

安定かつ包括的な 透析患者マネジメントを目指して

——リン、ヘモグロビン、そして便秘対策——

福岡赤十字病院 腎臓内科 満生浩司

key words

透析患者，リン吸着薬，便秘，貧血，ESA

▶ はじめに

透析医療における薬剤の新規導入は年々増加しており，われわれが使用可能な選択肢は着実に増加している．一方透析患者は急速に高齢化が進み，心血管病などの合併症を有する脆弱な患者もまた増加して，治療介入もより困難になっているのも事実である．透析医にとって最も重要な課題である貧血管理とカルシウム・リン管理においても治療薬の種類は増えており，その選択は患者予後に影響する問題である．本稿ではリン及び貧血管理において背景に潜むリスクや病態に注目しながら，今後目指すべき治療介入を考えてみたい．

I. リン吸着薬と消化管障害 ～透析患者の便秘トラブル～

1. リン管理の重要性とリン吸着薬の必要性

Taniguchi ら¹⁾ は日本透析医学会の統計調査の解析から血清のリン，カルシウム，PTH の値と生命予後との関係を提示した（図 1）．いずれにおいても高値になるほど死亡リスクは上昇したが，リンに関しては低値になることでも死亡リスクは

増加する結果であった．また死亡に与えるリスク比はリンが最も大きく，生命予後という観点からリンの管理が最優先されるべきという姿勢が強調されるようになった．透析患者でみられる動脈硬化は，一般的な内膜肥厚を示すアテローム（粥状）硬化のみならず，中膜の石灰化を示すメンケベルグ型硬化が特徴的であり，リンやカルシウムの管理状態が大きく影響する．つまり透析医療においてリンのコントロールは最重要課題の 1 つとなっている．しかし臨床の現場ではリンの管理にはかなり難渋する場合が多い．その理由の 1 つとして，透析患者におけるリンの出納の問題がある．健常者の場合，1 日あたりのリン摂取量を 1000 mg とすると，およそ 800 mg が体内へと吸収されている．一方排泄に関しては腸管から 150 mg，腎臓から尿中へおよそ 850 mg が排出されることで体内リン総量の恒常性が保たれている．しかし血液透析患者の場合，腎からの排泄はほぼ消失しているため代わりに血液透析でのリン除去が必要となる．1 回の透析で除去されるリンを約 1000 mg とすると，週 3 回で 3000 mg，これは 1 日あたりおよそ 430 mg となる．ところが健常者であれば本来尿中へ 650 mg 排出されるため，無尿の透析患者の場合 1 日あたり 650 mg－430 mg

