

# 保存期腎不全のミネラル代謝異常

Mineral metabolism disorder in chronic kidney disease patients not on dialysis

亀島佐保子 大城戸一郎 横山啓太郎

Sahoko KAMEJIMA, Ichiro OHKIDO, and Keitaro YOKOYAMA

## はじめに

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)の病態は、透析患者のみならず保存期腎不全の早期から出現している。保存期腎不全患者では、リン過剰状態を代償するために、リン利尿因子である fibroblast growth factor 23 (FGF23)分泌が早期から亢進しており、そのため活性型ビ

タミン D[1,25(OH)2D]産生が抑制され PTH も上昇する。CKD 早期では FGF23, PTH などのリン利尿作用によりリンバランスは保たれるが、腎機能低下がさらに進行すると、リン排泄の代償機構が破綻し、血清リン値が上昇し始めるとともに、腎臓での 1,25(OH)2D 産生がさらに低下する。また、FGF23 抵抗性も出現するため、CKD 末期には高リン血症と二次性副甲状腺機能亢進症が生じるようになる

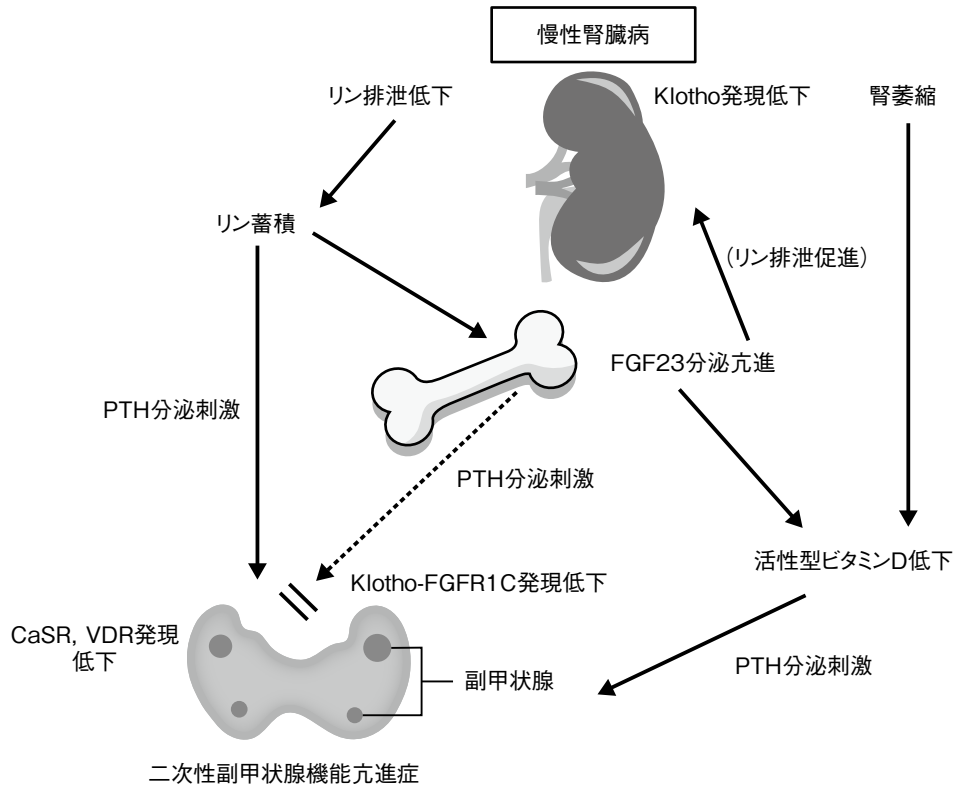


図1 腎機能低下に伴う骨ミネラル代謝異常

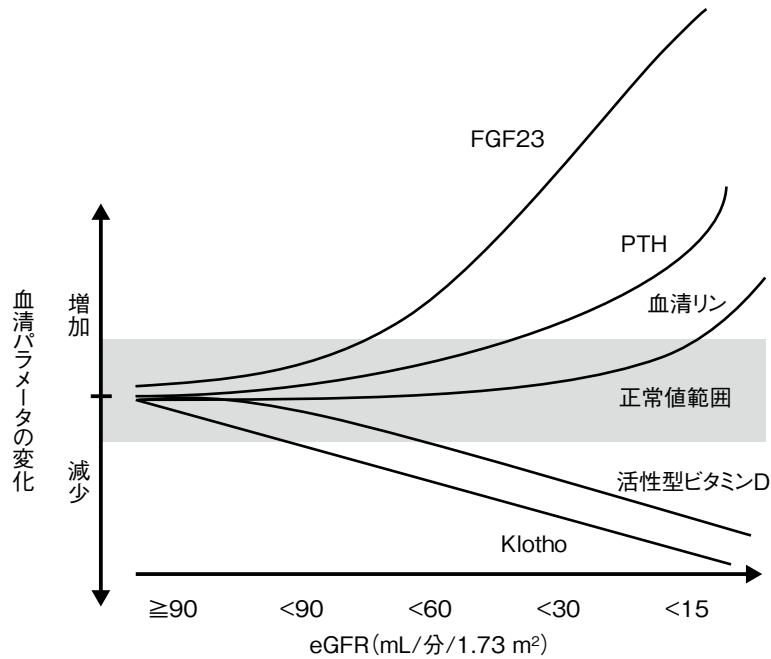


図 2 腎機能低下によるミネラル関連因子の変化

(図 1, 2)<sup>1,2)</sup>。

このような病態は、保存期腎不全患者の骨代謝異常の要因となるだけでなく、腎不全進行や心血管イベント、死亡にも関連することが示されており、その管理は非常に重要である。本稿では保存期腎不全におけるミネラル代謝異常について解説する。

### 保存期腎不全におけるミネラル代謝異常の病態生理

保存期腎不全において、どの段階からミネラル代謝異常が始まっているのか。二次性副甲状腺機能亢進症の機序に対して Bricker は、1972 年に Trade-off 仮説<sup>3)</sup>を提唱した。腎機能低下時に体内のリン蓄積が生じ、PTH が上昇することで、尿中リン排泄が亢進し高リン血症が回避されるが、代償として古典的な腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy : ROD) の病態を引き起こすという仮説である。特にこうした変化は CKD ステージ G3 以降で顕著となると考えられてきた。

