

総説 (教授就任記念講演)

慢性腎臓病におけるリン代謝異常と食事管理

竹谷 豊, 伊美 友紀子, 檜崎 遥子, 増田 真志, 奥村 仙示

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床食管理学分野

(平成28年11月30日受付) (平成28年12月1日受理)

はじめに

慢性腎臓病 (CKD) は, 現在わが国には1,330万人もの患者がいると推計されている common disease である。慢性に経過する全ての腎疾患がCKDの原因になり, 最終的には透析療法が必要となる状態に移行する。わが国の透析患者は, 増加の一途をたどっており, 2014年末で約32万人に達している¹⁾。透析導入となった患者の原疾患では, 糖尿病性腎症が最も多く, 次いで慢性糸球体腎炎, 腎硬化症と続く。透析患者の患者統計によると透析患者の3~4割が心筋梗塞などの心血管疾患で死亡しており, 次いでおよそ3割が感染症で死亡している¹⁾。CKD患者では, 透析に至らずとも心血管疾患で死亡するリスクが高いことが知られており, CKD患者の治療目標は, 透析導入を防ぐこととともに心血管疾患を予防することである。近年, CKDにおける心血管疾患の発症には心腎連関という概念が提唱されている²⁾。心血管疾患のリスク因子の多くはCKD発症のリスク因子でもあり, 心臓が悪くなれば腎臓が悪くなり, 腎臓が悪くなれば心臓も悪くなるという相互に悪循環を引き起こし, 心筋梗塞などの致死的状态に至らしめるというものである。このリスク因子には, 古典的な血管病のリスク因子のほか, CKDでみられるような水・電解質異常も含まれる。リン代謝異常は, CKD患者でみられる主要な電解質異常の1つであり, 心血管疾患や総死亡リスクの上昇と関連する。本稿では, CKDに見られるリン代謝異常と食事管理について概説する。

リンの恒常性維持機構

リンは, 骨や歯の形成, 細胞膜リン脂質やDNAなどの細胞構成成分, ATPの高エネルギーリン酸結合など生

命活動に必須の栄養素である。体内の細胞においてリンが適切に利用されるためには, 血清リン濃度が2.5~4.5 mg/dLの範囲に一定に保持される必要がある。血清リン濃度は, 腸管におけるリンの吸収, 骨や各臓器への移行, および腎臓における排泄を調節することにより維持されている³⁾。このうち, 血清リン濃度の維持に最も重要なものが腎臓における排泄である。糸球体を通過するリンは, 糸球体濾過量(GFR)を180L/日とすると約7,000 mg/日となり, このうち90%ほどが尿細管で再吸収され, 尿として排泄されるのは600~800mg/日である。このことから, 血清リン濃度に対して尿細管での再吸収の影響の大きさが理解できる。副甲状腺ホルモン(PTH)と線維芽細胞増殖因子23(FGF23)は, この尿細管(ほとんどが近位尿細管)における再吸収活性を強力に抑制するので, 血清リン濃度を調節する極めて重要なホルモンである。一方, 腸管からのリン吸収は, 受動的な輸送とビタミンD依存的な能動輸送が知られている。食事からのリン摂取量や体内のリン要求に基づいてリン吸収活性が調節されている。特に, ビタミンD依存的なリン吸収は, 体内のリン恒常性維持に重要である。

CKDとリン排泄

CKDでは, GFRの低下に伴いリン排泄能が低下する。腎臓のリン排泄予備能は大きく, GFRが30mL/minを下回るようになるまでは十分な量のリンを排泄できる。しかしながら, 単位ネフロン当たりのリン排泄量を増大させる必要があるため, GFRが低下するにつれ, PTHやFGF23などのリン利尿ホルモンの働きによりリン負荷量にあわせてリン再吸収量を低下させる必要がある。つまり, CKDの早期には, GFRに対してリン負荷量が増加したとしてもFGF23やPTHが分泌されることでリ

