維持血液透析患者における sevelamer hydrochloride の 単独投与の効果の検討

大野 晃^{*1} 大石 秀人^{*1} 藤田 豊^{*2} 丸山 彰一^{*2}
伊藤 晃^{*1} 山崎 親雄^{*1}
増子記念病院内科^{*1} 名古屋大学医学部附属病院免疫応答内科学^{*2}

key words : 血液透析, 高リン血症, 塩酸セベラマー, カルシウム, 骨代謝

〈要旨〉

維持血液透析患者における, sevelamer hydrochloride (以下 sevelamer) の効果について検討した。週3回, 4時間以上の維持血液透析を1年以上施行しており, Pi 5.5 mg/dL 以上, 補正 Ca 9.5 mg/dL 以上の, 炭酸カルシウムを内服している患者 20 例 (男性 15 例, 女性 5 例) を対象とした。炭酸カルシウムおよびその他のリン吸着剤はすべて中止し, sevelamer を 8 週間投与した。sevelamer の初期投与量および増減は, 原則として添付文書に従い, 消化器症状等の副作用も考慮して決定した。リン吸着剤変更の 4 週間前を含む 12 週間を観察期間とし, 観察期間内は, 透析条件と, ビタミン D 製剤などの Ca, Pi に影響を与え得る薬剤の投与量は変更しなかった。観察期間内に, 4 例が副作用にて脱落した。8 週間 sevelamer の投与を継続しえた 16 名について, 血清 Pi, Ca, ALP, intact PTH (i-PTH), 総コレステロール (TC), LDL コレステロール (LDL-C), HDL コレステロール (HDL-C), HCO_3^- を経時的に測定した。Pi, $\text{Ca} \times \text{Pi}$ 積, および HDL-C は, 有意な変化は認められなかった。Ca, TC, LDL-C, HCO_3^- は有意に低下した。ALP, i-PTH は有意に上昇した。sevelamer の単独投与によって, 炭酸カルシウムと同程度の Pi コントロールが得られたが, 副作用等で十分な増量ができない症例もあった。いかにして, 副作用をコントロールして十分な量を投与し, また, 他のリン吸着剤と併用していくかが, 今後の課題である。

Efficacy of single administration of sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients

Akira Ohno^{*1}, Hideto Oishi^{*1}, Yutaka Fujita^{*2}, Syouichi Maruyama^{*2}, Akira Ito^{*1}, Chikao Yamazaki^{*1}

Department of Medicine, Masuko Memorial Hospital^{*1}; Division of Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine^{*2}

We evaluated the efficacy of sevelamer hydrochloride (sevelamer) in hemodialysis patients. Twenty patients (male 15, female 5) with a serum phosphate (Pi) level above 5.5 mg/dL and corrected serum calcium (Ca) above 9.5 mg/dL on chronic maintenance hemodialysis (more than 4 hours, 3 times/week) for over 1 year were enrolled. Calcium carbonate and other phosphate binders were all discontinued, and sevelamer was given for eight weeks. The dosage was determined in accordance with the appended paper, considering side effects such as digestive system disorder.

During the 12-week study period that included 4 weeks before the change in phosphate binder, hemodialysis conditions and dosages of medicines that can effect calcium and phosphate metabolism, such as vitamin D analogues, were left unchanged. During the study period, 4 patients dropped out due to side effects. We analysed blood chemical data consisting of serum phosphate (Pi), calcium (Ca), ALP, intact PTH (i-PTH), total cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol (HDL-C), and HCO_3^- in 16 patients who completed 8 weeks of therapy. There were no significant changes observed in Pi, or $\text{Ca} \times \text{Pi}$ product, while HDL-C, Ca, TC,

LDL-C, and HCO_3^- all decreased significantly and ALP and HCO_3^- both increased significantly.

Sevelamer alone can control serum Pi as well as calcium carbonate can, but in some cases, side effects prevented administration of a sufficient dose of sevelamer. Controlling side effects in order to administer an adequate dose of sevelamer, and how to use in combination with other phosphate binders are problems that remain to be resolved.

