

腎移植前副甲状腺ホルモン値の異常は移植腎の 尿細管腔内石灰沈着に関連する

河野 恵美子

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科

(主任：成田一衛教授)

Abnormality in Parathyroid Hormone before Kidney Transplantation is Associated with Intratubular Calcification in Kidney Graft

Emiko Kono

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director Prof: Ichiei NARITA)

要 旨

【背景】慢性腎臓病（CKD）は全身性のミネラル代謝異常を合併し、その結果骨や心血管に異常を呈して様々な病的状態を引き起こす。副甲状腺機能異常など骨ミネラル代謝異常は腎移植後の移植腎、特に尿細管腔内石灰沈着に影響する可能性がある。

【目的】移植腎にみられる尿細管腔内石灰沈着と移植前の諸因子、特にミネラル代謝状況の関係を明らかにし、その臨床的意義を考察した。

【方法】新潟大学医歯学総合病院で腎移植を受けた成人慢性腎臓病患者のうち、1) 移植直後の腎生検で石灰沈着がない、2) 移植後4週間の時点で移植腎のプロトコール生検を行った、3) 手術直前にカルシウム、リン、インタクト副甲状腺ホルモン（intact PTH）の血中濃度を確認した症例に対し症例対照観察研究を行った。腎移植4週間後の腎生検で確認された尿細管腔内石灰沈着、標準イヌリンクリアランス法による移植腎機能の関連を評価した。背景因子と移植腎尿細管腔石灰沈着病変の関連を求めるために多変量解析を適用した。

【結果】検討対象116人のうち23人（19.8%）に移植腎尿細管腔内石灰沈着を認めた。石灰沈着のあった群はなかった群に比べてイヌリンクリアランス値が有意に低かった[40.0（33.0-45.3）vs 49.5（37.0-57.8）mL/min, $p = 0.04$]。石灰沈着を認めた群のintact PTH値は二峰性を示し、 $120 \leq \text{intact PTH} \leq 540 \text{ pg/mL}$ の範囲内にある症例の石灰沈着の出現が9.7%であったのに対し、この範囲を上回る症例では46.2%、下回る症例でも32.3%と明らかに高いことが判明した。

【結語】腎移植術前のPTHレベルの異常は、移植腎尿細管腔内石灰沈着に関連し、しかも尿細管腔内石灰沈着は移植腎機能低下と関連する要因であった。腎移植を視野に入れた慢性腎臓病患者の管理において、PTHは単に抑制するだけでなく、生理的な域内に管理するべきである。

キーワード：腎移植、尿細管腔内石灰沈着、副甲状腺機能、イヌリンクリアランス、慢性腎臓病

Reprint requests to: Ichiei NARITA
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951-8510, Japan.

印刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科
成田一衛

緒 言

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は普遍的に全身性のミネラル代謝異常を合併し、その結果骨や心血管に異常を呈して様々な病的状態を引き起こす。Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) によってこの病態は Chronic Kidney Disease related - Mineral and Bone Disorder = CKD - MBD と命名され、今日の CKD 診療の大きな課題となっている¹⁾。副甲状腺機能異常など CKD - MBD の諸症状は時に腎移植後の患者の病態に関連することが報告されており²⁾³⁾、その管理は腎移植医療を成功させるうえでも肝要であると認識されるようになった^{4) - 6)}。移植腎生検組織を視察すると、しばしば尿細管内への石灰沈着が視察される⁷⁾⁸⁾が、その臨床的意義は不明である。尿路内の石灰化は副甲状腺機能異常症の主要な症候の一つであり、移植前・移植後の副甲状腺機能異常がその発症に関連している可能性があるが、その関連や意義は明確にされていない。

