

# 慢性血液透析患者におけるリンの体内動態に関する研究

奥田直裕 久野 勉 奈倉勇爾 上松瀬勝男

## Phosphate kinetics in patients on chronic hemodialysis

Naohiro OKUDA, Tsutomu KUNO, Yuji NAGURA, and Katsuo KANMATSUSE

Second Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

To investigate the phosphate kinetics in hemodialysis (HD), 8 patients in a stable condition, who were receiving HD three times a week for 4 hours per session, were investigated. Plasma phosphate was under 7 mg/dl, and residual renal function had almost disappeared. Dialysate containing phosphate was prepared by adding Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> using a micro-infusion pump from the inlet of single pass dialysate in the individual dialysate delivery system. In the first week, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> was not added as the control period. In the second session of the second and third week, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> was added to give a phosphate concentration of 1.0 and 2.0 mmol/l in the dialysate, respectively.

Total phosphate mass removal was 777±46.64 mg in the control period, 403±67.21 mg in the second week, and -230±214.8 mg in the third week. Total phosphate mass removal in the second and third week was significantly lower than that of the control period. Plasma phosphate concentration was significantly decreased after the HD compared with before the HD in the control and second week. There was no significant difference in plasma phosphate concentration between the period before HD and at 48 hours in the control and the second week. Plasma phosphate concentration before HD not only depended on phosphate mass removal by HD, but also on other factors.

We suggest that dialysate containing phosphate might prevent excessive phosphate removal from non-extracellular compartments during HD.

Jpn J Nephrol 42 : 2000 : 30-35.

**Key words** : hemodialysis, phosphate mass removal, phosphate kinetics, dialysate containing phosphate

### 緒 言

慢性維持透析患者における(P)の動態は、カルシウムおよび骨代謝とも密接に関連する極めて重要な因子である。慢性血液透析患者では、一般に、高P血症が高頻度で観察される。高P血症は、二次性副甲状腺機能亢進症の発症において、近年独立した刺激因子であることが認識されている<sup>1)</sup>。骨代謝障害や異所性石灰化を防ぐためには、透析前の血清P濃度を5.0~6.5 mg/dlに維持することが望ましい<sup>2)</sup>とされるが、その達成は困難であることも少なくない。一般に、血清P濃度のコントロールは透析によるP除去のみでは不十分とされ、食事によるP摂取の制限、各種P吸着薬投与による消化管からのPの吸収抑制が推

奨されている。一方、低P血症は、近年注目されている副甲状腺機能低下症<sup>3)</sup>、無形成骨症を招く可能性も否定できない。過剰なP吸収の抑制や透析による除去などにより、一部では透析患者のPの負の平衡を指摘する報告もあり<sup>4)</sup>、透析患者の血清P濃度の至適レベルについてはいまだ不明な点が多い。今回、筆者らはこのPの血液透析中の動態に関する検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

### 対 象

当院において管理されている慢性維持血液透析患者で、週3回の安定した維持透析が行われ、週初日の透析前血清

P 濃度が 7.0 mg/dl 以下、残存腎機能がほとんど無視できる患者 8 名(男 2, 女 6) を選択した。平均年齢 47.0±5.9 歳, 平均透析期間は 60.8±26.9 カ月であった。原疾患は, 慢性糸球体腎炎が 5 例, 結節性硬化症が 1 例, 不明が 2 例であった。なお, 糖尿病や悪性腫瘍, アルコール中毒など P 代謝に影響を及ぼす可能性のある疾患を有する患者は除外した。食事中的 P 摂取量は 850~900 mg として栄養指導を行い, P 摂取量が安定している患者を選択した。また, 患者全員にインフォームド・コンセントを行い, 本研究を施行した。

