

長期血液透析患者の臨床的検討

第3編 長期血液透析患者のカルシウム代謝障害について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

大 上 和 行*

A CLINICAL INVESTIGATION ON THE PATIENTS
UNDER THE LONG-TERM HEMODIALYSISPART III: CALCIUM METABOLISM OF THE PATIENTS UNDER
THE LONG-TERM HEMODIALYSIS

Kazuyuki Daijo

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: O. Yoshida, M. D.)*

Ninety-eight patients have been treated by regular dialysis during 10 years period, 1968 to 1977. In order to prevent hyperphosphatemia, phosphate-binding antiacid drug has been administered and calcium content of dialysate (Dca) was increased from 5 to 7.5 mg%.

C-terminal PTH value showed as twice as normal but N-terminal PTH was normal when Dca was 5 mg%. Immediately after Dca was changed to 7 mg%, N-terminal PTH transiently rose and soon returned to normal value. C-terminal PTH showed remarkable decrease returning to the normal range. CT was always normal despite change of Dca. Vitamin D₃ and 25-HCC level were normal, 24, 25-DHCC was low, and 1, 25-DHCC was also low in hemodialysis cases. These substances were almost undetectable in anephric cases.

Cortical thickness of the clavicle of the patients did not show a significant difference from that of the healthy control persons. MCI also did not show any change during the course of dialysis. If limited to 20 cases who have been treated by hemodialysis more than 5 years, bone x-ray films showed osteal resorption in 6, demineralization in 4, osteosclerosis in 1. Neither fracture nor vascular calcification was observed.

As mentioned above, calcium metabolism has been rather well controlled under our dialysis program in which BUN and creatinine were maintained at the relatively low level by dialysis performed for sufficient time.

Causative factors of calcium metabolism disorder might be metabolic disturbance of vitamin D and phosphate retention. A participation of some kind of uremic toxins should be also considered.

I 結 言

近年慢性血液透析の合併症の1つとして注目を集めるようになったものに、カルシウム代謝障害、すなわち腎性骨異常栄養症 (renal osteodystrophy) がある。

しかし腎性骨異常栄養症については古くより知られ、1853年 Virchow¹⁾ は病理学的記述をしており、1883年には Lucas²⁾ の報告がみられる。また1943年には Liu³⁾ は“renal osteodystrophy”という言葉をも最初に使用した。このように腎性骨異常栄養症は古くより知られていたが、当時は尿毒症そのものに対する治療が困難であり、生命の維持が不可能であったために、臨

* 現 広島大学医学部泌尿器科学教室

床的にはあまり問題にされていなかった。

1950年代になり長期血液透析が可能となってきたために、腎性骨異常栄養症が比較的良好にみられるようになってきた⁵⁾。1960年代後半になり長期透析症例が増加するとともに、社会復帰の障害となる腎性骨異常栄養症に対する臨床的な注意が喚起されるようになってきた⁵⁾。それ以後、radioimmunoassayによるホルモン測定が可能となってきたためもあり、vitamin D代謝⁶⁾などの腎性骨異常栄養症の病態が解明されつつあり、その対策が講じられるようになってきたが、未だ多くの問題点が残されている。

われわれは、1968年人工腎臓室が開設されて以来10年間に98例の慢性腎不全に血液透析療法を実施してきたが、前半5年間は心不全、高血圧、貧血などの合併症に注意をはらい、腎性骨異常栄養症に対する関心はうすかった。1972年に全症例の全身骨X線像を検討したが、特に異常に気付かず放置してきた。1974年になり1例の肺び慢性石灰沈着症例を経験し、腎性骨異常栄養症に対しての注目と検討を始めた。以後高P血症に対しphosphate-binding antacid剤投与を開始し、Caのnegative balanceの対策として1976年より高Ca濃度灌流液を使用してきた。

今回、当院における長期血液透析症例の腎性骨異常栄養症の現況を把握し、その病態の解明の一助となることを目的とし、全身骨X線像および副甲状腺ホルモン(以下PTHと略す)、カルシトニン(以下CTと略す)、vitamin D代謝物などのいわゆるcalcium regulating hormoneの動態について検討を行なった。

II 対象と方法

1. 対象症例と透析条件

対象症例は、京都大学人工腎臓室で長期血液透析を導入した98名の慢性腎不全症例であり各種の基礎疾患があることは第1編⁷⁾に述べた。

透析条件は、Kiil型、coil型、HFAK型の透析器を用い、週12~24時間透析を行ない、灌流液としては、キンダリー2号液(Na: 132 mEq/L, Ca: 2.5 mEq/L, K: 2.0 mEq/L, Mg: 1.5 mEq/L, 酢酸塩: 33 mEq/L, ブドウ糖: 200 mg %)を使用し、1976年2月以後はキンダリー3号液(Na: 132 mEq/L, Ca: 3.5 mEq/L, K: 2.0 mEq/L, Mg: 1.5 mEq/L, 酢酸塩: 35 mEq/L, ブドウ糖: 200 mg %)を使用している。濃縮灌流液希釈液は当初より脱イオン水を使用している。また抗凝固剤としてheparinをnon-disposable Kiil型の透析器使用時は8時間透析で1回

平均20,000単位を、最近のdisposableなcoil型、HFAK型の透析器使用時には6時間透析で1回平均8,000単位を使用してきた。

2. 腎不全およびCa代謝障害に関する生化学的検査所見

腎不全状態の指標として血清BUN, creatinineを、Ca代謝障害の指標として血清Ca, P, Ca-P積, alkali phosphatase(以下Al-Pと略す)を透析前値で表わし、年次別に各症例の平均値を算出し、年間の全症例の平均値および標準偏差を算出した。

これらの生化学的検査は当院中央検査部にて行なった。

3. PTH, CTの測定

1974年以後、高P血症に対してphosphate-binding antacid剤投与、および灌流液を高Ca濃度灌流液への変更を行なってきたが、その間のPTH, CTを測定し、その変動を観察した。

PTH, CTの測定はradioimmunoassayにて当院放射線核医学科にて行なった。

C末端PTH(PTH₁₋₈₄)の測定は、スタンダードおよび標識ホルモンには、高度精製ウシPTH(Wilson社製)を、抗体には抗ウシPTHモルモット抗血清(Wellcome社製)を使用した。被検血漿100 μl, 抗体100 μl, および0.05 M バルビタール緩衝液100 μlを加え、4°C 3日間インキュベートした後、¹²⁵I標識PTHを100 μl加え、さらに4°C 2日間インキュベートした。抗体と結合したPTHと遊離PTHの分離はデキストラン・チャコール吸着法により行なった。

N末端PTH(PTH₁₋₃₄)の測定は、スタンダードおよび標識ホルモンには合成ヒトPTH(Ciba社製)を、抗体には抗ヒトPTHヤギ抗血清を使用した。

CTの測定は、スタンダードおよび標識ホルモンには合成ヒトCT-M(Ciba社より提供)を、抗体には抗ヒトCT-Mヤギ抗血清(Ciba社より提供)を用いた。被検血漿100 μl, 抗体100 μl および0.05 M リン酸緩衝液100 μlを加え4°C 3日間インキュベートした後、¹²⁵I標識CTを加え、さらに24時間インキュベートを行ない、チャコール吸着法にて分離した。

4. vitamin D₃およびその代謝産物の測定

血中のvitamin D代謝産物の測定は、同一試料を同時測定法にて行なった。すなわち血中のvitamin D₃, 25-hydroxycholecalciferol(以下25-HCCと略す), 24, 25-dihydroxycholecalciferol(以下24, 25-DHCCと略す), 1, 25-dihydroxycholecalciferol(以下1, 25-DHCCと略す)を患者血清5 mlよりメタ

ノールで抽出し、Sephadex LD 20 カラム・クロマトグラフィーにて各分画を分離し、前3者は高速液体クロマトグラフィー (high pressure liquid chromatography: HPLC) にて測定した。すなわち vitamin D 濃度の測定は、HPLC に接続した紫外線吸光度計の波長 254 nm および 267 nm の紫外線吸光度によって得られた吸光度のピークの高さより得た。つまり種々の濃度のスタンダードの吸光度測定により得られたピークの高さより標準曲線を作成し、これより試料中の vitamin D 誘導体濃度を測定した。

1, 25-DHCC は competitive protein binding assay にて測定した。vitamin D 欠乏食にて5週間以上飼育したヒナニワトリの腸粘膜ホモジネートを超遠沈し上清分画より得られた細胞質を結合蛋白 (receptor) とし、 ^3H 標識 25-HCC を vitamin D 欠乏ニワトリの腎ホモジネートにて生合成した ^3H 標識 1, 25-DHCC を使用した。すなわち上述の HPLC により得られた 1, 25-DHCC を 95% エタノール 50 μl に溶解した検体と 95% エタノール溶解標識 1, 25-DHCC 50 μl および結合蛋白 0.6 mg 溶解リン酸緩衝液 1 ml を 25°C, 1 時間インキュベートした後、1 ml の 40% ポリエチレングリコールにて分離し測定した。

5. 鎖骨皮質幅および中手骨皮質指数 (metacarpal index: MCI) の測定

骨皮質の菲薄度をみるために鎖骨皮質幅および MCI の測定を行なった。

(1) 鎖骨皮質幅の測定

藤田ら⁸⁾の方法に従い、胸部レ線前後像にて鎖骨の幅 (W) をその略中央部、すなわち肋骨外縁と交叉する点の附近で測定し、同一部位において骨皮質の幅を上部 (C_1)、下部 (C_2) で測定し上下の皮質幅の和を鎖骨の幅で除した。($C_1 + C_2$)/W を左右鎖骨で求め、その平均値を鎖骨皮質幅とした。症例ごとに年間少なくとも3枚、多い場合には10数枚の胸部レ線像を撮影しており、この平均をその年の鎖骨皮質幅とした。3年以上当院および関連病院で経過観察しえた男子症例32名について検討を行なった。

(2) MCI の測定

MCI の測定は Bone ら⁹⁾の方法に従い、手レ線正面像にて第2中手骨について、その長径 (L)、中央横断面の幅 (D)、同部の髄質の幅 (d) を測定し ($D^2 - d^2$)/DL で表現し左右の平均値を算出した。対象は 1972, 3 年に手レ線像を撮影し、1978 年にも同部レ線像を再検しえた13例であり、5~6 年間の血液透析による変化を検討した。

6. 骨塩量 (Bone mineral contents) の測定

アロカ社製の Bone scanner を用いた photon absorptiometry により骨塩量を男子12例、女子4例の慢性血液透析症例について測定した。線源核種は ^{125}I による1核種法 (水中法) を用い巾 6 cm の水槽内に blood access のない側の前腕 (blood access が下肢の場合は右前腕) の橈骨部より 5 cm の距離で各4回の scan を行ない骨塩量を骨幅で除した値 BMC/W (g/cm^2) をもって骨塩量としその平均値を算出した。これを当院における正常値と比較検討した。

7. 全身骨レ線像の検討

全身骨レ線撮影を行なった症例は 1972, 3 年に 24 例、1978 年に撮影した症例は 32 例であり、前回および今回撮影しえた症例は 20 例である。

この全身骨レ線像について骨吸収、骨脱灰、軟部組織石灰沈着像などにつき詳細に検討した。

III 成 績

1. 腎不全および Ca 代謝障害に関する生化学的検査所見

(1) BUN, 血清 creatinine 値

Fig. 1 に 1972 年以後の透析前値の BUN, 血清 creatinine 値を図示する。

なお当施設では 1976 年までは non-disposable Kiil 型透析器を主として使用し週 16~24 時間透析を、それ以後は disposable Coil 型, HFAK 型透析器を使用し週 12~18 時間透析を行なってきたが、BUN 80~100 mg %, creatinine 15 mg % 以下に腎不全状態をコントロールするように努めた。

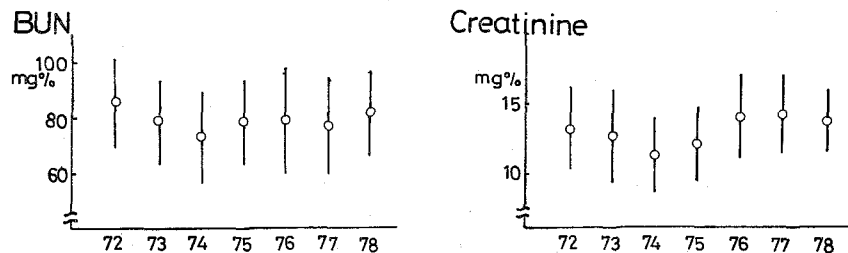


Fig. 1. Serum BUN and creatinine levels in patients with regular dialysis treatment.

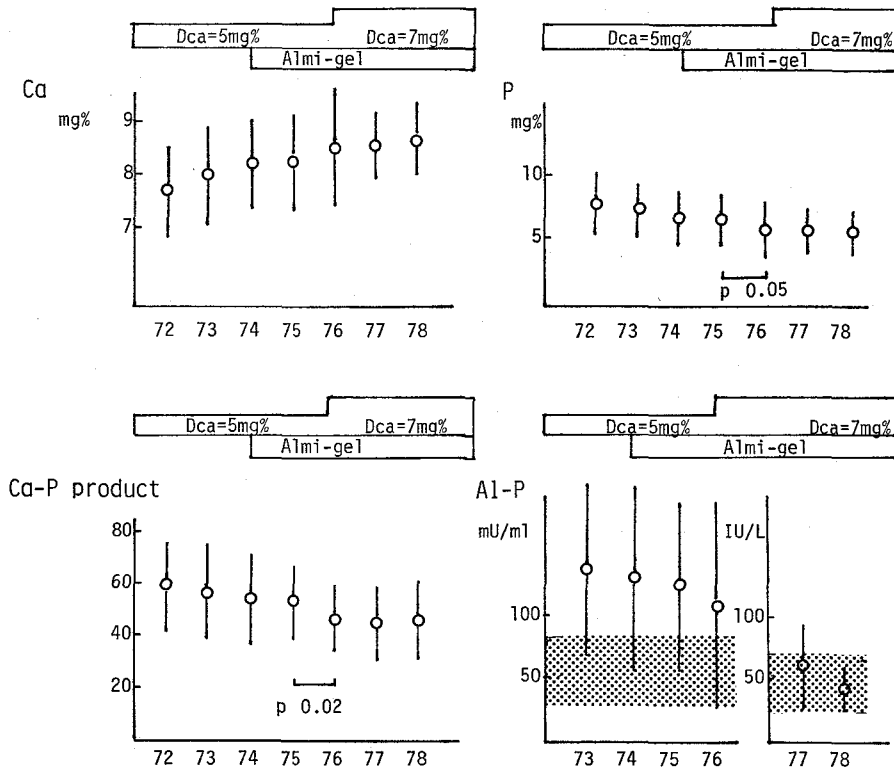


Fig. 2. Serum calcium, phosphorus, Ca-P products and alkali-phosphate levels in patients with regular dialysis treatment.

