

Maxacalcitol を透析終了後1日1回 5 μ g、週3回投与した。血清 i-PTH 値が150pg/mL 以下に低下した場合および血清 Ca 値(血清アルブミン量が4.0g/dL 未満の場合には補正した補正 Ca 値を使用)が11.5mg/dL を超えた場合には投与を中止した。また、投与12週目に投与中止基準に満たさず主治医が投与を中止した場合、臨床症状を考慮し有効か無効かの判断を主治医が行った上で投与を中止した。

結 果

1. Maxacalcitol 群と calcitriol 群の効果による比較検討

1) 臨床検査値の検討

血清 i-PTH 値は maxacalcitol 群、calcitriol 群ともに投与開始4週目で有意に低下し、その後さらに低下していく傾向が認められた。この間の血清 i-PTH 値の変動には両群間に有意な差は認められなかった(図1)。補正 Ca 値は maxacalcitol 群では投与開始4週目から上昇が始まり8週後には投与開始前と比べ有意な上昇が認められた。一方、calcitriol 群は投与開始後8週目より上昇が認められたが、両群間に有意な差は認められなかった(図2)。血清 P 値、Ca×P 値は投与前と比べ統計学的に有意な変動は認められなかった。なお、maxacalcitol 群および calcitriol 群ともに投与開始後12週間以内に血清 i-PTH 値が150pg/mL 以下まで低下したのは、maxacalcitol 群の1症例と calcitriol 群の2症例にすぎず、calcitriol 群で血清 i-PTH 値が150pg/mL 以下まで低下していないが、血清 AST 値、血清 ALT 値が上昇傾向にあったため投与を中止した症例が1例、maxacalcitol 群において投与12週目の血清 i-PTH 値が150pg/mL 以下まで低下して

図1. Maxacalcitol 群と calcitriol 群の血清 i-PTH 値の経時的変化

* $p<0.05$ (対投与開始時)

いないが、主治医が効果判定を有効と判断し継続投与を行うことにより血清 Ca 値が投与中止の基準を上回ると

図 2. Maxacalcitol 群と calcitriol 群の補正 Ca 値の経時的変化
* $p < 0.05$ (対投与開始時)

表 3. Maxacalcitol 群と calcitriol 群の投与前後の補正 Ca 値、血清 i-PTH 値

症例 番号	投与期間 (週)	補正 Ca 値 (mg/dL)		i-PTH 値 (pg/mL)	
		投与前	投与後	投与前	投与後
maxacalcitol 群					
1	12	10.3	10.3	697.0	369.0
2	12	10.4	10.9	398.0	297.0
3	12	10.0	11.0	672.0	237.0
4	12	10.0	10.4	647.0	402.0
5	8	8.9	9.7	476.0	88.6
mean	11.2	9.9	10.5	578.0	278.7
SD	1.8	0.6	0.5	132.8	124.1
calcitriol 群					
6	12	9.4	9.7	666.0	424.0
7	12	8.2	9.7	675.0	144.0
8	12	10.8	11.1	671.0	378.0
9	8	9.8	11.9	705.0	85.7
10	8	10.0	10.2	513.0	230.0
mean	10.4	9.6	10.5	646.0	252.3
SD	2.2	0.9	1.0	45.9	146.0

(12週間まで)

予想されるために投与を中止した 1 症例を除き、両群ともさらに投与を継続する必要があった(表 3)。

2) 医療経済性の検討

Maxacalcitol 群および calcitriol 群における薬価基準に基づく薬剤費用を用いて投与 1 週間、4 週間および 12 週間の費用を計算したところ、今回の投与方法では 1 週間投与した場合の薬剤費用は maxacalcitol を投与した場合の方が calcitriol を投与した場合よりも約 8 倍高く、これは calcitriol の 12 週間の投与と maxacalcitol を 2 週間の投与が薬剤費用ではほぼ同じであった(表 4)。

表 4. Maxacalcitol 群と calcitriol 群の薬剤費用の比較

投与方法	maxacalcitol 群		calcitriol 群
	1回 1週	5 μ g 注 $\times$ 1 3 回	0.5 μ g カプセル $\times$ 4 2 回
薬価 (円)	1回 1週間 4週間 12 週間	1,857.0 5,571.0 22,284.0 66,538.0	344.2 689.6 2,758.4 8,275.2