結 言

sevelamer はカルシウムおよびアルミニウムを含まないリン吸着剤であり、2003 年より本邦でも使用可能となった。透析患者を用いた臨床試験によって、sevelamer は高 Ca 血症を発症させることなく、Pi および $\text{Ca} \times \text{Pi}$ 積を低下させ、i-PTH を低下させることが知られている¹⁻⁴⁾。また、Pi および $\text{Ca} \times \text{Pi}$ 積の上昇は、血管の石灰化を亢進させ、維持血液透析患者の死亡率を上昇させることが報告されている⁵⁾。

今回われわれは、炭酸カルシウムを内服している維持血液透析患者 20 症例のリン吸着剤を全て sevelamer に変更して、血清 Pi, Ca, ALP, i-PTH, TC, HDL-C, LDL-C, HCO_3^- を測定し、sevelamer の単独投与の効果を検討したので、報告する。

I. 対象と方法

炭酸カルシウムを内服しており、一回 4 時間以上、週 3 回、1 年以上維持血液透析をしている、Pi 5.5 mg/dL 以上、Ca 9.5 mg/dL (アルブミン補正值) 以上の症例を対象とした。対象症例の背景を表 1 に示す。症例は 20 例 (男性 15 例、女性 5 例) で、原疾患は、慢性糸球体腎炎 8 例、糖尿病性腎症 5 例、その他 7 例であった。平均年齢は、 56.6 ± 12.2 歳、平均透析歴は 5.6 ± 3.8 年であった。透析液の Ca 濃度は、全例 3.0 mEq/L であった。炭酸カルシウム以外のリン吸着剤の併用は、水酸化アルミニウムゲルを使用している症例が 1 例あるのみであった。

内服していた炭酸カルシウムおよびその他のリン吸着剤は全て中止し、wash out 期間をおかずに sevelamer の投与を開始した。sevelamer の投与量は、

添付文書で推奨されている方法に従い決定した。もともと内服していた炭酸カルシウムが 3.0 g/日以上の場合は sevelamer 6.0 g/日、炭酸カルシウムが 3.0 g/日未満の場合は sevelamer 3.0 g/日で開始した。その後、2 週間毎に Pi を測定し、原則として、Pi 6.0 mg/dL 以上の場合、sevelamer 投与量を一回 0.25~0.50 g 増量し、Pi 4.0 mg/dL 未満の場合は、sevelamer を一回 0.25~0.50 g 減量した。ただし、消化器症状等の理由で、患者が sevelamer の増量を望まない場合は、増量をしなかった。

観察期間はリン吸着剤変更の 4 週間前を含む 12 週間とした。観察期間内は、透析条件は変更せず、摂食状況も変化がないよう留意した。リン吸着剤を変更する直前を第 0 週とし、血清 Pi (モリブデン酸直接法)、Ca (OCPC 法) を 2 週間ごとに測定、ALP (JSCC 標準化対応法)、intact PTH (以下 i-PTH) (CLIA 法)、総コレステロール (以下 TC) (酵素法)、HDL コレステロール (以下 HDL-C) (選択阻害法)、LDL コレステロール (以下 LDL-C) (酵素的測定法)、 HCO_3^- (バイエル社製バイエル 280) を 4 週間ごとに測定した。採血は、血液透析開始時に透析回路から施行した。20 例中 4 例が副作用で脱落したため、観察期間終了まで sevelamer の投与を継続しえた 16 例について統計学的解析をした。統計学的解析には、コンピュータ統計ソフトウェア “STATISTICA 5.1 J” を用いた。特に断らない限り、分散分析および Scheffe の多重比較を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。結果は平均値 ± 標準偏差で表した。

II. 結 果

1. Pi の変化 (図 1)

血清 Pi は 6.48 mg/dL から 6.84 mg/dL の間で安定しており、有意な変化は認められなかった。

2. Ca 値 (アルブミン補正值) の変化 (図 2)

Ca は、第 0 週では 10.18 ± 0.39 mg/dL であったが、第 2 週では 9.35 ± 0.75 mg/dL ($p < 0.0005$) であり、有意に低下した。第 2 週以降は、9.35 mg/dL から 9.69 mg/dL の間で安定していた。