(2) 血清 Ca, P, Al-P 値

Ca 代謝障害の生化学的指標として透析前値の血清 Ca, P, Ca-P 積, Al-P 値を Fig. 2 に示す。1973 年の平均で血清 Ca 値は 7.96 mg %, 血清 P 値は 7.21 mg %, Ca-P 積 57.6, Al-P 値 132 mU/ml と低 Ca 血症, 高 P 血症を呈し Al-P 値も高値を呈していた。しかし Ca-P 積は 60 以下であった。1974 年以後血清 P 値 6 mg % 以上の高 P 血症例には phosphate-binding antacid 剤 (Almi-gel®) を投与し血清 P 値を 6 mg % 以下にコントロールするように努めてきた。1976 年 2 月以後は灌流液 Ca 濃度を 2.5 mEq/L から 3.5 mEq/L に増加した。このようにすることで 1975 年の平均では血清 Ca 値 8.22 mg %, 血清 P 値 6.5 mg %, Ca-P 積 53.8, Al-P 値 122 mU/ml となり, 1978 年では血清 Ca 値 8.64 mg %, 血清 P 値 5.33 mg %, Ca-P 積 46.3, Al-P 値 40.1 IU/L となった。すなわち低 Ca 血症も次第に改善され, 高 P 血症もある程度改善し, Al-P 値も以前は高値を呈する症例が多かったが次第に正常域に入るようになってきた (なお Al-P 値は 1976 年までは SMA 12/60 により測定し, 1977 年以後は CCS (centrif. chem. system) に

より測定したので単位も異なるが, 正常値が一致するので同一の表に示した)。

2. PTH, CT の測定

1974 年以後の PTH, CT の測定結果を Table 1 に示した。なお正常値は PTH_{1-84} は 0.8 ng/ml 以下, PTH_{1-34} は 0.5 ng/ml 以下, CT は 0.3 ng/ml 以下であり, 最少検出感度はおおよそ 0.1 ng/ml である。

Ca 濃度 5 mg % の灌流液使用時の PTH_{1-84} は高値を示し平均 1.98 ng/ml と正常の約 2 倍であった。しかし PTH_{1-34} は平均 0.44 ng/ml と正常範囲内にあった。すなわち生物学的活性を示すとされる N 末端 PTH (PTH_{1-34}) は正常範囲内にありこの面から言えば, 二次性副甲状腺機能亢進状態とは言えない。

1976 年 2 月より灌流液 Ca 濃度を 7 mg % と増加したが, 変更直後 PTH_{1-34} は平均 1.11 ng/ml と有意の増加を認めた。しかし 1976 年 12 月には灌流液 Ca 濃度 5 mg % 時と有意差のない 0.68 ng/ml と低下し以後はあまり変動を認めていない。

PTH_{1-84} は灌流液 Ca 濃度増加により 1978 年では 0.46 ng/ml と有意の減少を示した。これから考えると, C 末端 PTH (PTH_{1-84}) は灌流液 Ca 濃度増加

Table 1. Changes in the blood levels of PTH and CT in patients with regular dialysis treatment.

Treatment	Date	PTH ₁₋₃₄ (< 0.5 ng/ml)	PTH ₁₋₈₄ (< 0.8 ng/ml)	CT (< 0.3 ng/ml)
DCC-5mg% Alm-gel DCC-7mg%	74. 6		1.98 ± 1.08 (n=18)	
	.11	0.44 ± 0.31 (n=17)		0.32 ± 0.20 (n=27)
	75. 2	0.43 ± 0.33 (n=28)	p<0.01 N.S.	0.27 ± 0.17 (n=27)
	76. 2	1.11 ± 0.66 (n=17)		0.18 ± 0.13 (n=18)
	.12	0.68 ± 0.62 (n=28)		0.30 ± 0.50 (n=27)
	77. 4	0.93 ± 1.05 (n=23)	N.S.	0.15 ± 0.05 (n=15)
	78. 1	0.47 ± 0.14 (n=17)	0.46 ± 0.79 (n=20)	0.27 ± 0.20 (n=21)

で低下をみるが、N 末端 PTH (PTH₁₋₃₄) は従来より正常値に近い値であったためか、一時的増加をみるのみであった。

CT の測定値は灌流液 Ca 濃度の変化にかかわらず、平均では正常範囲内であった。

測定した PTH₁₋₃₄、CT と血清 Ca、P、Ca-P 積 Al-P、BUN、creatinine との相関関係を Fig. 3, Fig. 4 に図示するが、両者ともにこれら血中濃度との間に相関は認められなかった。

CT の腎性骨異常症に対する意義を検討するため Fig. 5 に CT/PTH 値と Al-P 値との関係を図示したが、相関は認められない。Fig. 6 に Al-P 値正常群と異常値群に分けて CT と PTH₁₋₃₄ の関係を図示したが、ともに相関を認めず、われわれの成績からは PTH の骨吸収作用に対し CT が拮抗作用を呈しているとは言えないと考えられた。

3. Vitamin D₃ およびその代謝産物の測定

vitamin D₃、25-HCC、24, 25-DHCC および 1, 25-DHCC の測定結果を Table 2 に示した。これらの測定は1978年1回のみの測定であり、非両腎摘症例8例および白鷺病院山川 真博士の御厚意により提供を受けた無腎症例4例、計12例の長期血液透析患者について測定したものである。

vitamin D₃ は、長期透析症例全体で 19.74 ± 8.78 ng/ml、無腎症例では 15.03 ± 5.31 ng/ml とともに正常値であり、25-HCC も長期透析例 13.90 ± 4.37 ng/ml、無腎症例 13.60 ± 4.62 ng/ml と正常であり vitamin D₃ の腸管吸収、肝臓での25位水酸化は正常であると考えられた。

1, 25-DHCC は長期透析症例全体で 3.80 ± 6.46 pg/ml と低値を示した。無腎症例については 0.35 ±

0.37 pg/ml とほとんど検出されず、1位水酸化が腎でなされることが証明された。

24, 25-DHCC については、長期透析症例全体で 1.01 ± 0.45 tng/ml、無腎症例で 1.00 ± 0.37 ng/ml とともに低値を示している。これらのことより、1位および24位水酸化が腎で起るとされており、無腎症例とともに低値を示すことは当然であるが、両腎摘をうけていない長期透析例でも腎機能が廃絶し1位、24位水酸化の障害が起っていると考えられる。

4. 鎖骨皮質幅、MCI の測定

(1) 鎖骨皮質幅

鎖骨皮質幅の測定結果を、年齢別に Fig. 7 および Table 3 に示した。健康対照者値は藤田ら²⁰⁾の報告によった。Fig. 7 の黒丸は透析歴5年までの症例、白丸は5年以上の透析歴をもつ症例を表わしている。鎖骨皮質幅は高い症例、低い症例とばらつきが多い。Table 3 には各年代別に示したが、長期透析症例と対照群を比較すると40歳台、50歳台でむしろ長期透析例の方が高値を示しており、その他は有意差を認めない。

Fig. 8 に透析初年度を100%とし透析経過年数ごとに鎖骨皮質幅を初年度に対する%で表し図示した。透析6年で 96.7 ± 8.3% (p<0.02)、10年で 92.7 ± 6.0% (p<0.001) と低下を示すが4年では 104.6 ± 7.6% (p<0.001)、8年で 104.3 ± 8.4% (p<0.02) と増加を認め、透析年数との相関は -0.14 と低く透析経過とともに、鎖骨皮質幅が低下する傾向は認めない。

(2) MCI

MCI を測定し5～6年間の長期血液透析の影響をみるため MCI の変化を観察した。その結果を Fig. 9 に示すが、1972, 3年は 0.1011 ± 0.0127 であり1978

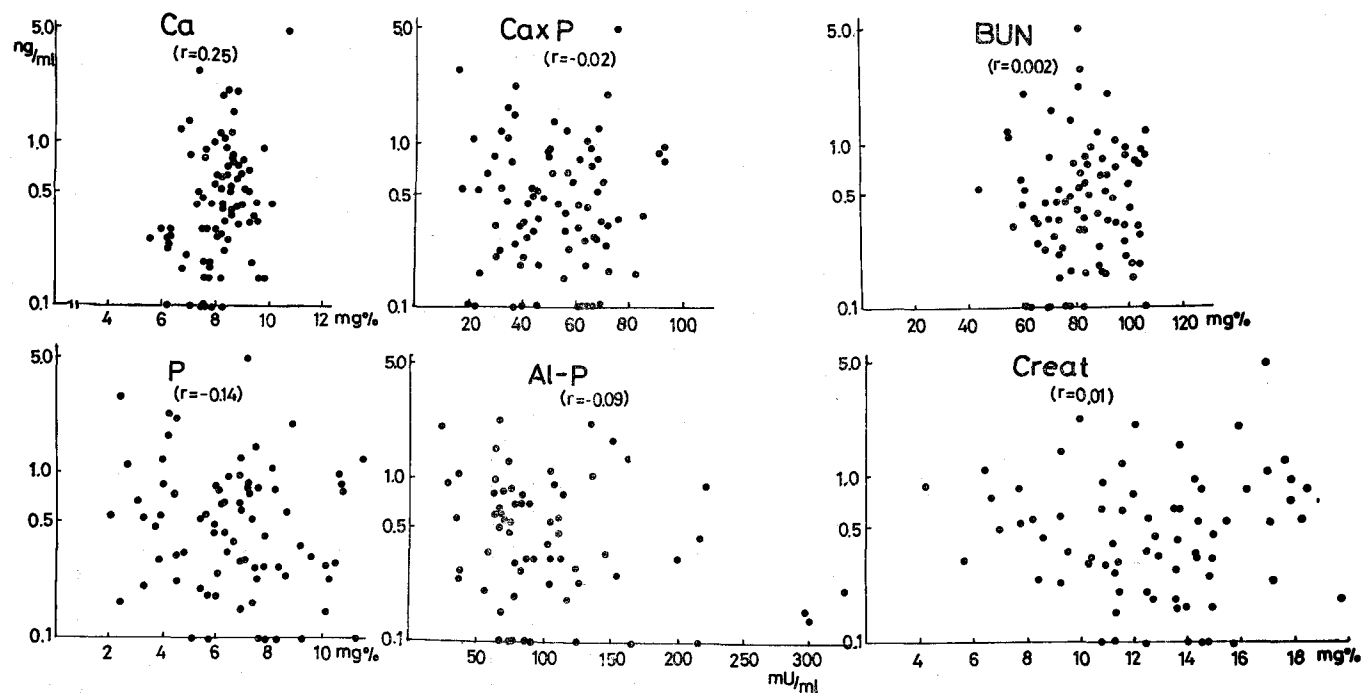


Fig. 3. Relation between PTH_{1-34} and biochemical data in patients with regular dialysis treatment.

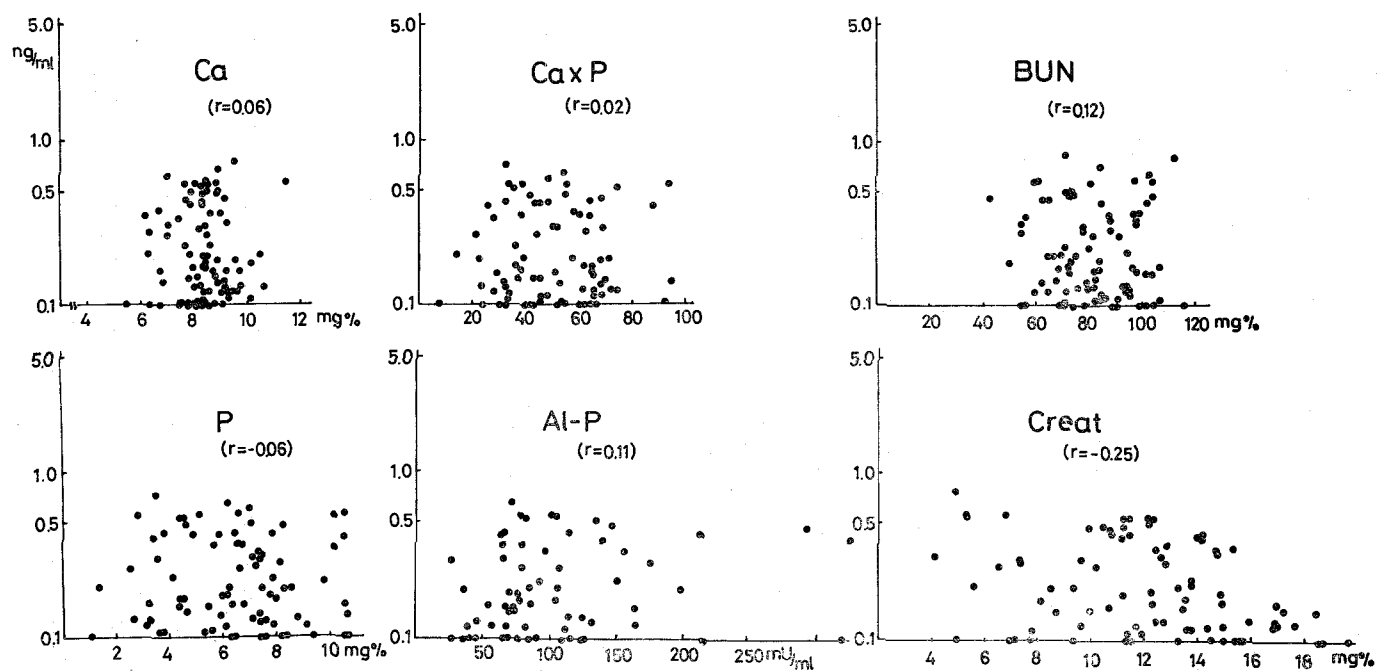


Fig. 4. Relation between CT and biochemical data in patients with regular dialysis treatment.

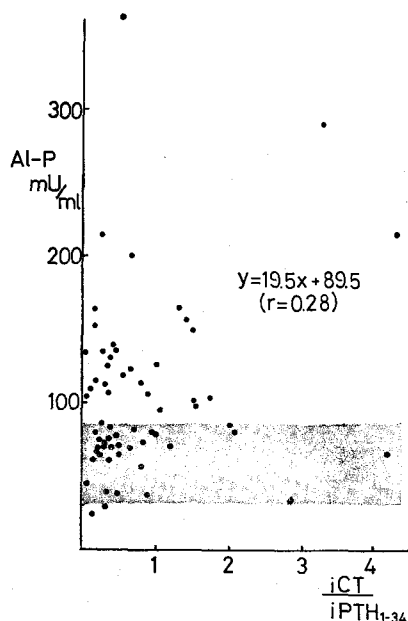


Fig. 5. Relation between Al-P and CT/PTH₁₋₃₄ in patients with regular dialysis treatment.

年では 0.0991 ± 0.0124 と有意差を認めなかった。

このように鎖骨皮質幅、MCI の測定、すなわちレ線像での骨皮質幅測定では、透析年数の経過とともに骨皮質の菲薄化が進行する傾向は認めなかった。

5. 骨塩量の測定

骨塩量 (bone mineral contents/width) の測定結果を当院における正常範囲値とともに Fig. 10 に示した。男子12例、女子4例の計16例であり、低値を示した症例4例、高値2例であり、著明な異常値を示した症例はあまり認めなかった。

6. 全身骨レ線像の検討

5年以上の透析歴をもち1972, 3年に全身骨レ線撮影を行っており、今回全身骨レ線像を再検できた20症例のレ線所見およびその経過を Table 4 に示した。1972, 3年に異常所見を認める症例は6例 (30%), 今回は9例 (45%) と異常所見を認める症例が増加している。1972, 3年では骨吸収像3例 (15%), 骨脱灰像 (demineralization) 3例 (15%), 軟部組織石灰化像1例 (5%) であったが、5~6年後の今回は骨吸収像6例 (30%), 骨脱灰像4例 (20%), 軟部組織石

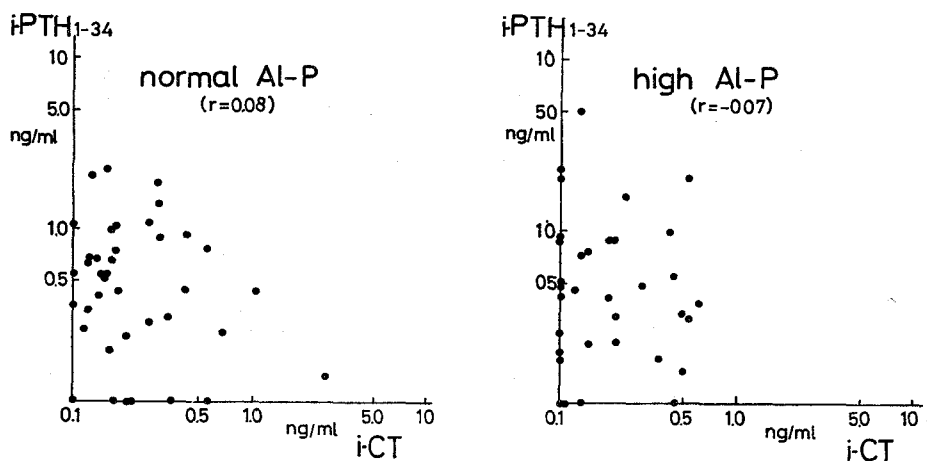


Fig. 6. Relation between PTH₁₋₃₄ and CT in patients with regular dialysis treatment (R.D.T).

Table 2. Serum vitamin D₃ metabolites in patients with regular dialysis treatment.

