

特集：腎臓と骨代謝

# 腎と異所性石灰化

篠原加代 庄司哲雄 西沢良記

## はじめに

異所性石灰化とは、正常骨以外の軟部組織へのカルシウムの非生理的な沈着で、沈着部位によりさまざまな臓器障害をもたらす。慢性腎不全、特に長期透析患者に高頻度に認められる合併症であるが<sup>1)</sup>、最近では早期の腎機能障害の時期から合併することが知られている。本稿では腎障害患者における異所性石灰化について概説する。

## 異所性石灰化の分類

### 1. 血管壁の石灰化

血管石灰化病変として、①粥状硬化症性内膜石灰化、②メンケベルグ型中膜石灰化、<sup>2)</sup>があげられる。部位については、前者は大動脈、頸動脈、後者は足、手など末梢の中動脈、細動脈に見られる。冠動脈では両者が混在して認められる。また特殊病態として、皮下細動脈の石灰化(calciophylaxis)があり、四肢末端や体幹、大腿近位部などの皮膚難治性潰瘍の原因となり、感染、敗血症を起こす予後不良の合併症であることが知られている<sup>3)</sup>。

### 2. 内臓の石灰化

心臓、肺、腎臓、肝などに石灰化を生じる。心臓では弁膜、心筋、刺激伝導系に石灰化をきたす。弁膜では大動脈弁、僧帽弁輪の石灰化をきたしやすく、弁狭窄症や弁閉鎖不全を合併する例が多い。心筋、刺激伝導系の石灰化は心筋収縮力低下や拡張障害、不整脈の原因となる。肺胞壁や間質での石灰化はガス交換の際に拡散障害をきたし、低酸素血症を起こす原因となる。

### 3. 軟部組織の石灰化

軟部組織では、関節周囲、皮膚、眼球結膜に石灰化が認

められることが多い。関節周囲のものは腫瘤を形成することがある。関節周囲に生じる石灰化は、血管石灰化と同様のハイドロキシアパタイトで構成されることが知られており、石灰化をきたす線維が豊富に存在することに加え、関節周囲炎などの局所的な炎症に伴い石灰化が促進されると考えられている。

## 診断・評価法

### 1. X線

血管や関節、軟部組織の石灰化の検出に有用である。大動脈、大腿動脈の石灰化は胸部、腹部、骨盤部や腰椎側面の単純X線撮影にて評価する。主に粥状硬化性石灰化の検出に適している。四肢末梢動脈におけるメンケベルグ型中膜石灰化の検出は、通常のX線撮影でも捉えることができるが、軽度のものには軟線撮影が適している。

### 2. CT

血管石灰化の検出、定量化に有用であり、肝臓や腎臓など実質臓器の微細石灰化の検出も可能である。

①腹部単純CT：総腸骨動脈分岐部から上方に1 cm 間隔の10スライスを用い、大動脈石灰沈着の拡がりまたは面積を、それぞれ大動脈石灰化指数(aortic calcification index: ACI)、大動脈石灰化面積指数(aortic calcification area index: ACAI)で表して評価することが可能である。

②Electron beam computed tomography(EBCT)：時間分解能に優れ、心臓、大血管に特化した検査法である。主にAgatston法を用いて算出した冠動脈石灰化指数(coronary artery calcification score: CAC score)が用いられる。

③Multi-detector CT(MDCT)、マルチスライスCT：検出器の多列化が進み、空間分解能が改善して心臓の拍動や呼吸によるブレを軽減できるようになり、信頼度はEBCTに匹敵するといわれている。冠動脈、大動脈の石灰化の評価だけでなく、プラークのCT値を調べることに

よりプラークの性状診断も行うことができる可能性がある。EBCT, マルチスライス CT 共通の欠点として, 石灰化の強い部位での狭窄度の判定が困難であり, 心臓カテーテルによる評価を必要とすることがあげられる。

### 3. 超音波検査

ベッドサイドで簡便に行うことができる。心臓超音波では心臓の石灰化を検出し, 同時に心機能, 弁不全の評価が行える。腹部超音波では肝臓, 腎臓など実質性臓器や, 腹部大動脈の石灰化の検出が可能である。体表血管超音波では頸動脈, 大腿動脈での石灰化病変, プラークの範囲, 性状を非侵襲的かつ簡便に評価でき, 狭窄度の検出も可能である。血管内超音波検査(IVUS)は冠動脈カテーテル検査施行時に行う侵襲的検査法である。冠動脈造影検査では評価できないプラーク, 冠動脈石灰化の性状, 範囲を診断することが可能であり, 経皮的冠動脈インターベンションにおけるデバイスを決定するうえで有用な検査である。

