

血液浄化法

重松 隆 根木茂雄 坂口俊文 織田ひかり
大浦真紀

はじめに

末期腎不全患者に対する血液浄化法の領域でも、この1年の間にはいくつかの進歩が認められている。筆者が実感した点をまず以下に列記してみる。

1) Erythropoiesis stimulating agents (ESAs)の臨床応用を考案した腎性貧血治療ガイドライン 2008 が公表された。

2) 二次性副甲状腺機能亢進症治療のガイドライン 2006 の実現に有力なツールとなる塩酸シナカルセト (Calcimetics)の臨床使用が可能となった。さらに生命予後に影響を及ぼす観点から、CKD-MBDの主たる治療ターゲットとなった高リン血症治療の新規薬剤である炭酸ランタンの認可が得られ臨床使用が可能となる。

3) 維持血液透析療法における透析時間の長短による診療報酬差が復活した。

4) 透析液清浄化の指針が日本透析医学会より提案された。

5) HCV ウイルス量が多くインターフェロン療法に抵抗性を有する HCV genotype 1b の C 型慢性肝炎患者に対する二重濾過血漿交換療法によるウイルス除去療法が認可され臨床応用が始まった。

以下に上記の項目を各々詳述する。

ESAs の臨床応用を考案した腎性貧血治療ガイドライン 2008 の公表

腎性貧血の治療はエリスロポエチン作用の不足が主たる原因となっていることは言うまでもない。これまではエポエチン α と β 製剤が臨床応用され、一般的な最高用量

9,000 単位/週が用いられ、著しい貧血改善効果とそれに伴う患者 QOL の向上をもたらしてきた。しかし、エリスロポエチン療法に低反応性の患者群が存在することも事実である。これらの患者に対してより効果的な治療効果が期待できる製剤として、2007 年 7 月 9 日に半減期の延長を実現した遺伝子組み換えダルベポエチンアルファ“ネスプ®注”が発売され、一般的な最高用量 60 μg /週にて従来の最高用量の 1.5 倍以上の治療効果が期待できるとされている^{1,2)}。

こうした背景から、維持透析患者においてはより QOL の改善と心保護作用を中心とした生命予後の改善を指標として、2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」(<http://www.jsdt.or.jp/jsdt/741.html>)が提出された³⁾。このガイドラインは 2004 年の「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」⁴⁾の改訂拡大版と考えてよい。この間に、2000 年に Silverberg らが提唱した新しい概念である心臓・腎・貧血は関連性が高く、一つが悪化すると相互作用で他も悪化するという cardiac-renal-anemia syndrome (CRA 症候群)を支持するデータが多く報告された^{5,6)}。しかし一方では、貧血の改善レベルをどこにもっていくかで、高 Hb 値の生命予後悪化の危険性も指摘され大きな議論となった^{7~10)}。これらの情報を整理し一定の見解をまとめ、慢性血液透析患者のみならず、保存期腎不全患者、血液透析患者、CAPD 患者、小児患者も含め、腎性貧血治療への指針が提出された。特に慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の概念の拡がりも考慮されており、その努力は多として高く評価したい。特徴的なことは、従来は併記で用いられてきた Ht 値を完全に退場させている。今後は国際的に用いられている Hb 値で貧血を評価しようという強い意思表示と思われる。事実、日本透析医学会の統計調査にても Ht 値の調査は消滅している。

2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性

表 1 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」より抜粋—ESA 療法に関して—

HD 患者：	1) ESA 療法の目標 Hb 値 <ul style="list-style-type: none"> ・ 週初め(前透析中 2 日後)HD で Hb 値 10~11 g/dL を推奨 ・ 活動性の高い若年者では、目標 Hb 値 11~12 g/dL 2) ESA の投与開始基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 値 10 g/dL 未満となった時点 ・ 活動性の高い若年者では、Hb 値 11 g/dL 未満となった時点 3) ESA の減量・休薬基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 値 12 g/dL を超える場合 ・ 活動性の高い若年者では、Hb 値 13 g/dL を超える場合
PD 患者 および	1) ESA 療法の目標 Hb 値 <ul style="list-style-type: none"> ・ 11 g/dL 以上を推奨
ND 患者：	1) ESA の投与開始基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 値 13 g/dL を超える場合は減量・休薬を考慮 2) ESA の投与開始基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 値 11 g/dL 未満となった時点 3) 重篤な心・血管系疾患の既往や合併患者や医学的に必要のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮する(推奨※)

