

広範囲な脳石灰化を伴った術後性副甲状腺機能低下症にビタミン D 治療が関与した進行性の腎機能障害を併発した高齢者の 1 例

藤原 拓也

Vitamin D-related progressive renal insufficiency in an elderly patient with postsurgical hypoparathyroidism associated with extensive brain calcification

Takuya FUJIWARA

Department of Internal Medicine, Ishibashi Hospital, Miyagi, Japan

要 旨

症例は、広範囲な脳石灰化を伴った術後性副甲状腺機能低下症と進行性の腎機能障害を合併した 76 歳、女性の認知症患者である。

副甲状腺機能低下症のため 8 年間ビタミン D 製剤とカルシウム (Ca) 製剤の併用またはビタミン D 単独で治療されていたが、高カルシウム血症クリーゼ (血清 Ca 15.2 mg/dL) を含む高カルシウム血症が断続的に出現し、腎機能が進行性に低下していた。この患者が認知症の悪化のため療養型病院の当院に転院した。入院時に高カルシウム血症と高窒素血症を認め、アルファカルシドール (1 μ g/日) は中断した。この後、高窒素血症は改善されたが、重度の低カルシウム血症 (3.9 mg/dL) を呈した。現在、アルファカルシドール少量 (0.25 μ g/日) で血清 Ca は正常下限より低値 (約 7.0 mg/dL) に維持されている。低カルシウム血症症状はみられず、かつ腎機能障害の更なる悪化はない。

繰り返された高カルシウム血症の病歴と CT で見られる腎結石から、腎機能障害の進展にはビタミン D 製剤と Ca 製剤、特にビタミン D 治療に起因した持続的な高カルシウム尿症が関与していたと考えられた。

We present a 76-year-old female patient with dementia who has postsurgical hypoparathyroidism associated with extensive brain calcification and progressive renal insufficiency. She had been treated with vitamin D combined with calcium or vitamin D alone due to hypoparathyroidism for 8 years. However, intermittent hypercalcemia including hypercalcemic crisis (serum Ca 15.2 mg/dL) and progressive renal dysfunction had developed. This patient was transferred to our long-term care hospital because of worsening dementia. Since laboratory data at admission revealed hypercalcemia and azotemia, alfacalcidol (1 μ g/day) was discontinued. However, severe hypocalcemia (3.9 mg/dL) occurred later, while her azotemia was improved. With a low dose of alfacalcidol (0.25 μ g/day), the serum calcium level is now below normal (approximately 7.0 mg/dL). There is neither hypocalcemic symptom nor exacerbation of renal insufficiency.

From the clinical history of recurrent hypercalcemic episodes and renal calculi observed on computed tomography, the progression of renal insufficiency was considered to be related to persistent hypercalciuria caused by vitamin D and calcium, especially vitamin D therapy.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 40-47.

Key words : postsurgical hypoparathyroidism, vitamin D therapy, hypercalciuria, renal calculi, progressive renal insufficiency

はじめに

術後性および特発性副甲状腺機能低下症の活性型ビタミン D 製剤による治療では、高カルシウム尿症を防ぐため血清 Ca 濃度は正常域の下限程度に維持されるべきとされている¹⁾。しかし、血清 Ca 値が正常下限にあっても高カルシウム尿症が出現することがある²⁾。高カルシウム尿症が持続すると、腎結石や腎石灰化をもたらす、さらには腎機能障害を惹起する^{1,3)}。

症例は、広範囲な脳石灰化を伴った術後性副甲状腺機能低下症を合併した高齢の認知症患者である。ビタミン D 製剤と Ca 製剤による治療中に進行性の腎機能障害を併発し、血清 Ca 濃度のコントロールに難渋した症例である。

