

低P・高P血症の マネジメント

亀田総合病院 総合内科

シニアレジデント 倉澤勘太

監修 佐田竜一

分野:腎臓

テーマ:治療

症例 50歳男性 主訴:体動困難

【現病歴】 慢性的な大量飲酒歴あり。転倒し胸腰椎を打撲後より同部位の疼痛による体動困難・食欲低下あり、救急外来に受診。

【既往歴】 痛風、肝機能障害(検診で指摘) 【内服薬/アレルギー】なし

【生活歴】 独居、職業:事務職

飲酒:ビール1000 mL + 焼酎3杯/日、食事はおにぎり数個/日のみ

【身体所見】 意識清明、BT:36.3 °C、BP:124/69 mmHg、HR:120 回/分、RR:16回/分、SpO₂:95 % (室内気)、

口腔内に齲歯が多発、第2-3胸椎・第4-5腰椎に叩打痛あり

【神経所見】 脳神経(Ⅱ-Ⅻ):異常なし、ataxiaなし、MMT:低下なし

腱反射:両側膝蓋腱・アキレス腱で低下あり

感覚:両下肢で温痛覚・深部感覚低下あり

【入院時検査所見】

〈血算〉		〈生化学〉		〈尿化学(spot尿)〉		〈静脈血液ガス〉	
WBC	6100 / μ L	Na	128 mEq/L	Na	26.3 mEq/L	pH	7.508
Hb	12.0 g/dL	K	2.8 mEq/L	K	3.20 mEq/L	pCO ₂	37.5 mmHg
Plt	23.3 $\times 10^4 / \mu$ L	Cl	84 mEq/L	Cl	18.8 mEq/L	pO ₂	39.7 mmHg
〈生化学〉		Mg	1.7 mg/dL	Cre	13 mg/dL	HCO ₃	29.6 mmol/L
Alb	3.0 g/dL	Ca	8.3 mg/dL	P	1.1 mg/dL	BE	5.4 mmol/L
LDH	285 U/L	P	<u>1.6</u> mg/dL				
AST	143 U/L						
ALT	35 U/L						
T-bil	1.2 mg/dL						
BUN	6 mg/dL						
Cre	0.54 mg/dL						

【心電図】

HR:110 /min, 整, 明らかなST変化なし,
QTc: 0.410 sec

Clinical Question

- 血清P値を調べるタイミングは？
- 低P血症の原因や具体的な治療法は？
- 高P血症の緊急治療適応や長期的なマネジメントは？

目次

Part.1 低P血症

- 疫学・症状
- 原因・鑑別
- 治療

Part.2 高P血症

- 疫学・症状
- 原因・鑑別
- 治療

低P血症の疫学

- Pの正常値…2.5～4.5 mg/dL (0.80–1.45 mmol/L)
日内変動あり (午前<午後)。小児は正常でも高値。

J Clin Invest. 1987 Oct; 80(4): 1147–1154.

- 入院患者の約5 %にみられ、その背景疾患として、
30–50 %以上をアルコール、敗血症や重症外傷が占める。

Am J Med. 2005 Oct;118(10):1094–101.

- Pは筋肉・肝臓に貯蔵されているため、

- 〔
 - ・筋肉量低下(飢餓、低栄養など)
 - ・肝臓予備能低下(肝硬変、肝切除後など)〕

では低P血症を生じやすい。

Liver Transpl. 2001 Jul;7(7):637–42.

South Med J. 1987;80(7):831–5.

Lancet. 1998 Aug 1;352(9125):391–6.

Arch Intern Med. 1977 Feb;137(2):203–20.

低P血症の症状

Am J Med. 2005 Oct;118(10):1094-101.
Arch Intern Med. 1977 Feb;137(2):203-20.

・多くはP < **1.0** mg/dL (0.32 mmol/L)で症状が出現。

【Pの作用点】

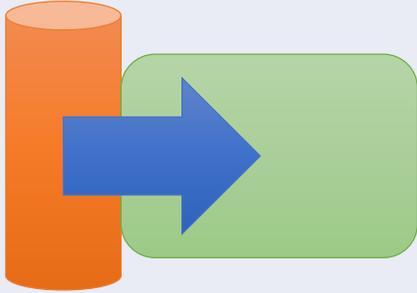
- ① ATP (adenosine triphosphate) … 筋収縮、神経伝達、電解質輸送に作用。
- ② 2,3-DPG (2,3-Diphosphoglycerate) … 細胞内へのO₂運搬に作用。

