

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 24 日現在

機関番号：84414

研究種目：基盤研究 C

研究期間：平成 22 年度～平成 24 年度

課題番号：22590905

研究課題名（和文）：早期 CKD 患者の実践的リン摂取量管理がカルシウム・リン代謝に与える影響

研究課題名（英文）：Effects of practical management of phosphorus intake on calcium/phosphate metabolism in early stage CKD patients

研究代表者

伊藤孝仁（国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 研究員）

研究者番号：60362703

研究成果の概要（和文）：申請者が作成したリンビンゴはリン摂取量評価を行う上で、再現性・個人内変動・個人間変動・実践性などにすぐれたツールである。しかしながら、保存期 CKD 患者では有用性評価が難しく、維持透析患者へ用いるほうが適していると考えます。

研究成果の概要（英文）：The phosphorus-bingo card, which was developed by us, is an excellent tool in order to measure phosphorus intake. It is practical and has good reproducibility. However, the phosphorus-bingo card is suitable for patients on maintenance hemodialysis rather than for non-dialyzed CKD patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
平成 23 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
平成 24 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研究費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：(1) CKD (2) 慢性腎臓病 (3) PTH (4) FGF23 (5) 栄養指導

1. 研究開始当初の背景

腎機能低下を伴う慢性腎疾患患者（chronic kidney disease、以下 CKD）では、心不全・冠動脈疾患・脳血管疾患の発症リスクが著明に増加することが明らかとなっており、CKD 診療では、血管疾患の発生予防に留意する必要性が強く求められている。CKD が血管疾患リスクを上昇させるメカニズムは完全には解明されていないものの、カルシウム・リン代謝の異常が骨疾患のみならず血管疾患においても、少なくともその一部を担っていると考えられており、CKD-MBD（chronic kidney disease - mineral and bone disorder）と包括概念化されている。

維持透析治療を受けている患者ではカルシウム・リン代謝異常が血清濃度の異常として把握されるが、腎機能が低下状態にあっても CKD stage 4 に至る前段階（すなわち eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m²）では、血清無機リン濃度が基準値範囲を逸脱しないために、日常診療ではその代謝異常が見過ごされやすい。血清無機リン濃度が GFR の高度低下を生じるまで基準値を逸脱しないひとつの理由は、腎臓がネフロンあたりのリン排泄量を増加させることにより適応しているためである。分子論的には、尿細管上皮細胞細胞膜上に存在してリン酸再吸収を担っているリン酸トランスポーターの発現量抑制である。発現量抑

制は、液性分子である副甲状腺ホルモン PTH および FGF23 等が行っており、実際、腎機能低下早期の CKD stage 2 より両者の分泌量増加が観察される。リン摂取量の管理を行うことで内分泌異常を抑制できると期待できる可能性が期待される。また血管障害を抑制できる可能性が期待される。しかしながら、リン摂取量の指導や管理は専門的知識を要する複雑なスキルであり、実臨床における簡便で実践的な指導方法の確立が必要と考えられる。本研究の主任研究者である伊藤が開発したリンビンゴはその点で優位性を期待しうるものである。

2. 研究の目的

- (1) 保存期 CKD 患者を対象にリンビンゴ法を用いてリン摂取量を主治医が把握することの成否を検討する。
- (2) リンビンゴ法を用いた診療スタイルが血清カルシウム濃度、血清リン濃度、血漿 PTH および FGF23 等に与える影響を検証する。
- (3) リンビンゴ法によるリン摂取量把握値と上記血液検査データを解析し、診療上の「適正なリン摂取量目標数値」を提案する。
- (4) 上記の検証により現行版リンビンゴ法の有用性を確認するとともに、問題点を集積して改良すべき事項を整理する。

3. 研究の方法

リンビンゴ法を用いた食事リン摂取量への介入を行う、オープンラベルランダム化並行 2 群間比較試験である。40 歳以上 85 歳未満で、CKD stage 2 または 3 (日本腎臓学会提唱の日本人 estimate GFR (glomerular filtration rate) 推測式の値が 30 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) の男女を対象とする。リンビンゴによるリン摂取量指導をする群 (介入群) としない群 (非介入群) の 2 群に 1:1 の比率を用いて、施設毎にブロック化した封筒法により無作為に割付ける。エントリー後、介入期間は登録時からの連続 24 ヶ月間とする。リンビンゴ法による適正なリン摂取量指導値は現時点では不明なため、プレリミナリーに 90 名の健康人ボランティアを用いた調査結果から、その際の第 1 四分位-第 2 四分位レベルにあたる 617-780 mg を患者への摂取推奨値とする。リンビンゴによるリン摂取量推定値が 1 日あたり 900 mg を越える場合は、明らかな過剰摂取を認めると想定されるため外来担当医により改善の指示をだす。栄養調査および栄養介入であるが、リンビンゴ法を用いて別途示すスケジュールによりリン摂取量を評価する。患者承諾取得後の初回診察時および 3/6/9/12/15/18/21/24 ヶ月後 (各回プラスマイナス 1 週間の幅を容認) の診察時に施行する。主要評価項目は、血漿 intact PTH 濃度、