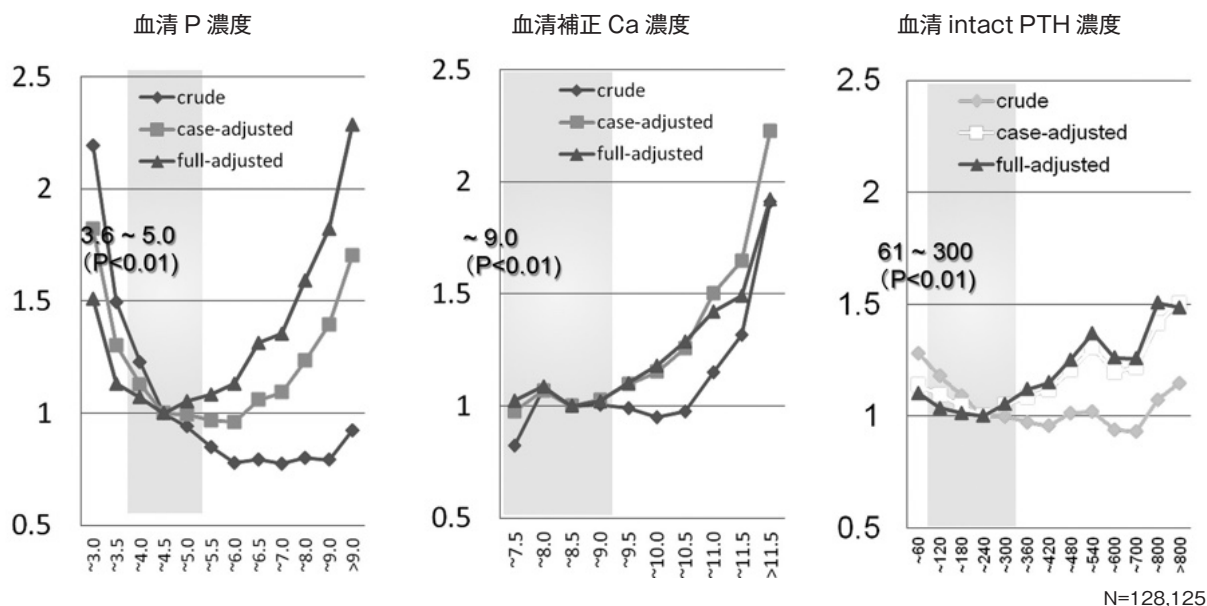


図1 血液透析患者における P, Ca, PTH と死亡リスクの関係 (参考文献1より引用)

= 220 mg がどうしても体内に残ることになる。よって食事療法によるリン摂取制限やそれを補うリン吸着薬の内服は必須である。福岡県腎臓病患者連絡協議会が2016年に透析患者231名を対象に実施したアンケート調査²⁾の結果では、透析患者のリン吸着薬内服率は実に93.8%にのぼることが示された。

2. 透析患者の便秘とリン吸着薬

このように透析療法においてごく日常的に汎用されているリン吸着薬だが、時に便秘や嘔気などの消化管障害の要因となることを認識しておかなければならない。

一般健常者での便秘の頻度は、若年では男性2%、女性4%程度だが、高齢者では男女差がなくなり8~12%と増加する³⁾。CKD・透析患者の場合、その頻度が著しく高くなることが特徴である。Yasudaら⁴⁾は、血液透析患者または腹膜透析患者483名及び慢性腎不全患者441名を対象にアンケート調査を行ったところ、血液透析患者の63.1%、腹膜透析患者の28.9%、慢性腎不全患者の59.9%が便秘であると回答した。西原ら⁵⁾は、血液透析患者202名及び腹膜透析患者33名に対して、Rome II Modular アンケートを実施したところ、便秘の患者は52%となったと報

告した。福岡県腎臓病患者連絡協議会の2016年のアンケート調査²⁾では、便秘であると回答した患者は58.6%であり、男女差はみられなかった。以上のように透析患者における便秘の頻度は血液透析患者で約6割、腹膜透析患者で約3割と一般住民に比較して著しく高率であるといえる。ちなみに腹膜透析患者で便秘が少ない要因としては、カリウム制限が血液透析に比べて緩く、その分食物繊維の摂取量が多いことや透析での除水がより緩徐であることなどが挙げられる。

透析患者特有の便秘の要因としては、食事療法としてのカリウム制限に伴う食物繊維摂取量の減少や水分制限、透析での除水による体液量減少や腸管の血流の低下、糖尿病や高血圧などの基礎疾患に起因する自律神経障害や血流障害による腸管の運動機能低下、高齢化や脳血管障害などの後遺障害に起因する日常の運動量の低下や骨盤筋群の筋力低下による排便機能障害、透析時の排便を避けるための便意を我慢する習慣性、そして陽イオン交換樹脂やリン吸着薬の内服などが指摘されている⁶⁾。