Pの作用点	臓器系	主な症状
ATP減少が 関与する	筋骨格系	脱力、筋肉痛、横紋筋融解、骨塩減少・軟化症
	心血管	心不全、不整脈
	呼吸器	呼吸不全、呼吸筋低下、人工呼吸器離脱困難
	神経	昏睡、痙攣、脳症、麻痺
2,3-DPG減少 が関与する	血液	溶血、白血球・血小板機能障害
	内分泌	代謝性アシドーシス

低P血症の鑑別

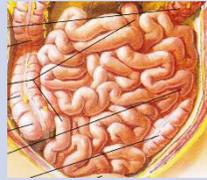
QJM. 2010 Jul;103(7):449-59.
UpToDate: Causes of hypophosphatemia

①細胞内シフト



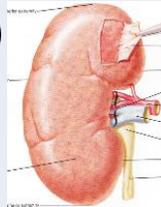
インスリン(飢餓・DKAからの回復なども含む)
呼吸性アルカローシス(敗血症、過換気、人工呼吸器など)
カテコラミン、急速な細胞代謝亢進(急性白血病、リンパ腫、
ESA製剤、G-CSF製剤など)
hungry bone syndrome (副甲状腺機能亢進の手術合併症)

②消化管からの吸収低下



下痢・嘔吐
リン制限食、活性型ビタミンD欠乏
脂肪便(吸収不良症候群など)

③腎臓の再吸収低下 (主に近位尿細管)



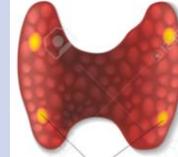
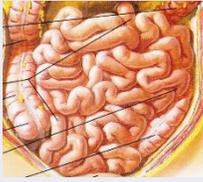
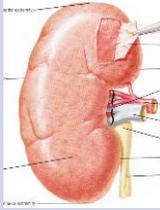
利尿薬(アセタゾラミド、フロセミド)
アルコール多飲、ステロイド、透析・腎移植後
尿細管異常(Fanconi症候群など)、活性型ビタミンD欠乏
FGF23上昇(腫瘍、遺伝)

④骨吸収亢進



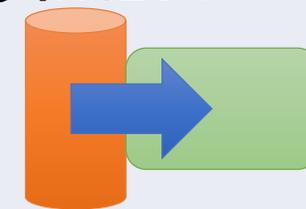
活性型ビタミンD欠乏、副甲状腺機能亢進症
遺伝性低リン性くる病、腫瘍性骨軟化症、FGF23上昇

P値に影響を与えるホルモン

		vitamin D (活性型vit.D)	PTH parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)	FGF23 Fibroblast growth factor 23
産生・吸収部位		<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚での生合成 ・経口摂取 (肝・腎での活性化) 	<ul style="list-style-type: none"> ・血中P負荷により副甲状腺から分泌 	<ul style="list-style-type: none"> ・血中P負荷により骨から分泌 
作用部位	②消化管からの吸収 	促進	なし	なし
	③腎臓(近位尿細管)からの再吸収 	促進	抑制(作用:主) vit.D活性化(作用:弱)	抑制 (+ vit.D活性化阻害)
	④骨からの吸収 	促進	促進(作用:弱)	なし

低P血症…Refeeding症候群

①細胞内シフト



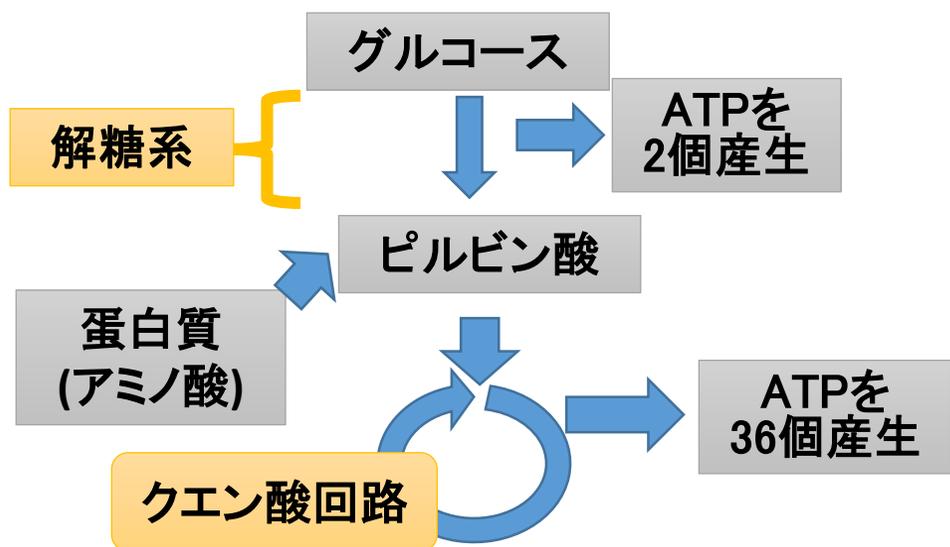
【定義】栄養不良の患者に人工的に栄養を投与した際に、細胞内への水分・電解質移動に伴い症状を起こす疾患群。

