血液透析患者におけるリン吸着剤としての炭酸カルシウム —その効果と問題点の看護面からの検討—

山田 幸代 富沢 恵子 三好 かよ子 堀江 好美
島田 明美 加納 秀美 田村 和美 吉野 弘規
荒井 ゆき子 宮崎 良一 藤田 幸雄
藤田病院透析センター

(昭和63年10月11日受付)

key words : リン吸着剤, 炭酸カルシウム, 血液透析患者, 低リン食指導

〈要旨〉

血液透析患者 25 例を対象としてリン吸着剤をアルミゲルより炭酸カルシウムに変更して, 12 か月にわたり検討した。当初アルミゲルと同量の炭酸カルシウムを投与し, その後血清 Ca が 11.0 mg/dl 以下, 血清 P が 7.0 mg/dl 以下になるように, 炭酸カルシウムおよび $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ の量を増減した。20 例で炭酸カルシウムのみでリンのコントロールが可能であった。2 例が腹部膨満感のためにアルミゲルのみに移行し, 3 例は高リン血症のため, アルミゲルの併用が必要であった。炭酸カルシウムのみでリンのコントロールが可能であった 20 例では, 血清アルミニウムは $92.4 \pm 43.1 \mu\text{g/l}$ より $34.3 \pm 10.5 \mu\text{g/l}$ まで有意に低下した。また 20 例中 10 例で 1 過性の高 Ca 血症 (10.8 mg/dl 以上) が認められたが, 炭酸カルシウム変更後 12 か月の時点では, 変更前と比較して血清 Ca, P, Al-p の値には変化はなかった。一方血清 PTH は前後で有意の増加が認められた。

アンケート調査では, 約半数例で炭酸カルシウムはアルミゲルに比べて内服しにくいと答えており, その理由としては, 散剤であるということが多かった。リンのコントロールの不良群に対して, リン制限の指導を行いアルミゲルを中止することができた。今後このような症例に対して低リン食の指導が必要と考えた。

Calcium carbonate as a phosphate binder in hemodialysis patients —Assessment of its efficacy and limitation from the nursing standpoint.—

Sachiyo Yamada, Keiko Tomizawa, Kayoko Miyoshi, Yoshimi Horie, Akemi Shimada, Hidemi Kanou, Kazumi Tamura, Hironori Yosino, Yukiko Arai, Ryoichi Miyazaki, Yukio Fujita, M. D.

Hemodialysis Center, Fujita Hospital

We evaluated, from the nursing standpoint, the effectiveness and limitations of calcium carbonate as a phosphate binder in 25 patients receiving hemodialysis.

Oral aluminum hydroxide gel was discontinued, and the same dose of calcium carbonate was substituted at the start. The dosage of calcium carbonate and $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ were adjusted accordingly, aiming to keep serum Ca below 11.0 mg/dl and serum phosphorus below 7.0 mg/dl. Five patients dropped out of the study, 2 because of gastrointestinal distress, and 3 because of hyperphosphatemia. After 12 months on this regimen, the serum aluminum concentration in 20 patients whose hyperphosphatemia was controlled with calcium carbonate alone had fallen significantly from 92.4 ± 43.1 to $34.3 \pm 10.5 \mu\text{g/l}$ ($p < 0.01$). Transient hypercalcemia ($> 10.8 \text{ mg/dl}$) was observed in ten of the 20 patients. At the final observation, mean serum Ca, phosphorus and Al-p were unchanged, while serum PTH increased significantly ($p < 0.05$).

About half of the patients complained that it was more difficult to take calcium carbonate than aluminum hydroxide gel, because the former was in powder form.

After dietary phosphate restriction, the serum phosphate level in 3 patients showing hyperphosphatemia

decreased and aluminum hydroxide gel was stopped.

We considered education about low phosphate diet necessary in patients with hyperphosphatemia undergoing calcium carbonate therapy.