本研究の目的は移植腎にみられる尿細管腔内石灰沈着と移植前の諸因子、特にミネラル代謝状況

の関係を明らかにし、その臨床的意義を考察した。

方 法

2006年から2012年までの7年間に新潟大学医歯学総合病院で腎移植を受けた成人CKD患者のうち、1) 移植直後の腎生検で石灰沈着がない、2) 移植後4週間の時点で移植腎のプロトコール生検を行った、3) 手術直前にカルシウム (Calcium: Ca)、リン (Phosphate: P)、インタクト副甲状腺ホルモン (intact parathyroid hormone: intact PTH) の血中濃度を測定した、という3つの条件を満たした症例を検討対象として症例対照観察研究を行った。腎組織はHE染色した切片標本を視察した。尿細管腔内の石灰沈着はHE染色で結晶状に紫色に染色され、偏光下で陽性である部分と定義した。腎移植4週間後のプロトコール腎生検の後、可能な症例では標準イヌリンクリアランス法で移植腎機能を評価した。背景因子と移植腎尿細管腔石灰沈着病変の関連を求めるために多変量解析を適用した。術前の臨床データに加え、免疫抑制治療の影響を検索するため観察期間中のシクロスポリンA使用の有無と副腎皮質ステロイド薬パルス治療

表1 患者背景

	石灰沈着なし (N=93)	石灰沈着あり (N=23)	P値
年齢(歳)	41[33-54]	44[36-54]	0.31
男性%(N)	61%(57)	78%(18)	0.15
透析歴(月)	22[6-106]	101[53-225]	0.003*
中央値[四分位値]			
糖尿病%(N)	6.5(6)	4.3(1)	1.00
血清Ca (mg/dl)	9.2[8.7-10.1]	9.9[9.25-10.4]	0.08
中央値[四分位値]			
血清P (mg/dl)	5.0[4.2-5.5]	4.9[3.95-5.25]	0.39
中央値[四分位値]			
血清ALP (U/l)	174[136-222]	179[146-307]	0.37
中央値[四分位値]			
intact PTH (pg/ml)	213[127-321]	181[79-475]	0.45
中央値[四分位値]			
移植後尿Ca/Cr比	0.09[0.03-0.14]	0.08[0.06-0.14]	0.25
中央値[四分位値]			

ALP:alkali phosphatase, Ca:calcium, Cr:creatinine, P:phosphate, PTH:parathyroid hormone
男性、糖尿病はFisherの直接確率検定。その他はMann-Whitney U検定。

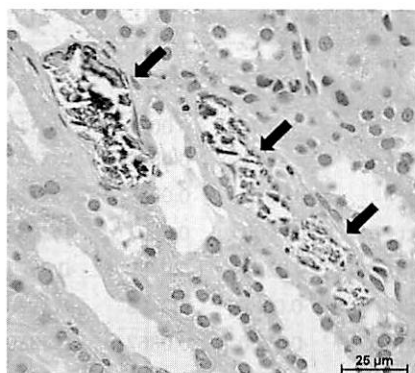


図1 移植腎尿細管腔内石灰沈着を呈した症例

HE染色 400倍. 44歳男性. 原疾患不明. 25歳時に血液透析導入, 26歳時に実母をドナーとする生体腎移植を施行. 18年後に移植腎廃絶. 弟をドナーとする二次移植を施行. 術前 intact PTH 666pg/ml, HLA: 3mismatch, 血液型不一致 (O型→A型), 移植腎重量 167.8 g, 阻血時間 2分, 総阻血時間 111分, 初尿 5分. 移植後 33日目にプロトコール腎生検を施行. 一部の尿細管上皮は扁平化し, 管腔内に HE染色で紫色に染まる微小石灰沈着を認めた (矢印).

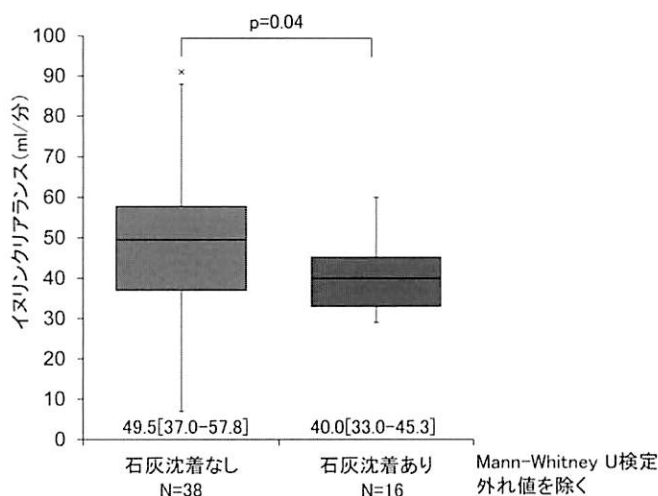


図2 移植腎尿細管腔内石灰沈着の有無によるプロトコール生検時のイヌリンクリアランス値の比較 (N = 55)

石灰沈着を認めた群 (N = 16) は認めなかった群 (N = 39) に比べてイヌリンクリアランス値が有意に低かった. Mann-Whitney U検定.