【原理】飢餓状態時: 蛋白異化(クエン酸回路のみ)によってATPが産生されるため(糖不足時) 細胞内のPが枯渇する(細胞外のP等の電解質は正常)

栄養再開時: ATP産生経路が蛋白異化→同化(クエン酸回路+解糖系)に(糖付加時)変わり、インスリン分泌が亢進。その結果、細胞内P・K・Mgやvit.B1の細胞内シフトが急速に生じることで

低P・K・Mg・vit.B1血症を引き起こす。

(※特にPは「ATP不足」+「核酸・蛋白合成」で消費され易い)

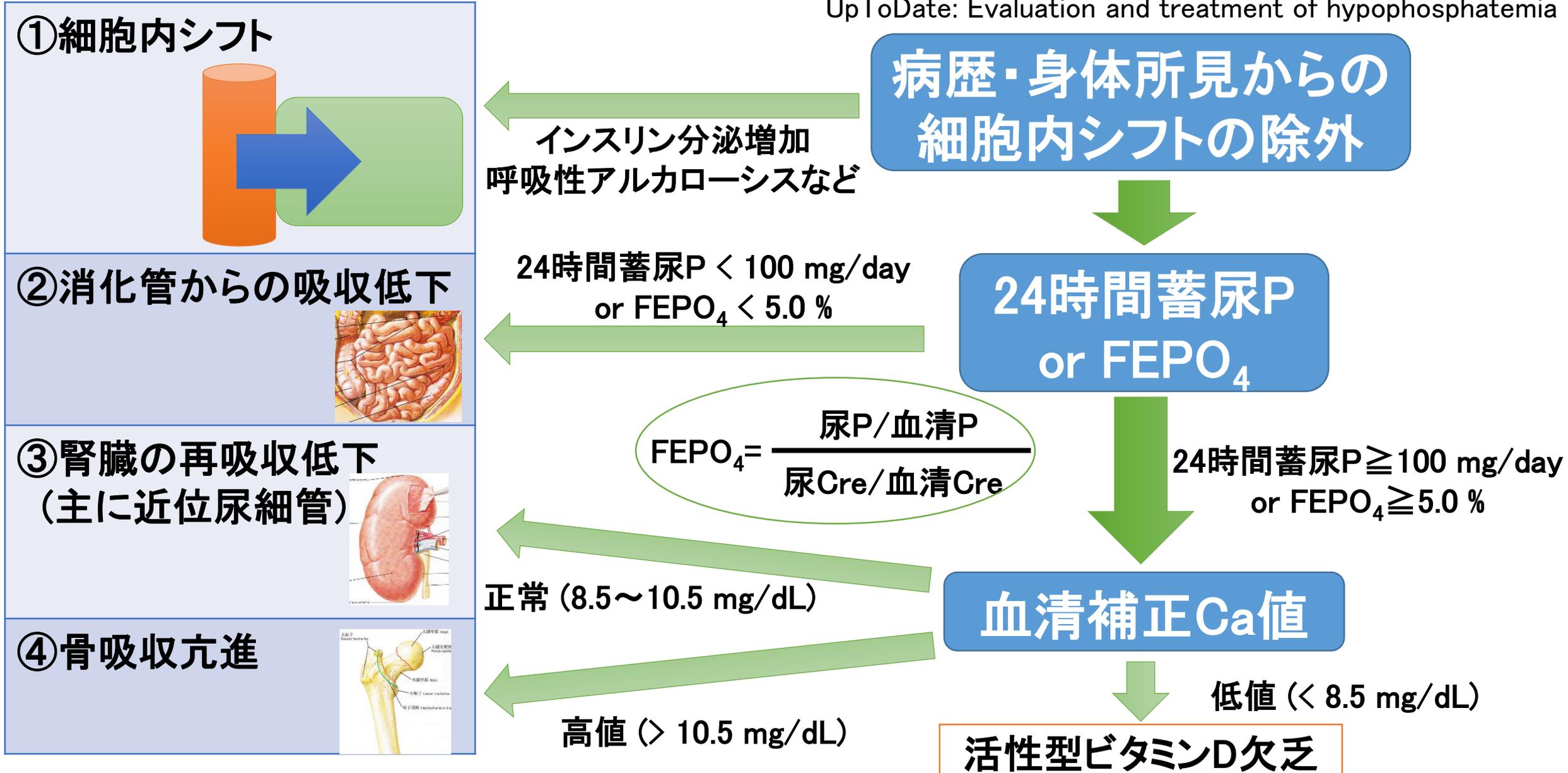


BMJ. 2008 Jun 28;336(7659):1495-8.

IrSPEN GUIDELINE DOCUMENT No. 1: Prevention and Treatment of Refeeding Syndrome in the Acute Care Setting. November 2013

低P血症の診断フローチャート

UpToDate: Evaluation and treatment of hypophosphatemia



低P血症の補正

- 治療適応: $P \leq 2.0$ mg/dL (0.64 mmol/L)

(初期は症状に乏しく、重篤な症状が出てから($P < 1.0$ mg/dL)だと危険)

①. **非症候性**… **経口** (経口摂取可能なら)

②. **症候性**…… [1.0–1.9 mg/dL → **経口** (経口摂取可能なら)

[<1.0 mg/dL → **点滴** (>1.5 mg/dLになったら経口に)

	血清P値 [mg/dL]	投与量 [mmol/kg]	投与時間・間隔	採血フォロー
経口	>1.5	1.0 (40~80 mmol)	3-4回に分けて投与	2-12時間後
	≤ 1.5	1.3-1.4 (max:100 mmol)		
点滴	>1.25	0.08-0.24 (max: 30 mmol)	6時間かけて投与	6時間後