緒言

近年アルミゲルによると思われる、アルミニウム骨症^{1~3)}、透析脳症^{4,5)}、小球性貧血^{6,7)}などアルミニウムの毒性が、血液透析患者にとって問題となっている。アルミゲルにかわるリン吸着剤として炭酸カルシウムの有用性の報告^{8~17)}が多いが、いくつかの問題点も指摘されている¹⁸⁾。そこで、今回我々は血液透析患者に対して、リン吸着剤をアルミゲルから炭酸カルシウムに変更し、その効果と問題点に関して検討した。

対象・方法

当院の血液透析患者のうち糖尿病を原疾患としない症例で、2年以上リン吸着剤としてアルミゲルを内服していた25例を対象とした。アルミゲルの内服を中止し、当初同量の炭酸カルシウムを投与し、血清Ca値が11.0 mg/dl以下、血清P値が7.0 mg/dl以下になるように以後炭酸カルシウムおよび $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ の量を増減した。炭酸カルシウムのみでリンのコントロールが可能であった20例（年齢は24~61歳、 47.3 ± 10.9 歳、透析歴は25~206か月、 95.4 ± 50.2 か月、男15例、女10例）に対して12か月にわたり各種検査成績を比較検討した。全例重曹透析で、透析液のCa濃度は7.0 mg/dlで行い調査期間中は、他の薬剤の変更および透析条件の変更はしなかった。また炭酸カルシウムの内服状況についてもアンケート調査を行い、リンのコントロール不良例に対しては食事調査をし、低リン食の指導をした。

結果

リン吸着剤をアルミゲルから炭酸カルシウムに変更した25例中20例が炭酸カルシウムのみでリンのコントロールが可能であった。3例は高リン血症のためアルミゲルの併用が必要で、2例は腹部膨満感のため再度アルミゲルのみの内服に移行した（図1）。

炭酸カルシウムのみでリンのコントロールが可能であった20例の検査成績では、血清P値は変更前後で変化なく、終始7.0 mg/dl以下に維持することができた（図2）。血清Ca値は変更後2か月より有意に上昇し、経過中10例では、10.8 mg/dl以上の高Ca血症を認めた。しかし $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ の減量あるいは中止によって、12か月後には元の値に戻った（図3）。血清 Al-p 値は3~4か月後では、Ca値の上昇を反映して有意の低下が認められたが、その後は前値に復した（図4）。血清PTH値は変更6か月後では差はなかったが、12か月後では有意の上昇が認められた（図5）。次に血清アルミニウム値につ

図1 炭酸カルシウム変更後の経過

図2 血清リン濃度の推移

図3 血清カルシウム濃度の推移

いては、炭酸カルシウムに変更前では $92.4 \pm 43.1 \mu\text{g/l}$ と高値を示していたが、変更後1か月で $58.2 \pm 21.4 \mu\text{g/l}$ と低下し、12か月後では $34.3 \pm 10.5 \mu\text{g/l}$ と著明に低下した（図6）。図7に経過中の $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ および炭酸カル

図4 血清AL-P濃度の推移

図5 血清PTH濃度の推移

図6 血清Al濃度の推移

図7 炭酸カルシウム及び 1α (OH) D_3 投与量の推移

- 1) 副作用 発現率 36% 25例中9例
 消化器症状 24% イライラ感 4%
 食欲不振 4% 全身倦怠感 4%
- 2) アルミゲルと対比
 アルミゲルと比べて

飲みにくい	飲みやすい	変わらない
56%	24%	20%

剤型について

錠剤希望	散薬希望	どちらでもよい
52%	32%	16%

3) 内服状況

服用方法

透析中のみ服用せず	食後毎回服用	時々忘れる
52%	32%	16%

服用時間

食後すぐに服用	
---------	--

↓
食後10分後4%

図8 炭酸カルシウムに対するアンケート調査

シウムの投与量の推移を示した。高Ca血症のために、 1α (OH) D_3 の量は $0.61 \pm 0.38 \mu\text{g}/\text{日}$ より $0.21 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{日}$ まで減少した。また炭酸カルシウムはアルミゲルと同等の血清リン低下を示すためには平均1.3倍量の投与が必要であった。