	Vit. D ₃ (ng/ml)	25-HCC (ng/ml)	1,25-DHCC (pg/ml)	24,25-DHCC (ng/ml)
R.D.T. pts. (n=12)	19.73 ± 8.78	13.90 ± 4.37	3.80 ± 6.46	1.01 ± 0.45
Anephric pts. (n=4)	15.03 ± 5.31	13.60 ± 4.62	0.35 ± 0.37	1.00 ± 0.37
Normal	7 - 30	6 - 20	5 - 30	0.8 - 3.2

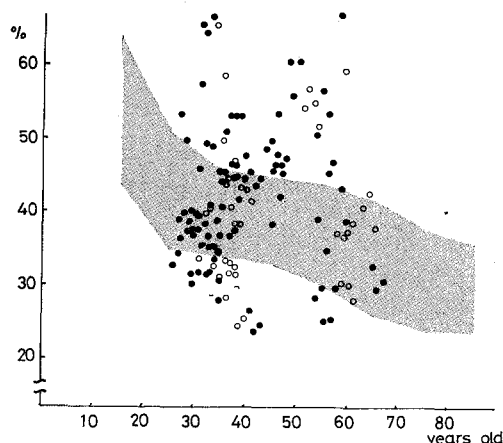


Fig. 7. Cortical thickness of clavicle in patients with regular dialysis treatment (closed circle: before 5 years dialysis, open circle: over 5 years dialysis).

Table 3. Cortical thickness of clavicle in patients with regular dialysis treatment (*T. Fujita²⁾, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.001$)

Age	Control*	R.D.T.
20~29	43±8 (n=28)	39.3±6.7 (n=11)
30~39	40±6 (n=52)	40.6±8.9 (n=59)
40~49	39±6 (n=48)	43.8±9.5 (n=20)**
50~59	37±7 (n=97)	44.3±12.7 (n=23)***
60~69	34±8 (n=124)	36.3±5.4 (n=10)

灰化像2例(10%), 骨硬化像1例(5%)となっている。

Case 3, 18 のように (Fig. 11) 骨膜下吸収像を呈するようになった例があり, Case 15 (Fig. 12) のように著明な骨塩量の減少を呈するようになった例がある。また Case 5 (Fig. 12) は血液透析導入時 57歳と

高齢であり 1972 年時には 62 歳であり骨粗鬆症と診断したが, 年齢的因子も考える必要があり必ずしも血液透析に起因するとは言えない。これが今回では図のようにいわゆる“Rugger-Jersey spine”様の骨硬化を呈するようになった。このように悪化した症例が認められる。一方 Fig. 13 に示すが, Case 1, 14 のように囊腫状の Brown tumor とも言えるような骨吸収像が 5 年間の血液透析により改善している例もある。

Case 9 は 1975 年より近医に転院した症例であり, 1977 年になり当院に再度転院した症例である。当院転院時には Fig. 14 に示すが 9-A のように肩関節周囲に圧痛を伴う腫脹があり, レ線像にて石灰化像を認めまた, 全身血管壁石灰沈着を認めた。この時の生化学的所見は BUN 180 mg %, creatinine 21.2 mg %, 血清 P 20.5 mg % と under-dialysis の状態が続いていたものと考えられた。Almi-gel® 投与により高 P 血症の是正を計るとともに BUN 80 mg % 前後, creatinine 15 mg % 以下に保つべく透析時間の延長, 頻回透析を行ない, 1 カ月後には 9-B のごとく肩関節周囲の石灰沈着は縮小した。しかし血管壁石灰沈着は変化をみていない。

Case 19 は頑固な乾性咳嗽を主訴とした症例であり, 胸部レ線像では診断できず, ^{99m}Tc-MDP による骨シンチグラフィーを用い肺び慢性石灰沈着を発見できた (Fig. 15)。本例も Almi-gel® 投与にて咳嗽は消失し現在も元気で社会復帰している¹⁰⁾。

この20例のほかにも全部で98名の慢性血液透析症例についても, 骨折例は皆無であり, 血管壁石灰沈着についても Case 9 は他院転院中に発症したものであり, 当院で持続的に透析を行なっている例では皆無である。

なおこの骨レ線像と血中 PTH₁₋₃₄ の関係を見ると, 骨吸収像の改善した Case 1 では 1974 年以後正常

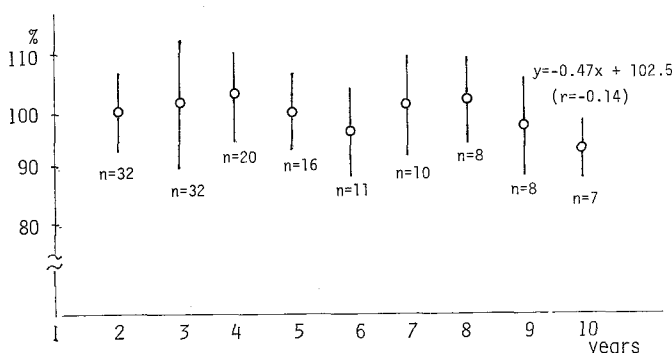


Fig. 8. % cortical thickness of clavicle and duration of regular dialysis treatment.

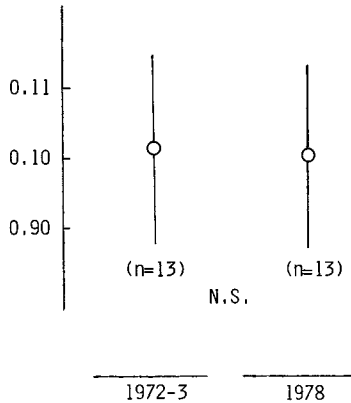


Fig. 9. Changes of metacarpal index patients with over 5 years regular dialysis treatment.

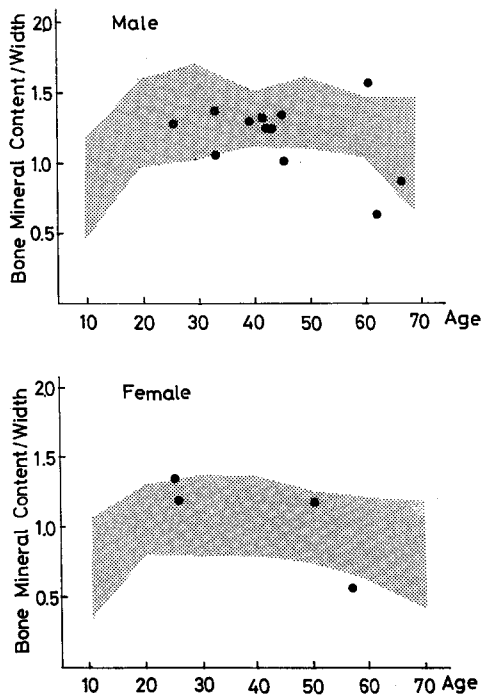


Fig. 10. Bone mineral contents of patients with regular dialysis treatment.

であるが、Case 14 は 1976 年、1977 年には 2.05, 5.0 ng/ml と高値を示していた。逆に骨吸収像の悪化した Case 3 は 1974 年以後 PTH_{1-34} は正常値、Case 2 は 1976 年、1977 年は 1.6, 0.71 ng/ml と高値を示したが 1978 年は 0.5 ng/ml と正常であった。このように血中 PTH_{1-34} と骨レ線上の骨吸収像とは一致しないように思われた。骨硬化を示した Case 5 も 1974 年以後 PTH_{1-34} は正常であった。

IV 考 察

慢性腎不全の合併症としての Ca 代謝障害は腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy) として古くより知られているが^{1,2)}、尿毒症のために長期生存する例が少なく临床上あまり問題とはならなかった。長期血液透析が充分可能となって以後、すなわち 1970 年ごろになり欧米でも我国でも注目を受けるようになってきた。

われわれの施設でも安定した長期血液透析をめざして努力してきたが、腎性骨異栄養症に対する注目は当初はほとんどしておらず、かつ臨床症状を呈する症例もなく、1972 年に全身骨レ線撮影を行なったが骨変化に気付かなかった。以後透析症例の増加、透析年数の延長とともに前述の肺び慢性石灰沈着症例を経験し腎性骨異栄養症に対して考察が払われるようになり以後は高 P 血症の是正、高 Ca 濃度灌流液の使用を行なうようになってきた。

腎不全時の Ca 代謝障害の発生要因については種々のことが考えられるが、今日では Fig. 16 に示すように主として高 P 血症と vitamin D 代謝障害によるものと考えられている。

まず高 P 血症について述べると、腎機能障害により機能的腎実質量が減少するために、PTH 分泌亢進させることで P の排泄を増加させるが、より腎機能障害が進行すると PTH 分泌亢進によっても P の排泄ができなくなる。このように P の腎からの排泄低下により血清 P の上昇を起し血清 Ca 値を低下させ血中 PTH を増加させる。PTH は骨の再吸収を起し Ca, P を骨より細胞外液中へ遊出させ、この P は腎より排泄されずさらに血清 P は上昇する。この PTH 分泌亢進により線維性骨炎などを発生させる。

ついで vitamin D 代謝障害があるが、1970 年代に入り vitamin D 代謝が解明され⁶⁾、腎不全時の vitamin D 代謝は、腸管で吸収される vitamin D 量は正常であり¹¹⁾、肝で 25 位水酸化が起り 25-HCC に合成される過程は正常であるとされているが¹²⁻¹⁴⁾、活性型の vitamin D である 1, 25-DHCC の産生低下または欠除がある¹⁵⁾。この原因は 1 位水酸化が腎尿細管細胞内で起るとされ、腎不全時にはこの 1 位水酸化の障害が起っているためである。われわれも長期血液透析症例の vitamin D₃ 代謝物の測定を行なったが、血中 vitamin D₃ および 25-HCC はともに正常範囲内にあり、1, 25-DHCC は低値を示し特に無腎症例ではほとんど検出されなかった。したがってわれわれの成績も諸家の報告と一致する。

腸管での Ca 吸収はほとんど十二指腸、空腸で起

Table 4. X-ray abnormalities of bone in patients with regular dialysis treatment.

Case	Sex	Start of R.D.T.		X-ray abnormality	
		date	age	1972,3	1978
1	M.T.	m	68. 6	31	OR normal
2	N.N.	m	68. 6	50	normal OR
3	H.Y.	m	68. 8	31	normal OR
4	I.I.	m	68. 9	26	normal normal
5	K.O.	m	68. 9	57	DM DM HO
6	T.O.	m	68.10	46	normal normal
7	M.Y.	m	69. 1	31	normal normal
8	I.A.	m	69. 8	43	normal normal
9	S.T.	m	70. 4	29	normal OR CAL
10	S.U.	m	70.11	32	normal normal
11	A.H.	m	71. 7	38	normal normal
12	K.N.	m	71.10	54	normal normal
13	J.N.	m	71.11	41	DM DM OR
14	M.N.	m	71.12	35	OR normal
15	T.H.	m	72. 1	35	normal DM
16	J.W.	m	72. 8	36	normal normal
17	T.I.	m	73. 2	46	normal normal
18	T.K.	f	73. 2	38	DM OR
19	K.S.	m	73. 6	27	OR CAL OR CAL
20	K.M.	m	73. 6	27	normal DM

OR: osteal resorption
 DM: demineralization
 HO: hyperostosis
 CAL: soft tissue calcification

り^{16,17)}、少量は回腸で起る¹⁸⁾とされており、この Ca 吸収機転は vitamin D の関係する能動的移送および濃度勾配による拡散の形がある。腎不全時には 1, 25-DHCC 低下のために能動的移送が障害され Ca の吸収障害が生じ、このため血清 Ca 値の低下が起り PTH の分泌^{17,19,20)}亢進を起す。

また活性型の vitamin D である 1, 25-DHCC は骨の鉱化作用 (mineralization) を起すものであり、腎不全時には、このため骨軟化症が起る。

模式的に述べればこのようになるが、現実にはその他種々の因子が加わり複雑である。

PTH による骨吸収作用に対する骨の抵抗性も問題となる。慢性腎不全では血清 Ca 値にかかわらず PTH は上昇しており^{21~24)}、各程度の腎不全、血液透析患者へ PTE (parathyroid extract) 投与を行なう

と、腎不全例では血清 Ca 上昇反応が低下しており、この反応性の低下は高 P 血症、低 Ca 血症、血中 PTH レベルには影響をうけないことが証明されている²⁵⁾。この PTE は牛由来のものであるが、内因性 PTH でも証明されており、EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid) 投与で正常者と同じく腎不全症例では PTH 上昇をみるが、その PTH は 3~4 倍であるに比べ血清 Ca 値の回復時間が延長しているとされている²⁶⁾。このように PTH に対する骨抵抗性により低 Ca 血症をみ、さらに PTH が上昇する。この抵抗性は逆に大量の PTH に対して骨吸収が亢進することを防止する保護作用とも考えられる。

尿毒症自体も標的臓器不応性の原因となっている²⁷⁾。これは第 1 に透析により腸管 Ca 吸収が改善することから考えられる^{28,29)}。かつては、腸管での Ca

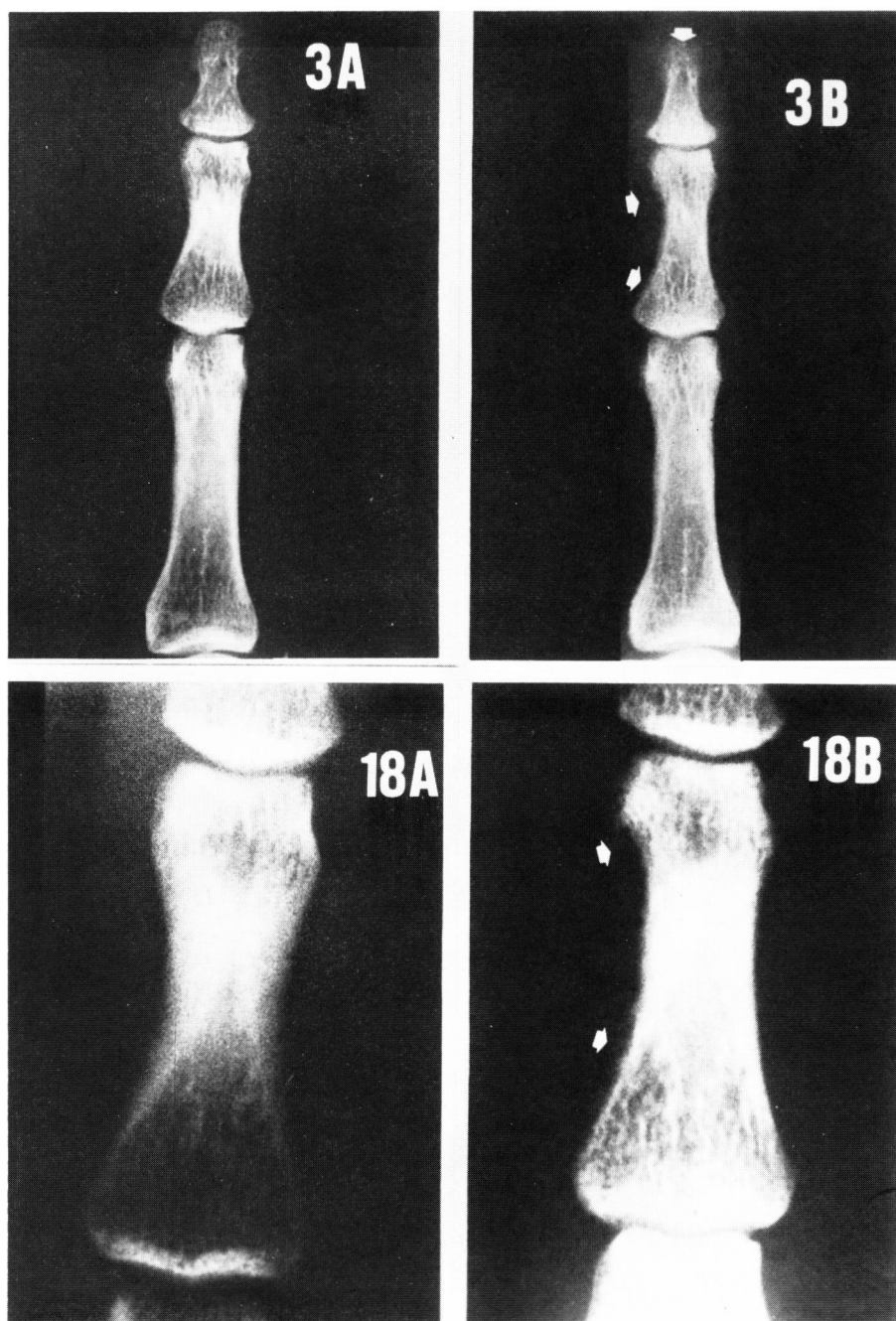


Fig. 11. Peristosteal resorption in case 3 and case 18.

