
Ca含有P吸着薬を使用しないCa・P管理

寺邑朋子、守澤隆仁^{*}、高橋美由紀^{*}、青柳武志^{*}、高橋俊博^{*}、
伊藤利子^{*}、佐々木忍^{*}、泉谷晴義^{*}、鈴木寿文^{*}
医療法人あけぼの会 花園病院 内科、同 透析室^{*}

Control of serum calcium and phosphate without calcium-based phosphate binders

Tomoko Teramura, Takahito Morisawa^{*}, Miyuki Takahashi^{*},
Takeshi aoyagi^{*}, Toshihiro Takahashi^{*}, Toshiko Ito^{*},
Shinobu Sasaki^{*}, Haruyoshi Izumiya^{*}, Hisanori Suzuki^{*}
Hanazono Hospital

<諸 言>

近年、透析患者の死因の約40%を心血管障害が占めている。血管石灰化は全死亡、心血管系死亡に対する予後予測因子であることが示されており¹⁾、血管石灰化の進展防止により心血管イベントの抑制と生命予後の改善が期待される。血管石灰化の進展抑制のためにはカルシウム(Ca)・リン(P)管理が重要であり、JSDTによる「二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」では補正Ca値8.4~10.0mg/dl、P値3.5~6.0mg/dlを目標値として推奨している。Ca製剤はP吸着薬として繁用されているが、高用量の使用や活性型ビタミンD製剤との併用によるCa過負荷が懸念されている。一方、非Ca系P吸着薬である塩酸セベラマーや炭酸ランタンはCa負荷をかけずにP低下作用を持つため、血管石灰化抑制効果が期待されている。ビタミンD製剤については血管石灰化に対する影響は明らかでないが、ミネラル代謝以外にも多面的な作用を持ち、生命予後を改善するという報告がある。当院では、これまでJSDTガイドラインに準じたCa・P管理を行ってきたが、血管石灰化抑制効果への期待とCa負荷を軽減してビタミンD使用を容易にする目的で、平成22年10月からCa含有P吸着剤（炭酸カルシウム）を極力使わない方針とした。具体的にはリン吸着の第一選択としては塩酸セベラマーか炭酸ランタンを使い、Ca値が正常から低値でP値がコントロールされていれば少量の経口ビタミンD剤を使用する。炭酸カルシウムは低Ca高Pのときのみ使用した。

今回、炭酸カルシウム中止による検査所見の変化と血管石灰化進展に与えた影響について検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

<対象と方法>

対象は当院透析患者で平成22年10月以降に炭酸カルシウムを中止した32名中、平成23年10月時点で評価可能であった28名である。28名中男性は16名、女性12名、年齢65.6±13.7歳、透析歴122.3±85.9ヵ月、糖尿病は8名であった。これらの患者について、炭酸カルシウム中止前後における血

清Ca値、P値、whole PTH値、大動脈弓部石灰化の程度について比較した。

大動脈弓部石灰化の評価は最も簡便でどこでも可能である胸部単純X線写真で行った。小川ら²⁾の報告した大動脈弓部石灰化指数は16分割スケールを大動脈弓部に合わせ、石灰化の広がり度を1分割1点とし、総点数を全体の16で除したものである。今回は比較目的のため総点数のみで検討した(図1)。

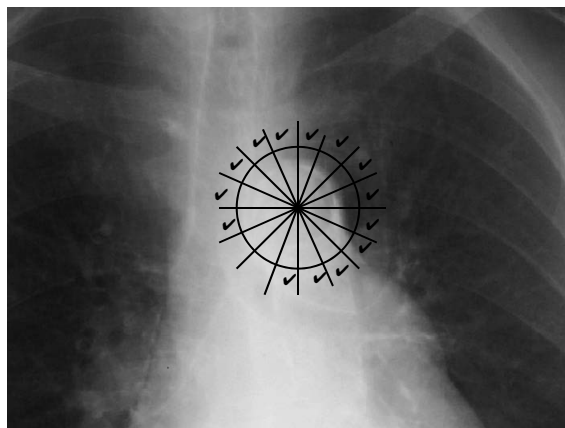


図1 大動脈弓石灰化の評価方法
大動脈弓部に16分割スケールを当て、石灰化を認める区域数の合計で比較した。

<結果>

平均血清Ca値は9.31mg/dlから9.26mg/dlと低下し、平均血清P値は5.05mg/dlから5.53mg/dlと上昇したが、いずれも有意差は認めなかった(図2)。