症 例

患 者：76 歳，女性

既往歴：71 歳，急性心筋梗塞症

家族歴：特記事項なし

主 訴：日常生活動作(ADL)の低下

現病歴：30 歳代にバセドウ病のため甲状腺摘出術を受けた。40 歳頃から高血圧症で近医に通院した。同時期に尿潜血(3+)を認め、また時々発熱が出現していた。

1998 年(64 歳)に初めて低カルシウム血症を指摘され、また 2000 年には CT で広範囲な脳石灰化を認めていた。2001 年(67 歳)、近医で副甲状腺機能低下症(Ca 6.1 mg/dL, P 7.1 mg/dL, intact PTH < 10 pg/mL)と診断され、ビタミン D 製剤と Ca 製剤による治療が開始された(治療前の血清 Cr は 0.9 mg/dL)。2002 年と 2006 年に発熱と意識障害を伴った急性腎不全(血清 Cr は、それぞれ 5.0, 8.5 mg/dL)を発症し、薬剤中止、補液や抗生物質投与で改善した。2006 年には高カルシウム血症(15.2 mg/dL)も認めていたが、薬の中断中に痙攣発作を伴う低カルシウム血症(4.3 mg/dL)が出現した。このためビタミン D 製剤が再開されたが、高カルシウム血症および高窒素血症が繰り返され、薬剤は再度中止された。しかし、尿毒症(BUN 141.9 mg/dL, Cr 7.0 mg/dL)を呈し、2007 年 2 月に前医で血液透析が導入され、以後在宅で連続携行式腹膜透析(CAPD)が行われた。透析期間中の血清 Ca 値は 7.1~7.6 mg/dL であった(Fig. 3)。

2009 年 8 月に糖尿病性昏睡(血糖値 896 mg/dL, 血漿浸透圧 379 mOsm/L)を発症し、前医に入院した。治療後病状は回復したが、認知症の悪化で ADL が低下し、自宅での介護や CAPD の継続は困難になり、療養目的で 2009 年 11

Table 1. Laboratory data(1)

On admission		Glu	141 mg/dL
Peripheral blood		HbA1c	6.6 %
WBC	7,900/ μ L	CRP	0.4 mg/dL
RBC	296×10^4 / μ L	Urinalysis	
Hb	9.8 g/dL	Protein	(-)
Ht	30.7 %	Sugar	(-)
Plt	26.8×10^4 / μ L	Occult blood	(-)
Blood chemistry		On the third hospital day	
TP	7.5 g/dL	Blood chemistry	
Alb	4.2 g/dL	BUN	94 mg/dL
BUN	96 mg/dL	Cr	3.4 mg/dL
Cr	3.9 mg/dL	Na	139 mEq/L
UA	5.6 mg/dL	K	5.7 mEq/L
Na	135 mEq/L	Cl	108 mEq/L
K	6.6 mEq/L	Ca	10.7 mg/dL (8.3~10.2)
Cl	103 mEq/L	P	5.8 mg/dL (2.5~4.5)
AST	11 U/L		
ALT	15 U/L		
LDH	151 U/L		
ALP	313 U/L		

月 13 日当院に転院した。なお、2006 年に空腹時血糖(FBS) 160 mg/dL, HbA1c 6.1 %になっていたが、未治療であった。血圧はコントロールされていた。経過中の蛋白尿の有無は不明である。

入院時現症：身長 150 cm, 体重 66 kg, 血圧 134/70 mmHg, 脈拍 60 回/分(整), 体温 36°C。前頸部に手術痕を認めた。心雑音はなく、また腹部は平坦で、血管雑音は聴取しなかった。浮腫はなかった。

神経学的所見：意識は清明。自発語はほとんどなく、受け答えは緩慢だった。認知症の程度は、長谷川式簡易痴呆スケールの評価では中等度(12/30 点)であった。四肢・体幹の筋力低下のため立位保持や歩行はできなかった。パーキンソニズムのような錐体外路症状や小脳症状はなかった。嚥下障害はなく、食事は介助で摂取した。また、排尿障害のため尿道カテーテルが留置されていた。

入院時検査所見：入院第 1 日の血液検査所見では、BUN 96 mg/dL, Cr 3.9 mg/dL, K 6.6 mEq/L と、高値であった。血清 Ca は入院時に未測定だったが、3 日目の検査では 10.7 mg/dL で、血清 Ca 濃度も高値になっていた(Table 1)。

心電図は洞調律(56 回/分)で、I, aVL で陰性 T 波を認めた。左室肥大所見はなかった。

画像所見：胸部 X 線写真(臥位)；CTR は 51 %で、その他の異常はなかった。

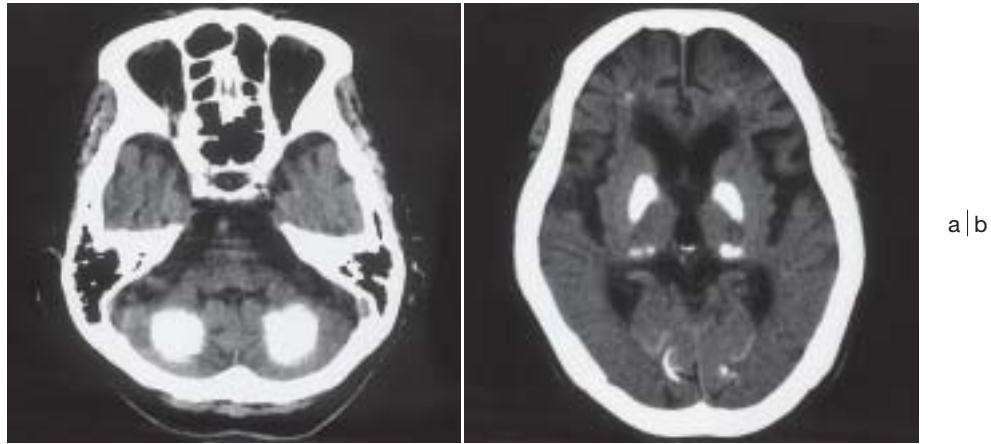


Fig. 1.

