透析患者におけるリン摂取量と高リン血症に対する 低リンミルクの効果について

中塚 喜義 西沢 良記 小倉 めぐみ* 藤原 弘子*

田畑 勉* 井上 隆* 森井 浩世

大阪市立大学第2内科 蒼龍会井上病院*

(平成1年1月26日受付)

key words : dietary phosphate intake, low-phosphate milk, secondary hyperparathyroidism

〈要旨〉

維持血液透析患者6名に牛乳の代用として低リンミルク(LPK®)を飲用するよう食事指導を行い、その前後で食事調査を行いリン摂取量および高リン血症に対する効果について検討を行った。

栄養摂取量においてLPK飲用後、飲用前と比較し熱量、蛋白質、脂質、糖質の変化はなく、リン摂取量は 801.0 ± 254.2 mg (mean $\pm$ SD)より 679.2 ± 166.2 mgと低下したのに対し、カルシウム摂取量は 424.1 ± 174.9 mgより 526.6 ± 156.3 mgと増加した。このため一日摂取カルシウム/リン比は有意に増加した($p < 0.01$)。

血清リン濃度はLPK飲用2週間後に有意な低下($p < 0.05$)を認め、その効果は飲用前の血清リン濃度が高値の患者に著明であった。

さらに、血中副甲状腺ホルモン(PTH)濃度の高値の一例において血清リン濃度の低下に伴い血清 intact-PTH は抑制を受けたが、この間血清カルシウム濃度には変化を認めなかった。

以上の結果より牛乳の代用としてLPKを飲用することにより慢性腎不全透析患者のカルシウム、リン管理は容易になることが示され、高リン血症の是正により短期的にはPTH分泌が抑制される可能性が示唆された。

Effect of low-phosphate milk on dietary phosphate intake and hyperphosphatemia in dialysis patients

Kiyoshi Nakatsuka, M. D., Yoshiki Nishizawa, M. D., Megumi Ogura*, Hiroko Fujiwara*, Tsutomu Tabata, M. D.*, Takashi Inoue, M. D.*, Hiroto Mori, M. D.

Second Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School, Inoue Hospital*

We evaluated the effect of low-phosphate milk (LPK®) on dietary phosphate intake and serum inorganic phosphate (Pi) levels in hemodialysis patients (N=6) who had ordinary milk at breakfast. They were instructed to drink L. P. K. instead of milk. Dietary intake of major nutrients was determined before and after the instruction.

The daily dietary intake of phosphate decreased from 801.0 ± 254.2 mg (mean $\pm$ SD) to 679.2 ± 166.2 mg while that intake of calcium increased from 424.1 ± 174.9 mg to 526.6 ± 156.3 mg, resulting in a significant elevation of the dietary calcium : phosphate ratio ($p < 0.01$). However, the daily intake of other nutrients, calories, protein, lipids and sugar, showed no remarkable changes.

Two weeks after the trial of LPK serum Pi levels were significantly decreased ($p < 0.05$). The higher the level of serum Pi before this investigation, the greater the decline in serum Pi.

In a patient with a high level of circulating parathyroid hormone (PTH), the suppression of serum intact-PTH associated with the decline in serum Pi was also observed, while the serum level of calcium was unchanged.

These results suggest that LPK is a highly beneficial food that makes it easier to reduce dietary phosphate intake without the dietary loss of other nutrients. In addition, the correction of serum Pi levels might induce short

中塚 喜義 大阪市立大学第2内科
〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-4-54 (06-645-2111)

-term suppression of PTH in uremic patients undergoing dialysis, although its long-term effect on 2°HPT

remains unclear.

緒言

透析患者における高リン血症は二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT) の発現因子と考えられ、その長期生存例の増加とともに骨障害がますます深刻な問題となっている。

高リン血症の是正に対しては食事によるリン摂取制限が原則となる。しかしながら、安易なリン摂取制限は特に蛋白質の栄養摂取量の減少をもたらすため、その具体例として蛋白質の高いもの、カルシウム/リン比の高いものが勧められ、これらの条件を満たした食品の開発が望まれるところとなる。

今回、そのモデル食品の一例として低リンミルクを血液透析患者に投与する機会をえ、その高リン血症の是正、さらに副甲状腺ホルモンの抑制効果についても検討したので若干の考察を加え報告する。