	≤ 1.25	0.25-0.50 (max: 80 mmol)	8-12時間かけて投与	

例). (体重50kgの場合) (※リン酸1mmol = 0.5mEq = リン31mg)

- リン酸内服液® (0.5 mmol/mL) 100 mLを1日3-4回に分けて。(1.0 mmol/kg。院内調剤。苦いのでブドウ糖やシロップに混ぜて)
- リン酸Na補正液® (10 mmol/20mL): 1Aをソルデム1号液®: 500mLに溶解し、6時間かけて点滴。(0.20 mmol/kg)

目次

Part:1 低P血症

- 疫学・症状
- 原因・鑑別
- 治療

Part:2 高P血症

- 疫学・症状
- 原因・鑑別
- 治療

高P血症の疫学・症状

- **慢性腎不全**が多い。

Hemodial Int. 2005 Oct;9(4):409-15.

(P排泄低下が原因。末期腎不全の**約70%**に合併)

- 腎機能が正常なら、P摂取量が4,000 mg/日 (130 mmol/日)までは血清P値は上昇せず、摂取量が上記を超えても6-12時間で正常化する。
- 高P血症に**特異的な症状はない**。
手足の痙攣、テタニー、QT延長・徐脈などが出ることはあるが、これは主に付随する低Ca血症によるもの。
- 慢性高P血症での骨ミネラル代謝異常(異所性石灰化など)が重要。

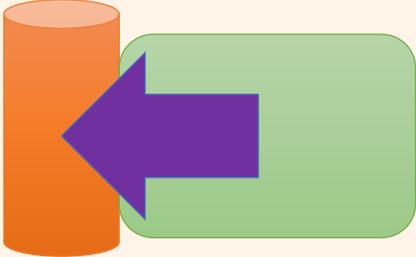
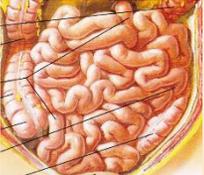
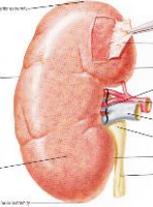
Lancet. 1998 Aug 1;352(9125):391-6.

UpToDate: Overview of the causes and treatment of hyperphosphatemia

高P血症の鑑別

Lancet. 1998 Aug 1;352(9125):391-6.

