

カルシウム・リンの管理は患者予後を向上させるか

秋澤忠男 溝渕正英 根木茂雄

和歌山県立医科大学血液浄化センター

key words : 生命予後, 高リン血症, カルシウム・リン積, 異所性石灰化

要旨

血液透析患者において、高リン血症、血清カルシウム・リン積の増加は独立した生命予後の悪化因子である。これには血管壁石灰化を介する動脈硬化性疾患や、心臓弁などの異所性石灰化による心血管病変の進行などの関与が想定されている。事実カルシウム非含有リン吸着薬の使用で、カルシウム含有リン吸着薬使用群に比し、冠動脈や大動脈の異所性石灰化進行が抑制された成績も報告されている。適切な血清カルシウム、リンの管理は、透析患者生命予後を改善させる有力な手段と期待されている。

はじめに

透析患者予後の代表的指標は生命予後と入院率であるが、最近ではこれらに加えてQOLが用いられる。これらの中では生命予後が最も重要とされ、年齢（高齢）、性（男性）、腎不全の原疾患（糖尿病や腎硬化症）、合併症などの患者背景ではかっこの存在が生命予後の悪化に関与することがよく知られている。一方、Kt/V、透析時間、透析間体重増加量、透析膜素材、貧血の程度、栄養状態、体格、炎症の存在など、治療やその結果生じる臨床的帰結も予後の重要な規定因子とされる。

本稿ではこうした予後の規定因子として血清カルシウム (Ca) とリン (P) をとりあげ、これらの管理の

向上が患者予後に結びつくか否かを検討した。

1 高リン血症の帰結

1) 2次性副甲状腺機能亢進症

高P血症は血清Caの低下や活性型ビタミンDの産生抑制を介して、さらには直接副甲状腺に作用してPTHの産生・分泌を促す。またP負荷は副甲状腺細胞の増殖促進因子 (TGF- α など) の発現増強と増殖抑制因子 (cyclin-cyclin dependent kinase inhibitor; P 21, P 27 など) の発現低下を介して副甲状腺過形成をもたらす。2次性副甲状腺機能亢進症の重要な病因と同時に進展促進因子でもある。

高P血症の持続は、副甲状腺細胞の増殖からビタミンD受容体 (VDR) やCa sensing receptor (CaR) の発現を低下させ、活性型ビタミンD治療や高Ca血症にもかかわらずPTH分泌の持続する治療抵抗性2次性副甲状腺機能亢進症の原因となる。PTHの異常高値は生命予後を悪化させる要因の一つとなるばかりでなく、線維性骨炎や多くの腎不全・透析患者の合併症に関与し、QOLの重要な阻害因子となることが知られている¹⁾。

2) 血管石灰化

異所性石灰化には血清Ca・P積が重要な規定因子となるが、Ca・P積は主に血清Pの影響を受ける。異所性石灰化の中で血管壁の石灰化は血管内皮よりも

中膜に顕著で、最近の EBCT (electron beam CT) や multi-slice CT の普及から、透析患者では若年から高頻度に冠動脈の石灰化が発現し、透析年数の増加に伴い石灰化の頻度と重症度が増加・進行することが明らかにされている²⁾。

血管石灰化については単に Ca・P 積の増加のみならず P の選択的作用も *in vitro* で解明されている。血管平滑筋細胞培養系を用いた実験では、培養液中の P 濃度の増加に伴い石灰化は増強し、しかも石灰化は生理的な P 濃度下で出現する。この石灰化には Na-P cotransporter である Pit 1 の関与することも示された。また、石灰化に伴い培養細胞には骨芽細胞由来のオステオカルシンや corebinding factor $\alpha 1$ (Cbfa 1) などの発現が見られる。つまり高 P 血症では P 輸送体を介して血管の石灰化が促進されるだけでなく、血管が骨へと形質転換する機序が明らかになり³⁾、高 P 血症が血管石灰化と血管の硬化の重要な病因であることが証明された。

3) 血管以外の異所性石灰化

異所性石灰化部位は血管壁のみにとどまらない。心臓弁、関節周囲、肺胞、皮下など広範な部位に石灰化を来し、これらが生命予後や QOL を悪化させる病因であることはよく知られている。