2000 年に新たにリン利尿ホルモンである FGF23 が同定され<sup>4)</sup>、ミネラル代謝に関する報告が多く見られるようになった。血清リンの上昇は末期腎不全になって初めて認められるが、リンの体内への蓄積は CKD のより早期の段階から始まっており、その刺激が PTH や FGF23 といったリン利尿ホルモンの分泌を促すことがわかってきた。特に

FGF23 の上昇は PTH の上昇よりも早く、CKD ステージ G2 の段階ですでに生じていることが報告され<sup>5)</sup>、FGF23 の上昇は 1,25(OH)2D の低下にかかわっている。このことは保存期 CKD における潜在的な 1,25(OH)2D の不足や PTH 過剰分泌、二次性副甲状腺機能亢進症を促すため、近年、血清リン値には反映されないが体内リン蓄積が生じる、より早期 CKD の段階からのリン管理の必要性につながるものとして注目されている。

以下、保存期腎不全において徐々に生じるミネラル代謝異常の病態生理について説明する。

#### 1. Klotho 低下、FGF23 上昇

老化関連遺伝子産物として同定された  $\alpha$ -Klotho (以下、Klotho) の低下は、CKD において早期に生じる変化であり<sup>6)</sup>、続いて FGF23 の上昇が生じる。

FGF23 は、骨細胞および骨芽細胞によって産生され、常染色体優性低リン血症性くる病/骨軟化症 (autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia : ADHR)<sup>7)</sup>などの低リン血症性疾患の責任因子として発見されたフォスファトニン (リン排泄調節性ホルモン) の一つと考えられている。FGF23 には腎臓において大きく二つの作用があり、一つは近位尿細管の 2a 型および 2c 型ナトリウム-リン共輸送体 (NaPi2a, NaPi2c) の発現抑制でリン排泄を促進すること、もう一つは 1 $\alpha$ -hydroxylase の発現抑制、および 24-hydroxylase の発現促進を介して 1,25(OH)2D 産生を抑

制することである<sup>8)</sup>。副甲状腺においてはPTH産生・分泌を抑制し<sup>9)</sup>、FGF23がこのような生理作用を発揮するためには、標的臓器の細胞にFGF23受容体(FGFR1)と、その共役因子であるKlothoの発現が必要であることも明らかとなった<sup>10)</sup>。Klothoの高発現は、近位および遠位の腎尿細管、副甲状腺、および脳といった組織に限定され、FGF23作用の主要標的となっている<sup>11)</sup>。