ESA : erythropoiesis stimulating agent, ND 患者 : non dialyzed 患者 = 透析前の保存機腎不全患者

表 2 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」より抜粋—鉄剤投与に関して—

- 1) ESA 療法中の CKD 患者の鉄の評価
 - ・ トランスフェリン飽和度(TSAT)と血清フェリチン濃度
 - ・ 鉄補充療法の開始基準は TSAT 20 %以下および血清フェリチン濃度 100 ng/mL 以下
- 2) 鉄の評価は少なくとも 3 カ月に 1 回実施することを推奨
 - ・ ESA の投与開始時や Hb 値低下の場合、検査頻度を増やすことを考慮
- 3) 鉄剤は HD 患者では透析終了時に透析回路よりゆっくり投与
 - ・ 貧血の改善を勘案しながら最大週 1 回 3 カ月間ないしは毎透析に計 13 回を投与
 - ・ 鉄剤の最終投与から 1 週間以上の間隔を空けて鉄の再評価
 - ・ 静注鉄剤投与禁忌あるいは慎重投与の病態があることに注意
- 4) PD 患者および ND 患者では、鉄剤の投与は経口投与を推奨
 - ・ 経口鉄剤投与困難例や機能的鉄欠乏持続例では静注投与に変更

ESA : erythropoiesis stimulating agent, ND 患者 : non dialyzed 患者 = 透析前の保存機腎不全患者

貧血治療のガイドラインの根幹を表 1, 2 に示す。今後の診療の参考になれば幸いである。

CKD-MBD 治療に有力なツールである塩酸シナカルセトと炭酸ランタンの登場

日本透析医学会の関与した他のガイドラインに、2006 年版日本透析医学会「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」(<http://www.jsdt.or.jp/jsdt/16.html>)が提出されている¹¹⁾。このガイドラインも、これまでの骨病変の管理という観点から生命予後を中心に考えて作

成されている。この基礎には腎臓病患者における骨代謝異常の概念が、腎性骨異栄養症(renal osteodystrophy : ROD)という概念から慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder : CKD-MBD)に移行していった医学的な背景がある。その結果、副甲状腺の制御(PTH の管理)が第一義の目標から、血清リン濃度の管理(特に高リン血症の管理)と血清 Ca 濃度(特に高 Ca 血症の管理)が全面に登場している。この結果、維持透析患者においては血清リン濃度 : 3.5~6.0 mg/dL > 血清 Ca 濃度 8.4~10.0 mg/dL の治療目標値の維持管理が優先事項となった。この両者を満足した条件下のみでもかな

