CKD-MBD 対策から
――副甲状腺機能をどう管理するか――

溝渕正英　保坂　望
昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

key words：CKD-MBD，二次性副甲状腺機能亢進症，リン，FGF 23

要　旨

近年，二次性副甲状腺機能亢進症を取り巻く環境は大きな変化を遂げてきている．慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常という疾患概念のもと，二次性副甲状腺機能亢進症はその主要病態にあげられ，カルシウム感知受容体やビタミン D 受容体の発現・機能異常が病態に深く関与している．リン代謝調節因子である，FGF 23（fibroblast growth factor-23）の関与も注目されている．診療ガイドラインも発表され，リン吸着薬，活性型ビタミン D 製剤，シナカルセトによる管理とともに，新規治療薬の開発も進んでいる．

はじめに

この 10 数年間で，我が国における二次性副甲状腺機能亢進症（secondary hyerparathyroidism; SHPT）を取り巻く環境は大きく変化した．まず，2006 年に世界中の専門家により組織された KDIGO（kidney disease improving global outcomes）から，慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）という疾患概念が提唱され，SHPT はこの疾患概念の主要な病態に位置づけられた．病態では，Ca 感知受容体（calcium sensing receptor; CaR）やビタミン D 受容体（vitamin D receptor; VDR）の発現や機能の異常に加えて，FGF 23（fibroblast growth factor-23）の関与が指摘されるようになった．治療では，2008 年にシナカルセトが臨床応用可能となり，SHPT の内科的管理に有力なツールが加わった．診療では，2006 年に日本透析医学会より発表された「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，2012 年に「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常診療ガイドライン」として改定され，今日の SHPT 診療に役立てられている．

本稿では，SHPT の近年注目されつつある病態メカニズムや，その管理について概説する．

1　二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序

副甲状腺ホルモン（PTH）分泌促進と副甲状腺細胞増殖を主徴とした二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）の古典的な病因は，腎機能低下にともなう，①リン（P）貯留，②低カルシウム（Ca）血症，③腎での 1,25(OH)$_2$D 産生低下である．

低 Ca 血症は，副甲状腺の PTH の合成（遺伝子発現）・分泌や副甲状腺細胞増殖（過形成）を促進する．副甲状腺過形成は SHPT の進行とともにびまん性から結節性過形成へと進展する．低 Ca による PTH 遺伝子発現は転写後修飾により制御されることが示されている[1]．細胞外 Ca 濃度による PTH 分泌抑制は副甲状腺細胞表面に発現している Ca 感知受容体（CaR）を介して発揮される．進行した SHPT では副甲状腺の CaR 発現が低下しており，この発現低下が副甲状腺の細胞外 Ca 濃度に対する反応性の減弱や，PTH 分

Control of secondary hyperparathyroidism
Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine
Masahide Mizobuchi
Nozomu Hosaka

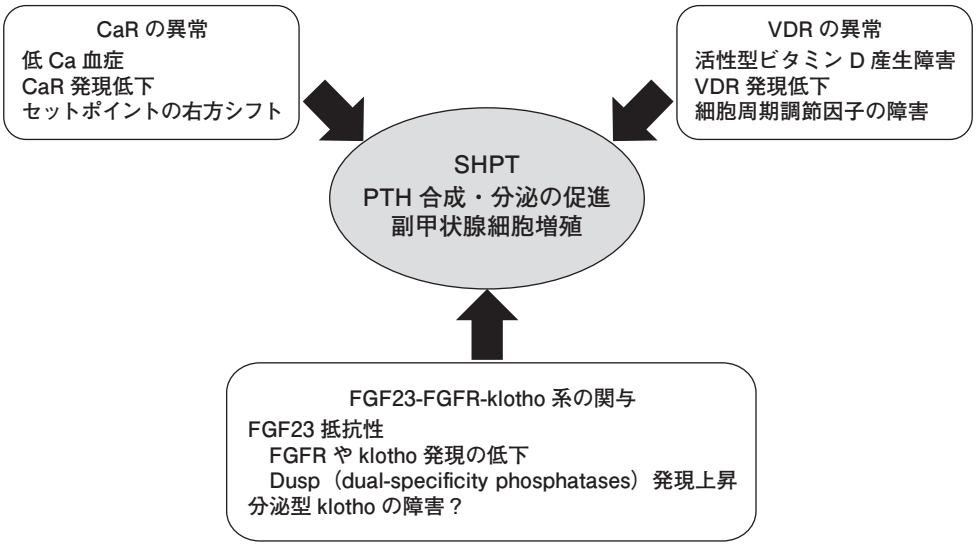

図 1　SHPT の病態メカニズム
CaR，VDR の異常に加えて，FGF 23-FGFR-klotho 系の関与が示唆されている．

泌能の促進に深く関与している．また CaR の発現低下は副甲状腺細胞増殖に追随するため，細胞増殖に関連する因子と CaR 発現低下の関連性が示唆されている[2]．

