

リン・カルシウムの管理

Management of serum phosphorus and calcium

小岩文彦 水上 礼 丸田雄一

Fumihiko KOIWA, Aya MIZUKAMI, and Yuichi MARUTA

はじめに

CKD-MBD 対策の基本はルーチン検査であるリン(P), カルシウム(Ca), 副甲状腺ホルモン(PTH)の適切な管理である。まだ CKD-MBD の概念が存在しなかった 2003 年に米国腎臓財団から発表された K/DOQI ガイドラインでは、慢性腎疾患における骨代謝と疾患に対する目標 P, Ca 値が提唱され、食事・薬物療法に関する管理法が示された。その後国内外からさまざまな CKD-MBD に関するガイドラインが発表され、日本でも国内の特性に適合したガイドラインが整備された。本稿では CKD-MBD における P, Ca 管理の意義や目標、方法について解説する。

保存期 CKD の P, Ca 管理目標と問題点

1. P

血清 P の上昇は CKD ステージ 4 から出現し、心血管系石灰化や骨代謝異常、生命予後の低下は保存期 CKD から問題となり、血清 P の上昇は腎不全の進行リスクと関連する^{1,2)}。K/DOQI ガイドライン³⁾、2006 年発表された日本の初代ガイドラインや 2012 年に改訂された CKD-MBD 診療ガイドライン(JSDT)⁴⁾、2009 年と 2017 年に発表された KDIGO CKD-MBD ガイドライン(KDIGO 2009, KDIGO 2017)⁵⁾の目標 P 濃度を示した(表 1)。

CKD ステージ 3, 4 では高 P 血症が全死亡、心血管死亡リスク上昇と関連し、目標 P 値以下群では死亡リスク低下と関連した⁶⁾。血清 P の上昇と心血管疾患発症リスクとの関連は非 CKD 群より CKD 群が高かった⁷⁾が、早期 CKD では血清 P 濃度と末期腎不全の進行リスクは関連せず⁸⁾、先

の研究でも CKD ステージ 5 では死亡リスクとの関連を認めなかった⁶⁾ことから、アウトカムとの関連は腎機能に影響される可能性がある。血清 P との関連では、CKD ステージ 3, 4 の 803 例を約 6 年観察した国内コホート研究では、血清 P が 3.4 mg/dL 以下で 3.4 mg/dL 以上と比較して末期腎不全の未達成割合が有意に増加した⁹⁾。また平均年齢 25.2 歳の若年者を対象とした検討で、血清 P が 4.0 mg/dL 以上で石灰化リスクが増加した¹⁰⁾。

以上から、正 P 血症でも血清 P 上昇は CKD 患者の心血管、骨代謝、腎イベントや生命予後と関連する可能性があるが、目標 P 値への治療介入やどの程度の P 低下がアウトカムを改善するのかについて十分な検証がなく、血清 P 濃度をサロゲートマーカーとした臨床的影響は限定的である。そのため 2017 年に改訂された KDIGO CKD-MBD ガイドライン(KDIGO 2017)では、「血清 P 濃度を正常範囲に維持する」から「上昇した血清 P を正常域に低下させる」ステートメントに変更された¹¹⁾。

保存期 CKD に対する薬物効果に関して、正 P 血症の保存期 CKD 患者を 3 つの P 吸着薬群(酢酸 Ca, 炭酸ランタン, 炭酸セベラマー)と対照群の 4 群に分けて、一次評価項目を血清 P, 二次評価項目として他の CKD-MBD パラメータ、血管石灰化や骨密度を設定したランダム化比較試験(RCT)が実施された。血清 P は治療群で低下したが、対照群と比較して血管石灰化の有意な増加が示され¹²⁾、正 P 血症に対する P 吸着薬の使用がアウトカム改善を示さなかった。そのため KDIGO 2017 では、高 P 血症に対する P 吸着薬を用いた治療から、正 P 血症に対する P 低下薬(P 吸着薬から用語を変更)の予防的な使用を推奨せず、進行する持続的な血清 P の上昇に対して使用すべきとした。

