

## 4

# ビタミンD欠乏と天然型ビタミンD

### POINT

- CKD患者では高頻度にビタミンD(VD)欠乏・不足を認め、その発症にはいくつかの機序が関与している。
- VD多寡のバイオマーカーとして血中25水酸化VD[25(OH)D]が使用されているが、その閾値について近年盛んな議論がなされている。
- 保存期・透析期を問わず、25(OH)Dが生命予後の予測因子となりうることが示されている。
- CKD患者において、天然型VDの補充が生命予後の改善、心血管系疾患の発症予防などに繋がるか否かを検討した研究はこれまで報告されていない。
- 代わりに、いくつかの臨床研究で天然型VDの補充により、25(OH)D値の上昇・PTH値の低下を示すことが報告されている。

### はじめに

ビタミンD(VD)は、おもに骨、腎、小腸、副甲状腺を標的臓器とする骨・ミネラル代謝調節において重要な役割を担っているホルモンである。さらに、VD受容体<sup>1)</sup>や1α水酸化酵素<sup>2)</sup>が皮膚、免疫細胞、大腸、脳神経系や血管にも発現していることから、VDはカルシウム(Ca)・リン(P)の代謝調節という古典的作用のほかに、血管保護作用、感染防御作用や抗腫瘍作用といった非古典的作用を有することが知られている<sup>3)~5)</sup>。そして、その欠乏・不足が骨粗鬆症や骨軟化症といった骨関連事象ばかりでなく、血管障害、悪性腫瘍や感染症などの発症に繋がる可能性が指摘されている。VDの多寡の指標には、血中25水酸化VD[25(OH)D]が使用されている。

CKD患者においても、VD欠乏・不足が高頻度に観察される<sup>6), 7)</sup>。本稿では、保存期

CKD患者におけるVD欠乏・不足のバイオマーカーとしての血中25(OH)Dの意義やその閾値に関する近年の議論、さらに天然型ビタミンDの臨床における位置づけに関して順に述べていきたいと思う。

### I. VDの代謝経路とCKD患者における不足

#### 1. VDの代謝経路

VDには、ほぼ同等の生理活性を有するVD<sub>2</sub>とVD<sub>3</sub>の2種の同族体があり、ヒト体内に存在するVDの大部分はVD<sub>3</sub>とその代謝産物である。VD<sub>2</sub>とその代謝産物はおもに植物に含まれており、ヒト体内にはほとんど存在しない。本稿では、以下VDはVD<sub>3</sub>を指すこととする。

体内に存在するVDには、皮膚で合成されたものと摂取した食物由来の2種類があり、いずれも肝臓へ運搬され、25(OH)Dに代謝される。この25(OH)Dは肝臓にとどま