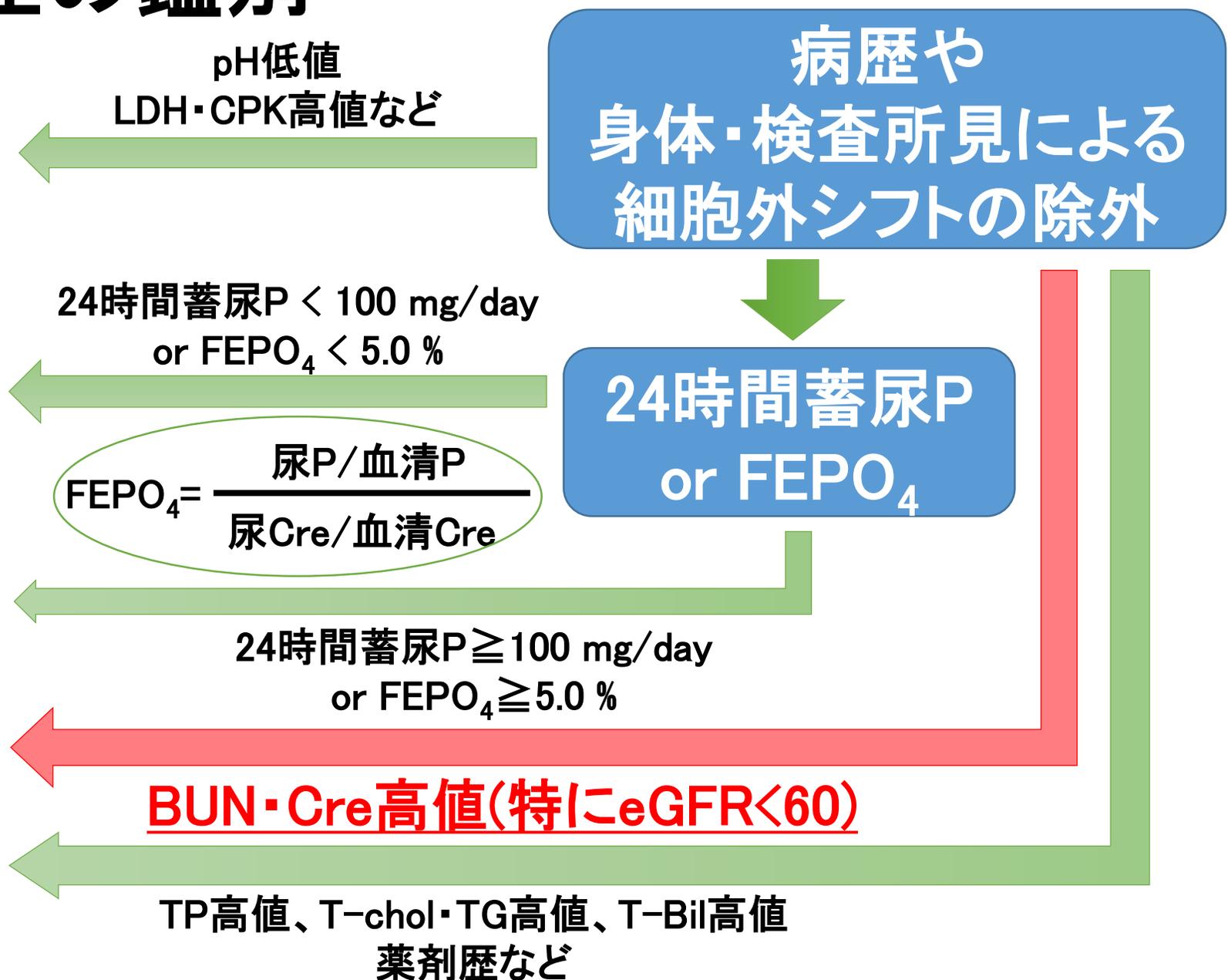
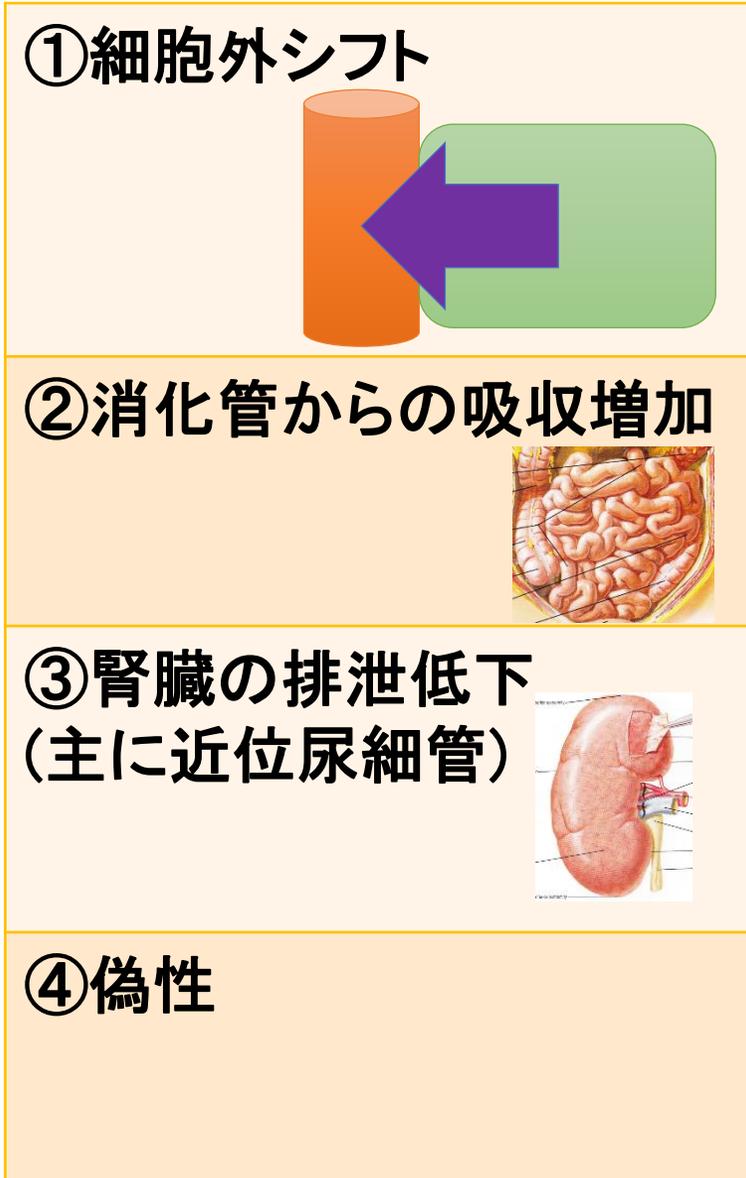
UpToDate: Overview of the causes and treatment of hyperphosphatemia

