

8

腹膜透析患者におけるCKD-MBD

POINT

- CKD-MBDガイドラインをPD患者に運用する場合には、現時点ではとくに高P血症および低Ca血症の回避に注意を払うべきと考えられる。
- P値については、PD患者ではHD患者と異なりほぼ一定値で推移することより、基準外の高値が確認された時点で介入対象と認識し対応する必要がある。
- Ca値については、残存腎機能が存在し体内Ca排泄バランスが負となっている例では、低Ca濃度透析液の処方には十分留意すべきである。

はじめに

2012年、日本透析医学会より「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」¹⁾（以下、CKD-MBDガイドラインと略す）が提示された。これは、2006年に提示された「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」²⁾（以下、SHPTガイドラインと略す）の改訂版として位置づけられるものである。しかしながら、基本的に血液透析（hemodialysis；HD）患者に基づいた医学情報を根拠としてHD患者に適用されることを前提に作成されたSHPTガイドラインと異なり、CKD-MBDガイドラインは保存期、腎移植後、小児、そして腹膜透析（peritoneal dialysis；PD）患者をも対象としたガイドラインとして作成されている。

本稿では、CKD-MBDガイドラインのPD患者に関する論拠とされたエビデンスを示すとともに、CKD-MBDガイドラインのPD患者に対する運用を中心に解説する。

I. PD患者に関する
欧州（オランダ）での検討結果

欧州（オランダ）のNECOSAD study groupが586例のPD患者データおよび1,043例のHD患者データを用いて、CKD-MBDに関する前向き調査を行い、2006年その結果が論文として発表された³⁾。現時点では、この研究が、両治療法のCKD-MBDの問題点を比較した唯一の大規模研究であり、CKD-MBDガイドラインにおいても本研究の結果が主たる論拠とされている。以下、本研究における検証結果の要点を示す。

まずリン（P）については、HD・PDともP高値（P>5.5 mg/dL）の際、有意に心血管系疾患（cardiovascular disease；CVD）に関連する死亡の危険度が高かった。次にカルシウム（Ca）については、HD患者がCa高値（Ca>9.5 mg/dL）の際にCVD関連入院の危険度が高かった〔調整ハザード比（HR）=1.4（95%信頼区間1.1～1.9）倍〕のに対し、PD患者では逆にCa低値（Ca<8.4 mg/dL）の際にCVD関連入院の危険度が高かった〔HR=4.3（1.7～10.9）倍〕。副甲

状腺ホルモン (parathyroid hormone ; PTH) 値については、HD 患者では intact PTH (iPTH) が低値 (iPTH<150 pg/mL) の際に CVD 関連入院の危険度が上昇する傾向が示されたが [HR=1.3 (1.0~1.8) 倍, P value=0.06], PD 患者では CVD 関連入院・CVD 関連死亡・総死亡のいずれにおいても、低 iPTH ないし高 iPTH に関連した明確なリスクを検出しえなかつた (いずれの解析においても P value≥0.35)。

上記の検討結果から、少なくとも高 P 血症の危険性については、HD・PD とも共通している可能性が推察される。しかしながら、Ca 値および iPTH 値の臨床的意義は、HD・PD 間で異なっている可能性が高いと思われる。

II. 血清 P 濃度と MBD

PD 療法では血液浄化が持続的・連続的に行われるため、P を含む血中電解質濃度は曜日・時間にかかわらず比較的一定の値を示す。この点は血中電解質濃度が鋸歯状変化を示す HD 療法と大きく異なっている。具体的には、HD 患者では session により血清 P は急激に低下する一方、PD 患者では常にほぼ一定である。上記より、HD 患者の P 濃度 (透析直前) と PD 患者のそれらの濃度が同じである場合、time average における血清 P 値は PD で高いと推察される。さらに、欧洲 (オランダ) における前向き調査において、前述のごとく血清 P 値が 5.5 mg/dL 以上の場合に CVD 関連死亡の危険が増すことが確認されている。CKD-MBD ガイドラインでは、解説文のなかで「PD 患者の場合には基準外の値が確認された時点で介入対象と認識し、経時的变化を見極めつつ迅速かつ適切に対応する必要がある」と述べられていく。

