

## 座談会

保存期腎不全における  
高リン血症に対するアプローチ

## 【司会】

藤田 敏郎 氏  
東京大学大学院医学系研究科  
腎臓・内分泌内科学教授

## 【出席者】

内田 俊也 氏  
帝京大学医学部内科学教授

成田 一衛 氏  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
内部環境医学教授

(発言順)

近年、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder : CKD-MBD) の概念が提唱され、特に血清リン (P) 濃度と生命予後の関係が注目されている。そこで本日は、生体内における P 代謝のメカニズムや高 P 血症に対するアプローチ、および高 P 血症と死亡リスクあるいは心血管イベントに及ぼす影響を踏まえて、腎不全早期からの高 P 血症に対する管理の重要性および今後の課題について討議した。

## PRESENTATION

I 高 P 血症患者に対する鑑別診断と  
P 代謝メカニズム

## 1. P の概要とその役割

内田 リン (P) は骨形成や細胞のエネルギー代謝に不可欠な元素であり、体重の約 1% を占めています。その約 85% が骨の主要成分であるヒドロキシアパタイトに、約 14% が細胞内に、そして 0.1% が細胞外液に含まれることから、血清 P 値 (濃度) というものは必ずしも体内総 P 値を反映しているわけではありません。P は体内でリン酸塩として存在し、分子量 32 である P の 1mg/dL はリン酸塩 0.32mmol に該当します。また、血清濃度の正常値は通常 3.0 ~ 4.5mg/dL (施設により 2.5 ~ 4.5mg/dL あるいは 3.0 ~ 5.0mg/dL) とされています。

P の役割としては、まず細胞内の主たる陰イオン (約 100mmol) を構成します。ただし、無機リンとして

は 1mmol にすぎず、多くは蛋白、脂質、糖などと結合した有機リンの形で存在しています。次に、赤血球の 2, 3-DPG という形で存在してヘモグロビンの酸素運搬にかかわり、また、レシチン、スフィンゴミエリンなどのリン脂質を形成して、細胞膜、細胞内小器官膜の構成にも関与しています。P はまた核酸の骨格でもあります。さらに、高エネルギーリン酸塩 ATP として細胞内エネルギー代謝に関係し、サイクリック AMP やサイクリック GMP およびイノシトールリン酸代謝回転など細胞内のシグナル伝達にもかかわります。この際、NAD、NADP は多くの酵素反応の重要な補酵素となります。また、細胞内無機リン濃度の上昇は、解糖系のヘキソカイネースやホスホフルクトカイネースやリン酸依存性グルタミネース活性を高め、逆に細胞内無機リン濃度の低下は、ビタミン D-1  $\alpha$  水酸化酵素、AMP デアミネース活性を刺激します。さらには、尿中への酸分泌において硫酸などとともに滴

定酸として働くことも知られています。

## 2. 高P血症のアプローチおよび修正 Trade-off 仮説

内田 高P血症の原因としては、腎不全、急性組織破壊、横紋筋融解症、副甲状腺ホルモン(PTH)の欠乏つまり副甲状腺機能低下症、ビタミンD中毒などがあり、腫瘍性カルチノーシスなども可能性として考えられますが、P濃度上昇が高度の場合は慢性腎臓病(CKD)が多くの割合を占めます。

高P血症のアプローチは、まず血漿P濃度を5.0 mg/dL以上とし、腎機能が低下している場合は腎不全によるPの上昇、糸球体濾過量(GFR)が30mL/分以上保たれている場合はその原因を追究することになります。腎尿細管でのP再吸収が増加していれば、PTHの欠乏、成長ホルモンの過剰、甲状腺機能亢進症などが考えられ、経口摂取あるいは細胞崩壊によるP負荷で内因性のものとしては組織崩壊、横紋筋融解などが考えられます(図1)。

