

## 腎臓病患者のリン・骨代謝と栄養管理

Nutritional approaches accounting for phosphate and bone metabolism in CKD patients

藤井直彦

Naohiko FUJII

### はじめに

腎性骨異栄養症(renal-osteodystrophy: ROD)および慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder: CKD-MBD)の治療は、その病態理解とともに大きく様変わりしてきた。黎明期には低カルシウム血症や高リン血症といった血清電解質異常の調整に終始していたが、その背景にビタミンDの活性化不足があることが明らかになって、RODという概念が定着し活性型ビタミンD製剤が使用できるようになると、同薬剤による治療が中心となった。こうしたRODに対する治療は、当初、副甲状腺腫大や検査値異常がより顕著となる透析期で盛んに行われていたが、近年ではより早期からの病態コントロールが重要であると考えられるようになり、保存期CKDにおける治療介入に注目が集まっている。こうしたフォーカスの遷移には、さまざまな臨床知見の集積に加えて、それまで腎と骨代謝に限定されていた疾患概念が異所性石灰化や血管病変を含めてCKD-MBDという病態概念に昇華されたこと、そしてCKD-MBDの国際的なガイドライン<sup>1)</sup>が作成されたこと、などの影響が大きい。

これまで保存期CKDでは古くから腎予後をアウトカムとした治療が中心におかれてきた。腎臓内科医を中心とした医療者は、いかにして糸球体濾過量の低下を抑えるか、いかにしてそのサロゲートである蛋白尿を減らすかを考えて治療にあたってきた。CKDにおける食事療法もしかりで、これまで行われてきた低たんぱく質・高エネルギー食はまさに上記のアウトカムを満たすのに合理的であったと言える。しかし、保存期で一生懸命下げようと努力してきた血清クレアチニン(Cr)値が、透析期に移行した瞬間、

低値であるほど予後不良と関連するバイオマーカーになっているという事実は、一貫した腎疾患診療の難しさをわれわれに投げかけている。

本稿では、保存期から透析期まで通しての腎臓病患者のリン・骨代謝と栄養管理について、最近の知見に基づいて再考する。

### CKD-MBDとガイドライン

CKD-MBDとは、2006年にKDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes)によって集められた腎と骨代謝の世界的なエキスパートたちによって考案された疾患概念で、「検査値異常」、「骨代謝異常」、「異所性石灰化」という3つの病態が絡み合っ、て、心臓血管病や骨折、死亡といった臨床的なアウトカムに発展するという考え方である。それまで用いられていたRODという概念に、異所性石灰化や血管病変、そして死亡というアウトカムが加わることでより疾患概念がより一般化され、透析患者が抱える幅広い合併症を言い表わす“便利な”テクニカルタームとして、この10年ですっかり臨床の場に定着したといっても過言ではない。

われわれが一般に目にするCKD-MBDガイドラインには、KDIGOが作成した国際ガイドライン<sup>1)</sup>と日本透析医学会(Japanese Society for Dialysis Therapy: JSDT)が作成した日本独自のガイドライン<sup>2)</sup>が存在する。KDIGOのガイドラインはCKD-MBDという疾患概念を腎臓内科医の間に広く浸透させるのに大いに貢献したが、実臨床においては、むしろわが国の臨床現場に合わせて具体的な管理方法にまで言及したJSDTのガイドラインの影響が大きい。特に、患者のおかれた状況を血清補正カルシウム値と血清リン値によって9つのカテゴリーに分類し、それぞれに対して具体

的なアクションプランを“視覚的に”示したことは、本ガイドラインをより身近にし、ベッドサイドでの使用に耐えるものにした。JSDT のガイドラインがわが国でいかに受け入れられているかについては、透析患者の副甲状腺ホルモン (PTH) の値が諸外国に比べて、わが国だけ極端に低く保たれていることをみれば明らかである。

