

# PTH の管理

## Management of parathyroid hormone in end-stage renal disease

駒場大峰\*<sup>1,2</sup>

Hiroataka KOMABA

### はじめに

二次性副甲状腺機能亢進症は、腎不全患者における最も重要な合併症の一つであり、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone : PTH)の分泌過剰と副甲状腺過形成を特徴とする<sup>1)</sup>。二次性副甲状腺機能亢進症の進展は、高回転型骨病変の原因となるだけでなく、ミネラル代謝異常を介して血管石灰化や生命予後に重大な影響を及ぼす。このため、PTHの管理は、腎不全患者の予後改善を図るうえで最も重要な課題の一つに位置づけられる。本稿では、透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症の内科的・外科的管理、および良好なPTH管理によって得られる効果に関して、最近の知見を交えて概説する。

### PTH 値の管理目標

二次性副甲状腺機能亢進症の管理を行ううえで、PTH値の管理目標は非常に重要なテーマである。2003年に米国で発表されたK/DOQIガイドラインでは、骨形態計測による骨代謝回転との相関に基づき、intact PTH 150~300 pg/mLという管理目標が提唱された<sup>2)</sup>。しかしその後、PTH値による骨病変の予測能は低いことが示され<sup>3)</sup>、また、PTH値は骨代謝のみならず生命予後にも関連していることが明らかとなった<sup>4)</sup>。

このような背景の下、2006年に発表された日本透析医学会のガイドラインでは生命予後の観点から管理目標が検討され、統計調査データの解析<sup>5)</sup>に基づき、intact PTH 60~180 pg/mLという管理目標が設定された<sup>6)</sup>。2012年には日本透析医学会のガイドラインが改訂され、統計調査データ

の再解析の結果<sup>7)</sup>に基づき、intact PTH 60~240 pg/mLという管理目標が設定されている<sup>8)</sup>。

一方、国際的には2009年にKidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)によりガイドラインが策定され、観察研究における死亡リスクとの関連性<sup>4,9)</sup>に基づき、正常上限値の2倍から9倍(intact PTH 130~585 pg/mLに相当)という管理目標が設定された<sup>10)</sup>。KDIGOガイドラインは2017年に部分改訂が行われたが、この管理目標は据え置きとなっている<sup>11)</sup>。

各国の二次性副甲状腺機能亢進症の治療実態を比較したDialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)の報告によると、PTH値の分布は欧米諸国ではKDIGOガイドラインを背景に上昇傾向にあるが、わが国では日本透析医学会のガイドラインで示された厳格なPTH管理目標を背景に低下傾向にあることが示されている<sup>12)</sup>。なぜ日本人では良好な生命予後と関連するPTH値が欧米より低いのか、また、その背景にはどのような生物学的理由があるのかということは、いまだよくわかっていない。しかし一つの可能性として、PTH感受性の違いが考えられる。PTHは人種により感受性が異なることが知られており、例えば黒人は白人と比してPTH抵抗性が強く、同程度の骨代謝回転を維持するために高いPTH値を要することが知られている<sup>13)</sup>。黄色人種のPTH感受性に関するデータはないが、わが国では米国と異なり、血液透析をスケジュール通りに受けている患者が大多数であり<sup>14)</sup>、その結果、尿毒症物質によるPTH抵抗性が緩和されやすい可能性が考えられる。このために、PTH管理目標値が低くなるという仮説も成り立つと思われる。