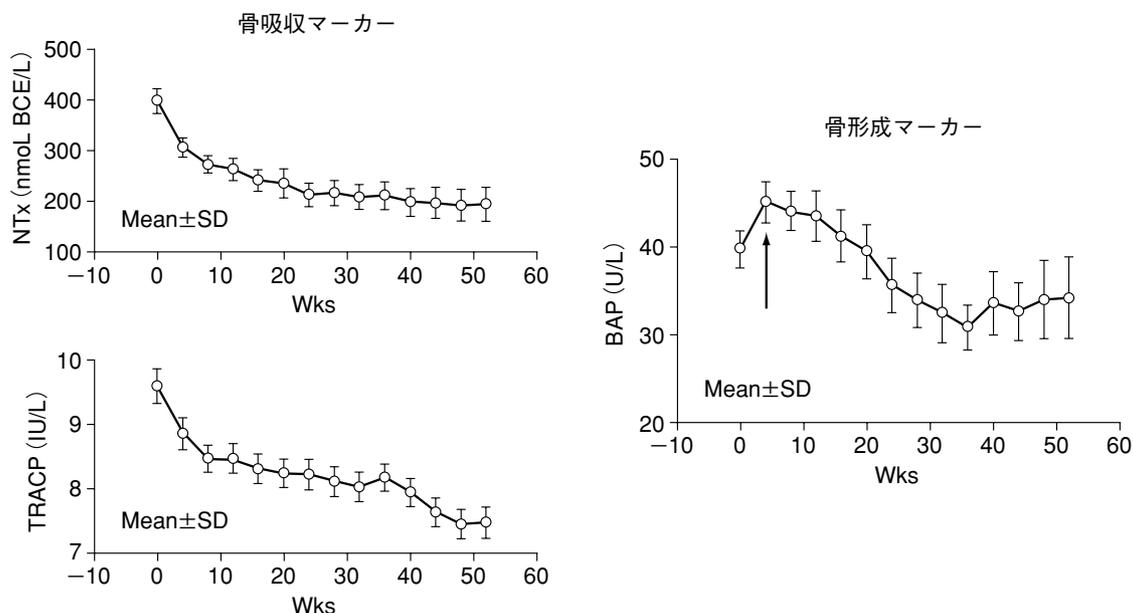


図 1 塩酸シナカルセト投与後の骨代謝パラメータの推移(文献 12 より引用)

りの部分は副甲状腺の制御は可能であり、その後に PTH レベルのコントロールを行うことが指向されている。しかしながら、二次性副甲状腺機能亢進症を呈した症例の多くは高リン血症と高 Ca 血症を呈しており、副甲状腺の制御不全に陥ると、血清リン濃度のみならず血清 Ca 濃度や PTH レベルのコントロールが困難な例も少なからず存在している。

2008 年になり 1 月 25 日に二次性副甲状腺機能亢進症治療薬“レグパラ®錠”(一般名:シナカルセト塩酸塩)がわが国で発売され臨床応用が可能となった。この薬剤は、副甲状腺の Ca 受容体に作用し、Ca でないのに Ca 作用を示すことで副甲状腺機能を抑制する Calcimimetics (Ca 疑似薬)である。この作用は迅速確実であり、速やかに PTH レベルを低下させる¹¹⁾。さらに、PTH が急速に低下することから骨吸収も抑制され、いわゆる副甲状腺摘出術を施行した際にみられる飢えた骨現象(hungry bone syndrome)が惹起されるため、血清リン濃度は低下し、血清 Ca 濃度も低下し、なおかつ PTH レベルも下がるというこれまでにない作用を示している(図 1)¹²⁾。このため、血清 Ca 濃度上昇作用を有する活性型ビタミン D 製剤も併用しやすくなった¹³⁾。この結果、2006 年ガイドラインの管理目標の実現と管理維持が容易になった。しかしながら、第一にコントロールされるべきとされている血清リン濃度の管理は依然として難渋する症例も存在している。食事の厳しいリン制限は患者 QOL を著しく低下させるのみならず、栄養障害の原因ともなりうるために限界がある。また、血液浄化法によるリン

除去量の増大にも限界がある。このため、現在では高リン血症対策としてはリン吸着薬は必須である。これまで炭酸 Ca と塩酸セベラマーが使用されてきたが、前者は活性型ビタミン D との併用で高 Ca 血症の危険性が増大し、後者は便秘や腹部膨満などの消化器症状からコンプライアンスの点で問題がないわけではなかった。

2008 年 10 月 16 日に新規の高リン血症治療薬の炭酸ランタン水和物“ホスレノールチュアブル®錠”が製造承認を取得した。適応は「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」で、2009 年の早い時期には発売される。この薬剤の開始用量は「成人 1 日 750 mg を 1 日 3 回食直後に分割投与」で、最高用量は 1 日 2,250 mg までとされている。この炭酸ランタンは、リン吸能力は炭酸 Ca 剤の約 2 倍、塩酸セベラマーの約 3 倍とされている(図 2)¹⁴⁾。しかしながら最大の副作用は消化器症状であり、骨や肝臓、中枢神経などへの蓄積の危険がなくなったわけではない。今後、副作用のチェックと他のリン吸着薬との併用や住み分けが模索されると思われる。これらの塩酸シナカルセトや炭酸ランタンの登場により、二次性副甲状腺機能亢進症の治療は新たな局面に入った。今後は図 3 に示した各薬剤の作用方向性を認識しつつ、最適な組み合わせ治療法(レジユメ)が生み出されることを期待したい。