対象および方法

対象は本調査に同意のえられた、主に朝食に牛乳を飲用している維持血液透析患者 6 名 (男 2, 女 4) で年齢 54.2 ± 7.6 歳, 透析期間 51.7 ± 34.8 か月を対象とした。その他各患者の調査期間中の透析回数, リン吸着剤投与も含め表 1 に示した。血液透析はいずれも 3~4 時間で膜面積 $0.8 \sim 1.0 \text{ m}^2$ の Cuprophane 膜のダイアライザーを使用している。

方法は、血液透析日を含む 3 日間連続で食事調査を行い、各栄養摂取量の平均値を栄養士が算出した後、低リンミルク (LPK®, 森永乳業) 40 g を溶かし 200 ml とし、朝食で牛乳の代わりに飲用するよう栄養指導を行った。2 週間後再び血液透析日を含む 3 日間連続で食事調査を行った。検査項目として血清カルシウム (Ca), リン (Pi) を LPK 飲用前および 2 週後, 4 週後に測定した。また、定期検査において血中副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度が高値を呈する症例 3 においては同時に血清 intact-PTH も測定した。調査期間中は原則として透析方法およびリン吸着剤等の Ca, Pi 代謝に影響を及ぼす薬剤の変更は行わなかった。

図 1 牛乳と LPK の成分の比較

今回用いた LPK と牛乳の成分の比較を図 1 に示す。有意差の検定は Student's t test を用いた。

結果

LPK 投与前後における各栄養摂取量を比較すると、1 日当りの熱量、タンパク質、脂質、糖質摂取量ともほぼ同一であった。有意差はないものの Ca 摂取量は増加したのに対し、Pi 摂取量は減少を認めた。このため摂取 Ca/Pi 比は有意の増加を認めた ($p < 0.001$)。さらにカリウム摂取量も同様に減少傾向を認めた (表 2)。

血清 Ca, Pi 値の動きをみると、LPK 投与前後では血清 Ca 値は投与前 8.7 ± 0.5 (mg/dl), 2 週後 9.0 ± 0.4 , 4 週後 8.9 ± 0.7 と有意な変化を示さなかったが、血清 Pi 値は全例 2 週後には低下し前値と有意差を認めた ($p < 0.05$, 図 2)。また、血清 Pi 前値と 2 週後の血清 Pi 低下値は良好な正相関を認め (図 3), 血清 Pi 値の低下は血清 Pi 値の前値が高値の患者で著明であった。LPK 投与 4 週後では血清 Pi 値は一部に上昇をみる例もあり、一定の傾向を示さなかった (図 2)。さらに血中 Ca・Pi 積は投与前 56.7 ± 11.5 , 2 週後には 42.5 ± 5.7 と有意な低下を認め ($p < 0.05$)、同様に 4 週後には 44.6 ± 18.0 と低いレベルを保っていた。

症例 3 における血清 Pi 値および血清 intact-PTH の

表 1 対 象

患 者	年齢(歳)	性	透析期間(月)	血液透析(/週)	薬 剤 (/日)
1.	44	女	8	通院 3 回	マーロックス® 10 ml
2.	59	女	33	通院 3 回	なし
3.	56	男	119	通院 3 回	沈降炭酸カルシウム 3 g
4.	44	女	34	通院 2 回	沈降炭酸カルシウム 3 g
5.	58	女	52	入院→通院 3 回	マーロックス® 20 ml
6.	64	男	64	入院 3 回	マーロックス® 30 ml

表 2 LPK 飲用前後における各栄養摂取量の比較

栄養摂取量	投与前	投与後	p value
熱量 (kcal)	1507.2±253.3	1588.8±245.0	NS
蛋白質 (g)	55.4±11.0	57.5±11.9	NS
脂質 (g)	45.3±8.6	46.4±10.0	NS
糖質 (g)	213.5±30.1	228.6±37.1	NS
カルシウム (mg)	424.1±174.9	526.6±156.3	NS
リン (mg)	801.0±254.2	679.2±166.2	NS
カルシウム/リン比	0.52±0.13	0.77±0.10	p<0.01
カリウム (mg)	1872.4±594.3	1694.3±293.4	NS

図 2 LPK 飲用による血清 Pi 濃度の推移

変化をみると 2 週後の Pi 値の低下とともに intact-PTH は抑制され、4、6 週後に Pi 値の再上昇とともに intact-PTH も再上昇を認めた (図 4)。一方、血清 Ca はこの間変動を認めなかった。