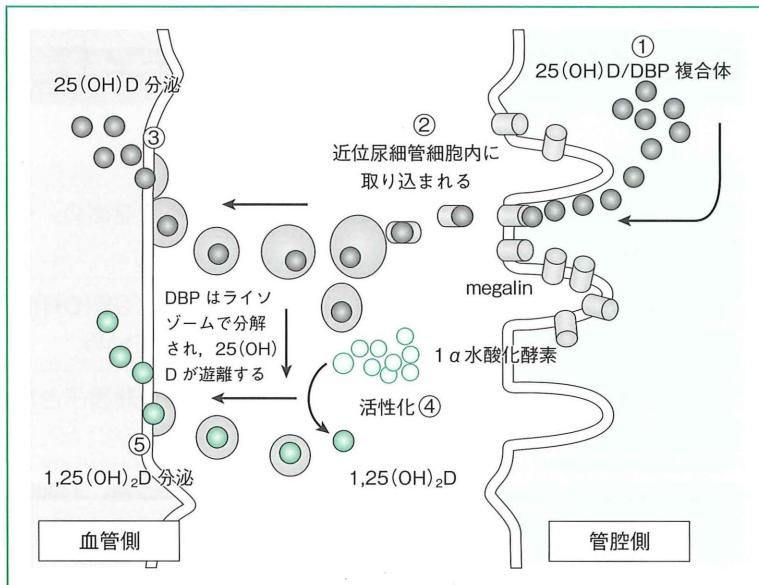


図3-4-1 尿細管における megalin を介した VD 輸送システム

糸球体で濾過された 25(OH)D/DBP 複合体は、megalin を介して近位尿細管細胞内に取り込まれる。DBP は細胞内のライソゾームで分解されるため、25(OH)D が遊離し、一部は 1 $\alpha$  水酸化酵素により 1,25(OH)<sub>2</sub>D に変換され、一部はそのまま血管側に分泌される。

CKD 患者では糸球体で濾過する 25(OH)D/DBP 複合体が低下するため、megalin を介する取り込みが低下すると考えられており、これが VD 不足、1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生低下の一因と考えられている。

〔文献 14) より引用、改変〕

ることなくその大部分が血流中に移行、VD 結合蛋白 (vitamin D-binding protein; DBP) と結合し 25(OH)D/DBP 複合体として全身を循環する。血中を循環する 25(OH)D/DBP 複合体は、腎臓で近位尿細管細胞内に取り込まれる。この過程では、近位尿細管細胞刷子縁膜に存在する megalin が関与することが近年の研究で報告されている<sup>8)</sup>。すなわち、25(OH)D/DBP 複合体は糸球体で濾過された後、megalin を介するエンドサイトシスにより近位尿細管細胞内に取り込まれ、ライソゾームで DBP が分解されることにより 25(OH)D が遊離し、1 $\alpha$  水酸化酵素により 1,25(OH)<sub>2</sub>D に変換されると考えられている<sup>14)</sup> (図 3-4-1)。

1,25(OH)<sub>2</sub>D と比較して、25(OH)D はより安定して血中を循環しており、血中濃度は

1,25(OH)<sub>2</sub>D が 50 pg/mL 前後であるのに対して、25(OH)D 濃度は 50 nmol/L (20 ng/mL) 前後と 500~1,000 倍高いことが知られている。このことから、血中 25(OH)D 濃度は VD 欠乏・不足を評価する適切なバイオマーカーとされている。

VD 化合物の生理活性は VD レセプターへの結合能と相關することから、VD レセプターへの結合能が 1,25(OH)<sub>2</sub>D の数百分の 1<sup>9)</sup> である 25(OH)D は VD 活性をもたないと考えられてきた。しかし、近年の複数の臨床研究により、この考え方は否定的である。つまり、Ca や 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度が基準値内にあるにもかかわらず 25(OH)D 濃度が低い場合、高 PTH (副甲状腺ホルモン) 血症、骨代謝高回転、低密度骨を呈することが報告されている<sup>10)~12)</sup>。

## 2. VD化合物の分類

公式な用語は存在しないものの、VD化合物は慣習的に次のように分類されている。25および1水酸基をもたないergocalciferolやcholecalciferolといった化合物は、preprohormoneと呼ばれる。これらは別名nutritional、あるいは天然型VDとも呼ばれる。prehormoneは25(OH)D、つまりcalcidiolを、hormoneは1,25(OH)<sub>2</sub>D、つまりcalcitriolを指す。また、VD受容体を活性化させる作用を有する化合物をまとめて、vitamin D receptor activator (VDRA)と呼ぶ。