る。

さらに CKD-MBD ガイドラインでは、ステートメントⅢとして「適正な P 値を維持するために、食事 P 制限、P 排泄のための残存腎機能の保持、適宜な P 吸着薬の処方が推奨される」と述べられている。PD は体液管理・溶質除去のいずれに関しても残存腎機能に依存する部分が大きいため、残存腎機能の低下に伴い確保される透析量が経時に低下する傾向がある。このため、P 管理の増悪が認められたときには、適切な透析量が確保されているか確認する必要がある。PD 量は週当たりの尿素 Kt/V (weekly Kt/V) で評価し、経腹膜・経腎を合わせて 1.7 以上を維持することが推奨されている⁴⁾。

III. 血清および透析液 Ca 濃度と MBD

現行の PD 液の Ca 濃度は、大きく高 Ca 濃度と低 Ca 濃度の 2 種類に分類できる。この濃度の違いが MBD に与える影響はきわめて大きい。

PD 療法においては、経腹膜 Ca 出納の程度がいわば trade-off 現象として PTH 分泌刺激に関与している可能性が存在する。具体的には、血中 Ca 濃度が変化していくとともに、持続的な Ca 負荷あるいは Ca 墓失が PTH 分泌状態に影響を及ぼしている可能性がある。とくに低 Ca 血症については、前述の欧洲 (オランダ) における検討で CVD 関連死亡の危険が増すことが確認されていることも踏まえ、その回避に細心の注意を払う必要がある。

日本で PD 療法が本格的に開始されたのは、欧米諸国とほぼ同時期の 1980 年である。このとき、末期腎不全患者における低 Ca 血症の是正を目的に、PD 液の Ca 濃度は血清

Ca 値（正確には血清イオン化 Ca 値）よりも高い 3.5~4.0 mEq/L に設定された（高 Ca 透析液）。この濃度設定の場合 20~150 mg/day の経腹膜的 Ca 負荷となる⁵⁾が、この時期には食餌中 P 吸着薬としておもに水酸化アルミニウム（Al）が使用されていたため、多くの場合 Ca 過負荷は問題にならなかつた。

ところがその後、HD 患者での Al 毒性が確認され⁶⁾、それに伴い P 吸着薬は Al 塩から Ca 塩へと移行した。その結果、腸管からの Ca 吸収増加による Ca 過負荷という新たな問題が惹起された。食餌中 P 吸着薬として Ca 塩が使用された場合、残腎機能が存在する患者では尿中に Ca が排泄されうるもの、残腎機能が廃絶した患者では排泄機転の存在しない Ca は負荷されるばかりとなる。この状況下で、必要な Ca 塩あるいはビタミン D 製剤を、高 Ca 血症を発症させることなく投与するためには、Ca 経腹膜的除去量を増大させる必要が生じた。

こうした流れのもと Ca 濃度が 2.5 mEq/L の低 Ca 透析液が開発され、日本では 1994 年より使用されている。しかしながら、この低 Ca 透析液の使用により経腹膜的 Ca 出納は負になるため⁷⁾、症例によっては血清 Ca 濃度の低下、さらには SHPT を招きうることが課題として指摘されてきた⁸⁾。さらに国内における高 Ca 透析液使用者と低 Ca 透析液使用者とを比較した横断的観察研究で、両者において血清 Ca, P 濃度には差がなかつたにもかかわらず、後者で PTH 濃度が高値であった状況が確認された⁹⁾。

これらの背景を勘案し、CKD-MBD ガイドラインでは、補足 3において「残腎機能が保持されている例では、2.5 mEq/L Ca 濃度液の使用にて血清 Ca 値がより低下し二次性副甲状腺機能亢進症が増悪する危険があるた

