

透析液キンダリー 4E 変更に伴う Ca, P, 骨代謝と副甲状腺機能の変動

宮田 安治* 水谷 嘉男 渡邊 貴之
田安 伊織 原田 篤実**

要 旨

血液透析導入後6ヵ月以上経過した安定期の外来患者26例を対象として、透析液をキンダリー 2E (Ca: 3.0 mEq/L) から4E (Ca: 2.75 mEq/L) へ変更したことによるCa, P, 骨代謝と副甲状腺機能に及ぼす影響を検討した。

1年間にわたり3ヵ月ごとの補正Ca, P, i-PTH, ALP, およびP吸着剤と活性型ビタミンD製剤の投薬量の変動を調査した。

補正Caは変更前の 9.2 ± 0.5 mg/dLから1年間を通じて有意な変動はなく、Pも 4.7 ± 0.9 mg/dLから3ヵ月目以降に軽度な上昇がみられたものの有意ではなかった。しかし、P, Ca管理目標到達例は変更前の17例から21例に増加した。i-PTHは 133.0 ± 110.8 pg/mLからほとんど変動はみられなかったが、Hyper群が変更前の4例から12ヵ月目には1例に減少し、Normal群が14例から20例に増加した。P吸着剤の投薬量は有意な変動はみられなかったが、活性型ビタミンD製剤はアルファカルシドールが0ヵ月目の 0.17 ± 0.12 μ g/日から12ヵ月目に 0.30 ± 0.11 μ g/日へ有意に ($p < 0.05$) 増量された。

以上のことから4Eに変更することでCa, Pの管理が容易になるとともに、活性型ビタミンD製剤の開始や増量によって副甲状腺機能を正常に維持することが可能となった。

はじめに

慢性腎臓病の合併症としてみられる骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) は、単に骨病変を生じるだけではなく、長期的には石灰化による心血管病変を惹起して生命予後に影響を及ぼすことが明らかになってきた^{1),2)}。その観点から慢性透析患者の日常での厳密な食事管理や服薬管理など、Ca, Pのコントロールが一段と重要視されている。それと同時に、Ca, P代謝に影響を及ぼす要因として、適正な透析液Ca濃度の選択も必要である。

最近、透析中のCa出納バランスをゼロ付近に維持できる透析液Ca濃度2.75 mEq/Lのキンダリー 4Eが臨床使用され始め、その短期的な有用性が散見される^{3),4)}。今回われわれは4Eを1年間にわたり使用し、Ca, P, 骨代謝と副甲状腺機能に及ぼす影響を検討したので報告する。

対象と方法

対象は血液透析導入後6ヵ月以上経過した安定期の外来患者で、1年間にわたり検査データが追跡できた26例である。内訳は男性17例、女性9例、平均年齢 69.7 ± 10.7 歳、平均透析期間 3.7 ± 4.2 年で、原疾患は高血圧性腎硬化症12例、糖尿病性腎症7例、慢性糸球体腎炎4例、その他3例である。

方法は2012年8月に透析液Ca濃度3.0 mEq/L

*松山赤十字病院 臨床工学課

**松山赤十字病院 腎臓内科

のキンダリー 2E から 2.75 mEq/L の 4E に変更し、変更前と 3 ヶ月目の透析前後の補正 Ca を比較した。また、3 ヶ月ごとの補正 Ca, P, i-PTH, ALP の検査データと P 吸着剤の炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン、および活性型ビタミン D 製剤のマキサカルシトールとアルファカルシドールの投薬量の推移を検討した。2012 年の日本透析医学会によって改訂された CKD-MBD の診療ガイドライン⁵⁾に基づき、P と補正 Ca の 9 分割図における分布を変更前と 12 ヶ月目で比較した。副甲状腺機能は i-PTH 値によって 60 pg/mL 未満を Hypo 群、60 以上 240 pg/mL 未満を Normal 群、240 pg/mL 以上を Hyper 群に分類して各時期の症例数の変動を調べた。骨代謝検査は検査が可能であった 20 例を対象に、変更前と 12 ヶ月目の dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) による第 2 から第 4 腰椎正面 (L2-4) と橈骨遠位 1/3 部位 (Radius 33%) の平均骨密度の変動も併せて比較した。なお、期間内に ALT が 25 U/L 以上の肝機能障害がみられた症例はなかった。各測定値は平均 ± 標準偏差で表し、統計学的検討は Wilcoxon の符号付順位検定を用い、危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) を有意とした。

結 果

(1) キンダリー 2E と 4E 変更 3 ヶ月目における透析前後の補正 Ca の比較 (Fig. 1)