3. 便秘によるトラブルケース

当院ではリン吸着薬の関与が示唆される消化管合併症の一例を経験したので紹介する。症例は73

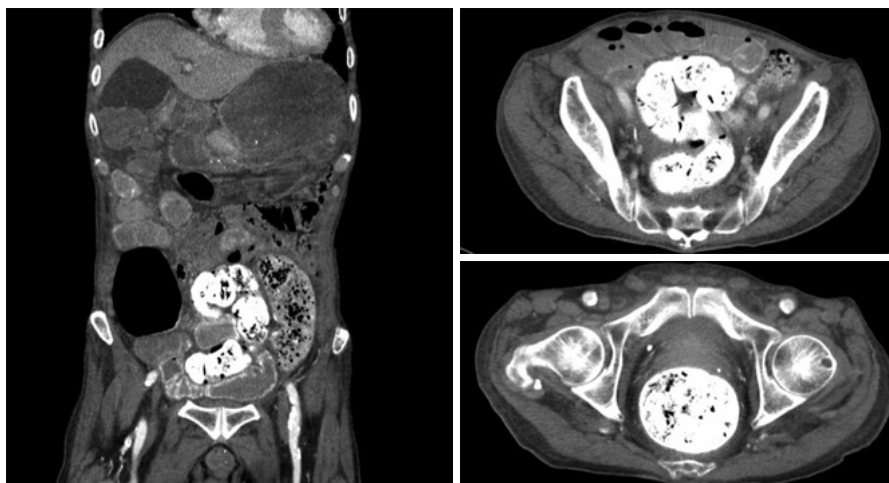


図2 宿便性大腸潰瘍・大腸穿孔をきたした症例の腹部CT

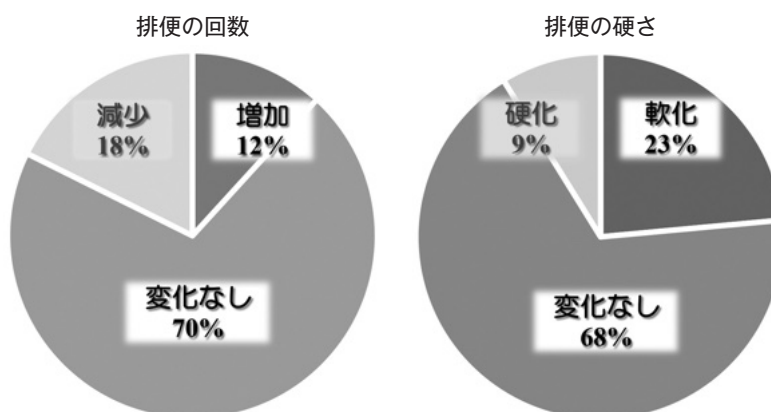


図3 入院前後の排便の変化に関するアンケート調査 (n = 34)

歳男性の透析歴18年の血液透析患者で、原疾患は慢性糸球体腎炎であった。手術適応の大動脈弁狭窄症を合併したため、心臓外科で大動脈弁置換術を施行した。手術自体は特に問題なく終了し術後経過も良好であったが、便通管理については刺激性下剤や座薬の屯用にも関わらずなかなか排便がみられない状態が続いていた。術後約2週間に宿便性の大腸潰瘍を合併、結果大腸穿孔をきたし敗血症を合併して死亡に至った。術前の腹部CT画像ではS状結腸から直腸にかけて大量の便塊の充満を認め、そのCT輝度から術前から内服していた炭酸カルシウムや炭酸ランタンの関与が示唆された(図2)。本事例を受けて、病院内で入院透析患者の便通に関する緊急アンケート調査を施行した。その結果、入院により排便回数が減少した患者は18%、便が硬くなった患者は9%であった(図3)。排便回数が減少した症例の大

部分は安静を要する病態や治療状況であり、かつ塩酸セベラマーや炭酸ランタンなどのリン吸着薬の内服を継続していた(表1)。これらの結果から安静など運動量の減少とリン吸着薬の内服が排便管理の増悪に寄与している可能性が示唆された。そこで当院では医療安全の観点から、適切な下剤の選択方法やリン制限を強化した透析食への変更の上、塩酸セベラマーと炭酸ランタン内服の一時中止を推奨する透析患者便通管理マニュアルを作成して便通管理の徹底を行った。

4. リン吸着薬の選択肢の増加とそれぞれの特性

近年リン吸着薬の種類は増えており、現在使用可能な薬剤は、可溶性金属型のⅠ型(炭酸カルシウム、炭酸ランタン、クエン酸第二鉄)、不溶性金属型のⅡ型(スクロオキシ水酸化鉄)、高分子レジンで非金属型のⅢ型(塩酸セベラマー、ビキ

表1 入院前後の排便の変化に関するアンケート調査 (n = 34)

排便回数減少：6例 (18%)		排便回数変化なし～増加：28例 (82%)	
入院理由	リン吸着薬	リン吸着薬なし	
脳梗塞	炭酸ランタン・塩酸セベラマー		18/28例
頸椎症	炭酸ランタン・塩酸セベラマー	リン吸着薬あり	10/28例
足壊疽	炭酸ランタン・塩酸セベラマー	炭酸カルシウム	5例
脊柱管狭窄症	炭酸ランタン・クエン酸第二鉄	塩酸セベラマー ビキサロマー	4例
透析導入	なし	炭酸ランタン	3例
透析導入	なし	クエン酸第二鉄	3例