## 方 法

各々の症例に対して試験期間は 3 週間とし, 第 1 週目をコントロール期間として透析液中に P を含まない通常の血液透析を 3 回施行, 第 2 週目および第 3 週目には週の第 2 透析日のみ透析液中に Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> を添加した P 負荷透析を施行した。透析液中の Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 濃度は 2 週目は 1.0, 3 週目には 2.0 mmol/l とした。Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 添加透析液の作成は 0.5M, Na<sub>4</sub>HPO<sub>4</sub> を用い, 血液透析時に個人用透析液供給監視装置の透析液入口側より, マイクロポンプを用いて各々, 0(コントロール), 1.0, 2.0 mmol/l の濃度となるようにそれぞれ 1 分間に 0, 1.0, 2.0 ml の速度で注入し, シングルパス方式で血液透析を施行した。透析液は AK-ソリタ DL(清水製薬)をコントロールおよび P 添加時の基本透析液に使用した。透析液流量は 500 ml/min, 血流量は 200 ml/min に統一した。ダイアライザーは, 全例に同一のセルロースジアセテート膜を使用した。試験期間中, 原則として内服薬は変更しないこととした。各 mid-week の透析日に, 透析開始時, 1, 2, 3, 4, 24, 48 時間後に採血し, 血清 P は Fiske-Subbarow 法, BUN は Urease-GLDH 法, Cr は酵素法, Ca は OCPC 法, HCO<sub>3</sub> は血液ガス分析により演算にて算出した。透析液排液をすべて回収する mass transfer study を施行した。透析液は 1 時間毎に回収し排液量を測定し, 攪拌したのちにその一部を採取して, P 濃度を Fiske-Subbarow 法にて測定し, 1 時間目から 4 時間目までの各 1 時間毎の P 除去量および総除去量を算出した。この際, P の注入量を以下の式により算出し, 透析中の P の mass balance (mg/session) を測定した。

$$P \text{ mass removal} = P \text{ mass}_{\text{out}} - P \text{ mass}_{\text{in}}$$

$$P \text{ mass}_{\text{in}} = (DV - UF) [P]_{\text{in}} \times 10$$

$$P \text{ mass}_{\text{out}} = DV \times [P]_{\text{out}} \times 10$$

ただし

DV(dialysate volume): 総透析排液量(l),

[P]<sub>in</sub>: 透析器入口透析液 P 濃度(mg/dl)

UF(ultrafiltration rate); 実測限外濾過量(l),

[P]<sub>out</sub>: 透析排液中 P 濃度(mg/dl)

統計学的検定は, paired Student's *t*-test を用い, 有意水準は危険率 0.05% とした。

## 結 果

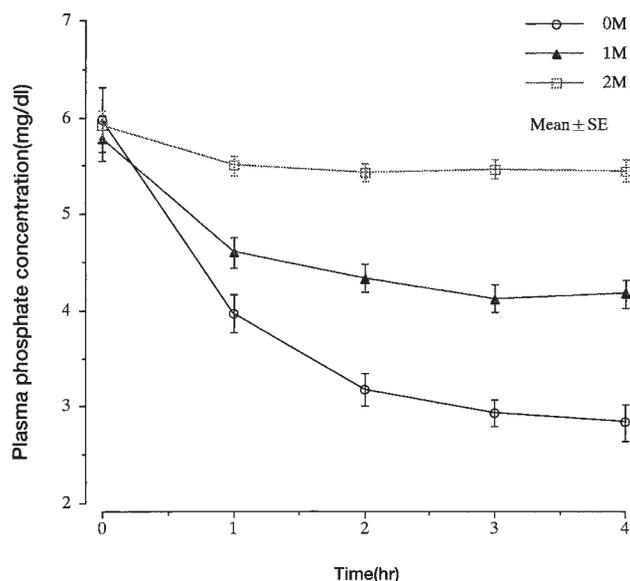
BUN, S-Cr, S-Ca, HCO<sub>3</sub> 濃度については, コントロールと比較して 1.0 および 2.0 mmol/l の Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 負荷透析の各透析前・後で, いずれも有意な差は認められなかった(Table)。血清 P 濃度の経時的变化について検討した結果を Fig. 1, 2 に示す。コントロール期間では透析前の P 濃度は 5.98±0.33 mg/dl で, 1 時間後には 3.96±0.20 mg/dl と急激な低下を示し, その後緩やかに 3 時間後まで低下した。1 時間以降はすべて透析前値より有意(p<0.01)に低値であった。一方, 1.0 mmol/l 負荷時では, 透析前 P 濃度 5.79±0.24 mg/dl に対して 1 時間後 4.60±0.15 mg/dl と低下, 2.0 mmol/l 負荷群では透析前 P 濃度 5.92±0.15 mg/dl に対して 1 時間後 5.50±0.10 mg/dl と同様に有意に低下した。