2 高 P 血症と生命予後

透析患者の生命予後規定因子の一つとして血清 P 濃度があげられている。日本透析医学会の統計調査によっても、血清 P 濃度は高くても低くても生命予後は悪化する。この報告は年齢、性、透析歴、糖尿病の有無など限られた背景因子で補正されたのみであるが、日・米・欧 3 地域の前向き国際共同観察研究として名高い Dialysis Outcome and Practice Pattern Study (DOPPS) の結果でも、先の要因に加え、血清アルブミン値、BMI、15 の併存症などで補正してもなお、高 P 血症と低 P 血症は生命予後を悪化させる独立した要因であることが示されている⁴⁾。

DOPPS の成績によると、血清 P 濃度 4.6~5.0 mg/dL を基準とした場合、血清 P 濃度 2.6~3.0 mg/dL で死亡のリスクは 30%、血清 P 濃度 2.6 mg/dL 未満で 84% 各々有意に増加する。一方、高 P 血症の影響では 6.1~6.5 mg/dL で 21%、6.5~7.0 mg/dL で 30

%、7.0 mg/dL を超えると 47% 死亡のリスクは有意な高値をとるといふ。また、血清 P 7.5 mg/dL を超えると入院のリスクが 17% 増加することも報告されている。

血清 Ca/P、PTH と透析期間が患者予後の予見因子であることも明らかにされた⁵⁾。515 例のカナダの透析患者を 2 年 9 カ月に渡り前向きで観察したところ、単独では血清 P が 1 mmol/L 増加するごとにリスクが 56%、組み合わせでは血清 Ca、P 高濃度と高 PTH でリスクが 3.3 倍、血清 P、Ca 高濃度と低 PTH で 4.3 倍、おのおの正常血清 Ca、P、PTH 濃度群に比べて高値であったと報告されている。低 P 血症でみられた死亡リスクの増加は、食事を十分にとれないような全身状態の悪化や栄養障害で説明可能であるが、高 P 血症に伴う死亡リスクの増加には、前項の高 P 血症の帰結と関連した考察が必要である。血清 Ca・P 積についても予後の規定因子で、先の DOPPS の報告によると、Ca・P 積 50~55 [mg/dL]² を対照とした場合、66 [mg/dL]² 以上では死亡のリスクは 24% 有意に増加するとされる。

1) 高 P 血症と冠状動脈疾患

高 P 血症に伴い、どのような疾患による死亡のリスクが増加するかが US Renal Data System (USRDS) の統計資料により解析された⁶⁾。その結果血清 P 濃度 6.5 mg/dL を超える高 P 血症の群と 2.6 から 6.5 mg/dL の群では、全体で前者の死亡のリスクが 21% 増加したが、死亡原因をみると冠状動脈疾患によるリスクの増加が 41% と最も高く、次いで脳血管障害、死因不明、突然死、感染症の順であった。この中で 21% を超えて有意に上昇していたのは冠状動脈疾患と死因不明の 25% のみで、これらの結果から高 P 血症に伴い最も増加するのは冠状動脈疾患による死亡と考えられる。

先の EBCT を用いた冠状動脈石灰化の検討では、石灰化は加齢、透析歴、糖尿病の合併、血清 P 濃度、PTH 濃度に依存して増加しており、その中でも血清 P 濃度と糖尿病の寄与率が最も高い。また、動脈硬化性疾患の合併率は EBCT による冠状動脈石灰化スコアと相関し、透析患者でしばしば認められる 1,000 を超える冠状動脈石灰化スコアを有する例では 85% に動脈硬化性疾患を合併していたという⁷⁾。

2) 血清 P 濃度と心臓弁膜症

高 P 血症に伴う死亡リスクの増加は、血管壁以外の異所性石灰化によっても説明可能である。高 P 血症や Ca・P 積の増加が心臓弁膜の石灰化を促進するか否かについては、僧帽弁石灰化については高齢と高血圧歴、透析歴が長いことに加え、Ca・P 積の高いことが石灰化促進因子であることが知られている⁸⁾。また、USRDS のデータから血清 Ca/P 濃度と心臓弁手術のリスクを検討した報告でも、血清 P 濃度 5 mg/dL 以上でリスクは 47% 増加し、血清 Ca 濃度 8 mg/dL 以下で 0.67 と有意に低下することを見出している⁹⁾。