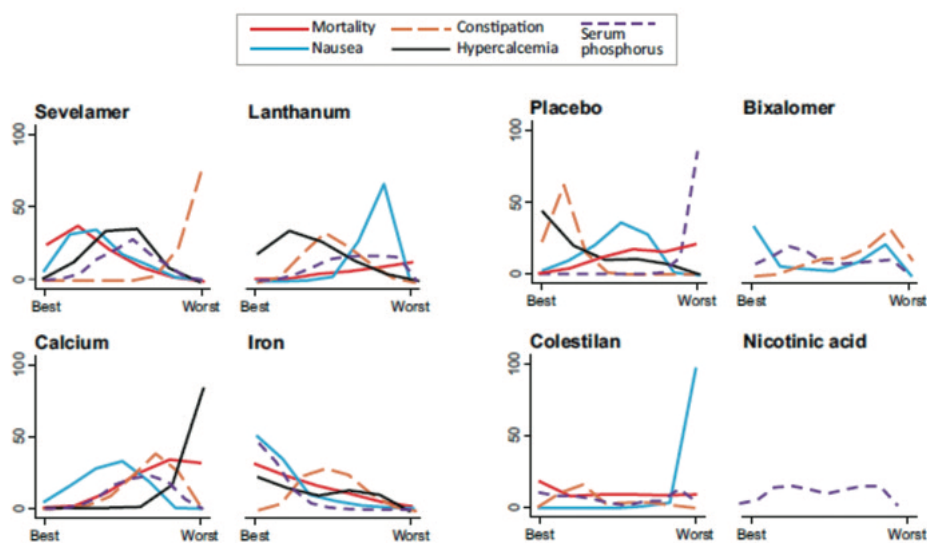


図4 ネットワークメタ解析によるリン吸着薬の比較 (参考文献8より引用)

サロマー)に分類される⁷⁾。特に最近では2014年にクエン酸第二鉄、2015年にスクロオキシ水酸化鉄が発売され、このような鉄含有製剤の新規実用化が特徴的となっている。そして選択肢が増えたことで、それぞれの薬剤の特性を十分に理解することが、投与に際してより重要となっている。Palmerら⁸⁾はネットワークメタ解析という手法を用いて、これら複数のリン吸着薬の特性を比較検討した。この中で炭酸カルシウムは高カルシウム血症、生命予後という点で不利で、塩酸セベラマーは便秘の副作用が強く、炭酸ランタンは高カルシウム血症、生命予後という点では有利だが、嘔気の副作用が強くみられ、鉄含有の製剤は生命予後、リン低下作用という点でも有利であり、便秘や嘔気の副作用も比較的少ないと報告された(図4)。一般的には前述のようにリン吸着薬は便秘の危険因子とされるが、薬剤の選択によっては

消化管障害を軽減して便通を改善し、下剤の減量、中止が可能となる症例も見受けられる。リン吸着薬の投与に際しては、患者の排便状況も十分考慮して総合的に判断するべきだろう。

Ⅱ. 安定した貧血管理と鉄 ～ESA治療の舞台裏を理解する～

1. ESA治療の発展と特徴

1977年熊本大学の宮家隆次先生が再生不良性貧血患者の尿よりエリスロポエチンの純化・精製に成功し⁹⁾、1990年には腎性貧血治療薬として実用化に至った。このことは輸血に頼らざるを得なかった透析患者に大きな福音となり、確実な貧血改善効果と輸血後肝炎の減少をもたらした。宮家先生の業績は透析医療において偉大な金字塔で



図5 第58回日本透析医学会学術集会・総会にて宮家隆次先生顕彰（2013年6月22日，福岡）

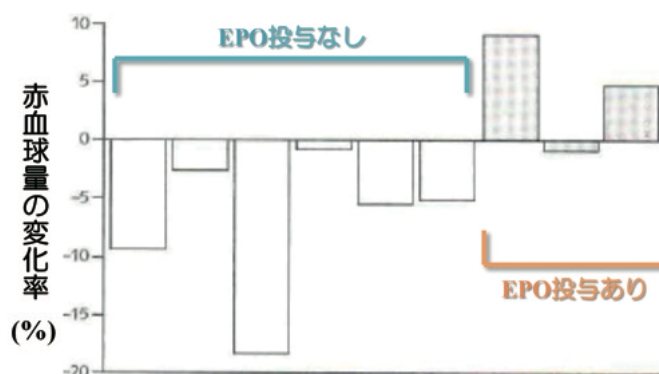


図6 高地から低地への移動による赤血球量の変化(参考文献10より引用)