腎不全時の電解質については、尿素やクレアチニンは指数関数的に上昇しますが、その他はしばらく正常を維持します。GFRが50%を下回るにつれて尿酸、P、プロトンなどは上昇しますが、反面カルシウム(Ca)は下降します。ナトリウム(Na)やカリウム(K)はギリギリまで正常が保たれますので、GFRがさほど低下していないのに高K血症が認められる場合は、糖尿病性腎症による低レニン血症や高アルドステロン症などが疑われます(図2)。

腎機能低下に伴うP値、Ca値、PTH値の変動については、従来から“Trade-off 仮説”として説明されて

いました。つまり、腎機能低下により当然GFR値が低下しますが、同時にP値の上昇およびCa値の低下が一時的にみられ、それに伴って早期からPTH値が段階的に上昇します。このとき、P値上昇とCa値低下については一時的な変動がみられるものの、代償機構が働いてGFRがかなり低下するまでは、ほぼ正常値を維持するというものです。ところが実際に調べてみると、早期からP値の上昇およびCa値の低下が認められることはなく、早期からのPTH値の上昇については、PおよびCaとの関連よりむしろ活性型ビタミンDの障害が腎臓で起こることでGFRと平行に進むことがわかり、“修正 Trade-off 仮説”が提唱されるようになりました(図3)。

## 3. 生体内におけるP代謝のメカニズム

内田 最近、Pの汲み出し機構としてFGF23が発見され、P代謝のメカニズムがより一層明らかになってきました。つまり、血清P濃度が上昇すると骨細胞からFGF23が産生され、これが腎臓に作用して尿中へのP排泄を促進させます。一方では、カルシトリオール産生抑制により低Ca血症が惹起され、これに反応してPTHが増加しますが、増加したPTHは結果的にCaの再吸収およびカルシトリオールの合成を促進し、血清P値を低下させることとなります(図4)。FGF23については、遠位尿細管に存在する老化抑制遺伝子klothoとのかかわりなど未知の部分も多く、今後の研究に期待したいと思います。

生体内における腎臓からのP排泄には限度があることから、CKDにおいては経口摂取したPを体内に移行さ

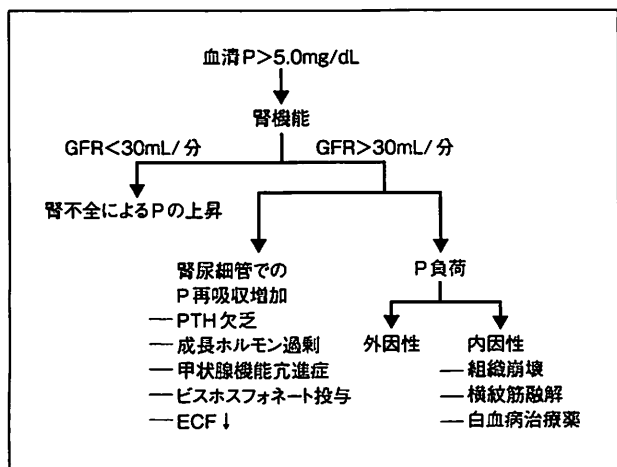


図1 高P血症のアプローチ

(内田俊也先生提供)

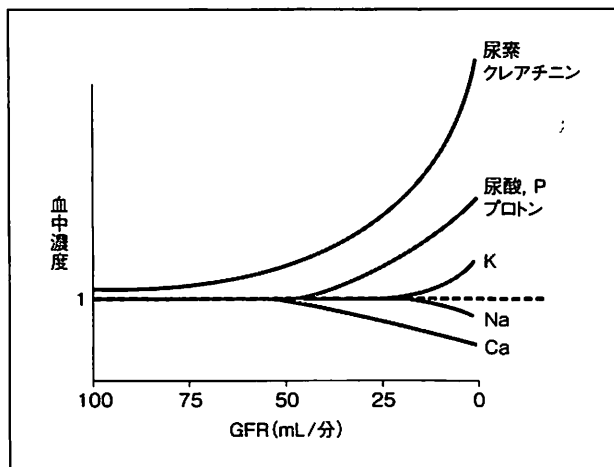


図2 腎不全時の適応の種類

(内田俊也先生提供)