近年、血清 P 濃度の日内変動が臨床上の問題となっている。以前から血清 P の日内変動は知られていたが、血清 P

表1 代表的な国内外のガイドラインで示されたCKDステージ別の目標P、Ca濃度

CKDステージ	ガイドライン	P(mg/dL)	Ca(mg/dL)
ステージ3	K/DOQI	2.7～4.6	8.4～9.5
	KDIGO 2009	基準値	基準値
	JSDT 2012	施設基準値	施設基準値
	KDIGO 2017	高ければ正常域に下げる	高Ca血症を避ける
ステージ4	K/DOQI	2.7～4.6	8.4～9.5
	KDIGO 2009	基準値	基準値
	JSDT 2012	施設基準値	施設基準値
	KDIGO 2017	高ければ正常域に下げる	高Ca血症を避ける
ステージ5	K/DOQI*	3.5～5.5	8.4～9.5 (<10.2)
	KDIGO 2009	基準値	基準値
	JSDT 2012	施設基準値	施設基準値
	KDIGO 2017	高ければ正常域に下げる	高Ca血症を避ける
ステージ5D	KDIGO 2009	基準値	基準値
	JSDT 2012	3.5～6.0	8.4～10.0
	KDIGO 2017	高ければ正常域に下げる	高Ca血症を避ける

(* K/DOQIのステージ5は透析期も含む、KDIGO、JSDTの透析期はステージ5Dと表記)

はP摂取量だけではなくPの由来によって異なり、菜食あるいは穀物由来のP摂取は肉や乳製品由来食より血清P濃度が低下し、昼から夜にかけて低下する¹³⁾。CKD患者の血清Pの日内変動は朝8時が最も低く、夕方16時が最も高値であり、P摂取量での3群間の差は朝8時が最も小さく、16時が最も大きいことから¹⁴⁾、CKDではP摂取量の日内変動が採血タイミングによって影響する可能性がある。また、空腹時の高P血症は予後不良と関連するが、非空腹P値を用いるとP値と予後は関連せず、特に朝の採血結果がアウトカムと相関した¹⁵⁾。今後、血清Pを評価するうえで採血タイミングや食事内容などを考慮する必要がある。

2. Ca

血清CaはPと同様にCKDステージ4以降で低下する。CKD-MBD管理上Caバランスが負に傾くと骨粗鬆症や骨折リスクの原因となり、正に傾くと心血管系石灰化などのリスクを高めることから、中立のバランスが望ましいと考えられているが、過剰なCa負荷を除き、Caバランス異常がCKD-MBDの病態を惹起する詳細な機序の解明は不十分である。CKDの進行に伴って血中FGF23は上昇し、腸管のCa吸収を促進するビタミンD活性化障害に起因したCa吸収不良から、負のCaバランスに至ることが予想されるが、ビタミンD欠乏下でのビタミンD依存性Ca吸収の低

下は軽度で、Ca摂取量の増量により血清Caは補正可能である¹⁶⁾。この機序として、腸管上皮細胞間のCa輸送の関与が推測されている¹⁷⁾。

保存期CKDと腎機能正常者を比較した2つの代表的なCaバランススタディでは、摂取Ca量が800～1,000mgで中立のバランスを呈した。そして食事中Caや炭酸Caによって2,000～2,500mgの負荷をかけると正のCaバランスを呈する。個々で見ると、低負荷群では正、負のバランスが存在するが、高負荷群は全例が正バランスを呈する(図)^{18, 19)}。そのため過剰なCa摂取は異所性石灰化のリスクを増大させるが、Ca摂取量が増加しても必ずしも血清Caは変化せず、血清Ca濃度は全身のCaバランスを反映しない¹⁸⁾。食事からのCa摂取も、Ca含有量、吸収されるCa量や吸収の割合などが食材によって異なるにもかかわらず十分に検討されていない。そのためCKDステージ別のCaバランスは明らかではなく、Caバランスを考慮した目標Ca濃度の設定や管理法も確立していない²⁰⁾。

CKDステージ3～5の目標血清Ca濃度を表1に示した。低Ca血症は二次性副甲状腺機能亢進症の原因となり、将来的なCKD-MBDを管理する目的で基準範囲に是正することは望ましい⁴⁾。