弁膜石灰化と予後では、1 年生存率で比較すると、大動脈弁、あるいは僧帽弁に石灰化がみられた症例の生存率が 70% であったのに対し、石灰化の検出されなかった群では 93% と有意に良好で、弁石灰化は独立した予後不良の予知因子であることが示されている。この研究で死亡率に差がでたのは心血管病変による死亡に大きな差異がみられたため、心血管病変による 1 年死亡が石灰化がみられた症例で 22% であったのに対し、石灰化の検出されなかった群では 3% にすぎなかったという¹⁰⁾。

3) そのほかの血清 P 濃度の関与

血清 P 濃度の心臓自体に及ぼす影響では、高 P 血症が心筋の線維化を促進したり、左心室重量の増加、心筋動脈壁の肥厚などに関与することが動物実験レベルで明らかにされている¹¹⁾。また、高 PTH 血症が心筋代謝に影響を与えることも古くから示されている。

直接 P の影響を示すものではないが、2 次性副甲状腺機能亢進症の治療に calcitriol を使用した群約 38,000 例と paricalcitol を使用した群約 29,000 例について、36 カ月間の生命予後を比較した米国の報告では、生命予後は paricalcitol を使用した群で有意に良好で、この結果は途中で calcitriol から paricalcitol に変更した群で逆の変更した群に比べて予後が高いことによっても裏付けられたという。この生命予後に及ぼす血清 P 濃度の影響を解析すると、calcitriol 群、paricalcitol 群とも高 P 血症が進むほど死亡のリスクは高く、こうした活性型ビタミン D 治療を受けている状況下でも、高 P 血症の管理はきわめて重要と考えられる¹²⁾。

3 血清 Ca, P 濃度の適切な管理基準

血清 Ca, P 濃度が予後の重要な規定因子であることが明らかになったことから、これらをいかに維持すべきかが注目された。この点については 2003 年 10 月に米国 National Kidney Foundation から公表された K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease で詳しく規定されている。本ガイドラインによれば表 1 のように血清 Ca, P, PTH 濃度の測定頻度と管理基準が示された¹³⁾。血清 Ca, P 濃度については、これまで一般臨床で用いられてきた基準に比し低値で、この点からはきわめて厳しい管理基準といえる。

しかし、米国のこの管理基準をそのままわが国の透析医療に適応できるか否かについては議論されるべき点が残る。第一は、採血日と透析の関係である。米国では一般に採血は中一日の透析前に行われることが多い。わが国では中二日の透析前採血であるから、血清 P 濃度はわが国で高値をとりやすい。第二は血清 Ca 濃度の補正法の差である。日本では Payne の補正式に従い、血清アルブミン濃度と 4.0 の差をそのまま補正に用いるが、米国ではこれに 0.8 をかけるのが通常で、低アルブミン血症の場合はわが国で高 Ca 血症となりやすい。そのほかに米国では Ca 濃度 2.5 mEq/L の透析液使用が勧められているのに対し、わが国では 3.0 mEq/L が一般的であったり、米国で認可されている paricalcitol や cinacalcet などの 2 次性副甲状腺機能亢進症治療薬がわが国では認可されていない、などの点に注意する必要がある。

4 血清 Ca, P 管理の実際

高 P 血症の管理は十分な透析と、適切な P 制限食、P 低下薬の投与が基本となる。先の K/DOQI ガイドラインで示された血清 Ca, P 濃度の管理を達成するには、塩酸 sevelamer のような Ca を含有しない P 低

表 1 K/DOQI の骨代謝ガイドライン

透析患者では
● 血清 P 値 : 3.5~5.5 mg/dL
● 血清補正 Ca : 8.4~9.5 mg/dL (正常範囲内、できれば下限に近く)
● Ca・P 積 : 55 未満
● intact-PTH : 150~300 pg/mL