ン排泄が増加し、血清リン濃度は一定範囲に維持される。しかし、GFRが30mL/minを低下するぐらいになると、FGF23やPTHが過剰に分泌されてももはやリンを十分に排泄できず、体内のリン貯留が進み高リン血症を呈するようになる。以前より、CKD患者において高リン血症は、心血管疾患や生命予後を悪化させる独立したリスク因子として知られている⁴⁾。近年、FGF23は、血清リン濃度やPTH濃度よりもCKDの早期から上昇することが知られており、GFR低下による単位ネフロン当たりのリン排泄量を増加させる主要な因子と考えられている⁵⁾。また、早期から血清FGF23濃度が上昇するほど、CKDの予後が悪いことも報告されている⁶⁾。

血症に伴いPTHやFGF23の過剰分泌を引き起こす(図1)。PTHの上昇は、骨吸収を促進し、腎性骨異栄養症と呼ばれる骨量減少を伴う易骨折性の病態を引き起こす。また、高リン血症は、血管や軟部組織へのリン酸カルシウム結晶の沈着を促進し、これらの臓器における異所性石灰化を引き起こす。また、高リン血症は、血管内皮細胞を傷害し、酸化ストレス増大や一酸化窒素合成酵素の不活性化を介して内皮細胞機能を低下させることから、動脈硬化の原因の1つとも考えられている⁷⁾。FGF23は、心肥大など心血管疾患の発症にも関与することが示されている。Faulらは、FGF23をマウスの心筋に直接注入すると心肥大を引き起こすことや、CKD患者において血清FGF23濃度と左室肥大との間に相関があることを報告している⁸⁾。このようなCKDに伴う高リン血症やPTH、FGF23の異常は、単にミネラル代謝や旧来の骨代謝異常を引き起こすだけでなく、心血管疾患などCKD