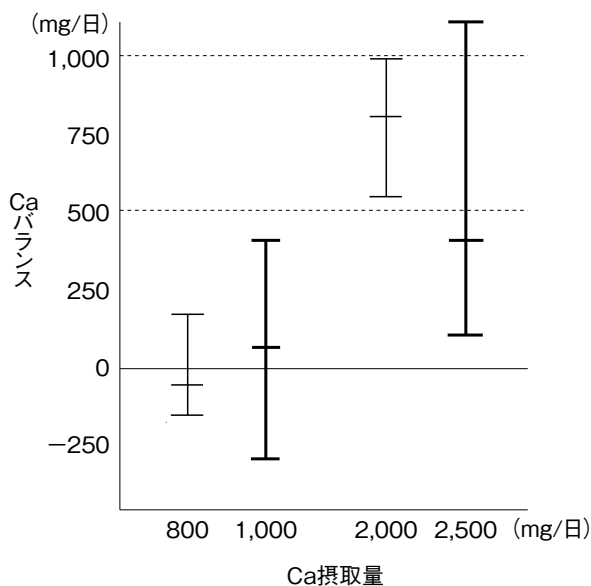


図 Ca 摂取量で 2 群に分けた CKD ステージ 3, 4 患者の Ca バランス

上端：上限値，下端：下限値，中央線：平均値
(細い線は文献 18 より，太い線は文献 19 より引用，改変)

透析期 CKD の P, Ca 管理目標と問題点

K/DOQI ガイドラインでは骨代謝の管理に加えて患者予後を考慮した目標 P, Ca 値が設定されたが，その後 CKD-MBD の概念が出現すると骨代謝異常に限定されず，心血管病変や生命予後に密接に関連した全身性病態として認識されるようになった。そのため日本では，患者予後が最も良好となる血清 P, Ca 濃度を初代ガイドラインで設定し，2012 年の改訂時に再検証して表 1 の目標値を継承した。特に予後に及ぼす寄与度から血清 P の管理が最も優先され，次いで血清 Ca, PTH の優先順位を初めて提唱した⁴⁾。

KDIGO 2009 では目標 P, Ca 値はいずれも基準値に設定されたが，KDIGO 2017 では保存期と同様に「目標 P 値は高値なら正常域に下げる」と変更された。この背景として，治療介入によって高 P 血症を基準値に維持するよりも高 P 血症の予防がより CKD-MBD の進展を抑えると考えられている¹¹⁾。欧州 20 カ国で実施された多施設前向きコホートである COSMOS 研究では，ベースラインの血清 P が 3.6 ~ 5.2 mg/dL で生存リスクが最も高かった。しかし 5.2 mg/dL 以上になると，安全範囲の P 低下と予後改善は関連するが，それ以上の P 低下は逆に予後不良と関連し，過剰な血清 P 低下の予後への影響が懸念された²¹⁾。

日本では年々透析患者の高齢化が促進し，高齢になるほ

ど高 P 血症が減少して低 P 血症が増加し²²⁾，低 P 血症で死亡リスクが増加する²³⁾。また，血清 P が予後に及ぼす影響は栄養状態によって異なる。栄養指標として GNRI (geriatric nutritional risk index) を用いて 2 群に分けた栄養状態と予後の関連に関する J-DOPPS 研究によると，高 P 血症の予後リスク悪化は高 GNRI 群でみられ，低 GNRI 群では低 P 血症が予後リスク悪化と関連し，血清 P の予後への影響は栄養状態で異なる可能性がある²⁴⁾。

KDIGO 2017 では「目標 Ca 値は高 Ca 血症を避ける」に変更された。国内外の維持透析患者の大規模コホート研究でも上限値を超えた軽度の高 Ca 血症が死亡リスクの増大に関連する^{25, 26)}。JSDT 2012 では Ca 管理より P 管理が優先されるが，今後，軽度高 Ca 血症に対する対策も重要となる。

Ca 管理では低 Ca 血症に対する認識が変わりつつある。Ca 受容体作動薬の登場によって比較的容易に血清 Ca を低値に管理可能となった反面，低 Ca 血症に遭遇することがある。透析患者における低 Ca 血症と予後との関連は賛否両論があり，一定の見解は得られていないが，Ca 受容体作動薬投与によって生じた低 Ca 血症は補正する必要がある。また，高度の低 Ca 血症や症状を伴う低 Ca 血症，心電図で QT 延長を認める場合や二次性副甲状腺機能亢進症を合併する場合も低 Ca 血症の治療が必要である。しかし，無症候性の軽度低 Ca 血症では許容可能な場合があり，KDIGO 2017 では個々に応じて判断するとされた。

