［学術助成論文］

3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L へ透析液カルシウム濃度変更による血液透析患者の腹部大動脈石灰化進行への影響

山田和弘＊1　藤元昭一＊1　佐藤祐二＊1　石原旅人＊2　久永修一＊3

＊1 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部　＊2 藤元中央病院　＊3 古賀総合病院

key words：血液透析，透析液カルシウム濃度，血管石灰化，血清カルシウム濃度，C-reactive protein

要　旨

血液透析患者では，一般人における心・脳血管合併症の危険因子に加え，カルシウム（Ca）・リン（P）代謝異常や血管石灰化がその強力な予後予測因子であることが報告されている．Kidney Disease Outcome Quality Initiative（K/DOQI）ガイドラインでは，透析液 Ca 濃度は 2.5 mEq/L が推奨されているが，血管石灰化と透析液 Ca 濃度との関連を明らかにした報告はない．今回，透析液 Ca 濃度を 3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L に変更し，その前後の腹部大動脈血管石灰化進行について検討した．

Ca 濃度 3.0 mEq/L の透析液で維持血液透析を受けている患者を，年齢，性別，原疾患をマッチさせ，それぞれ 11 例の 2 群（コントロール群および低下群）に分けた．約 3 年間，Ca 濃度 3.0 mEq/L の透析液で維持血液透析を行った後，低下群に対しては透析液 Ca 濃度を 3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L に変更し，さらに約 3 年間維持血液透析を継続した．腹部 CT にて約 3 年の間隔で 3 回腹部大動脈石灰化指数（abdominal aortic calcification index; ACI，range 0～240）を評価し，1 年あたりの ACI 進行度を ΔACI/year とした．

各 ACI はいずれも両群間に有意差を認めなかったが，両群とも経時的に ACI は有意に進行していた（$p<0.0001$，Friedman test）．ΔACI/year は低下群で透析液変更前後 7.2 ± 6.0 vs 4.7 ± 5.4 で有意に低下していた（$p=0.0415$，Wilcoxon signed rank test）．ΔACI/year と各パラメーターの単相関では CRP のみが有意な相関を認めたのみであったが，透析液 Ca 濃度も相関する傾向を認めた（$r=-0.355$，$p=0.1052$）．

血液透析患者において，透析液 Ca 濃度を 3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L に変更することにより，腹部大動脈石灰化進行を抑制する可能性が示唆された．

緒　言

血液透析患者の血管石灰化に関連する因子は，これまでに Ca×P 積，高 P 血症，糖尿病の存在，P 吸着薬としての過剰な Ca 製剤の投与，C-reactive protein（CRP），osteopretegerin（OPG），fetuin-A などの慢性炎症や骨代謝マーカーなどが報告されており，いずれのファクターも血管石灰化との関連だけではなく，心血管合併症および全死亡との関連も強く認められる[1～9]．一方，透析液 Ca 濃度は，K/DOQI ガイドラインで 2.5 mEq/L が推奨され[10]，Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study（DOPPS）では透析液 Ca 濃度と全死亡との関連は報告[11]されてはいるものの，血管石灰化との関連を明らかにした報告はない．以前われわれは，透析液 Ca 濃度 3.0 mEq/L で維持血液透析を行

Effect of lowering dialysate calcium concentration from 3.0 mEq/L to 2.5 mEq/L on the progression of abdominal aortic calcification in chronic hemodialysis patients
Dialysis Unit, University of Miyazaki Hospital
Kazuhiro Yamada
Shouichi Fujimoto
Koga General Hospital
Shuichi Hisanaga

っている患者で，透析前後の血清 Ca 濃度の変化が血管石灰化と関連していることを報告しており[12]，透析液 Ca 3.0 mEq/L での血液透析は過剰な Ca 負荷となり，血管石灰化を進行させている可能性があることが考えられた．今回，3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L へ透析液 Ca 濃度を変更することにより，血管石灰化が抑制されるかどうかを検討した．

1　対象と方法

Ca 濃度 3.0 mEq/L の透析液で安定した維持血液透析を受けている糖尿病を有していない外来通院患者を，年齢，性別，原疾患をマッチさせたそれぞれ 11 例の 2 群（コントロール群および低下群）に分けた．透析期間およびビタミン D 製剤，炭酸カルシウム，セベラマー，スタチンの内服状況は 2 群に有意差はなかったが，レニン・アンギオテンシン系阻害薬（RAS 阻害薬）はコントロール群で有意に内服者が多かった（**表 1**）．なお，シナカルセット服用者はいなかった．

