

日本透析医会研修セミナー

“透析医療におけるCurrent Topics '96”

日本透析医会研修委員会

研修委員長 阿岸 鉄三

担当理事 今 忠正

担当理事 工藤 寛昭

日 時 平成8年3月3日(日)

場 所 津田ホール

プログラム

1. 透析患者の虚血性腸炎.....	55
岩見沢市立総合病院外科 大平整爾	
2. Hemodiafiltration (HDF)の定義.....	59
和歌山県立医大腎センター 阿部富弥	
3. Erythropoietin導入後の透析患者の栄養指針.....	62
信楽園病院内科 鈴木正司	
4. 透析患者の不明熱.....	67
市立札幌病院腎センター 上田峻弘	
5. 透析患者の整形外科的合併症.....	70
新潟大学・整形外科 谷澤龍彦	

1. 透析患者の虚血性腸炎

岩見沢市立総合病院外科・透析センター
大平整爾
札幌北クリニック
今 忠正

はじめに

虚血性腸炎は慢性透析患者に比較的特異的かつ高頻度に発生し、その予後には予断を許さないものがある。腎機能の正常例の場合とは若干、性状を異にする面があり、透析医が常々、関心を払わなければならない疾患の一つである。この小論では、本疾患の概念、発生機序、病理、手術適応および摘出腸管の肉眼的所見などについて、概説したい。

I. いわゆる「虚血性腸炎」の概念と名称

虚血(血行障害)によって生ずる腸管の変性・壊死に炎症性変化を随伴した病態をいう。

腸間膜動脈血栓(閉塞)症など主要血管に明らかな閉塞病変が存在する場合は通常、除外している。Marstonら¹⁾の提唱した疾患概念であり、彼等は“ischemic colitis”(虚血性大腸炎)と称している。しかし、病変は厳密には大腸に限局せず回腸末端部もしばしば侵されるため「虚血性腸炎」とする方がより妥当と考えられる。また、炎症は随伴する変化であり、主要血管には閉塞を認めない『虚血』を主体とするために、非閉塞性虚血性腸管病変(nonocclusive ischemic bowel disease)と名称する方が実態により即すると思われる。

II. その成立機序と重症度

慢性透析殊に血液透析患者における成立(発生)機序には多くの要因が関連しているが、心機能障害・自律神経障害・動脈硬化・大量除水などに基ずく持続性または血液透析中の低血圧

が臓器・組織への血流流入/還流障害をきたすことが主因であろうと推測されている(図1)²⁾。血流障害(虚血)の程度と持続期間によって、①一過性型②狭窄型③壊死穿孔型¹⁾に分類される。非透析例(n=318)³⁾では、①70%②26%で③は4%にしか過ぎない。透析例における病型別頻度は不詳であるが、血液透析患者における血液透析中・後の“abdominal angina”⁴⁾と称されてきた腹痛は本症の前駆症状または初発症状の可能性が大きい²⁾。