2011年に発表された横断研究によると、CKD進行に伴い、PTHは46.9 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>を境に有意な上昇傾向を示し、FGF23は57.8 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>と、PTHより早期の段階から上昇することが示され<sup>5)</sup>、FGF23上昇は、保存期腎不全のCKD-MBDの病態において初期から生じ、CKD-MBD発症の指標になると考えられた。

また、血中FGF23濃度高値である保存期腎不全患者は腎予後・生命予後が悪化することが明らかにされ<sup>12)</sup>、CKD-MBDにおけるマーカーとして最も注目を集めた。ヒトや動物モデルでは、FGF23はCKDにおける心血管リスクに関連する<sup>13)</sup>「予後不良のbiomarker」であるだけでなく、最近では「予後不良のpathogenic factor」としてのFGF23の役割に注目が集まってきている。FGFと心肥大の関係に関して二つの説が提唱されており、一つはFaulらによって示された、FGF23が $\alpha$ -Klotho非依存的に心筋細胞におけるFGFR4~ホスホリパーゼC~カルシニューリン-NFAT経路の活性化を介して左心室肥大(LVH)を引き起こすという仮説<sup>14)</sup>、もう一つはAndrukhovaらによって示された、FGF23が $\alpha$ -Klotho依存的に腎臓の遠位尿細管におけるサイアザイド感受性塩化ナトリウムトランスポーター(NCC)の量を直接調節し、遠位尿細管におけるナトリウム再吸収を促進し、有効循環血漿量を増大させ、高血圧を生じることで左心室肥大を引き起こすという仮説である<sup>15)</sup>。また、最近のトピックスとしては、炎症とFGF23の値が相関し、感染症と関連することも示され<sup>16)</sup>、FGF23濃度の上昇に依存して感染による入院のリスクが高まることも報告されている<sup>17)</sup>。

Biomarker, pathogenic factorとしてFGF23が有用であり、FGF23を低下させる治療介入により臓器予後、生命予後が改善するかどうかについての検討が現在なされている。動物モデルにおいてはCKDラットにおいて中和抗体でFGF23作用を阻害すると、リン蓄積に対する代償機構が消失し、高リン血症が顕在化するとともに、1,25(OH)2D産生が促進されPTH分泌が低下することが報告された<sup>18)</sup>。また、より長期に中和抗体でFGF23作用を阻害すると、二次性副甲状腺機能亢進症に伴う骨病変は改善するが、高リン血症を背景とする血管石灰化は増悪することが示され<sup>19)</sup>、

保存期腎不全においてFGF23は骨病変の悪化という犠牲のもとに高リン血症、血管石灰化を防ぐという重要な役割を担っていることが明らかとなった。ヒトにおいてはCOMBINE(The CKD Optimal Management with Binders and Nicotinamid E) studyなどの介入研究が現在進行中であり、結果が待たれる<sup>20)</sup>。

以上のことから、保存期におけるCKD-MBD発症機序にFGF23が重要な役割を担っていることが明らかとなったが、どのような機序でリン負荷の増減を生体が感知し、主に骨細胞で産生されるFGF23分泌を調整しているかは全くわかっておらず、今後、更なる研究が望まれる。

## 2. ビタミンD欠乏

CKDにおいてビタミンD欠乏は高頻度にみられ、25-水酸化ビタミンD[25(OH)D]も1,25(OH)2Dも共に低下する<sup>21)</sup>。

1,25(OH)2Dの産生抑制の機序として、一つ目は腎機能が低下することにより産生の場をなくすこと、二つ目は血清リンの上昇により1 $\alpha$ -hydroxylaseを抑制しビタミンD活性化障害を助長する<sup>22)</sup>こと、などがあげられたが、前述のようにその後FGF23が発見され、FGF23分泌は腎機能やPTHとは独立して1,25(OH)2D濃度を規定することが示され<sup>8)</sup>、1,25(OH)2D産生抑制の三つ目の機序として、早期CKDにおけるFGF23上昇が主たる要因としてあげられた。