の有無を独立因子に採用した. 測定値は中央値 (四分値) で表記し $p < 0.05$ を有意と判定した.

この研究計画は新潟大学医学倫理委員会において検討され承認を受けた (承認番号 1712).

結 果

検討対象 116 人の臨床プロフィールを表 1 に示す. このうち 23 人 (19.8%) に移植直後には見られなかった尿細管腔への石灰沈着 (図 1) が

表2 移植腎尿管腔内石灰沈着に関連する因子

変数	係数	標準誤差	95%信頼区間		P値
			下限	上限	
年齢	-0.0045	0.0033	-0.0111	0.0021	0.181
性別(男;1)	0.1861	0.0822	0.0230	0.3492	0.026 *
透析歴	0.0014	0.0005	0.0004	0.0023	0.006 *
移植前intact PTH	0.0000	0.0002	-0.0004	0.0004	0.915
移植前血清Ca	0.0315	0.0450	-0.0577	0.1207	0.485
移植前血清P	-0.0560	0.0318	-0.1190	0.0070	0.081
移植前血清Alb	-0.1160	0.0867	-0.2880	0.0560	0.184
移植前血清ALP	0.0000	0.0003	-0.0006	0.0005	0.873
移植後尿Ca/Cre比	-0.2438	0.4768	-1.1896	0.7020	0.610
ステロイドパルス(あり;1)	0.0415	0.0916	-0.1403	0.2232	0.652
カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリンA;1)	-0.0780	0.0804	-0.2375	0.0816	0.335

Alb:albumin, ALP:alkali phosphatase, Ca:calcium, Cre:creatinine, P:phosphate, PTH:parathyroid hormone

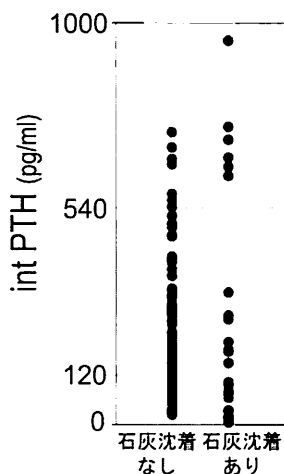


図3 移植腎尿管腔内石灰沈着の有無による術前 intact PTH 値の比較
石灰沈着を認めた群の術前 intact PTH 値は二峰性を示した。

術後4週間の時点で観察された。

116人のうち55人では移植後4週間のプロトコール生検の後10日以内にイヌリクリアランス検査を施行した。石灰沈着のあった群はなかった群に比べてイヌリクリアランス値が有意に低かった[40.0 (33.0-45.3) vs 49.5 (37.0-57.8) mL/min, $p = 0.04$] (図2)。

石灰沈着の出現と背景因子との関連を多変量解

析した。年齢、副腎皮質ステロイドパルス治療の有無、シクロスポリンA使用の有無、術前のCa, P, intact PTH, Albumin (Alb), Alkali phosphatase (ALP) 値、生検時の尿Ca/creatinine (Cre) はいずれも術後4週間の時点での尿管腔内石灰沈着と有意な関連を示さず、透析歴と性別が関連した(表2)。

多変量解析では intact PTH は尿管腔内石灰

表3 移植前 intact PTH 値と移植腎尿細管腔石灰沈着の関連

移植前 int PTH (pg/ml)	石灰沈着なし	石灰沈着あり	P値
>540 [% (N)]	53.8% (7)	46.2% (6)	P<0.01
120-540[% (N)]	90.3% (65)	9.7% (7)	
<120[% (N)]	67.7% (21)	32.3% (10)	P<0.05