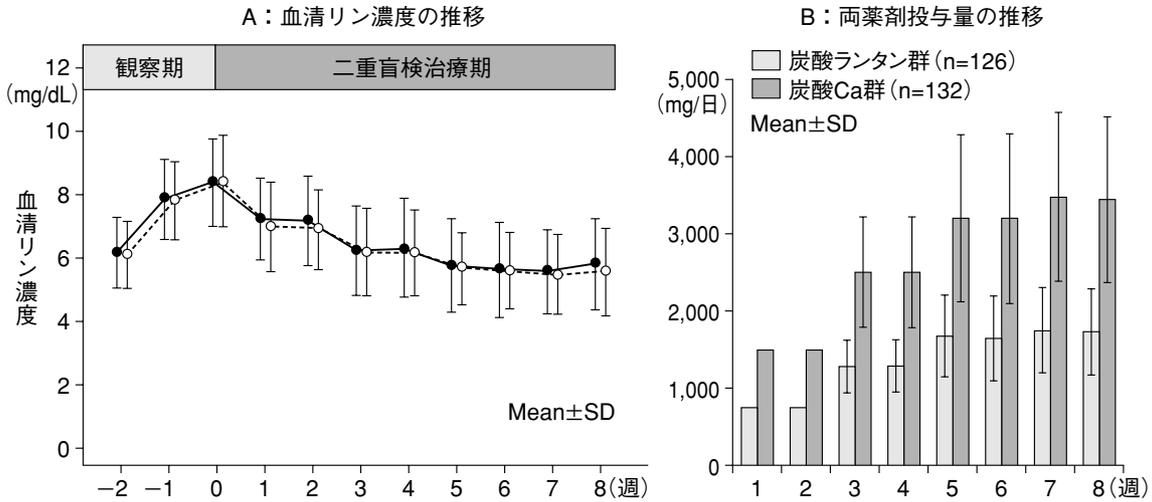


図 2 炭酸ランタンと炭酸 Ca の高リン血症治療の二重盲検比較試験(文献 14 より引用)

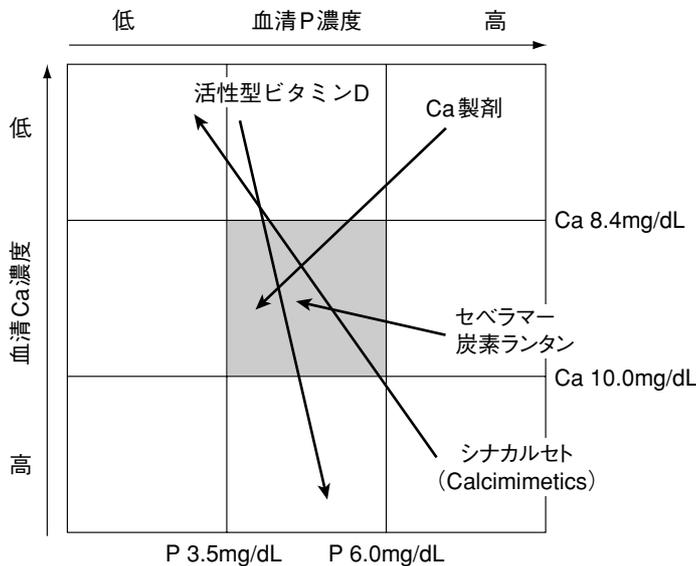


図 3 PTH 管理に達するため各薬剤の作用の方向性の模式図

維持血液透析療法における透析時間の長短による診療報酬差の復活

血液浄化法のうち最も一般的に施行されている治療法は、維持血液透析療法である。この透析医療に変質を与え最もインパクトを与える因子は医学的なことではなく、透析医療全体で全医療費の約 5%弱を費やしているという医療経済の圧力である。平成 14 年度社会保険診療報酬等改定は、医療全体で平均 -2.7% のマイナス改定であり、この際に血液透析(診療報酬では人工透析)に大きなインパクトのある改訂がなされている。すなわち、食事加算(63 点)の

廃止と透析時間の時間区分別の診療報酬差が撤廃され、人工腎臓(1 日につき)に固定した体系になった。このことは、収入を考えれば透析時間が短ければ短いほどよいという方向性であり、医療経済とは別の意味で医学的に誤った方向性の改訂であったとわれわれは考えている。同様の考え方は、日本透析医学会をはじめ全国腎臓病協議会からも多くの批判が出て、国会議員のなかからも衆議院厚生労働委員会にて意見が出されている。平成 20 年度診療報酬改定では全体改定率は -0.82% のマイナス改定であり、透析医療全体も抑制方向へ進んでいくなかで、外来透析の場合の透析の時間区分別の診療報酬差が復活されたことは 2008 年の大きな変化であった。すなわち、透析技術料(保険点数は 1 点 = 10 円)は 2008 年 4 月以降 117 点、外来透析の場合 1 回 4 時間未満 250 点、4 時間以上 5 時間未満 267 点、時間区分なし 5 時間以上 397 点となった。これらは透析量を確保するという医学的に正しい方向性の動きであり、医療経済に流されない関係諸子の思いと努力の成果と考えられる。ただし入院の場合には、一律入院料を含めて 1,590 点、慢性維持透析外来医学管理料(検査料)(月)2,305 点と変更なく、さらに夜間および休日加算(月)300 点も変更はないこともつけ加えておく。