大規模観察研究による予後解析は、こうしたガイドラインの裏打ちをするデータとして非常に重要な役割を果たしている。国際共同研究である Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), JSDT が 1970 年代から継続している統計調査、主に欧州諸国が参加する COSMOS など、さまざまな研究を通して得られた知見が活用され、それぞれの地域に根ざしたガイドラインが形作られている。Tentori らは DOPPS のデータを用いて、CKD-MBD マーカーのなかでも血清リン高値が血清補正カルシウム高値や PTH 高値に比べてより高い心血管死亡リスクと関連することを示し<sup>3)</sup>、同様の関係が Taniguchi らによる JSDT のデータを用いた解析でも確認された<sup>4)</sup>。そして、PTH が目標管理域からはずれるほどリン、カルシウムの管理が難しくなることから、いずれのガイドラインでも、リン、カルシウムの順番でコントロールしつつ、それを PTH の管理で下支えするような診療パターンが推奨された。ただし、KDIGO ガイドラインでは骨代謝に与える影響を重視して、PTH に対して正常上限の 2 倍から 9 倍という幅広い目標管理域が設定されているが、JSDT ガイドラインでは生命予後との関係を重視して、60~240 pg/mL とかなり低い値に設定されている点で大きく異なる。

一方で、保存期 CKD におけるリンやカルシウムの目標管理域に関する確固たるエビデンスはない。これは、保存期 CKD を対象とした大規模観察研究自体が限られていること以上に、残腎機能によって血清電解質異常などが腎不全末期までマスクされてしまうため、そもそも予後との関連性をみるのに適さないことに起因する。しかしながら、CKD-MBD のメカニズムが明らかになるにつれ、リン過剰やビタミン D 不足が水面下で CKD の初期から起こっていることが明らかとなり、CKD における栄養療法を考えるうえで、それらに対して何らかの治療介入が有効ではないかと考えられるようになってきた。

### FGF23 (fibroblast growth factor 23)

FGF23 は最近発見された骨細胞から分泌されるリン利尿因子で、Klotho 蛋白と協働することで近位尿管でのリン

再吸収を抑制する。カルシウムの低下が PTH の上昇によって代償されるように、リンの上昇は FGF23 および PTH の上昇によって代償される。Isakova らは FGF23 の上昇が PTH の上昇よりも先んじることを示し<sup>5)</sup>、Nakano らも日本人のデータでそれを示した<sup>6)</sup>。また、FGF23 はビタミン D 活性化を抑制することで PTH 分泌のドライビングフォースとしても働いており、CKD-MBD の病態を考えるうえで重要なパラメーターになると考えられた。事実、透析患者、保存期 CKD 患者の総死亡や心血管リスク、腎予後とも密に関連することが示され<sup>7~9)</sup>、特に心血管リスクのなかでも心不全とのかかわりが注目されている<sup>10)</sup>。動物実験では FGF23 投与により心筋肥大をきたすことも報告されており<sup>11)</sup>、単なるリスク因子を超えて、治療ターゲットとみなされることもある。最近では FGF23 の産生を促す刺激として、鉄欠乏や炎症、エリスロポエチンなどが着目されており、鉄含有リン吸着薬を投与することで FGF23 の低下が得られることが、海外およびわが国の臨床研究で示されている<sup>12,13)</sup>。ただし、FGF23 を下げることに関する臨床的な意義はいまだ証明されておらず、あくまで理論的なものしかない。Isakova らは、保存期 CKD 患者の大規模前向き観察研究のデータを用いて、FGF23 が経時的に上昇する群ではその後の死亡リスクが用量依存的に高くなることを示し<sup>14)</sup>、FGF23 高値を放置しておくことに警鐘を鳴らしている。一方で、同研究では保存期における血清リンの上昇に関しては予後との関連が少なかったと報告されており、保存期においては“結果”としての血清リン値よりも、リン負荷を表わす FGF23 のほうが臨床的に重要な意味を持っていることが改めて示されたかたちとなった。残念ながら現時点で FGF23 は保険収載されておらず、日常臨床で測定することはできない。われわれはそのサロゲートとして、尿中リン排泄率 (fractional excretion of phosphate : FEP) や 1 日尿中リン排泄量を参考にするほかない。

### リン

上記のように、リン制限は透析期のみならず、保存期 CKD でも栄養管理上重要な意味合いを持つ。これまでは「リン制限＝たんぱく質制限」として同一視されて扱われてきたが、Shinaberger らによって、たんぱく質摂取量が増加しながらも血清リン値が低下した透析患者のほうが、たんぱく質摂取量と血清リン値がともに上昇あるいは低下した群よりも予後が良かったことが示されると<sup>15)</sup>、これまで行われてきたたんぱく質制限が本当に患者の予後にとって