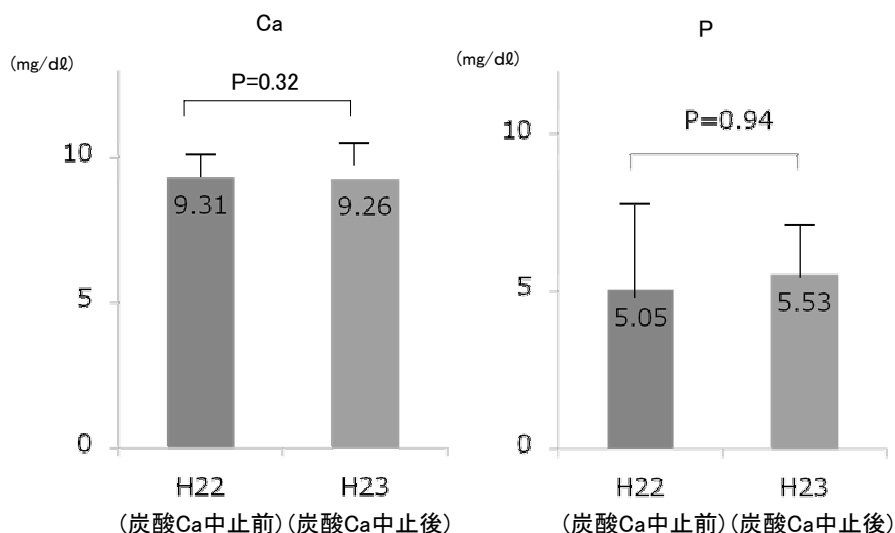


図2 炭酸Ca中止前後における血清Ca値とP値の変化

whole PTHについては75.9pg/mlから92.1pg/mlと上昇したが、やはり有意差は認めなかった(図3)。

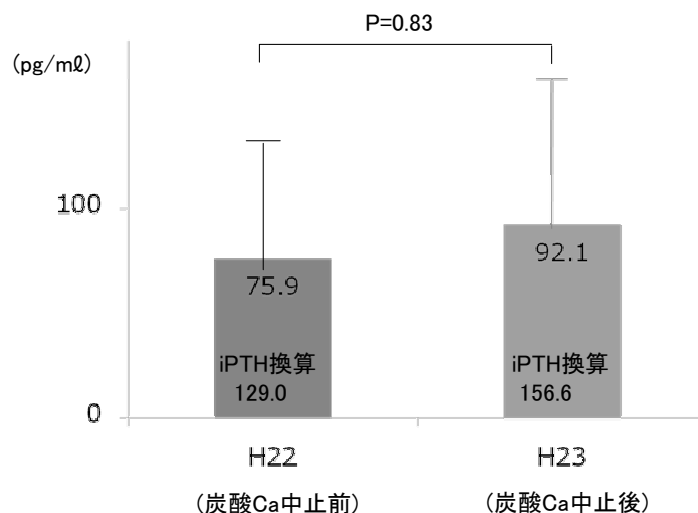


図3 炭酸Ca中止前後におけるwhole PTH値の変化

大動脈弓部石灰化の進行については、平成21年から評価可能であった26名について検討した。平成21年の時点で26名中20名、77%に石灰化が認められた。平成21年から平成22年にかけては9人で増加、17人は不変であり、平均増加数は0.62であった。一方、炭酸カルシウム中止後の平成22年から平成23年にかけては、6人が増加、2人が減少、18人が不変で平均増加数は0.35であり、有意差は認めなかったが、炭酸Ca中止後で増加数が少なかった（図4）。