活性型ビタミン D3 のカルシトリオールも PTH 遺伝子の主要な調節因子である[3]．薬理学的高濃度のカルシトリオールはビタミン D 受容体（VDR）と複合体を形成し，PTH 遺伝子のプロモータ領域に存在するビタミン D 応答配列に結合することにより転写レベルで PTH 遺伝子発現を抑制する[4]．また細胞周期調節因子である p21 遺伝子にもビタミン D 応答領域（vitamin D response element; VDRE）が存在しており，活性型ビタミン D による副甲状腺細胞増殖抑制には細胞周期の促進阻害の関与が示されている[5]．CaR と同様に進行した SHPT では副甲状腺 VDR の発現が低下しており，またカルシトリオールの VDR への親和性が低下しているために，カルシトリオールの生理活性が十分に発揮されない[6]．

高 P 血症は血中 Ca 濃度を低下させるばかりでなく，Ca 非依存性に直接 PTH 分泌を刺激することが副甲状腺細胞を用いた実験により示されている[7]が，P の副甲状腺細胞への作用機序の解明には至っていない．また，近年では後述する P 代謝調節因子の FGF 23 の SHPT 病態への関与も注目されている（図 1）．

2　FGF 23-FGFR-klotho 系の副甲状腺への作用

FGF 23 は腎機能低下や腸管への P 負荷による体内への P 貯留傾向に鋭敏に反応し，骨細胞や骨芽細胞から分泌される．FGF 23 は遠位尿細管に発現している FGF 受容体（FGF receptor 1; FGFR 1）と klotho の複合体に結合し，CYP27B1（1α 位水酸化酵素）活性を阻害し，CYP24A1（24 位水酸化酵素）活性を促進することにより 1,25(OH)$_2$D 産生を抑制すると同時に，Na/P 共輸送体（NPT）の NPT-2a および NPT-2c の発現を抑制することにより尿中 P 排泄を促進することで尿中への P 排泄を促進する．その一方で，副甲状腺には FGFR 1 や klotho が発現していることから，副甲状腺は FGF 23 の標的臓器と考えられている．

正常ラットに FGF 23 を投与すると，血中 Ca 濃度は変化せずに，血中 1,25(OH)$_2$D と P 濃度が低下する．FGF 23 は副甲状腺において，mitogen activated protein kinase（MAPK）である extracellular signal-regulated kinase（ERK）のリン酸化を促進し，MAP キナーゼ阻害薬により，FGF 23 による PTH 抑制が阻害されることから，FGF 23 は MAP キナーゼの活性化を介して PTH を抑制していると考えられる[8]．この際 FGF 23 は，PTH 分泌のみならず PTH 合成も抑制する．一方，腎不全ラットでは FGF 23 による MAP キナーゼの活性化や PTH の抑制が減弱する．これは，副甲状腺の FGFR 1 や klotho の発現が低下しており，FGF 23 に対する反応性が低下している（FGF 23 抵抗性）ためと考えられている[9, 10]（図 2）．

