

特集：腎臓病の疫学研究

CKD-MBD 領域の最新臨床研究

The latest clinical research findings in the field of CKD-MBD

濱野 高行

Takayuki HAMANO

はじめに

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)領域は基礎研究も盛んであるが、他の分野と違って特に臨床研究が盛んである。その理由は、おそらくは長期透析を動物モデルでは再現できないこと、さらには齧歯類ほどには血清リン値が高くないゆえに、動物実験の結果をそのまま外挿できないことが多いためであろう。CKD-MBDを専門にしている者にとっても、臨床研究のみでさえこの領域を完全に把握するのが難しい現状となっているほどである。本稿では、主にこの2年間に発表された報告を筆者の独断でまとめてみる。

リン・カルシウム代謝

リン負荷が線維芽細胞増殖因子23(FGF23)を上昇させることが健常者で報告されたのは、リンを含有するサプリメントによるもので、普通はリン酸ナトリウムなどが使われていた。しかし、実際に例えば食品添加物の形でリンを負荷したときに同様なことが起こるかどうかはわかっていなかった。特にわが国には、食品添加物は安全であると断言する栄養学者もいるが、本当にそうであろうか。これに一部答える研究が報告された。リンを約1,000mg含有するが、食品添加物を一切含まない食事を10名の健常者に1週間与え、その直後に同様の食事に食品添加物を含む食事(Ca含有量は変わらず、リン含有量のみ約600mg多い)を与えてリン代謝ホルモンを評価したところ、血清リン値に変動はなかったが、FGF23、osteopontinおよびosteocalcinがそれぞれ23%、10%、11%上昇した¹⁾。しかし副甲状腺

ホルモン(PTH)には変化がなかった。また血清 sclerostin 濃度が低下した。同様なことをマウスで行うと、これらのホルモンはヒトと同様な変化をして、15週間続けることで骨塩量が低下した。リン負荷をすると骨吸収が亢進し骨量が低下することは昔から報告されていたが、osteopontin KO マウスではこのようなことは起こらない²⁾ことから、ヒトにおいても osteopontin が骨代謝に何らかの影響を与えていることが示唆される。さらにこの研究が示唆することは、リンが骨代謝に影響を及ぼす機序に関し、古典的なPTHだけでは説明がつかず、どうやら直接的にリンが骨の蛋白発現に影響を与えるものと考えざるをえないことだ。

さて、リン代謝に関してはCKDにおいても非常に重要な報告がなされた³⁾。小児のネフローゼ症候群の極期では血清リン値、FGF23、TmP/GFRが高く、寛解するとこれらの値が下がった。このことから著者らは、蛋白尿が近位尿細管でのリン再吸収を上げ、リンの貯留を招くという仮説を持つことになる。このことが成人においても成立するかどうかを観察するために、NephroTest コホートの1,738例を調べた結果、アルブミン尿は実測GFRと独立して血清リン、FGF23、PTHと正の関連があり、特に実測GFR<45mL/分/1.73m²で顕性アルブミン尿がこれら3つの計測値高値と関連していた。この機序を探るために、PAN腎症モデルやpodocyte depletionモデルにおいて、腎臓でのklotho発現が低下し、またNaPiIIaの発現が上昇していることを明らかにした。さらに、FGF23のsubstrateのリン酸化が減少していることから、FGF23シグナルが入りづらい状況であることを明瞭に示している。つまり、おそらくは進行した腎不全では、蛋白尿によって遠位尿細管でのklotho発現が低下し、それに対してFGF23は上昇するものの、FGF23抵抗性が惹起されるために血清リン値が高い状態になっているといえる。従来、蛋白尿が多い症例ではFGF23が高いこと