内田 俊也氏

せないことを目的としたP吸着薬が使用されています。その理想的な条件としては、腸管内でのP吸着効果が高いこと、その効果が少量の錠剤で得られること、周辺のpHの状況にかかわらず速やかに吸着できること、体内に吸収されないように水に溶けにくいこと、もちろん飲みやすさや毒性がないこと、さらには安価なことなども提唱されており、現在、炭酸Ca、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタンなどが臨床に供されています。

## II 高P血症のコントロール

### 1. 高P血症と死亡リスク

成田 近年、CKDに伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)という概念が提唱されるようになりました。これは、従来個別に論じられていたPTHの検査上の異常、腎性骨栄養症といわれる骨代謝異常、および血管の石灰化を包括的に捉え、これらの対策を早期から講じることで生命予後を改善しようとするものです。

最近のデータによれば、慢性の透析患者における血清P濃度と生命予後、あるいはCa×Pと生命予後の間には強い相関が認められ、またCa、P、PTHの各濃度と全死亡あるいは心血管疾患との関連をみたところ、血清P濃度と死亡リスクが最も相関していました。さらに、慢性透析患者において重症な痒みがあると生命予後が悪くなることがわかっていますが、各パラメーターと痒みの関連をみたところ、重症の痒みを訴える患者はCa濃度に比べてPTH濃度が有意に高く、PTH濃度よりもさらにP濃度が有意に高いことが明らかになりました(表1)。また、血清P値をK/DOQIの管理目標値(3.5~5.5 mg/dL)未満にコントロールすると死亡リスクが減少することが報告されており、JSDTガイドラインでもP、(補正)Ca、



成田 一衛氏

intact PTH (iPTH)の順でコントロールすることが推奨されています。

次にKDIGOの報告によれば、Ca値8.4mg/dL以下の患者やP値4.6mg/dL以上の患者はGFR値が

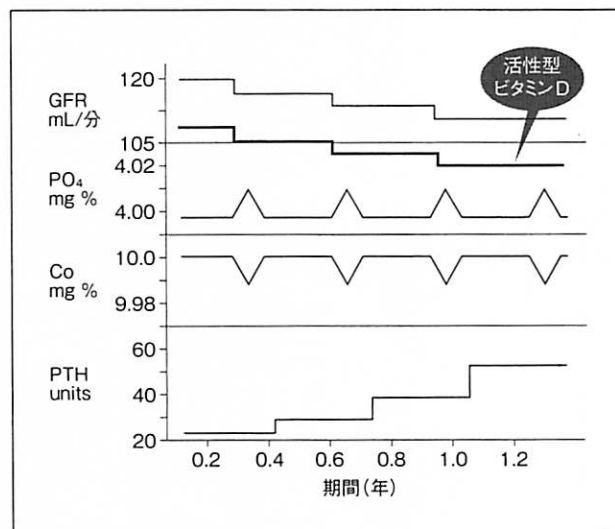


図3 Trade-off 仮説

(内田俊也先生提供)

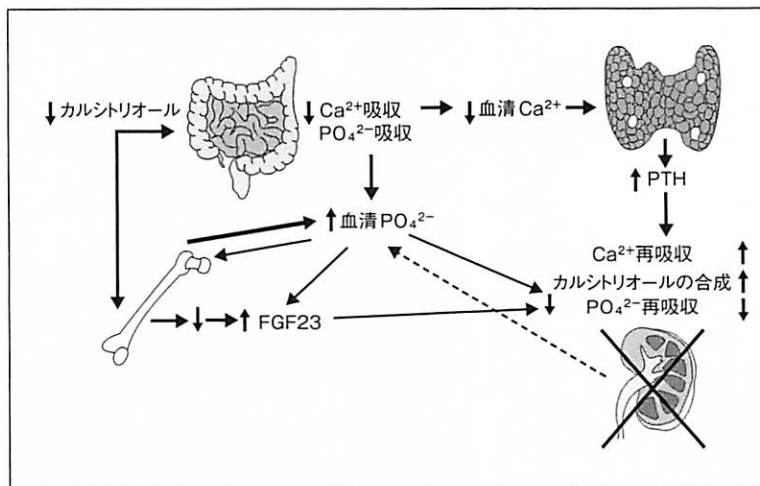


図4 CKDにおけるPバランスの調節

(Hruska KA, et al. Kidney Int 74 : 148-157, 2008)