考察

透析患者における高 Pi 血症は、骨障害の主な原因の一つとされる 2° HPT の発現因子であり¹⁾、その持続は血中 Ca 値の比較的安定している透析患者においては Ca・Pi 積の高値を意味し異所性石灰化を促進するため動脈硬化の危険因子である可能性も指摘されている²⁾。腎よりの Pi 排泄の期待できない透析患者では Pi 摂取管理はますます重要な問題と言える。

我々は透析患者の Pi 摂取量は加齢による減少を認めるものの高 Pi 血症が是正されるには至っていないことを報告し³⁾、Pi 制限食の実現の困難さを実感しつつ、それを容易にする食品の開発、普及の必要性について常に言及してきた。

今回使用した LPK は腎不全患者を対象として開発されたミルクで、特に透析患者で問題となる高リン血症、高カリウム血症の予防、鉄欠乏性貧血の是正を目的としたものであり、脱塩の技術を用いリン含量、カリウム含量を抑え、鉄含量を増強したうえ、ビフィズス菌増殖因子であるラクチュロスを配合している。実際、蛋白質

図 3 LPK 飲用前の血清 Pi 濃度と 2 週後の血清 Pi 低下値との関係

図 4 症例 3 における LPK 飲用による血清 Ca, Pi, intact-PTH 濃度の推移

量を減少させずに、牛乳の Ca/Pi 比が 1.1 であるのに比し LPK では 7.5 と理想的なリン制限食の条件を満たしている。

LPK を用いた血清 Pi 値の低下については既に北ら⁴⁾が報告しているが彼らの投与量は LPK 20 g と今回の検討の半量であり、4 週後に血清 Pi 値が 6 mg/dl 以上の群で有意に低下したことを示し我々と同様な成績を得ている。従って高 Pi 血症の著明な患者ほど食事からの Pi 摂取の過剰が問題となり、Pi 制限が特に重要と考えられる。

今回用いた低リンミルク 200 ml (LPK 40 g を含む) を牛乳 200 ml に代えると、井上病院のある 1 日の入院食 (朝パン食) では表 3 の如く熱量、蛋白量の変化なしに、カルシウムの栄養所要量である 600 mg/day に近い増大が得られ、リン摂取量は血液透析で除去量を考慮した許容量とされる約 830 mg⁹⁾程度の制限になる。またカ

表3 牛乳使用入院食と LPK 使用入院食の
各栄養量の比較

栄 養 量	牛乳使用中	低リンミルク (LPK) 使用中
熱 量 (kcal)	2,068	2,133
蛋白質 (g)	61.3	61.5
カルシウム (mg)	436.9	576.9
リ ン (mg)	1013.1	873.1
カルシウム/リン比	0.431	0.660
カリウム (mg)	1993.6	1853.6
鉄 (mg)	6.3	8.5

(蒼龍会井上病院の入院食)

リウム摂取量の削減も可能である。管理された食生活において低リンミルクの導入によるリン摂取制限の達成は不十分ながら可能となることが理解される。実際、入院にて経過を観察し得た症例6においては最も血清 Pi 値の低下は著明であった。

今回の検討では通院透析の患者を含みリン摂取量の減少が食事調査で示され、LPK を牛乳と置き換えるだけでリン摂取量の減少が得られ血清リン値の低下をもたらしたものと言える。ただ、今回の対象の大部分がリン吸着剤を服用しているため LPK 飲用によるリン低下効果はこれらの薬剤との関係を見逃さず、薬剤のリン吸着能を高めたのか、あるいは減じたのか判断できていないが今回の検討ではリン摂取制限により少なくともこれらの薬剤の中止ないしは減量が可能であったのではないかと考えられる。

また、1例では血清リン値の低下とともに、副甲状腺の PTH 分泌能を反映する intact-PTH⁹⁾の抑制がみられ、一時的であるにせよ食事よりのリン摂取制限による血清 Pi 値の低下による PTH 分泌抑制を認めた。実験的には比較的短期間の血中 PTH の上昇が高リン食投与後の血中 Pi 濃度の上昇とともに観察されており⁶⁾、血中 Ca レベルの低下を介するものと考えられる。腎不全初期においてはリン摂取量を段階的に制限することで 2° HPT の発現の抑制が可能であることが示されている⁷⁾。今回の長期透析例においてもリン制限による高 Pi 血症の改善が PTH 分泌の抑制をもたらしたと考えられるが、現在腎不全における 2° HPT の機序として 1,25 (OH)₂D₃ の低下、骨における PTH 作用低下⁸⁾等も考慮されており、リン摂取制限により長期的に 2° HPT の進行の抑制が可能かどうか今後検討されるべき課題であろう。

