血液透析患者の大動脈ならびに心臓弁の石灰化に 影響を与える因子の検討

川端 研治^{*1} 中井 滋^{*2} 渡辺 竹志^{*3} 江崎 真知子^{*4}
木村 友佳理^{*1} 伊與田辰一郎^{*1} 太田 圭洋^{*5} 長屋 敬^{*5}
小川 洋史^{*5}

名古屋記念財団金山クリニック腎臓内科^{*1} 名古屋大学医学部在宅管理医療部^{*2}

名古屋記念財団金山クリニック臨床工学部^{*3} 同看護部^{*4} 新生会第一病院腎臓内科^{*5}

key words : カルシウム・リン代謝, 炭酸カルシウム処方量, 心臓弁の石灰化, 大動脈の石灰化

〈要旨〉

近年、透析患者の心血管系の石灰化が患者の予後予測因子となるとの報告や、さらには、カルシウム (Ca) 含有リン (P) 吸着剤の過剰投与自体が透析患者の心血管系の石灰化を促進するとの報告がなされている。今回、われわれは、Ca・P代謝異常や炭酸 Ca 処方量などの治療内容が心血管系の石灰化に与える影響を検討するために、当院血液透析患者の腹部 CT にて大動脈石灰化指数 (aortic calcification index : ACI) を、CT と同一日に施行された心臓超音波検査で弁の石灰化の有無を評価した。これらが評価できた患者 101 名の検査前 48 週間の炭酸 Ca 処方量ならびに患者背景、血清 Ca 濃度、P 濃度、Ca・P 積 (Ca×P) などが ACI や弁の石灰化に及ぼす影響を検討した。重回帰分析で ACI を上昇させる因子は加齢 ($p<0.01$)、高 Ca 血症 ($p<0.01$)、弁の石灰化を有すること ($p<0.05$) であり、弁の石灰化を有する群では有さない群に比較して透析歴が長く ($p<0.05$)、ACI ($p<0.01$)、血清 P 濃度 ($p<0.05$) ならびに Ca×P ($p<0.05$) が高値であった。炭酸 Ca の処方量は、ACI ならびに弁の石灰化の有無に有意な影響を与えていなかった。しかし、炭酸 Ca 処方量は、血清補正 Ca 濃度と正の相関 ($p<0.05$) を示し、重回帰分析の結果、Ca×P を上昇させる因子となっていた ($p<0.05$)。

今回の検討で、Ca・P代謝異常は心血管系の石灰化に関与すること、炭酸 Ca の過剰投与は、高 Ca 血症を介して透析患者の予後規定因子である Ca×P を上昇させる危険性が示された。今後は、最小限の炭酸 Ca で高 P 血症を治療する必要があると考えられた。

The factors affecting aortic and valvular calcification in hemodialysis patients

Kenji Kawabata^{*1}, Shigeru Nakai^{*2}, Takeshi Watanabe^{*3}, Machiko Ezaki^{*4}, Yukari Kimura^{*1}, Shinichirou Iyoda^{*1}, Yoshihiro Ota^{*5}, Takashi Nagaya^{*5}, Hiroshi Ogawa^{*5}

Department of Nephrology, Nagoya Memorial Foundation, Kanayama Clinic^{*1}; Department of In-Home Medicine, Nagoya University School of Medicine^{*2}; Department of Clinical Engineering, Nagoya Memorial Foundation, Kanayama Clinic^{*3}; Department of Nursing, Nagoya Memorial Foundation, Kanayama Clinic^{*4}; Department of Nephrology, Shinseikai-Daiichi Hospital^{*5}

Recently, it has been reported that cardiovascular calcification is a predictor of mortality in dialysis patients. It has also been reported that the use of calcium salts to correct hyperphosphatemia leads to progression of cardiovascular calcification in dialysis patients. To elucidate the parameters contributing to uremic cardiovascular calcification, in this cross-sectional study, we calculated the aortic calcification index (ACI) using computed tomography (CT) in 101 hemodialysis (HD) patients and examined the presence of cardiac valvular calcification (VC) using an echocardiogram obtained on the same day as CT. We also calculated the subscription dose of calcium carbonate per week (CaCO_3) and the mean values of parameters, which have been reported to affect cardiovascular calcification, such as serum calcium (Ca), and phosphate (P) concentrations, Ca×P product

