

### 3 リン負荷をどう軽減するか？

#### POINT

- CKD-MBD は、透析導入前の保存期早期から出現する。その病態には、リン負荷が重要な役割を担っている。
- 保存期 CKD からリン管理を行うことの意義が注目されている。
- リン負荷を軽減する方法は、食事でのリン制限とリン吸着薬の処方が中心となる。
- 食品添加物に含まれる無機リンは、有機リンと比較し生体に吸収されやすくなり負荷の原因となる。
- 保存期 CKD からのリン管理が、実際に腎予後・生命予後の改善につながるかどうか、今後、臨床試験での検証が必要である。

#### はじめに

CKD で生じる種々の骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）は、透析導入前の保存期から出現し、腎機能の低下とともに連続的に進行する。これまでの CKD-MBD は、透析期の患者において血管石灰化や骨病変、生命予後への影響が検討され、その管理に大きな注目が寄せられていた。透析期に限られていた CKD-MBD の治療であるが、近年、透析導入前からの CKD-MBD 管理状況が、腎予後そして生命予後にも影響を及ぼすことが示された。そこで保存期 CKD 患者に対する積極的な治療介入、とくにリン管理の重要性が認識されるようになった。

#### I. 保存期 CKD-MBD の病態とリン

CKD 早期では、腎機能の低下に伴いリン排泄が低下しリン過剰状態となる。しかし高リン血症は CKD がかなり進行するまで出現

せず、血清リンは正常範囲の上限あるいは正常範囲をわずかに超える程度で推移する。これはリン負荷を生体が感知し、骨からは線維芽細胞増殖因子（FGF23）を、そして副甲状腺からは副甲状腺ホルモン（PTH）を分泌させ、それらが近位尿細管のⅡ型ナトリウム-リン共輸送体（NaPi-Ⅱa）発現を低下させリン利尿を亢進させる<sup>1)</sup>ことでリン負荷を代償するためといわれる。

また FGF23 は  $1\alpha$  水酸化酵素活性の抑制と  $24$  水酸化酵素発現の促進を介して腎臓の  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  の産生を低下させるため、腎臓からのリン排泄亢進作用以外に腸管からのリン吸収も抑制する<sup>2)~4)</sup>。一方、リン負荷や  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  の低下によりさらに促された PTH 分泌は、二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）の発症に関与する。

CKD がさらに進行すると、FGF23 や PTH によるリン利尿が限界となり、血清リン濃度が上昇し始めるとともに、腎臓での  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  の産生もさらに低下する。このため透析導入期には高リン血症が顕在化し

SHPT もより高度になると考えられる<sup>5)</sup>。

## II. リン負荷に対する管理の重要性

高リン血症は、CKD 患者において心血管イベントや生命予後のリスクと関連することが知られている<sup>6),7)</sup>。通常高リン血症は、進行した CKD 患者において認められ、CKD 早期の患者では明らかでない。このため高リン血症の管理は、とくに透析患者において重要な課題と認識してきた。

しかし近年、正常範囲の上限あるいは正常範囲をわずかに超える程度の血清リン濃度の上昇が、死亡<sup>7)~10)</sup> や CKD 進展<sup>11)</sup> のリスクとなることが報告され、実際に何らかのリン吸着薬が処方された患者では、非投与群と比較し生命予後が良好であったことも示されている<sup>12)</sup>。また Isakova ら<sup>13)</sup> は、血清リン値以上に鋭敏なリン代謝マーカーとして期待される FGF23 値の上昇が CKD 患者の生命予後の独立した危険因子であることを示し、血清リン値に反映されない程度のわずかなリン蓄積であっても、予後に影響を及ぼしうる可能性が考えられている。これらの研究結果から、高リン血症が明らかでない CKD 早期からリン負荷に対する治療的介入を行うことが患者予後を改善する可能性が示唆される。しかしこれは確定的なものではなく、今後の十分な検討が必要である。