炭酸カルシウムに対するアンケート調査では、副作用が全体の36%に出現したが、腹部膨満感、軟便などの消化器症状が主体であった。またアルミゲルとの対比では、約半数で、アルミゲルと比べて内服しにくいと答えた。剤型については、錠剤を希望する患者が半数を占めた。内服状況では透析中の食後は服用していない場合が多いようであった(図8)。

次にリンのコントロールが不良でアルミゲル併用が必要であった3例に対して食事調査し、低リン食の指導を

図9 リンコントロール不良例における低リン食指導

行いアルミゲルの中止ができたので、図9に代表的な1例を示す。症例は、女性59歳、透析歴122か月。炭酸カルシウム内服前はアルミゲルを1日3.0g服用していた。血清アルミニウムが $133\mu\text{g/l}$ と高値を示していたので、アルミゲルと同量の炭酸カルシウムに変更した。変更後2か月では血清Ca、P値は上昇したが、血清アルミニウム値は $71\mu\text{g/l}$ と低下した。その後炭酸カルシウム1.5gとアルミゲル1.5gの併用によって、P値を 6.0mg/dl 以下に維持することができた。しかしこれにより低下を示していた血清アルミニウム値が $87\mu\text{g/l}$ と再上昇してきたので、低リン食の指導をするとともに、アルミゲルを中止した。血清P値は 6.8mg/dl まで上昇したが、一応許容範囲内に維持された。

考察

血液透析患者の高アルミニウム血症の成因としては、透析液からの移行、リン吸着剤としてのアルミゲルの使用などが考えられている¹⁸⁾。今日アルミゲルにかわるリン吸着剤として炭酸カルシウム⁸⁻¹⁷⁾、クエン酸カルシウム¹⁹⁾、マグネシウム製剤²⁰⁾、ケト酸²¹⁾、などの報告があるが、それぞれ問題点が指摘されている¹⁸⁾。

今回我々はアルミゲルにかえ炭酸カルシウムを使用し、その効果と問題点を考察した。血清P値は、25例中20例でコントロール可能であった。これにより血清アルミニウム値は、12か月の経過で $92.4\pm 43.1\mu\text{g/l}$ より $34.3\pm 10.5\mu\text{g/l}$ と著明な低下を示した。Dawnら²²⁾によれば、血清アルミニウム濃度 $200\mu\text{g/l}$ 以上ではアルミニウム骨症が疑われ、Roodhooftら²³⁾によれば $20\mu\text{g/l}$ 以下ではアルミニウム骨症の可能性は少ないとされている。またHerczら²⁴⁾は骨生検によって、炭酸カルシウムに変更後9か月でアルミニウム骨症の改善が認められたと報告している。

炭酸カルシウムの問題点として、2例で腹部膨満、軟便などの消化器症状が認められ、同剤の中止が必要であったが、一般に透析患者は便秘傾向にあり、アルミゲ

ルがそれを増長させるのと対照的で、かえって有利な点と思われた。また高P血症も3例で認められ、平均してアルミゲルの約1.3倍量($3.0\sim 6.0\text{g/日}$, $3.0\pm 1.1\text{g/日}$)が必要であった。この量は欧米の報告^{10,12,13)}と比し、少量であり欧米と我国との食事内容の違いによるのではないかと思われた。

また炭酸カルシウムに変更後20例中10例において一過性に高Ca血症が認められ、このため $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ の減量あるいは中止が必要となった。炭酸カルシウム投与後の高Ca血症は、諸家の報告^{10,13,15,17,18)}でも最大の問題点であり、Mactierら²⁵⁾は透析液のCa濃度を平均 4.2mg/dl まで低下させることで対応している。