薬価基準(2002年 4 月改定)

2. Maxacalcitol 静注治療時の有効性の検討

Maxacalcitol 静注治療時の有効群と無効群において血清 i-PTH 値および血清 P 値はともに投与開始後 8 週間で有意な差を認めた(図 3, 4)。しかし補正 Ca 値は、投与期間中どの週においても有意な差は認めなかった。また、Ca $\times$ P 値は、血清 i-PTH 値、血清 P 値と同様に 8 週目に両群間で有意な差が認められた。Maxacalcitol 静注治療中の血清 P 値、血清 i-PTH 値の相関を検討したところ、正の相関が得られ(図 5)、また両群の治療開始時と終了時(無効群では、12 週目)における平均血清 P 値、平均血清 i-PTH 値の分布をとったところ、有効群では血清 P 値の低下とともに血清 i-PTH 値が低下する傾向にあり両群間で有意な差が認められた(図 6)。

考 察

Maxacalcitol は、calcitriol の PTH 分泌抑制効果を問題点である血清 Ca の上昇効果を分離する研究から開発された calcitriol の誘導体である。Calcitriol による血清 Ca の上昇は、calcitriol がビタミン D 結合タンパクと結合して血液中を流れ、その半減期が長いこと、小腸からの Ca の吸収が増加するために起こるが、maxacalcitol は calcitriol に比して、ビタミン D 受容体に対する親和性が 1/8 で、ビタミン D 結合タンパクとの親和性は 1/500 と低い⁴⁾。このことから、calcitriol の 8 倍量を使用してもビタミン D 結合タンパクとの結合は少ないため、血清 Ca 上昇作用が弱いながら PTH の合成・分泌を抑制できる可能性が期待されている。

今回、まず maxacalcitol 静注治療と calcitriol 経口パルス治療の効果の比較検討を行った。対象とした患者は血清 i-PTH 値が 720 pg/mL 以下であり、これは日本透析医学会による血清 i-PTH 値が 720 pg/mL 以上の患者において死亡リスクが有意に高かったという報告⁵⁾から判断すると、副甲状腺の組織学的所見がないものの、重症な二次性副甲状腺機能亢進症ではないと推測される。図 1 より、両群とも PTH の分泌抑制作用は投与前と比べ有意に血清 i-PTH 値を低下させ、その効果は同程度であった。血清 Ca 値の上昇作用は、maxacalcitol の方が calcitriol

図3. Maxacalcitol 群における有効群と無効群の血清 i-PTH 値の経時的変化

図4. Maxacalcitol 群における有効群と無効群の血清 P 値の経時的変化

に比してビタミン D 受容体およびビタミン D 結合タンパクへの親和性が低いため、緩徐であるとされているにもかかわらず図2より同程度の上昇を認め、両群間に有意な差は認められなかった。Maxacalcitol の承認時までの臨床試験において、約30%に高Ca血症の発現が見られた⁶⁾ことなども考慮すると、maxacalcitol 静注治療時には calcitriol 経口パルス治療と同様に血清Ca値の上昇に十分注意しながら投与する必要があることが示唆された。次に、血清P値、Ca×P積値についての検討では両群間に有意な差は認められなかった。このため今回の4項目における臨床検査値の検討では、maxacalcitol 静注治療と calcitriol 経口パルス治療との効果は同程度であったと考えられる。Calcitriol 静注治療と calcitriol 経口パルス治療を比較検討したこれまでの報告のうち、比較的軽症な二次性副甲状腺機能亢進症を対象にした場合にはPTHの分泌抑制効果、副作用(高Ca血症など)の発現に関して両治療法に差はないという報告がされている⁷⁾。一方、中程度以上の二次性副甲状腺機能亢進症を

図5. Maxacalcitol 静注治療中の血清 P 値と血清 i-PTH 値の相関図

図6. Maxacalcitol 群における治療開始時と終了時での平均血清 P 値と平均血清 i-PTH 値の分布(無効群では12週後とした)