一般的にはFGF23はPTHより早期の段階から上昇することが示されているが、ビタミンD[25(OH)D]不足の患者集団においては、PTHがFGF23よりも早期に上昇し始めるという報告もある<sup>23)</sup>。ビタミンD不足はPTH分泌を促進するため、ビタミンD不足のCKD患者では早期にPTHの分泌が上昇し始めたものと推察される。保存期腎不全患者においてビタミンD濃度[25(OH)D]低値は死亡率が高いことも示されている<sup>24)</sup>。ビタミンD不足はCKD患者において頻度が高く、さまざまな原因があげられ、CKD-MBDの発症機序の多様性を考えるうえで重要な要因であり、生命予後に大きく影響していると考えられる。

なお、米国でカルシフェジオール[25(OH)D]徐放製剤は、25(OH)D低下を伴うCKDステージG3~4の成人患者における二次性副甲状腺機能亢進症への適応について米国食品医薬品局(FDA)の承認を取得している。カルシフェジオール徐放製剤の日本におけるライセンス契約を日本たばこ産業が2017年10月に締結した。

## 3. PTH上昇

PTHの分泌刺激として、当初は低カルシウム血症が考えられていたが、低カルシウム血症が生じるよりはるか前の

CKD ステージ G3 から PTH は上昇してくる。最近の知見によると、FGF23 増加から PTH 上昇へとつながることが少しずつ解明されてきている。保存期腎不全の状態では、腎機能の低下に伴いリン負荷が増大すると FGF23 の濃度が上昇し、腎臓に発現する FGFR1-Klotho 共受容体を介してリン利尿を促す。それとともにビタミン D 活性化障害を起こし、腸管からのリン吸収を抑える。ビタミン D 低下は低カルシウム血症を引き起こし、骨からのカルシウム動員のための PTH 上昇を引き起こす。しかし、副甲状腺における FGF23 の働きで PTH の抑制もかかる。保存期腎不全を過ぎ末期腎不全状態に達すると、この調節機構は破綻し、PTH は上昇し続け、二次性副甲状腺機能亢進症へと進展する<sup>25)</sup>。それは腎不全進行とともに Klotho の発現がさらに減少することで、FGFR1-Klotho 共受容体の発現が低下し<sup>26)</sup>、フィードバックによって FGF23 が上昇しても FGF23 作用が減弱する「FGF23 抵抗性」の状態になるからである。それに伴いリン利尿、PTH 抑制作用が低下し、FGF23 により代償されていたリン負荷に耐えられなくなり、高リン血症の出現や PTH の上昇がもたらされる。

実際、末期腎不全患者から摘出した副甲状腺による検討では、副甲状腺腫大とともに Klotho、FGFR1 両方の発現が低下していることが明らかとなった<sup>26)</sup>。また、動物実験においても CKD の副甲状腺で VDR、CaSR の発現低下、epigenetic な変化が確認されており、PTH に対しての反応抵抗性がみられることが報告されている<sup>27)</sup>。

### 保存期におけるミネラル代謝異常に対する治療介入の意義

他稿にて、リン・カルシウムの管理について述べていたため、ここでは保存期における治療介入の意義について現在わかっていることを示し、その必要性について論ずる。

CKD 早期で最も早く上昇する FGF23 や、臓器予後・生命予後と相関があるといわれる 25(OH)D の測定は、ビタミン D 欠乏性くる病もしくはビタミン D 欠乏性骨軟化症の診断時、またはそれらの疾患に対する治療中に測定した場合に保険算定できるのみである。したがって現時点においては、治療マーカーとするには実用的ではない(近々日本で骨粗鬆症などの疾患に対して保険収載されることが期待されている)。CKD-MBD 治療において、リン、カルシウム、PTH などの血中濃度を管理することが治療の中心となる。保存期で認められている治療はリン吸着薬と活性型ビ

タミン D 製剤であり、その二つに関して次項で述べる。

#### 1. リン摂取制限、リン吸着薬

前述の通り、残腎機能に比べ相対的に過剰なリン蓄積状態が、保存期におけるミネラル代謝異常の始まりである。

血清リン値が保存期腎不全において生命予後と関連することは報告されている<sup>28)</sup>。なお、2017 年に KDIGO のガイドラインが改訂され<sup>29)</sup>、現時点では、CKD ステージ G3a～G5D 患者において血清リン値が正常値の間は、血清リン値低下の治療介入を開始する妥当性はないと結論づけられている。