($\text{Ca} \times \text{P}$) for 48 weeks before CT was performed. Multiple regression analysis selected age ($p < 0.01$), Ca ($p < 0.01$), and presence of VC ($p < 0.05$) as the significant predictors for the elevated ACI. The presence of VC was associated with longer duration on HD ($p < 0.05$), higher ACI ($p < 0.01$), P ($p < 0.05$), and $\text{Ca} \times \text{P}$ ($p < 0.05$). Multiple regression analysis selected CaCO_3 ($p < 0.01$) as a weak but significant predictor of elevated $\text{Ca} \times \text{P}$. These results have shown that we need to correct abnormalities in Ca · P metabolism to avoid the progression of uremic cardiovascular calcification and that we should subscribe calcium carbonate as carefully as possible to avoid the elevation of $\text{Ca} \times \text{P}$.

緒 言

透析患者の動脈や心臓の弁膜の石灰化は腎機能正常者に比べ早期から出現し、かつ高頻度に認められる合併症である¹⁻³⁾。この心血管系の石灰化が透析患者の総死亡や心血管合併症による死亡の予測因子になることが報告されている⁴⁻⁶⁾。

カルシウム (Ca)、リン (P)、副甲状腺ホルモン (PTH) などの Ca · P 代謝異常は、心血管系の石灰化に影響^{3,7-9)}を与え、かつ独立した透析患者の予後規定因子¹⁰⁻¹⁴⁾となっている。近年、海外から高 P 血症を是正するために処方してきた Ca 含有 P 吸着剤自体が透析患者の心血管系の石灰化を促進するとの報告^{3,7,15)}がなされ、K/DOQI ガイドライン¹⁶⁾ではリン吸着剤中の Ca として 1,500 mg/日を超えるべきではない、との勧告がなされるに至った。

今回、われわれは、Ca · P 代謝異常や炭酸 Ca 処方量などの治療内容が心血管系の石灰化に与える影響を検討するために、当院血液透析 (HD) 患者の腹部 CT にて大動脈石灰化指数 (aortic calcification index: ACI)¹⁷⁾を算出し、心臓超音波検査 (UCG)⁶⁻⁸⁾で弁の石灰化の有無を評価した。これらが評価できた患者の検査前 48 週間の炭酸 Ca および活性型ビタミン D の処方量を算出し、これらの処方量ならびに患者背景、血清 Ca 濃度、P 濃度、 $\text{Ca} \times \text{P}$ 積 ($\text{Ca} \times \text{P}$) 等が ACI や弁の石灰化に及ぼす影響を検討した。

I. 対象と方法

当院へ通院し 2000 年 1 月から 2004 年 6 月までの期間内の同一日に上下腹部 CT と UCG を受けた HD 患者を研究対象とし、各患者の検査前 48 週間を観察期間とした。悪性疾患や膠原病の診断が確定している患者、観察期間中に副甲状腺摘出術 (PTx) を受けた患者、ならびに透析液 Ca 濃度が変更になった患者は対象より除外した。また、CT と UCG 施行前に他院へ入院していた期間は観察期間から除外し、観察期間が 6 か月未満の患者も対象より除外した。対象患者は 101 名で

あった。患者背景は、男性 65 名、女性 36 名で、年齢は 58.8 ± 1.3 歳 (29~84 歳) だった。原疾患に DM を有するもの (DM 群) 15 名、DM を有さないもの (non-DM 群) 86 名であった。透析歴は、 10.9 ± 0.7 年 (1.0~30.0 年) であった。観察期間中 Ca 濃度 3.0 mEq/L の透析液 (キングリー AF-2 号: 扶桑薬品工業) で治療を受けていた患者 81 名、Ca 濃度 2.5 mEq/L の透析液 (キングリー AF-3 号: 扶桑薬品工業) で治療を受けていた患者 20 名であった。

ACI は、腹部単純 CT にて腹部大動脈の総腸骨動脈分岐部直上のスライスより 9 cm の大動脈周囲を 12 分割し各スライスの石灰沈着の広がりをも百分率で表しその平均値とした¹⁷⁾。同一上下腹部 CT フィルムを用い、約 3 か月の間隔を置き 2 回 ACI を算出した。2 回の ACI 値の平均値を各患者の ACI 値とした。UCG で臨床検査技師と循環器内科医がともに大動脈弁ならびに僧帽弁の石灰化ありと評価した症例を弁の石灰化を有する症例とした。