Brain CT shows extensive bilateral symmetrical calcification in the cerebellum (a) and cerebrum (b).

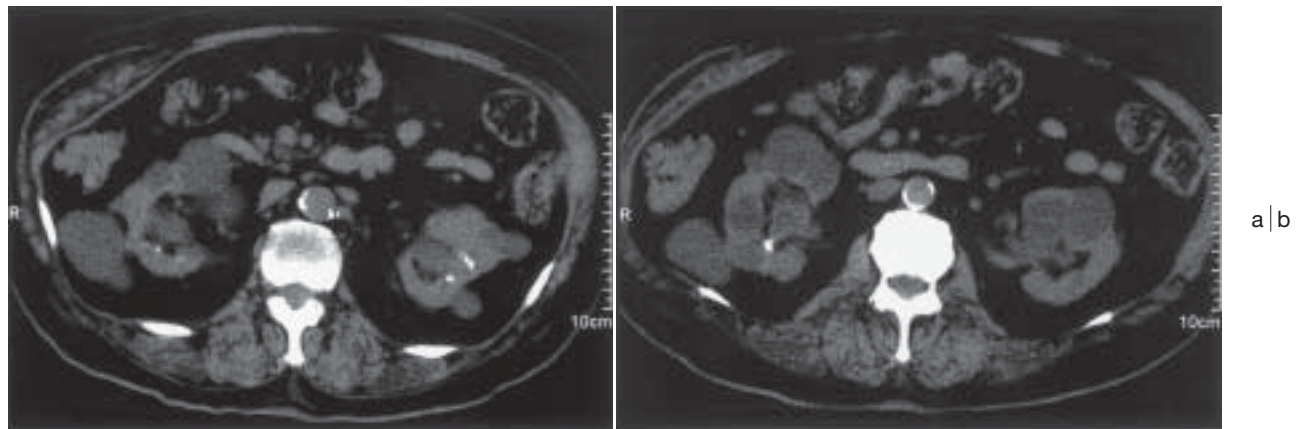


Fig. 2.

Abdominal CT at the level of L1-2 (a) and L2 (b) demonstrates bilateral contracted kidneys with thinning cortex and multiple cysts. Scattered calculi are also seen in both kidneys.

頭部 CT (Fig. 1a, b)；大脳基底核や小脳歯状核などに左右対称性で広範囲な石灰化を認めた。

腹部超音波検査；両側腎とも萎縮し、皮質辺縁は不整で、また、腎内に微小な石灰化が見られた。

腹部 CT (Fig. 2a, b)；両腎の萎縮、腎表面の不整、皮質の菲薄化、腎盂の拡張、および両腎に散在性の石灰化が認められた。また、両腎に複数の嚢胞が存在していた。

頸部 CT；術後の残存甲状腺を左右両葉に認めた。なお、副甲状腺は同定されなかった。

入院後経過：入院時に利尿薬（フロセミド 40 mg/日、スピロラクトン 25 mg/日）とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）（オルメサルタン 20 mg/日）を内服していた。ビタミン D 製剤（アルファカルシドール 1 μg）は入院の 3 日前に高カルシウム血症のため中止されていた。入院時の高

窒素血症と高カリウム血症のため、スピロラクトンとオルメサルタンを中止し、フロセミドは漸減した。また、ビタミン D 製剤は中止のままとした。この約 2 週間後には、BUN 28 mg/dL、Cr 1.8 mg/dL、K 3.1 mEq/L に低下していた（このとき、血清 Ca は未測定）。尿道カテーテルの抜去後に自尿はあったが、第 22 病日に高熱（39.9°C）と膿尿（尿沈渣 WBC 20~29/HPF）が出現、尿培養で *Enterobacter aerogenes* が検出され、尿路感染症と診断した。抗生物質投与と補液で治癒した。しかし、第 36 病日から四肢、顔面の不随意運動が出現するようになり、ビタミン D 製剤の再投与を試みたが、内服は不規則になっていた。この 5 日後には全身痙攣と意識消失が出現し、このときの血清 Ca は 3.9 mg/dL（補正值で 4.5 mg/dL）、血清 P は 7.5 mg/dL で、intact PTH は 9 pg/mL と低値であった（Table 2）。グルコン