め、3.5 mEq/L Ca 濃度液の積極的な使用を考慮する」と述べられている。

IV. 本邦の PD 患者における MBD 管理の実態

本邦の PD 患者における MBD 管理の実態について、2010 年に行われた日本透析医学会の 2009 年末調査において情報が収集・集計された¹⁰⁾。以下、施設 HD 患者の管理状況との比較を中心に、その内容を紹介する。

補正 Ca 値については、HD 患者 9.29 ± 0.88 mg/dL に対し、PD 患者 9.52 ± 0.90 mg/dL と、PD 患者で若干高値であった。分画ごとの比較（図 4-8-1a）においても、PD 患者では 9.3 mg/dL 以上のすべての分画において HD 患者よりも分布比率が高かった。P 値については、HD 患者 5.04 ± 1.48 mg/dL、PD 患者 5.08 ± 1.40 mg/dL と、両者の間に大きな違いは確認されなかつた。分画ごとの比較（図 4-8-1b）においても、両者の分布パターンはほぼ同様であった。一方、iPTH 値については、HD 患者の平均 161.83 ± 162.60 pg/mL に対し、PD 患者では平均 217.43 ± 211.97 mg/dL と、PD 患者で若干高値であった。分画ごとの比較（図 4-8-1c）においても、PD 患者では 181 pg/mL 以上のすべての分画において HD 患者よりも分布比率が高かつた。

次に薬物療法の現状を示す。リン吸着薬の使用状況は、PD 患者で未使用者の割合が高く、また炭酸カルシウム剤を使用している者の割合が低かつた（図 4-8-2a）。経口ビタミン D 製剤の使用状況は、HD 患者 31.2% に対し PD 患者 51.9% と PD で高値であった（図 4-8-2b）が、HD 患者の 26.5% が静注ビタミン D 製剤を使用中（有効回答数 204,088）との回答であったため、実際のビタミン D