検査前 48 週間の処方箋ならびにカルテより、期間中の炭酸 Ca ならびに $1\alpha\text{-(OH)D}_3$ の処方量を求め、1 週間あたりの処方量を算出した。 $1\alpha\text{-(OH)D}_3$ の処方量の算出は、活性型ビタミン D 製剤を投与されていない患者および観察期間中活性型ビタミン D 製剤として $1\alpha\text{-(OH)D}_3$ のみを処方されていた患者 79 名を対象に行った。

血清 Ca 濃度、血清 P 濃度、血清マグネシウム (Mg) 濃度、血清 CRP 濃度、総コレステロール濃度 (T-chol)、血清アルブミン濃度 (Alb) ならびに血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 濃度は観察期間中毎月測定されていた。血清 Alb 濃度が 4.0 g/dL 未満の場合は、血清補正 Ca 濃度を Ca 濃度と Alb 濃度を用い、Payne ら¹⁸⁾の補正式 (補正 $\text{Ca} = \text{Ca} + 4 - \text{Alb}$) にて算出した。補正 Ca 濃度と P 濃度の積を $\text{Ca} \times \text{P}$ とした。以上の測定項目の、観察期間中の平均値を検討に用いた。PTH 濃度は、高感度 PTH (HS-PTH, ヤマサ醤油) を用い年 2 回以上測定されており、これらの値の平均値を検討に用いた。

結果は、平均 ± 標準誤差 (mean ± S. E.) で表示した。統計学的検討は、対応のある 2 群間の比較は Wilcoxon-

on singed-ranks test を、対応のない2群間の比較は Mann-Whitney U test を用いた。比率の差の検定は χ^2 test を用いた。各因子間の関連は、単回帰分析を用い Pearson の相関係数 (R) を求め、重回帰分析を用い標準化偏回帰係数 (β) を求めた。p<0.05 を有意差ありとした。

II. 結 果

対象患者の ACI は、一回目の測定では $39.6 \pm 3.2\%$ (0.0~100.0%)、2 回目の測定では $38.7 \pm 3.1\%$ (0.0~100.0%) だった。両者の間に統計学的有意差は認めなかった (p=0.14)。対象患者 101 例中 60 例 (59.4%) に弁の石灰化を認めた。炭酸 Ca 処方量は 14.8 ± 0.9 g/週 (0.0~42.0 g/週)、 1α -(OH) D_3 処方量は 1.44 ± 0.17 μ g/週 (0.0~8.31 μ g/週) だった。今回の対象患者で観察期間内の血清 P 濃度が 6 mg/dL 以上の患者は 101 名中 22 例 (21.7%) のみで、対象患者の血清 P 濃度の平均値は 5.4 mg/dL であり、Ca $\times$ P が 55 (mg/dL)² を超える患者は 101 例中 31 名 (30.7%) のみで、対象患者の Ca $\times$ P の平均値は 51.0(mg/dL)² であった。また、血清 HS-PTH 濃度が PTx の適応基準¹⁹⁾とされる 50 ng/mL を超える症例は 101 例中 7 例 (6.9%) のみで、対象患者の血清 HS-PTH 濃度の平均値は 18.4 ng/mL であった。

ACI には、性差を認めず (男性: $38.6 \pm 4.0\%$, 女性 $41.5 \pm 5.3\%$, p=0.63), DM の有無でも有意差を認めなかった (DM 群: $46.2 \pm 7.3\%$, non-DM 群: $37.9 \pm 3.6\%$, p=0.35)。ACI と各因子の単回帰分析の結果 (表 1 A) では ACI と年齢、補正 Ca 濃度の間に正の相関を認めた。重回帰分析の結果 (表 1 B) においては、ACI を増加させる有意な説明変数となっていたものは、年齢、補正 Ca 濃度、弁の石灰化を有することであった。

弁の石灰化を有する患者の比率に性差を認めなかった (男性: 55.4%, 女性: 66.7%, p=0.19)。DM 群で non-DM 群に比較して弁の石灰化を有する患者の比率は高い傾向を示したが有意差には至らなかった (DM 群: 80.0%, non-DM 群: 55.8%, p=0.07)。弁石灰化の有無と各因子の検討 (表 2) では、弁の石灰化を有する群で有さない群に比較して、透析歴が有意に長く、ACI、血清 P 濃度、ならびに Ca $\times$ P が有意に高値だった。

対象患者のうち観察期間以前に 13 例が PTx をすでに受けていた。これらの患者の背景は、男性 11 名、女性 2 名で、原疾患は全例で慢性糸球体腎炎であった。

表 1 大動脈石灰化指数 (ACI) と各因子の単回帰分析の結果 (A) ならびに重回帰分析の結果 (B) (A)