対象とした場合では、calcitriol 静注治療の方がPTH分泌抑制に効果があり、差が認められたという報告もなされている⁸⁾。また、Akizawaらは、血清 i-PTH 値が900pg/mL前後の患者に対して maxacalcitol の投与量を増量しながら、血清 i-PTH 値の低下維持に成功したことも報告している⁹⁾。したがって、今回の対象例にはなかったが、血清 i-PTH 値が720pg/mL以上の中程度以上の二次性副甲状腺機能亢進症に関しては、calcitriol 経口パルス治療ではなく、maxacalcitol 静注治療の方が有効であると推測される。

次に、calcitriol 経口パルス療法12週間の薬価基準に基づく薬剤費用に相当する maxacalcitol 静注治療の費用が約2週間であったため、今回のような血清 i-PTH 値が720pg/mL以下の軽度な二次性甲状腺機能亢進症への maxacalcitol の長期間の投与は医療経済性からコストパフォーマンスが低い傾向にあると示唆された。また、maxacalcitol と calcitriol との剤形の違いによるコンプラ

イアンスも、calcitriol の服用を透析終了後にベットサイドで行うことを徹底させることにより服薬時のノンコンプライアンスは回避でき、maxacalcitol の投与と同等のコンプライアンスが得られるものと思われる。今後は症例ごとに血清 i-PTH 値の程度などを考慮した上、どちらの治療法が効果的でかつ有用であるかの検討が必要と考える。

Maxacalcitol 静注治療時における有効群と無効群との検討は、図 3 より、有効群は無効群に比して、8 週目には血清 i-PTH 値が有意に低く、maxacalcitol の効果が現れていた。図 4 から 8 週目の血清 P 値も有意に低かった。このことは有効群における血清 i-PTH 値の低下は maxacalcitol 静注治療中の血清 P 値を 6.0mg/dL 以下の低い値にコントロールできたことが原因の一つであると示唆された。

Block らによれば、血清中の P が Ca とリン酸カルシウムを形成することにより血管壁や心臓の弁に石灰化を起し、血清 P 値、Ca×P 積値の増加に伴い生命予後が悪化し、その相対危険率は血清 P 値では 6.5mg/dL 以上であればそれ以下と比較して 1.27 であり、また Ca×P 積値では 72mg²/dL² 以上であればその値が 42~52mg²/dL² である場合と比較して 1.34 倍であると報告¹⁰⁾している。このため、maxacalcitol 静注治療時は血清 Ca 値が上昇するので、血清 P 値が高い患者ではこの石灰化を進展させる危険性が増加し、積極的に投与量を増量するといった治療は行いにくいと考えられる。また、図 5 より、maxacalcitol の静注治療中の血清 P 値と血清 i-PTH 値において、有意な正の相関が得られた。このことは副甲状腺組織培養系で高 P 濃度にすると、PTH の合成・分泌促進作用が増加するといった直接的な役割が指摘¹¹⁾されており、PTH 合成において血清 P は遺伝子の転写レベルの調節もする¹²⁾可能性も考えられた。図 6 より有効群では血清 i-PTH 値の低下とともに血清 P 値の低下が見られた。これらのことから、maxacalcitol の効果を十分に発揮するためには投与している患者に対してリンの摂取を極力少なくし、1 日あたり 600~800mg に留めるように食事摂取制限を行い¹³⁾、炭酸カルシウムなどのリン吸着剤を服用している場合には出来るだけ食事の直前に服用するなどしての血清 P 値をコントロールすることが重要であると示唆された。

今回の maxacalcitol 静注治療の投与量は添付文書に記載された「血清 i-PTH 値が 500pg/mL 以上では 1 回 10μg を投与する」で行わなかった。これは、ほとんどの症例で投与前の補正 Ca 値が 10.0mg/dL 以上であり、血清 Ca 値の上昇を考慮し投与量を減量し 5μg の投与で行ったためであり、このため両群間に有意な差を認めなかった