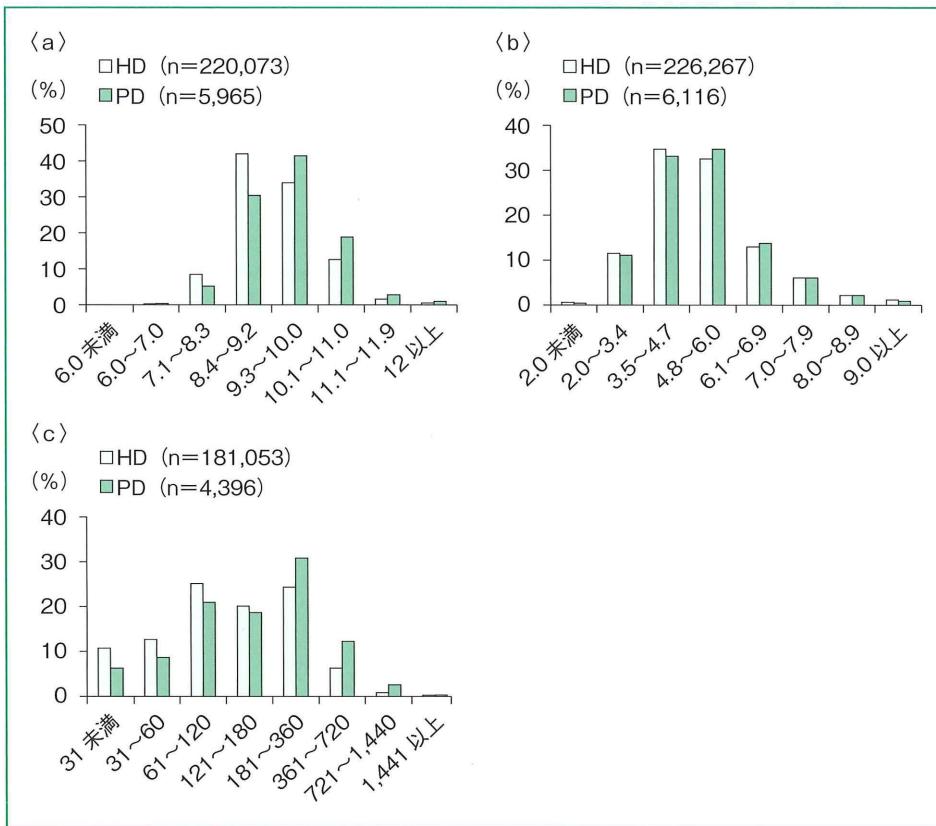


図 4-8-1 本邦の HD および PD 患者における補正 Ca (a), P (b), intact PTH (c) の管理状況

〔日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況（2009年12月31日現在）¹⁰⁾より作図〕

使用者の割合はむしろ HD で高い可能性もある。なおシナカルセトの使用状況は、両者の間に大きな差は確認されなかった（図 4-8-2c）。

以上のように、本邦の PD 患者では HD 患者よりも補正 Ca が全体に高く、炭酸カルシウム使用率が低いにもかかわらず、iPTH が全体に高値となっている。このことは、本邦において、PD 患者が HD 患者よりも副甲状腺機能亢進の潜在的リスクが高い可能性を示唆しているのかもしれない。この現象の詳細な背景は不明であるが、予後に及ぼす影響を含め、今後の検討課題と考えられる。

V. 腹膜石灰化と CKD-MBD

腹膜石灰化は PD に特有の合併症であり、被囊性腹膜硬化症 (EPS) の発症危険因子の一つである。以前からこの腹膜石灰化に MBD が関与するとの可能性が指摘されている^{11), 12)} 一方で、近年になり腹膜石灰化への MBD の関与を否定する報告も出現し¹³⁾、一定の見解は得られていない。