透析液浄化の指針の提案

現在の高度に進歩した血液透析療法では、透析液が体内に還流する内部濾過促進型の血液透析器の使用も日常的となり、しかも、透析液そのものをプライミングと返血に利用する全自動の血液透析監視装置も日常臨床で使用され、

新たな機器の開発も進んでいる状況から、透析液の清浄化は必須と考えられる。また、国際的にも国際標準化機構 (International Organization for Standardization : ISO) により国際基準を適応しようとする動きもある。こうした背景から、(社)日本透析医学会学術委員会の下部組織である同血液浄化療法の機能・効率に関する学術小委員会より、透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008 が発表されている¹⁵⁾。透析液水質基準として、透析用水、標準透析液 (standard dialysis fluid), 超純粋透析液 (ultra-pure dialysis fluid), 透析液由来オンライン調整透析液 (オンライン補充液, online prepared substitution fluid) の 4 段階に分けて示している。透析用水では細菌数 100 CFU/mL 未満でエンドトキシン (ET) 0.050 EU/mL 未満を、標準透析液では細菌数 100 CFU/mL 未満で ET 0.050 EU/mL 未満を、超純粋透析液では細菌 0.1 CFU/mL 未満で ET 0.001 EU/mL 未満 (測定感度未満) を、透析液由来オンライン調整透析液では無菌かつ無発熱物質 (無エンドトキシン) で細菌数 10^{-6} CFU/mL 未満と ET 0.001 EU/mL 未満 (測定感度未満) という生物学的汚染基準の到達点が示された。今後はこの値が各施設の透析液清浄化の基準の一つとなり、超純粋透析液以上を目指す方向性になると思われる。

C 型慢性肝炎患者に対する二重濾過血漿交換療法によるウイルス除去療法

もう一つ透析療法領域ではないが、血液浄化法の領域で 2008 年には一つの動きがあり、C 型慢性肝炎に対する二重濾過血漿交換療法 (double filtration plasmapheresis : DFPP) を用いたウイルス除去療法が 2008 年 4 月より保険診療として認可された。C 型慢性肝炎例の初回インターフェロン治療無効例への再投与では、リバビリン併用療法が治療の基本である。この際に二重濾過血漿交換療法の併用が可能となった。この保険適用の対象となるのは、HCV ウイルス量が多くインターフェロン療法に抵抗性を有する HCV genotype 1b で、かつインターフェロン併用療法を受ける C 型慢性肝炎患者である。これは、体外循環により血液中から HCV を強制的に除去し、さらにインターフェロン療法と併用することによって早期ウイルス陰性化を達成し、持続的ウイルス陰性化率 (sustained virological response : SVR) を高める治療法で、頭文字をとって VRAD (Virus Removal and ErAdication by DFPP) と呼ばれている^{16,17)}。標準的な治療スケジュールは、1 回の治療時間約 2~3 時間で 50 mL の血漿/kg を処理する。例えば、体重 60 kg の

患者では 3,000 mL の血漿を処理することになる。施行に際しては、HCV 量と出血傾向 (血清フィブリノーゲン濃度など) をモニタリングしながら行う必要がある。なお、本来なら DFPP で行われる治療法である VRAD を、中分子から大分子にかけての物質除去性能が優れる膜型血漿分離器 “エバキュア®” を用いた単純血漿交換でも治療効果が期待できるとの報告もなされている。今後、C 型慢性肝炎患者における HCV 消失率の達成度と長期成績により、本治療法 (VRAD) の評価が定まっていくと思われる。