表 1 患者背景

性別	男性 15 例/女性 5 例
年齢 (歳)	56.6 ± 12.2 歳
透析歴 (年)	5.6 ± 3.8 年
原疾患	慢性糸球体腎炎 8 例 糖尿病性腎症 5 例 その他 7 例

図 1 Changes in serum Pi

図 4 Changes in i-PTH

図 2 Changes in corrected serum Ca

図 5 Changes in ALP

図 3 Changes in Ca x Pi product

3. Ca x Pi 積 (図 3)

Ca x Pi 積は、60.47 (mg/dL)²から 68.77 (mg/dL)²の間で安定しており、有意な変化は認められなかった。

4. i-PTH (図 4)

i-PTH は、第 0 週では 153.2 ± 157.3 pg/mL であっ

たが、第 4 週には 224.1 ± 222.0 pg/mL ($p < 0.05$)、第 8 週には 224.5 ± 227.6 pg/mL ($p < 0.05$) であり、有意に上昇した。第 0 週と第 8 週を比較すると、i-PTH の増加が 50 pg/mL 以上が 9 例、50 pg/mL 未満が 7 例(うち 2 例が減少)であった。両群の第 0 週目のデータの差を比較した。i-PTH の増加 50 pg/mL 以上の群は、Ca 10.20 ± 0.39 mg/dL, Pi 6.69 ± 0.87 mg/dL, i-PTH 172.8 ± 190.2 pg/mL, ALP 207.2 ± 84.9 IU/L であった。i-PTH の増加 50 pg/mL 未満の群は、Ca 10.16 ± 0.44 mg/dL, Pi 6.84 ± 1.07 mg/dL, i-PTH 128.0 ± 128.1, ALP 232.6 ± 124.4 IU/L であり、両群間で第 0 週の Ca, Pi, i-PTH, ALP をそれぞれ Wilcoxon 検定したところ、有意差は認められなかった。

5. ALP (図 5)

ALP は、第 0 週は 218.3 ± 97.8 IU/L であったが、第 4 週で 233.1 ± 93.2 IU/L、第 8 週には 263.4 ± 111.9 IU/L ($p < 0.001$) と、第 8 週で有意な上昇を認めた。

表 2 脂質, 重炭酸

	第0週	第4週	第8週
TC (mg/dL)	159.0±34.5	129.8±25.6***	136.9±24.9***
LDL-C (mg/dL)	86.1±27.3	59.4±20.7***	61.3±17.9***
HDL-C (mg/dL)	44.6±16.6	44.6±16.6	48.3±18.1
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	19.4±2.0	17.5±2.3*	17.3±2.3**

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.00001

(第0週 vs. 第4週, 第8週: Scheffe 法)

(いずれの群でも, 第4週と第8週は有意差なし)

6. 脂質 (表2)

TC は, 第0週では 159.0±34.5 mg/dL であったが, 第4週では 129.8±25.6 mg/dL ($p<0.00001$) と, 有意に低下した. LDL-C は, 第0週は 86.1±27.3 mg/dL であったが, 第4週では 59.4±20.7 mg/dL ($p<0.00001$) と, 有意に低下した. HDL-C は, 44.6 mg/dL から 48.9 mg/dL の間で安定しており, 有意な変化は認めなかった.

7. HCO₃⁻ の変化 (表2)

HCO₃⁻ は, 第0週では 19.4±2.0 mEq/L であったが, 第4週では, 17.5±2.3 mEq/L ($p<0.05$) と, 有意に低下した.

8. sevelamer の投与量および副作用

観察期間中に, プロトコルに従い, 4 名が sevelamer を増量し, 1 名が sevelamer を減量した. 4 名が副作用のため sevelamer 内服を中止した. 出現した副作用は, 腹部膨満感が 2 例, 便秘症が 1 例, 肝機能障害が 1 例であった. また, sevelamer の投与を継続しえた症例でも, 消化器症状等の副作用を理由に sevelamer を十分増量できない場合があった. 第8週の sevelamer 投与量は 4.78±1.70 g/日であった.