リンとCKD-MBD

CKDでは、食事からのリンの負荷量の増加や高リン

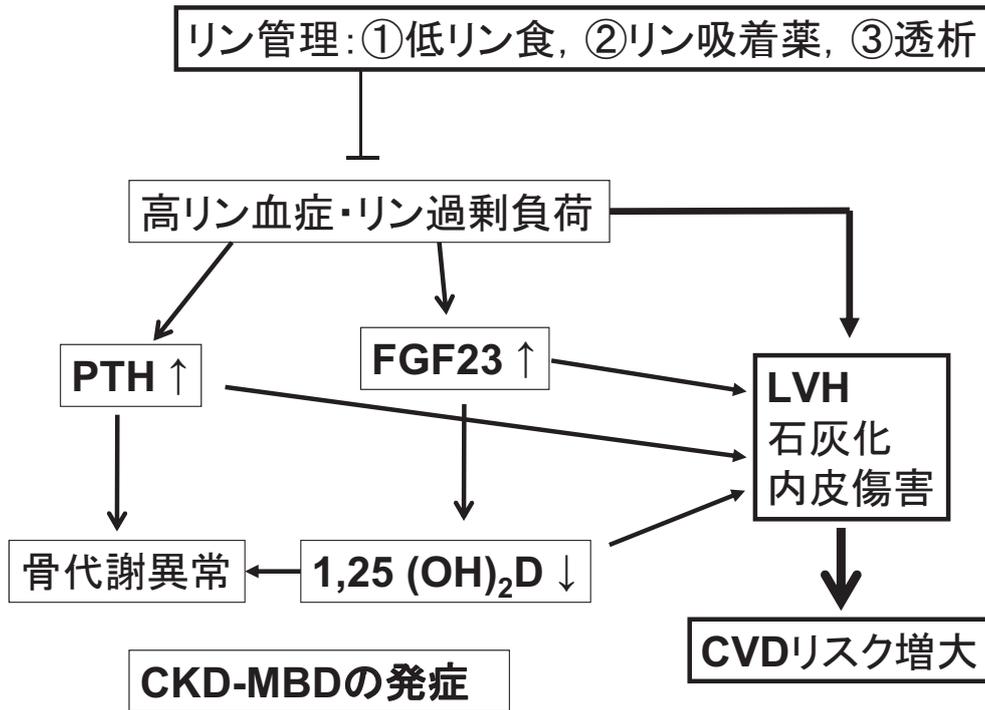


図1. 高リン血症・リン過剰負荷によるCKD-MBDの病態形成とリン管理

CKDにおける高リン血症やリン過剰負荷は、PTH分泌過剰、FGF23分泌過剰ならびに活性型ビタミンD (1,25 (OH)₂D) の低下を引き起こす。これらの異常は、血管の石灰化や内皮傷害、左室肥大 (LVH) などの原因となる。また、高リン血症やリン過剰負荷も直接これらの原因になり、心血管疾患 (CVD) の発症リスクを増加させる。また、PTHや1,25 (OH)₂Dの低下は、骨代謝異常の原因となる。このように、高リン血症やリン過剰負荷は、CKD-MBDの病態形成に関与する。CKDにおけるリン管理では、①低リン食、②リン吸着薬、③透析 (透析患者の場合) によるアプローチが行われる。

に伴う全身性のさまざまな合併症の原因となり生命予後を脅かすことが明らかになってきた⁹⁾。現在では、このようなCKDに伴う全身性の骨ミネラル代謝異常はCKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorders) と呼ばれ、CKDの予後を左右する重大な合併症と位置づけられている¹⁰⁾。CKD-MBDの病態形成には、何よりも高リン血症あるいは早期からのリン負荷が関わっており、リンの管理が、CKD-MBDの予防、ひいては心血管疾患の合併や生命予後を改善するために重要であるとされている。

CKDにおけるリンの管理

CKD患者では、腎臓からのリン排泄能が低下すること、また、代償的に上昇するPTHやFGF23を抑制するために消化管からのリン吸収を低減することが必要となる。このため、1) 食事からのリンを減らす、2) リン吸着薬を用いる、3) 透析患者であれば透析量を増やす、という3つの方法が用いられる(図1)。本稿では、主に食事からのリンを減らす点について述べることにする。

リンは、あらゆる食品に含まれているため不足することはない。逆に言えば、リンを減らすことはそれだけ難しいということになる。一般にリンは、たんぱく質を多く含む食品に多い。食事からのリン摂取量とたんぱく質摂取量を比較すると、強い正の相関を示す¹¹⁾。従って、たんぱく質摂取量を減らせばリン摂取量を減らすことができる。一般にCKD患者ではたんぱく質摂取量を減らすことが指導されており、この場合、リン摂取量も低下する。しかしながら、たんぱく質制限は、栄養不良の原因にもなるため、十分なエネルギー摂取や生物価の高い良質なたんぱく質の摂取など適切に実施される必要がある。また、透析患者にあっては透析によるたんぱく質の喪失もあることから栄養状態を良好に保つために十分なたんぱく質の摂取(1.0~1.2g/kg標準体重/日)が必要であり、リン制限がより難しい状況になる。このため、リン/たんぱく質比に着目した食事管理も提唱されている¹²⁾。食事からのたんぱく質摂取量とリン摂取量には強い正の相関があるが、個々の食品をみるとたんぱく質当たりのリン含有量にはかなりのばらつきがある。そこで、リン/たんぱく質比の小さい食品を活用すると、十分なたんぱく質を摂取しつつリンを制限するために役立つことができる。

一方、リン/たんぱく質比が大きい食品であっても、

植物性食品であれば実際のリン吸収量は低いことが知られている¹³⁾。大豆や穀類のリンは、大部分がフィチン酸の形態で存在する。ヒトにはフィチン酸を分解する酵素がないため、フィチン酸を消化してリンを吸収できない。従って、植物性食品を摂取することで血清リン濃度低下に役立つと考えられる。実際に、CKD患者に動物性食品と植物性食品を摂取させ血清リン濃度への影響を検討した研究では、植物性食品を摂取した場合に有意に血清リン濃度の上昇を抑制することができたとする報告がある¹⁴⁾。このように食品中のリンの形態は、リン吸収率に影響する。最も吸収率が高いものが食品添加物などに用いられる無機リン酸塩である。もちろん天然の食品中にも無機リン酸が存在するが、とりわけ加工食品には保存料やpH調整剤などの食品添加物として無機リン酸塩が用いられている。このような食品添加物としてのリンは、その使用量に制限がないことと、表示義務がないことから、その食品にどれだけリンが含まれているかわからないことが問題である。武政らは、国内で販売されているソーセージに含まれるリン量と食品成分表で示されているソーセージのリン量を比較し、製品毎にリン含量が異なること、また食品成分表とも異なることを示している。このことは、このような加工食品を多用している患者では、食事調査を行い食品成分表からリン摂取量を求めても正しくリン摂取量を評価できないことを示唆している¹⁵⁾。米国のSullivanらは、高リン血症を示す維持透析患者に対して、リンを含む食品添加物を用いた食品を購入しないように栄養教育を行った群と通常の栄養指導を行った群とで介入前後の血清リン濃度を比較した無作為介入試験を行った。その結果、食品添加物を購入しないように栄養教育を行った群の方が、より血清リン濃度が低下することを報告した¹⁶⁾。従って、このような食品添加物の摂取を避けることは、CKD患者のリン管理においては有用であると考えられる。