Table 2. Laboratory data (2)

Blood chemistry	
serum Mg	1.8 mg/dL(1.8~2.4)
intact PTH	9 pg/mL(10~65)
TSH	4.4 μIU/mL(0.35~4.94)
free T ₄	1.14 ng/dL(0.70~1.48)
free T ₃	1.89 pg/dL(1.71~3.7)
Urine chemistry	
urinary β ₂ -microglobulin	1,950 μg/L(<230)

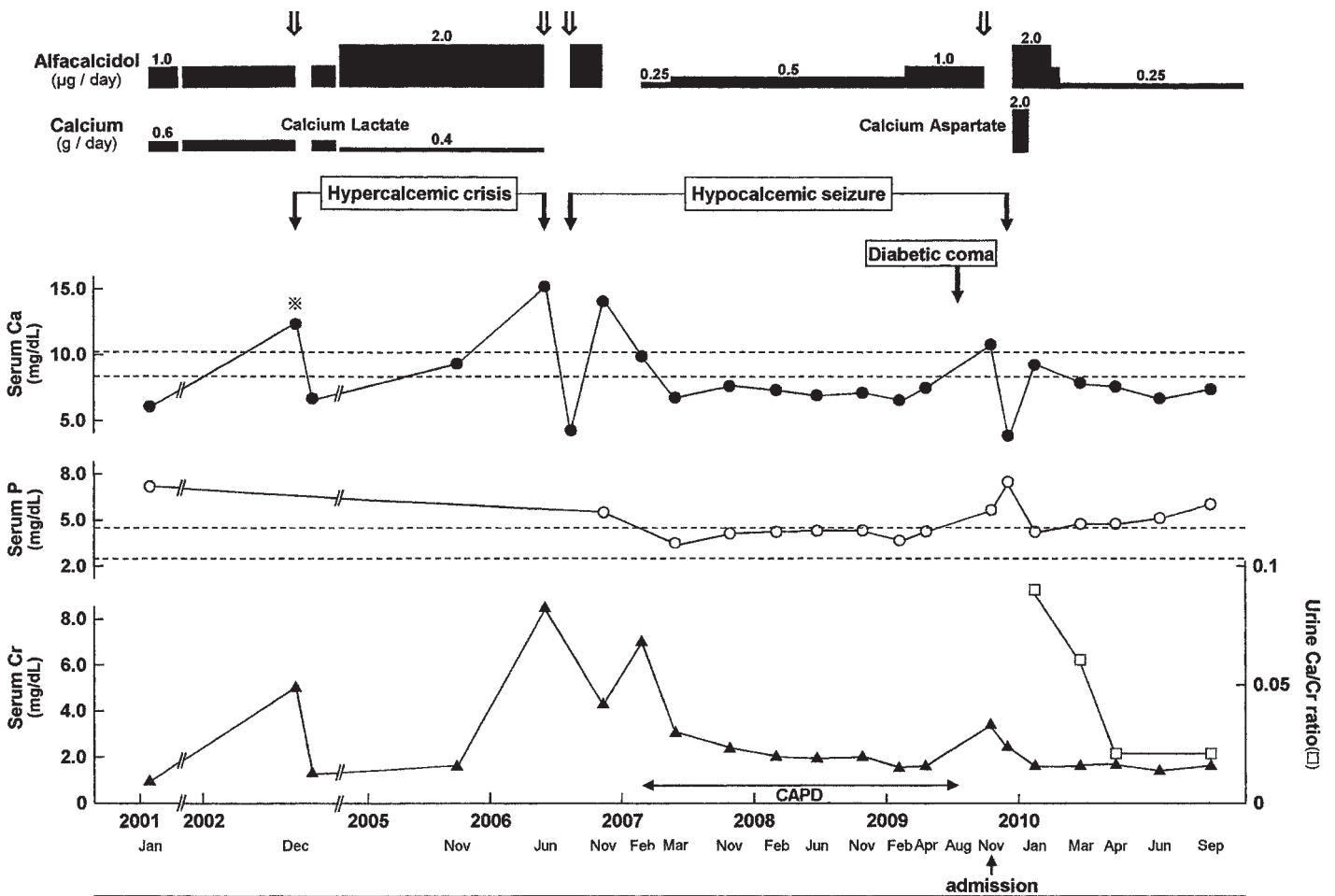
酸 Ca 投与後徐々に意識は回復し、テタニーも消失した。

低カルシウム血症の内服治療は、アルファカルシドール 2 μg と乳酸 Ca 2 g で再開した。アルファカルシドールを漸減し、この維持量を 0.25 μg/日とした(Fig. 3)。血清 Ca 濃度は 6.7~7.6 mg/dL(補正值で 6.9~7.7 mg/dL)で、低カルシウム血症症状はなく、かつ腎機能障害の悪化もみられていない(BUN 21~28 mg/dL, Cr 1.5~1.8 mg/dL)。随時尿の