## 3. CKD患者におけるVD不足

一般的に、VD不足〔血清25(OH)D濃度低下〕は日光曝露量不足と低栄養を主因とするとされ、女性、高齢者、アフリカ系アメリカ人に高頻度に認められることが報告されている<sup>13)</sup>。CKD患者でのVD不足には、さらにいくつかの要素が関与している。蛋白尿、とくに重度の蛋白尿を有する患者では、上記のmegalinを介するVD輸送システムの機能異常を生じることが報告されている。腎機能障害ではmegalinを介する25(OH)D/DBP複合体の取り込みが低下、1,25(OH)<sub>2</sub>Dおよび25(OH)D血中濃度の低下に至る<sup>14)</sup>。また尿毒症になると、尿毒症物質により紫外線による皮膚での7-dehydrocholesterolからプレビタミンDへの変換が阻害されることも、VD不足の原因として示唆されている<sup>15)</sup>。この結果、25(OH)D不足は保存期CKD患者(eGFR 11~111mL/min/1.73m<sup>2</sup>)の86%、透析患者の97%で生じることが報告されている<sup>6)</sup>。

25(OH)Dに加えて、CKD患者では1,25(OH)<sub>2</sub>D不足を高頻度にきたす(eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>では60%以上)。腎における1 $\alpha$ 水酸化酵素活性の低下が主因であり、この活性低下には機能的腎質量の低下の

ほか、FGF23<sup>16)</sup>、代謝性アシドーシス<sup>17)</sup>や尿毒素物質<sup>18)</sup>が関与するとされている。

## II. 25(OH)Dの閾値とバイオマーカーとしての意義

### 1. 閾値の設定

VD不足の評価基準となる25(OH)D濃度は30ng/mLを閾値とし、①VD不足：16~30ng/mL、②軽度のVD欠乏：5~15ng/mL、③重度のVD欠乏：<5ng/mLの3段階に分けられる。25(OH)D濃度の低下に伴い、生体内で以下の変化が生じると考えられている。

①血中PTH濃度の上昇：高齢女性を対象とした臨床研究において、25(OH)D濃度とPTH濃度は負の相関関係を示しており、とくに25(OH)Dが50nmol/Lを下回るとPTH濃度は急激に上昇することが示されている<sup>19)</sup>(図3-4-2)。また、このことから25(OH)Dは副甲状腺機能のマーカーとなりうる可能性が示唆される。

②小腸Ca吸収能の低下：健常者を対象とし

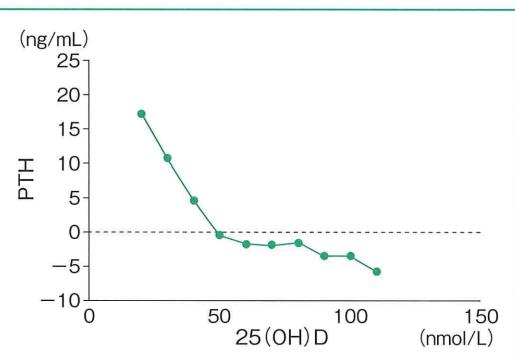


図3-4-2 血中25(OH)D濃度とPTH濃度の関係

閉経後の女性を対象とした臨床研究において、血中25(OH)D濃度が50nmol/Lを下回るとPTH濃度は急峻に上昇し、上回るとPTH濃度は緩徐に低下する。

[文献19)より引用、改変]

表3-4-1 IOMレポートと米国内分泌学会ガイドラインにおける25(OH)Dの閾値

IOMレポート(2010) <sup>21)</sup>	
16 ng/mL	一般健康人の50%のVD充足
20 ng/mL	一般健康人の97.5%のVD充足
50 ng/mL以上	危険域
米国内分泌学会ガイドライン(2011) <sup>22)</sup>	
20 ng/mL以下	VD欠乏
21~29 ng/mL	VD不足
30~100 ng/mL	VD充足

た研究において、25(OH)Dと小腸Ca吸収能との間に緩徐な正の相関関係を認めていることが示されている<sup>20)</sup>。

③骨密度の低下、骨折リスクの増大<sup>10)~12)</sup>

## 2. 閾値に関する最近の議論

VD充足度の指標として、25(OH)Dの地位は確立されている。しかし、①どの骨ミネラル代謝障害をVD不足の指標とするか、②閾値となる血清25(OH)D濃度とその設定の方法論、③VD充足に要するVD必要摂取量、といった点について合意は得られていない。とくに閾値の設定については、近年二つのレポート・ガイドラインの発表を契機に議論が活発化している（表3-4-1）。