III. 考 察

炭酸カルシウムを内服している透析患者のリン吸着剤を sevelamer に切り替え, 各採血データの変化を検討した.

sevelamer のリン吸着効果は多くの研究で確認されており³⁾, 炭酸カルシウムを内服している症例に sevelamer を追加投与した場合も, さらに Pi を低下させる効果があるとの報告もある⁶⁾. 今回の検討では, 観察期間の前後で Pi の有意な変化は認められなかった. sevelamer 単剤でも, 投与量を増やすことにより, 炭酸カルシウムと同程度の Pi のコントロールが期待できるが, 炭酸カルシウム単剤で Pi のコントロールが困難な症例に対しては, sevelamer 単剤では炭酸カルシウム単剤と同様に効果不十分である. 第8週の

sevelamer 投与量は 4.78±1.70 g/日であり, さらに増量する余地はあるが, 患者の希望で, 腹部症状などを理由に十分 sevelamer を増量しなかった症例もある. 副作用をコントロールし, 十分な量の sevelamer を投与することで, より有効に Pi をコントロールできる可能性がある.

sevelamer は Ca を含まないため, Ca の上昇を起こさないことが期待される. 今回の検討でも, リン吸着剤の変更後, Ca が著明に低下している. 炭酸カルシウムの投与を中止したことにより, Ca 負荷がなくなったためと考えられる. 永野ら⁷⁾は, ラットおよびハムスターに sevelamer を投与し, sevelamer の投与により消化管における Ca の吸収率が上昇するが, 血清 Ca の上昇はきたさないことを報告している. Ca 吸収率の上昇は, 消化管内で sevelamer が Pi を吸着するため, 本来 Pi と結合するべきフリーの Ca²⁺濃度が上昇することによると推察されているが, 血清 Ca が上昇しない理由については明らかにされていない. ヒトを対象にした多くの研究でも, sevelamer は Ca の上昇をきたさないことが報告されている⁸⁾. 血液透析患者において, 血清 Ca の上昇が死亡率と関連しているとの報告もあり⁹⁾, 炭酸カルシウム製剤の投与によって高 Ca 血症をきたした症例に対しては, リン吸着剤の sevelamer への変更は非常に有効であるといえる.

Ca×Pi 積は透析患者の死亡率の独立した危険因子であり⁵⁾, これを低下させることは臨床的に重要である. Qunibi ら¹⁰⁾は sevelamer と酢酸カルシウムを比較しているが, 酢酸カルシウム投与群に比して, sevelamer 投与群では, 8 週間投与後, Ca は有意に低下しているにもかかわらず, Pi と Ca×Pi 積とも, 有意に高値であった. 今回のわれわれの検討では, 炭酸カルシウムから sevelamer に変更後, Ca が有意に低下しているにもかかわらず, Ca×Pi 積は有意差を認めなかった. Pi は有意な変化を認めなかったものの, 個々の症例についてみると, 第8週で Pi が上昇している症例が 7 例, 低下している症例が 9 例であり, 一定しないため, Ca×Pi 積としては有意差がでなかっ

たものと考えられる。前述のように、患者が副作用を理由に sevelamer の十分な増量を望まなかった症例が少なからずあり、副作用をコントロールして十分な量の sevelamer を投与することで、 $\text{Ca} \times \text{Pi}$ 積を低下させられる可能性がある。

カルシウム製剤もしくはアルミニウム製剤を内服投与している血液透析患者に sevelamer を追加投与することで、 $\text{Ca} \times \text{Pi}$ 積が著明に低下したという報告があり¹¹⁾、従来のリン吸着剤で $\text{Ca} \times \text{Pi}$ 積がコントロールできない症例に対しては、リン吸着剤の変更よりも、sevelamer の追加投与が有効であると考えられる。