尿中 Ca/Cr 比は 0.02~0.05 である(Fig. 3)。簡易 MDRD 法による推算 GFR (eGFR) 値は 21.2~26.9 mL/分/1.73 m² である。血清 P 濃度は 4.8~6.0 mg/dL で経過している(Fig. 3)。また、血清 Mg 濃度、甲状腺ホルモン濃度は正常範囲内で、尿中 β₂-ミクログロブリンの排泄量は高値である(Table 2)。糖尿病は、グリメピリド 1.5 mg/日で FBS 105~117 mg/dL, HbA1c 5.9%と、コントロールされている。一般状態も徐々に改善されているが、認知症のため ADL に介護を必要としている。なお、血清 Ca 濃度は、入院後経過で記載した補正值を除いて、すべて実測値で示している。

考 察

副甲状腺機能低下症の活性型ビタミン D 製剤とカルシウム(Ca)製剤による治療中に、急性腎不全が 2 回出現した。初回の急性期の血清 Ca 濃度は不明であるが、2 回目



The dotted horizontal lines represent the normal range of serum calcium (8.3-10.2 mg/dL) and serum phosphate (2.5-4.5 mg/dL).

⇓: Discontinuation of medication, ※: Datum which was unavailable, CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis

Fig. 3. Clinical course

と同様な症状、経過であったことから、初回も 2 回目と同じく高カルシウム血症クリーゼに併発した急性腎不全と考えられる。治療前の血清 Cr は 0.9 mg/dL で、67 歳の女性の値から推算すると、すでに軽度の腎機能障害があったと考えられる。治療開始時のアルファカルシドール(1 μg/日)とアスパラギン酸 Ca(0.6 g/日)それぞれは常用量ではあったが、この腎機能に対する投与量としては過剰であった可能性がある。初回の高カルシウム血症クリーゼ以後のこれらの薬剤は、血清 Cr 値の上昇に比して明らかに過剰になっていた。したがって、高カルシウム血症の原因には薬剤の過剰投与があったと考えられる。

副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌低下または欠如している術後性副甲状腺機能低下症や特発性副甲状腺機能低下症では、薬用量のビタミン D で血清 Ca 濃度が正常範囲内、あるいは正常下限域でも高カルシウム尿症による腎機能障害が生じる可能性が指摘されている^{1,2)}。これは、PTH 分泌不全のため尿細管での Ca 再吸収が低下し、尿中 Ca 排泄量が増大する結果として、腎結石や腎石灰化、ひいては腎機能障害を惹起するためと考えられている^{1,3)}。この PTH 欠乏による尿中 Ca 排泄増加は、血清 Ca 濃度が正常域以下でも生じることが報告されている⁴⁾。すなわち、副甲状腺機能低下症のビタミン D 治療では、血清 Ca が高値でなくとも高カルシウム尿症が出現し、腎機能障害をもたらす可能性があることを示している。これに対して、本症例では、CAPD 施行期間を除いた入院までの数年間はクリーゼを含む高カルシウム血症が断続的に出現していた経過から(Fig. 3)、さらに多量の Ca が排泄され続けていたと推察される。したがって、腎機能障害の進展には、持続的な高カルシウム尿症に一過性の高カルシウム血症が頻回に加わったことが関与していたと考えられる。この高カルシウム尿症と高カルシウム血症は、活性型ビタミン D 製剤と Ca 製剤の投与に起因していたが、特にビタミン D 製剤の影響が大きいと考えられる。

高カルシウム尿症および高カルシウム血症による腎機能障害以外に、投与されたビタミン D 自体が腎機能障害を引き起こす可能性が報告されている^{5,6)}。術後性を含む副甲状腺機能低下症でビタミン D 製剤の長期投与後に生じた腎機能障害の研究で、一部の症例ではビタミン D の腎に対する直接的な障害作用が GFR の低下をもたらすと推察されている⁵⁾。また、腎移植患者で副甲状腺摘出術とビタミン D 製剤の治療後に生じた腎機能障害では、ビタミン D が尿細管でのクレアチニン分泌作用を減弱させることが示唆されている⁶⁾。