が学会報告では何度もなされていたが、これに対する理論的な根拠を与えたといえるだろう。

少なくとも動物実験においては、高リン食が腎障害をもたらす機序として nephrocalcinosis が指摘されている。また、リン制限やリン吸着薬の投与でその頻度が低下し、腎機能悪化速度が遅くなることが報告されている。しかし、これは血清リン値の高い齧歯類の話であり、より血清リン値の低いヒトでも同様であるかどうかは知られていなかった。Evenepoel ら⁴⁾は腎移植患者のプロトコール生検、CKD 患者の腎生検、さらには腎癌で腎摘除を受けたサンプルを用いることで、nephrocalcinosis の頻度を後方視的に調べている(腎移植ドナー 110 例、CKD 患者 211 例)。ドナーでの nephrocalcinosis の頻度はわずか 4.6%であったのに対し、CKD ステージ 1~2 では 14.3%、CKD ステージ 3~4 では 20.2%、CKD ステージ 5~5D では実に 54.0%にも及んだ。これは驚異的な頻度である。ただし、ここで言う nephrocalcinosis は広範な石灰化病変ではなく、HE 染色で同定できる非常に微小な石灰化病変である。多変量回帰の結果、この病変の存在を予測したのは、血清 Cr 値が高いことに加え、血清 Ca 濃度が高いこと、PTH が高いこと、HCO₃ が低いことであった。また血清リン値は有意な因子ではなかったことは興味深い。75カ月のフォロー期間で40%の患者が透析導入されたが、血清リン値は透析導入を予測したが、nephrocalcinosis の存在自体は ESRD の発生を予測しなかった。この研究では FGF23 との関連をみていないなどの欠点もあるが、ヒトのデータとしては非常に貴重であり、動物実験の結果と異なる結果になっているのは血清リン値の違いによるものかもしれない。

次に透析患者でのデータである。欧州 20カ国の計 227施設から患者 6,797 例のコホートを対象とした COSMOS 研究がなされた。3年間の前向き観察研究であるが、リン吸着薬を処方されている群では、全死亡は 29%、心血管イベントによる死亡は 22%低下していた。この結果は、傾向スコアでマッチングをしても有意であった。またこの結果は、アルミニウム含有リン吸着薬以外のどのリン吸着薬でも同様であった。施設におけるリン吸着薬の処方割合を操作変数にした解析でも、処方割合が 10%増えると 8%だけ相対死亡率が低下した⁵⁾。DOPPS 研究などでも操作変数法が近年使われるようになってきているが、この手法でも有意な結果となっている研究は、MBD 領域では非常に少ない。本邦からは、コホート研究において、ベースラインの血清リン値が 6.0mg/dL を超えている患者では炭酸ランタンの追加投与が死亡率の低下と関連していた、という結果が傾向スコア

を使って出されたことも付記する⁶⁾。また COSMOS 研究では、最も死亡リスクが低かったのは、リンは 3.6~5.2 mg/dL、Ca(補正なし)は 7.9~9.5 mg/dL、iPTH は 168~674 pg/mL であった。各検査値の変化量を時間依存性変数としたコックス回帰によって、血清リン値が 5.2 mg/dL 以上から低下、あるいは血清 Ca 濃度が 9.5 mg/dL 以上から低下すると死亡率は改善していた。PTH は 168 pg/mL 未満がそれ以上に上昇することは死亡率の改善と関連していた⁷⁾。PTH に関してのこの結果は KDIGO ガイドラインの PTH ターゲットにある程度の根拠を与えたことになる。もちろん日本人でこのことが成立することはないであろうが、このような検査値の変化自体を exposure にした研究は、本邦でもやっていく必要があるだろう。一方で DOPPS の解析では、iPTH が 300pg/mL 以上が 150~300 pg/mL よりも有意に死亡率が高かった。またこの研究では、ビタミン D 投与を受けていない、あるいは副甲状腺摘出術(PTX)の既往のない患者で iPTH < 50pg/mL であることは死亡の危険因子であった⁸⁾。CKD-MBD 領域における薬剤の介入による検査値の改善度と死亡率の改善が必ずしも相関していないというメタ回帰も出された⁹⁾。ここでの薬剤はビタミン D、リン吸着薬、シナカルセト、ビスホスホネート製剤、カルシトニンを指す。