あり、2013 年 6 月福岡で平方秀樹先生を会長として開催された第 58 回日本透析医学会学術集会・総会において顕彰が行われた(図 5)。1990 年エポエチンアルファ及びベータとして発売された ESA であるが、その後 2007 年にダルベポエチンアルファ (DA)、2011 年にエポエチンベータペゴル (CERA) と新規に長時間作用型の薬剤が発売され、選択肢が拡大した。その特徴は血中半減期の長さであり、DA はエポエチンの約 3 倍、CERA は約 7 倍と著明に延長した。しかし単純にそれに比例して貧血改善効果が増加したわけではなく、細胞膜上のエリスロポエチン受容体との親和性は DA で約 1/5、CERA で約 1/50 に逆に低下しており、このような特性を理解した上で治療計画を検討するべきだろう。また一般的に ESA 投与により造血が促進され Hb 値が上昇するわけであるが、同時に造血の全体的なバランスを保つ目的で生体内では以下のような機構が作動していることも認識しておくべきである。

2. Neocytolysis

Rice ら¹⁰⁾ は普段標高 4380 m の高地で居住する住民 9 名を標高 0 m の平地に移動させて、その前後での赤血球量と血清フェリチン値を測定し、うち 3 名には平地へ到着時に ESA を投与するという研究結果を報告した。ESA 投与を受けなかった 6 名は赤血球量の減少と血清フェリチン値の上昇が観察されたが、ESA を投与された 3 名の赤血球量は減少せず、血清フェリチン値も上昇しなかった (図 6)。その機序は、低圧酸素から常圧酸素への環境変化に対する対応として赤血球量を減少させるために内因性エリスロポエチンの発現は減少し、結果骨髓から放出されて間もない赤血球のアポトーシスが誘発されるというものであり、この現象を neocytolysis と呼ぶ。そして ESA を投与された住民はアポトーシスが防止されたことになる。このことから、普段の貧血治療においても ESA による造血促進のシグナルが途絶えたタイミングで、様々な程度の neocytolysis が惹起されているものと推測される。

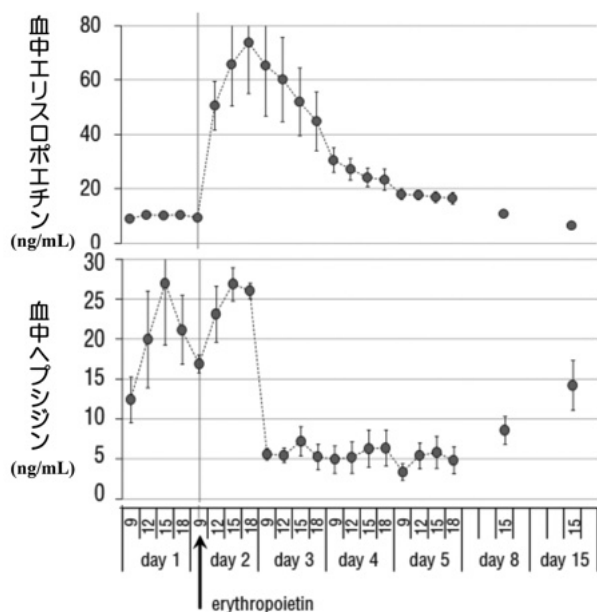


図7 エリスロポエチン投与によるヘプシジンの変化
(参考文献11より引用)

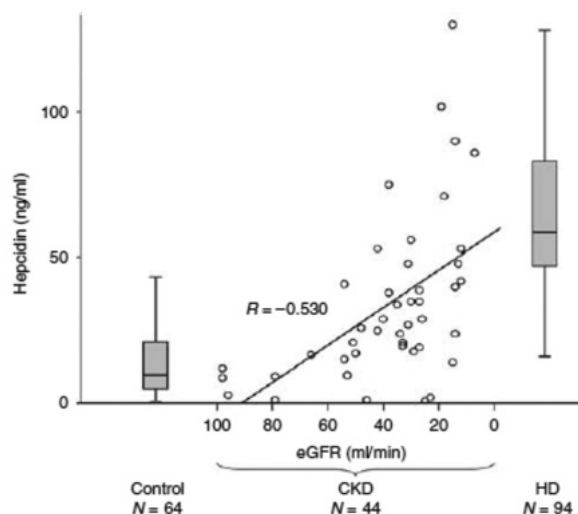


図8 CKD・透析患者におけるヘプシジン
(参考文献12より引用)