PTH:parathyroid hormone

沈着と関連しなかったが、実際に石灰沈着の有無でわけた intact PTH 値の分布は、石灰沈着を認めた群で極度に高値と低値との二峰性を示した (図3)。KDIGO ガイドラインの定める基準域である $120 \leq \text{intact PTH} \leq 540 \text{ pg/ml}^9$ をカットオフ値として用いると、この範囲内にある症例での尿細管腔内石灰沈着の出現が9.7%であったのに対し、この範囲を上回る症例では46.2%、下回る症例でも32.3%と有意に頻度が高かった (表3)。

考 察

本研究は腎移植前の intact PTH レベルが極度に高値、低値であると移植腎尿細管腔内石灰沈着の頻度が多くなることを明らかにした (図3, 表3)。さらに尿細管腔内石灰沈着は移植腎機能低下に関連した (図2)。

先行研究では、腎移植後の尿細管腔内石灰沈着は40%程度の症例に認められると報告され¹⁰⁾、本研究の約2倍の頻度である。ただし、先行研究での腎移植後6ヵ月間での石灰化の頻度が増加したと合わせて、本研究で示したように、移植腎の石灰化は移植後のかなり早期に始まることが考えられた。そして、この尿細管腔内石灰沈着は低移植腎機能と関連を示すことが示唆された (図2)。本研究では尿細管腔内石灰沈着と低移植腎機能の因果関係を知ることはできない。しかし石灰化物の沈着によって尿細管腔の一部が閉塞/高度狭窄したネフロンが機能不全に陥ることは病態生理学的に理解できるので、尿細管腔内石灰沈着が低移植腎機能の原因となりうると想定される。

したがって、尿細管腔内石灰沈着を予防する試みには臨床的意義があると考ええる。一方、低移植腎機能が石灰沈着の原因であることを積極的に支持する知見は今のところ得られていない。

本研究の多変量解析で尿細管腔内石灰沈着と関連があったものはミネラル代謝ではく透析期間と性別であった。長期透析者には血管をはじめとする異所性石灰化病巣が多発するため、移植後尿細管腔内の石灰沈着に影響する可能性がある。本研究で移植腎生検時尿中 Ca と石灰沈着に関連を認めなかったが、尿中 Ca の石灰沈着への影響は移植後早期に大きかった可能性が考えられる。また PTH だけでなく fibroblast growth factor 23, osteopontin, osteoprotegerin, matrix Gla protein や fetuin A などの CKD-MBD における血管石灰化に関連する因子が尿細管腔内石灰沈着に影響した可能性が考えられる。その点で透析期間の長期化は尿細管腔内石灰沈着のリスクファクターとなりうる。本研究では PTH, Ca, P, ALP 以外の石灰化に関連する因子は測定しなかったため、上記については今後の検討課題である。

多変量解析では副甲状腺機能と尿細管腔内石灰沈着の間に有意な関連を見出すことができなかった。これはこの二者の関係が一次相関では示せなかったからであるが、実際には副甲状腺機能が高くても低くても石灰沈着リスクが高いという結果が得られた (図3, 表3)。この関連には術前の副甲状腺機能と術後の石灰沈着出現という時系列が存在するため、因果関係であると推定することができる。先行研究においても副甲状腺機能亢進症が尿細管腔内石灰沈着のリスクとなることは明ら

かにされていた¹⁰⁾。一般に透析患者の続発性副甲状腺機能亢進症は移植後に移植腎が機能を開始するに伴って収束に向かっていくが¹¹⁾¹²⁾、腫瘍的なモノクローナル増殖を示すに至った副甲状腺細胞は移植後もしばしば過活性を維持する¹³⁾¹⁴⁾。このようなクローンは肉眼的には結節性過形成、病態としては活動性の高い大きな副甲状腺に出現するため¹⁵⁾、術前の intact PTH が著しく高い症例は術後も副甲状腺機能亢進状態が遷延するリスクが高い、このような機序で遷延した続発性副甲状腺機能亢進症は移植により腎機能が回復した後は原発性副甲状腺機能亢進症と同様の病態であると考えることが可能であり¹⁶⁾、亢進した骨吸収によって細胞外液に動員された Ca は尿細管腔内には石灰化物として沈着しやすくなる。したがって術前の intact PTH が高値を示した症例の移植腎尿細管腔内石灰沈着リスクが高いという結果は容易に納得しうる。