A: 1972, 3 B: 1978

吸収は血液透析により変化しないか、若干の改善をみるのみであり^{19,20,30,31)}、また Ca 吸収の遅延は透析により改善しないとされていた³²⁾が、Channard²⁹⁾は血液透析直後には著明に腸管吸収は改善し、この改善は無腎症例でも認めることを述べている。透析による

Ca の腸管吸収の改善は vitamin D 代謝障害の改善ではなく、尿毒症自体または何らかの uremic toxins が吸収障害の原因の1つとして作用していると考えられることができる。第2に腎不全では、腸管で Ca の吸収効果を得るのに、健常者で必要とする以上の大量の

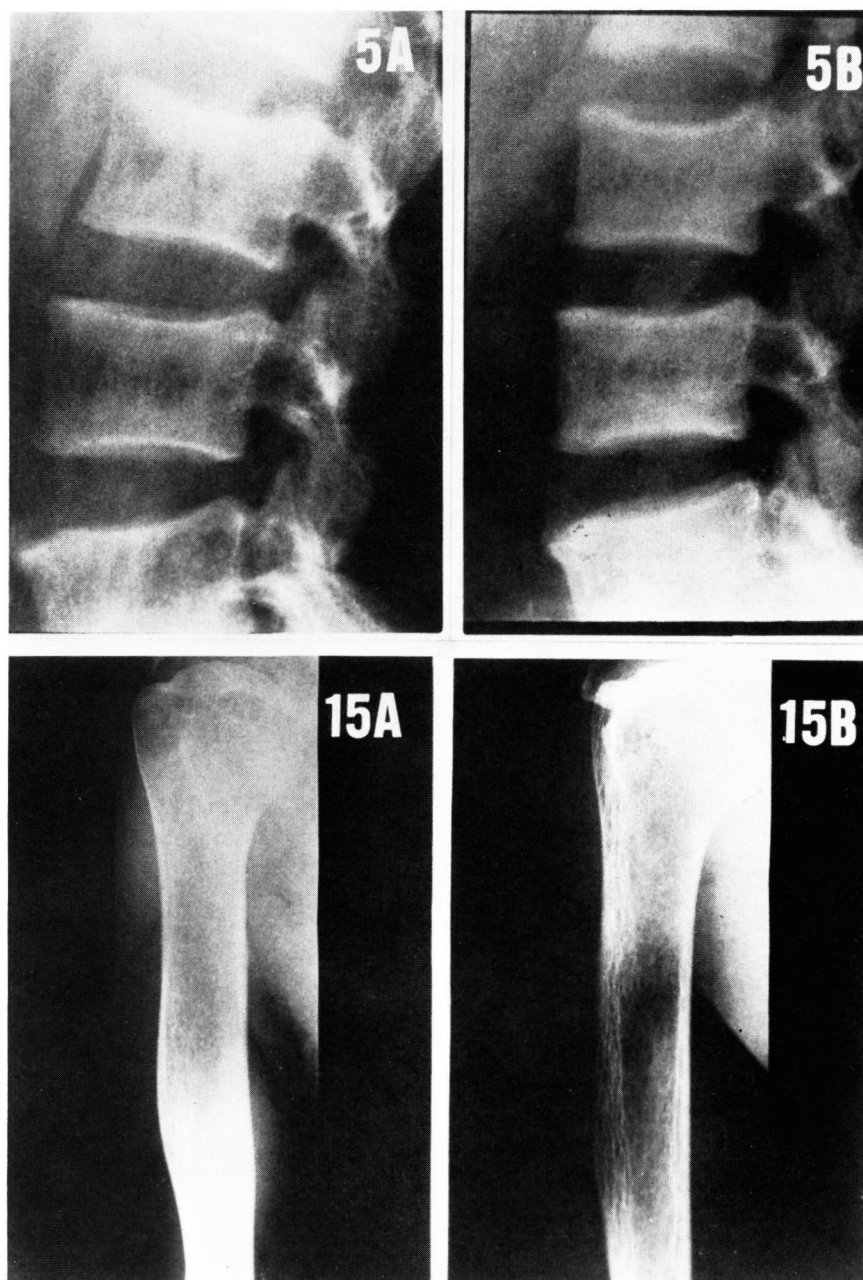


Fig. 12. 5A; case 5. Osteoporosis (1972) 5B; Rugger-Jersey spine (1978)
15A; case 15. nothing particular (1972) 15B; demineralization (1978)

1, 25-DHCC が必要であることから考えられる²⁷⁾。

このほかにも Yendt³³⁾ は腎不全ラットの血清限外濾液は in vitro でくる病ラットの軟骨を石灰化することができず、正常ラットの血清限外濾液は石灰化が可能であり、したがって腎不全時の血中に石灰化阻害物質が存在する可能性について述べている。また Oreopoulous³⁴⁾ は尿毒症血清の in vitro の石灰化阻害は血

液透析によっては改善せず、腹膜灌流で改善することにより、石灰化阻害に関与するが uremic toxins 大分子量または蛋白結合物質であるとしている。

さらに Bordier³⁵⁾ は血液透析中の無腎症例の腸骨生検にて vitamin D 代謝障害の組織学的所見が認められないことを述べており、1, 25-DHCC と関係なく骨の鈣化作用 (mineralization) が起こり血液透析導入

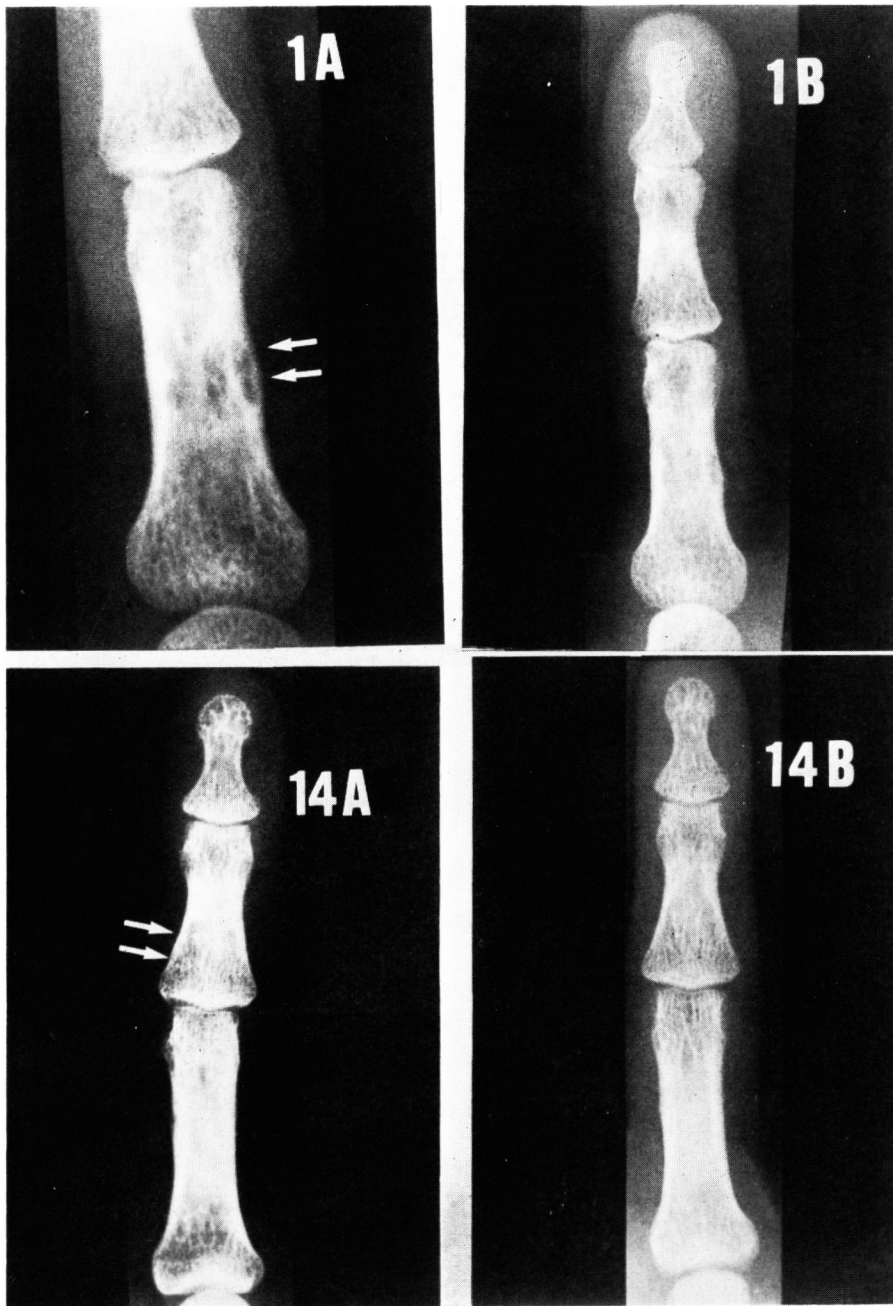


Fig. 13. Improvement of bone resorption
 1A, 14A: intracostal resorption (Brown tumor) (1972)
 1B, 14B: improved of bone resorption (1978)

以前の骨軟化症が進展することから考えると、透析可能なある種の uremic toxins が存在する可能性がある。しかし Bordier³⁵⁾ の uremic toxins と Oreopoulous³⁴⁾ のそれとは透析可能か否かという意味で異なるものであろう。

また pyrophosphate (ピロリン酸塩) は in vitro で骨の鉱化作用を阻害することが言われており³⁶⁾、腎不全症例の一部では血中のピロリン酸塩が増加している^{37, 38)}。このピロリン酸塩は血液透析により除去される³⁸⁾ことから Oreopoulous³⁴⁾ のいう uremic toxins

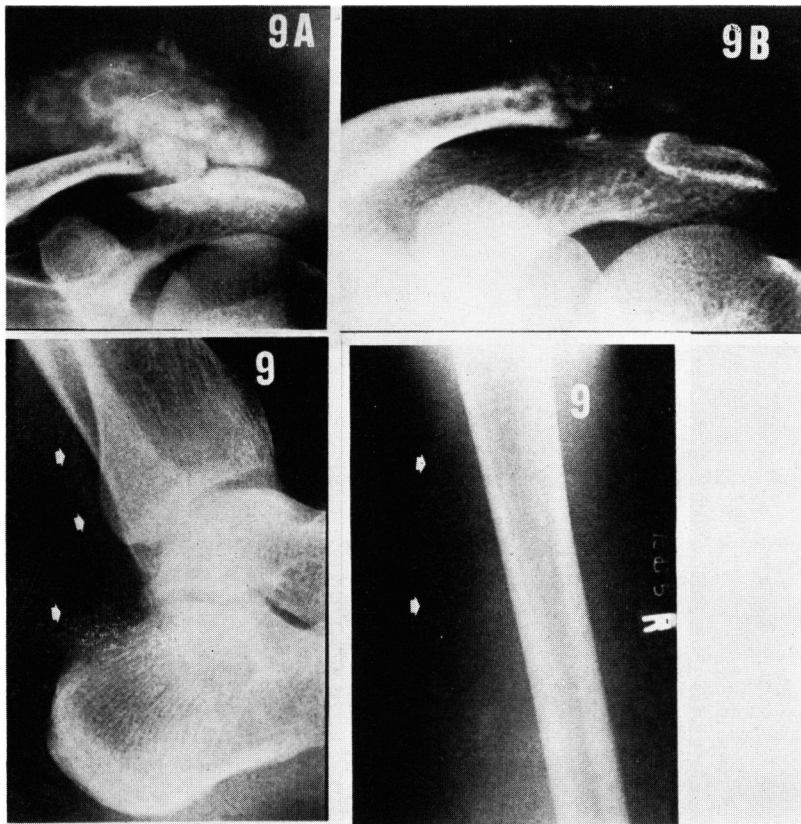


Fig. 14. Case 9, 9A: periarticular calification.
9B: improved after 1 month. 9: vascular calcification

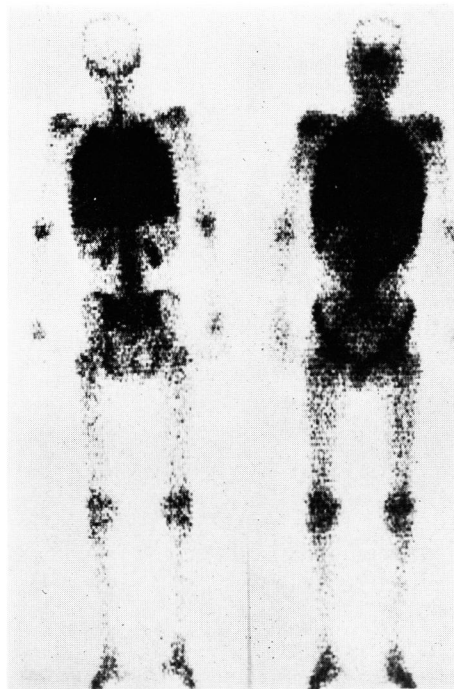


Fig. 15. Bone scintigram by ^{99m}Tc -MDP of case 19. This show abnormal pulmonary uptake.

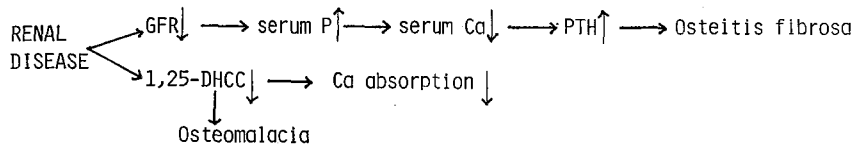


Fig. 16 Schematic flow diagram to show current hypothesis for the pathogenesis of renal osteodystrophy.

Fig. 16. Schematic flow diagram to show current hypothesis for the pathogenesis of renal osteodystrophy.