<p>①細胞外シフト</p> 	<p>代謝性・呼吸性アシドーシス 溶血 横紋筋融解 腫瘍崩壊症候群</p>
<p>②消化管からの吸収増加</p> 	<p>高P食(乳製品、肉類など) ビタミンD過剰</p>
<p>③腎臓の排泄低下 (主に近位尿細管)</p> 	<p>腎機能障害(特に慢性腎不全) 副甲状腺機能低下症、末端肥大症、家族性腫瘍性石灰化症 薬剤性(ビスフォスフォネート製剤、ビタミンD製剤)</p>
<p>④偽性</p>	<p>高グロブリン血症(多発性骨髄腫など) 高ビリルビン血症、高脂血症、溶血 薬剤性(アムホテリシンB、ヘパリン、t-PA)</p>

高P血症の鑑別

UpToDate:

Overview of the causes and treatment of hyperphosphatemia



高P血症の補正

治療適応…急性：低Ca血症の症状がある場合(血中P値に関わらず)

慢性：全例(慢性腎不全・家族性腫瘍性石灰化症で)

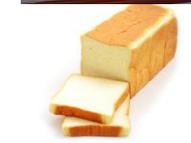
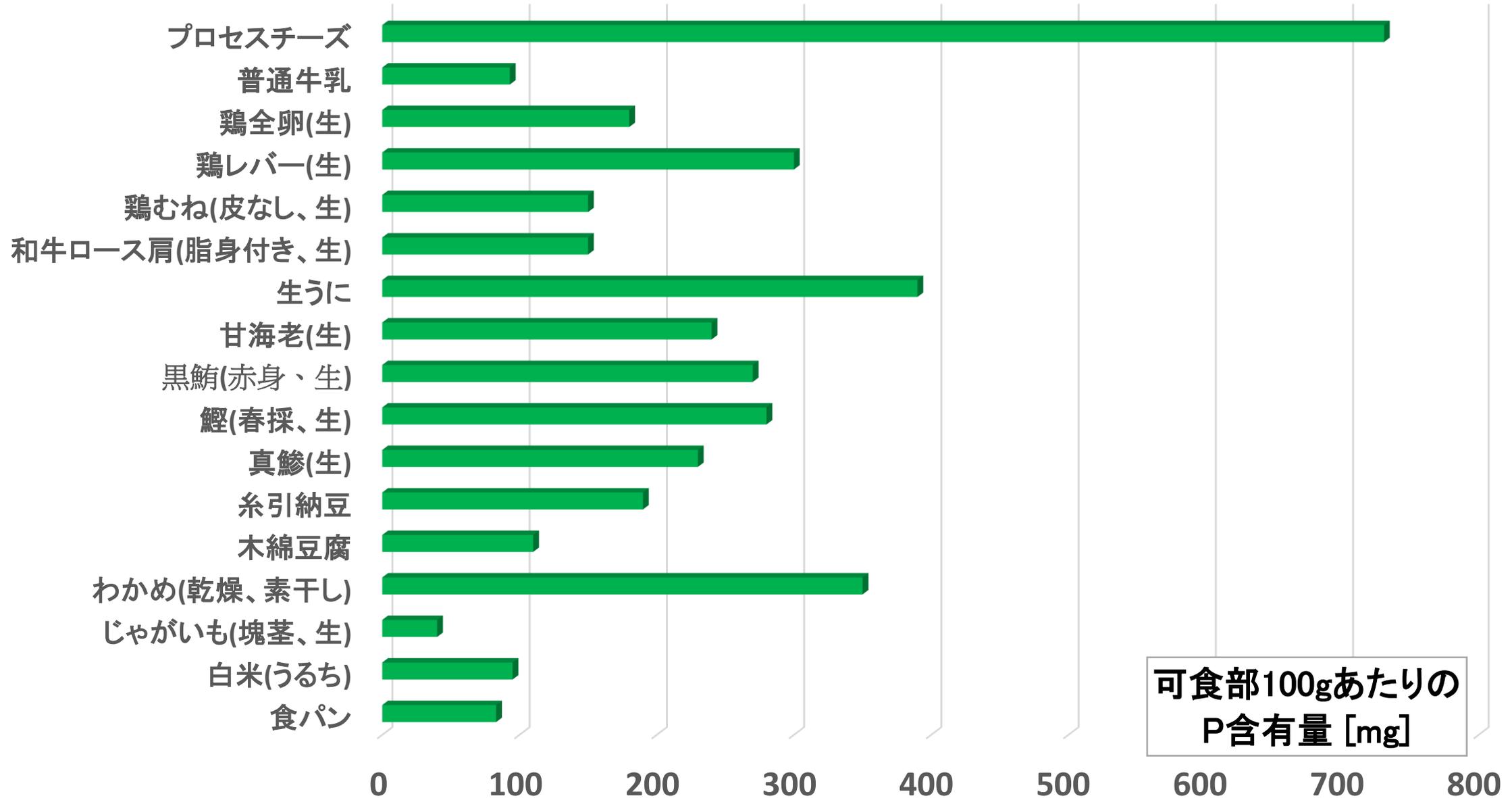
eGFR	透析	血清P値の 治療目標	治療	フォロー間隔 CKD stage / 期間	
≥60	-	なし	透析 > 生理食塩水	なし	
<60	なし	≤4.5 mg/dL	①P制限食(<900 mg/day) ⇒②P吸着薬(後述)	G3a-b	6-12ヶ月
	あり	3.5-5.5 mg/dL	①P制限食(<900 mg/day) ⇒②P吸着薬(後述) ⇒③血液透析 ⇒④Ca受容体作動薬 or 副甲状腺切除術(後述)	G4 G5(D)	3-6ヶ月 1-3ヶ月