30mL/分未満になるまでは代償機構が働いて目立った増加はありませんが、iPTH値が65pg/mL以上の患者についてはGFRが低下しはじめる当初から増加していること、さらに1,25ビタミンDについてはGFR値が80mL/分未満の時点からほぼ直線的に低下することが指摘されています(図5)。

CKDはFGF23やPTHによるP排泄不全状態ともいえますが、問題はCKD患者における血清P値がどの時期から上昇するかのデータがないことです。健常人を対象に昼食時に異なる量のPを摂取し、血中のP、Ca、FGF23の各濃度を経時的にみたところ、健常人でさえ食後のP濃度上昇は6時間ほど続いており、一方でFGF23濃度は6時間を過ぎた頃にやっと上昇してくることから、FGF23によるP排泄はすぐには促進しないことが報告されています(図6)。CKD患者では倫理上このような治験を実施することが困難で、保存期腎不全においてFGF23の反応が亢進しているのか抑制されているのかは不明です。

## 2. 高P血症が心血管イベントに及ぼす影響

成田 今までの疫学調査によれば、CKDのない一般集団において冠動脈石灰化指数とCa、P、Ca×Pとの関連をみたところ、P濃度が最も冠動脈石灰化に影響しており、またGFR 60mL/分以上の集団だけを見ても同様であることが報告されています(図7)。高P血症がなぜ心血管イベントなどを増やすかの機序については明確ではありませんが、少なくとも食後の高P血症が腎機能低下および血管石灰化を促進させるリスク因子であり、Pの是正が生命予後を改善させると考えられます。たとえCKD早期(腎機能正常)であっても食後P値は上昇しており、これが心血管疾患のリスクに関連することは否定できません。ただ、PのコントロールによりCKDの進行が抑制され、心血管疾患が抑制される可能性が示唆されてはいますが、実際には確立されたエビデンスはなく今後の課題となっています。

