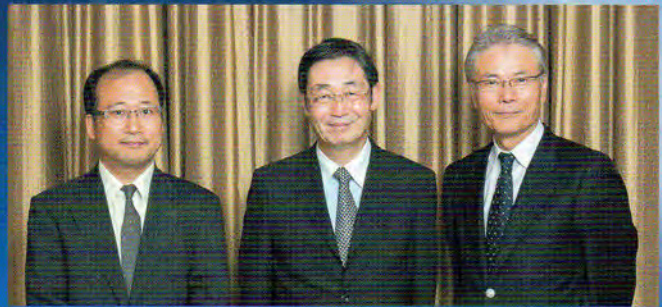


透析医療における高リン血症治療の新戦略

～骨・ミネラル代謝の視点から考える患者予後～

近年の透析医療は、患者の生命予後を大幅に改善してきたが、その一因として「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD)」の治療が大きく寄与している。生命予後の改善は、一方で治療期間の長期化や患者の高齢化を導き、より複雑な状況下における「さらなる生命予後の改善」や「QOLの向上」が求められている。そこで今回、透析医療のスペシャリストの先生方から、未だ目標値達成率が低いとされる高リン血症治療を中心としたミネラル管理の課題やフットケアの実際、栄養状態の改善などの諸問題を、様々な角度からご討議頂いた。



渡辺 誠 先生

秋澤 忠男 先生

吉川 昌男 先生

司会 秋澤 忠男 先生 昭和大学医学部 内科学講座 腎臓内科部門 客員教授
 吉川 昌男 先生 吉川内科小児科 透析診療部長 内科診療部長
 渡辺 誠 先生 牧田総合病院 腎臓内科部長兼腎センター長

足病変の早期発見と治療に向けて

【秋澤(司会)】2013年末の時点で、透析患者は約31.5万人と、現在も増加の一途をたどっています。その平均年齢は、1992年には56.0歳、2002年には62.2歳、そして2013年末には67.2歳と高齢化が急速に進行し、様々な課題も浮かび上がっています。しかしその一方で、1年生存率は1985年の79.5%に対し、2012年では87.6%と悪化は示されていません¹⁾。この背景には、栄養や貧血管理、そしてリン・カルシウム管理など多岐にわたる治療の進歩が寄与していると考えられますが、さらなる予後改善のためのポイントについて、まずは吉川先生より解説いただけますか。

【吉川】透析患者の死亡原因には、心筋梗塞や脳血管障害など「血管病変」に由来する疾患が多く、その対策はきわめて重要です。中でも血管病変の最終段階の一つとして表出する「足病変」の増加には強い危機感を持っています。近年の透析患者は、高齢で糖尿病と高血圧を合併したケースが多く、血管石灰化が存在し、大血管・末梢血管・細小血管障害が重複することで末梢組織血流障害を惹起しやすくなっています。ここに透析患者特有の血圧の変動、浮腫が加わると、潰瘍の発生リスクは著しく上昇し、しかも

一旦潰瘍が発生すると治療困難となってしまいます。このため足病変に対しては、「フットケアの充実」による早期発見・早期治療が強く求められます。我々は、「Yoshikawa Foot リスク分類(表1)」と称した足病変のリスクの層別化を行うことで、フットケアやフットチェックの頻度を標準化させる工夫をしています。

表1 Yoshikawa Foot リスク 分類

リスク段階	項目 触診・視診・問診 (よく触ってよく診てよく聞いて)	フットチェック 間隔
リスク8	足潰瘍・切断既往	1回/月
リスク7	知覚神経障害あり 血流障害あり(ABI<0.9) セルフケアできない	1回/月
リスク6	知覚神経障害あり 血流障害なし(ABI=0.9~1.3) セルフケアできない	1回/月(観察時に ケア予定の計画立案)
リスク5	知覚神経障害あり 血流障害あり(ABI<0.9) セルフケアできる	1回/2カ月
リスク4	知覚神経障害あり 血流障害なし(ABI=0.9~1.3) セルフケアできる	1回/3カ月
リスク3	知覚神経障害なし 血流障害あり(ABI<0.9) セルフケアできる	1回/4カ月 (フットケア1.5カ月毎)
リスク2	知覚神経障害なし 血流障害なし(ABI=0.9~1.3) セルフケアできない	1回/6カ月 (フットケア3カ月毎)
リスク1	知覚神経障害なし 血流障害あり(ABI<0.9) セルフケアできる	1回/6カ月
リスク0	知覚神経障害なし 血流障害なし(ABI0.9~1.3) セルフケアできる	1回/年