P の管理方法

CKD における P 管理の基本は食事管理による P 制限，P 吸着薬を中心とした薬物療法，透析患者では透析療法による P 除去となる。

1. 薬物療法

国内 JSDT 2012 では目標 P, Ca 値でそれぞれ 3 分割した 9 分割図を用いて薬物管理を中心に提示された。発表された 2012 年時点では 1 種類の Ca 含有薬と 3 種類の Ca 非含有薬が存在していたが，薬剤の種類が生命予後に与える影響が不明で，Ca 負荷の点から Ca 含有の有無で分けて血清 Ca 濃度に応じて両剤の調節が提示された。KDIGO 2009 では，高 P 血症を伴う CKD ステージ 3 ~ 5D に対する治療薬として P 吸着薬投与が提案され，高 Ca 血症が持続する血管石灰化や無形成骨の合併に対して，Ca 含有薬の制限を強い推奨度で示した。また P 吸着薬の種類は CKD ステージ，他の CKD-MBD 合併症や併存症などを考慮して選択することが意見として示された。

表 2 最近の P 吸着薬に関するシステマティックレビューとメタ解析に関する 4 論文の比較

著者名 (文献番号)	雑誌	研究数 対象 期間 方法	セベラマー vs CCPB 全死亡リスク (95% CI)	セベラマー vs CCPB 心血管死亡 リスク	セベラマー vs プラセボ 死亡	CCPB vs NCCPB 全死亡リスク (95% CI)	その他
Patel L, et al	Clin J Am Soc Nephrol 2016	25 研究 対象 4,770 例 (透析は 88%) 期間 2 ~ 24 カ月 メタ解析	RR 0.54 (有意) (0.32 ~ 0.93)	有意差なし	未	未	セベラマー vs 炭酸 Ca のみ有意差あり (酢酸 Ca とは有意差なし)
Palmer SC, et al	Am J Kidney Dis 2016	77 研究 対象 12,562 例 (透析は 88%) 期間 1.5 ~ 36 カ月 Network meta 解析	RR 0.39 (有意) (0.21 ~ 0.74)	有意差なし	有意差なし	未	全死亡の解析対象は 20 研究 86,744 例 プラセボと比較の観察期間は 4 週 ~ 3 カ月と短期間
Sekercioglu N, et al	PLoS One 2016	28 研究 対象 8,335 例 (透析は 75%) 期間 1.5 ~ 60 カ月 SR と Network meta 解析	CCPB vs セベラマー RR 1.89 (有意) (1.02 ~ 3.5)	有意差なし	未	RR 1.76 (有意) (1.21 ~ 2.56)	CCPB vs NCCPB 心血管死亡リスクも有意差なし
Habbous S, et al	Nephrol Dial Transplant 2017	51 研究 対象 8,829 例 (透析は 75%) 期間 3 週 ~ 3 年 SR とメタ解析	有意でない RR 0.62 (0.35 ~ 1.08)	有意差なし	未	未	大規模 1 研究を除外すると、セベラマーの全死亡リスク減少は有意となる

SR : システマティック(系統)レビュー, CCPB : Ca 含有リン吸着薬, NCCPB : Ca 非含有リン吸着薬

P 吸着薬投与の妥当性に関して、保存期 CKD では正 P 血症に対する予防的な投与の効果は証明されていない¹²⁾。最近のコホート研究でも P 吸着薬投与と低い死亡リスクとの関連は薬剤投与期間で調整すると消失し²⁷⁾、薬剤投与と予後の関連は明確ではない。透析期では透析導入時を含めて観察研究により薬剤投与が良好な予後と関連する^{28, 29)}。2017 年に発表された国内診療ガイドラインでは、CKD ステージ G3b ~ 5 に対して生命予後改善の観点から、食事療法を実施しても血清 P が正常範囲でない場合に P 吸着薬投与が推奨された³⁰⁾。

P 吸着薬の種類と予後の関連を Ca 含有の有無で比較した 4 件のメタ解析およびシステマティックレビューをまとめた(表 2)^{31 ~ 34)}。Ca 含有の有無での比較ではすべてセベラマーとの検討で、3 論文でセベラマー群が低い死亡リスクと関連した。Ca 含有薬の有無で比較したのは 1 論文で、Ca 含有薬が有意に高い死亡リスクを示したものの、心血管リスクには差がなかった。しかし、Ca 含有薬投与量の検討や基準値範囲の Ca 濃度に対する Ca 含有薬投与の妥当性に関