### 1) IOM (Institute of Medicine) レポート

2010年米国のIOMが、VDの食事摂取基準についてレポートを発表した<sup>21)</sup>。このレポートは、25(OH)D濃度の閾値を20 ng/mLと設定し、それまで米国で一般的であった30 ng/mLを採用しなかった。そして、米国の多くの骨代謝や内分泌専門家が提唱していたVD推奨摂取量よりも、少ない量を推奨した。このレポートを解釈するうえで、いくつかの点に注意する必要がある。まず、この

レポートは栄養学の立場から健常人を対象としており、骨粗鬆症などの患者は対象外とされている点である。また、一般健康人の50%および97.5%のVD充足を保証しており、100%ではない点についても注意する必要がある。さらに、VD充足の指標として骨関連指標（腸管からのCa吸収、くる病・骨軟化症、骨密度および骨折）のみが採用されており、悪性腫瘍や糖尿病などの事象や骨関連指標のうちのPTHとの関連性については選択されなかった点にも留意を要する。

### 2) 米国内分泌学会 VD欠乏ガイドライン

IOMレポートを受けて、2011年米国内分泌学会はガイドラインを発表した<sup>22)</sup>。VD充足の指標として骨関連事象を採用している点はIOMレポートと共通しているものの、いくつかの相違点が挙げられる。健常人を対象としているIOMレポートと異なり、VD欠乏のリスクを有する患者を対象としている。閾値については、このガイドラインにおいても20 ng/mL以下をVD欠乏と定義しているが、21~29 ng/mLをVD不足と定義し従来の30 ng/mLという閾値も残している。

### 3. 予後因子としての意義

25(OH)Dの閾値は骨関連事象を指標として設定されたが、25(OH)D低値はそのほかに心血管系疾患、悪性腫瘍や感染症の発症に寄与することが報告されている<sup>4), 14), 23), 24)</sup>。さらに、25(OH)Dが生命予後を予測する因子になりうるか否かについて、これまでいくつかの観察研究が行われてきた（表3-4-2）<sup>25)~34)</sup>。多くの研究で25(OH)Dが予後を予測しうるとの結果が報告されており、メタアナリシス<sup>35)</sup>においても保存期・透析期を問わず25(OH)Dが生命予後に関連することが示されている。

表3-4-2 予後因子としての血清25(OH)D値に関する臨床研究(透析患者を含む)

著者	患者数	年齢(歳)	CKDステージ	追跡期間(年)	死亡患者数	透析患者率(%)	予後因子としての可否
Ravani <sup>25)</sup>	168	70±12	2~5	4	78	0	×
Mehrotra <sup>26)</sup>	3,011	55±1	1~4	9	848	0	○
Wolf <sup>27)</sup>	984	63±15	5	0.25	244	100 HD	○
Wang <sup>28)</sup>	230	55±12	5	3	70	100 PD	×
Barreto <sup>29)</sup>	140	67±12	2~5	1.7	25	33 HD	○
Gracia-Iguacel <sup>30)</sup>	115	60±16	5	1.2	20	100(うち81% HD)	○
Pecovnik-Balon <sup>31)</sup>	102	61±13	5	2	27	100 HD	○
Drechsler <sup>32)</sup>	1,108	66±8	5	4	545	100 HD	○
Drechsler <sup>33)</sup>	762	59±15	5	3	213	100(うち64% HD)	×
Jassal <sup>34)</sup>	233	80±9	3~4	6.8	40	0	×