2E は透析前の 9.2 ± 0.6 mg/dL から透析後には 10.0 ± 0.3 mg/dL へ有意に ($p < 0.0001$) 上昇した

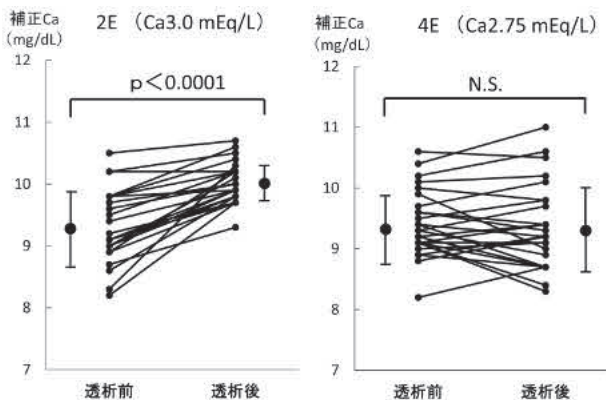


Fig. 1 キンダリー 2E と 4E 変更 3 ヶ月目での透析前後の補正 Ca の比較 (n = 26)

のに対し、4E は 9.2 ± 0.5 mg/dL から 9.2 ± 0.7 mg/dL と透析前後で変動がなかった。

(2) 補正 Ca, P 代謝の変動

補正 Ca と P の推移では、補正 Ca は 0 ヶ月目の 9.2 ± 0.5 mg/dL から 1 年間を通して有意な変動はなく、P も 4.7 ± 0.9 mg/dL から 3 ヶ月目以降に上昇がみられたものの有意ではなかった。(Fig. 2)

P と補正 Ca の 9 分割図では、P の管理目標値 3.5 ~ 6.0 mg/dL かつ補正 Ca の目標値 8.4 ~ 10.0 mg/dL の症例は変更前の 26 例中 17 例 (65.4%) から 12 ヶ月目には 21 例 (80.8%) へ増加した。P のみ高値は 2 例 (7.7%) から 3 例 (11.5%) となり、逆に補正 Ca のみ高値は 3 例 (11.5%) から 1 例 (3.8%) へ減少した。(Fig. 3)

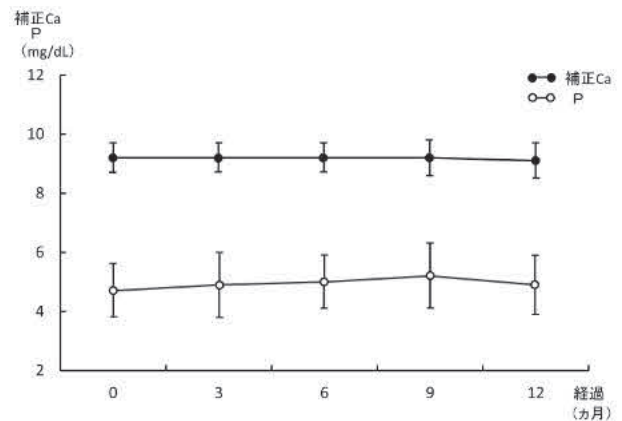


Fig. 2 補正 Ca と P の推移 (n = 26)

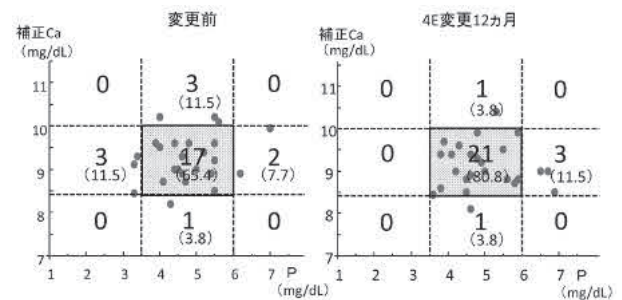


Fig. 3 P と補正 Ca の 9 分割図の変動 (n = 26) () : % 表示

(3) 副甲状腺機能の変動 (Fig. 4)

i-PTH は 0 ヶ月目の 133 ± 110 pg/mL から 3, 6 ヶ月目に低下したものの有意な変動ではなかった。しかし、Hyper 群が 0 ヶ月目の 4 例から 12 ヶ月目には 1 例に減少し、逆に Normal 群が 14 例から 20 例に増加した。