ではない。しかし局所的なピロ 磷酸塩増加により骨の 鈣化作用が阻害される可能性はある³⁹⁾。

今回検討したわれわれの成績では、レ線上の骨異栄養症の程度や血中 PTH, CT レベルなどの結果は後述のごとく諸家の報告に比して良好と考えられる。この原因の1つとして、比較的長時間、頻回の透析に心がけてきたために、ある種の uremic toxins が充分ではすいにしろ、ある程度除去できていたことが考えられる。このようにわれわれの成績からも腎不全時の Ca 代謝障害に関係する、いわゆる uremic toxins の存在を考えることができよう。

この他にも腎不全時のアシドーシスが Ca の負平衡を悪化させる可能性もあり⁴⁰⁻⁴²⁾、腎不全時の Ca 代謝障害の原因は複雑である。

つぎに慢性腎不全時における骨病変の種類について述べる。第1は骨鈣化作用の障害、すなわちくる病、骨軟化症であり、われわれの5年以上透析例20例中では4例に認められた。この障害は以前より Ca-P 積の低下だけによるものではなく、vitamin D 欠乏または vitamin D 活性に対する抵抗性が原因であると考えられてきた^{43,44)}。最近では前述のごとく 1,25-DHCC の産生低下が主因と考えられている⁴⁵⁾。

Stanbury⁴³⁾によると、骨軟化症を示す腎不全例に大量の CaCO₃ 投与を行なうと正常の calcification front は現われず、散在性の斑状の骨鈣化が起ると述べており、また Eastwood⁴⁶⁾は vitamin D 投与により正常の calcification front が現われ正常の骨鈣化が起るとしている。

しかしすべての腎不全に骨軟化症をみるわけではなく³⁵⁾、その頻度も後述のごとく少なく、かつ地域的な差があり¹²⁾、vitamin D 代謝障害の他に前述の uremic toxins などの関与が考えられる。

骨病変の第2は骨吸収でありわれわれの長期透析20例中でも Fig. 11 に示したように6例に認められた。慢性腎不全時に一般にみられる骨病変は二次性副甲状腺機能亢進症によるものであり^{50,51)}、線維性骨炎は腎

不全の初期よりみられ⁵²⁾、腎不全の経過とともに二次性副甲状腺機能亢進症の進行が起り、線維性骨炎も進行して行き^{53,54)}、末期腎不全および透析症例でよくみられる^{52,55)}。われわれの成績でも5年前には3例(15%)、今回は6例(30%)と増加している。しかし Fig. 13 に示したように改善している例もありまた血中 PTH レベルとの相関はなく、二次性副甲状腺機能亢進とともに悪化するとは必ずしも言えないように考えている。

一般に腎不全時の骨変化は、骨軟化症または線維性骨炎のみがみられることは稀であり、この両者が合併したものが多く、臨床的にはどちらが優勢であることになる⁵⁵⁾。この混合の割合は患者の年齢、血清 Ca, P 値、vitamin D の摂取量、腎不全の期間などに大きく左右される。

第3に骨粗鬆症 (osteoporosis) がありわれわれも Case 5 (Fig. 12) で経験した。しかし Case 9 は高齢者であり年齢の因子を考える必要があり必ずしも透析により発生したものとは言えない。慢性腎不全には体動制限、Ca および蛋白摂取制限により骨粗鬆症因子が出てくる。Case 5 のように50歳以上の症例では特発性、老年性、閉経後性などの因子が骨変化を起す可能性もある。また前述の Ca の負平衡のために起ることも考えられる。血液透析症例で骨密度の低下というレ線所見で表現される骨粗鬆症、osteopenia はよくみられるとされている⁵⁶⁾。

第4に特殊なものとして Case 5 にみられたような骨硬化症 (osteosclerosis, hyperostosis) がある。これはレ線上骨密度が増加している場合である。Garner⁵⁷⁾は骨硬化症の多くは非鈣化骨の増加によるとしている。また臨床的に線維性骨炎の症例に骨硬化が多いとされている⁵⁸⁾。しかし原発性副甲状腺機能亢進症では骨硬化症の頻度は高くないことから考えると⁵⁹⁾、腎不全での高 P 血症などのほかの因子が関係している可能性がある。われわれの Case 5 は最近4年間の PTH₁₋₃₄ 測定ではつねに正常範囲内にあり線維性骨

炎、副甲状腺機能亢進状態との直接関係は認めていない。

腎性骨異栄養症には上述の骨病変のほかにも Case 9, 19 にみられたような、軟部組織石灰沈着がある。

この原因には Ca-P 積の増加、高 Ca 血症、局所組織損傷、局所 pH の増加などがある。腎不全では血清 P 値上昇による Ca-P 積の増加が最も重要な因子と考えられており、Ca-P 積 75 以上で軟部組織石灰沈着の頻度が高いことが言われている^{60,61)}。われわれの症例でも高 P 血症が著明であり phosphate-binding antacid 剤投与にて改善している。しかし Ca-P 積が 70 以下でも軟部組織石灰化が進行するとの報告もある⁶²⁾。

動物実験では、臓器の Ca 含有量は Ca-P 積よりも血中 PTH に依存するとの報告もある^{63,64)}。

pH の変化については透析後のアルカローシスにより軟部組織石灰沈着を起こす可能性があり⁶⁵⁾、局所組織損傷により Ca-P 積が上昇している場合には軟部組織石灰化が起こりやすい。

このほかにも血中 PTH レベルが大量であるために calciphylaxis が起る可能性も考慮が必要である^{66,67)}。

Contiguglia⁶⁸⁾によると、組織により軟部組織石灰沈着の化学構造は異なり、非内臓石灰沈着および血管壁石灰沈着では骨に類似する水酸化磷灰石 (hydroxyapatite) で、内臓石灰沈着は magnesium whitlockite であり Mg 含有量が多いとしている。すなわち組織により石灰沈着の発生機構が異なることが考えられる。

また Alfrey⁶⁹⁾によると骨中ピロ磷酸塩が高い腎不全患者では、骨中 Mg 含有量が多く、肺への石灰沈着が骨中ピロ磷酸塩正常の症例に比して著明であり、またピロ磷酸塩を含有した臓器内の石灰沈着内には Mg 含有量が多いことがよくあるという。このことから高 Mg 血症が、骨塩形成を阻害するピロ磷酸塩を増加させ、臓器石灰沈着を起こすであろう軟部組織のピロ磷酸塩の増加をきたすことが推察される。

これらのことは、非内臓石灰沈着が Ca-P 積を低下させることである程度予防できるが臓器石灰沈着は防止できないことの説明にもなる⁶⁸⁾。

血液透析に伴う腎性骨異栄養症の頻度は Table 5 に示したように各施設によって種々である。これは透析期間⁶²⁾、灌流液 Ca 濃度⁶⁹⁾、灌流液 Mg 濃度⁷⁰⁾、灌流液希釈液の純水化^{71,72)}、高 P 血症⁷³⁾などの透析条件などによって差が出ているものと考えられる。この表に示したように、報告者によりまた透析年数により種々であり骨吸収は 7～66% にみられ、骨脱灰は

Table 5. Incidence of X-ray abnormalities of bone in patients with regular dialysis treatment (ND: no data, *: duration of dialysis)

Source	Rubini ⁷⁷⁾ 1969	Cohen ⁷⁶⁾ 1970	Tatler ⁶²⁾ 1973	Johnson ⁷⁹⁾ 1974	EDTA ⁷⁴⁾ 1968	小瀬 ¹⁴⁷⁾ 1971	平沢 ⁸³⁾ 1978	大野 ⁷⁶⁾ 1978	大上 ⁷⁶⁾ 1979
Case	27	29	135	37	2633	75	543	33	2234
Duration of RDT (month)	2-46	2-72	6-108	6-60	ND	ND	1-128	1-90	60-120
Dialysate Ca (mg %)	5.2	6.0	50-75	7-8	ND	ND	6-75	5.0	50-7.0
X-ray abnormality (%)	*(<1yr/4yrs) (<1yr/(>4yrs) (<1yr/(>8yrs) (start) months)								
Resorption	7→42	18→66	12→50	30→15					
Deminerlization	19→83	24	ND	ND					
Osteosclerosis	ND	34	ND	ND	4	6.4	ND	ND	5.6
Looser's zone	0	0	7→50	ND					
Fractures	4→25	ND	11	11	4	5.4	5.7	18.2	22
Tissue calcification	7→50	24	9→32	24→27					
Periarticular	ND	28	27→83	38→43					
Vascular					9.6	0	38	0	5

19～83%，骨析は4～50%に認められる。また軟部組織石灰化は7～83%の頻度である。

欧州(EDTA)の報告と我国における報告を比較すると1968年⁷⁴⁾、1970年⁷⁵⁾のEDTA報告では骨変化は4%、6.4%軟部組織石灰化は4%、5.4%であり、1978年の我国の全国集計⁷⁶⁾では骨変化10.1%、軟部組織石灰化6.4%である。報告年次の差を考えると大差はないと思われる。個々の施設と地域全体の頻度差が大きい、この理由として大野⁷⁶⁾が述べているように、施設間における腎性骨異常栄養症に対する注目の仕方に差があるためと考えられる。実際にわれわれの施設でも、レ線上的種々の変化があるにもかかわらず臨床症状を呈する例は少なく現在までで98例の慢性血液透析症例で、骨痛1例(Case 5)、偽性痛風2例(Case 9, 19)、触知可能な異所性石灰沈着1例(Case 9)であった。このために腎性骨異常栄養症に対する注目が遅かった一因となっている。

レ線学的な骨構築の変化は表に示したように長期透析に従って増加して行くとする報告が多い^{62, 77, 78)}。

Tatler⁶²⁾は血液透析導入以後、発現するまでの期間(T 1/2)を算出しており、骨膜下吸収は22.9年、関節周囲石灰沈着16.7年、血管壁石灰沈着3.4年、病的骨折9.1年としており、透析1年でおおの12%、9%、27%、7%に認められたものが、次第に増加し血液透析9年では、50%、42%、83%、50%に増加し半数以上に認められるようになると述べている。

我国でも5年以上の長期透析での腎性骨異常栄養症の頻度の報告があり、湯浅⁸⁰⁾は70名中、骨吸収23.6%、血管壁石灰化30%とし、原田⁸¹⁾は12例中、骨吸収4/12、骨脱灰11/12、軟部組織石灰化2/12、血管壁石灰化2/12としている。また井上⁸²⁾は45例中、骨吸収4/45、骨萎縮12/45、血管壁石灰化6/45、骨折3/45と報告している。

当施設における5年以上の透析例20名(6例は10年透析)での成績は、骨吸収30%、骨脱灰20%、骨硬化5%、軟部組織石灰化10%である。当院で持続的に透析を行なった症例だけに限ると、10年間で約100例の透析症例中で血管壁石灰化は認めず、また骨折例の経験はない。すなわち骨吸収、骨脱灰などは諸家の報告と大差はないようであるが、骨折例、血管壁石灰化を認めていない点の特徴的である。

血管壁石灰沈着は前述のごとく Tatler⁶²⁾、Parfitt⁷³⁾は透析経過とともに増加するとしておりまた平沢⁸³⁾も透析8年で50%になるとしている。しかしCurtis⁸⁴⁾、Cohen⁷⁸⁾、Johnson⁷⁹⁾は血液透析に入るとその増加は無い、または非常に遅いと述べている。

最近 Meema⁸⁵⁾は血管壁石灰沈着は非透析腎不全で36%は進行し、腹膜灌流では19%に、腎移植後でも13%に、血液透析では8%に進行をみるとしている。したがってこの報告によると、透析症例で血管壁石灰化が起るのは血液透析自体によるものではなく、慢性腎不全の期間が延長したためであり、むしろ血液透析により進行が抑えられるものであるとしている。我国でも平沢⁸³⁾は灌流液Ca濃度5mg%を使用している施設では血管壁石灰化の発生をみていないが、この場合には骨折例が多発したことを述べている。われわれの施設では、灌流液Ca濃度5mg%のものを長期使用してきたために、血管壁石灰沈着の発生をみていないのかも知れない。しかし骨折例をみとめておらず、この発生頻度の差を単に灌流液Ca濃度のみに原因を求めるべきではなかろう。むしろわれわれの血中PTH測定によると、PTHは正常範囲内にあり、このために calciphylaxis を生じなかったであろうとも推察することもできる。また Case 9 のように“underdialysis”状態で血管壁石灰沈着が起ったことから考えると、高P血症だけでなく、ある種の uremic toxins が関与している可能性があり、腎不全状態をBUN 80～100mg%、creatinine を15mg%以下にコントロールしてきた間に、uremic toxins の除去がある程度除去できていた可能性もある。

腎不全に伴う骨変化は上述の骨構築のほかにも骨塩量の変化がある。

慢性腎不全にみられるCaの負平衡、高P血症などのために、血液透析患者では、骨萎縮、骨粗鬆症、osteopenia⁸⁶⁾がみられることは良く述べられている。これは骨塩量の減少、骨皮質の菲薄化に関係すると考えられ、これの診断に一般的に用いられる方法はレ線像による方法で、Barnet⁸⁶⁾の計測法がよく用いられてきた。なかでも第2中手骨横断面で計測する hand score があり、これを Exton-Smith⁸⁷⁾は area index に、Bone⁸⁾は metacarpal index (MCI) 測定に改良している。また藤田⁸⁾は胸部レ線像により得られる鎖骨皮質幅に注目してこの皮質指数で骨萎縮度を測定している。

これらのレ線上的指数は(1)愁訴のある部位ではなく他の部位のレ線像でありまた全身骨のごく一部のレ線像である。(2)部位により測定困難なことがあり、測定者の主観により値が異なる。(3)再現性に乏しい。などの欠点がある⁸⁸⁾。したがって腎不全時の骨量の測定に骨皮質幅を用いることは不適当であるとされ^{78, 89)}、Meema⁸⁹⁾はレ線学的に骨塩量が減少しても骨粗鬆症と診断するのは不適当であり組織学的検討を

要するとしている。

しかし、今回当施設での症例について、過去にさかのぼって骨萎縮の程度を観察するに際しては、5～6年前に施行した全身骨レ線撮影像、および透析開始時より年間少なくとも数回は施行している胸部レ線像しか材料がなく、鎖骨皮質幅および MCI の計測を行なった。

鎖骨皮質幅は透析症例でも大体正常健康人のそれと大差がなく、また透析年数により低下する傾向は認めなかった。MCI についても透析5年間の変動は認めなかった。

従来多くの報告があり、レ線学的に骨量の低下をみる報告は多く⁹⁰⁾、我国においても湯浅⁸⁰⁾、井上^{82,91)}、伊達⁹²⁾は MCI の低下を述べている。また Bone⁹³⁾は灌流液 Ca 濃度 2.5 mEq/L では、年間に MCI は6%減少し、灌流液 Ca 濃度 3.5 mEq/L では変化しないと報告している。

前述のごとく、われわれの成績では変化をみとめていないが、この間に灌流液 Ca 濃度を 2.5 mEq/L から 3.5 mEq/L に変更しているが、変更以前でも鎖骨皮質幅の変化を認めておらず、必ずしも灌流液 Ca 濃度だけの原因ではなからう。

骨皮質幅の測定は、前述のような問題があり最近では photon-absorptiometry⁹³⁾ による骨塩量の測定が行なわれるようになっていいる。この測定法も必ずしも全体の骨塩量を表現するだけではなく、一部の撓骨のそれを表現するだけであるが、Cohn⁹⁴⁾は本法による骨塩量は全身 Ca 量とある程度相関すると述べている。また本法は容易に測定可能であり客観的である。

Griffiths⁹⁵⁾によると、腎不全の初期の段階より本法で測定した骨塩量は低下しており、血液透析による経時的に低下をみるとし、我国でも井上⁸²⁾は透析期間の延長に伴い低下すると報告している。

しかし、Parfitt⁹⁶⁾は血液透析6カ月以上の症例では経過中の変化は有意差を認めないとし、また、Diamond⁹⁷⁾も53例の透析症例で22例は低下したが、22例は逆に増加したと報告している。

われわれの成績では、透析経過を追って測定したわけではないが、大体正常範囲の症例が多かった。Cameron⁹⁸⁾は本法による骨塩量と MCI とは相関すると述べており、このことから考えると、当施設では5年間透析で MCI は有意の変化を示さず、骨塩量の変化はなかったことが推察される。

Mallucke⁹⁹⁾は骨生検にて骨塩量の減少は血液透析に必発のものではないとしており、われわれの成績からも、鎖骨皮質幅 MCI、骨塩量測定でほとんど正常

であり、また透析経過に伴う変化も認めておらず血液透析による骨塩量の減少、骨萎縮は防止できるものではないかと考えられる。

ついで腎不全時の Ca 代謝障害の予防、治療に関して、生化学的、内分泌学的面よりわれわれの成績とともに考察してみる。

腎性骨異常症の管理は前述のような原因をできるだけ除去することであり、血中 Ca、P 濃度を正常に近い値で維持し、Ca 副甲状腺機能亢進状態を抑制し、Ca の負平衡を改善させることであろう。

Ca の負荷平衡を改善させるためにはまず Ca 剤の経口投与が考えられる。腸管での Ca 吸収低下があるために、vitamin D の関係する能動的移送の低下をイオン拡散で代償する必要がある、かなり大量の Ca 剤が必要である。5～20 g/日の Ca 剤投与で血中 PTH を低下させ¹⁰⁰⁾、臨床的組織学的改善をうることができるとされている¹⁰¹⁾。

透析患者では、灌流液 Ca 濃度を増加させる方法があり、Ca の灌流液から血中への移動は血中の限外透過可能な Ca 濃度と灌流液 Ca 濃度との差によるとされている^{69,102)}。

灌流液 Ca 濃度 6 mg % 以下では、透析によりむしろ灌流液側に Ca の流出が起り、Ca 濃度 6 mg % 以上であれば、Ca の体内取込みが起るとされている^{103,104)}。