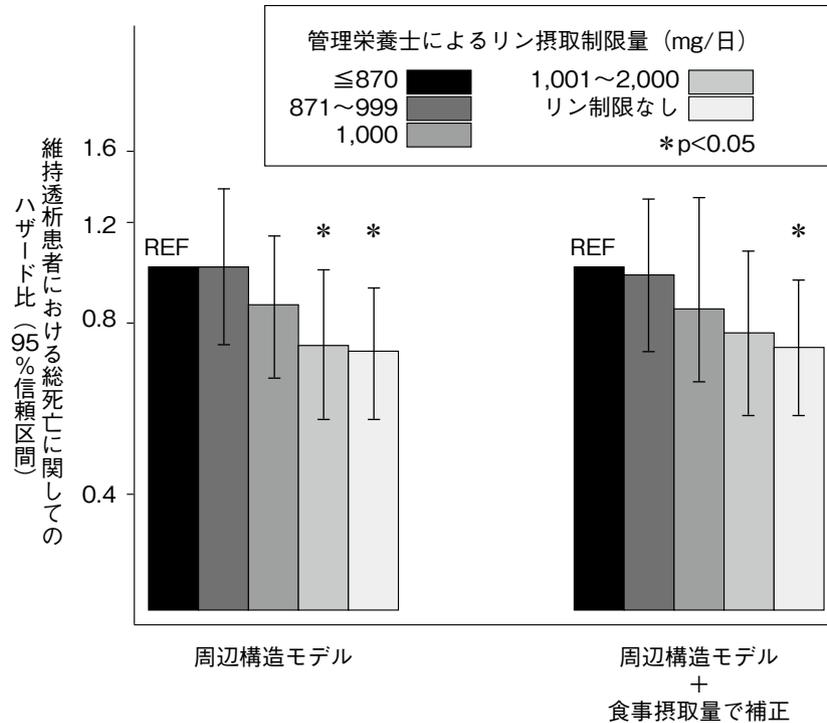


図 管理栄養士によるリン摂取制限量と生命予後の関係

維持血液透析患者を対象とした HEMO Study のデータを用いて、管理栄養士によるリン摂取制限量と生命予後の関係を後付け解析したところ、周辺構造モデルではリン摂取制限が緩いほど予後が改善する傾向がみられた。周辺構造モデルには調整変数として、年齢、性別、人種、透析歴、バスキュラーアクセス、透析量 (eKt/V)、糖尿病、心不全、動脈硬化性疾患の有無、各種血清検査値 (アルブミン、クレアチニン、カルシウム、リン、PTH)、ビタミン D 治療の有無、推定ドライウエイト、栄養状態の指標 (上腕三頭筋皮膚厚、上腕周囲長、nPCR、食欲、栄養補助食品の有無)、および性別による交互作用項が含まれており、そのモデルにたんぱく質摂取量およびエネルギー摂取量を上乘せして補正しても、結果は大きく変わらなかった。(文献 17 より引用、改変)

良いのか疑問視されるようになった。一方、食事によるリン負荷を減らすことに関しては、新しい視点からさまざまな検討がなされるようになった。例えば、同じたんぱく質でも食品によってリン含有量が異なることから、リンを多く含む乳製品や加工食品は減らしたほうがよいと指摘されたり、さまざまな加工製品に添加物として含まれる無機リンが、自然食品に含まれる有機リンよりもはるかに高率に吸収されるため、積極的に避けるべきであるといわれたり、一方で、豆類はリン含有量が多いものと一緒に含まれるフィチン酸がキレートするため腸からの吸収率は低く、リン負荷の側面からはそれほど問題にならないといわれたり<sup>16)</sup>、単にリン制限といっても複雑すぎて患者教育に活かすのは難しい。実際、透析患者においては従来型の食事制限でリン管理を行ったほうがむしろ予後が悪かったとする臨床データが報告されており(図)<sup>17)</sup>、保存期 CKD において

も食事のリン含有量が増えるほど生命予後が悪化したという確固たるエビデンスはない。

食事制限によるリン制限が難しいとなれば、リン吸着薬によるリン制限に期待がかかるが、現時点において確固たるエビデンスは存在しない。血液透析患者では、観察研究において何らかのリン吸着薬を使用した患者のほうが未使用患者よりも予後が良かったことが示されており<sup>18,19)</sup>、さらに、リン吸着薬のなかでも炭酸カルシウムよりも塩酸セベラマーのほうが心血管リスクや死亡リスクが低くなる傾向が示されている<sup>20,21)</sup>。最近、メタアナリシスにて炭酸ランタンでも同様の傾向がみられることが報告されたが、死亡を主要アウトカムとした報告は含まれておらず、決定的なものではない<sup>22)</sup>。しかしながら、2018年に米国腎臓学会で結果が公表された血液透析患者を対象とした多施設共同非盲検ランダム化比較研究 (LANDMARK Study) では、炭