Slatopolsky ら⁴⁾は、sevelamer の投与によって、i-PTH が低下したと報告している。PTH の分泌は活性型ビタミン D や、Ca だけでなく、Pi の直接作用によっても制御されていることが明らかにされている¹²⁾。Chudek ら⁹⁾は、炭酸カルシウムを内服している患者に sevelamer を追加投与し、Pi が著明に低下した結果、i-PTH が低下したと報告している。この検討では、Ca は有意な変化をしていない。今回のわれわれの検討では、リン吸着剤を炭酸カルシウムから sevelamer に切り替えた結果、i-PTH は有意に上昇している。Ca は有意に低下し、Pi は有意な変化をしていないため、Ca による副甲状腺への抑制が低下したことによると考えられる。あるいは、sevelamer よりも炭酸カルシウムの方が Ca が上昇する分 i-PTH に対する抑制効果が強い。ため、炭酸カルシウムから sevelamer に変更することで i-PTH が上昇した、ともいえる。観察期間終了時の i-PTH の増加が 50 pg/mL 以上の群と 50 pg/mL 以下の群で、リン吸着剤変更前の Ca、Pi、i-PTH、ALP に有意差はなく、リン吸着剤変更前のデータとリン吸着剤変更後の i-PTH の変化の関連は認めなかった。i-PTH の分泌の亢進は骨回転を亢進させ、線維性骨炎を発症させる可能性がある¹³⁾ため、注意が必要であるが、一方、透析患者では骨の PTH に対する抵抗性があり、i-PTH を高値に保たねば、低形成骨の原因となる¹⁴⁾。われわれの検討でも、リン吸着剤を変更することで ALP は有意に上昇しており、i-PTH の上昇を介して骨回転が亢進したものと考えられる。低回転骨の症例においては、骨代謝の正常化が期待できる。

われわれの検討では、リン吸着剤を炭酸カルシウムから sevelamer に変更することで HCO_3^- が有意に低下している。アシドーシスは栄養状態の悪化や骨の吸収の原因となるため¹⁵⁾、これは腎不全患者にとって好ましくない変化である。炭酸カルシウムを中止しただけで HCO_3^- が低下したという報告があり¹⁶⁾、炭酸カルシウムの投与がアルカリの供給源となっているためと

考えられる。また、sevelamer の投与も HCO_3^- を低下させると報告されている¹⁷⁾。アシドーシスの悪化を避けるという意味では、sevelamer はカルシウム製剤との併用が望ましいといえる。

sevelamer の投与で、TC と LDL-C が低下することは多くの報告で確認されている²³⁾。HDL-C は、透析患者への sevelamer の投与により変動しないという報告が多い²³⁾。われわれの検討でも、同様の結果となった。この血清コレステロール低下作用は、sevelamer が腸管内で胆汁酸を吸着し、糞中排泄を亢進させることにより、肝でのコレステロール異化を亢進させることに基づくことが明らかとされている^{18,19)}。透析患者において、血清コレステロール値の低下と高死亡率の関係も報告されており²⁰⁾、高脂血症を伴わない透析患者において、sevelamer のコレステロール低下作用が問題となる可能性はある。しかし、LDL-C は動脈硬化の原因となるリポ蛋白として知られているため、sevelamer のコレステロール低下作用は、透析患者の死因の約半数を占める循環器疾患の原因である、血管の石灰化²¹⁾に対して有用であると考えられる。

結 語

維持血液透析を受けており炭酸カルシウムを内服している慢性腎不全患者のリン吸着剤を sevelamer に変更して経時的に観察し、sevelamer の使用方法を検討した。sevelamer 単剤で、炭酸カルシウムと同程度の Pi コントロールが得られたが、副作用のため十分な増量ができなかった症例もあり、十分投与量を増やすことができれば、よりよい Pi コントロールが期待できると考えられた。いかにして、副作用をコントロールして十分な量を投与し、また、他のリン吸着剤と併用していくかが、今後の課題である。