約 3 年間，Ca 濃度 3.0 mEq/L の透析液で維持血液透析を行った後（1st period），低下群に対しては透析液 Ca 濃度を 3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L に変更し，さらに約 3 年間維持血液透析を継続した（2nd period）（**図 1**）．

腹部大動脈石灰化は，腹部 CT にて腹部大動脈の総腸骨動脈の分岐部より中枢側に 1 cm 間隔で撮影し，16 分割の円形スケールを腹部大動脈に合わせて石灰化の広がりの程度を 1 分割 1 点としてスコアー化し，15 スライスの合計で算出した値を腹部大動脈石灰化指数（abdominal aortic calcification index; ACI，range 0〜240）として評価した．2 群とも，約 3 年の間隔（低下群は透析液 Ca 濃度変更前に評価）で 3 回 ACI を評価し，1 年あたりの ACI 進行度を ΔACI/year とした（図 1）．

週始めの透析前の Ca（pre-HD Ca），P，アルブミン（Alb），CRP および透析後の Ca（post-HD Ca）は月に 1 回，intact parathyroid hormone（i-PTH）は 3 カ月に 1

表 1　患者背景

	コントロール群	低下群	p
患者数	11	11	
性別（男性/女性）	5/6	5/6	
年齢（年）	61.9 ± 13.2	61.7 ± 12.5	ns
原疾患			
慢性糸球体腎炎	6	6	
腎硬化症	5	5	
透析期間（月）	43 ± 54	72 ± 87	ns
ビタミン D 製剤服用者	3	6	ns
炭酸カルシウム服用者	11	11	ns
セベラマー服用者	1	2	ns
RAS 阻害薬服用者	9	3	0.0323
スタチン服用者	3	1	ns

RAS 阻害薬：renin-angiotensin system 阻害薬

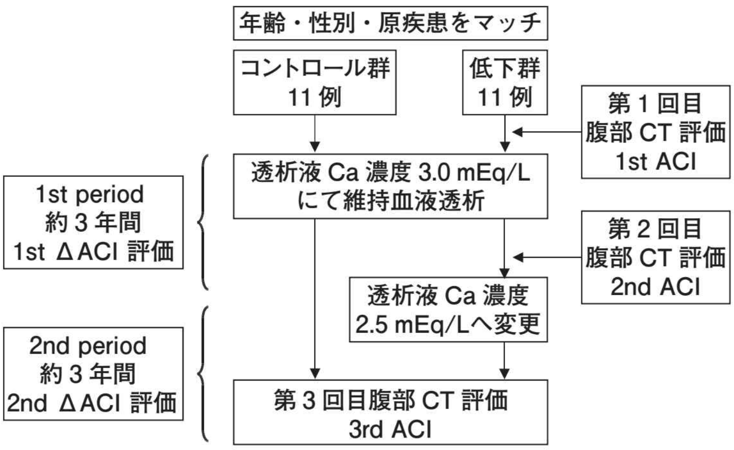

図 1　Study design

回，total cholesterol（T-Cho），high density lipoprotein cholesterol（HDL-C）は年1回測定し，study期間中の平均値にて評価した．なお，Caについては透析前後の変化量の絶対値をΔCaとしても評価した．

値は平均値±SDで表し，2群間の比較はMann Whitney U testおよびchi-square test，同群の経時的変化はWilcoxon signed rank testおよびFriedman test，相関はPearsonの相関係数を使用した．なおp＜0.05を有意とし，解析はStat Viewを用いた．

2 結 果

図2に両群のACIの経時的変化を示した．コントロール群および低下群のACIはそれぞれ，1st ACI：49.7±37.6 vs 37.2±42.6，2nd ACI：64.3±45.9 vs 58.2±55.2，3rd ACI：90.0±54.8 vs 73.2±63.8で，いずれも両群間に有意差を認めなかった．しかし，同群の経時的変化では，ACIは有意に進行していた（p＜0.0001，Friedman test）．両群のΔACI/yearは，1st ΔACI/year：4.8±4.6 vs 7.2±6.0，2nd ΔACI/year：9.3±7.2 vs 4.7±5.4で，両群間に有意差を認めなかったが，同群の経時的変化では，コントロール群で，2nd ΔACI/yearが1st ΔACI/yearに較べ有意に上昇したのに対し，低下群では有意に低下した（コントロール群：p＝0.0099，低下群：p＝0.0415，Wilcoxon signed rank test）（**図3**）．