日本透析医学会の統計調査データを見る限り、わが国が独自の管理目標を持つことには一定の根拠があると考えられるが、目標範囲の妥当性は常に再検証し、その生物学的

\*1 東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科, \*2 同 総合医学研究所

理由をより明確にしていく必要があると考えられる。

## 二次性副甲状腺機能亢進症の治療手段

### 1. 活性型ビタミン D 製剤

活性型ビタミン D 製剤は、副甲状腺細胞の核内受容体であるビタミン D 受容体 (vitamin D receptor : VDR) に結合し、PTH 遺伝子の転写を抑え、PTH 産生を抑制する。活性型ビタミン D 製剤は二次性副甲状腺機能亢進症を管理するうえで中心的役割を担ってきた。しかし本薬剤は高カルシウム (Ca) 血症、高リン (P) 血症の原因となることから、しばしば投与量が制限されることが問題となる。さらに重度の症例では、副甲状腺細胞の Ca 感受性受容体 (calcium sensing receptor : CaSR)、VDR の発現低下により、治療効果が十分には得られないことも大きな課題であった<sup>15,16)</sup>。

このような問題点を克服するため、静注パルス療法や副甲状腺細胞により選択的に作用するビタミン D 誘導体の開発が行われてきたが、これらの工夫をもってしても、重度の症例では活性型ビタミン D 製剤による内科的管理はしばしば困難となる。このような場合は、Ca 受容体作動薬や副甲状腺摘出術 (parathyroidectomy : PTx) など他の治療選択を検討することが必要となる。

### 2. シナカルセト塩酸塩

シナカルセト塩酸塩は最初に市販された Ca 受容体作動薬であり、副甲状腺細胞の CaSR に直接作用することにより PTH 分泌を抑える。シナカルセト塩酸塩の優れた点は、PTH 分泌を抑制するとともに血清 Ca、P 値を低下させる点であり<sup>17)</sup>、このため、従来の活性型ビタミン D 製剤では高カルシウム血症、高リン血症のため治療の継続が困難であった症例でも、シナカルセト塩酸塩の併用により内科的治療を継続することが可能となった。

シナカルセト塩酸塩は、腫大腺を有する重度の二次性副甲状腺機能亢進症の症例でも有効であることが示されており<sup>18)</sup>、わが国ではシナカルセト塩酸塩の市販開始後、PTx の件数が大きく低下したことが報告されている<sup>19)</sup>。また、後述する EVLOVE 試験のサブ解析でも、PTx の実施、および intact PTH 1,000 pg/mL 以上、かつ血清 Ca 値 10.5 mg/dL 以上で定義される重度の治療抵抗性二次性副甲状腺機能亢進症の発生がシナカルセト塩酸塩により 31% まで抑制されたことが報告されている<sup>20)</sup>。

シナカルセト塩酸塩の登場により、活性型ビタミン D 製剤のみでは治療に難渋した症例においても内科的管理を継続することが可能となったが、第一選択薬としてどちらを

使用すべきかに関してはいまだコンセンサスはない。最近行われた PARADIGM 試験では、活性型ビタミン D 製剤とシナカルセト塩酸塩の単剤としての効果が比較され、PTH 降下作用に関しては両薬剤の効果は同等であった<sup>21)</sup>。これらの結果から、2017年に部分改訂された KDIGO ガイドラインでは、第一選択薬として両者に優劣はないものとされた(会議ではシナカルセト塩酸塩を第一選択薬として推奨する意見もあったが、議論の結果、条文ではアルファベット順に記載されることになった)<sup>11)</sup>。

ただし、Ca、P 代謝に及ぼす影響に関しては、活性型ビタミン D 製剤とシナカルセト塩酸塩は大きく異なる。活性型ビタミン D 製剤は血清 Ca、P 値を上昇させる一方、シナカルセト塩酸塩は血清 Ca、P 値を低下させることから、治療開始前の血清 Ca、P 値の状態に応じて、両者の選択はなされるべきと考えられる。

### 3. エテルカルセチド塩酸塩

シナカルセト塩酸塩に加え、近年、静注製剤の Ca 受容体作動薬であるエテルカルセチド塩酸塩が開発され、使用可能となった<sup>22)</sup>。血液透析患者を対象にエテルカルセチド塩酸塩とシナカルセト塩酸塩の効果を比較した二重盲検ダブルダミー比較試験では、エテルカルセチド塩酸塩がシナカルセト塩酸塩に対して非劣性であるだけでなく、優越性も確認されたことが報告されている<sup>23)</sup>。