表3-4-3 CKD stage 3, 4 のVD欠乏・不足に対するergocalciferol推奨補給量

血清25(OH)D値(ng/mL)	定義	ergocalciferol投与量	投与期間	
<5	重度のVD欠乏症	5万IU/週を12週間経口投与、その後は月1回投与	6カ月	6カ月後に25(OH)D値を測定
		50万IUを単回筋注		患者の服薬アドヒアランスを確認、6カ月時に25(OH)D値を測定
5~15	軽度のVD欠乏症	5万IU/週を4週間経口投与、その後は5万IU/月を経口投与	6カ月	6カ月後に25(OH)D値を測定
16~30	VD不足	5万IU/月を経口投与	6カ月	

### III. 天然型ビタミンDの臨床における位置づけ

#### 1. K/DOQIガイドライン

1970年代後半より、CKD患者における天然型VD(ergocalciferol, cholecalciferol)の効果について臨床研究が行われたが、有効との結論は得られなかった<sup>36), 37)</sup>。その後1980年代に入り、活性型VD製剤が開発され治療薬の中心となり、天然型VDに対する関

心は薄れていった。しかし、近年、オピニオンベースであるが、K/DOQIガイドラインにおいて保存期CKD患者における25(OH)D値の測定と、その第一選択薬としての天然型VDの投与が推奨されたことから、天然型VDが再注目されることとなった。

K/DOQIガイドラインでは、CKD stage 3, 4のVD欠乏・不足に対して、表3-4-3のようなergocalciferol(prepro-hormone VD<sub>2</sub>)投与による予防・治療法が推奨されている。

表 3-4-4 天然型 VD 補充に関する観察研究（透析患者・移植患者を含む）

著者	患者数	年齢（歳）	CKD ステージ	追跡期間 (月)	介入方法	PTH 抑制効果
Al-Aly <sup>38)</sup>	66	70	3～4	6	12週にわたり ergocalciferol 5万 IU/週を投与後、3カ月にわたり 同量を月1回投与	×
Bagnis <sup>39)</sup>	15	61	5(PD)	1	calcidiol 4,000 IU/日	○
Blair <sup>40)</sup>	318	62	5(HD)	6	ergocalciferol 5万 IU/週	×
Bouchard <sup>41)</sup>	27	—	5(PD)	1	ergocalciferol 4,440 IU/週	×
Courbebaisse <sup>42)</sup>	94	46	移植患者	12	移植後4～6カ月にわたり cholecalciferol 40万 IU/日を2週ごとに投与後、移植12カ月後まで同量を2カ月ごとに投与	×
Deville <sup>43)</sup>	85	67	3～5	12	8週にわたり ergocalciferol 800 IU/日に加え5万IUを週2回投与後、25(OH)D濃度が16～30 ng/mLの場合800 IU/日に加え5万IU/月を2カ月間投与、>30 ng/mLの場合800 IU/日のみを投与	×
Jean <sup>44)</sup>	107	66	5(HD)	15	cholecalciferol 10万 IU/月	○
Saab <sup>45)</sup>	118	59	5(HD)	6	ergocalciferol 5万 IU/月	○
Shah <sup>46)</sup>	23	47	5(PD)	1	ergocalciferol 5万 IU/週	×
Tokmak <sup>47)</sup>	64	—	5(HD)	9	cholecalciferol 2万 IU/週	×
Zisman <sup>48)</sup>	52	72	3～5	12	4週にわたり ergocalciferol 5万 IU/週投与後、1,200 IU/日を投与	×
Chandra <sup>49)</sup>	20	61	3～4	3	cholecalciferol 5万 IUかplaceboを週1回	×
Dogan <sup>50)</sup>	40	49	3～4	1	cholecalciferol 30万 IUかplaceboを1回のみ	×
Wissing <sup>51)</sup>	79	43	移植患者	12	Ca製剤に加え、cholecalciferol 2.5万 IUかplacebo	○

## 2. 臨床研究における有効性の検討

CKD患者において、天然型VDの補充が生命予後の改善、心血管系疾患の発症予防などに繋がるか否かを検討した研究はこれまで報告されていない。代わりに、各種検査値の改善を代用エンドポイントとして用いた臨床研究が報告されている（表3-4-4）<sup>38)～51)</sup>。これらの研究のうち、そのいくつかで天然型