従って、慢性透析患者においても精査はされていないことが多いが、一過性型の存在することは当然ながら予測できることである。

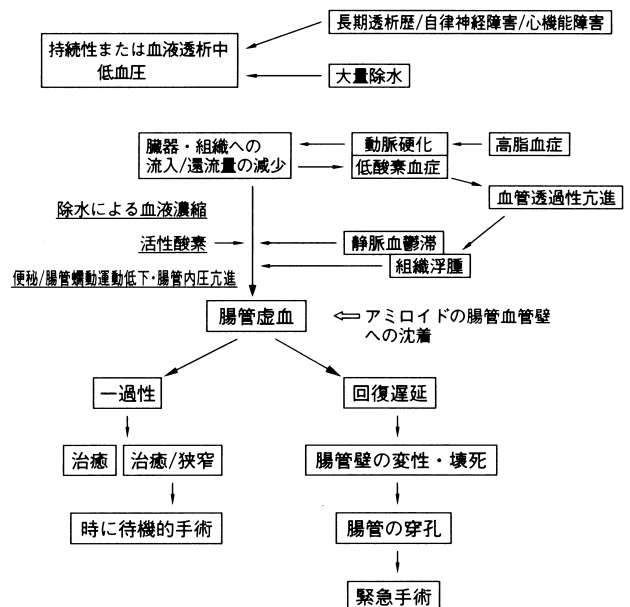


図1 非閉塞性虚血性腸炎の成立機序

Ⅲ. 臨床症状・経過と診断

本症には軽症なものから重症なものまでであるが、発症時に予測できないことが多い。

表1には壊死・穿孔型のため手術が施行された透析124例の初発症状を示した(なお、124例は腎不全外科研究会<会長・太田和夫教授>の会員から集計された)²⁾。その他の病型でも腹痛、発熱、下痢、腹満感などを主体とする非特異的な症状である。これ等の症状と共に発症し一過性に治癒する一方、不可逆性変化を招き腸管壊死・穿孔に陥るタイプ、さらに、治癒過程において腸管に狭窄をきたすタイプとが認められる。主として血液透析中・直後に出現する腹痛を看過せず、絶食/補液で対処しつつ大腸ファイバーを行うことが診断上、最も有用である。開腹術を要するか否かは腹部X-P・腹部触診・血液検査など所見の総合により判定することになる。

手術124例で血液透析と発症の時間的関係を見ると、約80%は血液透析中および終了の24時間以内に発症していた。壊死・穿孔への進展は速やかでありこの点十分に留意したい。

表1 虚血性腸炎手術例の初発症状(n=124)

	0%	100%
腹痛	100%	(124/124)
下痢	42%	(52/124)
下血	32%	(39/124)
嘔吐	17%	(21/124)
腹満感	35%	(43/124)
発熱	67%	(83/124)
腹壁筋性防御	31%	(38/124)
腸雑音聴取不能	36%	(45/124)

Ⅳ. 病理(表2)

大腸ファイバー、生検・手術材料の組織学的所見から血流の低下した腸管は①びまん出血期

②多発びらん期③潰瘍期を経て慢性期に至り治癒するか狭窄を残すかする。一方、一部症例では腸管壁に壊死・穿孔が生じて手術を要する事態を惹起する。

表2 虚血性腸炎の病理

腸管壁への血流低下

I. びまん出血期

びまん性の粘膜出血/浮腫/炎症細胞の浸潤(非特異的变化)

II. 多発びらん期

腺管上皮の壊死/脱落

粘膜下層のうっ血/浮腫 [粘膜脱落は比較的少なく、筋層は保持されている]

III. 潰瘍期

粘膜に縦走潰瘍、粘膜下層の肥厚(出血/浮腫)

炎症細胞の浸潤増加

IV. 慢性期

潰瘍の治癒傾向

肉芽形成

hemosiderinを含む

macrophageの出現

時に『狭窄』出現

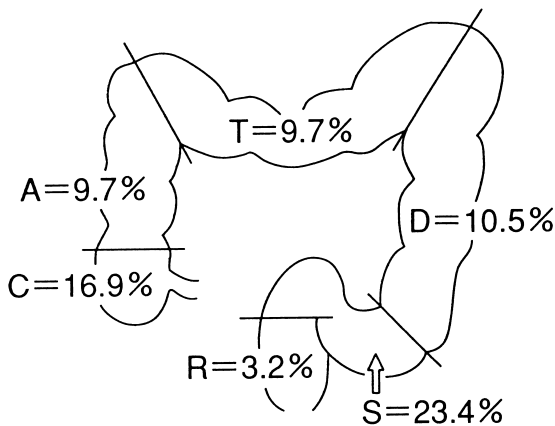
IV'. 腸管壁の壊死

「緊急手術の適応」

V. 手術例からみた発生部位

前述124例の発生部位は図2に示すように、上腸間膜動脈支配領域(右側大腸と回腸末端)が優勢で約63%であり、下腸間膜動脈支配領域は約37%であった。これを下腸間膜動脈支配領域に多発する非透析例の場合と比較するとその差異は明瞭である(図3)。ただし、後者は手術例のみの集計ではない。透析例で回盲腸部に多発する傾向にあるのは、Bauhin弁を境とするこの部位に蠕動運動の影響が最も加わりやすく、