シナカルセト塩酸塩と比較したエテルカルセチド塩酸塩の特徴としては、第一に投与経路が静注であることがあげられる。透析終了時に透析回路から投与可能であることから、確実な投与が可能となるとともに、服薬負担の軽減が期待される。さらにエテルカルセチド塩酸塩には、シナカルセト塩酸塩でしばしば出現する悪心、嘔吐などの上部消化管症状の出現が軽減される可能性に期待が寄せられていたが、前述の比較試験では、有害事象の発現頻度に差はなかったことが報告されている<sup>23)</sup>。

エテルカルセチド塩酸塩の第二の特徴としては、シナカルセト塩酸塩とは薬物動態が異なる点があげられる。シナカルセト塩酸塩は半減期が約 30~40 時間であることから、PTH 値が日内変動を繰り返すことが特徴であるが、エテルカルセチド塩酸塩は半減期が数日に及ぶことから、PTH 分泌抑制が持続して得られるという違いがある。このような PTH 分泌の挙動の違いが骨代謝や生命予後にどのような違いをもたらすのか、今後の重要な検討課題と考えられる。

### 4. 新たな経口 Ca 受容体作動薬

前述のエテルカルセチド塩酸塩に続き、新たな経口 Ca 受容体作動薬であるエポカルセト (KHK7580) の開発が現

在、進められている。2017年のASN Kidney Weekにおいて、エボカルセトとシナカルセト塩酸塩を比較した二重盲検比較試験の結果が発表され、エボカルセトはPTH分泌抑制効果に関してシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が確認されたとともに、悪心、嘔吐など上部消化管に関する有害事象の発現が有意に減少したことが報告されている<sup>24)</sup>。エテルカルセチド塩酸塩では期待された消化器系の有害事象の抑制が得られなかったことから、現行のCa受容体作動薬に忍容性のない症例において新たなオプションになるものと期待される。

## 5. PTx

Ca受容体作動薬の登場により、二次性副甲状腺機能亢進症の内科的管理の幅は大きく広がったが、十分な管理の得られない症例は依然存在する。このような症例では、PTxの適応が考慮される。PTxは重度の二次性副甲状腺機能亢進症に対する最終手段であり、PTH値を劇的に低下させ、骨痛や皮膚掻痒などの自覚症状も改善する。手術適応に関しては、日本透析医学会のガイドラインではintact PTH 500 pg/mL以上でPTxの適応を検討することが記載されている<sup>8)</sup>。術式に関しては、再発時の残存副甲状腺切除の容易さから、わが国では全摘術+自家移植術が広く行われている<sup>19)</sup>。

## PTH 管理によって得られる効果

### 1. 骨代謝の改善

高回転型骨病変は二次性副甲状腺機能亢進症の中心的な病態であり、DOPPS研究でも重度の二次性副甲状腺機能亢進症は骨折リスクの上昇につながることが報告されている<sup>25)</sup>。このため二次性副甲状腺機能亢進症の管理は、骨代謝の改善、骨折リスクの低下につながる効果が期待される。

活性型ビタミンD製剤に関しては、1980年代に行われた研究で高回転型骨病変が改善したことが報告されている<sup>26)</sup>。しかし、このような骨代謝の改善が透析患者の骨折リスクの低下につながるかどうかは、残念ながら検証されていない。これには、活性型ビタミンD製剤が世に出た当時は骨病変への組織学的な効果が重視され、骨折リスクへの効果を証明する要求は現在ほど高くなかったという時代背景が考えられる。

Ca受容体作動薬に関しては、BONAFIDE試験によりシナカルセト塩酸塩治療により高回転型骨病変が改善することが示されている<sup>27)</sup>。骨折リスクに及ぼす影響に関して