する検証は不十分である。したがって KDIGO 2017 でも、Ca 含有 P 吸着薬投与量の制限はエビデンス推奨度(2B)で示されたが、具体的な投与方法や Ca 受容体作動薬による低 Ca 血症の是正を目的とした Ca 含有薬投与に関しては示されていない。また、Ca 非含有薬の選択に関する検証も今後の課題である。

医療コストの問題も無視できない。米国では P 吸着薬の薬剤費に占める割合はメディケアド全体の 1/3 以上を占め、2008 年からの 6 年間で P 吸着薬の薬剤費は年間 10% 以上増加しており、他の薬剤費の増加率を凌駕している³⁵⁾。日本でも薬剤費高騰は医療財政上の問題であり、費用対効果の導入が検討されている。

2. 食事療法

P 制限食による血清 P 低下効果は多くの臨床研究で実証されているが、アウトカムへの影響の検討は乏しい。食事の中の P 含有量はたんぱく質含有量と密接に関連するため、P 制限はたんぱく質制限により達成可能である。CKD ステージ 4 ~ 5 に対する低たんぱく食の RCT では、両群で末

期腎不全の進行や予後に差がなかった³⁶⁾。また、透析患者のたんぱく質制限による血清P低下は予後改善と関連しなかった³⁷⁾。透析患者の栄養状態と血清P濃度に関する研究では、たんぱく質摂取量を増加して血清Pを低下させた群の予後が最も良好であった³⁸⁾。P制限の前提として栄養状態の維持は必須であるが、単なるP制限はP添加物以外の重要な栄養素が制限される可能性が否定できない。高齢透析患者が増加している日本では、年齢は最も大きな予後予測因子であるため、特に後期高齢者に対する食事介入の効果は限定的であり、むしろ栄養障害を助長して低P血症の原因となり予後悪化に関連する可能性がある²⁴⁾。近年、P添加物を含む食品や清涼飲料水などがP負荷の原因となり³⁹⁾、P添加物は食材のたんぱく質含有と無関係に存在することが判明した。したがって、P制限食事療法の基本は全体の栄養状態に影響しないP制限の実施であり、P吸収率の高い無機Pを制限してP/たんぱく質含有比を下げながらたんぱく質を十分に含む食事が理想である。食品ラベルやP添加物を確認してPに関する知識を高めることで血清Pは低下するが⁴⁰⁾、食品ラベルにP含有量が記載されておらず、食品ごとにP添加物含有量が異なる可能性がある。良質のたんぱく質にはP含有が多くP/たんぱく質摂取比率の低下が困難であり、食習慣上腸管のバイオアベイラビリティを考慮した動物性たんぱく質から植物性たんぱく質への移行は困難である。また、自宅調理食材は外食を減らす有効な手段であるが、調理済み食材には多くのP添加物が使用され、自然食材や低加工食材は高価、などの問題や課題も存在する。ゆでる調理法や圧力鍋を利用した調理により積極的なP除去の試みも今後期待される⁴¹⁾。国内の食事療法基準では、CKDステージG3aでは0.8～1.0 g/kg/体重/日、G3b～5では0.6～0.8 g/kg/体重/日、維持透析患者は0.9～1.2 g/kg/体重/日が目標となる⁴²⁾。

Caの管理方法

CKDにおけるCa管理は薬物療法と透析液Ca濃度による調節が基本となる。食事でのCa摂取量が増加するとCa負荷となる可能性がある²⁰⁾が、食事内容やCaバランスは個々で異なるため現時点では食事の影響は考慮されていない。KDIGOや日本のガイドラインではCa摂取量の上限は設定されていないが、保存期CKDでのCa摂取量が2,000 mg/日では明らかにCaバランスは正に傾き、Ca尿排泄が廃絶した透析期も同様である。日本人の食事でのCa摂取基準は650～700 mg/日であり、Ca含有P低下薬や活性型ビタ

ミンD製剤の併用により容易にCa過剰負荷を惹起する。そのため日本のJSDT 2012では炭酸Ca投与量の上限を概ね3 g/日に定めた。KDIGO 2017では原則としてCa含有薬の減量が提案され、保存期CKDでは高度で進行性の二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療を除き、通常治療としてCa負荷の原因となる活性型ビタミンDを投与しないことも提案された。Ca受容体作動薬はPTH低下目的で投与されるが、血清P、Ca低下作用も併せ持つことから、JSDT 2012では血清PTH高値の場合にP、Caの管理手段となることが示されている。