可能性もあり、今後この点においても更なる検討が必要と考える。また、症例数も少なく、副甲状腺の組織学的所見や骨代謝マーカーについての検討が出来ていなかった。藤森らの maxacalcitol 静注治療と calcitriol 経口パルス治療との比較でも maxacalcitol 静注治療の副甲状腺の抑制は経口パルス治療以上の効果は認められなかったが、骨型アルカリフォスファターゼ、I 型コラーゲン C 末端テロペプチドの骨代謝マーカーに対しては経口パルス治療より速やかな効果が認められたと報告¹⁴⁾している。われわれも今後、症例の増加とともに再度検討する必要がある。さらに、maxacalcitol 静注治療がより有効な治療方法となるように、血清 P 値のコントロールが不良である患者への食事指導など含めた、薬剤師の関わりも必要であると思われた。

Maxacalcitol 静注治療は、calcitriol 経口パルス治療と同程度の PTH 分泌抑制作用を持ち、治療中は血清 Ca 値の上昇に注意しながら投与する必要があると示唆された。Calcitriol 経口パルス治療の効果が期待できる患者に対して、maxacalcitol を長期的に投与することはコストパフォーマンスが低い傾向にあった。また、maxacalcitol 静注治療時の配慮として、血清 P 値のコントロールを良くすることが重要であることが明らかとなった。

引用文献

- 1) 安藤亮一, 秋葉隆, “透析期腎不全・腎性骨異常 養症 腎と骨代謝ハンドブック”, 黒川清監修, 鈴木正司, 秋澤忠男, 松本俊夫, 塚本雄介編, 日本メデイカルセンター, 東京, 2000, pp.196-206.
- 2) E. Slatopolsky, C. Weers, J. Thielan, R. Horst, H. Harter, K.J. Martin, Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1, 25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients, *J. Clin. Invest.*, **74**, 2136-2143(1984).
- 3) N. Fukuda, H. Tanaka, Y. Tominaga, T. Fukagawa, K. Kurokawa, Y. Saino, Decreased 1, 25-dihydroxy-vitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients, *J. clin. Invest.*, **92**, 1436-1443(1993).
- 4) T. Okano, N. Tsugawa, S. Masuda, A. Takeuchi, T. Kobayashi, Y. Nishii, Protein-binding properties of 22-oxa-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃, a synthetic analogue of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **35**, 529-533(1989).
- 5) 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状, 日本透析医学会, 日本透析会誌, **33**, 987(2000).
- 6) 二次性副甲状腺機能亢進症治療薬 オキサロール 注 2.5, 5, 10, 医薬品インタビューフォーム, 中外製薬株式会社, 2000.

- 7) O.S. Indridason, L.D. Quarles, Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients, *Kidney International.*, **57**, 282-292 (2000).
- 8) H.H. Liou, S.S. Chiang, T.P. Huang, S.D. Shien, M. Akmal, Comparative effect of oral or intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients, *Miner Electrolyte Metab.*, **20**, 97-102 (1994).
- 9) T. Akizawa, M. Suzuki, T. Akiba, Y. Nishizawa, K. Kurokawa, Clinical effects of maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism of uremic patients, *American Journal of kidney Diseases.*, **38**, 147-151 (2001).
- 10) G.A. Block, T.E. Hulbert-Shearon, N.W. Levin, F.K. Port, Association of serum phosphorus and calcium $\times$ phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients, *A national study Am. J. Kidney Dis.*, **31**, 607-617 (1998).
- 11) Y. Almaden, A. Canalejo, A. Hernandez A, E. Ballasteros, S. Garcia-Navarro, A. Torres, M. Rodriguez, Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro, *J. Bone Miner. Res.*, **11**, 970-976 (1996).
- 12) T. Shinki, H. Shimada, S. Wakino, H. Anazawa, M. Hayashi, T. Saruta, H.F. De Luca, T. Suda, Cloning and expression of rat 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxynase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **239**, 527-533 (1997).
- 13) 藤井正満, 飯田喜敏, 戸田洋子, 福原吉典, 丸山千枝, “透析患者の生活指導ガイド” 第2版, 飯田喜俊編, 南江堂, 東京, 1999, p. 68.
- 14) 藤森明, 内藤秀宗, 佐藤正彦, 吾妻眞幸, 宮崎哲夫, 副甲状腺ホルモン抑制効果に関してマキシカルシトール静注治療はカルシトリオール経口パルス治療と同等である, *日本透析会誌*, **35**, 185-189 (2002).