次に炭酸カルシウムに変更後12か月の時点で血清Al-pに変化はなかったが、血清PTHは有意に上昇した。Moriniereら²⁶⁾は維持透析患者において、大量の炭酸カルシウムと $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ の投与を対比して6か月の観察では、血清PTHに変化がなかったと報告している。しかしビタミンD₃そのものにPTH抑制効果のあることが知られており²⁷⁾炭酸カルシウムの使用による $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ の減量ないし中止によりPTHが上昇したことは、今後充分な観察が必要と思われる。

アルミゲル、炭酸カルシウムなどのリン吸着剤は $3.0\sim 6.0\text{g/日}$ と比較的大量投与が必要であることより、患者の内服状況が問題となってくる。我々のアンケート調査では、炭酸カルシウムはアルミゲルに比べて約半数例で内服しにくいと答えているが、その大部分は炭酸カルシウムの剤型が、散剤しかない点にあることがわかった。今後、炭酸カルシウムの錠剤の出現が望まれる。今回の調査で透析中炭酸カルシウムを内服しない患者が比較的多かった。リンのコントロール不良例では、透析中も内服するように指導することで、内服遵守の動機づけとなるのではないかと考えた。

炭酸カルシウムはアルミゲルに比し大量の投与が必要な点や、高Ca血症のため、単独ではリンのコントロールが困難な例がある。我々の症例では低リン食の指導で、ある程度の血清P値の低下が期待できた。このことより、今後、アルミゲルによるアルミニウムの毒性を避ける意味でも、また炭酸カルシウムの使用量を減らし、 $1\alpha\text{D}_3$ 投与量を増すことで血中PTHを抑えるためにも、血液透析患者における低リン食の指導は重要な課題と考えられた。