※：リスク5～8は、皮膚組織灌流圧(SPP)検査およびエコーによる血流評価を実施

提供：吉川内科小児科 透析診療部長 内科診療部長 吉川 昌男 先生

そして、リスク5以上のハイリスク群に対しては、皮膚組織灌流圧 (SPP) 検査やエコーによる血流評価を行い、ここで有意狭窄を認め、さらに間欠性跛行等の症状がある場合は、薬物治療や血行再建を検討します。なお、皮膚潰瘍を伴う重症下肢虚血 (CLI) 症例では、基本的に血行再建を選択します。我々の経験では、組織欠損が大きく潰瘍が治癒に至らなかった CLI 症例では、生存率は極端に低下し、その殆どが1年以内に不幸な転帰をたどります。一方、治癒に至った場合は、その後の生存日数が2,000日を超えるケースも存在するため、血行再建などを施行できる高度機能病院と密接に連携し、確実に治癒まで導くことが強く望まれます。

効率的な病診連携のための体制とは

【秋澤】 地域の透析病院において足病変を早期発見し、重症例では血管内科・外科を有する高度機能病院と連携し治療に臨む体制は、大変合理的と考えます。これら病院連携のあり方について、渡辺先生いかがでしょうか。

【渡辺】 まず現代の透析医療は、「予防医学」としての位置づけが、より重要化しています。透析条件等の適正化や栄養指導、リハビリ、生活習慣指導といった従来型の一次予防に加え、二次予防として、例えばバースデー検査などの定期検査を行うことで、心血管合併症はもとより、癌などの加齢に伴い発生率が上昇する疾患を早期発見することが望まれています。これら多くの合併症に対して適切に対処するためには、透析クリニックなど単一の施設での対応には限界があり、複数の専門病院と透析施設との連携が必須となります。我々は、2012年より「品川トライアングル腎病診連携 (図1)」、略称シナトラと呼ばれる会を結成し、大学病院を中心とした連携のトライアングル体制を構築し、地域全体で透析患者の予後とQOLの向上を図っています。

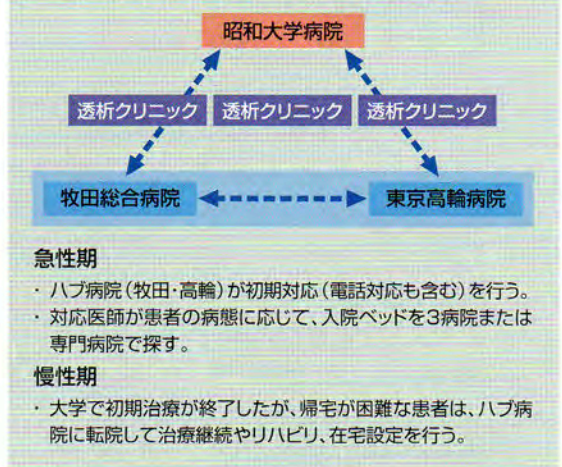
血清リン濃度のコントロールと栄養管理

【秋澤】 予防医学の立場に則った透析医療を考える場合、末梢血管を含む心血管病変の発生や進展抑

制のために、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD)」の治療がきわめて重要となります。血液中のリン・カルシウム・PTH濃度は、それぞれ密接に関連していますが、まずはPTHから解説いただければと思います。

【渡辺】 PTHの高値が持続すると、骨からカルシウムやリンが溶け出し、高カルシウム血症および高リン血症を呈し、骨や心血管系に悪影響を及ぼしますが、この病態を二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) と呼んでいます。intact PTHが管理目標上限値である240pg/mLを持続して超える場合には、まず「リン・カルシウム代謝の改善」、「活性型ビタミンDやシナカルセトの使用」などの内科的治療でPTHの低下を図る必要があります。ただし、これらの内科的治療には、特に高齢者において「食欲不振」を惹起する可能性があり、栄養状態を考える上での課題となっています。本来、透析患者の栄養管理は、きわめて重要であり、我々は頻回な個人指導により、塩分管理はもとより低栄養状態を起こさない治療に注力しています。そのためには、ただリンやPTHを低下させるのではなく、栄養状態を保った上で適正値へ導くための、様々な工夫を施すことが必要と考えます。例えば、透析患者では食事の「制限」が避けられませんが、単純に禁止事項を訴えるのではなく、むしろ食事を勉強して頂くことで食事量を増やすことが可能になったり、またリン吸着薬を服用することで、全体重を増やすことが出来るといったポジティブな方向性での指導を心がけています。

図1 品川トライアングル腎病診連携



【吉川】リン・カルシウム・PTHのコントロールが不十分な際に危惧されるのが、血管石灰化です。末期腎不全患者において、非石灰化群に比べ、動脈中膜の石灰化群では有意に生存率が低下し、さらに動脈内膜まで石灰化すると、より一層生存率が低下することが報告されています²⁾。石灰化の進行抑制のために、特に重要とされるのは血清リン濃度の厳格なコントロールとされており、可能であればカルシウム非含有リン吸着薬の使用が日本透析医学会のガイドラインにおいて推奨されています³⁾。一方、リンやカルシウムが十分コントロールされている症例でも一定の頻度で石灰化が生じることもあり、これは印象となりますが、透析医療の原点に戻って「十分な透析を施す」ことが重要なのではないかと考えています。