### 4. シンチグラフィ

$^{99m}\text{Tc}$  を用いた骨シンチグラムが心臓や腎臓, 肺など臓器の石灰化の診断に有用である。特に早期の肺石灰化病変の検出は胸部単純 X 線では描出されることが多く, 骨シンチグラムにより検出可能となる。

## 異所性石灰化に関連する因子

K/DOQI ガイドライン<sup>3)</sup> は末期腎不全における血管石灰化の危険因子として, 年齢, 透析期間, 糖尿病, 重度の高血圧, 高 P 血症, Ca・P 積の上昇, Ca 含有 P 吸着薬の服用をあげている。さらに慢性炎症, 骨関連蛋白, 脂質代謝異常の関与も指摘されている。また, 最近の報告によると, 透析前の保存期腎不全の段階では石灰化に関連する因子が維持透析患者と異なる可能性がある。

① **Ca・P 代謝異常**: 腎不全患者では, 尿中 P 排泄能が低下しており高 P 血症を呈する。高 P 血症は二次性副甲状腺機能亢進症を引き起こして骨塩量を減少させ, Ca・P 積の上昇をきたしやすくする。Jono らは, 細胞外 P 濃度の上昇(約 6 mg/dL)により, ヒト平滑筋細胞間に Ca 沈着が認められることを示している<sup>4)</sup>。Cozzolino ら<sup>5)</sup> は Ca・P 積値が 55 mg/dL 以上, 特に 70 mg/dL 以上で血管の石灰化が促進されることを示し, Milliner ら<sup>6)</sup> は剖検例の解析で, 2カ所以上の臓器に石灰化の認められた群では平均 Ca・P 積は 74.3 mg/dL で, 認めなかった群の平均 60.9 mg/dL より高値であったことを示している。活性型ビタミン D 製剤やカルシウム含有 P 吸着薬の過剰投与によっ

ても Ca・P 積値の上昇をきたし, 異所性石灰化を促進する可能性がある。

一方, 透析導入前の糖尿病性腎症患者では, 冠動脈石灰化と血清 Ca, P, PTH, 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度との関連は有意ではなく, 高血圧との関連が有意であり, 保存期腎不全における血管石灰化の促進には Ca・P 代謝異常より古典的動脈硬化危険因子がより強く関与している可能性を示唆する報告がある<sup>7)</sup>。一般住民では, 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度と冠動脈石灰化が逆相関するというデータもある。

② **糖尿病**: 維持透析患者においては, 糖尿病性腎症を基礎疾患とする群では, その他の疾患群に比べて末梢動脈<sup>8)</sup> および大動脈<sup>9)</sup> での血管石灰化が高度であり, 末梢動脈石灰化と HbA<sub>1c</sub> が関連するとしている。保存期腎不全患者については, CKD stage 3 以上の進行した腎障害患者において, 糖尿病合併群では冠動脈石灰化のリスクが 9 倍高いと報告されている<sup>10)</sup>。

③ **透析期間**: これまで多くの研究にて<sup>11,12)</sup>, 維持透析患者において血管石灰化の程度は透析歴に相関し, 保存期腎不全の時期より高度であることが示されているが<sup>11)</sup>, 最近では, 透析を受けていない保存期腎不全患者においても冠動脈石灰化<sup>12)</sup>, 下肢動脈石灰化<sup>13)</sup> が進行していることが示されている。特に糖尿病性腎症患者において中等度腎障害(CKD stage 3)以降の段階で冠動脈石灰化が進行すること<sup>10)</sup>, 腎機能低下度に正相関する<sup>14)</sup> ことが示されている。

④ **骨関連蛋白**: 血管石灰化病変部位より Osteopontin(OPN), Osteocalcin(OC), Osteoprotegerin(OPG), Matrix Gla protein(MGP)など, 骨芽細胞および軟骨細胞で産生される種々の骨関連蛋白の存在が証明されている。OPG, OPN は石灰化抑制に関与することが示される一方, 逆に透析患者において血清 OPN 濃度と大動脈石灰化の程度が正に関連<sup>15)</sup>, 冠動脈疾患患者において冠動脈狭窄の重症度が血清 OPG 濃度と正に関連<sup>16)</sup> することが示されており, 血管石灰化における骨関連蛋白の役割については未解明な部分が多く, 今後の研究課題と考えられる。

