リンの有害な作用とその除去上の問題点

秋 澤 忠 男・越 川 昭 三

昭和大学藤が丘病院 内科 ㊞ 227 横浜市緑区藤が丘 1-30

Uremic Toxities and Dialytic removal of Phosphate

Tadao Akizawa and Shozo Koshikawa

Department of nephrology, Internal Medicine, Fujigaoka Hospital, Showa University,
1-30 Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama 227

Phosphate (P) retention, resulted from renal insufficiency directly or indirectly provides pathogenetic roles to the human body. P related signs and symptoms include osteodystrophy, metastatic calcification, central or peripheral neuropathy, anemia, cardiomyopathy, lipid and carbohydrate mal-metabolisms, immunodysfunctions and so on. From these pathological effects of P, P is regarded as one of the major uremic toxins. In spite of the small molecular weight of P, P always shows lower dialysis efficiency than urea. This result can be partially explained by the interaction between negatively charged P and dialysis membrane. Although computer simulation model represented the increase in dialysis efficiency of P across the positively charged membranes, these membranes have not been clinically available. Dialysis membrane with larger membrane pore size and increased porosity significantly stimulated the P removal, however dialysis efficiency of P remained still lower than urea. From these results, it is strongly expected that membrane technology will succeed in the development of new dialysis membrane with more effective P removal.

Key words : Phosphate, Uremic toxin, Charged membrane, Dialysis efficiency, High-performance membrane

はじめに

生体にとって、リン(P)は細胞膜や骨格の主要な構成成分であるばかりでなく、エネルギー伝達物質として必須のイオンである。Pは腸管から吸収されるが、Pの唯一の排泄器官は腎臓で、末期腎不全に陥るとP貯留に伴う諸症状が出現、Pは尿毒症性貯留物質(uremic toxins)の一つに数えられている。

本稿では、こうしたPの生体内分布と出納、蓄積に伴う病態と除去に伴う問題点を、臨床的観点から概説する。

1. Pの生体内分布

健康な成人の生体には約800gのPが含まれ、骨格系に85%が、残りの大部分は筋肉に存在する。Pは主として細胞内にリン脂質・核酸などの有機リンとして存在し、一部は無機リンとしてATPや諸酵素合成に用いられる。血清中で通常測定されるのは無機リンで、 H_2PO_4^- と HPO_4^{2-} の2つの形で存在、血清pHとHenderson-Hasselbalchの式

a: trade off 仮説

b: ビタミン D 主犯説

図 1. 二次性副甲状腺機能亢進症の発症機序
P の蓄積が直接 (上段) あるいは活性型ビタミン D の低下 (下段) を介して血清 Ca を抑制, PTH が上昇する。

$$\text{pH} = \text{pk} + \log \frac{\text{HPO}_4^{2-}}{\text{H}_2\text{PO}_4^-}, \text{pk} = 6.8,$$

$$\text{pH}: 7.35 \sim 7.45 \text{ から, } \text{H}_2\text{PO}_4^- : \text{HPO}_4^{2-} = 1 : 4$$

の比率となる。

2. P の出納と腎機能の影響

食物の P の含有量はタンパク量に強く依存し、通常のタンパク摂取下では一日約 1 g の P が摂取されるが、リン酸塩を添加した加工食品 (ハム、スナック菓子など) では、P 摂取量は飛躍的に増加する。食物中の P は主として小腸で吸収され、腸管からの分泌と相殺して吸収量は摂取量の 70% 程度である。腎機能が正常であれば吸収量に見合う P は尿中に排泄され、P 出納の平衡は保たれる。腎機能が低下すると P 排泄は減少、P の恒常性を保つために腎臓の種々の代償機構が作用して P 排泄は一時的に増加する。代表的な代償機構が副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) の増加で、PTH は腎臓の尿細管での P 再吸収を抑制、結果的に P 排泄は増加する。

こうした代償機構も腎病変が進行、腎機能がさらに悪化すると適応しきれず、末期腎不全に至ると P 蓄積 (高 P 血症) と PTH の著増が存在することになる (図 1)。このような腎不全に起因する PTH の上昇を 2 次性副甲

表 1. 有害物質としての P の作用

1. 直接的作用	
異所性石灰化	腎性骨異常養症
PTH 分泌促進	
1.25(OH) ₂ -VitD 3 産生抑制	
2. 間接的作用 (PTH を介する)	
中枢、末梢神経障害	腱断裂
貧血	性機能異常
心筋障害	筋肉障害
高脂血症	成長遅延
糖代謝異常	心伝導障害
掻痒症	肺拡散障害
皮膚虚血性潰瘍	動脈硬化
関節障害	免疫不全