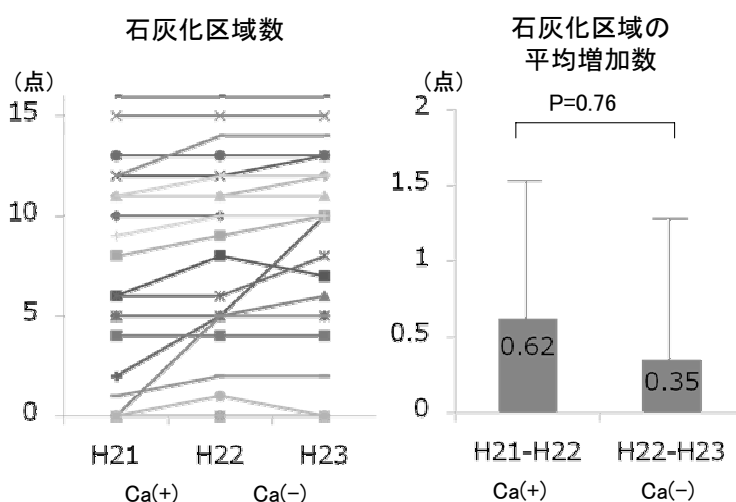


図4 炭酸Ca中止前後における大動脈弓部石灰化区域数と平均増加数の比較

<考察>

Chertowらは150例の無作為割り付け試験の患者において、Ca剤で治療が行われた患者では、より高い血中Ca、P、Ca×P積の持続が血管石灰化の進展と関連するが、セベラマーではそのような関連がなかったと報告している³⁾。しかし、203例の透析患者を対象としたCREA-2 studyにおいては、強力な脂質コントロールを12ヵ月実施するとセベラマー群とCa群で血管石灰化進展に差は認められず、血管石灰化進展抑制効果がセベラマーの脂質改善効果によるものである可能性が示されている⁴⁾。生命予後に及ぼす影響の検討として、新規HD導入患者127例を対象としたRIND

studyではセベラマー群はCa群と比較して死亡率が低いことが報告されている⁵⁾。一方、大規模な2,103例の患者を対象にしたDCOR studyにおいては総死亡率と複合死の率には両群間で有意差はないが、65歳以上に限定すればセベラマー群で有意に死亡率が低いという結果が示された⁶⁾。

Nigelらは30例の透析患者において炭酸ランタン使用群とCa群における血管石灰化の進展を検討し、ランタン群はCa群と比較して血管石灰化を有意に抑制したと報告している⁷⁾。しかし、ランタンとCa剤の大規模な比較研究はいまだ報告されていない。このように、現段階ではセベラマーやランタンがCa剤と比較して血管石灰化の抑制や生命予後の改善に優れているというエビデンスは不十分である。加えてセベラマーやランタンの薬価は炭酸Caに較べて非常に高いため、現時点ではガイドラインに沿ってCa剤を適正に使用していくのが妥当と考えられる。しかし、今回の検討でもセベラマーやランタンは炭酸Caと同等のCa・P管理が可能であり、炭酸Caと比較して血管石灰化進展を抑制する可能性が示唆された。また、炭酸Ca中止により多くの患者で少量の経口VitDが高Ca血症を来すことなく使用可能となった。セベラマーやランタンとCa剤との比較やVitD投与の意義について今後さらに多くのエビデンスが蓄積し、これらの薬剤の有効な使用法が確立されることを期待する。

参 考 文 献

- 1) 岡野一祥、新田孝作：異所性石灰化の予後、腎と透析 66 : 213-219, 2009
- 2) 小川哲也、藤生亜由子、新田孝作：異所性石灰化の診断と評価法(CT). 腎と透析 66 : 207-211
- 3) Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK : Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19 (6) :1489-1496, 2004[Epub 2004 Apr 21]
- 4) Quinbi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, Budoff M ; CARE-2 Investigators : A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients with comparable lipid control : the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CREA-2) study. *Am J Kidney Dis* 51 (6) : 952-965, 2008 [Epub 2008 Apr 18]
- 5) Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM : Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 71 (5) : 438-441, 2007 [Epub 2007 Jan 3]
- 6) Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, Ling BN, Chasan-Taber S, Dillon MA, Blair AT, Burke SK : Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 72 (9) : 1130-1137, 2007[Epub 2007 Aug 29]
- 7) Nigel DT, Kenneth KL, Kevan RP, Peter GK : Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis : A pilot randomized controlled trial. *Nephrology* 16 : 290-298, 2011