動物実験においてリン制限が PTH 分泌を抑制することは以前から報告されている<sup>30)</sup>。また、複数の臨床試験で保存期腎不全患者においても、リン吸着薬の使用で血清リン値の低下、尿中リン値の低下、尿中リン排泄量の低下に加えて、PTH 値も抑制されることが報告されている。炭酸ランタンとピキサロマー、クエン酸第二鉄水和物は、炭酸カルシウムと異なり、FGF23 を減少させる作用も認められる<sup>31)</sup>。また、観察研究ではあるが、透析患者同様、保存期腎不全患者においても、リン吸着薬の内服は生命予後改善と関連していた<sup>32)</sup>。炭酸カルシウムなどのカルシウム含有リン吸着薬に関しては、カルシウム負荷や血管石灰化への寄与の報告があり<sup>33)</sup>、慎重に使用する必要がある。

なお、保存期腎不全患者においては、PTH の上昇が CKD に伴う低カルシウム血症および高リン血症を防ぎ、ミネラル代謝のホメオスタシスの維持にも寄与するため、保存期ではシナカルセット塩酸塩の使用は推奨されず、保険適用にもなっていない。実際、保存期腎不全患者を対象にしたシナカルセット塩酸塩の使用により、PTH は低下したが、血清カルシウム値が低下し、血清リン値が上昇したという臨床研究の報告がある<sup>34)</sup>。

#### 2. 活性型ビタミン D 製剤

動物実験において 1,25(OH)2D に腎保護作用が認められることは多く報告されているが、ヒトにおいては CKD の進展を抑制するかどうかの明確な結論は得られていない。最近のメタ解析では活性型ビタミン D 製剤により、尿蛋白が減少する一方で、血清クレアチニン濃度は上昇するとされた<sup>35)</sup>。血清クレアチニン濃度の上昇の原因としては、1,25(OH)2D にレニン抑制作用があり RAS 抑制となること、また、クレアチニンの産生を上昇させることがあげられる<sup>36)</sup>。

観察研究では、保存期腎不全患者に対する活性型ビタミン D 製剤の使用が総死亡率減少と関連することが報告されている<sup>37)</sup>。パリカルシトールが保存期腎不全患者の左室肥大に及ぼす効果を検討した PRIMO study では、左室肥

大への効果は認められなかったが、BNP値は有意に低下し、心血管疾患による入院リスクも低減した<sup>38)</sup>。

活性型ビタミンD製剤の単独投与による、保存期腎不全患者の骨脆弱性改善による骨折抑制に対するエビデンスは確立していないが、PTH抑制、二次性副甲状腺機能亢進症に伴う高骨代謝回転型骨病変の改善、骨量上昇、転倒抑制効果の報告が認められる<sup>39)</sup>。

以上のことから、カルシウムおよびリンの過剰負荷に十分な注意が必要であるが、少なくともPTH高値の保存期腎不全患者に対する活性型ビタミンD製剤の使用は妥当と考えられる。

### おわりに

保存期腎不全患者において、骨ミネラル代謝の変化はCKD早期から出現することが知られるようになり、血清リンよりも早期に上昇するFGF23は、透析期だけでなく、保存期においても生命予後や心血管イベント(特に心不全)の予測因子として注目されている。

したがって、保存期腎不全患者の生命予後を改善するためには、FGF23系を破綻させないために厳格に管理する必要があると考えられるが、現在保険診療となっていないFGF23の測定を日常臨床において行うことは難しい。FGF23の上昇よりは遅れるが、尿中リン排泄量で評価するネフロン当たりのリン負荷の増加が、日常診療で最初に認識されうるCKD-MBDの変化を示すマーカーとして考えられる<sup>40)</sup>。CKD-MBDのミネラル代謝バランスは早期から変化するが、われわれが日常的にチェックできるパラメータではなかなか気づくことができない。そのため、われわれはなるべくリン負荷を軽減するような治療法を保存期腎不全の時期から常に意識することが必要と考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文献

1. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 292-298.
2. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Ann Rev Physiol* 2013; 75: 503-533.
3. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". *N Engl J Med* 1972; 286