シナカルセトに関する大規模な RCT である EVOLVE 研究は、実に多くの知見をもたらした。シナカルセトは PTX を明らかに減らしたが、それには年齢の影響はなかった。一方で、死亡と各種心血管イベント(心筋梗塞、入院を要する狭心症、心不全、末梢血管イベント)の主要複合イベントに関して、65歳以上の高齢者ではハザード比は 0.70 (95%信頼区間 0.60~0.81)で有意な減少を認めたが、65歳未満では有意ではなかった(交互作用の p は有意)。死亡に関しても同様で 65歳以上ではハザード比は 0.68 (95%信頼区間 0.51~0.81)だが、65歳未満では有意でなかった¹⁰⁾。シナカルセトは 20週間の投与で、収縮期血圧 2.2 mmHg、拡張期血圧を 1.3 mmHg 有意に下げるが、これらの心血管イベントの抑制はベースラインの脈圧とは独立していた¹¹⁾。またシナカルセトに割り振られた患者では有意にカルシフィラキシスが少なかった(ハザード比 0.31, 95%信頼区間 0.13~0.79)¹²⁾。動脈硬化性イベントよりも心不全をはじめとする非動脈硬化性イベントをシナカルセトが抑制することも報告された¹³⁾。

ビタミンD代謝(FGF23,klotho,25-hydroxyvitaminD)

さらにEVOLVE研究においては、シナカルセト投与群では、FGF23が20週の時点においてベースラインの30%以上低下したのは68%の患者であったのに対し、プラセボ群では28%にすぎなかった。さらにシナカルセト群のうち、FGF23が30%以上低下した患者では、主要複合心血管イベント、心血管イベントによる死亡、突然死、心不全が有意に少なかった。また、この関連はPTHや血清リン値やCa濃度の低下と独立していた¹⁴⁾。つまりシナカルセトで恩恵を受ける患者を同定するにあたって、これらの検査値よりもFGF23がバイオマーカーとして使えることが示されたことになる。この結果は、FGF23の心毒性や内皮細胞への機能的障害によるものなのか、あるいはシナカルセトのコンプライアンスがFGF23の低下量に反映されていたためなのかは不明である。

さてわれわれは、保存期CKD患者において、FGF23が高いこと、血清25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]が低いことは悪い腎予後を予測するが、血清1,25(OH)2Dは関連がないことを報告した¹⁵⁾。透析患者でも同様のことが報告された。Hemo Studyでは、毎年血清FGF23, 25D, 1,25(OH)2Dを計測しており、これらを時間依存性変数としたコックス回帰によって、さまざまな臨床的アウトカムとの関連が調べられた¹⁶⁾。25(OH)Dが低いこと、FGF23が高いことは、独立して感染症による入院と心血管イベント、さらには全死亡を予測した。これらの関連は、炎症マーカーをモデルに入れても弱まらなかった。つまり炎症の低減では説明がつかないことになる。また、ここにおいても1,25(OH)2Dと臨床歴アウトカムには何の関連もなかった。つまりビタミンD代謝にて透析患者の予後を予測するときには、1,25(OH)2Dでは役に立たないことになる。

保存期においては、欧州からCKDステージ2～4の患者444例のコホート研究が報告された¹⁷⁾。FGF23は心不全の新規発症と死亡の複合イベントを有意に予測したが、動脈硬化性イベントと死亡の複合イベントは予測しなかった。一方でsoluble klothoはどのイベントも予測しなかった。わが国の統計調査のデータからは、透析患者ではPTXをすると予後が改善することも示唆されている¹⁸⁾。では、PTX後にklothoはどうなるのだろうか。PTX直後にsoluble klothoは13%低下をみるが、しかしPTX後時間が経過すると徐々に増加し、PTX直後の34%増となる¹⁹⁾。これらの報告を鑑みても、血清klothoの臨床的意義はいまだ不明である。

では、尿中klothoに関してはどうであろうか。そもそも尿中klothoの安定性に関しての報告が今まではなかったが、これを明らかにする研究が報告された²⁰⁾。膀胱内の状態を再現するために、カテーテルで採取した新鮮尿を37°Cで3時間放置するとklothoは82%も低下した。また、新鮮尿を-80°Cの状態でも保存しても45%低下し、-20°Cでは82%低下した。凍結溶解をすることでさらに低下した。プロテアーゼ阻害薬や0.1%アルブミンを追加することで、klothoの分解は一部抑制された。この研究が意味することは、膀胱内に尿が貯留される時間が個人によって異なることを勘案すると、尿klothoの生理的な意味を明らかにするのはきわめて難しいということになる。