血清CaはPTHや治療内容(活性型ビタミンD、Ca受容体作動薬、P吸着薬)に大きく影響されるため、透析期におけるCaバランスの管理上透析液Ca濃度の選択は重要である。KDIGO 2009では中立なCaバランスの透析液Ca濃度は2.5 mEq/Lであり、2.5～3.0 mEq/LのCa濃度液が提案された。最近の比較試験でも3.5 mEq/Lに比較して2.5 mEq/L Ca濃度液では血管石灰化の進行抑制や骨代謝改善を認め⁴³⁾。血清Caがやや低値であれば2.5 mEq/L液を使用しても正のCaバランスとなるが、良質のCaバランス研究がないためKDIGO 2017では2.5～3.0 mEq/Lの透析Ca濃度が継承された。JSDT 2012では血清Caを指標に透析液Ca濃度の選択を考慮するのが望ましいとしているが、無酢酸透析液や2.75 mEq/LのCa濃度液は選択肢になく、今後の改訂が待たれる。

おわり

CKD-MBDの骨格となるP、Ca管理について、管理目標やそれらの方法を国内外のガイドラインを中心に解説した。CKD患者は高齢化が進み、自宅以外の多様な生活・食事環境のなかでさまざまな栄養状態を呈する。さらに新規CKD-MBD関連薬剤も相次いで登場して治療選択肢が拡がり、現行ガイドラインでは十分にカバーできないのが現状である。管理目標値を視野に個人の特性に合わせた「個別化」された管理が理想であり、臨床現場でユーザーが容易に使用可能なガイドラインが望まれる。

利益相反自己申告：キッセイ薬品工業(報酬額、講演料、奨学寄付金)、協和発酵キリン(報酬額、講演料、奨学寄付金)

文献

1. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Associa-

- tion of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 (4) : 825-831.
2. Sim JJ, Bhandari SK, Smith N, Chung J, Liu IL, Jacobsen SJ, Kalantar-Zadeh K. Phosphorus and risk of renal failure in subjects with normal renal function. *Am J Med* 2013 ; 126 (4) : 311-318.
 3. K/DOQI. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 (4 Suppl 3) : S1-201.
 4. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. *透析会誌* 2012 ; 45 : 301-356.
 5. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009 (113) : S1-130.
 6. Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Yaman H, Kilic S, Eyileten T, Caglar K, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Mallamaci F, Zoccali C. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2251-2257.
 7. McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, Gallagher H, Rafiq M, Jones S. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease : a large community based cohort study. *PLoS One* 2013 ; 8(9) : e74996.
 8. Mehrotra R, Peralta CA, Chen SC, Li S, Sachs M, Shah A, Norris K, Saab G, Whaley-Connell A, Kestenbaum B, McCullough PA ; Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Investigators. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 84(5) : 989-997.
 9. Chang WX, Xu N, Kumagai T, Shiraishi T, Kikuyama T, Omizo H, Sakai K, Arai S, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Fujigaki Y, Shen ZY, Uchida S. The impact of normal range of serum phosphorus on the incidence of end-stage renal disease by a propensity score analysis. *PLoS One* 2016 ; 28 ; 11(4) : e0154469.
 10. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 397-404.
 11. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease? Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017 : p1-59.
 12. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, Allison MA, Asplin J, Smits G, Hoofnagle AN, Kooienga L, Thadhani R, Mannstadt M, Wolf M, Chertow GM. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1407-1415.
 13. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, Donahue SE, Asplin JR. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 257-264.
 14. Ix JH, Anderson CA, Smits G, Persky MS, Block GA. Effect of dietary phosphate intake on the circadian rhythm of serum phosphate concentrations in chronic kidney disease : a crossover study. *Am J Clin Nutr* 2014 ; 100 (5) : 1392-1397.
 15. Chang AR, Grams ME. Serum phosphorus and mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) : effect modification by fasting. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 64 (4) : 567-573.
 16. Sheikh MS, Ramirez A, Emmett M, Santa Ana C, Schiller LR, Fordtran JS. Role of vitamin D-dependent and vitamin D-independent mechanisms in absorption of food calcium. *J Clin Invest* 1988 ; 81(1) : 126-132.
 17. Vaziri ND, Yuan J, Nazertehrani S, Ni Z, Liu S. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am J Nephrol* 2013 ; 38 (2) : 99-103.
 18. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int* 2012 ; 81 (11) : 1116-1122.
 19. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 (5) : 959-966.
 20. Hill KM, Spiegel DM. Calcium balance in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 2017 ; 15 : 214-221.
 21. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, Locatelli F, Gorriz JL, Rutkowski B, Ferreira A, Bos WJ, Covic A, Rodríguez-García M, Sánchez JE, Rodríguez-Puyol D, Cannata-Andía JB ; 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.
 22. Hanafusa N, Nitta K, Tsuchiya K. The characteristics of the older dialysis population—heterogeneity and another type of altered risk factor patterns. *Renal Replacement Therapy* 2017 ; 3 : 29.
 23. Lertdumrongluk P, Rhee CM, Park J, Lau WL, Moradi H, Jing J, Molnar MZ, Brunelli SM, Nissenson AR, Kovesdy CP, et al. Association of serum phosphorus concentration with mortality in elderly and nonelderly hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2013 ; 23 (6) : 411-421.
 24. Fukuma S, Ikenoue T, Akizawa T, Fukuhara S. Impact of nutritional index on the association between phosphorus concentrations and mortality in haemodialysis patients : a cohort study from dialysis outcomes and practice pattern study in Japan. *BMJ Open* 2017 ; 7 (8) : e016682.
 25. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 (3) : 519-530.
 26. Fukagawa M, Kido R, Komaba H, Onishi Y, Yamaguchi T,