また, 3 期間において, 透析開始から 48 時間後までの血清 P 濃度の経時的变化を観察すると, コントロール期では透析前 P 濃度は 5.98±0.33 mg/dl に対して 4 時間後 2.84±0.19 mg/dl, 24 時間後 4.93±0.36mg/dl, 48 時間後 5.48±0.28 mg/dl と, いずれも透析開始前に比べ有意(p<0.01)に低値であった。一方, 1.0 mmol/l 負荷時では, 透析前 P 濃度は 5.79±0.24 mg/dl に対して 4 時間後には 4.18±0.14 mg/dl と有意(p<0.01)に低下したが, 24 時間後は 5.69±0.28 mg/dl, 48 時間後は 6.24±0.19 mg/dl と透析前に比べ有意な差は認めなかった。さらに, 2.0 mmol/l 負荷時では, 透析前 P 濃度 5.92±0.15 mg/dl に対して 4 時間後 5.45±0.12 mg/dl と有意差を認めず, 24 時間後は 6.49±0.14 mg/dl, 48 時間後 7.10±0.77 mg/dl といずれも透析前に比し有意(p<0.01)に高値を示した。なお, これら 3 期間において, 透析開始時の血清 P 濃度には有意差はなかった。透析終了時の血清 P 濃度を 3 期間で比較すると, コントロールに比し 1.0 および 2.0 mmol/l の P 負荷時はいずれも有意(p<0.01)に高値であったが, 48 時間後の血清 P 濃度は, 1.0 mmol/l とは有意差を認めず, 2.0 mmol/l の P 負荷時のみコントロールに比し有意(p<0.01)に高値を示した(Fig. 1, 2)。

**Table** Changes on BUN, S-Cr, S-Ca, and HCO<sub>3</sub> levels before and after hemodialysis (n=8)

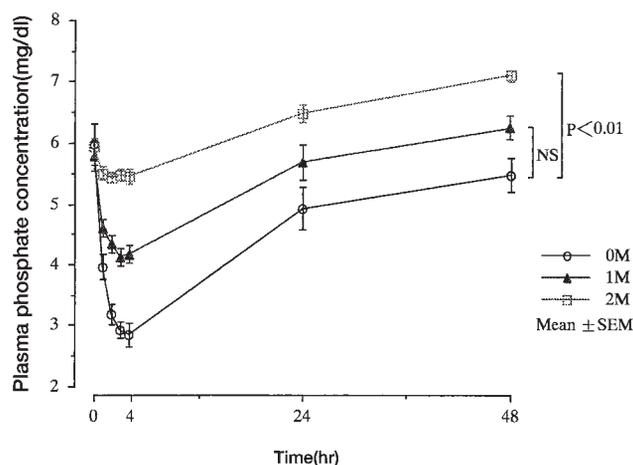
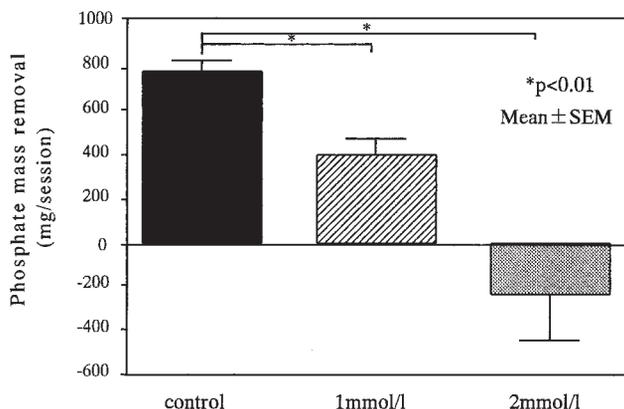
	Pre HD			Post HD		
	0 mmol/l	1.0 mmol/l	2.0 mmol/l	0 mmol/l	1.0 mmol/l	2.0 mmol/l
BUN	78.12 ± 8.62	73.64 ± 7.89	73.65 ± 7.89	29.38 ± 4.07	28.26 ± 8.26	27.60 ± 4.04
S-Cr	11.26 ± 1.25	11.04 ± 1.02	12.43 ± 1.04	5.08 ± 0.59	5.30 ± 0.53	5.57 ± 0.67
S-Ca	9.06 ± 0.40	9.20 ± 0.38	10.27 ± 0.78	10.34 ± 0.45	9.98 ± 0.21	10.13 ± 0.23
HCO <sub>3</sub>	19.20 ± 0.66	20.56 ± 0.78	20.05 ± 1.64	24.94 ± 0.87	25.72 ± 0.71	22.93 ± 1.90

Data are not significant.