活性型ビタミンDが蛋白尿を抑制することはメタ解析でも確かめられている²¹⁾事項であるが、遺伝性疾患のFabry病でも同様な効果が確認された²²⁾。この研究では、酵素補充療法とRAAS系阻害薬を投与されており、かつ尿蛋白0.5g/日を超えているFabry病の患者15例にParicalcitolを1μg/日投与したところ、血圧もeGFRも変化せず、尿蛋白が1.3g/日から0.4g/日まで低下した。この低下率は約70%であり、糖尿病性腎症におけるVITAL研究では、Paricalcitolを倍量の2μg/日を投与しても尿蛋白低下率はわずか20%にすぎなかったことを考えると、驚くべき結果である。この研究では、プラセボ群はないものの因果関係を明らかにするためにParicalcitolを6カ月の投与後に中止している。中止して3カ月すると尿蛋白は元のレベルに戻った。ビタミンDアナログの尿蛋白抑制効果はレニン抑制効果にその機序を求めることが多いが、RAAS系阻害薬を全例処方されていたこと、レニン阻害薬にここまでの効果がないことから、他の機序があることが推測される。

移植後の患者においてもParicalcitolの尿蛋白抑制効果は確認された²³⁾。またこの研究では、副甲状腺機能亢進症の移植患者で、ParicalcitolはPTHや骨代謝マーカーを低下させるだけでなく、わずか半年で腰椎の骨塩量まで改善させていた。わが国で使われているselective vitamin D receptor activatorはマキサカルシトールであるが、Paricalcitolとの非劣性試験が透析患者で実施された²⁴⁾。この二重盲検、ダブルダミーのRCTでは、255例の患者がエントリーされ12週間治療を受けた。主要エンドポイントは、最後の3週間におけるiPTHの平均が60～180pg/mLの範囲に高カルシウム血症なく入っている患者の割合である。非劣性試験のマージンは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)によって-5%に設定されたが、Paricalcitol群の割合の95%信頼区間は、マキサカルシトールを基準として

-14.34 ~ 8.79 %であった。つまり-5%以下の可能性もあり、Paricalcitolのマキサカルシトールに対する非劣性は証明されなかった。つまり、Paricalcitolはマキサカルシトールと同等か、あるいはそれよりも劣るということになる。わが国の統計調査からの解析では、CVD発症の危険因子としてビタミンDの非使用が確認された²⁵⁾。それ以外の危険因子はiPTH高値、リン吸着薬の非使用である。またCVDイベントを起こしてから死亡に関しては、ビタミンDは有意な因子ではなかった。しかし、ここで注意されたいのは、このCVDというのは、心筋梗塞、脳出血、脳梗塞、突然死だけであり、心不全を含んでいないことである。

移植後においてもvitamin D statusを反映する血清25(OH)Dが低いと、移植後10年未満の患者では、医師が拒絶と考えてステロイドのパルス治療をするエピソードが有意に高く、eGFR slopeが悪くなっていた²⁶⁾。しかし、同様の知見は移植後10年を超えると得られなかった。eGFR slopeと25(OH)Dとの関連は保存期でも確認されており²⁷⁾、CKD一般では腎予後因子として重要であることが明らかになった。

ではいかにnative vitamin Dを補うのかという問題になるが、米国ではergocalciferolやcholecalciferolが処方できる。一方、欧州ではcalcidiol(calcifediol; 25(OH)D)が処方できる。後者は前者2つよりも腸管での吸収率が高く、しかし高いゆえに血清の25(OH)Dは100ng/mLをはるかに超え、結果的に1,25(OH)2Dのサージが起こってしまう。このことにより、FGF23が誘導され、結果的にCYP24が組織で誘導されてしまい、1,25(OH)2Dが下がりPTHの持続抑制が実現されにくい²⁸⁾。そこでOPKO Health社はcalcifediolの徐放剤を開発した。これをiPTH>70 pg/mLでかつ25(OH)D<30ng/mLのCKD患者に二重盲検、プラセボをコントロールとして投与した結果、30μg/日の投与でiPTHは20%、40μg/日の投与で30%の低下をみた。またこのとき、1,25(OH)2Dは緩徐に上昇した²⁹⁾。今後の臨床開発が待たれる。