状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism : 2° HPT) と呼ぶ。

3. Uremic toxin としての P

腎機能低下に伴い体内に貯留し、尿毒症症状の起因物質となる uremic toxins には、水や K を始め、小分子から大分子量物質に至るまで 100 を超える物質が想定されている。蓄積した P に疑われる有毒な作用としては (表 1)、直接的作用として PTH の産生・分泌促進の他、異所性石灰化やビタミン D の活性化抑制がある。異所性石灰化は骨以外の組織に Ca, P の異常沈着をきたす病態で、特に血管壁の石灰化は動脈硬化の重要な促進因子となる。ビタミン D は体内の Ca・骨代謝を規定する重要なホルモンで、腎臓で活性化されて生理的作用を発揮する。活性化の抑制は骨障害をもたらすだけでなく、ビタミン D が PTH の分泌を抑制することから 2° HPT の病因としても作用する。間接的作用は PTH を介する病態が主因で、PTH は表 1 に示すように広範な生体に有害な作用を持つ。

末期腎不全で透析療法に移行しても、P の恒常性が維持されない限り上述した病態は持続することから、数十年の単位で透析療法によって管理せざるを得ない透析患者の長期的な合併症に、P 貯留が重要な役割を演じることが理解できる。

図2. 通常の透析器の溶質クリアランス¹⁾

4. 透析患者のP出納

生体に有毒な作用を持つPの蓄積を防止するには、1) P制限食、2) P吸着剤を投与して糞便中へのP排泄を増加させる、3) 尿中へのP排泄増加、4) 透析によるP除去の増加の4つの対策が考えられる。長期透析患者の場合、腎機能は廃絶して尿量はほぼゼロであり、利尿剤を投与しても尿中へのP排泄を期待することはできない。P制限は食事のタンパク制限につながり、筋肉萎縮や筋力低下を高率に合併する透析患者ではprotein mal-nutritionの増悪が懸念される。また、食事のPとCaは相関することから、P制限がCaの摂取不足をもたらす可能性もある。

P吸着剤としてはアルミニウム(Al)製剤が長期間使用されてきたが、Alが腸管から吸収され、脳症や骨軟化症、貧血などの原因となる事実が明らかとなり、炭酸Caや酢酸CaなどのCa製剤に変更されるようになった。しかしCa製剤のP吸着作用はAlより弱く、吸着作用のpH依存性も高いことからPのコントロールには大量を要し、大量投与は服薬の難しさとともにCaの過剰負荷から高Ca血症をもたらし、2°HPTや骨障害を防止する活性型ビタミンD製剤の減量を余儀なくされるという新たな問題点が出現する。したがって、現状では透析によるP除去量の増加が対処し得る唯一の方法として注目されるに至っている。

図3. 無機リンの総括物質移動係数と無機リン濃度の関係³⁾

5. 血液透析におけるP除去の特徴

5.1. 膜荷電の影響

血液透析の溶質除去能の指標には、臨床的にはクリアランスが多用される。透析膜の溶質クリアランスの第一の規定因子は溶質の分子量である。無機Pは荷電量にかかわらず血清中では尿素やクレアチンと同様の小分子物質で、これらと同等のクリアランスが期待される。しかし、実際に測定されたPのクリアランスは透析器膜面積にかかわらず低値で¹⁾ (図2)、分子量以外の要因が関与すると考えられる。

5.1.1. 理論的解析

こうした因子として考えられているのが膜荷電である。透析膜は一般に陰性に荷電しており、Pイオンの陰性荷電と電気的な反発が生じることにより、Pのクリアランスが尿素などの非荷電性物質に比して低下する機序が報告された。この現象を詳細に検討した早稲田大学の酒井らは²⁻⁶⁾、各透析膜の膜電位や膜表面電位(ゼータ電位)と無機リンの溶質透過性を検討し、これらの電位がPの透過性に影響を及ぼしていることを明らかにした。各種のゼータ電位を持つよう改質された再生セルロース膜およびpolymethylmethacrylate (PMMA)膜中空糸のゼータ電位とPの総括物質移動係数の関係をみると、移動係数はP濃度に依存し、PMMA膜では再生セルロース膜より移動係数は低く(図3)、さらに再生セルロース膜ではゼータ電位と移動係数の間に関連は

図4. 無機リンの溶質透過係数とゼータ電位の関係³⁾

図5. 酢酸透析液における膜荷電とイオン透過係数比 (PCR)⁸⁾

みられないのに対し、PMMA 膜ではゼータ電位が負に傾くに従いPの透過性が減少することが示された(図4)³⁾。

これらの一連の実験で、ゼータ電位と膜内電位は膜の

表2. 透析膜の膜荷電とイオン透過性の解析に用いられた患者血清と透析液電解質組成

電解質	血 清	酢酸透析液	重炭酸透析液
Na	140	130	135
K	5	2	2
Ca	2.5	3	3
Mg	2	1	1
Cl	105	101	105
HCO ₃	20	0	30
HPO ₄	10	0	0
CH ₃ COO	0	35	8
mEq/l			