3. ヘプシジン

ヘプシジンは肝臓で産生されるペプチドホルモンの一種で、細胞膜上の鉄受容体であるフェロポルチンの発現を減少させることにより、細胞内外の鉄の移動を阻害する作用をもつ。ヘプシジンが増加すれば主にフェロポルチンが発現する十二指腸や肝臓、マクロファージから血中への鉄の移動が低下することになる。すなわちヘプシジンは血清鉄の上昇や感染により増加して鉄の腸管からの吸収や貯蔵鉄からの放出を抑制し、逆に血清鉄の低下や出血の際には低下して血清鉄を増加させるように振る舞う。すなわちヘプシジンは血中の鉄過剰を防止し、適切な鉄動態を維持するための唯一の制御因子である。エリスロポエチンはヘプシジンを抑制する作用をもち、結果流通鉄が増加、骨髄での鉄利用が促進され造血に有利な環境を提供している。ESAを投与した際も同様で、血中エリスロポエチン濃度上昇に引き続き血中ヘプシジン濃度の低下が観察され、やがてエリスロポエチン濃度が低下すると元のレベルへと上昇する(図7)¹¹⁾。よってESA治療においてはよりヘプシジンが低下し、抑制されている時間が長いほど、流通鉄は増加して造血効率は良くなる。しかしCKD患者では腎機能悪化とともにヘプシジンは

高値となり透析患者ではさらに上昇するため(図8)¹²⁾、ESA治療効率に影響する重大な因子である。このヘプシジンの抑制効果の大小がESAの特性として重要な側面であり、製剤により異なることが報告されている。特に注目されるのは抑制の持続期間であり、エポエチンで約1～2日、DAで約1週間、CERAで約2週間と推測される^{13), 14)}。

4. ESA治療の舞台裏

ESAの作用期間を過ぎても次のESAが投与されない場合は、ヘプシジンの抑制解除やneocytolysisにより造血効率は悪化するものと思われる。神田ら¹⁵⁾は、4週に1回の頻度でCERA投与中の血液透析患者において、投与頻度を2週に1回に変更した前後のヘモグロビンやフェリチン、ヘプシジンの推移を示した(図9)。大変興味深い点は、4週に1回の投与期間ではヘモグロビンは一見安定し、変動もごく緩やかであるのに対し、フェリチンとヘプシジンはCERA投与直後の1週間で低下するが、その後の2～4週間で反動的に急激な上昇がみられ、投与ごとにこの変動を繰り返していた。一方2週間に1回の頻度に変更後はこのような急激な上下変