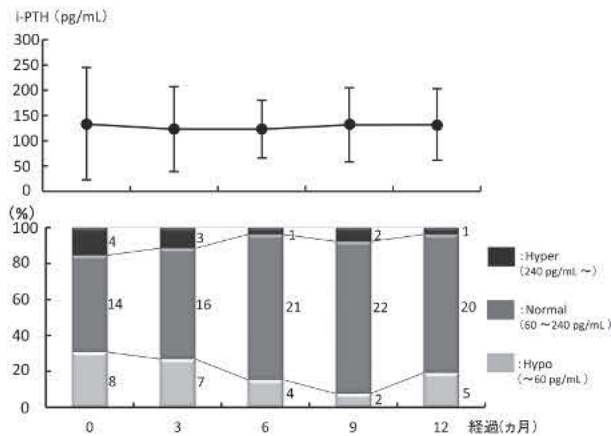


Fig. 4 i-PTHと副甲状腺機能の推移 (n=26)

(4) P吸着剤と活性型ビタミンD製剤投薬量の変動 (Table 1)

P吸着剤は炭酸カルシウムが15例中2例で3ヵ月目に増量され、0ヵ月目の 1.5 ± 0.2 g/日から3ヵ月目以降 1.7 ± 0.5 g/日となり、炭酸ランタンも11例中1例が3ヵ月目に増量されたが、両者とも有意な変動ではなかった。

一方、活性型ビタミンD製剤はマキサカルシトールが11例中2例で3ヵ月目以降投薬開始となり、0ヵ月目の 4.5 ± 3.3 μ g/週から3ヵ月目には 6.1 ± 2.3 μ g/週へ増量された。アルファカルシドールは10例中3例で3ヵ月目より開始となり、0ヵ月目の 0.17 ± 0.12 μ g/日から3ヵ月目以降は 0.30 ± 0.11 μ g/日へ有意に ($p < 0.05$) 増量された。

(5) 骨代謝の変動

ALPは0ヵ月目の 260 ± 89 U/Lからほとんど変動がみられなかった。(Fig. 5)

骨密度検査も腰椎(L2-4)、橈骨(Radius 33%)ともに0ヵ月目と12ヵ月目では有意な変動はなかった。(Fig. 6)

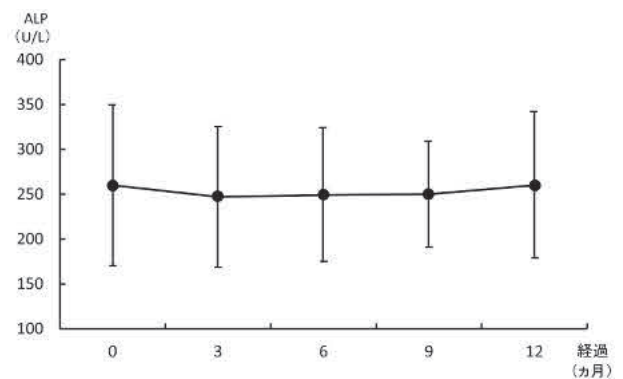


Fig. 5 ALPの推移 (n=26)

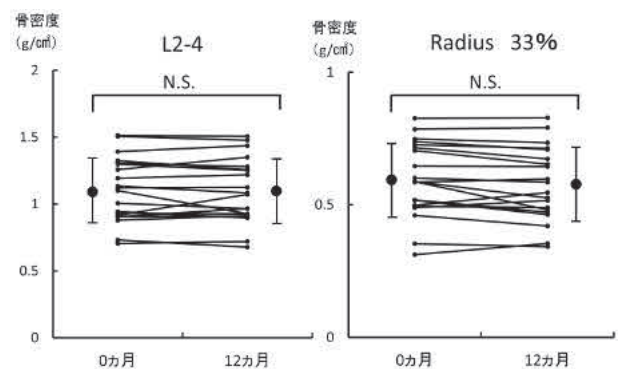


Fig. 6 骨密度の変動 (n=20)

Table 1 P吸着剤と活性型ビタミンD製剤投薬量の推移

薬剤		例数	0ヵ月目	3ヵ月目	6ヵ月目	9ヵ月目	12ヵ月目
P吸着剤	炭酸カルシウム (g/日)	15	1.5 ± 0.2	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5
	炭酸ランタン (g/日)	11	1.23 ± 0.38	1.30 ± 0.35	1.30 ± 0.35	1.30 ± 0.35	1.30 ± 0.35
	セベラマー塩酸塩 (g/日)	3	2.33 ± 0.76	2.33 ± 0.76	2.33 ± 0.76	2.33 ± 0.76	2.33 ± 0.76
ビタミンD製剤	マキサカルシトール (μ g/週)	11	4.5 ± 3.3	6.1 ± 2.3	6.4 ± 2.6	6.1 ± 3.2	6.1 ± 3.2
	アルファカルシドール (μ g/日)	10	0.17 ± 0.12	0.30 ± 0.11 *	0.30 ± 0.11 *	0.30 ± 0.11 *	0.30 ± 0.11 *