は、EVOLVE試験のサブ解析の結果が報告されている<sup>28)</sup>。本研究では、プラセボ群において市販のシナカルセト塩酸塩を内服した症例が少なからずいたことなど、試験の実施にいくつかの問題点があり、主解析では有意な結果は示されなかった。しかし、これらの問題点を考慮したlag-censoring analysisでは、シナカルセト塩酸塩による有意な骨折リスクの低下が示されている。

PTxが骨折リスクに及ぼす影響に関しては、これまでUnited States Renal Data System (USRDS)からの報告が1報あるのみである。この報告では、患者背景をマッチしたコントロール群と比較し、PTx群において骨折リスクが有意に低下していたことが報告されている<sup>29)</sup>。本研究は観察研究であり、結果は限定的に捉える必要があるが、PTx後に骨のCa取り込みが亢進すること、骨密度が増加すること<sup>30)</sup>を併せて考えると、PTxには骨強度を改善する効果があるものと考えられる。

### 2. 心血管病変の改善

血管石灰化は透析患者の生命予後に大きな影響を及ぼすことが示されており、その発症、進展には二次性副甲状腺機能亢進症の関与が考えられている。Ca、Pは血管平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質変換を促して血管石灰化を惹起することが知られているが<sup>31)</sup>、PTHの直接的役割を確証的に示したデータはなく、二次性副甲状腺機能亢進症に伴う血管石灰化には、PTHそのものよりも付随するミネラル代謝異常が大きく関与しているものと想定される。Ca受容体作動薬やPTxは、PTH値のみならず血清Ca、P値も低下させることから、血管石灰化の進展や心血管合併症の発症を防ぐ効果が期待されている。

Ca受容体作動薬が血管石灰化に及ぼす影響に関しては、ADVANCE試験によりシナカルセト塩酸塩が冠動脈石灰化や大動脈弁石灰化の進展を抑制しえたことが報告されている<sup>32)</sup>。生命予後、心血管リスクに及ぼす影響に関しては、EVOLVE試験により検証がなされている<sup>33)</sup>。本研究では、主解析では死亡および心血管合併症から成る主要評価項目に関して有意な結果は示されなかったものの、試験の問題点を考慮したlag-censoring analysisでは、シナカルセト塩酸塩による有意なリスク低下が示されている。

また、EVOLVE試験のサブ解析では、シナカルセト塩酸塩によりカルシフィラキシスの発症が大きく抑制されたことも報告されている<sup>34)</sup>。さらに、心血管イベントをアテローム硬化性イベントと非アテローム硬化性イベントに分けて行った解析では、シナカルセト塩酸塩によるリスク低下は非アテローム硬化性イベントでより顕著であったこと

が報告されている<sup>35)</sup>。ミネラル代謝異常に伴う血管石灰化は、内膜の粥状動脈硬化よりも血管平滑筋細胞の存在する中膜を中心に進展することから、シナカルセト塩酸塩によりカルシフィラキシスや非アテローム硬化性イベントのリスクが大きく低下したことは、病態生理学的に合理的な結果であると考えられる。

PTx に関しても、血管石灰化の進展抑制につながったことが小規模な臨床研究により示されている<sup>36)</sup>。PTx が生命予後、心血管予後に及ぼす影響に関しては、これまで数多くの観察研究が行われており、そのほぼすべての研究において PTx が総死亡、心血管死亡のリスク低下に関連していたことが示されている<sup>37,38)</sup>。これらの結果は観察研究で得られたものであり、選択バイアスの可能性には十分な配慮が必要であるが、人種や生活習慣、透析医療が大きく異なる国々で概ね一貫した結果が示されたことから、PTx が予後を改善する可能性が強く示唆されるものと捉えられる。