その他の注目点

そのほかにも 2008 年には血液浄化領域ではいくつかの進歩と議論があった。以下に筆者が興味を抱き情報を追いた項目を下記に議論内容を省いて箇条書きで列記する。もちろんこれ以外にも多くの進歩がみられたが、筆者の能力のなさ誌面の限られたスペースから割愛した。今後の読者からの指導を願うところである。

- 1) 新規のリン調節因子で老化にも関与する血中 FGF-23 濃度の上昇や、血清 25-hydroxyvitamin D3 濃度やアルカリホスファターゼ活性が血液透析導入患者の死亡率に関連する^{18~20)}。
- 2) 急性腎障害を呈する重症患者に対し、週 3 回の HD および 20 mL/kg/時の持続的腎代替療法 (CHDF) 以上に血液浄化効率を上昇させても、死亡率の低下、腎機能回復の促進、腎臓以外の臓器不全の発生率の低下はみられない²¹⁾。
- 3) 冠動脈カルシウムスコアは、一般的な冠動脈性心疾患発症の強力な予測因子である²²⁾。
- 4) 活性型ビタミン D 治療は、透析患者を含め慢性腎臓病 (CKD) 患者の生命予後を改善する^{23~25)}。
- 5) 2009 年版日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」(案) が公表された。

以上、2008 年 1 年間の動きについて記載した。少しでも読者の興味を引き、勉学の一助になれば幸いである。

文 献

1. Akizawa T, Koshikawa S, Iwasaki M. Darbepoetin alfa (KRN321) effectively maintains Hb concentrations at extended intervals relative intravenous rHuEPO in Japanese dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2007 ; 11 : 220-226.
2. Hirai T, Sugiyama N, Nakashima A, Takasugi N, Yorioka N. Switching from epoetin alpha to darbepoetin alpha in Japanese hemodialysis patients : dose conversion ratio. *Nephron Clin Pract* 2008 ; 111 : c81-c86.

3. (社)日本透析医学会学術委員会, ガイドライン作成小委員会, 第二次腎性貧血治療ガイドライン作成ワーキンググループ. 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析会誌 2008 ; 41 : 661-716.
4. (社)日本透析医学会学術委員会, ガイドライン作成小委員会, エリスロポエチンワーキンググループ. 慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析会誌 2004 ; 37 : 1737-1763.
5. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome : does it exist ? *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18(Suppl 8) : viii 7-viii 12.
6. Grabe DW. Update on clinical practice recommendations and new therapeutic modalities for treating anemia in patients with chronic kidney disease. *Am J Health Syst Pharm* 2007 ; 64(13 Suppl 8) : S8-14.
7. Singh AK. The controversy surrounding hemoglobin and erythropoiesis-stimulating agents : what should we do now? *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52(6 Suppl) : S5-13.
8. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 584-590.
9. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D ; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085-98.
10. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, CREATE investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2071-2084.
11. (社)日本透析医学会学術委員会, ガイドライン作成小委員会, 二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン作成ワーキンググループ. 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. 日本透析会誌 2006 ; 39 : 1435-1455.
12. Shigematsu T, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, Koshikawa S. Long-term cinacalcet HCl treatment improved bone metabolism in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2008 ; 29 : 230-236.
13. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, Ling X, Goodman WG, Turner S, Charytan C. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone : the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1718-1725.
14. Shigematsu T, Lanthanum Carbonate Group. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol* 2008 ; 70 : 404-410.
15. (社)日本透析医学会学術委員会, 血液浄化療法の機能・効率に関する学術小委員会報告. 透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準 2008. 日本透析会誌 2008 ; 41 : 159-167.
16. Yamashita T, Arai K, Sakai A, Mizukoshi E, Sakai Y, Kagaya T, Nakamoto Y, Honda M, Wada T, Yokoyama H, Kaneko S. Virological effects and safety of combined double filtration plasmapheresis (DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C : A preliminary study. *Hepatol Res* 2006 ; 36 : 167-175.
17. Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S ; The Virus Reduction Therapy Study Group. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatol Res* 2007 ; 37 : 701-710.
18. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 584-592.
19. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, Van Wyck D, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2193-2203.
20. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, Gil C, Cortez J, Ferreira A. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Sept 4. [Epub ahead of print]
21. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 7-20.
22. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1336-1345.
23. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 397-403.
24. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in non-dialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-1619.
25. Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Rodriguez-Puyol D, Cannata-Andia JB. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1070-1078.