リンは、調理によって減らすことも可能である。特に、ゆでることでカリウムなどと同様にゆで汁中にリンが流出する。Andoらは、牛肉のリン含量について、ゆで汁の種類やゆで時間、肉のカットの違いによるリン残量を比較し、ゆで時間が長いほどリンの残量が少なく、また肉を細かくするとより早いゆで時間でリンが減少することを報告している¹⁷⁾。このように調理法を工夫することでリンの摂取量を減らすことも可能である。

食事からのリン摂取量を減らしても血清リン濃度を目標域まで低減できないような場合には、リン吸着薬が有

用である。リン吸着薬には、炭酸カルシウム、炭酸ランタン、クエン酸鉄など不溶性のリン酸塩を形成するものと、セベラマー、ビキサロマーなどのリン酸を吸着するポリマー樹脂がある。炭酸カルシウムは、古くより使用されており価格も安く実績のあるリン吸着薬であるが、血清カルシウム濃度が高めであるなど、炭酸カルシウムが使いにくい場合には、炭酸ランタンやセベラマーなどカルシウム非含有のリン吸着薬が望ましい。特に、リンとカルシウムの両方が高くなる場合には、さらに異所性石灰化のリスクが高くなることから吸着薬の選択には注意が必要である。また、リン摂取量が多すぎるとリン吸着薬の十分な効果が期待できなくなる。定期的に血清リン濃度をモニターし、血清リン濃度が管理目標値内に下がらないようであれば、食事からのリン摂取量の制限が必要である。

透析患者であれば、尿中へのリン排泄が得られないので、透析によりリンを除去することになる。従って、リンの管理には食事と吸着剤によるリン吸収量の低減を図るとともに、透析量によるリン除去量を調節することになる。リンを除去するための透析の対応としては、透析時間を長くすること、頻回透析とすることあるいは血液流量を増やすことなどがある。

CKD患者において、血清リン濃度管理のためには、さまざまな方法があるが、患者の嗜好、生活習慣・環境、意欲などを考慮し、個々の患者に合った方法でリンの管理に取り組むことが重要である。

おわりに

CKD患者では、高リン血症の是正がCKD-MBDを防ぎ、心血管疾患発症リスクや総死亡リスクを低減するために重要である。しかし、高リン血症が顕在化するのにはGFRが30mL/minを下回るくらいになってからである。一方、GFRの低下が軽度であってもFGF23が上昇しているような場合には、既にリン負荷が過大になっており、将来的な合併症のリスクが増加すると考えられる。従って、早期からのリン負荷低減が必要である。現時点では、血清リン濃度が上昇していなければリン吸着薬は処方できず、早期のCKD患者でリン負荷を減らすためには食事に対応する必要がある。今後は、早期からのリン制限がCKD-MBDの発症や心血管疾患の発症低減につながるかどうか、また、FGF23を早期のリン負荷の指標としてCKDのリン負荷の管理に用いることが妥当かどうか

かの臨床試験が待たれるところである。

リン制限によりたんぱく質摂取量が制限され、栄養不良を招くことは栄養管理として本望ではない。必要以上の制限は問題であるが、現時点ではリンを多く含む食品が一律に制限されてしまう。現在、われわれの研究室では、このような問題を解決するために、食品毎のリン利用率に着目した新しいリン管理法の開発に取り組んでいる。食事は、単に栄養素を摂取するだけでなく、心の豊かさや満足感など患者のQOLに直結するものである。病態改善に役立つだけでなくQOL向上につながるような食管理法の開発に研究室を挙げて取り組むとともに、このような教育・研究・実践を遂行できる人材育成に努めたい。