表2 塩酸 sevelamer の問題点

- 大量の服用を要する
- 服用しづらい
- 副作用頻度が高い (66.8%)
- 副作用に明らかな用量依存性は認められない
- 胃腸障害が副作用の6割を占める
便秘, 便秘の増悪, 腹部膨満, 腹痛
- 腸閉塞, 腸管穿孔のリスク
- 血中Cl濃度は増加する (アシドーシスの悪化)

下薬の服用が不可欠である。しかしながら塩酸 sevelamer は大量服用を要し、服用しづらいだけでなく、表2に示したような、高頻度、かつ重篤な副作用が知られている。

そこで欧米では塩酸 sevelamer に代わるP吸着薬の開発が進み、2004年3月にはスウェーデンで炭酸ランタンが認可された¹⁴⁾。本剤はShire社で開発されたlanthan carbonate tetrahydrate からなる薬剤で、Fosrenol との名称で開発されている。分子量は530、腸管吸収はアルミニウム (Al) の1/100以下と低く、主に胆汁排泄されるため薬物動態に腎機能障害の影響は軽微にとどまり、かつ血液脳関門はほとんど通過しないとされる。in vitro 試験では広いpH領域で安定した高いP吸着特性を示し、欧米の臨床試験成績でも血清Caの上昇作用なしに、Ca製剤を凌ぐ用量依存性のP低下作用を示している。PTHは、高PTH患者では低下し、低PTH患者では適正なレベルにまで上昇がみられるという。

問題はランタンの腸管吸収に伴い血中ランタン濃度も増加することで、実際骨へのランタンの蓄積も明らかにされている。今後はこうした体内蓄積がAlのような有害作用を発揮しないか否かの見極めが課題となる。特にわが国のように10年以上の単位で腎不全患者が長期間透析療法で管理されることを勘案すれば、この点のクリアが最も重要といえよう。

CaR に対し agonistic 作用を有する calcimimetics である cinacalcet は、PTH の抑制と同時に骨から放出される Ca/P を抑制して高P血症、高Ca血症と Ca・P 積の低下をもたらす¹⁵⁾。本剤はわが国でも臨床治験が進んでおり、新たな治療手段として早期の実用化が望まれる。

おわりに

血清Ca、P濃度の異常が透析患者生命予後に及ぼ

す影響と、その影響を最小限に止める管理基準・管理手法を概説した。わが国透析患者の生命予後は先進諸国中最も良好であるとはいえ、一般住民に比してその予後はきわめて不良である。こうした予後を改善させるには、様々な予後規定因子を明らかにし、その因子について良好な管理を進めていく地道な努力が不可欠である。高P血症、血清Ca・P積の増加が予後の重要な規定因子であり、それを是正する医学的手段が存在する以上、適正な管理に努め、その成果を再度検証してさらなる予後向上の努力を続けていくことが、われわれに課せられた使命といえよう。

文 献

- 1) Akizawa T, Shiizaki K, Hatamura I, et al.: New strategies for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis, 41(Suppl 1); S100, 2003.
- 2) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al.: Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med, 342; 1478, 2000.
- 3) Jono S, McKee MD, Murry CE, et al.: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. Circ Res, 87; E10, 2000.
- 4) Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, et al.: Nonadherence in hemodialysis: associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. Kidney Int, 64; 254, 2003.
- 5) Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, et al.: Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. J Am Soc Nephrol. 15; 770, 2004.
- 6) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al.: Association of elevated serum PO(4), Ca×PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 12; 2131, 2001.
- 7) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al.: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol, 39; 695, 2002.
- 8) Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, et al.: Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. Nephrol Dial Transplant, 13; 2037, 1998.
- 9) Rubel JR, Milford EL: The relationship between serum calcium and phosphate levels and cardiac valvular

- procedures in the hemodialysis population. *Am J Kidney Dis*, 41; 411, 2003.
- 10) Wang AY, Wang M, Woo J, et al.: Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*, 14; 159, 2003.
 - 11) Amann K, Tornig J, Kugel B, et al.: Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int*, 63; 1296, 2003.
 - 12) Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al.: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*, 349; 446, 2003.
 - 13) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*, 42; S3, 2003.
 - 14) Joy MS, Finn WF: LAM-302 Study Group: Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis*, 42; 96, 2003.
 - 15) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 350; 1516, 2004.