灌流液 Ca 濃度 6 mg % 以下では、骨の組織学的^{105,106)}、臨床的所見^{5,107-109)}を悪化させ、Ca の骨よりの喪失¹¹⁰⁾を起し、血中 PTH の増加を呈するようになり^{104,111)}、Ca 濃度 7～8 mg % 灌流液使用で生化学的、臨床的、組織学的な改善をみとする報告が多くみられる^{79,102,103)}。この際に血清 P 値が増加していれば、二次性副甲状腺機能亢進症および軟部組織石灰化の悪化が起るとされている¹⁰³⁾。

低 Ca 濃度灌流液を長期使用後、高 Ca 灌流液に変更しても血中 PTH の低下をみない場合もあるが^{111,112)}、多くの報告では血清 P 値を 6 mg % 以下に保ち灌流液 Ca 濃度増加で通常 PTH は低下するとされ^{79,103,112)}、現在では Ca 濃度 6.5 mg % 以上の灌流液の使用が広く行なわれている。われわれもこのような考えで1976年以後は 7 mg % の Ca 濃度灌流液を使用している。

われわれは1974年以後、血中 PTH の測定を行ってきたが、PTH は各種の断片をもち radioimmunoassay により測定される PTH が必ずしも生物学的活性をもつ PTH ではない。生物学的活性をもつものは amino-terminal (N 末端) であり、carboxy-terminal (C 末端) には生物学的活性はないとされている。

1974年の成績では、C末端PTH (PTH₁₋₈₄)は正当の2倍であったが、N末端PTH (PTH₁₋₃₄)は平均で正常範囲内であり著明な二次性副甲状腺機能亢進状態を思わせるような症例は認めなかった。Ca濃度7mg%灌流液に変更後、PTH₁₋₃₄は一時的な高値を示したが、以後はそれ以前と有意差を認めず低下した。しかしPTH₁₋₈₄は著明な低下をみ正常化した。

McIntosh¹¹³⁾は灌流液Ca濃度を急激に増加すると、C末端PTHの低下をみるが、N末端PTHはむしろ増加することを述べている。この理由ははっきりしないし、また急性変化であるがわれわれの長期観察で得られた成績もこれを裏づけるものである。われわれの成績では灌流液Ca濃度5mg%使用時にN末端PTH値は正常に近い値を呈していたために7mg%に増加後もN末端PTHは一時的上昇をみたので変化しなかったものと考えられ、Ca濃度5mg%と低Ca濃度灌流液使用についても必ずしもN末端PTHは増加するとは言えないが、C末端PTHが正常化したことを考えると、やはり灌流液Ca濃度は6~7mg%が必要であると考えられる。

血清Pについては、腎不全時に高P血症をみることは前述のとおりであり、これのコントロール法としては、食物中の燐(主として蛋白質)制限、phosphate-binding antacid 剤投与、透析時間(頻度)増加、PTHによる骨吸収の抑制などが考えられる。

透析患者の食事に関しては社会復帰のためにある程度蛋白制限をゆるめるため、それ以外の方法が必要である。血液透析により血清P値は低下し、Pのdialysanceは尿素の25~35%とされており¹¹⁴⁾、透析時間、頻度を増加することで血清P値を低下させる。またphosphate-binding antacid 剤投与で血清は容易に低下する。

しかしphosphate-binding antacid 剤投与にも問題はある、通常使用されるaluminum hydroxide gel (Almi-gel®)などのaluminum 剤使用にかんしては、aluminum 剤は一般に腸管よりの吸収はないと考えられているが、ごく少量は吸収される可能性がある。Berlyne¹¹⁵⁾はAlmi-gel 投与6名中2名は血中aluminum 値が異常高値になったことを報告し、我国でも山本¹¹⁶⁾はAlmi-gel 投与症例では非投与例に比し有意の血中aluminum 値の増加を述べている。aluminum 剤投与の副作用として中枢神経系へのaluminum 蓄積を起こしこれが“dialysis encephalopathy”の一因となる可能性がある¹¹⁷⁾。このために注意が必要であるが、投与量に問題があり、1日3g程度の投与量では問題はないように思われる。

逆に血清値Pが3~4mg%以下では骨軟化症を起すとの報告がある^{118~122)}。最近では低P血症をみる症例に対しP含有灌流液で透析を行なう試みさえなされている¹²³⁾。したがって血清P値は透析前値で4~6mg%に保つのが理想的であろう。

われわれの施設では、腎性骨異常栄養症に対する注意が払われていなかった時期より、著明な高P血症を呈する症例は少なく、平均で7~8mg%程度に保ちえてきた。またこのためにCa-P積は70以下であり軟部組織石灰沈着症例を認めなかったものと考えられる。著明な高P血症が少なかった理由は、腎不全状態をBUN 80~100mg%, creatinine 15mg%以下に保つべく、比較的長期間の透析を行なってきたためであると考えられる。1974年以後はAlmi-gel 投与により血清Pは平均5mg%に保ってきた。

calcium regulating hormone の1つとしてCTがある。CTは急性、慢性腎不全時で増加していることが従来報告されている^{124,125)}。

Radioimmunoassay による血中CTが生物学的活性をもつものであれば、慢性腎不全時のPTHに対する骨の抵抗性の一因子となる。血中CTの増加は腎よりの排泄の低下によるものか、二次的に分泌亢進したものかいずれかであろう¹²⁴⁾。

最近ではCTの腎不全時の役割が論議されるようになってきておりHeynen^{126,127)}は、血液透析患者で血中PTH, CT レベルおよびAl-P値の測定を行ない、骨病変のあまりないと考えられるAl-P正常値群ではPTHとCTは正の相関を認め、逆に骨病変の考えられるAl-P高値群ではPTHとCTは負の相関を認めており、腎不全時の骨病変の一因としてCTが充分に分泌されていないことを推察している。またKanis¹²⁸⁾は両腎摘後、Al-P値が低下することから両腎摘前後でのPTH, CT, bone turnoverを測定し、両腎摘後PTHは不変であるがCTは増加することより、血液透析症例ではCTが低く、bone turnoverの亢進に関係しており、両腎摘後の改善はCTの増加によると述べている。

われわれもPTH測定と同時にCT測定を行なったが、1974年以後平均では大体正常範囲内にあった。またAl-P値とPTH, CTの相関関係は認められずHeynen^{126,127)}の述べたようなCTの意義は不明であった。CTが正常範囲内にあったことは、PTHが正常値に近い値を示していたためとも考えられる。

しかしHeynen^{126,127)}, Kanis¹²⁸⁾の報告から考えると腎性骨異常栄養症に対する治療としてCT投与の有効性についての可能性が推測される。しかしDavid¹²⁹⁾

は逆の意見を述べ、CT の腎性骨異栄養症に対する投与は、病因的なものを是正せずして代償反応を治療しているだけの可能性を述べている。Delano¹³⁰⁾ は腎不全症例に CT 投与を行ない、生化学的、臨床的、組織学的所見は不変または悪化したと報告しており、現在のところ、腎不全時の CT の意義に関しては今後の検討を要するものと考えられる。

腎不全時には vitamin D 代謝障害のために、活性型 vitamin D である 1, 25-DHCC の産生低下があり、骨の正常な鈣化作用が障害されまた腸管での Ca 吸収低下が起こることは前述のごとく広く認められている。

Ca 剤投与、高 Ca 濃度灌流液使用で Ca の負平衡はある程度改善されても、骨の鈣化作用の欠除はそのままであり、散在性斑状の石灰沈着を起し、vitamin D 投与で正常の骨鈣化が起るのであり vitamin D の必要性があるとされている^{131,132)}。

しかし Bordier⁹⁵⁾ は、無腎症例でも正常の骨鈣化作用をみるとしており、腎不全で 1, 25-DHCC の産生低下が起こることから考えれば、1, 25-DHCC 以外の vitamin D 代謝物の役割が考えられる^{133,134)}。

実際に 25-HCC 投与で腸管 Ca 吸収改善、血中 PTH の低下、血清 Al-P 値低下、骨軟化症、線維性骨炎の改善をみたとの報告もある^{51,135~137)}。また 25-HCC 投与での腸管 Ca 吸収増加は無腎症例でも認め、25-HCC は量が充分であれば腸管での効果を発現するために腎での 1 位水酸化は不必要であることになる¹³⁵⁾。またイヌでの実験で、P 制限のみでは発現する二次性副甲状腺機能亢進症が、25-HCC 投与と P 制限を行なうと完全に予防できるとの報告があり¹³⁵⁾、これより考えると 1, 25-DHCC 以外の vitamin D およびその代謝物で P 制限下に腎性骨異栄養症の予防が可能であることも推測される。

われわれの測定した vitamin D 代謝物の成績では血液透析例の vitamin D₃ および 25-HCC は正常であり、1, 25-DHCC は低下し無腎症例ではほとんど検出されなかった。また 24, 25-DHCC は長期透析例、無腎症例ともに低値を呈していた。このことは腎機能の荒廃のため、腎での 1 位および 24 位水酸化が低下したためと考えられた。

当施設における骨萎縮が少なかった原因は vitamin D₃ および 25-HCC が正常であったことが一因となっているのかも知れない。現在までわれわれの施設では vitamin D 剤の投与を是非必要とした症例は認めなかったが、臨床症状を呈さずとも、骨レ線像的に骨吸収、骨脱灰を認める症例があり、これらに対し活性型

vitamin D 剤である合成 1 α HCC が必要となるかも知れない。しかし臨床的な腎性骨異栄養症に対して、1 α HCC を第一に考えるべきではなく、灌流液 Ca 濃度、高 P 血症の是正などを行なった後に投与を考えるべきであろう。

当施設においては、当初より純水製造装置を使用し灌流液希釈液として純水を用いてきたが、一部の施設では水道水、井戸水などをそのまま使用している。この場合には痕跡元素が問題となる。フッ素は腎不全時には体内に貯留し毒性レベルにまでなる可能性がある^{とされ^{139,140)}}、骨痛、関節痛、骨軟化、骨折などが起ると報告されている¹⁴⁰⁾。一方 Oreopoulos¹⁴¹⁾ によるとフッ素含有水と脱イオン水使用との差は認められないとしており、フッ素の問題は現在時点では不明である¹⁴²⁾。しかしそのほかの痕跡元素の影響も否定できず、濃縮灌流液希釈液としては純水の使用が、長期透析の場合には必須条件として考えたい。

そのほか、血液透析時の抗凝固剤としてのヘパリン使用にも問題があり、ヘパリンのくり返しての使用は骨鈣化を障害し骨折などを起こしやすくとされている。15,000~30,000単位を連日投与にて骨粗鬆症¹⁴³⁾、多発性骨折¹⁴⁴⁾、偽性関節炎¹⁴⁵⁾を起こす。しかし10,000単位では骨粗鬆症を起さないと報告されている¹⁴³⁾。

現在時点では、血液透析時のヘパリン使用は不可避であり、腎性骨異栄養症の病因に何らかの役割をはたしている可能性はある。

効率の良い透析器使用でヘパリン量を減少させることは可能であり、当施設でも毎回の血液透析時に Kiil 型 non-disposable 透析器使用時には8時間で20,000単位を要していたが、最近の disposable 透析器では6時間で7~8000単位にまで減少させている。最近では prostaglandin を抗凝固剤として使用することが試みられており¹⁴⁶⁾、これで腎性骨異栄養症の発生頻度減少がみられるかも知れない。

以上述べてきたように、多くの報告によれば長期血液透析においては、腎性骨異栄養症は必発のものであるとの感がある。しかしながらわれわれの行なった長期血液透析における Ca 代謝障害の臨床的、レ線学的、生化学的および内分泌学的な検討では腎性骨異栄養症はある程度コントロールしうるものと考えられた。

このコントロールにかんしては、灌流液 Ca 濃度を適当に調整し、希釈液として純水を用い、高 P 血症に対しては phosphate-binding antacid 剤投与で、血中 Ca、P 値を正常域に近づけることはもちろんである。腎性骨異栄養症の原因は、vitamin D 代謝障害、P 貯留だけでなく、ある種の uremic toxins が関与してい

ることが十分に考えられ、われわれが BUN 80~100 mg %, creatinine 15 mg % 以下に腎不全状態を保つべく比較的長時間の透析を行ってきたことで、充分ではないにしろ、ある種の uremic toxins の除去がなされていたとも考えられる。最近では短時間透析を行っている施設もあるが、この面から考えると、現在の透析膜を使用している限り1回6時間程度の透析が必要ではないかと考えている。

V 結 語

われわれは京大人工腎室における98名の長期透析例に対し Ca 代謝障害を検討するために、レ線像および PTH, CT, vitamin D 代謝物の測定を行ない以下の結果を得た。なお1974年以降は高 P 血症に対し phosphate-binding antacid 剤投与を行ない、1976年以後は灌流液 Ca 濃度を 5 mg % から 7 mg % に増加してきた。

(1) 1973年には平均血清 Ca 値は 7.6 mg %, 血清 P 値は 7.8 mg % であり、phosphate-binding antacid 剤投与、高 Ca 濃度灌流液使用により現在では平均血清 Ca 値 8.6 mg %, 血清 P 値 5.5 mg % となり、また以前は Al-P 値が高値であったが、現在では正常値となっている。

(2) 血中 PTH を 1974 年以後測定してきた。低 Ca 濃度灌流液使用時 PTH_{1-34} (C 末端 PTH) は正常の2倍と高値を示したが、 PTH_{1-34} (N 末端 PTH) は平均では正常域にあった。高 Ca 濃度灌流液使用後、 PTH_{1-34} は一時的に高値を示したが、以後は変更前と有意差はなく 1978 年でも平均では正常値を示し、 PTH_{1-34} は変更前に比し有意に低下し正常範囲内になっている。

(3) CT は灌流液 Ca 濃度の変更にかかわらず平均では正常範囲にあった。また CT/PTH と Al-P 値との相関はなく、Al-P 値の正常群、高値群ともに PTH と CT との間に相関は認めなかった。

(4) vitamin D 代謝物の測定では、血中 vitamin D₃ および 25-HCC は透析例、無腎症例ともに正常値であり 1, 25-DHCC は透析例で低値を示し、無腎症例ではほとんど検出されなかった。また 24, 25-DHCC は透析例、無腎症例ともに低値を示した。

(5) 今回の検討では、長期血液透析症例の鎖骨皮質幅は、健康対照群と有意差はなくまた透析経過による減少傾向は認めなかった。5年間の MCI の変化も認めず、骨塩量も大体正常範囲内にあり、長期血液透析を行っても骨皮質の菲薄化の傾向はなく、骨塩量の減少も認められないと考えられた。

(6) 5年以上の透析歴をもつ20症例についての骨

レ線像の検討にて、正常と考えられる症例は5年前には14例(70%)であったが、5年後の現在は11例(55%)と減少しているが改善された例もある。骨吸収像は6例(30%)、骨脱灰像は4例(20%)であり諸家の報告と大差はないようであるが、骨折例、血管壁石灰沈着例を認めていない。

(7) 以上の検討により、われわれの行ってきた長期血液透析では、臨床症状を呈する程の腎性骨栄養症はなく、血中 PTH, CT 値は大体正常値に近く、比較的良好管理できてきたと考えられる。

腎不全時の Ca 代謝障害の原因として vitamin D 代謝障害、P 貯留が主因と考えられているが、そのほかにも uremic toxins などの要因も考えられ今後の検討を要する。

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜った京都大学医学部泌尿器科教授兼人工腎臓部部長 吉田 修先生および人工腎臓部副部長 沢西謙次先生に深甚なる感謝の意を表します。またレ線像の読影にあたり御協力をいただいた関西医科大学整形外科柴田大法助教授に感謝するとともに、PTH, CT および vitamin D 代謝物の測定に御協力をいただいた当院放射線核医学科福永仁夫先生、土光茂治先生に感謝いたします。