文献

- 1) Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, Bonventre JV, Slatopolsky E : Poly [allylamine hydrochloride] (Renagel) : A non calcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 29 : 66-71, 1997
- 2) Goldberg DI, Dillion MA, Slatopolsky EA, Garette B, Gray JR, Marbury T, Weinberg M, Wombolt D, Burke SK : Effect of Renagel®, a non-absorbed, calcium-and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end stage renal disease patient. *Nephrol*

- Dial Transplant 13 : 2303-2310, 1998
- 3) Wilkes BM, Reiner D, Kern M, Burke S : Simultaneous lowering of serum phosphate and LDL-cholesterol by sevelamer hydrochloride (Renagel) in dialysis patients. *Clin Nephrol* 50 : 381-386, 1998
 - 4) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillion MA and The RenaGel® study Groupe : RenaGel®, a nonabsorbed calcium-and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 55 : 299-307, 1999
 - 5) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Lewin NW, Port FK : Association of serum phosphorus and calcium×phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : a national study. *Am J Kidney Dis* 31 : 607-617, 1998
 - 6) Chudek J, Piecha G, Kokot F, Wiecek A : Influence of sevelamer hydrochloride on serum concentration of whole (1-84) and N-terminally truncated (7-84) parathyroid hormone fragments in hemodialysis uremic patients. *J Nephrol* 16 : 710-715, 2003
 - 7) 永野伸郎, 小花幸子, 宮田そのえ, 小林奈巳, 阿部めぐみ, 福島 直, 和田倫斉 : 新規リン吸着剤 sevelamer hydrochloride の血中コレステロール低下作用. *透析会誌* 36 : 47-54, 2003
 - 8) Lorenzo Sellares V, Torres Ramirez A : Management of hyperphosphatemia in dialysis patients : role of phosphate binder in the elderly. *Drug Aging* 21 : 153-165, 2004
 - 9) Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN : Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 287 : 1548-1555, 2002
 - 10) Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, Meyer MS, Simon M, Garza RO, Pelham RW, Cleveland MV, Muenz LR, He DY, Nolan CR : Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients : The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 65 : 1914-1926, 2004
 - 11) Almirall J, Lopez T, Vallve M, Ruiz A, Llibre J, Betriu A : Safety and efficacy of sevelamer in the treatment of uncontrolled hyperphosphataemia of haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 97 : 17-22, 2004
 - 12) Slatopolsky E, Finch J, Denda M : Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. *J Clin Invest* 97 : 2534-2540, 1996
 - 13) 秋澤忠男, 新倉一彦, 小岩文彦, 緒方浩顕 : 腎性骨症. *腎と透析* 45 : 150-154, 1998
 - 14) Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G : Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 75 : 145-150, 1992
 - 15) Mehrotra R, Kopple JD, Wolfson M : Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients : Clinical considerations. *Kidney Int* 64 : S13-S25, 2003
 - 16) Gallieni M, Cozzolino M, Brancaccio D : Transient decrease of serum bicarbonate levels with Sevelamer hydrochloride as the phosphate binder. *Kidney Int* 57 : 1776-1777, 2000
 - 17) Marco MP, Muray S, Betriu A, Craver L, Belart M, Fernandez E : Treatment with sevelamer decreases bicarbonate levels in hemodialysis patient. *Nephron* 92 : 499-500, 2002
 - 18) 三津家正幸, 鈴木裕子, 鈴木一夫, 橋本宗弘, 梅津浩平 : 新規陰イオン交換樹脂 MCI-196 のラットおよびハムスターにおけるコレステロール代謝系に及ぼす影響—コレスチラミンとの比較—. *薬理と治療* 24 : S577-584, 1996
 - 19) 島田 浩, 三津家正幸, 梅津浩平 : MCI-196 の胆汁酸と他の生理活性物質に対する吸着—コレスチラミンとの比較—. *薬理と治療* 24 : S601-606, 1996
 - 20) Lowrie EG, Lew NL : Death risk in hemodialysis patients : The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15 : 458-482, 1990
 - 21) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB : Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342 : 1478-1483, 2000