食事摂取リン量と摂取蛋白量は強い正相関関係を持っている⁹⁾ことから蛋白制限なしにリン制限を行うことは従来困難とされてきた。ここに述べた如く LPK は蛋白

質を減少させずにリンの含有量のみを抑え、逆に Ca 成分の増加を実現し、単に従来の牛乳と交換することにより腎不全患者の Ca, Pi 管理は容易になることが示された。今回の検討では4週目で血清 Pi 値の低下が確認できなかった。このことは外来患者での検討のための食事摂取量の把握の不完全さやリン吸着剤の影響も考えられるが、生活に充分密着していない LPK そのものの問題点であるかもしれない。特に味については長期間飲用時には重要性をおびてくるといえる。この意味からも単に LPK を飲用として用いるのではなくもっと加工食品として乳製品の代用となればより長期的使用が可能になるのではないかと考えられる。

今後も低リン食の実現に容易な良質蛋白食品や Ca/Pi 比の高い食品の開発が望まれるとともに透析療法において食事管理がさらに重要な位置を占めるものと考えられる。

まとめ

- 1) 低リンミルクを血液透析患者に飲用させ、高 Pi 血症に対する効果を検討した。
- 2) 低リンミルク飲用後の摂取リン量の減少にともない2週間後には血清 Pi 値は有意に低下した。その効果は飲用前の血清 Pi 値濃度高値の患者で著明であった。
- 3) 血清 PTH 値が高値の患者では血清 Pi 値の低下にともない血清 intact-PTH は抑制を受けた。

文献

- 1) Massry SG, Coburn JW, Popovtzer MM, Shinaberger JH, Maxwell MH, Kleeman CR: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Arch Intern Med 124: 431-441, 1969
- 2) 西沢良記, 稲葉雅章, 三木隆己, 森井浩世, 田畑 勉, 鈴木緑部, 聴濤貴一郎, 松下義樹, 井上 隆, 吉岡道夫: 脳血管障害と高磷血症—透析患者における retrospective study—日本臨床代謝学会記録 23: 38-39, 1986
- 3) 中塚喜義, 庄司哲雄, 萩原 聡, 谷下人氏, 宋 景富, 中野ひろみ, 三木隆己, 西沢良記, 田畑 勉, 聴濤貴一郎, 松下義樹, 井上 隆, 森井浩世: 透析患者における加齢と栄養摂取量について。栄養アセスメント 5: 43-46, 1988
- 4) 北 裕次, 阿部富彌, 大塚量子, 大平整爾, 前田貞亮, 田崎綾子, 山川 真, 佐藤喜久子, 藤見 惺, 金井英敏: 慢性透析患者に対する低磷ミルク (LPK) の使用経験。透析会誌 22: 201-24: 1989
- 5) 中塚喜義, 三木隆己, 西沢良記, 森井浩世, 田畑 勉, 聴濤貴一郎, 松下義樹, 井上 隆: 透析患者にお

- る intact-PTH および m-PTH 測定による二次性副甲状腺機能亢進症の臨床的検討。腎と骨代謝 2 : 75-82, 1989
- 6) Slatopolsky E, Rutherford WE, Hruska K, Martin K, Klahr S : How important is phosphate in the pathogenesis of renal osteodystrophy?. Arch Intern Med 138 : 848-852, 1978
- 7) Slatopolsky E, Caglar S, Gradowaka L, Canterbury JM, Reiss E, Bricher NS : On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "Proportional reduction" of dietary phosphate intake. Kidney Int 2 : 147-151, 1972
- 8) Massry SG, Stein R, Garty J, Frief A, Coburn JW, Norman AW, Friedman RM : Skeletal resistance to calcemic action of parathyroid hormone in uremia : Role of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Kidney Int 16 : 552-560, 1979
- 9) 西沢良記, 庄司哲雄, 井上 隆, 森井浩世 : 高P血症—蛋白質と食品中Pの摂取を中心に—. 臨牀透析 3 : 2011-2017, 1987