予後修飾因子としてのマグネシウム

健常者において低マグネシウム血症が、CVDイベントの危険因子であることは古くから報告されていた。しかし、透析患者では往々にして血清Mgは健常者よりも高く、この集団においても同様かは不明であった。Sakaguchiらは、統計調査のデータを使って血清Mg濃度と1年死亡との関連を142,555例で調べた³⁰⁾。その結果J字の関連が認められ、Mg 6分位との関連ではMg Q1 ~ 3, Q6で有意に死亡の

オッズ比が高くなった。また、CVD死亡でもnon-CVD死亡でも同様な結果となった。同じデータセットを用いた解析で、リン値が高くなるとCVDによる死亡率が高くなるが、それが成り立つのは、Mgが低い群(<2.7mg/dL)と中等度の群(2.7以上3.1mg/dL未満)だけであり、Mgが高い群(3.1mg/dL以上)ではそのような関連は認められなかった。リン値が6.0mg/dL以上の患者に限った解析では、Mgが高値であるほどCVDによる死亡率が低かった³¹⁾。

糖尿病を合併するCKDにおいて低マグネシウム血症がESRDの危険因子であることは、Sakaguchiらはすでに報告していた³²⁾が、非糖尿病のCKDでは不明であった。透析患者でリン毒性をMgが打ち消したのと同様に、リン値が高くともMg値が高ければ腎予後は悪くない可能性もある。そこでわれわれは、311例のCKDコホートで血清リン値と透析導入やeGFR slopeとの関連をMgが修飾するかを評価した³³⁾。その結果、高リン・高マグネシウム血症に比して高リン・低マグネシウム血症では透析導入のハザード比は約2倍であり、この結果はFGF23など重要な因子で補正しても有意であった。さらにeGFR slopeに関する解析でも、この群では、有意に進行速度が速かった。尿管細胞へのリン負荷によってアポトーシスが起るか、あるいは炎症性サイトカインやTGFβなどが誘導されるが、この効果はメディウム中のMg濃度を高めると弱まった。このことから、リン毒性に対するMgの保護効果を心血管イベント、腎イベントの両面から明らかにできた。

骨 折

既存のKDIGOガイドラインでは骨密度は骨折を予測しないと断じて、CKD患者において骨密度の定期的な測定は望ましくないと記載されている。しかし、このステートメントの根拠となった研究は、あくまで横断研究にすぎず、骨折既往ありの患者と既往なしの患者で骨塩量に差がなかったという研究³⁴⁾である。しかし近年の縦断研究では、やはり骨塩量が低い患者のほうが骨折リスクが高いということが、欧米からも³⁵⁾日本からも³⁶⁾報告され、KDIGOの改訂ガイドラインでは骨塩量に関する記載が大幅に変更されることが予定されている。

海外からはアルカリホスファターゼ(ALP)が透析患者の死亡や血管石灰化、保存期の死亡を予測することが報告されていたが、日本人では長らく不明であった。わが国の統計調査の結果からも、ALPが高いほど全死亡、CVD死亡、大腿骨近位部骨折の新規発生が多いことが報告された³⁷⁾。

重要なことは、この関連があらゆる PTH カテゴリーで成立することである。これにより ALP の予後としての価値が日本人でも確かめられたことになる。

おわりに

今回は誌面の都合により、評価の確立されていない、また相反する結果の出ている sclerostin 関連に関しては割愛する。こうしてまとめると、一口に CKD-MBD といっても範囲が広く、臨床研究の海に溺れてしまいそうになるほど膨大なデータが世界から出ている。そのなかにおいてもわが国からの貢献度は高く、腎臓分野において最も臨床研究が盛んな分野である、と断言しても決して言い過ぎではない。

利益相反自己申告：寄附講座(中外製薬, 協和発酵キリン), 共同研究(バイエル薬品)