表1 血液透析患者の掻痒の程度により分けた3群間の臨床データの比較

	総患者数 n=1,773	掻痒の程度			3群間の比較		高度群とその他(2群間)の比較	
		軽度 n=826	中度 n=494	高度 n=453	p値	χ <sup>2</sup>	p値	χ <sup>2</sup>
性別(男性%)	58.9	52.8	62.3	66.4	<0.0001	25.849	0.0001	14.489
年齢(歳)	60.2 ± 12.8	60.5 ± 13.3	60.1 ± 12.5	59.8 ± 12.3	0.4411		0.2345	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.18 ± 2.79	20.94 ± 2.63	21.32 ± 2.77	21.51 ± 3.09	0.0916		0.0654	
透析期間(月)	123.6 ± 90.1	118.8 ± 88.7	122.7 ± 92.1	133.0 ± 90.0	0.0048		0.0014	
糖尿病(%)	18.9	19.7	19.2	16.8	0.4052	1.807	0.1312	2.278
副甲状腺切除	72	32	23	17	0.7344	0.633	0.7020	0.146
血清クレアチニン(mg/dL)	11.0 ± 2.6	10.7 ± 2.7	11.2 ± 2.4	11.4 ± 2.7	0.0001		0.0010	
BUN(mg/dL)	70.7 ± 16.1	69.3 ± 16.2	71.6 ± 15.7	72.3 ± 16.3	0.0008		0.0060	
ヘマトクリット(%)	30.3 ± 4.4	30.2 ± 4.3	30.5 ± 4.4	30.3 ± 4.6	0.7378		0.9039	
総蛋白(g/dL)	6.4 ± 0.6	6.4 ± 0.7	6.4 ± 0.6	6.4 ± 0.6	0.5627		0.5486	
アルブミン(g/dL)	4.01 ± 0.52	4.01 ± 0.57	3.99 ± 0.47	4.01 ± 0.49	0.3302		0.6948	
β <sub>2</sub> -ミクログロブリン(mg/dL)	29.3 ± 8.7	28.6 ± 8.7	29.0 ± 7.8	30.7 ± 9.3	0.0018		0.0006	
K <sub>t</sub> /V <sup>a</sup>	1.21 ± 0.26	1.23 ± 0.28	1.20 ± 0.27	1.19 ± 0.22	0.0957		0.1180	
CRP*(mg/dL)	0.65 ± 1.4	0.65 ± 1.34	0.57 ± 1.12	0.75 ± 1.75	0.0517		0.0180	
iPTH(pg/mL)	209.4 ± 228.3	192.2 ± 215.7	203.6 ± 226.9	246.5 ± 247.8	<0.0001		<0.0001	
Ca(mg/dL)	8.73 ± 1.35	8.55 ± 1.43	8.86 ± 1.24	8.94 ± 1.28	0.0001		0.0005	
P(mg/dL)	5.62 ± 1.47	5.41 ± 1.40	5.71 ± 1.44	5.91 ± 1.58	0.0001		<0.0001	
EPO利用者(%)	74.1	79.3	69.4	68.2	0.0378	6.552	0.1346	2.238
EPO投与量(U/週)	4,278 3,151	4,506 3,018	3,954 3,147	4,153 3,423	0.2973		0.7133	
血圧(mmHg)								
収縮期血圧	151.0 ± 25.4	150.7 ± 26.0	151.3 ± 24.3	151.4 ± 25.5	0.7235		0.5147	
拡張期血圧	83.1 ± 40.1	83.1 ± 40.4	81.5 ± 23.0	84.7 ± 52.3	0.8598		0.6391	

mean ± s.d.

VAS: visual analogue scale, BUN: blood urea nitrogen, PTH: parathyroid hormone, BMI: body mass index, CRP: C-reactive protein,

EPO: erythropoietin

\*K<sub>t</sub>/VとCRPの患者数はそれぞれ547名、331名

(Narita I, et al. Kidney int 69: 1626-1632, 2006)

### 3. CKDの管理目標とCKD-MBDの治療

成田 現在、「CKD診療ガイドライン」(日本腎臓学会)によりCKDの管理目標が、P値、(補正)Ca値、iPTH値を優先順位として、CKDのステージごとに決められています。たとえばステージ3の場合は、P値2.7~4.6mg/dL、補正Ca値8.4~10.0mg/dL(基準値)、iPTH値35~70pg/mLであり、ステージ4の場合はP値および補正Ca値(基準値)はステージ3と同じで、iPTH値だけが70~110pg/mLとなっていま

す。さらにステージ5の場合はP値3.5~5.5mg/dL、補正Ca値8.4~9.5mg/dL、iPTH値150~300pg/mLであり、ステージ5DではP値3.5~6.0mg/dL、補正Ca値8.4~10.0mg/dL、iPTH値60~180pg/mLとなっています。この中でステージ3~5のデータについてはK/DOQIガイドラインのものでありますから、わが国としてはもう少し低い値を管理目標としてもいいと考えます。