- (20): 1093-1099.
4. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 494-498.
5. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Bellovich K, Chen J, Hamm L, Gadegbeku C, Horwitz E, Townsend RR, Anderson CAM, Lash JP, Hsu C-Y, Leonard MB, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370-1378.
6. Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, Inoue M, Fujimoto S, Ikebe M, Yuasa K, Yamanaka S, Sugiura T, Terada Y. Serum levels of soluble secreted  $\alpha$ -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 722-729.
7. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-348.
8. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-435.
9. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Manly T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117: 4003-4008.
10. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444: 770-774.
11. Hu MC, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T, Lanske B, Razzaque MS, Rosenblatt KP, Baum MG, Kuro-o M, Moe OW. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J* 2010; 24: 3438-3450.
12. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutiérrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheimer J, Hsu C, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305: 2432-2439.
13. Fukumoto S, Shimizu Y. Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 507-514.
14. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, Li J, Shehadeh LA, Hare JM, David V, Martin A, Fornoni A, Di Marco GS, Kentrup D, Reuter S, Mayer AB, Pavenstädt H, Stypmann J, Kuhn C, Hille S, Frey N, Leifheit-Nestler M, Richter B, Haffner D, Abraham R, Bange J, Sperl B, Ullrich A, Brand M,

- Wolf M, Faul C. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab* 2015 ; 22 : 1020-1032.
15. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, Pohl EE, Erben RG. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014 ; 6 : 744-759.
  16. Singh S, Grabner A, Yanucil C, Schramm K, Czaya B, Krick S, Czaja MJ, Bartz R, Abraham R, Di Marco GS, Brand M, Wolf M, Faul C. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016 ; 90 : 985-996.
  17. Martin SS, Daya N, Lutsey PL, Matsushita K, Fretz A, McEvoy JW, Blumenthal RS, Coresh J, Greenland P, Kottgen A, Selvin E. Thyroid function, cardiovascular risk factors, and incident atherosclerotic cardiovascular disease : The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102 : 3306-3315.
  18. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 975-980.
  19. Shalhoub V, Shatzem EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, Renshaw L, Hawkins N, Wang W, Chen C, Tsai M-M, Cattley RC, Wronski TJ, Xia X, Li X, Henley C, Eschenberg M, Richards WG. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 2543-2553.
  20. Isakova T, Ix JH, Sprague SM, Raphael KL, Fried L, Gassman JJ, Raj D, Cheung AK, Kusek JW, Flessner MF, Wolf M, Block GA. Rationale and approaches to phosphate and fibroblast growth factor 23 reduction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2328-2339.
  21. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease : results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 31-38.
  22. Tanaka Y, Deluca HF. The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 1973 ; 154 : 566-574.
  23. Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW. The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 407-413.
  24. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu Y-W, Martins D, Adler SG, Norris KC. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 977-983.
  25. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike JW, Silver J. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid *in vivo*. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1968-1975.
  26. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, Tominaga Y, Otsuki N, Nibu K-I, Nakagawa K, Tsugawa N, Okano T, Kitazawa R, Fukagawa M, Kita T. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 232-238.
  27. Uchiyama T, Tatsumi N, Kamejima S, Waku T, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T, Okabe M. Hypermethylation of the CaSR and VDR genes in the parathyroid glands in chronic kidney disease rats with high-phosphate diet. *Hum Cell* 2016 ; 29 : 155-161.
  28. 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.
  29. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2017 ; 70 : 737-751.
  30. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 561-568.
  31. Yokoyama K, Hiraoka H, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, Block GA. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 543-552.
  32. Kovesdy CP, Kuchmak O, Lu JL, Kalantar-Zadeh K. Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 842-851.
  33. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, Peacock M. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 959-966.
  34. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, Klassen PS, McCarty LC, Pichette V. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 58-67.
  35. Zhang Q, Li M, Zhang T, Chen J. Effect of vitamin D receptor activators on glomerular filtration rate : a meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0147347.
  36. Agarwal R, Hynson JE, Hecht TJW, Light RP, Sinha AD. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 1073-1079.
  37. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondia-

- lyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-1619.
38. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, Bhan I, Agarwal R, Zoccali C, Wanner C, Lloyd-Jones D, Cannata J, Thompson BT, Andress D, Zhang W, Packham D, Singh B, Zehnder D, Shah A, Pachika A, Manning WJ, Solomon SD. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease : the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012 ; 307 : 674-684.
39. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Stripoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane database Syst. Rev* 2009 ; CD008175.
40. Hong YA, Lim JH, Kim MY, Kim Y, Yang KS, Chung BH, Chung S, Choi BS, Yang CW, Kim Y-S, Chang YS, Park CW. Assessment of tubular reabsorption of phosphate as a surrogate marker for phosphate regulation in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 208-215.