## III. リン管理目標

保存期 CKD における血清リン濃度の管理目標について、各ガイドラインでは下記のような表記がされている。

2003 年に発表された K/DOQI のガイドライン<sup>14)</sup> では、CKD stage 3~4 では、血清リン濃度を 2.7~4.6 mg/dL、stage 5 では 3.5~

5.5 mg/dL に維持するのが望ましいとされ、具体的な数値目標が示されている。しかしその後、2009 年に KDIGO から発表された慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) に関する国際ガイドライン 「KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-MBD」<sup>15)</sup> や 2012 年に改訂された日本透析医学会の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン (JSDT ガイドライン)」<sup>16)</sup> では、いずれも具体的な血清リン濃度の管理目標は示されておらず、各施設の基準値内に維持することが望ましいとの表現にとどまっている。これは、保存期 CKD 患者における血清リン濃度について、各国、各施設で測定法や測定値が異なることや、エビデンスとなる観察研究も少なく不確定な点が多いためと考えられ、現時点では、保存期 CKD 患者のリン管理目標値について明確にはされていない。

## IV. 保存期 CKD 患者の リン管理方法

保存期 CKD におけるリン管理の手段は、食事療法とリン吸着薬が中心となる。しかし保存期 CKD においてリン管理のエビデンスは限られおり、その治療的介入の程度についてもコンセンサスが得られていない点が多い。

### 1. 食事療法

保存期 CKD においてどの程度リン摂取を制限すべきであるのかについて、K/DOQI ガイドラインでは、リン摂取は 800~1,000 mg/day に制限するように推奨されている。しかし KDIGO および日本透析医学会のガイドラインでは、具体的な数値は示されて

表3-3-1 食品のリン含有量表 (mg, 100g 当り)

穀類		豆類		魚介類		卵類		肉類	
オートミール	370	凍り豆腐	880	煮干し	1,500	卵黄	570	豚レバー	340
食パン	83	油揚げ	230	するめ	1,100	うずら卵(生)	220	ハム(ロース)	340
そば(ゆで)	80	納豆	190	いくら	530	鶏卵(生)	180	ベーコン	230
スパゲッティ(ゆで)	46	豆腐(絹ごし)	81	しらす干し	470	卵白	11	鶏ささみ	220
ごはん(精白米)	34	おから	65	あゆ(焼)	460			牛ひれ肉	180
うどん(ゆで)	18	豆乳	49	桜えび(ゆで)	360			豚バラ肉	140
				いか(焼)	310			鶏ひき肉	90
				うなぎ(かば焼)	300				
				ほたて(貝柱)	260				
				さんま	180				
				たこ	160				
				ぶり	130				
				ちくわ	110				
乳製品		木の実		野菜		果物			
脱脂粉乳(粉)	1,000	ごま	560	えだまめ	170	干し柿	62		
パルメザンチーズ	850	カシューナッツ	490	れんこん	78	いちご	31		
プロセスチーズ	730	アーモンド	480	ブロッコリー	66	バナナ	27		
ソフトクリーム	110	らっかせい	390	ほうれん草	43	オレンジ	24		
ヨーグルト	100	マカダミアナッツ	140	白菜	33	もも	18		
牛乳	93	くり	72	なす	30	グレープフルーツ	17		
				キャベツ	27	ブドウ	15		
				トマト	26	みかん	15		
				長ネギ	26	りんご	10		
				ピーマン	22	すいか	8		
				レタス	22				
				大根	17				

〔文献 22) より引用・改変〕

おらず、未だ保存期 CKD におけるリン摂取量制限の程度は明らかとなっていない。

一般に、リンはほとんどの食品に含まれているが、とくに乳製品やたんぱく質に多く含まれている（具体的な食品のリン含有量については表3-3-1に示す）。平成22年度の国民健康・栄養調査によると、わが国のリン摂取量の中央値は 960 mg/day とされる<sup>17)</sup>。しかしこの調査には、加工食品に添加されているリンの量は加算されていないため、実際のリン摂取量はこの値より多いことが考えられる。食品添加物では、結着剤や品質改良剤、かんすいなどとして、リン酸塩類（重合リン