表2に，1stと2nd periodのパラメーターを示す．1st periodでは，Albが低下群で低い以外に両群間に有意な差は認められなかった．2nd periodでは，pre-HD Caには有意差は認めなかったが，低下群のpost-HD Caおよび透析前後のCa濃度変化ΔCaはコントロール群に比べ有意に低下していた．また，低下群のi-PTHはコントロール群と比べ有意に上昇していた．なお，2nd period中に副甲状腺インターベンションが必要になった患者は両群とも2例ずつ認められた．

表3, 4に1stおよび2nd periodのΔACI/yearに対する各パラメーターの相関を示す．いずれもCRPのみがΔACI/yearに対して有意な相関を認めたのみで

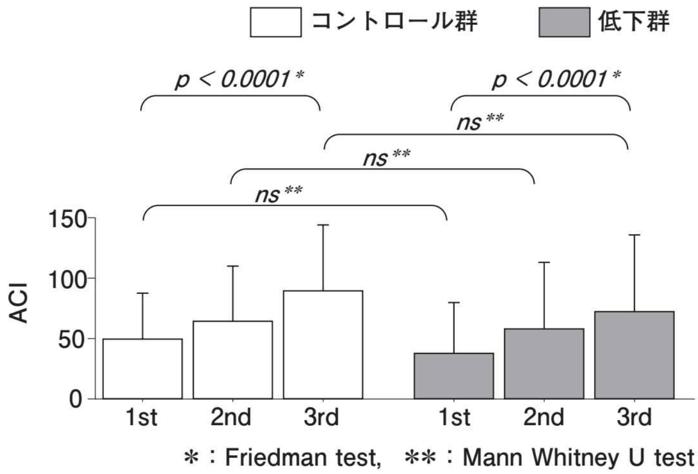

図2　腹部大動脈石灰化指数（ACI）の経時的変化

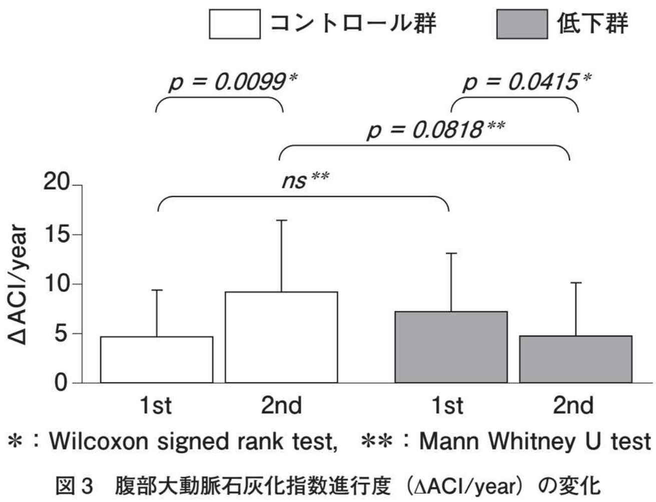

図3　腹部大動脈石灰化指数進行度（ΔACI/year）の変化

表 2　1st period と 2nd period の各群のパラメーター

	1st period			2nd period		
	コントロール群	低下群	p	コントロール群	低下群	p
pre-HD Ca(mg/dl)	8.83 ± 0.68	9.07 ± 0.51	0.3754	9.02 ± 0.62	8.92 ± 0.50	0.8955
post-HD Ca(mg/dl)	9.59 ± 0.59	9.85 ± 0.44	0.1228	9.83 ± 0.66	8.94 ± 0.39	0.0012 †
ΔCa(mg/dl)	0.77 ± 0.39	0.81 ± 0.37	0.8696	0.80 ± 0.39	0.29 ± 0.22	0.0043 †
P(mg/dl)	4.52 ± 1.36	4.92 ± 1.10	0.3410	4.52 ± 1.17	5.26 ± 0.89	0.1396
Ca × P 積(mg^2/dl^2)	40.5 ± 15.0	45.1 ± 12.4	0.3088	41.3 ± 13.1	47.1 ± 9.5	0.1783
i-PTH(pg/ml)	153 ± 123	164 ± 105	0.6936	85 ± 57	206 ± 134	0.0151 †
Alb(g/dl)	4.02 ± 0.17	3.74 ± 0.22	0.0047 †	3.85 ± 0.15	3.70 ± 0.21	0.0878
T-Cho(mg/dl)	165 ± 25	168 ± 36	0.7676	157 ± 23	161 ± 27	0.7180
HDL-C(mg/dl)	51.4 ± 14.2	56.6 ± 12.0	0.3578	53.6 ± 15.6	55.3 ± 11.8	0.6934
CRP(mg/dl)	0.18 ± 0.14	0.21 ± 0.11	0.2122	0.13 ± 0.10	0.12 ± 0.15	0.4307
炭酸カルシウム(g/day)	3.0 ± 1.2	2.8 ± 1.0	0.6224	3.1 ± 2.4	2.5 ± 1.5	0.9215

pre-HD Ca; 透析前血清カルシウム，post-HD Ca; 透析後血清カルシウム，ΔCa; 透析前後血清カルシウム変化量，P; 透析前血清リン，i-PTH; 透析前血清 intact parathyroid hormone，Alb; 透析前血清 albumin，T-Cho; 透析前血清 total cholesterol，HDL-C; 透析前 high density lipoprotein cholesterol，CRP; 透析前 C-reactive protein