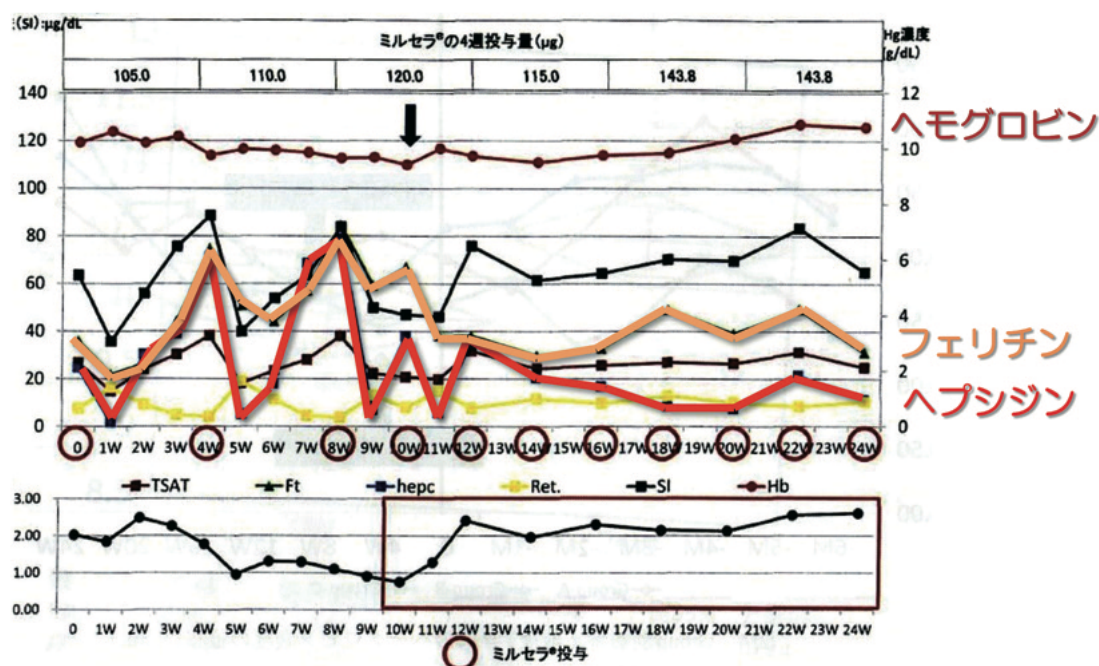


図9 CERA 4週に1回投与から2週に1回投与への変更による変化（文献15より引用）

動は消失し、安定してフェリチン、ヘプシジンは低下傾向となり、さらにヘモグロビン値も緩徐に上昇傾向となった。この症例に代表されるように、表面上ヘモグロビン値は安定していてもESAの作用期間と投与間隔にずれがある場合は、その舞台裏でヘプシジンの変動や neocytolysis といった造血効率に影響する現象が繰り返されている可能性がある。よって安定かつ効率の良い貧血治療を目指すには、それぞれのESAの特性に応じた投与間隔を選択することが重要である。

5. 鉄欠乏と鉄過剰

血液透析患者はダイアライザーの残血や定期的な血液検査などにより年間に約2000 mgの鉄を喪失するとされており¹⁶⁾、個人差はあるものの一般的に鉄欠乏状態に陥りやすい特性がある。この喪失量は週に1回含糖酸化鉄40 mgの継続投与に相当する。鉄供給に関しては、欧米や同じアジアの台湾などでは積極的な鉄投与が推奨されているが、わが国においては依然一定の見解が得られていないのが現状である。Kuraganoら¹⁷⁾は、本邦の血液透析患者1086名の観察研究において、血清フェリチン値100 ng/mL以上の患者は心血管

合併症や感染症のリスクが有意に上昇すると報告した。こういった鉄剤投与による合併症を懸念する傾向の強いわが国では、鉄欠乏は避けるべきという意見も認められている一方で、現在のガイドラインで設定されている鉄補充が推奨されるカットオフ値に関しては賛否両論であるのが現状である¹⁸⁾。一方欧米では、米国の5万8058名の血液透析患者の観察研究において鉄剤の投与を受けていない患者に比べ、月当たり400 mg以上の鉄剤大量投与を受けている患者の生命予後はより悪かった。しかし、より少量の鉄剤投与を受けた患者は投与なしの患者より生命予後が良かったことが示された(図10)¹⁹⁾。また鉄欠乏は貧血の有無とは無関係に心不全の予後不良因子であると報告され²⁰⁾、iron deficiency without anemia (IDWA)という概念で近年注目されている。つまり鉄過剰もさることながらより鉄欠乏を懸念し、積極的な鉄投与が推奨される傾向となっている。

6. 鉄の安定供給

ESA治療によって貧血が改善することで鉄が消費されると鉄欠乏の可能性はより増加する。仮に鉄剤投与なしの状態ではフェリチン値が

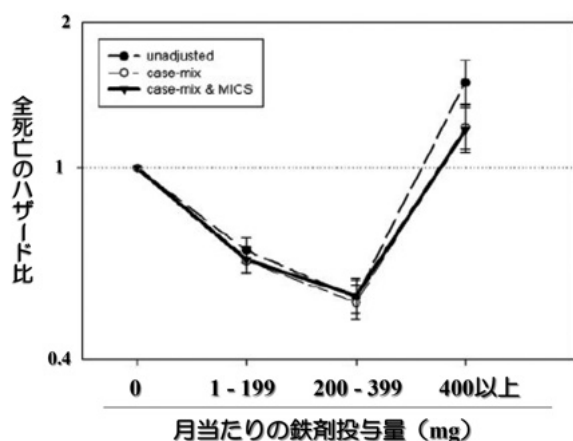


図10 鉄投与量による死亡リスク（血液透析患者）
（文献19より引用）

50 ng/mL 前後の ESA 投与中の患者において Hb 値が低下した場合、われわれはどのような対応が適切であろうか。ESA の増量か、鉄剤の新規投与か、それとも両者だろうか。こういった判断に迷う場面や、思わぬ Hb 値の急上昇を経験した臨床家は多いものと推測する。2015 年の腎性貧血治療ガイドライン¹⁸⁾ では新たに血清フェリチン値が 300 ng/mL を超える鉄補充療法は推奨しないことが提案された。患者にとって Hb 変動はリスクとなり、透析医はより安定した貧血管理を目指すことが重要な課題である。そのために鉄の過剰投与に注意を払いながら、鉄欠乏状態を常に回避できる鉄補充療法を意識すべきと考える。ガイドラインでは鉄評価を行いながら静注鉄剤の週 1 回投与が推奨されている¹⁸⁾。しかし貯蔵鉄過剰となれば一旦投与は中止し、そして長期的には再び鉄補充療法が必要となることもしばしば経験する。鉄含有リン吸着薬は投与量によっては鉄過剰を回避しながら常時鉄補充が可能となることが報告され²¹⁾、同時に Hb 値の安定化と ESA 投与量の減少も期待されている²¹⁾。