酸塩、リン酸塩、ピロリン酸塩、ポリリン酸塩、メタリン酸塩など）が使用されている。また食品添加物とは異なるが、炭酸飲料なども酸味料としてリン酸が使用されており、これら加工食品や清涼飲料水からのリンの摂取量も考慮すると、リンの過剰摂取が問題といえる。ある報告では、リン摂取量が 2.1 g/day を超えると副甲状腺機能の亢進をきたすともいわれており<sup>18)</sup>、その過剰摂取には注意が必要である。またたんぱく質については、たんぱく 1 g につきリンは 15 mg が摂取されるとされ、リン摂取はたんぱく質摂取と正の相関関係を認める。したがってリン摂取の

表3-3-2 保存期CKDにおけるprotein-energy wasting (PEW) 診断基準

生化学検査 (Serum chemistry)	体質量 (Body mass)	筋肉量 (Muscle mass)	食事摂取量 (Dietary intake)
・血清 Alb < 3.8g/dL	・BMI < 23	・筋肉量減少 > 5%/3カ月または > 10%/6カ月	・意図しないたんぱく摂取 低下 < 0.6g/kg/day (少なくとも2カ月持続)
・血清 pre Alb (トランスサイレチン) < 30mg/dL	・意図しない体重減少 > 5%/3カ月または > 10%/6カ月	・上腕筋周囲面積減少 > 10%	・意図しないエネルギー摂取 低下 < 25kcal/kg/day (少なくとも2カ月持続)
・血清 Chol < 100mg/dL	・体脂肪率 < 10%	・クレアチニン出現率	

[文献19]より引用・改変]

制限を行うには、適切なたんぱく制限が必要であり、これによる腎保護効果も期待される。

一方で、CKD患者は慢性炎症が持続しており、異化亢進となっていることが知られている。実際CKD患者では低栄養となりやすく、近年このCKD患者における栄養障害を「protein-energy wasting (PEW)」と呼び、骨格筋などの体蛋白の減少と脂肪・筋肉量などエネルギー源が不足した病態と定義され問題視されている<sup>19)</sup>（表3-3-2）。一般的に、良好な栄養状態が維持されるには、十分なカロリー摂取と良質なたんぱく質の補給が重要である。しかしCKD患者では、リン摂取制限および腎保護の観点からたんぱく摂取が制限されているため、良好な栄養状態を確保することが非常に難しい問題となっている。

CKD患者では、リンの多い食品や食品添加物の摂取などを控え、食事から摂取されるリンの絶対量を減らすことも重要であるが、それに加えて摂取するリンの種類や摂取源にも注目する必要がある。肉・魚類に含まれるリンは有機リン酸として細胞内に多く存在するため、容易に加水分解され腸管から吸収される一方、豆類や穀類などの植物性食品に含まれるリンは、そのほとんどがフィチン酸として存在し<sup>20)</sup>、ヒトにはこのフィチン酸分解酵素がないことから植物中のリンの吸収率は

低いことが明らかとなっている。したがって、植物中に含まれるリン含有量は多くても、生体の利用率は低く、CKD患者にとっては、蛋白質を多く含んでいながらリン摂取を抑えるのに有効な食品と考えられる。また食品添加物として含まれる無機リン酸は、蛋白と結合しておらず腸管から速やかに吸収されることから、食事からのリン摂取に比べて添加物由来のリン摂取が多いことが予測される。加工食品や清涼飲料水などリン酸化合物を多く含む食品の摂取は、できるだけ控えることが必要であると考えられる。