一方、intact PTH が著しく低い群でも尿細管腔内石灰沈着のリスクが明らかに高かった。原発性副甲状腺機能亢進症とは異なり、一般に原発性副甲状腺機能低下症症例では腎結石・尿路石灰化が起りやすいと認識されていない。したがって、これはただの副甲状腺機能低下症ではなく、それに加えて移植後という特殊な病態が加わって初めて顕性化するものと考えられる。

そもそも副甲状腺機能が低下すると尿細管の Ca 再吸収は抑制される。ポテンシャルとしては尿細管腔内石灰沈着のリスクが高くなるはずであるが、それでも原発性副甲状腺機能低下症症例で腎結石・尿路石灰化が起りにくいのは血清 Ca 濃度が低い、すなわち原尿中への Ca 負荷量が少ないからである。機序は不詳であるが、移植後患者は一般に血清 Ca 濃度が上昇し¹⁷⁾、したがって、副甲状腺機能低下症で腎結石・尿路石灰化が起りにくいことの「原尿中への Ca 負荷量が少ない」という前提が、移植患者では成立していない。更に、これらの患者は例外なく副腎皮質ステロイドによる治療を受けているため、副甲状腺機能に依存せず破骨細胞性骨吸収は亢進しており、それに伴って原尿中への Ca 負荷量が増える。これらの

条件が重なり合った移植後患者では、副甲状腺機能が抑制されている場合にも尿路石灰化が起りやすくなるのではないかと考えた。腎生検時の尿中 Ca と尿細管腔石灰沈着との関連は示せなかったが(表2)、移植直後から PTH が尿細管腔内石灰沈着に影響し、移植4週後の腎生検の時点では作用が減弱していた可能性がある。

上述のように、移植腎機能を保護するためにも尿路石灰化は回避されることが好ましい。本研究で唯一介入可能であると考えられた因子が術前の副甲状腺機能管理であった。興味深いことは、ここで移植腎の尿細管腔内石灰沈着の予防のために好適と考えられた intact PTH 値の範囲が KDIGO ガイドラインの示すところの副甲状腺機能の標準範囲⁹⁾に合致していたことである。日本透析医学会が提唱している JSOT ガイドラインの intact PTH 値標準範囲¹⁸⁾はこれよりも大幅に低い。本邦の透析患者の生命予後改善を主目標とした場合は JSOT ガイドラインに基づいた管理が好ましいとされるが、移植を視野に置いた場合、これでは低すぎる可能性があることには留意が必要かもしれない。

先行研究ではこの副甲状腺機能低下群に尿細管腔内石灰沈着が多発する現象は指摘できなかった¹⁰⁾。本研究は全例で術後4週間という期間を区切り組織視察したことに対し、先行研究では術後の生検の時期がきちんと区切られておらず、しかも明らかに遅めであった。この生検時期のタイムラグの間に副甲状腺機能低下群のグラフト石灰化が消退した可能性は否定できない。副腎皮質ステロイドに誘発される破骨細胞性骨吸収の促進は一過性であり¹⁹⁾、移植患者でもその一定期間を過ぎると骨吸収の所見はむしろ減っていく²⁰⁾。すなわち、移植後で副甲状腺機能低下状態でも尿細管腔内に石灰沈着が起きやすくなる前提の一角が崩れるのである。しかし、これはあくまで推論であるため、現時点においては著しい副甲状腺機能の抑制も移植後尿細管腔内石灰沈着の危険因子であると想定して術前管理にあたるのが無難であろう。