種類により必ずしも一致しないこと、血液側あるいは透析液側溶液の濃度が高まりイオン強度が増加すると膜内に陽イオンが進入して膜は電気的に見かけ上中性となり、Pの総括移動係数が大きく上昇すること、この現象は陽イオンの移動度に依存すること、血清系では水系に比して移動係数は大きく、血清タンパクの膜内荷電に与える影響が疑われること、さらに膜の荷電状態以外の膜構造なども透過性を規定する因子となることなどの成果が明らかとなった²⁻⁶⁾。

一方、東京工大の谷岡らは、multi-ion system におけるイオン透過現象の理論式から、膜荷電を変化させた際の各種イオンの出納を実際の治療に即したモデルで解析する方法を考案した⁷⁻⁹⁾。本モデルにしたがえば、表2の条件で治療される患者の透析膜荷電と電解質出納は、膜電位ゼロの電気的中性膜におけるKCl溶液のイオン透過係数を1とした際のイオン透過係数比(PCR)を用いると、図5、図6のように表わすことができる。まず酢酸透析液を用いた場合、膜荷電が陰性に傾くに従いK、Mgの透析液側への移動は増加し、Caの体内への流入も増加する。

一方、陰イオンでは、膜荷電が陽性になるにしたがい、リンや重炭酸の除去量は増し、酢酸の体内への移動量は増加する(図5)。つぎに重炭酸透析液を用いた場合には、陽イオンは酢酸透析と同様の動きを示すのに対し、リンは陽性膜荷電になるほど除去されやすく、酢酸と重炭酸は体内に流入しやすくなる(図6)^{8,9)}。酢酸、重炭酸のいずれの透析液を用いても、リンに関する限り、膜荷電が陽性になる程効率的な除去が期待できることが概念的には理解することができる。

図6. 重炭酸透析液における膜荷電とイオン透過係数比 (PCR)⁸⁾

5.1.2. 臨床的検討

こうした理論的裏付けから、負荷電の強い膜電位やゼータ電位を持つ膜素材の透析器では、尿素などに比し、Pの除去性能は相対的に低下する可能性が考えられる。*in vitro*の尿素クリアランスに差のない3種の中空糸膜透析器を、10名の患者に同一透析条件下でクロスオーバーで使用して小分子物質クリアランスを比較したわれわれの成績では、陰性膜荷電の強いPMMA膜で、再生セルロース膜の遊離OH基を3級アミンで置換して相対的に陽荷電化したヘモファン膜や、陰性膜荷電がPMMAより弱いcellulose acetate膜に比し、Pクリアランスは有意の低下を示した¹⁰⁾(図7)。他の小分子物質のクリアランスに差はみられなかったことから、Pクリアランスの差異は膜電位の相違に起因すると推定される。こうした差異は透析前後のPの除去率にも認められ、膜荷電の差異が実際の治療時にも影響を及ぼしていると考えられる。

図7. 透析器膜素材と小分子物質のクリアランス¹⁰⁾

5.2. Pの体内動態

透析により溶質が血中から除去されると、細胞間質や細胞内から蓄積した溶質が血中に移動するが、透析療法を継続している限り血中濃度が増加することはない。図8に透析中の尿素窒素とPの経時変化を示す¹¹⁾。細胞内外の移動速度のきわめて速い尿素窒素でさえ、透析中は血中濃度が持続的に低下するのに対し、Pは透析後半に血中濃度がプラトーとなるか、上昇するリバウンド現象を示す。この現象はきわめて不可解で、Pが透析により血中から持続的に除去されていること、透析によるアシドーシスの改善から、アシドーシスに伴い細胞内から細胞外へ遊離していたPイオンは細胞内に追いつまれることなどから、リバウンド現象の機序を説明することは困難である。この問題を長年研究してきた杉崎によると¹²⁻¹⁵⁾、リバウンド現象に対する溶血、タンパクと結合したPの溶出、透析中の食事摂取、血液膜間相互作用による血球からの移動の関与は全て否定され、筋肉や骨を含めた細胞系が構成するP-reservoirからの急激な溶出が想定されるという。

透析療法の効率の観点からリバウンド現象をみると、透析によりできるだけ多くを除去する必要があるが、その陰性荷電から通常の透析膜では他の小分子物質ほど効率良く除去できないPが、リバウンドで血中に増加するのであれば、この現象を利用してより大量のPを除去できる可能性が期待できる。