SHPT 患者においても，増殖能の高い副甲状腺において FGFR や klotho の発現が低下していることが報

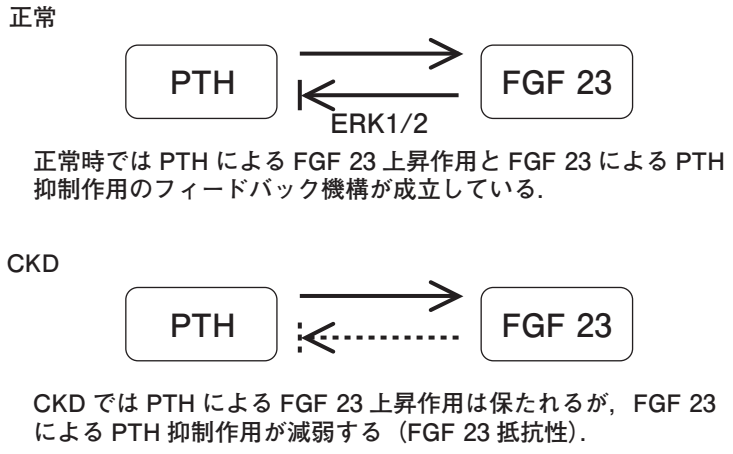

図 2　腎機能正常時と低下時における FGF 23 と PTH の関係

告されている[11,12]．さらに最近では，ERK1/2 を脱リン酸化する Dusp（dual-specificity phophatase）の発現が細胞増殖のさかんな副甲状腺では上昇しており，FGF 23 による ERK1/2 の活性化に拮抗することが，FGF 23 抵抗性に関与していることも報告された[13]．また，抗糸球体基底膜（glomerular basement membrane; GBM）抗体投与により作成した腎障害モデルラットは高 PTH，高 P，高 FGF 23，低 1,25(OH)$_2$D 血症を呈するが，FGF 23 中和抗体の投与により，PTH は抑制される．これは，FGF 23 の阻害により，血中 1,25(OH)$_2$D や Ca 濃度が上昇したためと考えられ，PTH の抑制作用は FGF 23 よりも Ca や 1,25(OH)$_2$D が優位であることを示唆している[14]．

このように FGF 23 が PTH 抑制作用を示す一方で，PTH 分泌促進を示唆する報告も存在する．FGF 23 トランスジェニックマウスは PTH を上昇させ，FGF 23 ノックアウトマウスは PTH 低値を示す[15,16]．FGF 23 ノックアウトマウスにヒト FGF 23 遺伝子を導入すると正 Ca およびビタミン D 血症，低 P 血症を示すが，PTH が上昇することから FGF 23 が PTH 分泌を直接刺激する可能性も示されている[17]．

PTH の FGF 23 への影響も検討されている．腎不全の進行とともにラットの血中 FGF 23 濃度は上昇するが，副甲状腺を摘出したラットでは腎不全が進行しても FGF 23 は上昇しない．また腎不全ラットの副甲状腺を摘出すると FGF 23 が低下することなどから，PTH により FGF 23 は上昇すると考えられる[18]．さらにラット骨芽細胞において PTH は FGF 23mRNA 発現を亢進させ，そのメカニズムには Protain Kinase A や wnt シグナルが関与しており，PTH の FGF 23 上昇作用は直接的であることが示唆される[18]．

FGF 23 の生理作用発揮のためには，klotho と FGFR の共受容体への結合が必要と考えられている．一方で，FGF 23 非依存性の klotho による PTH 分泌制御作用も示されている．klotho は膜貫通部位近傍で切断され，N 末端部位が分泌される（分泌型 klotho）．副甲状腺細胞における細胞外 Ca 濃度の低下による PTH 分泌にさいして，klotho の分泌とともに細胞膜へ Na^+/K^+-ATPase がリクルートされる．反対に高 Ca では細胞膜の Na^+/K^+-ATPase 発現は抑制される[19]．一方で，正常ラットをエチレングリコールビス四酢酸（ethylene glycol tetraacetic acid; EGTA）投与により低 Ca 血症を引き起こさせたさいに，Na^+/K^+-ATPase 阻害剤のウアバインを投与しても，PTH 分泌が阻害されないことから，急性の低 Ca 刺激に対する PTH 分泌刺激は Na^+/K^+-ATPase 非依存性であることも示されている[20]．この分泌型 klotho の Na^+/K^+-ATPase を介した PTH 分泌制御作用の SHPT での役割は今後の重要な検討課題である．

さらに近年，5/6 部分腎摘ラットを高 P 食で飼育した CKD-MBD モデルラットに FGF 23 中和抗体を投与すると，PTH は低下するが高 Ca，高 P 血症をきたし，大動脈石灰化により死亡率を上昇させるという，FGF 23 の生理機能について示唆に富む報告がなされた[21]．

3　SHPT の評価と管理

2012 年に日本透析医学会より発表された CKD-MBD の診療ガイドライン[22]における副甲状腺機能管理の指針では，intact PTH は 60～240 pg/ml（whole PTH では 35～150 pg/ml）に管理する，ただし血清 P，Ca 濃