	R	p
Age (years)	0.373	<0.01
Duration on HD (years)	-0.031	0.39
Corrected Ca (mg/dL)	0.345	<0.05
P (mg/dL)	-0.100	0.19
Ca $\times$ P (mg/dL) ²	0.056	0.32
HS-PTH (ng/mL)	0.083	0.39
Mg (mg/dL)	-0.048	0.34
CRP (mg/dL)	0.026	0.41
T-choL (mg/dL)	0.085	0.23
Alb (g/dL)	-0.051	0.33
ALP (IU/L)	0.052	0.33
CaCO ₃ (g/week)	-0.033	0.39
1 α -(OH) D_3 (μ g/week)	-0.031	0.39

(B)

	β	p
Age (years)	0.386	<0.01
Corrected Ca (mg/dL)	0.224	<0.01
VC	0.182	<0.05

R: Pearson の相関係数, β : 標準化偏回帰係数, Corrected Ca: 血清補正 Ca 濃度, CaCO₃: 炭酸 Ca 処方量, 1 α -(OH) D_3 : 1 α -(OH) D_3 処方量, VC: valvular calcification. 他の略号は本文中に記載。

PTx 施行群の透析導入から PTx を受けるまでの透析期間は 14.7 ± 1.6 年 (5.0~24.0) で、透析導入から PTx までの期間と ACI には相関を認めなかった (R=0.27, p=0.69)。PTx 施行群と PTx 非施行群間で各因子を比較した場合、前者で後者に比較して透析歴が有意に長く (PTx 施行群: 19.3 ± 1.8 年, PTx 非施行群: 9.6 ± 0.7 年, p<0.01)、補正 Ca 濃度 (PTx 施行群: 9.0 ± 0.2 mg/dL, PTx 非施行群: 9.5 ± 0.1 mg/dL, p<0.05)、ならびに HS-PTH 濃度 (PTx 施行群: 6.4 ± 1.2 ng/mL, PTx 非施行群: 20.2 ± 2.1 ng/mL, p<0.01) が有意に低値であった。しかし、両群間に ACI ならびに弁の石灰化を有する患者の比率には差がなかった。

炭酸 Ca 処方量と補正 Ca 濃度の間には、弱いながらも有意な正の相関 (R=0.223, p<0.05) を認めた。Ca $\times$ P と各因子の単回帰分析 (表 3 A) では、血清 P 濃度、血清 HS-PTH 濃度、炭酸 Ca 処方量 (図)、補正 Ca 濃度、1 α -(OH) D_3 処方量との間に有意な正の相関を認めたが、他の因子の影響を数学的に補正した重回帰分析の結果 (表 3 B) では、1 α -(OH) D_3 処方量は有

表 2 心臓弁の石灰化を有する群と有さない群間での各因子の比較

	VC(+)	VC(-)	p
Age (years)	60.2±1.6	56.7±2.1	0.18
Duration on HD (years)	11.9±0.9	9.3±1.2	<0.05
ACI (%)	46.2±4.2	28.8±4.7	<0.01
Corrected Ca (mg/dL)	9.5±0.1	9.4±0.1	0.22
P (mg/dL)	5.6±0.1	5.2±0.1	<0.05
Ca×P (mg/dL) ²	53.1±1.4	48.1±1.3	<0.05
HS-PTH (ng/mL)	20.3±2.7	15.3±2.3	0.13
Mg (mg/dL)	2.4±0.1	2.4±0.1	0.77
CRP (mg/dL)	0.40±0.11	0.23±0.06	0.36
T-chol (mg/dL)	160.0±4.1	170.5±4.7	0.13
Alb (g/dL)	3.9±0.1	3.9±0.1	0.92
ALP (IU/L)	254.4±13.4	222.4±11.5	0.21
CaCO ₃ (g/week)	14.7±1.1	15.3±1.6	1.00
1 α -(OH)D ₃ (μ g/week)	1.64±0.29	1.32±0.19	0.85

Corrected Ca：血清補正 Ca 濃度, CaCO₃：炭酸 Ca 処分量,
1 α -(OH)D₃：1 α -(OH)D₃処分量, VC：valvular calcification,
他の略号は本文中に記載.

図 炭酸 Ca 処分量と Ca×P 積の相関

意な説明変数とはならず, 炭酸 Ca 処分量は血清 P 濃度の約 10 分の 1 程度だが, 血清 HS-PTH 濃度よりも強くかつ統計学的に有意な説明変数となっていた.