次にCKD-MBDの治療ですが、第1に行うべきは食

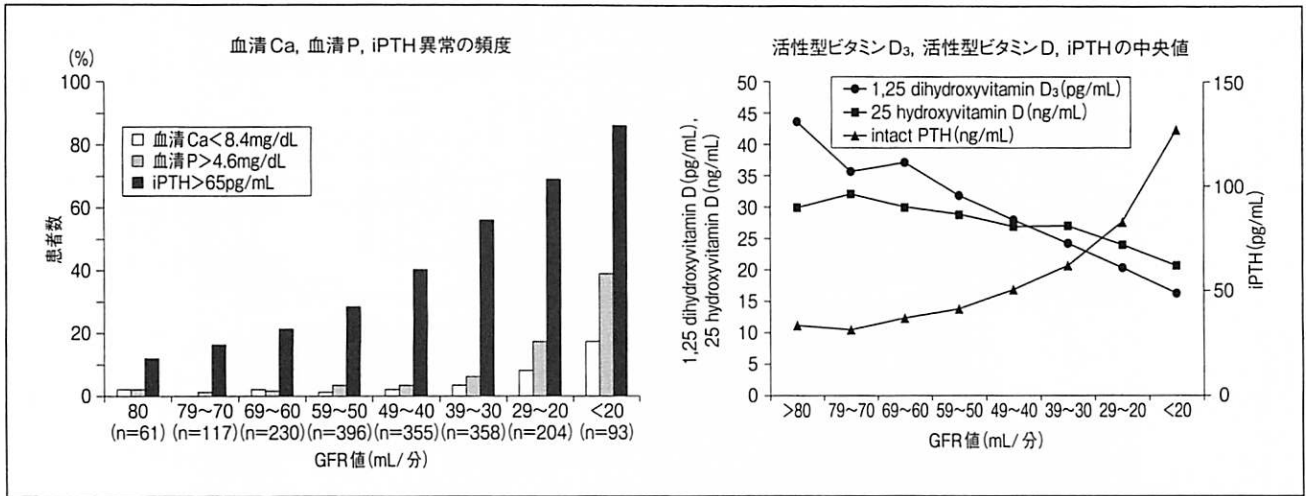


図5 血清Ca, 血清P, iPTH異常の頻度

低Ca, 高P血症は腎機能低下に伴って増える。PTH上昇による代償機能は軽度の腎機能障害でも働いている。

(Levin A, et al. Kidney Int 71 : 31-38, 2007)

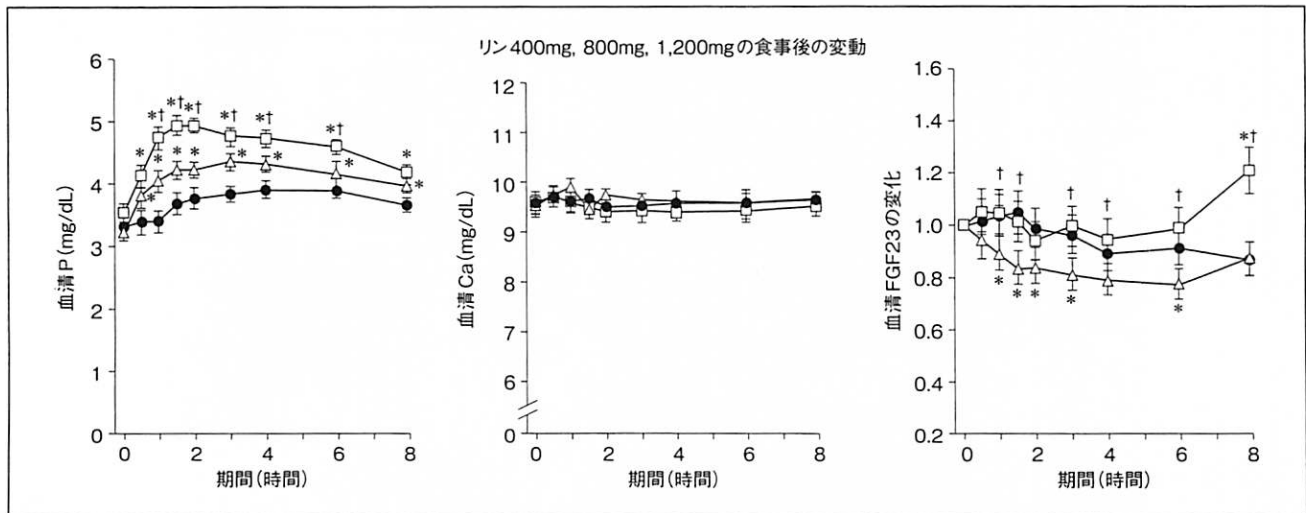


図6 健常人のP負荷に対する反応

●: P400mg, ▲: P800mg, □: P1,200mg  
\*: p < 0.05 vs P400, †: p < 0.05 vs P800  
健常人でさえ、食後のP濃度上昇が数時間(6時間程度)続く。FGF23によるP排泄の上昇はすぐには起こらない。