### 3. 新しい標的臓器への作用

PTH は古来より尿毒症物質の一つと捉えられ、腎性貧血や免疫不全に関与することが基礎実験や PTx 後の観察により示されている。さらに最近では、MBD-5D 研究のサブ解析により、シナカルセト塩酸塩による治療が腎性貧血の改善に関連していたことも報告されている<sup>39)</sup>。これらの知見に加え、最近、PTH は脂肪細胞をも標的とし、褐色脂肪細胞への形質変換を介してエネルギー消費を亢進させ、担癌患者でみられるカヘキシー様の病態を惹起することも示されている<sup>40)</sup>。PTH の管理は、このような PTH の非古典的作用による悪影響も改善する可能性が期待される。

### 4. FGF23 を介する効果

FGF23 は骨細胞によって産生される液性因子で、P 排泄促進やビタミン D 活性化抑制などの作用を有し、CKD-MBD(慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常)の病態にも深く関与していることが知られている<sup>41)</sup>。FGF23 は透析患者では著明な高値を示し、生命予後の強力な予測因子であることが示されており<sup>42)</sup>、近年の研究では FGF23 は左心肥大<sup>43)</sup>、腎性貧血<sup>44)</sup>、免疫不全<sup>45)</sup>、慢性炎症<sup>46)</sup>を惹起することが報告されている。PTH は FGF23 の分泌を促進することが知られており、実際、Ca 受容体作動薬、PTx などの治療は PTH 値のみならず FGF23 値も大きく低下させることが示されている<sup>23,47~49)</sup>。これらの事実から、二次性副甲状腺機能亢進症の管理は FGF23 による臓器障害の軽減につながる可能性も考えられる。今後の検討により、これらの可能性が検証されることを期待したい。

## おわりに

二次性副甲状腺機能亢進症の内科的・外科的管理、および良好な PTH 管理によって得られる効果に関して概説した。シナカルセト塩酸塩の登場、新たな Ca 受容体作動薬の開発、大規模臨床研究、さらに基礎研究と臨床研究の融合により、本領域は大きな進展を遂げつつある。この分野の更なる発展により、二次性副甲状腺機能亢進症の管理がさらに向上し、患者予後の改善につながることを期待したい。

利益相反自己申告：協和発酵キリン(講演料、寄付講座)、小野薬品工業(講演料)

## 文献

1. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 797-809.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 (Suppl 3) : S1-S201.
3. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, Jorgetti V, Carvalho AB. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 771-777.
4. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2208-2218.
5. Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tomimaga Y, Iseki K, Tsubakihara Y. Effects of serum levels of calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2008 ; 12 : 49-54.
6. 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. *透析会誌* 2006 ; 39 : 1435-1455.
7. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K, Nakai S, Shigematsu T, Iseki K, Tsubakihara Y. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013 ; 17 : 221-228.
8. 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.
9. 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 : 519-530.
10. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009 ; 76(Suppl 113) : S1-S130.
  11. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. 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 ; 7 : 1-59.
  12. Tentori F, Wang M, Bieber BA, Karaboyas A, Li Y, Jacobson SH, Andreucci VE, Fukagawa M, Frimat L, Mendelssohn DC, Port FK, Pisoni RL, Robinson BM. 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 : 98-109.
  13. Kalantar-Zadeh K, Miller JE, Kovesdy CP, Mehrotra R, Lukowsky LR, Streja E, Ricks J, Jing J, Nissenson AR, Greenland S, Norris KC. Impact of race on hyperparathyroidism, mineral disarrays, administered vitamin D mimetic, and survival in hemodialysis patients. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 2724-2734.
  14. Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Goodkin DA, Keen ML, Van Dijk PC, Kurokawa K, Piera L, Saito A, Fukuhara S, Young EW, Held PJ, Port FK. Nonadherence in hemodialysis : Associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 254-262.
  15. Kifor O, Moore FD Jr, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown EM. Reduced immunostaining for the extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1598-1606.
  16. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 1436-1443.
  17. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1516-1525.
  18. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K, Nishioka M, Hasegawa H, Kurosawa T, Fukagawa M. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2305-2314.
  19. Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, Nakamura M, Kadokura Y, Tahara H. Evaluation of parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial* 2016 ; 20 : 6-11.
  20. Parfrey P, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Moe SM, Wheeler DC, Dehmel B, Trotman ML, Modafferi DM, Goodman WG. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet : the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2013 ; 98 : 4834-4844.
  21. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M, Goodman W, Cooper K. A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 1031-1040.
  22. Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, Odani M, Akizawa T. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017 ; 32 : 1723-1730.
  23. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, Martin KJ, Moe SM, Patel UD, Silver J, Sun Y, Wang H, Chertow GM. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism : a randomized clinical trial. *JAMA* 2017 ; 317 : 156-164.
  24. Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T. Head-to-head efficacy and safety comparisons of a novel calcimimetic agent (evocalcet) with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism : a randomized clinical trial [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : B7.
  25. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1358-1366.
  26. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, Abrams SM, Greenwood RN, Cattell WR, Goodwin FJ, Marsh FP, Adami S, Hatley W. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986 ; 26 : 185-191.
  27. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, D'Haese PC. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015 ; 87 : 846-856.
  28. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Floege J, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Wheeler DC, Dehmel B, Goodman WG, Drüeke TB. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis : the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1466-1475.

29. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2401-2407.
30. Abdelhadi M, Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 3845-3851.
31. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000 ; 87 : E10.
32. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Floege J. The ADVANCE study : a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1327-1339.
33. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2482-2494.
34. Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow GM, Parfrey PS. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriolopathy events in patients receiving hemodialysis : the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 800-807.
35. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Dehmel B, Drüeke TB, Floege J, Kubo Y, Mahaffey KW, Goodman WG, Moe SM, Trotman ML, Abdalla S, Chertow GM, Herzog CA. 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 : e001363.
36. Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, Russell G, Rohr M, Carr JJ. Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 464-469.
37. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 350-359.
38. Komaba H, Nakamura M, Fukagawa M. Resurgence of parathyroidectomy : evidence and outcomes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017 ; 26 : 243-249.
39. Tanaka M, Yoshida K, Fukuma S, Ito K, Matsushita K, Fukagawa M, Fukuhara S, Akizawa T. Effects of secondary hyperparathyroidism treatment on improvement in anemia : results from the MBD-5D study. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0164865.
40. Kir S, Komaba H, Garcia AP, Economopoulos KP, Liu W, Lanske B, Hodin RA, Spiegelman BM. PTH/PTHrP receptor mediates cachexia in models of kidney failure and cancer. *Cell Metab* 2016 ; 23 : 315-323.
41. Komaba H, Fukagawa M. The role of FGF23 in CKD--with or without Klotho. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 484-490.
42. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shaf A, Smith K, Lee H, Thadani R, Jueppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 584-592.
43. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutierrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Schilla J, Fischer M, Solomon EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadebeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tie-mann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4393-4408.
44. Coe LM, Madathil SV, Casu C, Lanske B, Rivella S, Sitara D. FGF-23 is a negative regulator of prenatal and postnatal erythropoiesis. *J Biol Chem* 2014 ; 289 : 9795-9810.
45. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstädt HJ, Meersch M, Unruh M, Zarbock A. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 962-974.
46. Singh S, Grabner A, Yanucil C, Schramm K, Czaya B, Krick S, Czaja MJ, Bartz R, Abraham R, DiMarco GS, Brand M, Wolf M, Faul C. Fibroblast growth factor directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016 ; 90 : 985-996.
47. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Fukagawa M. Cinacalcet treatment and FGF23 levels in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 784-790.
48. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Wheeler DC, Stolina M, Dehmel B, Goodman WG, Floege J. 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 : 27-39.
49. Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, Sawada K, Tatsumi R, Kanai G, Suzuki H, Kakuta T, Fukagawa M. Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble Klotho in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : E652-E658.