高カルシウム血症の経過と CT で認める腎結石のみならず慢性間質性腎炎像を示唆する腎形態から、高カルシウム血症性腎症^{7,8)}による腎機能障害とも考えられるが、この組織所見⁹⁾はなく確定診断には至らなかった。一方で、反復性の尿路感染症を疑わせる病歴と CT 上の特徴的な腎形態とから、腎機能障害の原因として慢性腎盂腎炎の可能性もある¹⁰⁾。2 回の高カルシウム血症クリーゼおよび急性腎不全時の感染症による脱水は、これらの病態の悪化因子になっていたと考えられる。この感染症は、尿所見は得られていないが、慢性腎盂腎炎の急性増悪によるものであった可能性がある。しかし、慢性腎盂腎炎を積極的に支持する所見に乏しく、腎機能障害の成因にどの程度関与しているかは不明である。他方、冠動脈疾患を合併した長期の高血圧を有する高齢者であるため、腎硬化症が腎機能障害の一因になっていると考えられる。ビタミン D 製剤、Ca 製剤の投与前、すでに存在していた腎機能低下の原因も高血圧症のためと推察される。

多発性の嚢胞は、萎縮腎に続発した嚢胞、すなわち後天性腎嚢胞¹¹⁾あるいは後天性嚢胞腎¹²⁾と考えられる。ただし、後天性の腎嚢胞の大きさは通常 2.0 cm 以下とされているが¹²⁾、本例ではより大きい嚢胞がみられている。また、入院時に高値であった BUN、血清 Cr と血清 Ca は、ビタミン D 製剤、ARB および利尿薬の中止後に低下した。ARB のようなレニン・アンジオテンシン系阻害薬中止後の可逆性腎機能障害は、両側腎動脈狭窄または一側腎動脈狭窄で対側腎実質病変などでもみられる¹³⁾。しかし、本例ではビタミン D 製剤と利尿薬の併用で生じていた高カルシウム血症と脱水による高窒素血症が、これらの薬剤の中止で改善されたと考えられる。

術後性副甲状腺機能低下症でビタミン D 製剤投与後に生じる腎機能障害の発症頻度は明らかではないが、症例報告^{14~17)}や研究報告⁵⁾のなかに腎機能障害例が散見される。これらによると、腎機能障害はエルゴカルシフェロール^{14,17)}、ジヒドロタキステロール¹⁶⁾、カルシトリオール¹⁶⁾やアルファカルシドール¹⁵⁾などのいずれのビタミン D 製剤を用いても発症している。ビタミン D 内服後短期間(約 1 カ月)で急激に発症した例¹⁵⁾や長期間(約 40 年)の治療後に顕在化した例¹⁶⁾があり、ビタミン D 製剤投与から腎機能障害出現までの期間や症状の程度はそれぞれの症例によって異なっている。

本症例の現在の甲状腺機能は正常であり、バセドウ病の手術は亜全摘術と考えられる。甲状腺術後の持続性副甲状腺機能低下症の発症頻度は、全摘出術の場合で約 0.5~

6.6%と報告されている¹⁸⁾。本症例のような亜全摘例は、全摘例に比べるとその発症頻度は少ないが、バセドウ病の手術自体が発症の危険因子とされている¹⁹⁾。この持続性副甲状腺機能低下症は、甲状腺手術後から発症した副甲状腺機能低下症が術後6カ月¹⁹⁾または1年²⁰⁾の時点でも続いている場合に診断されている。これに対して、甲状腺手術後長期間(約5~40年)を経てから発症、または診断される遅発性の術後性副甲状腺機能低下症例が存在する^{21~25)}。このなかで、急性の低カルシウム血症を契機に診断された副甲状腺機能低下症例では脳石灰化を認めていなかったが²²⁾、低カルシウム血症と高リン血症が潜在性に長期間持続していた副甲状腺機能低下症例では、広範囲な脳石灰化を合併していた^{23~25)}。本例もまた甲状腺手術の約30年後に診断された広範囲な脳石灰化を伴った副甲状腺機能低下症例である。このような遅発性の副甲状腺機能低下症の発症機序は副甲状腺の進行性の萎縮²³⁾や血流障害^{21,22)}ではないかと推察されているが、この発症頻度は不明である²²⁾。

慢性副甲状腺機能低下症に付随する脳の著しい石灰化は、前述の術後性^{23~25)}のみならず特発性副甲状腺機能低下症^{26~28)}でも報告されているが、本例のようなビタミンD製剤投与後の腎結石や腎機能障害との併発例はみられない。しかし、術後性や特発性副甲状腺機能低下症例の従来報告では、単にビタミンD治療後の長期の経過が示されていないだけであって、副甲状腺機能低下症のビタミンD治療に伴う高カルシウム尿症は起こりやすいことを考慮すると、本例と同様な症例が見出せていないだけではないかとも思われる。