• Ca摂取制限…(食事とP吸着剤)< 2,000 mg/日、(Ca含有P吸着剤)< 1,500 mg/日

高P血症の補正

治療法	種類	投与量 mg/day	特徴など
①P制限食	蛋白質・乳製品を控える	P摂取量<900	蛋白:0.6-0.8 g/kg/dayが目安。
②P吸着薬	【血中Ca:低値~正常(<10.5 mg/dL)・・・「Ca含有薬(安価)」】		
	・沈降炭酸カルシウム(カルタン®)	3000	副作用;高Ca血症
	【血中Ca:高値(≥10.5 mg/dL)・・・「Ca非含有薬(高価)」】		
	・セベラマー (フォスブロック®、レナジェル®)	1000-9000	効果:分3よりも分1の方が良い。 代謝性アシドーシス・腸炎のリスクあり。
	・炭酸ランタン(ホスレノール®)	750-2250	ランタン蓄積による影響は不明。
	・スクロオキシ水酸化鉄 (ピートル®)	750-3000	透析中のCKDでの高P血症に保険適応あり。 セベラマーより副作用(消化器症状)が少ない。
③Ca受容体 作動薬	・ニコチン酸アミド(ゾンネ®)	25-200	小規模研究のみ
	・クエン酸二鉄水和物(リオナ®)	1500-3000	鉄欠乏性貧血も改善。Al中毒のリスクあり。
④副甲状腺切除 (4腺全てを切除し、一部を前腕筋肉などに自家移植)	シナカルセット塩酸塩(レグパラ®)		PTH > 300 pg/dLかつ Ca>8.4 mg/dL (>2.1 mmol/L)で有効かも。 hungry bone syndromeや 副甲状腺機能亢進症再発などのリスクは高い。