(Nishida Y, et al. Kidney Int 70 : 2141-2147, 2006)

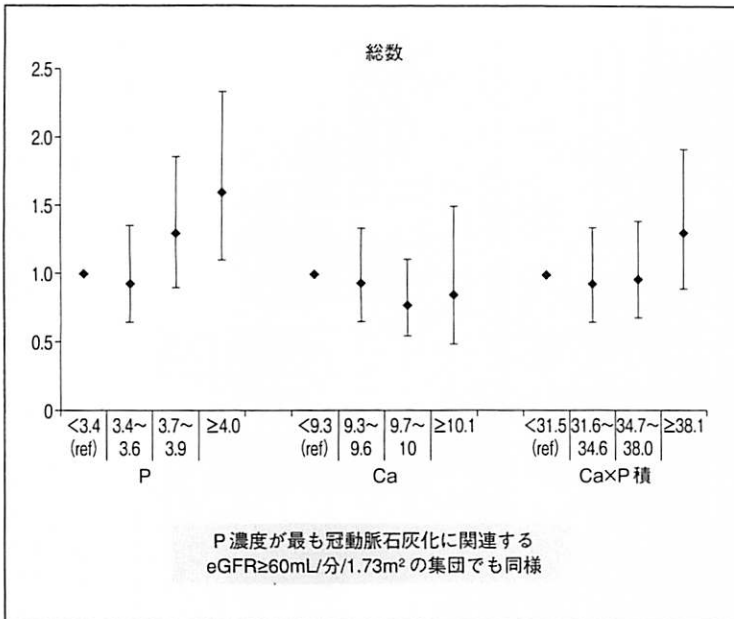


図7 冠動脈石灰化指数とP, Ca, Ca × P

(Foley RN, et al. J Am Soc Nephrol 20 : 397-404, 2009)

表2 CKD-MBDの治療

CKD ステージ	高P血症
3~5	低蛋白食 (0.6~0.8g/kg/日) P吸着薬 (炭酸カルシウム) PTH上昇 活性型ビタミンD (経口) (高P血症では血管石灰化を促進するので注意)
5D	高P血症 低蛋白食 (1.0~1.2g/kg/日) P吸着薬 (炭酸カルシウム, セベラマー塩酸塩, 炭酸ランタン) PTH上昇 活性型ビタミンD (経口, 静注製剤) Ca受容体作動薬 (シナカルセト) 副甲状腺インターベンション

(日本腎臓学会CKD診療ガイドより改変)

事制限によるPの摂取量抑制です。Pはさまざまな食品に含まれますが、蛋白質の含有量と強い正の相関があり、低蛋白食が基本になります。食事制限でPのコントロールができない場合にはP吸着薬が適応になりますが、CKDの保存期における適応は現在のところ

炭酸カルシウムしかありません。CKDがさらに進んで透析せざるを得ない場合は他の治療法が行えるようになりましたが、その臨床的な評価については今後私たちが確認していく必要があります(表2)。

## DISCUSSION

**藤田** 高P血症が心血管イベントのリスクになるのは主に透析患者ですが、その前段階にある保存期腎不全においても高P血症を是正する必要性が示唆されました。しかし、実地臨床においては、血清P値が正常範囲にある限りP吸着薬を処方しないという意見が多く、日本腎臓学会でも早期からの投与をそれほど強くは推奨していないようですね。

**内田** CKD診療ガイド作成当時は、CKD早期からPの管理をどうするのかについてのディスカッションは行われませんでした。いずれにしろ生体内における代償機構が働くことで見かけ上のP値は正常に保たれているわけですから、恒常的なP値をみているだけでは実態把握ができません。腎機能低下がPTH値に反映していることを考慮すれば、PTH値上昇の段階でPやCaあるいはビタミンDに対する介入を始めるという