**Fig. 1.** Changes on plasma phosphate concentration during hemodialysis in the control, 1.0 mmol/l and 2.0 mmol/l of Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> in dialysate

各透析時の総P除去量を3期間で比較すると、コントロール期間は777 ± 46.64 mg に対して、1.0 mmol/l 負荷時は403 ± 67.21 mg、2.0 mmol/l 負荷時には-230 ± 214.8 mg と、P 負荷時はいずれもコントロール期間に比し有意に (p < 0.01) 低値であった (Fig. 3)。

さらに1時間毎のP除去量に関して検討すると、3期間とも透析開始1時間目が最も多く、その後、コントロール期間では、徐々に減少していく傾向が認められたが、負荷時は変化が認められなかった。コントロール期間では、透析開始1時間後に259 ± 22.4 mg/hr であったのに対して、1.0 mmol/l 負荷時では133 ± 25.6 mg/hr、2.0 mmol/l 負荷時では-10 ± 53.4 mg/hr とそれぞれ有意 (p < 0.01) に低値であった。2時間目以降についても同様に負荷時はコントロールに比し有意 (p < 0.05) に低値であった (Fig. 4)。

**Fig. 2.** Changes on plasma phosphate concentration at 24, 48 hours after the starting of hemodialysis**Fig. 3.** Phosphate mass removal on 1.0 mmol/l of Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> and 2.0 mmol/l of Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> in dialysate were significantly lower than that in the control period.

Values are presented as the mean ± SEM.

## 考 察

Pは生体の重要な成分で、骨格系の主要構成物質である。健康成人の体内には600~700gのPを含有しており、

約 85%は骨に、約 15%は筋肉に含まれている<sup>9)</sup>。また、P 代謝は生体の機能維持に必須である。腎不全患者では、糸球体濾過値が 20 ml/分以下に低下すると尿中 P 排泄が減少し高 P 血症を呈するようになる。さらに高 P 血症では、腎における  $1\alpha$ -hydroxylase 活性を低下させ、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の産生が低下し、これにより腸管からの Ca 吸収が減少して低 Ca 血症となる。高 P 血症は、直接あるいは間接的に二次性副甲状腺機能亢進症を惹起させる要因となることが知られている。維持透析患者においては、食事からの P 摂取制限、透析による P 除去、さらに P 吸着薬の投与にもかかわらず、透析前血清 P 値を正常に保つことが困難である症例も散見される。一方、日本透析医学会の統計調査によれば、透析前の血清 P 値が 5.0 mg/dl 以下の患者が透析患者の約 20%に認められる<sup>6)</sup>。1 回の透析での P の除去はダイアライザーの性能により異なるが、われわれの成績は Hou ら<sup>7)</sup>の報告(1 回の透析で 800~1,000 mg)とほぼ一致している。腸管より吸収される P の量は、正常人に比べて維持透析患者では吸収率が低いとの報告もある<sup>8)</sup>。杉崎ら<sup>9)</sup>は透析患者の P の生体内でのバランスについて検討し、透析による急激な P 除去が細胞内からの P 流出をもたらしている可能性を *in vitro* の実験系で指摘しており、透析患者の P のバランスについては不明な点も多い。透析中の血清 P 濃度の推移は、BUN が指数関数的に減少するのに対して、P では透析開始 1 時間で急激な低下を示すものの、その後 1 時間後から 3 時間後までは比較的緩やかに低下し、3 時間後からは変化を認めず、BUN とは異なる特異な現象が認められた。このことは Zucchelli ら<sup>10)</sup>、杉崎ら<sup>11)</sup>、久野ら<sup>12)</sup>の報告でも同様な結果を示している。また、排液を回収し排液中の P 濃度と総排液量より算出した P の除去量に関しては、コントロール群では開始 1 時間で 200~300 mg の P が除去されており、その後 2 時間目から 4 時間目までは徐々に低下していた。また、血清 P 濃度と除去量と合わせて検討すると、3 時間後から 4 時間後に 100~200 mg の P が除去されているにもかかわらず血清 P 濃度はほぼ不変である (Fig. 1, 4)。このことは透析開始 3 時間目以降には、主として細胞内からの P 除去が生じていることを示唆しており、骨をはじめとする P 含有臓器、体細胞内からの P の流出が起こっている可能性が推測される。

尿素は総体液中にほぼ均一に分布していると考えられており、one compartment model が応用されるが、P は one compartment model では説明できず、これが P の動態と尿素の動態が異なる原因の一つと考えられる。