* : $p < 0.05$ 、vs 0ヵ月

考 察

透析液のCa濃度は従来から腎不全に伴う低Ca血症によるCa補充目的で3.5 mEq/Lと高く設定されていた。しかし、活性型ビタミンD製剤とCa含有P吸着剤が普及してきたことで、逆に高Ca血症や異所性石灰化が問題視されるようになり、1990年頃には3.0 mEq/Lの透析液へ、さらに2000年頃には2.5 mEq/Lへと低下してきた。しかし、2.5 mEq/Lの透析液を使用すると、活性型ビタミンD製剤あるいはCa製剤の開始もしくは増量がなければ血清Caの低下をきたし、i-PTHやALPの上昇を惹起するといわれている^{6)・7)}。われわれも以前に腹膜透析患者に2.5 mEq/Lの低Ca腹膜透析液を使用したところ、同様にi-PTHとALPの上昇がみられ、長期的には二次性副甲状腺機能亢進症が危惧されることを経験した⁸⁾。透析液Ca濃度別の透析中のCa出納は3.0 mEq/Lでは体内にCaが300 mgほど負荷される正のバランスに、2.5 mEq/Lでは逆に300 mgの負のバランスとなり、2.75 mEq/Lがほぼゼロになるといわれている⁹⁾。この観点から本邦でも2.75 mEq/Lの透析液が2011年に扶桑薬品よりキングダリー4Eとして発売され、徐々に普及してきている。今回当施設で、従来から使われてきたCa濃度3.0 mEq/Lのキングダリー2Eから4Eに変更する機会を得たので、1年間にわたりCa、P、骨代謝と副甲状腺機能に及ぼす影響について検討した。

まず、2Eと4Eで透析前後の補正Caの変動を比較すると、2Eでは9.2 mg/dLから10.0 mg/dLへ有意に上昇したのに対し、4Eは前後とも9.2 mg/dLで変動がみられず、明らかにCa濃度2.75 mEq/Lは透析中のCaバランスの均衡がとれた透析液であると考えられた。1年間の補正Caの推移を観察すると、年間を通じて9.2 mg/dLでほとんど変動がなく、Pも変更3ヵ月目に若干の上昇がみられたものの有意ではなかった。しかし、日本透析医学会が提唱する血清P、補正Ca濃度の9分割図で分類すると、目標達成例が1年後には17例から21例に増加した。中村ら¹⁰⁾は、われわれとは逆に透析液Ca濃度を2.5 mEq/Lから2.75 mEq/Lに変更した

ところ、管理目標達成率は変更前の56.6%から経過とともに有意に上昇し、9ヵ月目には67.1%になったと報告している。このことから、2.5 mEq/Lと3.0 mEq/Lの間である2.75 mEq/Lの透析液の使用がCa、P代謝の安定に繋がることが示唆された。

副甲状腺機能は松浦ら³⁾が12週間の短期的な観察で有意な変動がみられなかったことを報告しているが、1年間にわたるわれわれの検討でも同様に有意な変動はみられなかった。Basileら¹¹⁾はCa濃度2.5、2.75、3.0 mEq/Lの3種類の透析液を用いてランダム化クロスオーバー試験を行い、i-PTHの変動に血清イオン化Ca濃度が関与し、2.75 mEq/Lの透析液が最もイオン化Ca濃度の変化が緩徐であり、i-PTHの変動が少ないことを報告している。CKD-MBDの診療ガイドラインに沿って群別で分析すると、Hyper群が1年後には4例から1例に減少し、Normal群が14例から20例に増加した。この原因として、4Eへの変更により補正Caが安定化したことで、Hyper群の症例に活性型ビタミンD製剤の開始や増量が可能となり、副甲状腺機能亢進が改善したと考えられる。

一方、骨代謝検査では血清ALP、腰椎と橈骨の骨塩定量検査とも検討期間中に有意な変動はみられず、i-PTHに変動がなかったことが骨代謝へ影響を及ぼさなかった要因ではないかと推測された。

本邦では4Eが臨床使用されてまだ3年と期間が短いことから、今後さらなる長期的な観察が必要であると思われる。

結 語

透析液をCa濃度3.0 mEq/Lのキングダリー2Eから2.75 mEq/Lの4Eに変更して1年間のCa、P、骨代謝と副甲状腺機能に及ぼす影響について検討し、以下の結果を得た。

- (1) 補正Ca、Pともに有意な変動はみられなかったものの、管理目標到達例が増加し、Ca、Pの管理が容易となった。
- (2) 副甲状腺機能は補正Caの安定により活性型ビタミンD製剤の開始や増量が可能となり、正常になった症例が増加した。

- (3) 血清 ALP, 骨密度検査とも有意な変動はなく, 骨代謝への影響はみられなかった.