指針ができていいのですが、評価できるエビデンスが全く確立されていないのが現状です。

**藤田** 実際に、iPTHやFGF23などがある基準を超えた段階でP吸着薬を投与すればいいではないかという意見もあるのですが、いかがなものでしょうか。

**成田** 仮にFGF23やiPTHの上昇がPの一過性の上昇を反映しているとするれば、それをもってP吸着薬の適応と考えてもいいとは考えられますが、倫理的には難しい問題を残しています。なにしろ、CKD患者においてFGF23やiPTHが時間の単位でどのように変動していくのかというデータが全くない状況なのです。先述したように、FGF23について健常人では6時間ほど遅れてゆっくり上昇するのですが、CKD患者ではその動きが早くなるのか遅くなるのかということさえわかっていないのです。



藤田 これまでいくつかのP吸着薬が開発されてきましたが、2010年5月に沈降炭酸Caの口腔内崩壊錠カルタン®ODが薬価収載されました。

内田 P吸着薬の歴史については、当初アルミニウム化合物が多用されていたのですが、脳症などの重篤な副作用を誘発することからやがて禁忌となりました。一方、CKDでは低Ca血症が起こることからCa製剤も広く使われていましたが、逆に血清Ca値を上昇させてビタミンD治療の妨げともなり、近年の開発はもっぱら非アルミニウム性かつ非Ca性にエネルギーが注がれ、セベラマー塩酸塩や炭酸ランタンが登場しました。ただ、これらの非アルミニウム・非Ca性の製剤を透析患者に使用しても、心血管イベントの発症をCa製剤以上に抑えることはないとの報告もあります。しかも、保存期腎不全における薬物療法として承認されているのは現状では炭酸Caしかありません。

藤田 透析導入がやむを得ない患者で血管の石灰化がみられる場合はやはり予後不良の確率が高く、CKDの進んだ患者に対してはHMG-CoA還元酵素阻害薬いわゆるスタチンでもあまり奏効しないことが報告されています。

成田 やはり、透析導入に至る以前の介入をもっと積極的に行うことが重要でしょうね。その意味でも、保存期あるいは保存期以前から薬物療法を行って高P血症を是正することが大切で、エビデンスを確立する上でも今後長期的な大規模臨床試験が必要だと思います。

藤田 そういう意味ではやはり毎日の食事療法が現実的で、非常に重要だといえますね。

成田 その通りです。なかでも加工食品には保存剤としてPが使用されていることが多いので、特に留意する必要があります。

藤田 Pに対するFGF23の反応というのは、健常人とCKD患者ではやはり異なるでしょうから、そこを的確に把握することが重要ですね。今後の検討次第では生命予後との関連も少しは解明されていくかもしれません。その意味でも、保存期腎不全から適応のあるカルタンが中心になって心血管のイベントや腎不全の進展を抑制するための研究開発を進めていただきたいと思いますし、私たちもそのことを啓蒙しなければならないでしょう。

内田 カルタンOD錠開発のモチベーションとしては、水なしでどこでも飲める服用のメリット、および嚥下機能の低下した高齢者でも服用しやすいように唾液で溶けることだろうと思います。従来のカルタンは透析患者には汎用されていますが、実は保存期の患者に対する処方率は非常に低いのです。これは、臨床的に高P血症が認識されないと処方に結びつかないことが原因にもなっているのですが、早期からの薬物療法が推進されるように「水なしで飲める 保存期から使える」というコンセプトで啓発しようとしているのでしょう。いずれにしても、CKD患者の食後高P血症と腎保護あるいは心血管イベントとの関連を検討する多施設あるいは大規模な臨床データの蓄積が何より必要になってきます。

藤田 私たちが腎臓の臨床・研究に携わり始めた頃は、“Trade-off仮説”が中心でPの動向が注目されていたのですが、その後活性型ビタミンDにかかわる機序に関心が移りました。しかし、ここきてFGF23をはじめとする新しい知見が報告され、またPの世界が開かれてきたように思います。本日は、貴重なご意見をいただきありがとうございました。