⑤ **炎症**: 血管石灰化にはマクロファージや T リンパ球が放出するサイトカインが血管平滑筋細胞の石灰化を誘導することが *in vitro* で示されている<sup>17)</sup>。透析患者においては, 炎症マーカーである CRP と粥状硬化性石灰化, 中膜石灰化がいずれも正の関連を示すことが報告されている<sup>18)</sup>。

⑥ **脂質代謝異常**: 粥状硬化症進展の主要危険因子であり, 腎機能正常群での検討で冠動脈, 大動脈石灰化と関連することが示されている。血液透析患者においては, 冠動

表 腎不全患者における石灰化と予後との関連

	対 象	石灰化の評価法	結 果
Blacher J, et al. Hypertension 38 : 938-942, 2001 <sup>23)</sup>	血液透析患者 110 例 平均観察期間 53 カ月	下腿(X線軟線撮影) 腹部大動脈, 大腿動脈 (X線単純撮影) 頸動脈(超音波検査) 石灰化部位の合計をスコア化 Calcification score(0-4)	Calcification score は全死亡, 心血管系死亡の有意な予後予測因子であった。(年齢, 喫煙, 血圧, 血清アルブミン, フィブリノーゲン, CRP, 大動脈PWV, 頸動脈IMT, 頸動脈弾性度にて調整)
London GM, et al. Nephrol Dial Transplant 18 : 1731-1740, 2003 <sup>24)</sup>	血液透析患者 202 例	中膜石灰化(AMC) 内膜石灰化(AIC) 骨盤部X線軟線撮影の石灰化の形状から判定	AMC, AIM ありはいずれも互いに独立して全死亡, 心血管系死亡に対して有意な予後関連を示し, AMC がより強い関連を示した。 AMC のハザード比 15.7(全死亡), 45.7(心血管死亡), AIC のハザード比 4.85(全死亡), 7.5(心血管死亡)
Adragao T, et al. Nephrol Dial Transplant 19 : 1480-1488, 2004 <sup>25)</sup>	血液透析患者 123 例 平均観察期間 37 カ月	骨盤部, 手掌X線軟線撮影をそれぞれ4分割し, 石灰化のある部位の数の合計をスコア化して評価 vascular calcification score (VAS) : 0-8	VAS $\geq$ 3 は心血管系イベント(HR=2.3), 心血管系死亡(HR=3.9), 心血管系疾患による入院(HR=2.8)に対する予後予測因子であった。全死亡に対しては有意に関連しなかった。 (糖尿病, 性別, 年齢, 透析歴, 血圧, 血中Ca, P, intact-PTH, アルブミン値にて調整)
Matsuoka M, et al. Clin Exp Nephrol 8 : 54-58, 2004 <sup>26)</sup>	血液透析患者 104 例 平均観察期間 43.8 カ月	EBCTによる冠動脈石灰化 CAC score にて評価	5年間の累積死亡率はCAC高値群(200以上)で84.2%, 低値群で67.9%。 CAC値は全死亡に対する予後予測因子であった。(年齢, 性別, 糖尿病, 透析歴, 血圧, 血清アルブミン, 脂質代謝異常で調整)
Okuno S, et al. Am J Kidney Dis 49 : 417-425, 2007 <sup>27)</sup>	血液透析患者 515 例 平均観察期間 51.7 カ月	腹部大動脈 (X線単純撮影)	腹部大動脈石灰化は全死亡, 心血管系死亡の有意な予後予測因子であった。(年齢, 透析期間, 糖尿病, 血清アルブミン, CRP で調整)

脈石灰化に HDL コレステロール低値, トリグリセリド高値が関連することが示されており<sup>19)</sup>, コレスチミドとアトルバスタチンの投与前後で, 大動脈石灰化の改善度が LDL コレステロールの低下度と相関したことが報告されている<sup>20)</sup>。

⑦ **アルミニウム中毒**: アルミニウム蓄積は低回転骨, 骨軟化症の原因となるが, 骨へのリン酸カルシウムの沈着を阻害し, 血液中の Ca と P の骨への取り込みが低下するために軟部組織に沈着させると考えられている。実際, 二次性副甲状腺機能亢進症の術後に異所性石灰化が急速に進行した患者において, 骨生検および deferoxamine 試験にてアルミニウム過剰蓄積が証明されたという報告がある<sup>21)</sup>。

石灰化が従来の動脈硬化危険因子に独立して, 全死亡, 心血管系死亡, 心血管系疾患発症の予後に関連することが示されている(表<sup>23-27)</sup>)。動脈硬化の指標であり心血管系死亡の予後予測因子として知られている動脈壁硬化度(PWV)や動脈壁肥厚度(IMT)に対しても, 独立して予後に関連していることが示されており<sup>23)</sup>, 血管石灰化はこれらと異なる機序で透析患者の予後に関連している可能性が示唆される。