本研究の限界は、後ろ向き観察研究であること、

全員がイヌリンクリアランスを施行されたわけではないこと、そして観察期間が4週間という短期であり、移植腎の長期予後との関連が不明であることである。本研究の強みは単施設研究であるため症例の一例ずつの経過が詳細に検討されていること、生検の時期がほぼ一定であり横断研究として信頼性が高いこと、そしてイヌリンクリアランスで移植腎機能を評価したことである。今後はPTHを含む多彩なミネラル代謝マーカーと尿細管腔石灰沈着の関連、石灰沈着と長期の腎予後について前向きに観察することでより明確にミネラル代謝が及ぼす移植腎への影響が明らかになると期待する。

結 論

腎移植前の副甲状腺機能は移植腎尿細管腔内石灰沈着に関連する。尿細管腔内石灰沈着は移植腎機能低下と関連する要因であった。腎移植を視野に入れたCKD患者の副甲状腺機能は、単に抑制するだけでなく、適切な域内に管理することが望ましい。

謝 辞

本論文を作成するに際しご指導をいただいた新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科 成田一衛教授、福島県立医科大学腎臓高血圧内科学講座 風間順一郎教授、新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部 山本 卓准教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎泌尿器病態学分野 斎藤和英准教授、中川由紀助教、そして高橋公太名誉教授に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N and Eknoyan G: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 69: 1945 - 1953, 2006.
- 2) Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni - Duval C, Muller C, Olagne J and Moulin B: Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 13: 2653 - 2663, 2013.
- 3) Hirukawa T, Kakuta T, Nakamura M and Fukagawa M: Mineral and bone disorders in kidney transplant recipients: reversible, irreversible, and de novo abnormalities. *Clin Exp Nephrol.* 19: 543 - 555, 2015.
- 4) Taweedsedt PT and Disthabanchong S: Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant.* 5: 231 - 242, 2015.
- 5) Alshayeb HM, Josephson MA and Sprague SM: CKD - mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 61: 310 - 325, 2013.
- 6) Kalantar - Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I and Bunnapradist S: Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 21: 389 - 403, 2015.
- 7) Iguchi S, Nishi S, Shinbo J, Iino N, Kazama JJ, Shimada H, Ueno M, Saitou K, Tanigawa T, Takahashi K and Gejyo F: Intratubular calcification in a post - renal transplanted patient with secondary hyperparathyroidism. *Clin Transplant.* 15 Suppl 5: 51 - 54, 2001.
- 8) Sewpaul A, Sayer JA, Mohamed MA, Ahmed A, Shaw M, Prabhu VR, Wood K, Jones NA, Talbot D and Kanagasundaram NS: Rapid onset intratubular calcification following renal transplantation requiring urgent parathyroidectomy. *Clin Nephrol.* 68, 47 - 51, 2007.
- 9) 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 Suppl.* 113, S1 - S130, 2009.
- 10) Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H and Schwarz A: Early calcification

- of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant.* 5: 1934 - 1941, 2005.
- 11) Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T and Goransson I.G: Intact parathyroid hormone levels in renal transplant patients with normal transplant function. *Clin Transplant.* 25: E566 - E570, 2011.
 - 12) Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B and Vanrenterghem Y: Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single - centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 19: 1281 - 1287, 2004.
 - 13) Gioviale MC, Bellavia M, Damiano G and Lo Monte AI: Post - transplantation tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant.* 17: 111 - 119, 2012.
 - 14) Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N, Narumi S and Watarai Y: Characteristics of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg.* 40: 600 - 606, 2016.
 - 15) Tominaga Y, Kohara S, Namii Y, Nagasaka T, Haba T, Uchida K, Numano M, Tanaka Y and Takagi H: Clonal analysis of nodular parathyroid hyperplasia in renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 20: 744 - 750, 1996.
 - 16) Lewin E: Involution of the parathyroid glands after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 12: 363 - 371, 2003.
 - 17) Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin - Costello M, Mann V and Cole EH: Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant.* 28: 161 - 165, 2014.
 - 18) Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T; CKD - MBD Guideline Working Group; Japanese Society for Dialysis Therapy: Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease - mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial.* 17: 247 - 288, 2013.
 - 19) Canalis E: Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep.* 3: 98 - 102, 2005.
 - 20) Monier - Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM and Malluche HH: High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 11: 1093 - 1099, 2000.

(平成28年8月26日受付)