6. リン除去能向上への試み

透析膜の負荷電がPの膜透過性を阻害する重要な要因であり、理論的には陽性荷電膜でP除去能の向上が示唆

されることから、陽性荷電膜の開発が期待されたが、現在の所実用化された透析膜は皆無である。他の溶質の透過性、血小板活性化などの生体反応などの解決すべき問題点が多いが、膜開発の 1 つの方向として取り組まれるべき課題といえる。

膜荷電の影響を最大限に抑える方法として、現在行われているのが膜孔の拡大である。膜孔の拡大から P 透過に際しての電気的反発は抑制され、尿素と P のクリアランスの比で測定した P の相対的な膜透過性能は、いずれの膜面積でも膜孔の拡大で有意に増加した (図 9)¹⁰⁾。

こうした効果を臨床的に確認するため、再生セルロース、PMMA, ethylenevinylalcohol (EVA) の 3 種の膜素材からなる従来の透析器と、膜面積が等しく、膜孔を拡大した high performance 膜透析器を同一患者にクロスオーバーで使用して透析液中の P 排泄量を比較すると、いずれの膜素材でも high performance 膜透析器

で、P 排泄量は有意の増加を示した (図 10)^{11, 16)}。このように、膜孔の拡大は P 除去能を向上させる一つの対策として成功はしたが、図 9 から明らかなように、リンと尿素のクリアランス比は high performance 膜でも 1.0 に達しておらず、P 除去性能にはもう一段の改善の余地が残されている。

P 除去を向上させる対策としては、これらの他に透析液をカチオン化し、陽性荷電膜を使用したのと同様の効果をもたらそうとする方法が考案された^{8, 9)}。本法には、理論上は P 除去増加効果が期待できるが、透析液が非生理的組成となるのを避けられず、臨床の実用化は困難である。一方、アシドーシスでは細胞内の P が血清中に溶出、アルカローシスでは逆の現象が生じることから、透析中の酸塩基平衡の改善速度をできるだけ緩徐にし、P の効率的除去を図る方法も試みられたが¹⁷⁾、明らかな効果を発揮するには至らなかった。

おわりに

腎不全患者にとって P は蓄積を避けなければならない toxin であり、蓄積防止には透析療法による効率の高い除去が不可欠である。現行の透析技術には、P 除去に関してなお改善の期待できる余地があり、特に透析膜の改良と発展はその根幹を成すと言える。臨床医として、関係の方々のこうした問題に対するご理解とご支援を心からお願いして、本総説のむすびとしたい。

文 献

- 秋澤忠男他. 血液浄化法とリン除去. HD, HF, HDF—臨床面から. 臨床透析 7 : 1467, 1991
- 内藤 明, 酒井清孝他. 体内イオンの膜透過に及ぼす膜荷電の影響. 人工臓器 16 : 703, 1987
- 内藤 明, 酒井清孝他. 血液透析膜のイオン透過性と膜表面電位. 人工臓器 17 : 65, 1988
- Okada M, Sakai K, et al : Effects of zeta potential on the permeability of dialysis membrane to inorganic phosphate. Trans Am Soc Artif Intern Organs 35 : 320, 1989
- 岡田 勝, 酒井清孝他. 透析膜における無機リンイオンの膜透過性. 人工臓器 19 : 805, 1990
- 荻原一仁, 酒井清孝他. 無機リンの透析膜透過性に与えるイオン強度の影響. 人工臓器 20 : 65, 1991
- Higa M, Tanioka A, et al. Stimulation of the transport of ions against their concentration gradient across charged membranes. J Membr Sci 37 : 251, 1988
- Higa M, Tanioka A, et al. A study of ion permeability across a charged membrane in multicomponent ion systems as a function of membrane charge density. J Membr Sci 49 : 145, 1990
- 永井哲士, 谷岡明彦他. Charged membrane における荷電物質透過性の基礎的検討. 人工臓器 19 : 800, 1990
- 秋澤忠男他. リン除去を促進する血液浄化法. 一膜孔と荷電の影響. 透析会誌 22 : 1299, 1989
- 雨宮 均他. 各種透析器のリン除去能について. 腎と透析 27 : 949, 1989
- Sugisaki H, et al. Phosphate in dialysis patients. Trans Am Soc Artif Intern Organs 29 : 38, 1983
- 杉崎弘章, 他. 透析患者におけるリンの出納と P 負荷透析. 腎と透析 19 : 161, 1985
- 斧原三恵子, 杉崎弘章他. 血液透析によるリン除去についての検討. 人工臓器 14 : 1842, 1985
- 杉崎弘章, 血液浄化法とリン除去, HD, HF, HDF—膜の面から. 臨床透析 7 : 1459, 1991
- 雨宮 均, 他. High performance membrane 透析器のリン除去能について. 腎と透析 25 (別冊) : 151, 1988
- 織田みどり他. 血液透析による効果的なリン除去法の検討. 人工臓器 19 : 687, 1990

(受付 1991 年 12 月 2 日)