度の管理はPTHの管理に優先することが望ましい，と示されている．これは，管理目標値が従来同様に生命予後の観点から設定されており，管理の重要度はP，Ca，PTHの順であることが理由となっている．PTHは通常3カ月に1回測定することとし，管理目標値から逸脱した場合，治療の変更時や静注活性型ビタミンD製剤，シナカルセト，インターベンションを施行中は，安定するまで月1回の測定が推奨されている．

副甲状腺機能の管理を目的とした内科的治療手段には，①透析処方や食事療法によるP/Ca代謝管理，②P吸着薬，③活性型ビタミンD製剤，④シナカルセトがある．血清PおよびCa濃度の管理目標値は，血清P：3.5～6.0 mg/dl，血清補正Ca：8.4～10.0 mg/dlである．血清P値が高い場合は十分な透析量の確保とP制限の食事指導が基本となる．P摂取量は蛋白摂取量と強い相関を示すため，過度のP制限は栄養状態の低下をきたし，生命予後を悪化させる．透析でのリン除去量は1回あたり約1,000 mgであり，P摂取を通常の半分（500～750 mg/日）に制限してもP負荷傾向となることから，適切なカロリー，栄養を摂取するためには，P吸着薬が必要となる場合が多く，必要に応じP吸着薬を投与する．

「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2006年の時点での使用可能なP吸着薬は，Ca含有P吸着薬の炭酸カルシウムもしくはCa非含有P吸着薬である塩酸セベラマーのみであったが，今回発表されたガイドラインには炭酸ランタンの使用も加えられた．さらに，2012年6月より新たなP吸着薬のリン酸結合性ポリマー（ビキサロマー）が登場した．血清Ca値は，ビタミンD不足のためCKDのステージの進行とともに低下傾向を示すが，活性型ビタミンDやCa含有P吸着薬の過量投与による医原性高Ca血症に注意する．また透析液Ca濃度の調節も今回のガイドラインには明記されている．

現在，本邦で用いられている血液透析液Ca濃度は3 mEq/L，2.75 mEq/L，2.5 mEq/Lの3種類であるが，どの透析液Ca濃度が透析患者のCaバランスや骨病変，骨折，異所性石灰化，生命予後などのアウトカムに対して有用であるかの明確化には至っていない．血清Ca濃度を管理目標値内に維持できるCa濃度の透析液を選択するのが現状である．

活性型ビタミンDは腸管に作用し，P，Caの吸収を促進するとともに，副甲状腺に作用しPTHの合成・分泌を抑制する．そのため活性型ビタミンDは低Ca血症やSHPTの治療に用いられる．現在，本邦で使用可能な活性型ビタミンD製剤は，活性型ビタミンD3であるカルシトリオール，カルシトリオールのプロドラッグであるアルファカルシドール，活性型ビタミンD3アナログのマキサカルシトールおよびファレカルシトリオールがある．活性型ビタミンD製剤には副甲状腺機能抑制以外にもレニン-アンギオテンシン系抑制効果や抗炎症作用など多様な生物学的作用（多面的作用）を有し，透析患者の生命予後改善との関連性も報告されている[23]．そのため，副甲状腺機能抑制の必要がない症例に対しても積極的な適応があるとする意見があるが，現行のガイドラインではP，Ca対策が最重要視されており，活性型ビタミンD製剤の使用時にPやCa濃度が管理目標値を超えた場合には，減量もしくは中止するのが望ましい．

シナカルセトは，副甲状腺Ca受容体にアロステリックに作用し，PTH分泌を速やかに低下させるPTH低下薬として2008年より本邦でも臨床応用されているが，その大きな特徴のひとつにPTHだけでなく，血清Ca，P濃度を同時に低下させる作用があげられる[24]．我が国で行われた前向きコホート研究（MBD-5D研究）の中間報告でも，シナカルセトはPTHの抑制のみならず，Ca，P両者の管理の向上に関連したことが示された[25]．このため，高Ca血症や高P血症を併発した副甲状腺機能亢進症患者にはよい適応となり，血管壁を含む異所性石灰化病変に対してミネラル代謝改善を介した抑制効果が期待されている．