文 献

- 1) Moe S. *et al.*: Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO): Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int* **69**: 1945-1953, 2006.
- 2) Block G. A. *et al.*: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* **15**: 2208-2218, 2004.
- 3) 松浦有希子ほか: 透析液カルシウム濃度 3.0 mEq/L から 2.75 mEq/L への変更は血清 PTH 濃度に影響しない. *日本透析医学会雑誌* **45**: 873-880, 2012.
- 4) 松原実紀ほか: 透析液 Ca 濃度 3.0 mEq/L から 2.75 mEq/L への変更の臨床効果. *大阪透析研究会会誌* **31**: 151-156, 2013.
- 5) 社日本透析医学会: 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. *日本透析医学会雑誌* **45**: 301-356, 2012.
- 6) Fernandez E. *et al.*: Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* **6**: 132-135, 1995.
- 7) 新海信雄ほか: 血液透析患者のカルシウム・リン代謝における透析液カルシウム濃度の影響. *日本透析医学会雑誌* **43**: 933-938, 2010.
- 8) 宮田安治, 原田篤実: 低カルシウム透析液が持続的携行式腹膜灌流 (CAPD) 症例のカルシウム・リン代謝と副甲状腺機能に及ぼす効果. *臨床透析* **18**: 371-376, 2002.
- 9) Basile C.: Calcium mass balances in bicarbonate hemodialysis. *Int Nephrol* 2011: 540-592, 2011.
- 10) 中村慶史ほか: 透析液 Ca 濃度変更による血清 P, 補正 Ca 濃度のガイドライン管理目標達成率の推移. *日本透析医学会雑誌* **46** (Suppl. 1): 480, 2013.
- 11) Basile C. *et al.*: Effect of dialysate calcium concentration on parathyroid hormone and calcium balance during a single dialysis session using bicarbonate hemodialysis: A crossover clinical trial. *Am J Kidney Dis* **59**: 92-101, 2012.

Variations in values of Ca and P, Bone Metabolism and Parathyroid Function due to a Change of Dialysate; from Kindaly2E to Kindaly4E

Yasuji MIYATA*, Yoshio MIZUTANI, Takayuki WATANABE, Iori TAYASU and Atsumi HARADA**

*Corresponding author: Clinical Engineering Department, Matsuyama Red Cross Hospital

**Division of Nephrology, Matsuyama Red Cross Hospital

Background: We have studied impacts of a change of dialysate; from Kindaly2E (Ca concentration: 3.0 mEq/L) to Kindaly4E (Ca concentration: 2.75 mEq/L), on the values of Ca, P, and bone metabolism and parathyroid function. The subjects were 26 stable CKD-MBD outpatients receiving hemodialysis more than six months.

Methods and Materials: Based on the protocol for 12 months, we studied variations of every 3-month values in corrected Ca, P, intact parathyroid hormone (i-PTH), alkaline phosphatase (ALP), doses of phosphate binders and active vitamin D administration to the subjects.

Results and Discussions: The values of corrected Ca did not show a significant change throughout the year compared to the initial value; 9.2 ± 0.5 mg/dL. While the values of P also did not show a significant change except a subtle increase shown compared to the initial value; 4.7 ± 0.9 mg/dL, from the third month of the dialysate shift. Favorably in fact, the number of patients who had Ca and P target values achieved increased from 17 to 21 after the change of dialysates. The serum i-PTH values showed a slight change from the initial level; 133.0 ± 110.8 pg/mL. Instead, the number of patients as Hyper i-PTH decreased from 4 to 1 in 12 months, while the number of patients as Normal i-PTH increased from 14 to 20. The doses of phosphate binders did not show a significant change. However, the doses of alphacalcidol, active vitamin D, were significantly ($p < 0.05$) increased from the initial dose; 0.17 ± 0.12 μ g/day to 0.30 ± 0.11 μ g/day, 12 months later.

Conclusions: Change of dialysates to Kindaly4E contributes to better administration in Ca and P values for patients on dialysis that leads to maintaining normal parathyroid function based on the commencement timing and increase of administration of active vitamin D dose.