おわりに

PD 患者に関する海外での予後検討によると、高 P 血症の有する予後リスクは HD 患

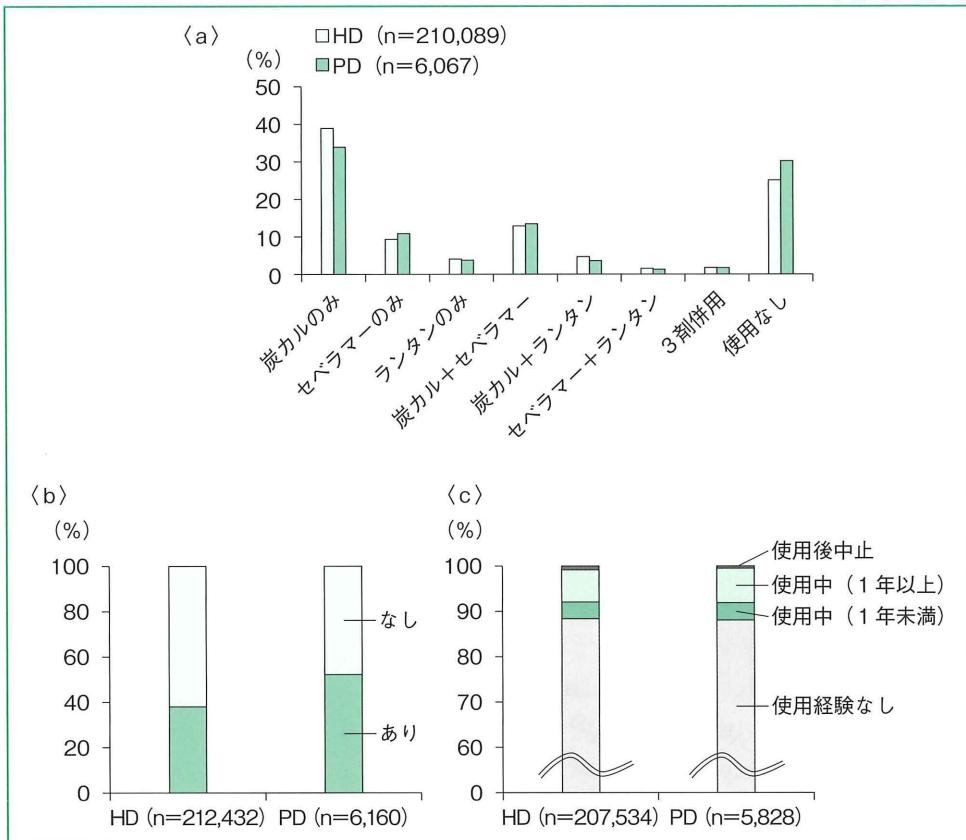


図4-8-2 本邦のHDおよびPD患者におけるP吸着薬(a), 経口ビタミンD(b), シナカルセト(c)の使用状況

〔日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況（2009年12月31日現在）¹⁰⁾より作図〕

者と共に通している一方、Ca値については高Ca血症ではなくむしろ低Ca血症の危険性が高い可能性が示されている。このことから、CKD-MBDガイドラインをPD患者に運用する場合には、現時点ではとくに高P血症および低Ca血症の回避に注意を払うべきと考えられる。

P値については、PD患者ではHD患者と異なりほぼ一定値で推移することより、基準外の高値が確認された時点で介入対象と認識し対応する必要がある。またCa値については、残存腎機能が存在し体内Ca排泄バランスが負となっている例では、低Ca濃度透析液の処方に十分留意すべきである。

なお本邦での全国調査において、PD患者

はHD患者よりも補正Ca濃度が高値で管理されているにもかかわらず、iPTHが全体に高値である状況が示された。この状況が予後に及ぼす影響は不明であり、今後の検証が必要である。

文献

- 1) 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
- 2) 日本透析医学会：透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. 透析会誌 2006; 39: 1435-1455
- 3) Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, et al : Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk : peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. Nephrol

- Dial Transplant 2006; 21: 2513-2520 観察研究（前向き）
- 4) 日本透析医学会：腹膜透析ガイドライン. 透析会誌 2009; 42: 285-315
 - 5) 重松 隆, 中山昌明, 横山啓太郎, 他：定期CAPD患者におけるカルシウムの動態—腹膜透析液中のカルシウム動態と存在様式. 日腎会誌 1988; 30: 955-962
 - 6) Willis MR, Savory J: Aluminum poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia. Lancet 1983; 2(8340): 29-34
 - 7) 川口良人, 太田和夫, 中川成之輔, 他: 2.5 mEq/L カルシウム濃度透析液 (BLLC) を用いた continuous ambulatory peritoneal dialysis 療法による臨床的有用性の検討—多施設における臨床成績. 腎と透析 1992; 32: 1002-1017
 - 8) 寺脇博之, 笠井健司, 小林英之, 他: 低カルシウム腹膜透析液が骨代謝に与える影響. 日腎会誌 1998; 40: 252-257 観察研究（前向き）
 - 9) Yamamoto H, Kasai K, Hamada C, et al: Differences in corrective mode for divalent ions and parathyroid hormone between standard- and low-calcium dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis—result of a nationwide survey in Japan. Perit Dial Int 2008; 28(Suppl 3): S128-S130
 - 10) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況（2009年12月31日現在）. 透析会誌 2011; 44: 1-36
 - 11) Wakabayashi Y, Kawaguchi Y, Shigematsu T, et al: Extensive peritoneal calcification as a complication of long-term CAPD. Perit Dial Int 1995; 15: 369-371
 - 12) Kuo CW, Lee PT, Fang HC, et al: Extensive peritoneal calcification as a complication of long-term peritoneal dialysis and secondary hyperparathyroidism: a case report and review of the literature. Perit Dial Int 2006; 26: 609-612
 - 13) Vlijm A, Phoa SS, Noordzij M, et al: Are peritoneal calcifications in long-term peritoneal dialysis related to aortic calcifications and disturbances in mineral metabolism? Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 304-308 観察研究（後向き）

（寺脇博之, 林 義満, 中山昌明）