弁膜石灰化についても, 維持透析患者において死亡リスクに関連することが示されており<sup>28,29)</sup>, 最近では早期の腎障害患者においても, 僧帽弁石灰化を認める群で全死亡のリスクが高いことが報告されている<sup>30)</sup>。

## 石灰化と予後との関連

血管石灰化は, 一般集団において心血管系疾患発症, 死亡リスクに関連すると報告されている<sup>22)</sup>。最近では, 透析患者において粥状硬化性石灰化, 中膜石灰化の両方の血管

## 予防と治療

### 1. Ca・P代謝の管理

K/DOQI ガイドラインでは血清 P 値 3.5~5.5 mg/dL, 血清 Ca 値 8.4~9.5 mg/dL, Ca・P 積値 55 mg/dL 以下を

目標に管理するよう推奨されている。2006年に出された日本透析医学会(JSDT)からの「二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」では、補正Ca値8.4~10.0 mg/dL、P値3.5~6.0 mg/dLを目標値として推奨している。

① **血清P値**：食事からのP摂取制限(1日摂取量700 mg以下)、十分な透析によるP除去が基本であるが、透析によるP除去量は限られており、多くの透析患者でP吸着薬が必要となる。P吸着薬として現在Ca製剤が繁多されているが、多量使用やビタミンD製剤併用によってCa吸収量が増加し高Ca血症を呈しやすくなる。Caを含まないP吸着薬として、現在では陰イオン交換樹脂製剤である塩酸セベラマーが使用可能である。高コレステロール血症治療薬であるコレステミドもP吸着作用があることが知られている。その他、炭酸ランタンが臨床試験中である。小腸でのP吸収を選択的に阻害する薬の開発研究も進められている。

② **血清Ca値**：食事中Ca摂取制限、Ca含有製剤内服の制限、適量の活性化ビタミンD製剤使用、低Ca透析液使用にてCa負荷が過剰にならないよう注意する。

③ **血清 intact PTH 値**：150~300 pg/mL(K/DOQI)、あるいは60~180 pg/mL(JSDT)を目標とする。JSDTのガイドラインでは、PTHレベルよりもPおよびCa値の調整を優先している。高P血症の是正、活性型ビタミンD投与を主体にコントロールする。それらの治療でも難治性で副甲状腺の腫大を伴う例に対しては、副甲状腺摘出術、副甲状腺PEITが適応になる。

## 2. その他の代謝異常の管理

前述のように血管石灰化には脂質、糖代謝異常が関与しており、それらの適正な代謝管理を目指す。K/DOQIガイドラインは、透析患者における脂質代謝異常管理目標の一つにnon-HDLコレステロール130 mg/dL未満をあげている<sup>31)</sup>。

## 3. 石灰化病変に対するインターベンション

### 1) 血管石灰化

#### ① 経皮的インターベンション(PCI)

局所麻酔で施行でき、侵襲が少ないのが利点である。しかし石灰化が著明な病変ではカテーテルが通らず、バルーンによる血管内腔拡張、ステント留置が不可能な例が多く、開通しても高率に再狭窄をきたす。全周性石灰化の強い場合はローターブレードを用いて石灰化部分を除去後、ステント留置を行うことによって開存率の向上が期待できる。現在ローターブレードは冠動脈のみの使用に限られている。

#### ② 外科的バイパス術

冠動脈バイパス術は、高度の石灰化や多枝病変を合併しており、PCIの適応がない場合に行われる。PCIに比べて侵襲が大であり、透析患者における成績は不良であったが、最近ではグラフトに内胸動脈を用い、人工心肺を用いないoff-pump血管バイパス術を選択することで術後成績が向上している。

#### ③ 薬物によるインターベンション

ビスフォスフォネート：抗動脈硬化作用および異所性石灰化抑制作用が知られており、透析患者に対してエチドロネート使用により冠動脈石灰化が改善したと報告されている<sup>32)</sup>。Calciophylaxisによる病変に対してパミドロネート静注が有効であったと報告されている<sup>33)</sup>。

塩酸セベラマー：アルミニウムやCaを含まないP吸着薬であり、高カルシウム血症をきたさずに血清Pを低下させることで、Ca・P積のコントロールを容易にする。52週間の投与によって冠動脈および胸部大動脈の石灰化の進行を抑制したと報告されている<sup>34)</sup>。