これまで、低カルシウム血症のビタミンD製剤やCa製剤による治療中に生じた高カルシウム血症のため薬剤が4回中断され、このうち2回は重篤な低カルシウム血症を誘発した(Fig. 3)。すなわち、血清Ca濃度の管理が不十分になっていた。現在では、アルファカルシドール0.25 μ g/日の少量投与で、血清Caは約7.0mg/dLとやや低値ではあるが、低カルシウム血症の自覚症状はなく、かつ腎機能障害の悪化もみられていない。進行性の腎機能障害のため一時CAPDが施行されていたが、血清Ca濃度が7.0mg/dL程度で透析療法を受けずに腎機能が維持されているのは、高カルシウム尿症および高カルシウム血症が腎機能障害を進展させていたことを示している。

現在、本症例の腎機能障害はCKD(慢性腎臓病)ステージ4に相当し、また血清Pは軽度高値(4.8~6.0mg/dL)である。透析患者とは異なって、非透析例での報告は僅かしかないが²⁹⁾、CKD保存期の患者でも高リン血症は血管石灰

化を引き起こし、心血管疾患の発症や生命予後に関与していることが指摘されている^{30~32)}。本例で既往の心筋梗塞症に高リン血症が影響したかどうかは不明であるが、高リン血症が新たな心血管疾患の発症や予後に関与する可能性はある。さらには、高リン血症がCKD保存期の腎機能障害を進展させることも報告されている^{32,33)}。また、本例の広範囲な脳石灰化の成因は、低カルシウム血症と高リン血症によるものと思われるが、高リン血症の影響がより強いと考えられている³⁴⁾。

高リン血症の治療には、P摂取制限とP吸着薬がある。P摂取制限、すなわち、たんぱく質摂取制限は腎機能障害進展の抑制に有効であることが一般的に認められている³⁵⁾。しかし、高齢者の場合では、この有効性や安全性に関して否定的な報告もみられている^{36~38)}。実際、認知症を合併した76歳の患者にとって、厳格な食事療法はむしろQOL(生活の質)を低下させるという危惧もある³⁸⁾。一方、P吸着薬を投与する場合には、高カルシウム血症歴のある本症例では、塩酸セベラマー³⁹⁾、炭酸セベラマー⁴⁰⁾ないし炭酸ランタン⁴¹⁾のようなCa非含有P吸着薬が適していると考えられる。CKD保存期の患者でこれらを用いた研究では、塩酸セベラマー投与で血管石灰化の進行抑制効果³⁹⁾、炭酸セベラマーおよび炭酸ランタンで血清P値の低下効果を示している^{40,41)}。しかし、本邦では現在、これらのP吸着剤はCKD保存期患者の適応はない。血清P濃度も十分にコントロールする必要があるが、本症例では高リン血症の治療は困難で、前述のような合併症が起こりうるのではないかと考えられる。

おわりに

腎石灰化および腎機能障害を併発しているため、少量のビタミンD製剤で血清Caを正常下限よりさらに低値に維持している。副甲状腺機能低下症のビタミンD製剤やCa製剤の治療に伴う高カルシウム尿症を回避するには、血中Ca濃度のみならず尿中Ca濃度に基づいて投与量を繊細に調節する必要がある。