なお本論文の要旨は第21回日本腎臓学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Virchow, R.: Das normale knochenwachstum und die Rachitische Störung des selben. Virchow's Arch. [Pathol. Anat.], 5: 409, 1853.
- 2) Lucus, R. C.: On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. Lancet, 1: 993, 1883.
- 3) Liu, S. H., and Chu, H. I.: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydroxycholesterol and iron. Medicine, 22: 103, 1943.
- 4) Dent, C. E., and Hodson, C. J.: General softening of bone due to metabolic causes. Br. J. Radiol., 27: 605, 1954.
- 5) Pendras, J. P.: Parathyroid disease in long-term maintenance hemodialysis. Arch. Intern. Med., 124: 312, 1969.
- 6) DeLuca, H. F.: The kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D. Am. J. Med., 58: 39, 1975.
- 7) 大上和行・細川進一・岡部達士郎・川村寿一・斉

- 藤 昇・原 泉・沢西謙次：長期透析患者の臨床的検討。第1編，10年間の患者統計およびBlood Access。泌尿紀要，24：381，1978。
- 8) 藤田拓男・折茂 肇・大畑雅洋・吉川政己：骨組織の加齢に関する研究 (III) 鎖骨皮質幅の測定の臨床的意義。日本老年医学会雑誌，7：49，1970。
 - 9) Bone, J. M., Davisin, A. M., and Robson, J. S.: Role of dialysate calcium concentration in osteoporosis in patients on hemodialysis. *Lancet*, 11: 1047, 1972.
 - 10) 大上和行・細川進一・伊東三喜雄・土屋正孝・岡部達士郎・川村寿一・沢西謙次・原 泉：肺びまん性石灰沈着を来した慢性血液透析患者の一例。第17回日本腎臓学会総会予稿集，p. 304，1974。
 - 11) Avioli, L. V., Birge, S. J., and Slatopolsky, E.: The nature of vitamin D resistance of patients with chronic renal disease. *Arch. Intern. Med.*, 124: 451, 1969.
 - 12) Lumb, G. A., Mawer, E. B., and Stanbury, S. W.: The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure. A study of physiology of vitamin D in man. *Am. J. Med.*, 50: 421, 1971.
 - 13) Mawer, E. B., Lumb, G. A., Schaeffer, K., and Stanbury, S. W.: The metabolism of isotopically labeled vitamin D in man: The influence of the state of vitamin D nutrition. *Clin. Sci.*, 40: 39, 1971.
 - 14) Shen, F., Baylink, D., and Sherrard, D.: Serum 25-hydroxycholecalciferol (25-OH D) in patients with uremic bone disease (UBD). *Clin. Res.*, 21: 204, 1973.
 - 15) Mawer, E. B., Backhouse, J., Taylor, C. M., Lumb, G. A., and Stanbury, S. W.: Failure of formation of 1, 25-dihydroxycholecalciferol in chronic renal insufficiency. *Lancet*, 1: 626, 1973.
 - 16) Wensel, R. H., Rich, C., Brown, D. C., and Volwier, W.: Absorption of calcium measured by intubation and perfusion of the intact human small intestine. *J. Clin. Invest.*, 48: 1768, 1969.
 - 17) Birge, S. J., Peck, W. A., Berman, M., and Whedon, G. D.: Study of calcium absorption in man: A kinetic analysis and physiologic model. *J. Clin. Invest.*, 48: 1705, 1969.
 - 18) Harrison, H. E., and Harrison, H. C.: Studies with radiocalcium: The intestinal absorption of calcium. *J. Biol. Chem.*, 188: 83, 1951.
 - 19) Recker, R. R. and Saville, P. D.: Calcium absorption in renal failure: its relationship to blood urea nitrogen, dietary calcium intake, time on dialysis and other variables. *J. Lab. Clin. Med.*, 78: 380, 1971.
 - 20) Coburn, J. W., Koppel, M. H., Brickman, A. S., and Massry, S. G.: Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int.*, 3: 264, 1973.
 - 21) Berson, S. A., and Yalow, R. S.: Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia and bronchogenic carcinoma. *Science*, 154: 907, 1966.
 - 22) Reiss, E. Canterbury, J. M., and Egdahl, R. H.: Experience with a radioimmunoassay of parathyroid hormone in human sera. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 81: 104, 1968.
 - 23) Reiss, E., and Canterbury, J. M.: Genesis of hyperparathyroidism. *Am. J. Med.*, 50: 679, 1971.
 - 24) Massry, S. G., Coburn, J. W., Peacock, M., and Kleeman, C. R.: Turnover of endogenous parathyroid hormone in uremic patients and those undergoing hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 18: 416, 1972.
 - 25) Massry, S. G., Coburn, J. W., Lee, D. B. N., Jowsey, J., and Kleeman, C. R.: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure: Study in 105 human subjects. *Ann. Intern. Med.*, 78: 357, 1973.
 - 26) Llach, F., Kaye, J., Coburn, J. W., and Massry, S. G.: Impaired recovery of serum calcium after EDTA infusion in patients with mild renal failure: Evidence for skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone. *Clin. Res.*, 21: 697, 1973.
 - 27) Brickman, A. S., Coburn, J. W., Massry, S. G., and Norman, A. W.: 1, 25-dihydroxy vitamin D₃ in normal man and patients with renal failure. *Ann. Intern. Med.*, 80: 161, 1974.
 - 28) Brickman, A. S., Massry, S. G., Norman, A. W.,

- and Coburn, J. W.: On the mechanism and nature of the defect in intestinal absorption of calcium in uremia. *Kidney Int., Supp.* 2: S-113, 1975.
- 29) Chanard, J. M., Druke, T., Zingraff, J., Man, N. K., Russo-Marie, F., and Funck-Brentano, J. L.: Effects of hemodialysis on fractional intestinal absorption of calcium in uremia. *Europ. J. Clin. Invest.*, 6: 261, 1976.
 - 30) Genuth, S. M., Vertes, V., and Leonard, J. R.: Oral calcium absorption in patients with renal failure treated by chronic hemodialysis. *Metabolism*, 18: 124, 1969.
 - 31) Messner, R. P., Smith, H. T., Shapiro, F. L., and Gregory, D. H.: The effect of hemodialysis, vitamin D, and renal homotransplantation on the calcium malabsorption of chronic renal failure. *J. Lab. Clin. Med.*, 74: 472, 1969.
 - 32) Brickman, A. S., Coburn, J. W., Rowe, P. H., Massry, S. G., and Norman, A. W.: Impaired calcium absorption in uremic man: Evidence for defective absorption in the proximal intestine. *J. Lab. Clin. Med.*, 84: 791, 1974.
 - 33) Yendt, E. R., Connor, T. B., and Howard, J. E.: In vitro calcification of rat cartilage in normal and pathological human sera with some observations on the pathogenesis of renal rickets. *Johns Hopkins Med. J.*, 96: 1, 1955.
 - 34) Oreopoulos, D. G., Pitel, S., Husdan, H., de Verber, G. A., and Rapoport, A.: Contrasting effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on the inhibition of in vitro calcification by uremic serum. *Canad. Med. Ass. J.*, 110: 43, 1974.
 - 35) Bordier, P. J., Tun-Chot, S., Eastwood, J. B., Fournier, A., and de Wardener, H. E.: Lack of histological evidence of vitamin D abnormality in the bones of anephric patients *Clin. Sci.* 44: 33, 1973.
 - 36) Fleish, H., Straumann, F., Schenk, R., Bisaz, S., and Allgower, M.: Effect of condensed phosphates on calcification chick embryo femurs in tissue culture. *Am. J. Physiol.*, 211: 821, 1966.
 - 37) Russell, R. G. G., Bisaz, S., and Fleisch, H.: Pyrophosphate and diphosphonates in calcium metabolism and their possible role in renal failure. *Arch. Intern. Med.*, 124: 571, 1969.
 - 38) David, D. S., Sakai, S., Granada, J., Cheigh, J. C., Riggio, R. R., Stenzel, K. H., and Rubin, A. L.: Role of pyrophosphate in renal osteodystrophy. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 19: 440, 1973.
 - 39) Alfrey, A. C., and Solomons, C. C.: Bone pyrophosphate in uremia and its association with extraosseous calcification. *J. Clin. Invest.*, 57: 700, 1976.
 - 40) Lemann, J. Jr., Litzow, J. R., and Lennon, E. J.: The effect of acid loads in normal man: Further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J. Clin. Invest.*, 45: 1908, 1966.
 - 41) Lennon, E. J.: Metabolic acidosis. *Arch. Intern. Med.*, 124: 557, 1969.
 - 42) Kaye, M.: The effects in the rat of varying intakes of dietary calcium, phosphorus, and hydrogen ion on hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J. Clin. Invest.*, 53: 256, 1974.
 - 43) Stanbury, S. W.: Bone disease in uremia. *Am. J. Med.*, 44: 714, 1968.
 - 44) Stanbury, S. W., Lumb, G. A., and Mawer, E. B.: Osteodystrophy developing spontaneously in the course of chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.*, 74: 472, 1969.
 - 45) Fraser, D. R., and Kodicek, E.: Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature*, 228: 764, 1970.
 - 46) Mawer, E. B., Backhouse, J., Lumb, G. A., and Stanbury, S. W.: Evidence for formation of 1, 25-dihydroxycholecalciferol during metabolism of vitamin D in man. *Nature[New Biol]*, 232: 188, 1971.
 - 47) Peil, C. E., Roof, B. S., and Avioli, L. V.: Metabolism of tritiated 25-hydroxy-cholecalciferol in chronically uremic children before and after successful renal transplantation. *J. Clin. Endocrinol.*, 37: 944, 1973.
 - 48) Brickman, A. S., Coburn, J. W., and Norman, A. W.: Action of 1, 25-dihydroxy-cholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of

- vitamin D₃, in uremic man. *N. Engl. J. Med.*, **287**: 891, 1972.
- 49) Eastwood, J. B., Bordier, Ph. J., de Wardener, H. E.: Some biochemical, histological, radiological and clinical features of renal osteodystrophy. *Kidney Int.*, **4**: 128, 1973.
 - 50) Ellis, H. A., and Peart, K. M.: Azotaemic renal osteodystrophy: a quantitative study on iliac bone. *J. Clin. Path.*, **26**: 83, 1973.
 - 51) Bordier, P. J., Marie, P. J., and Arnaud, C. D.: Evolution of renal osteodystrophy: Correlation of bone histomorphometry and serum mineral and immunoreactive parathyroid hormone values before and after treatment with calcium carbonate or 25-hydroxycholecalciferol. *Kidney Int.*, Supp. **2**: S-102, 1975.
 - 52) Ritz, E., Krempien, B., Mehls, O., and Maluche, H.: Skeletal abnormalities in chronic renal insufficiency before and during maintenance hemodialysis. *Kidney Int.*, **4**: 116, 1973.
 - 53) Keutmann, H. T., Aurbach, G. D., Dawson, B. F., Niall, H. D., Deftos, L. J., and Potts, J. T. Jr.: Isolation and characterization of bovine parathyroid isohormones. *Biochemistry*, **10**: 2779, 1971.
 - 54) Chamberlain, M. J., and Robinson, B. H. B.: Whole body calcium changes during long term dialysis. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **8**: 126, 1970.
 - 55) Sherrard, D. J., Baylink, D. J., Wergedal, J. E., and Maloney, N.: Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease. *J. Clin. Endocrinol.*, **39**: 119, 1974.
 - 56) Parfitt, A. M., Massry, S. G., and Winfield, A. C.: Osteopenia and fractures occurring during maintenance hemodialysis—a new form of renal osteodystrophy. *Clin. Orthopaedics*, **87**: 287, 1972.
 - 57) Garner, A., and Ball, J.: Quantitative observations on mineralized and unmineralized bone in chronic renal azotemia and intestinal malabsorption syndrome. *J. Pathol. Bacteriol.*, **91**: 545, 1966.
 - 58) Moorhead, J. F., Tatler, G. L. V., Baillod, R. A., Varghese, Z., Wills, M. R., and Farrow, S. C.: Effects of age, sex, and polycystic disease on progressive bone disease of renal failure. *Brit. Med. J.*, **4**: 557, 1974.
 - 59) Genant, H. K., Baron, J. M., Strauss, F. H., II, Paloyan, E., and Jowsey, J.: Osteosclerosis in primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.*, **59**: 104, 1975.
 - 60) Stanbury, S. W., and Lumb, G. A.: Parathyroid function in chronic renal failure: A statistical survey of the plasma biochemistry in azotemic renal osteodystrophy. *Q. J. Med.*, **35**: 1, 1966.
 - 61) Mayer, G. P., Habener, J. F., and Potts, J. T. Jr.: Parathyroid hormone secretion in vitro. Demonstration of a calcium-independent non-suppressible component of secretion. *J. Clin. Invest.*, **57**: 678, 1976.
 - 62) Tatler, G. L. V., Baillad, R. A., Varghese, Z., Young, W. B., Farrow, S., Wills, M. R., and Moorhead, J. F.: Evolution of bone disease over 10 years in 135 patients with terminal renal failure. *Brit. Med. J.*, **4**: 315, 1973.
 - 63) Arief, A. I., and Massry, S. G.: Calcium metabolism of brain in acute renal failure. *J. Clin. Invest.*, **53**: 387, 1974.
 - 64) Kraikitpanitch, S., Haygood, C. C., Baxter, D. J., Yunice, A. A. and Lindman, R. D.: Studies on the pathogenesis of myocardial calcification in azotemia. *Kidney Int.*, **8**: 400, 1975.
 - 65) Rosenbaum, B. J., Coburn, J. W., Shinaberger, J. H., and Massry, S. G.: Acid-base status during the interdialytic period in patients maintained with chronic hemodialysis. *Ann. Int. Med.*, **71**: 1105, 1969.
 - 66) Corn, J. J., Kraumlovsky, F. A., DelGreco, F., and Simon, N. M.: Calciphylaxis: Etiology of progressive vascular calcification and gangrene? *Ann. Surg.*, **177**: 206, 1973.
 - 67) Gipstein, R. M., Coburn, J. W., Adams, D. A., Lee, D. B., Parsa, K. P., Sellers, A., Suki, W. N., and Massry, S. G.: Calciphylaxis in man: A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.*, **136**: 1273, 1976.
 - 68) Contiguglia, S. R., Alfrey, A. C., Miller, N. L., Runnells, D. E., and LeGeros, R. Z.: Nature

