6. リンバランスと塩酸セベラマー

—第49回日本透析医学会シンポジウムより—

重 松 隆

東京慈恵会医科大学附属青戸病院腎臓・高血圧内科

I. はじめに：リンバランスは腎臓で決まる

リンは主に腸管からの吸収と骨のプールと腎臓からの排泄で調節維持されている。このうち、腸管では特殊条件がない限り摂取リンの約60%が概ね吸収されるため、リンバランスに影響力が強いのは尿中リン排泄である¹⁾。腎機能が著しく低下した透析患者ではリンバランスは正で高リン血症が起こる。維持透析患者ではリンの排泄は、わずかに残った残腎機能と透析療法による除去の合計となる。このリン除去によるマイナスと食事からのリンプラスにより、生体内のリン含有量（血清リン濃度はその一指標）は規定されていることとなる。血清リン濃度の高値は、直接血清のCa×リン積高値に反映し、異所性石灰化や生命予後まで影響を及ぼす。2003年に提出された腎性骨症に対するK/DOQIガイドラインでも、このCa×リン積高値が予後影響因子という点から重要視されている²⁾。

II. 採血時期による血清リン濃度の変動

ところが注意を要する点は、海外特に米国等では血清リン濃度測定は週中日〔(水)(木)〕に行われることが少なからず存在する。一方、本邦では週始め〔(月)(火)〕に測定されるのが大半である。この差異を検討し埋めておかなければ、議論のたたき台とならない。長期維持血液透析患者（ほぼ無尿患者）150名の同一患者にて、週中日と週始めの血清リンと尿素窒素を測定し比較したものが図1である。血清リン濃度は週始め値が週中日値より高値であり、その差は平均0.3 mg/dLで5.1%であった。尿素窒素におけるその差は11.0 mg/dLで15.0%であった。採血日による変動は尿素窒素>リン濃度であり、変動幅は透析効率算出の基本データとなっている尿素窒素の方が約3倍大きかつ

図1 週始めのHDと週中日のHD日の検査値の変動：リンと尿素窒素

た。このことはKinetics ModelとしてUreaモデルのリンモデルへの単純な外挿には無理があることを示している。

III. 実際の維持透析によるリンの除去量

では実際の維持透析ではどれ位のリンが実際に除去されているかを検討した結果が図2である。QB：平均235 mL/min, QD：600 mL/min, HD時間：4.25～4.50 hの条件下で、21名 (F/M=5/16) の維持透析患者（平均年齢60.7±10.4歳、透析年数6.1±4.9年）において、HD施行中の除水量を含めた透析排液を継続採取しリン除去量を測定した。この結果、週3回のHDでは2,388～3,006 mg/HDのリンが除去されていた。もう一つの維持透析法であるCAPD療法では、東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科にて加療中のCAPD患者80名 (F/M=32/48, 平均年齢54.3±7.4歳、透析年数2.9±1.8年)にて、Weekly Ccr：69.4±2.4 mL/min, 血清リン濃度：5.3±0.14 mg/dL, 尿

図2 慢性維持透析患者における透析療法によるリン除去

量/day: 874 ± 73 mL/day の条件下においては、Total リン除去量 $2,300 \pm 113$ mg/週であった。血液透析患者と異なり CAPD 患者では、リン除去量の確保には残腎機能が重要であることが明らかになった。また透析療法そのものによるリン除去量は、残腎機能を考慮しても HD > CAPD である。

IV. リン吸着剤と必要性

無操作による腸管からのリン吸収率が 60% と仮定すると、上記のリン除去量の平均から計算された一日に許容されるリンは HD 患者では 580~720 mg/日が CAPD 患者では 560 mg/日がリン摂取量の限界となる。ところが現実の透析患者でのこうしたリン制限食の継続は困難である。このため、腸管リン吸収を抑制するリン吸着剤を始めとするリン低下薬の使用が現実的対応となる。仮にリン吸着剤が奏功し吸収率 40% となれば、HD 患者は $875 \sim 1,075$ mg/日・CAPD 患者は 840 mg/日リン摂取が可能となり、現実的な値に近づいてくる。リン吸着剤として保険診療から炭酸 Ca 製剤と、アルミニウムと Ca フリーの塩酸セベラマーが使用可能である。炭酸 Ca 剤は Ca バランスを正にすることで高 Ca 血症や低 PTH 症例や低代謝回転骨病変を惹起することもあり得るが、PTH 抑制効果を期待する時にはこちらが勧められる。

塩酸セベラマーは炭酸 Ca 製剤の中止を可能とし、透析患者に Ca 負荷軽減を実現するが PTH 上昇をき

たす可能性もあり慎重な観察が必要である。2004 年の日本透析医学会にて発表された、炭酸 Ca からの切り替えが演者も参画した両者の前向き検討によれば以下の点が明らかになった。

1) 血清リン値の変動からみれば、炭酸 Ca と塩酸セベラマーの両者の併用療法は相加効果がみられる(小岩文彦, 小野田教高ら ROD-21 研究会編: JSDT 2004 O-1427)。

2) 塩酸セベラマーと炭酸 Ca の併用療法は、高 Ca 血症を有する高リン血症治療に有効であり、塩酸セベラマーのリン低下能は炭酸 Ca の 2/3 である(岩崎洋一, 高見博弥ら: JSDT 2004 O-1406)。

3) リン吸着剤としてコレステミドと塩酸セベラマーは、実際の臨床効果には大きな差異は認めない。ただし腹部膨満や便秘の増悪等の消化器症状はコレステミドが若干軽度な印象がある³⁾。この消化器症状は女性 > 男性で発現頻度が多い。

以上より、血清リン低下効果は同量投与では塩酸セベラマー < 炭酸 Ca 製剤と思われる。コンプライアンスの点では明らかに塩酸セベラマー < 炭酸 Ca 製剤であった。この結果は米国の結果と若干異なっている。この他、英国 Shire 社が日本バイエル社に開発・販売権をライセンスした新規リン吸着剤の炭酸 Lanthanum などがあり今後の進展が期待できる⁴⁾。

文献

- 1) Emmett M: A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int* 66(Suppl 90): S 25-32, 2004
- 2) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42(Suppl 3): S 62-S 84, 2003
- 3) Date T, Shigematsu T, Kawashita Y, Satake N, Morita K: Colestimide can be used as a phosphate binder to treat uraemia in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 3): III 90-III 93, 2003
- 4) Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, De Broe ME: Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3: 403-409, 2004