酸ランタン投与群で炭酸カルシウム群に比べて有意な予後の改善を示すことができなかった(Ogata H, et al. Abstract #FR-OR146. Presented at ASN Kidney Week; Oct. 23~28, 2018; San Diego)。2017年に改訂されたKDIGOのCKD-MBDガイドラインでも、明らかな高リン血症を基準値に近づけようとは正することは推奨されているが、基準値内に維持することに関しては、それを推奨するだけの十分なエビデンスはないと結論づけており<sup>1)</sup>、闇雲なリン管理に警鐘を鳴らすものとなっている。

一方、Komabaらは維持血液透析コホートのデータを用いて、炭酸ランタン追加投与群とそれ以外で背景因子を揃えて予後比較をしており、それによると、炭酸ランタン追加投与群で死亡リスクが23%有意に低かった。興味深いことに、その差はリン、カルシウム、PTHといったCKD-MBDに関連する因子で補正しても縮まらなかったが、nPCR(標準化蛋白異化率)やBMI、Crといった栄養の指標で補正すると有意に減少した<sup>23)</sup>。このことは、炭酸ランタンが血清リンを低下させることによってではなく、むしろ栄養状態が高く維持されることで予後を改善しているのかもしれないことを示唆しており、今後、特に透析期において、「しっかりと食事をして栄養を摂りながらP吸着薬でP負荷を特異的に減らす」という流れが加速されるのではないと思われる。

同様の考えは保存期にも拡がりをみせているが、保存期では透析期よりもハードアウトカムによる評価が難しく、確固たるエビデンスは存在しない。そのうえ、保存期ではCKDの晩期になるまで高リン血症が顕在化しないため、リン吸着薬をプロアクティブに使用するのは難しい。一方、血管石灰化病変は保存期CKDの時期から始まっていることが知られており<sup>24)</sup>、高リン血症がその増悪因子の一つとされている。保存期CKD患者を対象とした、リン吸着薬投与による血管石灰化進行抑制効果を試みた小規模な臨床研究は存在するが、カルシウム非含有リン吸着薬である炭酸ランタンや炭酸セベラマー(本邦未承認)においても、プラセボに比して血管石灰化抑制効果は得られなかった<sup>25)</sup>。カルシウム含有リン吸着薬の投与ではむしろ血管石灰化指数の有意な上昇を認めており、保存期CKDにおけるリン管理の難しさを物語っている。

## カルシウム、マグネシウム

高齢者にカルシウムを投与すると骨が丈夫になってよいと一般に考えられがちだが、CKD患者においては、前述の

ように、カルシウム負荷は血管石灰化を促進させてしまいかねないため手放しには勧められない。非CKD患者においても、カルシウム製剤の投与は心筋梗塞の発症リスク<sup>26)</sup>や冠動脈石灰化の促進<sup>27)</sup>と関連することが報告されており、不足しがちであるとされる食事からのカルシウム摂取量とは分けて考えたほうがよいかもしれない。

一方で、CKD患者においてカルシウム不足はPTHの分泌を促進させ、二次性副甲状腺機能亢進症を助長させる可能性を持っている。特にCKD晩期にはビタミンDの活性化障害が顕著となり血清カルシウム低下が顕在化する。従来はこうした血清カルシウムの低下に対して炭酸カルシウムや活性型ビタミンD製剤を用いて表面的に取り繕ってきたが、晩期CKD患者にみられる血清カルシウム低下の臨床的な意義について顧みられることはなかった。近年、透析移行期の研究が盛んに行われるようになり、実は透析導入直前に低カルシウムを呈した症例のほうが、透析導入後早期の予後が良かったことが観察研究で示されている<sup>28)</sup>。こうした観点からも、CKD患者にカルシウムを投与することには十分注意する必要がある。