文 献

- Gutiérrez OM, Luzuriaga-McPherson A, Lin Y, et al. Impact of phosphorus-based food additives on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. in press.
- Koyama Y, Rittling SR, Tsuji K, et al. Osteopontin deficiency suppresses high phosphate load-induced bone loss via specific modulation of osteoclasts. *Endocrinology* 2006 ; 147 : 3040-3049.
- de Seigneux S, Courbebaisse M, Rutkowski JM, et al. Proteinuria increases plasma phosphate by altering its tubular handling. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26(7) : 1608-1618.
- Evenepoel P, Daenen K, Bammens B, et al. Microscopic nephrocalcinosis in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30(5) : 843-848.
- Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013 ; 84(5) : 998-1008.
- Komaba H, Kakuta T, Suzuki H, et al. Survival advantage of lanthanum carbonate for hemodialysis patients with uncontrolled hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30(1) : 107-114.
- Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, et al. COSMOS group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients : the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30(9) : 1542-1551.
- Tentori F, Wang M, Bieber BA, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis : the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10(1) : 98-109.
- Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, et al. Association of drug effects on serum parathyroid hormone, phosphorus, and calcium levels with mortality in CKD : A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. in press
- Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, et al. The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis : the evaluation of cinacalcet hcl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10(5) : 791-799.
- Chang TI, Abdalla S, London GM, et al. The effects of cinacalcet on blood pressure, mortality and cardiovascular endpoints in the EVOLVE trial. *J Hum Hypertens*. in press.
- Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriolopathy events in patients receiving hemodialysis : the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10(5) : 800-807.
- Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis : the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc* 2014 ; 3(6) : e001363.
- Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis : the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial. *Circulation* 2015 ; 132(1) : 27-39.
- Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7(5) : 810-819.
- Chonchol M, Greene T, Zhang Y et al. Low vitamin D and high fibroblast growth factor 23 serum levels associate with infectious and cardiac deaths in the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. in press.
- Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, et al. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2-4. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9(6) : 1049-1058.
- Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015 ; 88(2) : 350-359.
- Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, et al. Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble Klotho in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99(4) : E652-648.
- Adema AY, Vervloet MG, Blankenstein MA, et al. On behalf of the NIGRAM Consortium. α -Klotho is unstable in human urine. *Kidney Int*. in press.
- de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria : a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24(11) : 1863-1871.
- Pisani A, Sabbatini M, Duro G, et al. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in Fabry disease patients : a prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30(4) : 661-666.

23. Trillini M, Cortinovis M, Ruggenti P, et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26(5) : 1205–1214.
24. Akizawa T, Akiba T, Hirakata H, et al. Comparison of paricalcitol with maxacalcitol injection in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2015 ; 19(3) : 225–234.
25. Shoji T, Marubayashi S, Shigematsu T, et al. Committee of renal data registry ; Japanese society for dialysis therapy. use of vitamin D receptor activator, incident cardiovascular disease and death in a cohort of hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2015 ; 19(3) : 235–244.
26. Obi Y, Hamano T, Ichimaru N, et al. Vitamin D deficiency predicts decline in kidney allograft function : a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99(2) : 527–535.
27. Hamano T, Nakano C, Obi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with estimated glomerular filtration rate decline. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013 ; 3(5) : 469–475.
28. Petkovich M, Melnick J, White J, et al. Modified-release oral calcifediol corrects vitamin D insufficiency with minimal CYP24A1 upregulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015 ; 148 : 283–289.
29. Sprague SM, Silva AL, Al-Saghir F, et al. Modified-release calcifediol effectively controls secondary hyperparathyroidism associated with vitamin D insufficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2014 ; 40(6) : 535–545.
30. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2014 ; 85(1) : 174–181.
31. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. Committee of renal data registry of the Japanese society for dialysis therapy. Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis : a cohort study. *PLoS One* 2014 ; 9(12) : e116273.
32. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy : a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2012 ; 35(7) : 1591–1597.
33. Sakaguchi Y, Iwatani H, Hamano T, et al. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* in press.
34. Jamal SA, Chase C, Goh YI, et al. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39(4) : 843–849.
35. Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7(7) : 1130–1136.
36. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27(1) : 345–351.
37. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29(8) : 1532–1538.