結語

血液透析患者でリン吸着剤をアルミゲルより炭酸カルシウムに変更し、次の結果を得た。

1. 変更した患者25例中20例が、炭酸カルシウムのみでリンのコントロールが可能であった。

2. 変更可能であった 20 例で血清アルミニウム値は有意に低下した。

3. 約半数例で炭酸カルシウムは、アルミゲルに比べ、内服しにくいと答えており、その理由として散剤しかないということが多かった。

4. リンのコントロール不良例では、低リン食の指導が必要と考えられた。

本論文の要旨は第 33 回日本透析療法学会において発表した。

文献

- 1) 岩元則幸, 山崎 悟, 福田豊史, 田端義久, 近藤守寛, 山本則之, 小野利彦, 平竹康祐, 日野 恵, 滋野長平, 山本逸夫, 馬杉好子, 久保泰徳: アルミニウム骨症の経験—その臨床像について—. 腎と透析 17 : 253-260, 1984
- 2) Nebeker HG, Coburn JW : Aluminum and renal osteodystrophy. Ann Rev Med 37 : 79-95, 1986
- 3) Malluche HH, Faugere MC : Aluminum-related bone disease. Blood Purification 6 : 1-15, 1988
- 4) Alfrey AC, Mishell MM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E, Holmen JH : Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 18 : 257-261, 1972
- 5) 吉原邦男, 駒場 明, 鈴木正司, 平沢由平: アルミゲルの長期服用が原因となった透析脳症の 1 症例. 透析会誌 20 : 435-440, 1987
- 6) McGonigle RJS, Parsons V : Aluminium-induced anaemia in Haemodialysis patients. Nephron 39 : 1-9, 1985
- 7) 牟田俊幸, 高橋 尚, 高杉昌幸, 黒岩昭夫: 維持透析患者の血中アルミニウム濃度と貧血に対するデスフェロキサミンの効果. 透析会誌 21 : 325-331, 1988
- 8) Adisson JF, Foulks CJ : Calcium carbonate : an effective phosphorus binder in patients with chronic renal failure. Curr Ther Res 38 : 241-240, 1985
- 9) Papadoyannakis NJ, Stefanidis CJ, Patricarea A, Kotsovasilis K, Georgiopolou A : The effect of calcium carbonate administration on nitrogen metabolism in patients on hemodialysis. EDTA 22 : 83-87, 1985
- 10) Gonella M, Calabrese G, Vagelli G, Pratesi G, Lamon S, Talarico S : Effects of high CaCO_3 supplements on serum calcium and phosphorus in patients on regular hemodialysis treatment. Clin Nephrol 24 : 147-150, 1985
- 11) Salusky IB, Coburn JW, Foley J, Nelson P, Fine RN : Effects of oral calcium carbonate on control of serum phosphorus and changes in plasma aluminum levels after discontinuation of aluminum-containing gels in children receiving dialysis. J Pediatr 108 : 767-770, 1986
- 12) Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, Delmez J : Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med 315 : 157-161, 1986
- 13) Herz G, Kraut JA, Andress DA, Howard AN, Roberts C, Shinaberger JH, Sherrard DJ, Coburn JW : Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients. Mineral Electrolyte Metab 12 : 314-319, 1986
- 14) Alon U, Davidai G, Bentur L, Berant M, Better OS : Oral calcium carbonate as phosphate-binder in infants and children with chronic renal failure. Mineral Electrolyte Metab 12 : 320-325, 1986
- 15) Andreoli SP, Dunson JW, Bergstein JM : Calcium carbonate is an effective phosphorus binder in children with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 9 : 206-210, 1987
- 16) 申曾洙, 宮本 孝, 藤田嘉一, 井上聖士, 森頼太郎, 稲垣王子: 炭酸カルシウムによる透析患者のカルシウム・リンコントロール. 透析会誌 21 : 341-348, 1988
- 17) Chang H, Inada T, Kurokawa K : Calcium carbonate as an effective phosphate binder : Comparison of the effect of CaCO_3 in powder and in pH-sensitive capsule. 腎と骨代謝 1 : 315-323, 1988
- 18) Schaefer K, Herrath D von, Erley CMM : Treatment of uremic hyperphosphatemia—Is there still a need for aluminum salts? Am J Nephrol 8 : 173-178, 1988
- 19) Cushner HM, Copley JB, Lindberg JS, Foulks CJ : Calcium citrate, a nonaluminum-containing phosphatebinding agent for treatment of CRF. Kidney Int 33 : 95-99, 1988
- 20) O'Donovan R, Baldwin D, Hammer M, Moniz C, Parsons V : Substitution of aluminium salts by magnesium salts in control of dialysis hyperphosphataemia. Lancet i : 880-882, 1986
- 21) Schaefer K, Herrath D, von Asmus G, Umlauf E :

- The beneficial effect of ketoacids on serum phosphate and parathyroid hormone in patients with chronic uremia. *Clin Nephrol* 30 : 93-96, 1988
- 22) Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Coburn JW : Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Int Med* 101 : 775-780, 1984
- 23) Roodhooft AM, Van de Vyver FL, D'Haese PC, Van Acker KJ, Visser WJ, De Broe ME : Aluminum accumulation in children on chronic dialysis : Predictive value of serum aluminum levels and desferrioxamine infusion test. *Clin Nephrol* 28 : 125-129, 1987
- 24) Herz G, Andress DL, Nebeker HG, Shinaberger JH, Sherrard DJ, Coburn JW : Reversal of aluminumrelated bone disease after substituting calcium carbonate for aluminum hydroxide. *Am J Kidney Dis* 11 : 70-75, 1988
- 25) Mactier RA, Van Stone J, Cox A, Van Stone M, Twardowski Z : Calcium carbonate is an effective phosphate binder when dialysate calcium concentration is adjusted to control hypercalcemia. *Clin Nephrol* 28 : 222-226, 1987
- 26) Morinière P, Fournier A, Leflon A, Hervé M, Sebert JL, Grégoire I, Bataille P, Guéris J : Comparison of 1α -OH-vitamin D₃ and high doses of calcium carbonate for the control of hyperparathyroidism and hyperaluminumemia in patients on maintenance dialysis. *Nephron* 39 : 309-315, 1985
- 27) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Hartner H, Martin KJ : Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25 dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 14 : 2136-2143, 1984