本来骨を丈夫にするためのカルシウムが血管石灰化に使われてしまうこの皮肉な病態は、骨-血管相関とも呼ばれているが、ビタミンKの補充がこの病態の改善に役立つかもしれない<sup>29)</sup>。ビタミンKは緑黄色野菜に多く含まれることから、カリウム制限をしているCKD患者では不足しやすい。ビタミンK欠乏下ではマトリックスマグネシウムやオステオカルシンがカルボキシル化されなくなり、前者は血管内皮細胞での石灰化を促進し、後者は骨芽細胞での石灰化を抑制するとされる。ビタミンKを補充してカルボキシル化が正常に行われれば、逆に血管から骨へカルシウムが移動するというわけである。

血管石灰化という点では、同じ2価のイオンであるマグネシウムが今後注目を集めるだろう。マグネシウムは高カルシウム血症および高リン血症による石灰化促進作用を物理的に打ち消す作用を持っており、わが国の透析患者において、生命予後のみならず骨折リスクをも下げるかもしれないことが観察研究で示されている<sup>30,31)</sup>。保存期CKDにおいても高リン血症と腎予後の関係を修飾したり<sup>32)</sup>、さらに、介入研究によって血管石灰化病変の進行抑制を示したり<sup>33)</sup>と、治療介入ポイントとして期待を集めている。CKD患者では高マグネシウム血症に注意するあまり、ループ利尿薬や食事制限などによって容易に惹起される低マグネシウム血症に対してこれまで無頓着すぎたかもしれない。適切なマグネシウム補充についても今後検討すべきかもしれない。

## ビタミン D

CKD 患者では、腎機能低下に伴いビタミン D の活性化不良がみられるだけでなく、その基質である天然型ビタミン D 不足もしばしば経験される。天然型ビタミン D は魚介類に多く含まれることから、CKD 患者ではたんぱく質制限やリン制限に伴って摂取不足となるだけでなく、蛋白尿とともに尿中に排泄されてしまい、極端な低値を示す場合がある<sup>34)</sup>。そのため、欧米では天然型ビタミン D 補充が盛んに行われているが、現在、わが国では薬剤として天然型ビタミン D を処方することができない。市販のサプリメントや干し椎茸など、リンはあまり含まずビタミン D を豊富に含む食品に頼るほかない。

## 鉄

CKD 患者では腎性貧血に対する ESA (赤血球造血刺激因子製剤) 投与に伴い鉄利用が亢進し、鉄欠乏を伴いやすい。尿毒症に伴う赤血球寿命の短縮や胃内 pH 上昇による鉄吸収不良もまた鉄欠乏を助長する。近年、鉄欠乏により FGF23 の合成と分解が亢進し、そこに CKD を合併すると FGF23 の分解が抑えられ、FGF23 が相対的に高値となることが知られるようになった<sup>35)</sup>。食事などから鉄分を適切に補うことで、こうした刺激を減らすことができるかもしれないが、現に、鉄含有リン吸着薬では、その他のカルシウム非含有リン吸着薬ではみられない有意な FGF23 低下がみられることが報告されている<sup>13, 36)</sup>。

## おわりに

CKD-MBD はさまざまな要素が複雑に絡み合った病態であり、どのような治療介入が有効なのかかわかっていないことが多い。最近の観察研究の結果を総合すると、エネルギーをしっかりと確保しながらカルシウム非含有リン吸着薬を適切に使用して、保存期 CKD の時期からリン負荷に対処しておくというのが一つの方向性のように思われる。しかしながら、特に栄養療法に関しては介入研究による検証がほぼ行われておらず、まだまだガイドラインに盛り込むには時期尚早と言わざるをえない。今後、プラグマティック・スタディなどにより、こうしたクリニカル・クエスチョンが明らかになっていくことを期待する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文献

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDUWG: 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* (2011) 2017 ; 7(1) : 1-59.
2. 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. *日透析医会誌* 2012 ; 45(4) : 301-356.
3. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, et al. 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.
4. 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(2) : 221-228.
5. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Belovich K, Chen J, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 79(12) : 1370-1378.
6. Nakano C, Hamano T, Fujii N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, Inoue K, Obi Y, Okada N, Tsubakihara Y, 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.
7. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008 ; 359(6) : 584-592.
8. Nakano C, Hamano T, Fujii N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, Inoue K, Obi Y, Okada N, Tsubakihara Y, Isaka Y, Rakugi H. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7(5) : 810-819.
9. Nakano C, Hamano T, Fujii N, Obi Y, Matsui I, Tomida K, Mikami S, Inoue K, Shimomura A, Nagasawa Y, et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone* 2012 ; 50(6) : 1266-1274.
10. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, Zhang X, Nessel L, Hamano T, Grunwald JE, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25(2) : 349-360.
11. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutierrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121(11) : 4393-4408.
12. Block GA, Fishbane S, Rodriguez M, Smits G, Shemesh S, Pergola PE, Wolf M, Chertow GM. A 12-week, double-blind, pla-

- cebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD Stages 3-5. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65 (5) : 728-736.
13. Yokoyama K, Hirakata 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(3) : 543-552.
  14. Isakova T, Cai X, Lee J, Xie D, Wang X, Mehta R, Allen NB, Scialla JJ, Pencina MJ, Anderson AH, et al. Longitudinal FGF23 trajectories and mortality in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29(2) : 579-590.
  15. 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(6) : 1511-1518.
  16. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5(3) : 519-530.
  17. 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.
  18. Isakova T, Gutierrez 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.
  19. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, Ketteler M, Ferreira A, Covic A, Rutkowski B, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013 ; 84(5) : 998-1008.
  20. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007 ; 71(5) : 438-441.
  21. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, Ling BN, Chasan-Taber S, Dillon MA, Blair AT, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007 ; 72(9) : 1130-1137.
  22. Wang F, Lu X, Zhang J, Xiong R, Li H, Wang S. Effect of lanthanum carbonate on all-cause mortality in patients receiving maintenance hemodialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Blood Press Res* 2018 ; 43(2) : 536-544.
  23. Komaba H, Kakuta T, Wada T, Hida M, Suga T, Fukagawa M. Nutritional status and survival of maintenance hemodialysis patients receiving lanthanum carbonate. *Nephrol Dial Transplant* 2019 ; 34(2) : 318-325.
  24. Mikami S, Hamano T, Fujii N, Nagasawa Y, Isaka Y, Moriyama T, Matsuhisa M, Ito T, Imai E, Hori M. Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertens Res* 2008 ; 31(6) : 1163-1170.
  25. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, Allison MA, Asplin J, Smits G, Hoofnagle AN, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23(8) : 1407-1415.
  26. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010 ; 341 : e3691.
  27. Anderson JJ, Kruszka B, Delaney JA, He K, Burke GL, Alonso A, Bild DE, Budoff M, Michos ED. Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-year follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc* 2016 ; 5(10) . pii : e003815
  28. Obi Y, Park C, Soohoo M, Sumida K, Hamano T, Rhee CM, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Streja E. Association of Pre-ESRD serum calcium with post-ESRD mortality among incident ESRD patients: a cohort study. *J Bone Miner Res* 2018 ; 33(6) : 1027-1036.
  29. Wasilewski GB, Vervloet MG, Schurgers LJ. The bone-vasculature axis: calcium supplementation and the role of vitamin K. *Front Cardiovasc Med* 2019 ; 6 : 6.
  30. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y. 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, Hamano T, Wada A, Hoshino J, Masakane I. Magnesium and risk of hip fracture among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2018 ; 29(3) : 991-999.
  32. Sakaguchi Y, Iwatani H, Hamano T, Tomida K, Kawabata H, Kusunoki Y, Shimomura A, Matsui I, Hayashi T, Tsubakihara Y, 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* 2015 ; 88(4) : 833-842.
  33. Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, Monden C, Oka T, Yamaguchi S, Matsui I, Hashimoto N, Matsumoto A, Shimada K, et al. A randomized trial of magnesium oxide and oral carbon adsorbent for coronary artery calcification in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 2019 ; 30(6) : 1073-1085.
  34. Hamano T, Fujii N, Matsui I, Nakano C, Inoue K, Tomida K, Mikami S, Okada N, Tsubakihara Y, Rakugi H, et al. Guideline-practice gap in the management of predialysis chronic kidney disease mineral bone disorder in Japan. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 Suppl 1 : 2-8.
  35. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014 ; 23(4) : 411-419.
  36. Ix JH, Isakova T, Larive B, Raphael KL, Raj DS, Cheung AK, Sprague SM, Fried LF, Gassman JJ, Middleton JP, et al. Effects of nicotinamide and lanthanum carbonate on serum phosphate and fibroblast growth factor-23 in CKD: The COMBINE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2019 ; 30(6) : 1096-1108.