VD補充により25(OH)D値が上昇傾向を、PTH値が低下傾向を示すことが報告されている。しかしながら、その作用は活性型VD製剤と比較すると弱く、K/DOQIガイドラインにおけるPTHの管理目標値を達成することは困難である。また、一部の研究では、MBD関連の検査値だけではなく、HbA1c<sup>40)</sup>や赤血球造血刺激因子製剤（ESA）使用量<sup>45)</sup>

の低下に関連することが報告されている。

## おわりに

本稿では、25(OH)Dを指標としたCKDにおけるVD欠乏、天然型VDの有用性について述べてきた。わが国をはじめとした東アジア諸国ではVD欠乏・不足がきわめて多いことが報告されている<sup>52), 53)</sup>。しかし、わが国では血清25(OH)D測定の保険適用が認可されておらず、さらには天然型VDの医療用医薬品としての処方も認められていない。このような状況を早期に改善し、少しでも多くの日本人におけるVD欠乏に関する臨床研究を世界に向けて発信していく環境づくりをしていくことが求められる。

## 文 献

- 1) Bouillon R, Okamura WH, Norman AW : Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1995 ; 16 : 200-257
- 2) Jones G : Expanding role of vitamin D in chronic kidney disease : importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 $\alpha$ -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Semin Dial* 2007 ; 20 : 316-324
- 3) Li YC : Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 134-139
- 4) Holick MF : Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 266-281
- 5) Nagpal S, Na S, Rathnachalam R : Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005 ; 26 : 662-687
- 6) Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, et al : Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004 ; 24 : 503-510
- 7) LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al : Prevalence of calcidiol deficiency in CKD : a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 1026-1033
- 8) Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al : An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999 ; 96 : 507-515
- 9) Kream BE, Jose MJ, Deluca HF : The click intestinal cytosol binding protein for 1,25-dihydroxyvitamin D3 : a study of analog binding. *Arch Biochem Biophys* 1977 ; 170 : 462-468
- 10) Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, et al : The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 67 : 644-650
- 11) Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al : Prevalence of vitamin D insufficiency in adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997 ; 7 : 439-443
- 12) Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF : Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998 ; 351 : 805-806
- 13) Martins D, Wolf M, Pan D, et al : Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States : data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1159-1165
- 14) Doorenbos CR, van den Born J, Navis G, et al : Possible renoprotective by vitamin D in chronic kidney disease : beyond mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 691-700
- 15) Jacob AL, Sallman A, Santiz Z, et al : Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *J Nutr* 1984 ; 114 : 1313-1319
- 16) Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, et al : FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 314 : 409-414
- 17) Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K : Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in the rat kidney. Distinct site and mechanism of action. *J Clin Invest* 1982 ; 70 : 135-140