最大の拡張が生ずることが回盲部の壊死・穿孔を多くしている²⁾。S状結腸も本症の好発部位であるが、糞便が貯留しやすいため外力が加わりさらに、蠕動運動が加重されるためであろう。



C. A=1.6%
I. C. A=5.7%

I-回腸末端、C-盲腸、A-上行結腸、T-横行結腸
D-下行結腸、R-直腸

(n=124, 1980~1994; 腎不全外科研究会集計)

図2 虚血性腸炎手術例の部位

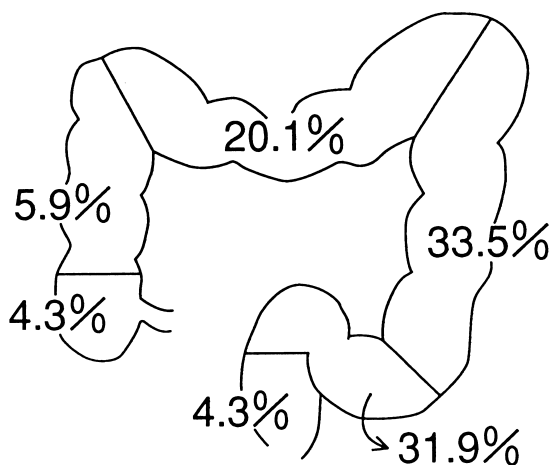


図3 非透析一般例における虚血性腸炎の発生部位頻度(n=254)

開腹時に病変腸管を視診すると、壁は膿苔に被覆され著明に菲薄化して一見してdevitalizedと判定できることが多い。時に、部位によっては粘膜面の変化に比べて漿膜面の変化が軽微なことも経験される(図4)。術中、腸管の切除範囲を決定することは必ずしも容易ではない。緊急手術となる症例がほとんどであり、術後1週間以内の死亡率は約40%に達している。

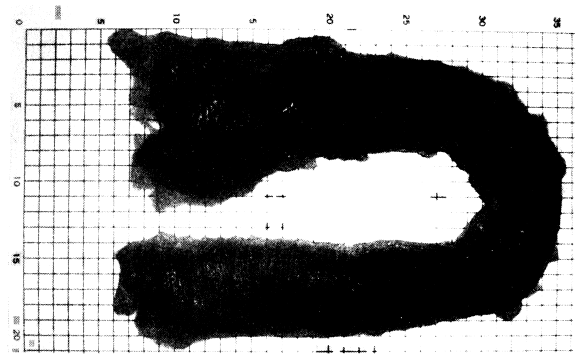


図4 虚血性横行結腸壊死

症例：68歳，女子．血液透析歴8年10ヶ月血液透析終了し帰宅後に腹痛増悪して再来院．経過8時間後に開腹術を施行．

VI. ハイリスクの透析患者

124例中5例の狭窄例を除く119例が緊急手術例であった。これ等の症例の背景分析からハイリスク群は以下のように要約できる。

- (1) 透析歴10年前後の長期例
- (2) 60歳内外の高齢者
- (3) 低血圧例
- (4) 狭心症/脳梗塞/ASOなど動脈硬化性病変の既往歴
- (5) 透析間体重増加率(除水率)が大きい症例
- (6) 約30%のHct高値例
- (7) 低蛋白血症
- (8) 高脂血症

こうした背景を有する血液透析患者では、血液透析中・直後の血圧低下に随伴する腹痛には殊に慎重に対処することが肝要である。

おわりに

慢性血液透析例の手術は必須のブラッド・アクセス術を除けば、整形外科系・消化器系・眼科系・上皮小体機能亢進症などが頻度のうえで上位を占める。本稿で述べた虚血性腸炎に起因する壊死・穿孔は消化器系の手術に属する。本症のうち保存的に処置される場合が相当数あると推定されるが頻度は不詳である。一方、手術に至る症例は実数からみてそれ程のものではないが、一旦、手術を要する状態に陥ると一般に術後の予後は不良である。