静注用ビタミンD製剤単独とシナカルセト併用を比較したランダム化比較試験のADVANCE試験では，ビタミンD製剤単独治療と比較して，シナカルセトと低用量ビタミンD製剤の併用群で，心臓弁や冠動脈の石灰化の進行が抑制される傾向がみられた[26]．約20,000人の静注用活性型ビタミンD製剤治療を受けている透析患者を対象とした米国の観察研究では，シナカルセトの併用が総死亡や心血管系疾患による死亡の減少と有意に関連した[27]．欧米22カ国，約3,800名の透析患者を対象とした，二重盲検プラセボ対象のランダム化試験であるEVOLVE試験では，試験期間4年間でのシナカルセトの総死亡や非致死性の心血管

表 1　CKD-MBD 治療薬の概要

薬剤		商品名	1 日最大投与量
経口薬	P 吸着薬		
	炭酸 Ca	沈降炭酸カルシウム，カルタンなど	3 g
	塩酸セベラマー	レナジェル，フォスブロック	9 g
	炭酸ランタン	ホスレノール	2,250 mg
	ビキサロマー	キックリン	7,500 mg
	活性型ビタミン D		
	アルファカルシドール	アルファロール，ワンアルファ	1.0 μg
	カルシトリオール	ロカルトロール	0.75 μg
	ファレカルシトリオール	ホーネル，フルスタン	0.3 μg
	Ca 受容体作動薬	レグパラ	100 mg （増量は 25 mg ずつ）
静注活性型ビタミン D	カルシトリオール	ロカルトロール注	初期：1 回 1 μg 維持：1 回 1.5 μg まで
	マキサカルシトール	オキサロール	初期：1 回 5 μg（i-PTH＜500 pg/ml） 1 回 10 μg（i-PTH＞500 pg/ml） 維持：1 回 20 μg まで

ロカルトロール注：i-PTH≦150pg/ml で休薬もしくは減量．オキサロール：i-PTH≦150pg/ml で中止．

イベントへの影響について検討されており，ITT（intention to treat）解析ではプラセボとの間に生命予後の差はみられなかったが，サブ解析ではシナカルセトが有意に生命予後を改善させた[28]．また，透析患者の骨折は日常生活を大きく制限するが，シナカルセトは骨密度の減少速度を抑制することや，骨密度を上昇させることなどに加え，骨折のリスク低下と関連することも示されている[29]．

SHPT 関連病態（CKD-MBD）の内科的治療に用いられる各種薬剤の投与量や投与法について表 1 に示す．

内科的治療に抵抗する高度の SHPT には副甲状腺インターベンションが適応となる．高度の二次性副甲状腺機能亢進症とは，一般に intact PTH 500 pg/ml（あるいは whole PTH 300 pg/ml）を超えるような場合とされるが，これ以下でも高 P あるいは高 Ca 血症が是正困難な場合，骨関節痛や筋力低下，瘙痒感などの自覚症状，骨回転の亢進（ALP 上昇など），X 線画像検査での骨変化（頭蓋骨の salt and pepper 像，椎体の ragger jersey 像，中手骨の骨膜下吸収像など），進行性の異所性石灰化（血管，心臓弁，腫瘤状石灰化）を認める場合も副甲状腺インターベンションの適応を検討する．副甲状腺インターベンションには，副甲状腺摘除術（parathyroidecromy; PTx），超音波ガイド下経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection therapy; PEIT），経皮的活性型ビタミン D 注入療法（percutaneous vitamin D injection therapy; PDIT）がある．

超音波による副甲状腺重量および副甲状腺サイズの測定は，内科的治療の限界の把握と副甲状腺インターベンションを行うかの治療法選択を決定するうえで重要である．副甲状腺過形成と副甲状腺の重量には関連があり，500 mg 以上の副甲状腺は病理学的には結節性過形成である可能性が高い．術前に，頸部の超音波検査や ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィ，CT，MRI を実施し，縦隔や胸腺内に存在する異所性副甲状腺を検索する．心機能低下などのため，全身麻酔下の手術が困難な症例で，腫大腺が 1 腺のみの場合には，PEIT が選択されることもある．PEIT 後には，残存腺に対して静注活性型ビタミン D 製剤を中心とする内科的治療を行うことが重要となる．PEIT は腫大腺が 2 腺以上ある症例では長期的管理は困難とされている[30]．また，最も確実に根治を期待できる副甲状腺インターベンションは PTx である．PTx により臨床症状の改善や骨量の増加，骨折率の低下，生命予後の改善などが期待されるが，我が国では熟練した術者が不足しているのが現状であり，術者の養成が急務となっている．

おわりに

近年，SHPT はその病態研究，治療薬の応用，診療等の面において，大きな変遷を遂げた．これは SHPT が，透析患者の日常生活のみならず，生命予後を悪化させる病態であるとの根拠が数多く立証され，認識が

広まったことに起因する．今後はさらなる病態解明や新規治療薬の開発とともに，現行の診療が適切であるかの検証を積み重ね，SHPT 患者のさらなる予後改善が達成されることが望まれる．

文　献

1） Moallem E, Kilav R, Silver J, et al. : RNA-Prot in binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. J Biol Chem, 273; 5253–5259, 1998.

2） Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, et al. : Parathyroid hyperplasia in uremic rats, precedes down-regulation of the calcium receptor. Kidney Int, 60; 1737–1744, 2001.

3） Silver J, Naveh-Many T, Mayer, et al. : Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. J Clin Invest, 78; 1296–1301, 1986.

4） Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, et al. : Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. Proc Natl Acad Sci USA, 89; 8097–8101, 1992.

5） Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, et al. : Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. Kidney Int, 62: 1196–1207, 2002.

6） Korkor AB : Reduced binding of [3H]1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. N Engl J Med, 316; 1573–1577, 1987.

7） Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. : Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J Clin Invest, 97; 2534–2540, 1996.

8） Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. : The parathyroid is a target organ for FGF 23 in rats. J Clin Invest, 117; 4003–4008, 2007.

9） Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al. : FGF 23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. J Am Soc Nephrol, 21; 1125–1135, 2010.

10） Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, et al. : Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. Kidney Int, 77; 211–218, 2010.

11） Kumata C, Mizobuchi M, Ogata H, et al. : Involvement of alpha-klotho and fibroblast growth factor receptor in the development of secondary hyperparathyroidism. Am J Nephrol, 31; 230–238, 2010.

12） Komaba H, Goto S, Fujii H, et al. : Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. Kidney Int, 77; 232–238, 2010.

13） Roman-Garcia P, Carrillo-Lopez N, Naves-Diaz M, et al. : Dual-specificity phosphatases are implicated in severe hyperplasia and lack of response to FGF 23 of uremic parathyroid glands from rats. Endocrinology, 153; 1627–1637, 2012.

14） Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al. : Direct evidence for a causative role of FGF 23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. Kidney Int, 78; 975–980, 2010.

15） Bai X, Miao D, Li J, et al. : Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23（R176Q）delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. Endocrinology, 145; 5269–5279, 2004.

16） Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. : Targeted ablation of FGF 23 demonstrates an essential physiological role of FGF 23 in phosphate and vitamin D metabolism. J Clin Invest, 113; 561–568, 2004.

17） DeLuca S, Sitara D, Kang K, et al. : Amelioration of the premature ageing-like features of FGF-23 knockout mice by genetically restoring the systemic actions of FGF-23. J Pathol, 216; 345–355, 2008.

18） Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al. : PTH increases FGF 23 gene expression and mediates the high-FGF 23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. Am J Physiol Renal Physiol, 299; F882–889, 2010.

19） Drueke TB : Klotho, FGF 23, and FGF receptors in chronic kidney disease : a yin-yang situation? Kidney Int, 78; 1057–1060, 2010.

20） Martuseviciene G, Hofman-Bang J, Clausen T, et al. : The secretory response of parathyroid hormone to acute hypocalcemia in vivo is independent of parathyroid glandular sodium/potassium-ATPase activity. Kidney Int, 79; 742–748, 2011.

21） Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, et al. : FGF 23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. J Clin Invest, 122; 2543–2553, 2012.

22） Grethen E, Hill KM, Jones R, et al. : Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. J Clin Endocrinol Metab, 97; 1655–1662, 2012.

23） Valdivielso JM, Cannata-Andia J, Coll B, et al. : A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol, 297; F1502–1509, 2009.

24） Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al. : Cinacalcet（KRN 1493）effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrol Dial Transplant, 23; 328–335, 2008.

25） Akizawa T, Kido R, Fukagawa M, et al. : Decreases in PTH in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperpara-

thyroidism : associations with changing practice patterns. Clin J Am Soc Nephrol, 6; 2280–2288, 2011.

26） Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. : The ADVANCE study : a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant, 26; 1327–1339, 2011.

27） 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.

28） Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. : Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med, 367; 2482–2494, 2012.

29） Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. : Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int, 68; 1793–1800, 2005.

30） Koiwa F, Kakuta T, Tanaka R, et al. : Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy（PEIT）is related to the number of parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant, 22; 522–528, 2007.