- 18) Hsu CH, Vanholder R, Patel S, et al : Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 31–38
- 19) Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al : The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 1646–1649
- 20) Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al : Calcium absorption varies with the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003 ; 22 : 142–146
- 21) Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium 2011. National Academies Press, Washington (DC), 2011
- 22) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al : Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1911–1930
- 23) Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al : Vitamin D and human health : lessons from vitamin D receptor null mouse. *Endocr Rev* 2008 ; 29 : 726–776
- 24) Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al : Systematic review : vitamin D and cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 307–314
- 25) Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al : Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 88–95 観察研究（前向き）
- 26) Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al : Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 977–983 観察研究（前向き）
- 27) Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al : Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1004–1013 観察研究（前向き）
- 28) Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, et al : Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients : a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87 : 1631–1638 観察研究（前向き）
- 29) Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al : Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1128–1135 観察研究（前向き）
- 30) Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR, et al : Vitamin D deficiency in dialysis patients : effect of dialysis modality and implications on outcome. *J Ren Nutr* 2010 ; 20 : 359–367 観察研究（前向き）
- 31) Pecovnik-Balon B, Jakopin E, Bevc S, et al : Vitamin D and mortality as a novel nontraditional risk factor for mortality in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2009 ; 13 : 268–272 観察研究（前向き）
- 32) Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, et al : Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 2253–2261 観察研究（前向き）
- 33) Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, et al : Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients : results from the NECOSAD Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1024–1032 観察研究（前向き）
- 34) Jassal SK, Chonchol M, von Mühlen D, et al : Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults : the Rancho Bernardo Study. *Am J Med* 2010 ; 123 : 1114–1120 観察研究（前向き）
- 35) Pilz S, Iodice S, Zittermann A, et al : Vitamin D status and mortality risk in CKD : a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 374–382
- 36) Berl T, Berns AS, Hufer WE, et al : 1,25 dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis. A double-blind controlled study. *Ann Intern Med* 1978 ; 88 : 774–780
- 37) Malluche HH, Ritz E, Werner E, et al : Long-term administration of vitamin D sterols in incipient and advanced renal failure : Effect on bone histology. *Clin Nephrol* 1978 ; 10 : 219–228
- 38) Al-Aly Z, Qazi RA, Gonza'lez EA, et al : Changes in serum 25(OH)D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney*

- Dis 2007; 50: 59–68 観察研究（前向き）
- 39) Bagnis C, Dutto F, Gabella P, et al : Biochemical and hormonal short term effects of 25 hydroxyvitamin D3 in patients on continuous peritoneal dialysis. Ital J Min Electrol Metabol 1998; 12: 73–76 観察研究（前向き）
- 40) Blair D, Byham-Gray L, Lewis E, et al : Prevalence of vitamin D [25(OH)D] deficiency and effects of supplementation with ergocalciferol (vitamin D2) in stage 5 chronic kidney disease patients. J Ren Nutr 2008; 18: 375–382 観察研究（後向き）
- 41) Bouchard J, Ouimet D, Vallee M, et al : Effect of vitamin D supplementation on calcidiol and parathyroid hormone levels. Perit Dial Int 2008; 28: 565 観察研究（前向き）
- 42) Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, et al : Effects of vitamin D supplementation on the calcium–phosphate balance in renal transplant patients. Kidney Int 2009; 75: 646–651 観察研究（前向き）
- 43) DeVille J, Thorp ML, Tobin L, et al : Effect of ergocalciferol supplementation on serum parathyroid hormone and serum 25(OH)D in chronic kidney disease. Nephrology (Carlton) 2006; 11: 555–559 観察研究（前向き）
- 44) Jean G, Souberbielle JC, Chazot C : Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients : A simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3799–3805 観察研究（前向き）
- 45) Saab G, Young DO, Gincherman Y, et al : Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract 2007; 105: 132–138 観察研究（後向き）
- 46) Shah N, Bernardini J, Piraino B : Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2005; 25: 362–366 観察研究（前向き）
- 47) Tokmak F, Quack I, Schieren G, et al : High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 4016–4020 観察研究（前向き）
- 48) Zisman AL, Hristova M, Ho LT, et al : Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. Am J Nephrol 2007; 27: 36–43 観察研究（前向き）
- 49) Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, et al : Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease : A randomized controlled pilot study. Endocr Pract 2008; 14: 10–17 RCT
- 50) Dogan E, Erkoc R, Sayarlioglu H, et al : Effect of depot oral cholecalciferol treatment on secondary hyperparathyroidism in stage 3 and stage 4 chronic kidney diseases patients. Ren Fail 2008; 30: 407–410 RCT
- 51) Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, et al : A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. Transplantation 2005; 79: 108–115 RCT
- 52) Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, et al : Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D load in Japanese subjects. J Bone Miner Metab 2011; 29: 103–110
- 53) Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, et al : Bone mineralization defects and vitamin D deficiency : Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. J Bone Miner Res 2010; 25: 305–312

（小泉賢洋，深川雅史）