- of soft tissue calcification in uremia. *Kidney Int.*, **4**: 229, 1973.
- 69) Goldsmith, R. S., Furszyfer, J., Johnson, W. J., Fournier, A. E., and Arnaud, D.: Control of secondary hyperparathyroidism during long term hemodialysis. *Am. J. Med.*, **50**: 692, 1971.
- 70) Pletka, P., Bernstein, D. S., Hampers, C. L., Merrill, J. P., and Sherwood, L. M.: Effects of magnesium on parathyroid hormone secretion during chronic hemodialysis. *Lancet*, **2**: 462, 1971.
- 71) Parsons, V., Davies, C., Ogg, C. S., Siddiqui, J. Y., and Goode, G. C.: The ionic composition of bone from patients with chronic renal failure and on R. D. T., with special reference to fluoride and aluminium. *Pro. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **8**: 139, 1971.
- 72) Siddiqui, J. Y., Simpson, W., Ellis, H. E., Kerr, D. N. S., Taves, D. R., Appleton, D. R., Robinson, B. H., Hawkins, J. B., and Robertson, P. W.: Fluoride and bone disease in patients on regular hemodialysis. *Pro. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **8**: 149, 1971.
- 73) Parfitt, A. M., Massry, S. G., Winfield, A. C., DePalma, J. R., and Gordon, A.: Disordered calcium and phosphorus metabolism during maintenance hemodialysis: Correlation of clinical, roentgenographic and biochemical changes. *Am. J. Med.*, **51**: 319, 1971.
- 74) Drukker, W., Schouten, W. A. G., and Alberts, Chr.: Report on regular dialysis treatment in Europe. IV. 1968. *Pro. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **5**: 3, 1968.
- 75) Drukker, W., Haagsma-Schouten, W. A. G., Alberts, Chr., and Baarda, B.: Report on regular dialysis treatment in Europe. VI. 1970. *Pro. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **7**: 3, 1970.
- 76) 大野承二・吉田政彦・大原憲一: Renal osteodystrophy の本邦集計. 骨代謝, **11**: 7, 1978.
- 77) Rubini, M. E., Coburn, J. W., Massry, S. G., and Shinaberger, J. H.: Renal osteodystrophy. Some therapeutic conditions relative to long-term dialysis and transplantation. *Arch. Intern. Med.*, **124**: 663, 1969.
- 78) Cohen, M. E. L., Cohen, G. F., Ahad, V., and Aye, M.: Renal osteodystrophy in patients on chronic hemodialysis. *Clin. Radiol.*, **21**: 124, 1970.
- 79) Johnson, W. J., Goldsmith, R. S., Beabout, J. W., Jowsey, J., Kelly, P. J., and Arnaud, C. D.: Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis. *Am. J. Med.*, **56**: 827, 1974.
- 80) 湯浅保子・田尻正記・上村 旭・相沢義房・酒井信治・新垣 学・鈴木正司・中沢了一・薄田芳丸・大森 伯・高橋幸雄・今井久弥・奈良芳則・平沢由平・恵京仔: 5年以上の長期透析者70例の検討. 人工透析研究会会誌, **10**: 214, 1977.
- 81) 原田隆二・尾辻義人・前田 忠・村山 裕・上田博幸・宮沢修三・志戸木宗徳・呉 鴻章・四枝浩二・三宅洋一・上山達典・稲元弘和・北原 徹・水間厚美・横山孝一・政信太郎・野村紘一郎・中村一彦・松元 実. 長期生存例の検討. 人工透析研究会会誌, **10**: 250, 1977.
- 82) 井上聖士・稲垣王子・森頼太郎・依藤良一・藤田嘉一・稲松 登・若菜一郎: 血液透析患者の骨変化—5年以上透析例45例を含めて—. 骨代謝, **45** **11**: 51, 1978.
- 83) 平沢由平・鈴木正司: 腎の骨代謝. 予防および治療. 骨代謝, **11**: 51, 1978.
- 84) Curtis, J. R., Eastwood, J. B., Smith, E. K. M., Storey, J. M., Verroust, P. J., DeWardener, H. E., Wing, A., and Wolfson, E. M.: Maintenance hemodialysis. *Q. J. Med.*, **38**: 49, 1969.
- 85) Meema, H. E., Oreopoulos, D. G., and DeVeber, G. A.: Arterial calcifications in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplantation and parathyroidectomy. *Radiology*, **121**: 315, 1976.
- 86) Barnett, E., and Nordin, B. E. C.: The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin. Radiol.*, **11**: 166, 1960.
- 87) Extton-Smith, A. N., Millard, P. H., Payne, P. R., and Wheeler, E. F.: Method for measuring quantity of bone. *Lancet*, **2**: 1153, 1969.
- 88) 井上哲郎: 骨粗鬆症の臨床. カルシウム代謝と骨疾患, 205 p 医歯薬出版, 1977.
- 89) Meema, H. E., Rabinovich, S., Meema, S., Lloid, G. J., and Oreopoulos, D. G.: Improved radiological diagnosis of azotemic osteodystrophy.

- Radiology, **102**: 1, 1972.
- 90) Ritz, E., Kuhn, H. M., Krempien, B., Heuck, F., Muller, W., and Aschermann, C.: Rontgenologische Zeichen gestorten Ca-Stoffwechsels. II. Bezirhung der Rontgensymptome zu moglichen pathogenetischen Faktoren. Fortschr. Rontgenstr., **119**: 194, 1973.
 - 91) 井上聖士・稲垣王子・森頼太郎・有本保文・石神信二・藤田嘉一・稲松 登・若菜一郎・井上秀昭・坂井瑠美・申 曾洙：5年以上透析例の骨変化。人工透析研究会会誌, **10**: 226, 1977.
 - 92) 伊達敏行・千葉栄市・大庭志摩子・菅原剛太郎：慢性血液透析症例における Ca 代謝障害。慢性血液透析症例における Ca の検討。人工透析研究会会誌, **10**: 515, 1977.
 - 93) Cameron, J. R., Grant, R., and MacGregor, R.: An improved tecnic for the measurement of bone mineral content in vivo. Radiology, **78**: 117, 1962.
 - 94) Cohn, S. H., Ellis, K. J., Caselnova, C., Asad, S. N., and Letteri, S. M.: Correlation of radial bone mineral content with total body calcium in chronic renal failure. J. Lab. Clin. Med., **86**: 910, 1975.
 - 95) Griffiths, H. J., Zimmerman, R. E., Bailey, G., and Snider, R.: The use of photon absorptiometry in the diagnosis of renal osteodystrophy. Radiology, **109**: 277, 1973.
 - 96) Parfitt, A. M., Oliver, I., Walczak, N., Levin, N., Santiago, G., and Cruz, C.: The effect of chronic renal failure and maintenance hemodialysis on bone mineral contents of the radius. Am. J. Roentgenol., **126**: 1292, 1976.
 - 97) Diamond, L. H., Smith, R., and Pierce, L.: Bone mineral analysis in renal osteodystrophy. Am. J. Roentgenol., **126**: 1291, 1976.
 - 98) Cameron, E. C., Boyd, R. M., Luk, D., McIntosh, H. W., and Walker, V. R.: Cortical thickness measurements and photon absorptiometry for determination of bone quantity. Canad. Med. Assoc. J., **116**: 145, 1977.
 - 99) Malluche, H. H., Ritz, E., Lange, H. P., Arras, D., and Schoeppe, W.: Bone mass in maintenance hemodialysis. Prospective study with sequential biopsies. Europ. J. Clin. Invest., **6**: 265, 1976.
 - 100) Curtis, J. R., De Wardener, H. E., Gower, P. E., and Eastwood, J. B.: The use of calcium carbonate and calcium phosphate without vitamin D in the management of renal osteodystrophy. Pro. Eur. Dial. Transplant. Assoc., **7**: 141, 1970.
 - 101) Meyrier, A., Marsac, J., and Richt, G.: The influence of a high calcium carbonate intake on bone disease in patients undergoing hemodialysis. Kidney Int., **4**: 146, 1973.
 - 102) Goldsmith, R. S., Arnaud, C. D., and Johnson, W. J.: Effects of calcium and phosphorus on patients maintained on dialysis. Kidney Int., Supp. **2**, S-118, 1975.
 - 103) Goldsmith, R. S., and Johnson, W. J.: Role of phosphate depletion and high dialysate calcium in controlling dialytic renal osteodystrophy. in controlling dialytic renal osteodystrophy. Kidney Int., **4**: 154, 1973.
 - 104) Raman, A., Chong, Y. K., and Sreenevasan, G. A.: Effects of varing dialysate calcium concentrations on the plasma calcium fractions in patients on dialysis. Nephron, **16**: 181, 1976.
 - 105) Jowsey, J., Massry, S. G., Coburn, J. W., and Kleeman, C. R.: Microradiographic studies of bone in renal osteodystrophy. Arch. Intern. Med., **124**: 539, 1969.
 - 106) Melvin, K. E. W., Hepner, G. W., Bordier, P., Neale, G., and Joplin, G. F.: Calcium metabolism and bone pathology in adult coeliac disease. Q. J. Med., **39**: 83, 1970.
 - 107) Massry, S. G., Coburn, J. W., Popovtzer, M. M., Shinaberger, J. H. Maxwell, M. H. and Kleeman, C. R.: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: The clinical spectrum in uremia, during hemodialysis and after renal transplantation. Arch. Intern. Med., **124**: 431, 1969.
 - 108) Fournier, A. E., Johnson, W. J., Taves, D. R., and Goldsmith, R. S.: Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis. I. Association of bone disease with potentially etiologic factors. J. Clin. Invest., **50**: 592, 1971.
 - 109) Mirhamadi, K. S., Duffy, B. S., Shinaberger, J. H., Jowsey, J., and Massry, D. G.: A controlled

- evaluation of clinical and metabolic effects of dialysate calcium levels during regular dialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **17**: 118, 1971.
- 110) Catto, G. R. D., McIntosh, J. A. R., and MacLeod, M.: Calcium loss in renal osteodystrophy as measured by neutron activation analysis. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **10**: 173, 1973.
- 111) Johnson, J. W., Hattner, R. S., Hampers, C. L., Bernstein, D. S., Merrill, J. P., and Sherwood, L. M.: Effects of hemodialysis on secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure. *Metabolism*, **21**: 18, 1972.
- 112) Bouillon, R., Verberckmoes, R., and DeMoor, P.: Influence of dialysate calcium concentration and vitamin D on serum parathyroid hormone during repetitive dialysis. *Kidney Int.*, **7**: 422, 1975.
- 113) McIntosh, C. H. S., Fuchs, C., Dorn, D., Quellerhorst, E., Henning, H. V., Hesch, R. D., and Scheler, F.: Effect of dialysate calcium concentration on plasma parathyroid hormone during hemodialysis. *Nephron*, **19**: 88, 1977.
- 114) Wolf, A. V., Remp, D. G., Kiley, J. E., and Currie, G. D.: Artificial kidney function: Kinetics of hemodialysis. *J. Clin. Invest.*, **30**: 1062, 1951.
- 115) Berlyne, G. M., Ben-Ari, J., Pest, D., Weinberger, J., Sern, M., Gilmore, G. R., and Levine, R.: Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure. *Lancet*, **2**: 494, 1970.
- 116) 山本 勝・川口良人・今村典嗣・木村靖夫・尾田芳隆・遠藤時江・酒井聡一・小涼陽介・上田 泰: 長期透析患者における血中 Aluminum 濃度と骨病変 (第一報). 第21回日本腎臓学会総会, 予稿集, p. 384 1978.
- 117) Alfrey, A. C., LeGendre, G. R., and Kachney, W. D.: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N. Engl. J. Med.*, **294**: 184, 1976.
- 118) Bloom, W. L., and Flinchum, D.: Osteomalacia with pseudofractures caused by the ingestion of aluminum hydroxide. *J. A. M. A.*, **174**: 1327, 1960.
- 119) Lotz, M., Ney, R., and Bartter, F. C.: Osteomalacia and debility resulting from phosphorus depletion. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **77**: 281, 1964.
- 120) Maschio, G., Bonucci, E., Mioni, G., D'Angelo, A., Ossi, E., Valvo, E., and Lupo, A.: Biochemical and morphological aspects of bone tissue in chronic renal failure. *Nephron*, **12**: 437, 1974.
- 121) Abrams, D. E., Silcott, R. B., Terry, R., Berne, T. V., and Barbour, B. H.: Antacid induction of phosphate depletion syndrome in renal failure. *Western J. Med.*, **120**: 157, 1974.
- 122) Baker, L. R. I., Ackrill, P., Cattell, W. A., Stamp, T. C. B., and Watson, L.: Iatrogenic osteomalacia and myopathy due to phosphate depletion. *Brit. med. J.*, **3**: 150, 1974.
- 123) Feest, T. G., Ward, M. K., Ellis, H. A., Aljama, P., and Kerr, D. N. S.: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: A trial of phosphate-enriched dialysis fluid. *Brit. Med. J.*, **1**: 18, 1978.
- 124) Ardaillou, R., Beaufils, M., Nivez, M. P., Issac, R., Mayaud, C., and Staer, J. D.: Increased plasma calcitonin in early acute renal failure. *Clin. Sci.*, **49**: 301, 1975.
- 125) Deftos, L. J., Lee, J., and Gogo, A.: Secretion of calcitonin in chronic renal disease. *Clin. Sci.*, **24**: 457A, 1976.
- 126) Heynen, G., Kanis, J. A., Oliver, D., Ledingham, J. G. G., and Russell, R. G. G.: Evidence that endogenous calcitonin protects against renal bone disease. *Lancet*, **2**: 1322, 1976.
- 127) Heynen, G., Kanis, J. A., Earnshaw, M., Russell, R. G. G., and Woods, C. G.: Plasma immunoreactive calcitonin and bone disease in patients on haemodialysis. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **13**: 403, 1976.
- 128) Kanis, J. A., Earnshaw, M., Heynen, G., Ledingham, J. G. G., Oliver, D., Price, C., Russell, R. G. G., and Woods, C. G.: Decreased bone turnover after nephrectomy. Possible mediation by endogenous calcitonin. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **13**: 409, 1976.
- 129) David, D. S.: Mineral and bone homeostasis in renal failure: Pathophysiology and management. *Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis*. 1p. John, Wiley & Sons. Inc.

- Canada. 1977.
- 130) Dalano, B. G., Baker, R., Gardner, B., and Wallach, S.: A trial of calcitonin therapy in renal osteodystrophy. *Nephron*, **11**: 287, 1973.
 - 131) Eastwood, J. B., Bordier, P. J., and De Wardener, H. E.: Comparison of the effect of vitamin D and calcium carbonate in renal osteomalacia. *Q. J. Med.*, **40**: 569, 1971.
 - 132) Eastwood, J. B., Borbier, P. J., Clarkson, E. M., Tun-Chot, S., and DeWardener, H. E.: The contrasting effects on bone histology of vitamin D and of calcium carbonate in the osteomalacia of chronic renal failure. *Clin. Sci.*, **47**: 23, 1974.
 - 133) Suda, T., DeLuca, H. F., Schnoes, H. K., Ponchon, G., Tanaka, Y., and Holick, M. F.: 21, 25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D₃ preferentially active on bone. *Biochemistry*, **9**: 2917, 1970.
 - 134) Omdahl, J., Holick, M., Suda, T., Tanaka, Y., and DeLuca, H. F.: Biological activity of 1, 25-dihydroxycholecalciferol. *Biochemistry*, **10**: 2935, 1971.
 - 135) Rutherford, W. E., Blondin, J., Hruska, K., Kopelman, R., Klahr, S., and Slatopolsky, E.: Effect of 25-hydroxycholecalciferol on calcium absorption in chronic renal failure. *Kidney Int.*, **8**: 320, 1975.
 - 136) Teilbaum, S. L., Bone, J. M., Stein, P. M., Gilden, J. J., Bates, M., Boisseau, V. C., and Avioli, L. V.: Calcifediol in chronic renal insufficiency—skeletal response—. *J.A.M.A.*, **235**: 164, 1976.
 - 137) Recker, R., Schoenfeld, P., Letteri, J., Slatopolsky, E., Goldsmith, R., and Brickman, A.: The efficacy of calcifediol in renal osteodystrophy. *Arch. Intern. Med.*, **138**: 857, 1978.
 - 138) Rutherford, E., Hruska, K., Klahr, S., Slatopolsky, E., and Bricker, N. S.: Long-term prevention of secondary hyperparathyroidism(SH) in uremic dogs. *Kidney Int.*, **6**: 91A, 1974.
 - 139) Taves, D. R., Freeman, R. B., Kamm, D. E., Ramos, L. P., and Scribner, B. H.: Hemodialysis with fluoridated water. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **14**: 412, 1968.
 - 140) Posen, G. A., Marier, J. P., and Jaworski, Z. F.: Renal osteodystrophy in patients on long-term hemodialysis with fluoridated water. *Fluoride*, **4**: 114, 1971.
 - 141) Oreopoulos, D. G., Taves, D. R., Rabinovich, S., Meema, H. E., Murray, T., Fenton, S. S., and de Veber, G. A.: Fluoride and dialysis osteodystrophy: Results of a double blind study. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **20**: 203, 1974.
 - 142) Rao, T. K. S., and Friedman, E. A.: Fluoride and bone disease in uremia. *Kidney Int.*, **7**: 125, 1975.
 - 143) Griffith, G. C., Nichols, G. Jr., Asher, J. D., and Flanagan, B.: Heparin osteoporosis. *J. A. M. A.*, **195**: 1089, 1966.
 - 144) Jaffe, M. D., and Wellis, P. W. III.: Multiple fractures associated with long-term sodium heparin therapy. *J. A. M. A.*, **193**: 152, 1965.
 - 145) Stinchfield, F. E., Sanlcaran, B., and Samilson, R.: The effect of anticoagulant therapy on bone repair *J.B.J.S.*, **35A**: 270, 1956.
 - 146) 大貫忠男・菊地聖司・江良和雄・東間 紘・阿岸鉄三・太田和夫：プロスタグランディン I₂ による体外循環の試み。人工臓器, **7**: 640, 1978.
 - 147) 小涼陽介：慢性腎不全における Ca 代謝異常。臨床床体液, **2**: 41, 1971.

(1979年9月17日超迅速掲載受付)