III. 考 察

今回の検討で, 重回帰分析の結果からは腹部大動脈の石灰化の指標である ACI を上昇させる因子は年齢, 高 Ca 血症ならびに弁の石灰化を有することであった. 加齢により動脈の石灰化が促進されるとする報告^{1~3,5,7,8,11)}はすでになされており, 今回の検討でも年齢が ACI を上昇させる最も強い因子となっていた. しかし, 多くの報告で動脈の石灰化の危険因子とされる

表 3 カルシウム・リン積と各因子の単回帰分析の結果 (A) ならびにカルシウム・リン積を目的変数とした重回帰分析の結果 (B)

(A)

	R	p
P (mg/dL)	0.912	<0.01
HS-PTH (ng/mL)	0.418	<0.01
CaCO ₃ (g/week)	0.507	<0.01
Corrected Ca (mg/dL)	0.466	<0.01
1 α -(OH)D ₃ (μ g/week)	0.215	<0.05

(B)

	β	p
P (mg/dL)	0.814	<0.01
Corrected Ca (mg/dL)	0.285	<0.01
CaCO ₃ (g/week)	0.09	<0.01
HS-PTH (ng/mL)	0.07	<0.05

R：Pearson の相関係数, β ：標準化偏回帰係数, Corrected Ca：血清補正 Ca 濃度, CaCO₃：炭酸 Ca 処分量, 1 α -(OH)D₃：1 α -(OH)D₃処分量. 他の略号は本文中に記載.

血清 P 濃度, Ca×P ならびに血清 HS-PTH 濃度が ACI を上昇させる因子になっていなかった. Braun ら¹⁾も電子ビーム CT で求めた HD 患者の冠動脈石灰化指数に影響を与えている因子は年齢と高血圧のみであったと報告している. Block らは, 彼らの総説²⁰⁾の中で, 観察期間以前の Ca・P 代謝異常の影響が観察期間内のそれよりも強く Braun らの結果に反映されてい

る可能性を指摘している。今回の検討においても Block ら²⁰⁾の指摘が適切である可能性はある。しかし、今回の対象者の中で血清 P 濃度が、1 年予後が悪化するとされる 6 mg/dL 以上¹⁰⁾である患者や Ca×P が K/DOQI ガイドライン¹⁶⁾で示された 55 (mg/dL)²⁾を超える患者の全体に占める割合は、Block ら¹²⁾の報告した米国の HD 患者の値に比べきわめて低い値を示している。このことが、ACI に血清 P 濃度と Ca×P が影響を与えていなかった一因かもしれない。また、血清 HS-PTH 濃度に関しても PTx の適応基準¹⁹⁾とされる 50 ng/mL を超える症例は全体の 6.9%のみで、血清 HS-PTH 濃度の平均値が 18.4 ng/mL であったことから、対象患者内に重症な二次性副甲状腺機能亢進症患者の占める比率が低かったことが、血清 HS-PTH 濃度が ACI や弁石灰化の有無に影響しなかった一因かもしれない。

一方、弁の石灰化の危険因子は透析歴が長いこと、ACI が高値であること、血清 P 濃度が高いことならびに Ca×P が高値であることであった。ACI と弁の石灰化の間には強い関連を認め、動脈の石灰化と心臓の弁の石灰化が密接に関連し進行することを示していると考えられた。しかし、Ca・P 代謝の指標では、ACI には補正 Ca 濃度のみが影響を与え、弁の石灰化には血清 P 濃度と Ca×P が影響を与えていた。この結果は、Ca・P 代謝異常が大動脈の石灰化と弁の石灰化を促進するメカニズムは若干異なることを示唆しているのかもしれない。

動物モデル²¹⁾や透析患者²⁾において PTx により心血管系の石灰化の進行が抑制されるとの報告がなされている。しかし、今回の検討では、PTx の既往の有無は ACI や弁の石灰化の有無に影響を与えていなかった。この原因として、Block ら²⁰⁾が指摘するように PTx をすでに受けている患者では PTx を必要とするほどの Ca・P 代謝異常に曝されていた期間があったことを考慮しなければいけない。ただ、今回の検討で PTx は、残存腺や再発を認めなければ、その後の PTH は低値に保て、少なくとも高 Ca 血症の危険を低減できていることが示された。