## 2. 薬物療法

食事療法のみで高リン血症の管理が不十分な場合は、食事中のリンと結合して腸管からのリン吸収を阻害するリン吸着薬の処方が考慮される。リン吸着薬には、カルシウム(Ca)含有リン吸着薬として炭酸カルシウムが、Ca非含有リン吸着薬として塩酸セベラマー、炭酸セベラマー、炭酸ランタンなどがある。現在わが国で保険診療上、保存期CKDから使用できるリン吸着薬は、炭酸カルシウムのみである。

炭酸カルシウムの利点としては、リン吸着効果が高くまた安価であるということがある。しかしCa含有製剤であるため、Ca負荷となりやすく逆に血管石灰化のリスクを上

昇する可能性がいわれている。一方で、近年 Block ら<sup>21)</sup>により保存期 CKD 患者におけるリン吸着薬の新たな知見が報告された。同研究は、米国の単一施設で行われた無作為化比較試験で、推算 GFR 20～45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、血清リン値 3.5～6.0 mg/dL の保存期 CKD 患者 148 名を対象に、プラセボ、炭酸ランタン、炭酸セベラマー、酢酸カルシウムによる 9 カ月間の治療検討を行った。その結果、リン吸着薬を使用した群では、プラセボ群と比較し有意に血清リン濃度は低下し SHPT の進行を抑制したものの、冠動脈石灰化と腹部大動脈石灰化の有意な進行が観察された<sup>21)</sup>。これは保存期 CKD 患者の高リン血症に対するリン吸着薬使用を否定するものではないが、その安全性および有効性については、今後検討されるべき課題と考える。

## おわりに

本稿では、保存期 CKD 患者のリン負荷に対する管理の重要性、そして実際の治療介入の方法について概説した。保存期 CKD におけるリン管理については未だエビデンスに乏しく、国際的にも共通の管理指針などは明らかとなっていない。しかし最近の知見では、保存期からの適切なリン負荷に対する対応が、その後の CKD-MBD の発症、ひいては生命予後にも関係することが明らかとなっている。この分野における今後の研究発展が期待される。

## 文献

- 1) Miyamoto K, Haito-Sugino S, Kuwahara S, et al : Sodium-dependent phosphate cotransporters : lessons from gene knockout and mutation studies. *J Pharm Sci* 2011 ; 100 : 3719–3730
- 2) Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al : Cloning

and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 6500–6505

- 3) Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al : FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 429–435
- 4) Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, et al : FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 314 : 409–414
- 5) Komaba H, Fukagawa M : FGF23-parathyroid interaction : implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 292–298
- 6) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al : Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2208–2218 観察研究（後向き）
- 7) Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al : Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 520–528 観察研究（後向き）
- 8) Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al : Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005 ; 112 : 2627–2633 RCT の後付け解析（前向き観察）
- 9) Eddington H, Hoefield R, Sinha S, et al : Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2251–2257 観察研究（前向き）
- 10) Menon V, Greene T, Pereira AA, et al : Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 455–463 RCT の後付け解析（前向き観察）
- 11) Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, et al : Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 825–831 観察研究（後向き）
- 12) Kovacs CP, Kuchmak O, Lu JL, et al : Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 842–851 観察研究（後

## 向き)

- 13) Isakova T, Xie H, Yang W, et al : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011 ; 305 : 2432–2439 観察研究（前向き）
- 14) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42(4 suppl 3) : S1–S201
- 15) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009 ; Suppl (113) : S1–S130
- 16) 日本透析医学会 : 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌 2012 ; 45 : 301–356
- 17) 厚生労働省 : 平成 22 年度国民健康・栄養調査 結果報告 (2012 年 9 月)
- 18) Bell RR, Draper HH, Tzeng DYM, et al : Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr* 1977 ; 107 : 42–50
- 19) Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al : A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 391–398
- 20) Bohn L, Meyer AS, Rasmussen SK : Phytate : impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding. *J Zhejiang Univ Sci* 2008 ; B 9 : 165–191
- 21) Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al : Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1407–1415 RCT
- 22) 文部科学省 : 日本食品標準成分表 2010

(田中寿絵, 深川雅史)