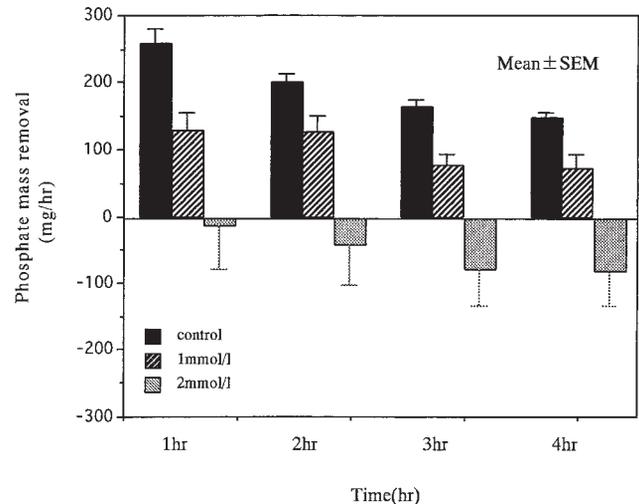


Fig. 4. Changes on phosphate mass removal rate per hour during hemodialysis in the control, 1.0 mmol/l and 2.0 mmol/l of  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in dialysate

次に、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ を透析液中に負荷した際の血清 P 濃度の変化および P 除去量の検討では、P 除去量はコントロール群に比べ有意 ( $p < 0.01$ ) に減少が認められ (Fig. 3)、さらに透析終了時の血清 P 濃度は有意 ( $p < 0.01$ ) にコントロール群で低値であったにもかかわらず、48 時間後の血清 P 濃度はコントロール時と 1.0 mmol/l 負荷時で有意差を認めず、2.0 mmol/l 負荷時でのみ有意差が認められた点が注目される (Fig. 2)。

また、維持透析患者における血清 P のコントロールにはアシドーシスの影響があることが知られており、アシドーシスは非細胞外液コンパートメントから細胞外液に P の移動を導き、血清 P レベルの増加を導く原因となる。Kuno ら<sup>12)</sup>は P 除去量を bicarbonate 透析と acetate free biofiltration で比較検討し、アシドーシスの良好なコントロールが血清 P のコントロールに良い影響を及ぼすと言及している。今回のわれわれの検討で、1 時間毎に  $\text{HCO}_3^-$  濃度を測定したが 3 期間で有意差は認められず、酸塩基平衡の影響は否定されている。P 除去能はダイアライザーの性能が関与するが、織田ら<sup>13)</sup>は high-flux 膜ダイアライザーが優れていると述べている。今回、われわれは各患者で、3 期間を通じてダイアライザーは同一としており、これらの関与も否定的である。一般的に透析患者の血清 P のコントロールの指標として、透析前の血清 P 濃度が用いられ、透析による P 除去 (P 除去能の高い高性能膜への透析器の変更、透析時間の延長など) および P 吸着薬の投与が行われている。しかし、今回の結果から考察すれば、各種透析方法にてより多くの P 除去に努め、透析終了時

の血清 P 濃度を一時的に低下させても、骨をはじめとする P 含有臓器から細胞外への P の流出を促しているにすぎず、必ずしも次回の透析前血清 P 濃度に影響を与えないことが明らかとなった。

したがって、血清 P のコントロールにおいて、透析による単純な P 除去量を問題にすることの意義は少なく、透析患者の血清 P 値を規定する他の因子の存在が示唆される。また、透析液中に低濃度の P (1.0 mmol/l) を添加することにより、透析中の非細胞外液コンパートメントからの P 流出を防止させうる可能性が示唆された。通常の血液透析では、むしろ急激に P を除去することで血中濃度を維持しようとする生体機能が働き細胞内・外での P の移動が起こり、これが繰り返されることで、長期的には骨軟化症および骨塩減少を生じさせている可能性も否定できない。Haas ら<sup>14)</sup> は血液濾過において、置換液中に P を 0, 2, 3 mmol/l と負荷し P の動態を観察した結果、治療後の血清 P 濃度がどのような値になっても 2 日後の血清 P 濃度には有意差がなく、high-flux 膜を使用した体外循環治療で P の高いクリアランスでの除去に関して再検討が必要であると述べている。われわれの検討とは異なったデータであるが、血液透析と血液濾過との違いによる P 除去の差も影響した可能性が考えられる。健康人においては、生体は P 欠乏時には腎尿管における P 再吸収閾値を上げて、腎臓からの P 排泄を抑制すると同時に骨吸収を亢進させ、血清 P 濃度の維持に努めている。しかし、血液透析患者では、低 P 血症が認められても腎臓における調節機能が廃絶しており、活性化ビタミン D 欠乏による骨吸収にも障害が認められ、血清 P 濃度の維持もしばしば困難である。透析患者の一部には透析後の血清 P 濃度が正常値の下限以下となる症例も認められ、このような症例では、今回施行した P 負荷透析が過剰な P 除去を予防する目的で有用ではないかと考えられる。実際、Kaye ら<sup>15)</sup> は低 P 血症の患者 3 名に対して P 負荷透析を施行し Ca free の透析液に 1~2 mmol/l の濃度で注入したところ (Ca は経静脈的に注入)、P 負荷 2 mmol/l の濃度で低 P 血症の補正が可能であったと述べている。このように、透析患者個々の病態に合わせた骨代謝に関連した P のコントロールが今後必要となると考えられる。今回は糖尿病由来の腎不全の患者は除外したが、今後これらの患者についても検討が必要であると考えられる。