- Hasegawa T, Kurita N, Fukuma S, Akizawa T, Fukuhara S. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63(6) : 979-987.
27. Bhandari SK, Liu IA, Kujubu DA, Huynh T, Behayaa H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ, Sim JJ. Use of phosphorus binders among non-dialysis chronic kidney disease patients and mortality outcomes. *Am J Nephrol* 2017 ; 45(5) : 431-441.
28. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20(2) : 388-396.
29. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, Ketteler M, Ferreira A, Covic A, Rutkowski B, Memmos D, Bos WJ, Teplan V, Nagy J, Tielemans C, Verbeelen D, Goldsmith D, Kramar R, Martin PY, Wüthrich RP, Pavlovic D, Benedik M, Sánchez JE, Martínez-Cambor P, Naves-Díaz M, Carrero JJ, Zoccali C. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013 ; 84(5) : 998-1008.
30. 日本腎臓学会(編). CKD ステージ 3b-5 診療ガイドライン 2017(2015 追補版). 東京:東京医学社, 2017.
31. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11(2) : 232-244.
32. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD : a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68(5) : 691-702.
33. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, Nesrallah G, Longo CJ, Busse JW, Akhtar-Danesh N, Agarwal A, Al-Khalifah R, Iorio A, Guyatt GH. Comparative effectiveness of phosphate binders in patients with chronic kidney disease : A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2016 ; 11(6) : e0156891.
34. Habbous S, Przech S, Acedillo R, Sarma S, Garg AX, Martin J. The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum versus calcium-containing and iron-based binders in treating hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017 ; 32(1) : 111-125.
35. St Peter WL, Wazny LD, Weinhandl ED. Phosphate-binder use in us dialysis patients : prevalence, costs, evidence, and policies. *Am J Kidney Dis* 2017 Nov 28. [Epub ahead of print]
36. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, Pisani A, Sabbatini M, Ravani P. Effect of a low-versus moderate-protein diet on progression of CKD : follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54(6) : 1052-1061.
37. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6(3) : 620-629.
38. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 1511-1518.
39. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, Kopple JD. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 519-530.
40. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machezano R, Love TE, Porter D, Marbury M, Sehgal AR. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease : A randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ; 301 : 629-635.
41. Ando S, Sakuma M, Morimoto Y, Arai H. The effect of various boiling conditions on reduction of phosphorus and protein in meat. *J Ren Nutr* 2015 ; 25 : 504-509.
42. 日本腎臓学会(編). 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 東京医学社, 2014.
43. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, Toz H, Ozkahya M, Yilmaz M, Kircelli F, Sevinc Ok E, Ceylan N, Duman S, Cirit M, Monier-Faugere MC, Malluche HH. Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 2475-2486.