表 3　1st ACI/year と各パラメーターとの相関

	r	p
pre-HD Ca(mg/dl)	− 0.039	0.8645
post-HD Ca(mg/dl)	0.228	0.3073
ΔCa(mg/dl)	0.357	0.1030
P(mg/dl)	0.214	0.3388
Ca × P product(mg^2/dl^2)	0.170	0.4481
i-PTH(pg/ml)	0.116	0.6071
Alb(g/dl)	0.029	0.8982
T-Cho(mg/dl)	0.028	0.9014
HDL-C(mg/dl)	− 0.193	0.3896
CRP(mg/dl)	0.719	0.0002 †
炭酸カルシウム(g/day)	0.248	0.2298

pre-HD Ca; 透析前血清カルシウム，post-HD Ca; 透析後血清カルシウム，ΔCa; 透析前後血清カルシウム変化量，P; 透析前血清リン，i-PTH; 透析前血清 intact parathyroid hormone，Alb; 透析前血清 albumin，T-Cho; 透析前血清 total cholesterol，HDL-C; 透析前 high density lipoprotein cholesterol，CRP; 透析前 C-reactive protein

表 4　2nd ACI/year と各パラメーターとの相関

	r	p
透析液 Ca 濃度 (1 : 3.0 mEq/L, 2 : 2.5 mEq/L)	− 0.355	0.1052
pre-HD Ca (mg/dl)	− 0.174	0.4384
post-HD Ca(mg/dl)	0.130	0.5635
ΔCa(mg/dl)	0.280	0.2072
P(mg/dl)	0.118	0.6012
Ca × P product(mg^2/dl^2)	0.062	0.3593
intact-PTH(pg/ml)	− 0.088	0.6961
Alb(g/dl)	0.113	0.6173
T-Cho(mg/dl)	− 0.227	0.3905
HDL-C(mg/dl)	− 0.132	0.5585
CRP(mg/dl)	0.539	0.0097 †
炭酸カルシウム(g/day)	0.219	0.3273

pre-HD Ca; 透析前血清カルシウム，post-HD Ca; 透析後血清カルシウム，ΔCa; 透析前後血清カルシウム変化量，P; 透析前血清リン，i-PTH; 透析前血清 intact parathyroid hormone，Alb; 透析前血清 albumin，T-Cho; 透析前血清 total cholesterol，HDL-C; 透析前 high density lipoprotein cholesterol，CRP; 透析前 C-reactive protein

あった．2nd period の透析液 Ca 濃度（r = − 0.355，p = 0.1052）は 2.5 mEq/L の透析液のほうが ΔACI/year を低下させる傾向を認めたが，有意差は認められなかった．

3 考　察

血液透析患者の Ca バランスは透析による影響だけでなく，P 吸着薬として投与される経口 Ca 製剤やビタミン D 製剤などにより大きく影響され，過剰な Ca 製剤投与は血管石灰化との関連も示唆されている．血液透析もその使用される透析液の Ca 濃度により，Ca バランスに影響をあたえていると考えられ，血管石灰化との関連が強く疑われる．現在，本邦では一般的に Ca 濃度 2.5 mEq/L と 3.0 mEq/L の透析液が使用されているが，透析中の Ca バランスは，血清イオン化 Ca 濃度，透析液の Ca 濃度と除水量などに影響され，Ca 濃度 2.5 mEq/L の透析液を使用しても必ずしも透析中の Ca バランスが負になることはないと報告されている[13~15]．しかしながら，少なくとも，Ca 濃度 3.0 mEq/L の透析液を使用したほうが，2.5 mEq/L より Ca 負荷が多くなると考えられる．今回の研究では，コントロール群と低下群間では腹部大動脈石灰化進行度としての ΔACI/year に有意差はつかなかったものの，低下群で ΔACI/year が透析液 Ca 濃度を 3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L へ変更した後に明らかに低下するのを認めた．また，表 4 に示すように 2nd ΔACI/year と透析液 Ca 濃度の間に，r = − 0.355，p = 0.1052 と相関する傾向を認めたことから，透析液 Ca 濃度を変更したことが