文 献

- 1) 政金生人, 中井滋, 尾形聡, 木全直樹 他: わが国の慢性透析療法の現況 (2014年12月31日現在). 日透析誌, 49: 1-34, 2016
- 2) 日本腎臓学会編: CKD 診療ガイド2012. 東京医学社, 2012
- 3) Takeda, E., Yamamoto, H., Yamanaka-Okumura, H., Taketani, Y.: Increasing dietary phosphorus intake from food additives: potential for negative impact on bone health. *Adv. Nutr.*, 5: 92-97, 2014
- 4) Block, G. A., Port, F. K.: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am. J. Kidney Dis.*, 35: 1226-1237, 2000
- 5) Kuro-o, M., Moe, O. W.: FGF 23- α Klotho as a paradigm for a kidney-bone network. *Bone*. 2016, in press
- 6) Wolf, M.: Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 82: 737-747, 2012
- 7) Shuto, E., Taketani, Y., Tanaka, R., Harada, N., *et al.*: Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 20: 1504-1512, 2009
- 8) Faul, C., Amaral, A. P., Oskouei, B., Hu, M.C., *et al.*: FGF 23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.*, 121: 4393-4408, 2011
- 9) Moe, S., Drüeke, T., Cunningham, J., Goodman, W., *et al.*: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Definition, evaluation, and classification

- of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, **69** : 1945-1953, 2006
- 10) Yokoyama, K., Taniguchi, M., Fukagawa, M. : A Japanese approach for CKD-MBD. *Kidney Int. Suppl* **3** : 451-456, 2013
 - 11) Kalantar-Zadeh, K., Gutkunst, L., Mehrotra, R., Kovesdy, C. P., *et al.* : Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **5** : 519-530, 2010
 - 12) 日本腎臓学会編：慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版. *日腎会誌*, **56** : 553-599, 2014
 - 13) Kalantar-Zadeh, K., Gutkunst, L., Mehrotra, R., Kovesdy, C. P., *et al.* : Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **5** : 519-530, 2010
 - 14) Moe, S. M., Zidehsarai, M.P., Chambers, M.A., Jackman, L. A., *et al.* : Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **6** : 257-264, 2011
 - 15) 武政睦子, 麻原礼圭, 重政光彰 : 川崎医療福祉学会誌, **25** : 227-233, 2015
 - 16) Sullivan, C., Sayre, S.S., Leon, J. B., Machehano, R., *at al.* : Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, **301** : 629-635, 2009
 - 17) Ando, S., Sakuma, M., Morimoto, Y., Arai, H. : The effect of various boiling conditions on reduction of phosphorus and protein in meat. *J. Ren. Nutr.*, **25** : 504-509, 2015

Disorder of phosphorus metabolism and dietary management in chronic kidney disease

Yutaka Taketani, Yukiko Imi, Yoko Narasaki, Masashi Masuda, and Hisami Okumura-Yamanaka

Department of Clinical Nutrition and Food Management, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Chronic kidney disease is a common disease impacting more than 13 million individuals in Japan. CKD causes various complications including cardiovascular disease, infectious disease, and metabolic bone disease. Systemic mineral disorder caused by CKD increases cardiovascular disease and mortality risks as well as metabolic bone disease. Now, it is known as CKD-mineral and bone disease (CKD-MBD) characterized by blood biochemical abnormalities, bone abnormalities and extraskeletal calcification. Management of CKD-MBD is important to decrease cardiovascular disease and mortality risks. Hyperphosphatemia is a primary cause of CKD-MBD. Not only correction of hyperphosphatemia but also decrease in dietary phosphorus load is a key strategy for management of CKD-MBD. Here we will provide an overview of disorder of phosphorus metabolism and dietary management in CKD patients.

Key words : CKD-MBD, hyperphosphatemia, dietary phosphorus, FGF23, vascular calcification