主な食材のP含有量



可食部100gあたりの
P含有量 [mg]

慢性腎不全(高P血症)による骨ミネラル代謝異常： CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD)

・「CKD-MBD」とは、下記3つの組み合わせにより構成される概念。

- ① 血清P、Ca、Alb、PTH、ALP、FGF23、ビタミンDなどの異常
- ② 骨の代謝回転・ミネラル化・量の異常
- ③ 異所性(特に**血管**)の石灰化

Kidney Int. 2006 Jun;69(11):1945-53.

・ESKDで血清P > 6.5 mg/dLが持続すると、死亡率が**27%**増加。

Am J Kidney Dis. 1998 Apr;31(4):607-17.

〈異所性石灰化の部位・症状〉

- ・小(末梢)～大血管・・・動脈硬化、急性冠症候群、脳血管障害
- ・心臓(心筋・弁)・・・房室ブロック、弁膜症
- ・関節周囲・・・石灰沈着性腱板炎
- ・肺実質・・・拘束性換気障害

CKD-MBDの管理

Kidney International Supplements (2017) 7, 1-59.

			CKD stage				治療目標
			1-2	3a-3b	G4	G5-5D	
①検査値	Ca・P	フォロー 間隔	なし	6-12ヶ月	3-6ヶ月	1-3ヶ月	P: 正常範囲内 (2.5~4.5 mg/dL) Ca: 正常範囲内 (8.5~10.5 mg/dL)
	PTH		なし	進行度や ベースラインに 合わせて	6-12ヶ月	3-6ヶ月	G5まで: 基準なし G5D: ≤正常上限2-6倍
	ALP		なし		12ヶ月 (PTH高値なら更に頻回に)		基準なし
	25(OH)D		検査を考慮してもよい				
②骨代謝	骨密度	骨折リスクに関わらず全例で推奨 (CKD 3a以降で検査値異常があれば骨生検も考慮)				通常の骨粗鬆症の治療 に準ずる(検査値異常に 応じて調整)	
③石灰化 (血管)	腹部CT、 心エコー	検査が参考になる (推奨はなし)					

本症例のマネージメント

【鑑別の流れ】

細胞内シフトを疑う病歴なし



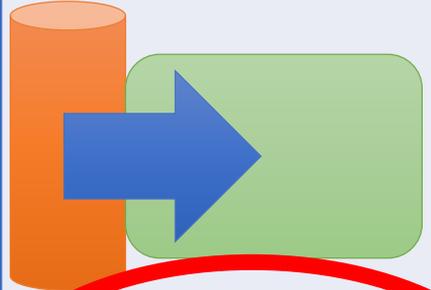
FEPO₄=2.86% (<5.0%)より、

② **消化管吸収低下** (摂取不足) が第一に疑われた。

【治療】

経口摂取可能であったため、リン酸内服液[®](0.5 mmol/mL): 100 mLを1日3-4回に分けて2日間投与し、血清P: 1.6→3.0 mg/dLと改善した。経過中にrefeeding syndromeなどは発症しなかった。

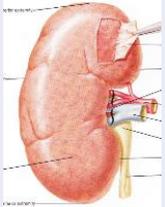
① 細胞内シフト



② 消化管吸収低下



③ 腎臓の再吸収低下



④ 骨吸収亢進



病歴・身体所見からの細胞内シフトの除外

24時間蓄尿P
or FEPO₄

FEPO₄ < 5.0%

FEPO₄ > 5.0%

血清補正Ca値

活性型ビタミンD欠乏

Take Home Message

- P異常の鑑別は **①細胞内・外シフト
②消化管吸収
③腎臓排泄** をまず考える。

症状は出にくいので、病歴から疑ったら検査を提出。

- 低P血症は症状がなく・経口摂取できれば**経口**で補正。

(※リン酸内服液[®]自体が苦いので、ブドウ糖やシロップと併用)

- 高P血症は腎機能正常では治療不要だが、

慢性腎不全ではCKD-MBD予防の長期管理が重要。