Ⅲ. 安定かつ包括的な透析患者マネジメント

透析医は患者の様々な病態の管理を同時進行で行わなければならない。体重管理、血圧・血糖管理、心血管合併症の予防、感染防止、貧血管理、カルシウム・リン・PTH のマネジメント、栄養管理、フレイルの予防、便秘管理など多岐にわたる。これまではそれぞれの課題に個別の治療介入や指導を行ってきた。しかしもし単一の治療で複数のマネジメントが可能であれば大変有益であると思われる。近年実用化された鉄含有リン吸着薬はその一例であり、リン管理とともに便秘患者の便秘対策や貧血治療における鉄の安定供給という側面も持ち合わせている。こういった包括的な治療介入を取り入れることで、患者管理の安定化や簡略化、リスク回避、コスト削減も期待される。

▶ おわりに

着実に透析患者の高年齢化が進行しており、2015 年末の段階で透析患者の平均年齢は 67.1 歳、65 歳以上の患者は全体の 63% に達している²²⁾。高齢化や合併症により ADL が損なわれ、自立した自宅での生活や通院が不可能な患者が徐々に増加してきている。その結果透析医に要求される医療の質は大きく変化していると言えるだろう。しかし同時に治療手段の幅は広がり多くの新規薬剤も提供されるようになった。確実に脆弱化が進む透析患者に対して、できるだけ負担も少なく安定した効果をもたらすような治療選択を意識することが重要である。

参考文献

- 1) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 17: 221-228, 2013
- 2) 福岡県腎臓病患者連絡協議会. 便秘アンケート調査結果. *ふくじんきょう* 259: 2-7, 2016

- 3) 中島淳. 慢性便秘の病態. 診断と治療 101: 211-216, 2013
- 4) Yasuda G, Shibata K, Takizawa T, et al. Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 39: 1292-1299, 2002
- 5) 西原舞, 平田純生, 和泉智他. 透析患者の便秘症についての実態調査. *透析会誌* 37: 1887-1892, 2004.
- 6) 三島英換, 阿部高明. 慢性腎臓病および透析患者の便秘. *medicina* 53: 2016-2018, 2016
- 7) 風間順一郎. *Nephrology Frontier* 14: 42-46, 2015
- 8) Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis* 68: 691-702, 2016
- 9) Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 252: 5558-5564, 1977
- 10) Rice L, Ruiz W, Driscoll T, et al. Neocytolysis on descent from altitude: a newly recognized mechanism for the control of red cell mass. *Ann Intern Med* 134: 652-656, 2001
- 11) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica* 95: 505-508, 2010
- 12) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 75: 976-981, 2009
- 13) Shoji S, Inaba M, Tomosugi N, et al. Greater potency of darbepoetin — α than erythropoietin in suppression of serum hepcidin — 25 and utilization of iron for erythropoiesis in hemodialysis patients. *Eur J Haematol* 90: 237-244, 2013
- 14) Kakimoto-Shino M, Toya Y, Kuji T, Fujikawa T, Umemura S, et al. Changes in hepcidin and reticulocyte hemoglobin equivalent levels in response to continuous erythropoietin receptor activator administration in hemodialysis patients: a randomized study. *Ther Apher Dial* 18: 421-426, 2014
- 15) 神田文義, 前田貞亮, 村上辰和嘉他. 透析患者における epoetin beta pegol (ミルセラ®) への切替えに関する検討. *細胞* 44: 261-268, 2012
- 16) 日本透析医学会. 2004年版慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン. *透析会誌* 37: 1737-1763, 2004
- 17) Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 86: 845-854, 2014
- 18) 日本透析医学会. 2015年版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. *透析会誌* 49: 89-158, 2016
- 19) Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnok DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3070-3080, 2005
- 20) Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 165: 575-582, 2013
- 21) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 24: 261-267, 2014
- 22) 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況 (2015年12月31日現在). *透析会誌* 50: 1-62, 2017