今回の検討結果においても、Ca×P の最も強力な規定因子は血清 P 濃度であった²²⁾。しかし、Ca×P と補正 Ca 濃度の間にも正の相関関係があることから HD 患者の心血管系の石灰化を進行させないためには K/DOQI ガイドライン¹⁶⁾で示されたように補正 Ca 濃度を臨床検査値の正常範囲内に維持しつつ高 P 血症を治療する必要性が再認識された。塩酸セベラマー²³⁾が本邦で使用可能になるまで高 P 血症の治療に主とし

て用いられてきた炭酸 Ca などの Ca 含有 P 吸着剤の過剰投与が透析患者の心血管系の石灰化を促進してしまう危険性が指摘されている^{3,7,15)}。今回の検討では、炭酸 Ca 処方量は、ACI にも弁の石灰化の有無にも統計学的に有意な影響を与えていなかった。この理由としては対象患者の炭酸 Ca 処方量の平均が 1 日あたり約 2.1 g で、海外の報告^{3,15)}に比較して少量であったことや処方量の調査であり、実際の内服量の調査ではないことなどが考えられる。しかし、炭酸 Ca 処方量が単回帰分析で、補正 Ca 濃度と相関し、重回帰分析において血清 P 濃度の 10 分の 1 程度であるが Ca×P を上昇させる因子になっていたことは、2 つの意味を持つと考えられる。そのひとつは、今回の処方量調査が患者の実際の内服量を反映していたこと、もうひとつは、炭酸 Ca の過剰投与は本検討で大動脈石灰化の危険因子となっていた高 Ca 血症を招き、透析患者の予後規定因子である Ca×P^{12,13)}を上昇させてしまうことが確認されたことである。

今後は、食事療法や透析療法による P の除去に積極的に取り組み、さらには塩酸セベラマーとの併用により炭酸 Ca の処方量を最小限にとどめる努力が必要であると考えられた。

結 語

今回の検討でも、HD 患者の大動脈の石灰化ならびに心臓弁の石灰化に高 Ca 血症、高 P 血症ならびに Ca×P の高値が関与していることが再確認された。高 P 血症治療のために処方してきた炭酸 Ca を過剰に投与すると高 Ca 血症を介して Ca×P を上昇させることが示され、今後は、最小限の炭酸 Ca で高 P 血症を治療する必要があると考えられた。

文献

- 1) Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC : Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27 : 394-401, 1996
- 2) Bommer J, Strohbeck E, Georich J, Bahner M, Zuna I : Arteriosclerosis in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 19 : 638-644, 1996
- 3) 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
- 4) Blacher J, Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38 : 938-942, 2001
 - 5) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM : Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39 : 695-701, 2002
 - 6) Wang AYM, Wang M, Woo J, Lam CWK, Li PKT, Lui SF, Sanderson JE : Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients : A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 14 : 159-168, 2003
 - 7) Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F : Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1014-1021, 2000
 - 8) Ribeiro S, Ramos A, Brandão A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvalho F, Remédio F, Ribeiro F : Cardiac valve calcification in haemodialysis patients : Role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 2037-2040, 1998
 - 9) Rubel JR, Milford EL : The relationship between serum calcium and phosphate levels and cardiac valvular procedures in the hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 41 : 411-421, 2003
 - 10) 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（1994年12月31日現在）。透析会誌 29 : 1-22, 1996
 - 11) Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A : Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 64 : 1472-1479, 2003
 - 12) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK : 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
 - 13) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon TE, Port FK : Association of elevated serum PO_4 , $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2131-2138, 2001
 - 14) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM : Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 : 2208-2218, 2004
 - 15) Chertow GM, Burke SK, Raggi P : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 : 245-252, 2002
 - 16) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42(Suppl 3) : S 1-S 202, 2003
 - 17) 横山啓太郎：石灰化に関する情報の解釈と管理. 腎と骨代謝 17 : 233-240, 2004
 - 18) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR : Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 15 : 643-646, 1973
 - 19) 富永芳博：副甲状腺摘出術と術後管理. 透析骨病変—新しい考え方(黒川 清, 深川雅史編), p 172-181, 日本メディカルセンター, 東京, 1999
 - 20) Block GA, Port FK : Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients : recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35 : 1226-1237, 2000
 - 21) Amman K, Törnig J, Flechtenmacher C, Nobokv A, Mall G, Ritz E : Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia : evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 10 : 2043-2048, 1995
 - 22) Shigematsu T, Kono T, Satoh K, Yokoyama K, Yoshida T, Hosoya T, Shirai K : Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 3) : III 86-III 89, 2003
 - 23) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA : RenaGel®, a nonabsorbed calcium-and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 55 : 299-307, 1999