腹部大動脈石灰化進行を抑制した可能性が示唆された．

さらに，Ca 負荷だけではなく，比較的短時間の急激な血清 Ca 濃度の変化は，arterial stiffness[16)]や血管石灰化[12, 17)]に影響を及ぼしているとも報告されている．今回，透析液 Ca 濃度 2.5 mEq/L に変更後，pre-HD Ca 濃度に差はなかったものの，低下群の透析前後の血清 Ca 濃度変化（ΔCa）が有意に低値であり，2nd ΔACI/year と ΔCa の間も有意ではないものの相関する傾向を認めた．このことも，腹部大動脈石灰化進行の抑制に関与した可能性が考えられる．

なお，今回の研究では，P，Ca×P 積，炭酸カルシウム内服量と腹部大動脈石灰化進行と明らかな関連は認められなかったが，症例数がコントロール群と低下群あわせても 22 例と少なかったため有意とならなかったと考えられる．

DOPPS の報告では，透析液 Ca 濃度が低いと，副甲状腺摘出術が必要となる二次性副甲状腺機能亢進症のリスクが増加すると報告されている[11)]．今回の研究でも，副甲状腺インターベンションが必要になった患者は両群とも 2 例ずつであったが，透析液を 2.5 mEq/L に低下した低下群において，有意に i-PTH の上昇を認めた．

CRP に代表される慢性炎症は血管石灰化のみならず，全死亡と心血管合併症と強く関連していることが数多く報告されている[7, 18, 19)]．今回の研究でも CRP はコントロール群と低下群，およびその経過の中でも有意差は認められなかったが，全期間中の ΔACI/year と最も強い相関を認めた．

今回の検討は，症例数が少なく，患者のマッチングも年齢，性別，原疾患のみで，制約の多い研究ではあるが，血液透析患者における透析液 Ca 濃度と血管石灰化との関連についての報告は少なく，今後，症例数を増やしてさらに検討していきたい．

結　語

血液透析患者において，透析液 Ca 濃度を 3.0 mEq/L から 2.5 mEq/L に変更することにより，腹部大動脈石灰化進行を抑制する可能性が示唆された．

本研究は平成 21 年度日本透析医会学術助成によるものである．

文　献

1） Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ : Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis, 32（Suppl 3）; S112–S119, 1998.

2） London GM : Cardiovascular disease in chronic renal failure : pathophysiologic aspects. Semin Dial, 16; 85–94, 2003.

3） Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension, 38; 938–942, 2001.

4） London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. : Arterial media calcification in end-stage renal disease : impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant, 18; 1731–1740, 2003.

5） Krasniak A, Drozdz M, Pasowicz M, et al. : Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant, 22; 515–521, 2007.

6） Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. : Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int, 62; 245–252, 2002.

7） Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, et al. : Serum fetuin-A levels link inflammation and cardiovascular calcification in hemodialysis patients. Am J Nephrol, 26; 423–429, 2006.

8） Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al. : The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. Am J Kidney Dis, 42; 303–309, 2003.

9） Morena M, Terrier N, Jaussent I, et al. : Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 17; 262–270, 2006.

10） National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis, 42（Suppl 3）; S1–S201, 2003.

11） Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. : Predictors and consequences of altered mineral metabolism : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int, 67; 1179–1187, 2005.

12） Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, et al. : Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant, 22; 2032–2037, 2007.

13） Hamano T, Fujii N, Ito T, et al. : Different routes bridging calcium in Japanese hemodialysis patients. Ther Apher Dial, 9; 32–38, 2005.

14） McIntyre CW : Calcium balance during hemodialysis. Semin Dial, 21; 38–42, 2008.

15） Gotch FA, Kotanko P, Thijssen S, et al. : The KDIGO guideline for dialysate calcium will result in an increased incidence of calcium accumulation in hemodialysis patients. Kidney Int, 78; 343–350, 2010.

16） LeBeouf A, Mac-Way F, Utescu MS, et al. : Effects of acute variation of dialysate calcium concentrations on arterial stiffness and aortic pressure waveform. Nephrol Dial Transplant, 24; 3788-3794, 2009.
17） Sigrist MK, Devlin L, Taal MW, et al. : Length of interdialytic interval influences serum calcium and phosphorus concentrations. Nephrol Dial Transplant, 20; 1643-1646, 2005.
18） Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. : Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int, 55; 648-658, 1999.
19） Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. : Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin-A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. Am J Kidney Dis, 47; 139-148, 2006.