### 2) 心臓弁石灰化

心臓弁石灰化による弁膜症の進行例に対しては手術が行われるが、適応は非透析例と同様である。しかし弁膜症の進行が急激であることが多く、弁膜症と診断された場合は心エコー検査、場合によっては心カテーテル検査を行い、速やかに進行度を評価して手術適応を検討することが重要と考えられる。

### 3) 関節内石灰化

関節痛などの疼痛に対しては、各種消炎鎮痛薬(経口薬、坐薬、外用薬)が用いられ、ステロイド局所注射も試みられる。腫瘍による運動障害が高度である場合は外科的切開の適応となるが、広範囲な切除は術後に機能障害を起こす可能性があり、慎重に適応を検討する必要がある。

## 今後の展望

腎不全患者における異所性石灰化は非常に多くの要因と関連し、未解明の病態がまだ存在する。高度に進展した石灰化病変に対する治療は困難であり、予後不良である。今後、更なる病態の解明と治療法の開発を進め、より早期腎障害の段階で進展を予防する対策を立てることが重要と考えられる。

## 文献

1. 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* 2000 ; 342 : 1478-1483.
2. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciophylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 588-597.
  3. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : S1-201.
  4. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000 ; 87 : E10-17.
  5. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2511-2516.
  6. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 931-936.
  7. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, Ipp E, Takasu J, Gupta A, Norris K, Adler S. Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 2022-2031.
  8. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Kim M, Shoji T, Nakatani T, Inaba M, Nishizawa Y. Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients--importance of glycaemic control. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 1446-1448.
  9. Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T, Tsujimoto Y, Shioi A, Shoji T, Inaba M, Inoue T, Nishizawa Y. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2472-2478.
  10. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification : the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 507-513.
  11. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 707-714.
  12. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 1024-1030.
  13. Hosokawa K, Kuriyama S, Astumi Y, Kaneda S, Mastuoka K. Incidence of peripheral arteriosclerotic complications of the lower extremities in diabetic patients with chronic renal failure. *Ther Apher Dial* 2005 ; 9 : 161-166.
  14. Qunibi WY, Abouzahr F, Mizani MR, Nolan CR, Arya R, Hunt KJ. Cardiovascular calcification in Hispanic Americans(HA) with chronic kidney disease(CKD) due to type 2 diabetes. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 271-277.
  15. Nitta K, Ishizuka T, Horita S, Hayashi T, Ajiro A, Uchida K, Honda K, Oba T, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, Akiba T, Nihei H. Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron* 2001 ; 89 : 455-458.
  16. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, Nishizawa Y. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002 ; 106 : 1192-1194.
  17. Shioi A, Katagi M, Okuno Y, Mori K, Jono S, Koyama H, Nishizawa Y. Induction of bone-type alkaline phosphatase in human vascular smooth muscle cells : roles of tumor necrosis factor-alpha and oncostatin M derived from macrophages. *Circ Res* 2002 ; 91 : 9-16.
  18. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Jono S, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Massry SG, Nishizawa Y. C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin Nephrol* 2004 ; 24 : 408-412.
  19. Nitta K, Akiba T, Nihei H. Colestimide co-administered with atorvastatin attenuates the progression of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2156.
  20. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, Fukiyama K. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 64-69.
  21. Zins B, Zingraff J, Basile C, Petitclerc T, Urena P, Bardin T, Druke T. Tumoral calcifications in hemodialysis patients : possible role of aluminum intoxication. *Nephron* 1992 ; 60 : 260-267.
  22. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. Calcification of the aortic arch : risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000 ; 283 : 2810-2815.
  23. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001 ; 38 : 938-942.
  24. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease : impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1731-1740.
  25. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, Negrao AP. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1480-1488.
  26. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, Takishita S. Impact of high coronary artery

- calcification score(CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 54-58.
27. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Fujino Y, Kohno K, Maeno Y, Maekawa K, Yamakawa T, Imanishi Y, Inaba M, Nishizawa Y. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 417-425.
  28. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, 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* 2003 ; 14 : 159-168.
  29. Varma R, Aronow WS, McClung JA, Garrick R, Vistainer PF, Weiss MB, Belkin RN. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease, and all-cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 : 742-743.
  30. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, Leip EP, O'Donnell C J, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification : the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 521-527.
  31. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : I-IV, S1-91.
  32. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Watanabe R, Majima K, Aoki T, Nihei H. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 680-688.
  33. Monney P, Nguyen QV, Perroud H, Descombes E. Rapid improvement of calciophylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2130-2132.
  34. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 245-252.