高リン血症による合併症を防ぐために血清P濃度のコントロールもまた重要であるが、本症例の場合、この治療は困難であると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Coburn JW, Barbour GL. Vitamin D intoxication and sarcoidosis. In : Coe FL (ed) Hypercalciuric states : pathogenesis, consequences and treatment. New York : Grune & Stratton, 1984 : 379-433.
2. Angelopoulos NG, Goula A, Tolis G. Sporadic hypoparathyroidism treated with teriparatide : a case report and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007 ; 115 : 50-54.
3. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1863-1875.
4. Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. *Kidney Int* 1987 ; 32 : 760-771.
5. Parfitt AM. Renal function in treated hypoparathyroidism. A possible direct nephrotoxic effect of vitamin D. *Adv Exp Med Biol* 1977 ; 81 : 455-464.
6. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients : a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1714-1720.
7. Benabe JE, Martinez-Maldonado M. Hypercalcemic nephropathy. *Arch Intern Med* 1978 ; 138 : 777-779.
8. 溝口雅康, 小出 輝. 高 Ca 血症性腎症. 腎と透析 1989 ; 27 : 719-722.
9. 柏谷忠俊, 槇野博史, 長宅芳男, 弘中一江, 四方賢一, 小倉俊郎, 太田善介. 腎生検で高 Ca 血症性腎症を確認し得た, 原発性副甲状腺機能亢進症の 2 例. *日腎会誌* 1993 ; 10 : 1189-1194.
10. 広瀬崇興. 慢性感染症. *日本臨牀* 1995 ; 53 : 129-134.
11. Nahm AM, Ritz E. Acquired renal cysts. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1506-1508.
12. Brendler CB, Albertsen PC, Goldman SM, Hill GS, Lowe FC, Millan JC. Acquired renal cystic disease in the end stage kidney : urological implications. *J Urol* 1984 ; 132 : 548-552.
13. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 712-719.
14. Shetty KR, Ajlouni K, Rosenfeld PS, Hagen TC. Protracted vitamin D intoxication. *Arch Intern Med* 1975 ; 135 : 986-988.
15. Paterson CR. Hypercalcaemia in alphacalcidol therapy. *Postgrad Med J* 1981 ; 57 : 431-432.
16. Jehle DR, Keller F, Schwarz A, Jehle PM. Hypercalcemia-induced renal insufficiency during therapy with dihydro-tachysterol. *J Med* 1999 ; 30 : 39-50.
17. Sato K, Emoto N, Toraya S, Tsushima T, Demura H, Tsuji N, Inaba S, Takeuchi A, Kobayashi T. Progressively increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D₂ concentration in a hypoparathyroid patient with protracted hypercalcemia due to vitamin D₂ intoxication. *Endocr J* 1994 ; 41 : 329-337.
18. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 391-403.
19. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery : a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003 ; 133 : 180-185.
20. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, Racadot A, Proye C. Hypocalcemia following thyroid surgery : incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998 ; 22 : 718-724.
21. Petch CP. Hypoparathyroidism presenting with convulsions twenty-seven years after thyroidectomy. *Lancet* 1963 ; 2 : 124.
22. Halperin I, Nubiola A, Vendrell J, Vilardell E. Late-onset hypocalcemia appearing years after thyroid surgery. *J Endocrinol Invest* 1989 ; 12 : 419-420.
23. Bellamy RJ, Kendall-Taylor P. Unrecognized hypocalcaemia diagnosed 36 years after thyroidectomy. *J R Soc Med* 1995 ; 88 : 690-691.
24. Jabr FI. Extensive intracranial bilateral symmetrical calcification secondary to hypoparathyroidism. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 281.
25. Adorni A, Lussignoli G, Geroldi C, Zanetti O. Extensive brain calcification and dementia in postsurgical hypoparathyroidism. *Neurology* 2005 ; 65 : 1501.
26. Friedman JH, Chiuccini I, Tucci JR. Idiopathic hypoparathyroidism with extensive brain calcification and persistent neurologic dysfunction. *Neurology* 1987 ; 37 : 307-309.
27. Goel A, Bhatnagar MK, Vashishta A, Verma NP. Hypoparathyroidism with extensive intracranial calcification : a case report. *Postgrad Med J* 1994 ; 70 : 913-915.
28. Abe S, Tojo K, Ichida K, Shigematsu T, Hasegawa T, Morita M, Sakai O. A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. *Intern Med* 1996 ; 35 : 129-134.
29. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1506-1523.
30. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 520-528.
31. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 455-463.
32. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, van Manen JG, Boeschoten EW, Huisman RM, Krediet RT, Dekker FW, PREPARE study group. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2909-2916.

33. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Chin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 825-831.
34. 藤田拓男. 副甲状腺機能低下症による脳の石灰化の機序. *Clin Calc* 2004 ; 14 : 55-57.
35. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-632.
36. Mehrotra R, Nolph KD. Treatment of advanced renal failure : low-protein diets or timely initiation of dialysis? *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1381-1388.
37. Misra M, Nolph K. Efficacy and safety of a very-low-protein diet in the elderly : what are the options? *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 530.
38. Abaterusso C, Lupo A, Ortalda V, De Biase V, Paniguglio M, Gambaro G. Treating elderly people with diabetes and stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Chin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1185-1194.
39. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, Russo L, Scafarto A, Andreucci VE. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1255-1261.
40. Ketteler M, Rix M, Fan S, Pritchard N, Oestergaard O, Chasan-Taber S, Heaton J, Duggal A, Kalra PA. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1125-1130.
41. Sprague SM, Abboud H, Qiu P, Dauphin M, Zhang P, Finn W. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4 : a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 178-185.