また、今後は長期間 P 負荷透析を施行した際の骨の変化、アイソトープなどを用いた細胞内・外の P の動態の観察をさらに検討する必要があると考えられる。透析患者の

透析前の血清 P の至適コントロールレベルについても今後検討が必要であると考えられる。

## 結 語

- 1) 慢性維持透析患者 8 名を対象に P の動態を検討した。
- 2) コントロールと比較して、1.0 mmol/l および 2.0 mmol/l の濃度で P を添加した P 負荷透析の際の P 除去量は、それぞれ有意に減少したが、48 時間後の血清 P 値には 1.0 mmol/l 負荷群では有意差を認めず、2.0 mmol/l 負荷群では有意に高値を示した。
- 3) 血液透析患者において、透析前の血清 P 濃度は透析による P 除去に依存する度合いは低く、他の因子が関与している可能性が示唆された。
- 4) 透析液中に低濃度の P (1.0 mmol/l) を添加することにより、透析中に非細胞外液コンパートメントからの P 流出が防止される可能性が示唆された。

## 文 献

1. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Cruz LF, Campistol JM, Torres A, Rodriguez M. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1845-52.
2. Hercz G, Coburn JW. Prevention of phosphate retention and hyperphosphatemia in uremia. *Kidney Int* 1987; 32: 215-20.
3. 秋澤忠男, 深川雅史, 塚本雄介, 栗原 怜, 衣笠えり子, 黒川 清. 代謝性骨疾患に関する研究. 平成 7 年度厚生科学研究費補助金長期慢性疾患総合研究事業研究報告書 1996: 29-35.
4. Bishop MC, Ledingham JGG, Oliver DO. Phosphate deficiency in haemodialysed patients. *Proc Eur Dialysis Transplant Assoc* 1971; 8: 106-12.
5. Kai Iau. Phosphate disorders. In: Kokko JP, Tannen RL, Fluids and electrolytes. Philadelphia: Saunders. 1986: 398-471.
6. 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況 (1997 年 12 月 31 日現在): 199.
7. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, Bourdeau E. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 217-24.
8. Wiegmann TB, Kaye M. Malabsorption of calcium and phosphate in chronic renal failure: <sup>32</sup>P and <sup>45</sup>Ca studies in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1990; 34: 35-41.
9. Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T. Phosphate in dialysis

- patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983 ; 29 : 38-43.
10. Zucchelli P, Santoro A. Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. *Int J Artif Organs* 1987 ; 10 : 173-8.
  11. Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T. Dynamic behavior of plasma phosphate in chronic dialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982 ; 28 : 302-7.
  12. Kuno T, Man NK, Chauveau P, Delons S, Bonete R, Takahashi S. Phosphate kinetics in acetate-free biofiltration. *Jpn J Nephrol* 1991 ; 33 : 53-7.
  13. 織田みどり, 蟹由 斉, 那須野修一, 柴田 猛, 小椋陽介, 大坪 修. 血液透析による効果的なリン除去法の検討. *人工臓器* 1990 ; 19 : 687-9.
  14. Haas T, Hillion D, Dongradi G. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991 ; Suppl 2 : 108-13.
  15. Kaye M, Vasilevsky M, Barber E. Correction of hypophosphatemia in patients on hemodialysis using a calcium-free dialyzate with added phosphate. *Clin Nephrol* 1991 ; 35 : 130-3.