血漿 FGF23 濃度、リン摂取量 (リンビンゴ評価) で、副次評価項目は血清アルブミン濃度、血清補正カルシウム濃度、血清リン濃度、eGFR とする。

4. 研究成果

我々は、明快で患者理解が容易なリン摂取量指導ツールを準備する必要があると実感し、「リンビンゴ」として作成ならびに公表を行った。またあえて知的財産権を取得せずに広く無償で利用されることを意図した。

まず、リンビンゴを用いて腎不全患者の栄養摂取の実態調査を行い、制限食を行う際には摂取不足が大きな課題になることを把握した。リンビンゴは個人間変動および個人内変動を評価した場合、既存の栄養評価ツールと同等レベルであることを確認した。また、リンビンゴによるリン摂取量評価が低栄養などの合併症を惹起することなく摂取制限を加える際の、指導指標になりえることを報告した。

リンビンゴは発表後、多くの医療機関から使用希望があり、直接に配布を行った施設が国内 36 施設になり、現在その使用感などのフィードバックを待っているところである。現在も要望のある施設には無償配布を行っている。かつ、製薬企業の協力を介して無償配布した医療機関は 100 施設以上である。一部の施設からは使用結果について学会報告されている。本研究の目標のひとつはリンビンゴを用いて統一的なリン摂取制限量を確立することと、PTH および FGF23 などの血清学的指標との関連性を求めることであった。しかしながら、基幹医療施設においては管理栄養士の手による個人指導体制が整っていることから、リンビンゴのみによる指導維持では患者の動機付けが困難で、当初の研究プロトコルを予定通りに完遂することができなかった。また、得られた 15 名の患者に関しての解析では、保存期 CKD 患者の腎機能予後や血清学的指標とリンビンゴによる管理との間に有意な関連性を見いだすことはできなかった。しかしながら、リンビンゴを基幹病院における主要な栄養管理ツールとして使用することには困難が伴うことが判明したものの、維持透析患者に対する栄養指導ツールとしては非常に評判がよく、引き続き全国の各施設と連携して維持透析患者における有用性の検証を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

安武健一郎、西山愛美、本村しほみ、片山正哉、力武 修、伊藤孝仁: 慢性腎臓病の食事

療法基準からみた維持血液透析患者の栄養素摂取量の実態：たんぱく質・エネルギー消費状態（PEW）の視点から。日本透析会誌 44: 1077-1084, 2011

伊藤孝仁：私たちの栄養指導ツールと指導報告書「リンビンゴ」。Nutrition Care 4: 52-55, 2011

〔学会発表〕（計 7 件）

伊藤孝仁、江頭あずさ、安武健一郎、久野一恵、西山愛美、片山正哉、本村しほみ、力武修：新規開発したビンゴカード型簡易リン摂取量調査ツール：Development of A Practical Method To Measure Daily Phosphate Intake 第 10 回日本抗加齢医学学会総会、2010

伊藤孝仁、江頭あずさ、安武健一郎、久野一恵、西山愛美、片山正哉、本村しほみ、力武修、牧野順一 リンビンゴ：新規開発したビンゴカード型簡易リン摂取量調査ツール 第 1 回腎不全研究会、2010

伊藤孝仁、江頭あずさ、安武健一郎、久野一恵、西山愛美、片山正哉、本村しほみ、力武修：外来診察への日常応用を目指した簡易リン摂取量調査法の開発 日本腎臓学会総会、2010

牧野 順一、牧野 邦司郎、伊藤 孝仁：リン摂取量が血清アルブミン（Alb）値に与える影響～リンビンゴ使用による調査～。第 56 回日本透析医学会総会、2011（横浜）

牧野 順一、牧野 邦司郎、伊藤 孝仁：リンビンゴによるリン摂取量評価の個人間および個人内変動。第 56 回日本透析医学会総会、2011（横浜）

菊池友理子、出町江里、柏木 彩、坂本杏子、橋本英子、伊藤孝仁、角田政隆、橋本史生：リン摂取量管理の新しい診療ツール「リン・ビンゴ」の有用性。第 56 回日本透析医学会総会、2011（横浜）

Makino J, Makino K, Ito T: Low protein catabolic rate and high level of serum phosphorus independently worsen arterial stiffness in hemodialysis patients. EDTA-ERA Congress, 2011 (Prague, Czech Republic)

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
伊藤孝仁（国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター 研究員）

研究者番号：60362703

(2) 研究分担者
野出孝一（佐賀大学医学部循環器内科・教授）

研究者番号：803599550

安武健一郎（西九州大学健康福祉学部・助教授）

研究者番号：00516726

(3) 連携研究者
()

研究者番号：