【秋澤】石灰化には、年齢や透析歴、糖尿病の有無など介入できないリスク因子が多いのも実状ですが、それゆえにコントロール可能な血清リン濃度については、リン吸着薬を積極的に用いて、管理目標値である3.5～6.0 mg/dLを遵守すべきと考えます。リン吸着薬の中では、カルシウム非含有製剤が総死亡を減らすと報告されていますが⁴⁾、消化器系への安全性にも注意が必要となります。特に透析患者では、栄養管理がきわめて重要であり、食欲を左右させる便秘や腹部膨満などは可能な限り避けるべきと推察されます。便秘

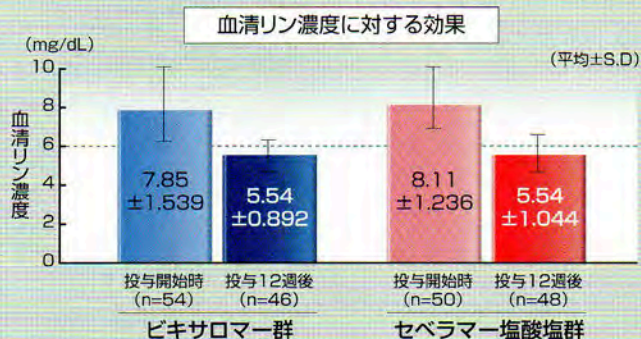
や腹部膨満は、薬剤の膨張性が関与する可能性も疑われますが、ビキサロマーは水と混和しても膨張し難い点の特徴とされます⁵⁾。なお、ビキサロマーはセベラマー塩酸塩を対象とした非劣性試験において、有効性である血清リン濃度低下作用では非劣性が証明され、安全性では副作用発現率が29.1% (16/55例)で、主な副作用として便秘が18.2% (10/55例)、硬便が5.5% (3/55例)に認められたようです(図2)。またビキサロマーは、構造に塩素イオンを含まないため、代謝性アシドーシスへの影響が少ない可能性も示唆されています⁶⁾。

今回の座談会では、フットケアや栄養管理、病診連携、CKD-MBD治療と様々な面から透析医療を考えてきましたが、これらのテーマはいずれもが密接に絡み合っています。この中の一つ一つの課題を解決していくことができれば、透析患者のさらなる予後改善へつながっていくものと期待します。本日はありがとうございました。

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：図説 わが国の慢性透析療法の実況, 2014
- 2) London GM, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2003 ; 18 (9) : 1731-1740.
- 3) 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, 2012
- 4) Jamal SA, et al. : Lancet. 2013 ; 382 (9900) : 1268-1277.
- 5) 角田 裕俊 他：臨床透析. 2012 ; 28 (2) : 115-120.
- 6) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2014 ; 18 (2) : 122-131.

図2 ビキサロマーの第Ⅲ相比較試験(多施設共同、ランダム化、セベラマー塩酸塩対照非盲検、非劣性検証)

- 【目的】ビキサロマーの有効性(対照薬に対する非劣性)及び安全性を検討するために、セベラマー塩酸塩と比較し評価する。
- 【対象】高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者110例(主たる有効性解析対象集団は104例)
- 【試験方法】2～4週間のwashout後、無作為に2群に割り付けた。ビキサロマー250mgは1.5g/日にて投与を開始し、血清リン濃度に応じて最大7.5g/日の範囲で適宜増減を行った。セベラマー塩酸塩は3.0g/日又は6.0g/日にて投与を開始し、血清リン濃度に応じて最大9.0g/日の範囲で適宜増減を行った。いずれの薬剤も投与期間は12週間とし、1日3回、毎食直前に経口投与を行った。



本試験における主な副作用一覧

ビキサロマー群の副作用発現率は55例中16例(29.1%)、セベラマー塩酸塩群は55例中26例(47.3%)であった。

副作用の種類	ビキサロマー群 (n=55)	セベラマー塩酸塩群 (n=55)
胃腸障害	16 (29.1%)	26 (47.3%)
腹部不快感	1 (1.8%)	1 (1.8%)
腹部膨満	1 (1.8%)	7 (12.7%)
便秘	10 (18.2%)	16 (29.1%)
下痢	0 (0.0%)	1 (1.8%)
消化不良	0 (0.0%)	2 (3.6%)
変色便	0 (0.0%)	1 (1.8%)
硬便	3 (5.5%)	0 (0.0%)
胃炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)
悪心	1 (1.8%)	1 (1.8%)
嘔吐	0 (0.0%)	2 (3.6%)
出血性びらん性胃炎	0 (0.0%)	1 (1.8%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (1.8%)
血中重碳酸塩減少	0 (0.0%)	1 (1.8%)
神経系障害	1 (1.8%)	0 (0.0%)
下肢静止不能症候群	1 (1.8%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.8%)
そう痒症	0 (0.0%)	1 (1.8%)

発現例数(発現率)

(副作用発現例の重複あり)