透析医とスタッフは虚血性腸炎の存在を銘記して日常管理に当たる必要がある。

文 献

- 1) Marston A et al: Ischemic Colitis. Gut 7: 1-15, 1966.
- 2) 大平整爾 他：虚血性大腸炎. 臨床透析 12 : 79-88, 1996.
- 3) 吉田豊, 他：虚血性大腸炎の疫学. 臨床消化器内科 3: 1109-1114, 1988.
- 4) Lecce D: Recurrent abdominal pain in a patient on hemodialysis. Br. Med. J. 81: 1215, 1980.

2. Hemodiafiltration (HDF) の定義

和歌山県立医科大学・腎センター
阿部富彌

1. はじめに

近年、血液浄化法の進歩は著しく、慢性透析患者の長期生存が可能となり、それに伴い透析治療に起因すると考えられる種々の合併症(手根管症候群を始めとする透析アミロイドーシスなど)が問題となってきた。

2. HDF発展の背景

1970年代後半より1980年代前半にかけて、十分な透析を施行するために図1¹⁾に示す如く高性能ダイアライザー(HPM)、重炭酸透析液および計画除水システムが開発され、患者は十分な尿毒素の除去、十分な除水量の確保、不均衡症候群の減少とともに十分な透析が可能となった。このような環境下においても、なお一部の患者において掻痒感、いらいら感、restless leg syndromeおよび透析困難症がみられ、また10年以上の長期透析患者においては手根管症候群および肩関節をはじめとする骨・関節におけるアミロイド症の出現がみられる。この透析関連アミロイド蛋白の新しい形として $\beta 2$ -MGの関与が、Gejyoら(1985)²⁾により確認報告されて以来、 $\beta 2$ -MGを更に効率良く除去する方法として膜孔を拡大したフィルターが登場し、透析による拡散機序でなく、濾過による除去効率の向上を目指す方向性が打ち出された。電解質・酸-塩基平衡の是正、小分子量物質(尿素窒素など)除去に対しては拡散による透析が安全かつ効果の面でも問題なかったが、中分子量～大分子量物質(低分子量蛋白質)の除去に対しては透析では自ずと限界があり、腎機能の原点である濾過に目が向けられた。すでに1967年Henderson³⁾はHemofiltrationによる血液浄化法を提

唱している。その後1976年Kunitomiら⁴⁾はHDとHFとを組み合わせた方法について報告し、Otaら⁵⁾はPMMA膜を用いてHDFにより短時間で中・大分子量物質除去効果が良いと述べている。

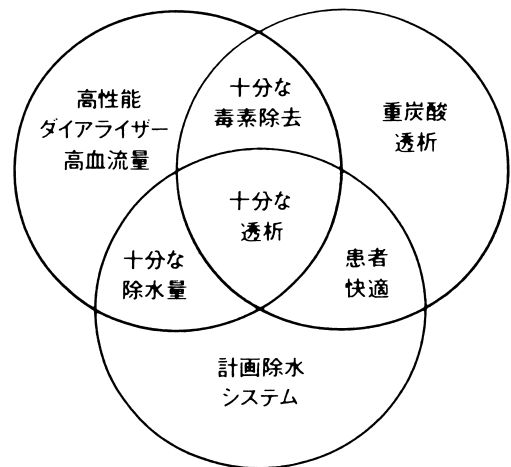


図1 十分な透析の条件

3. HDFの適応

中～大分子量物質(低分子量蛋白質)の除去効果に関して理論的に優れたHDFも、現在の健康保険上は大きな制約があり、「人工腎臓における血液透析濾過は、人工腎臓の必要な患者のうち、血液透析によって対処できないアミロイド症又は透析困難症の患者について実施した場合に限り算定できる」とされている。この透析アミロイド症の治療としての $\beta 2$ -MG除去以外の効果として腎性貧血、骨・関節痛および掻痒感の軽減、DFO使用によるアルミニウム除去の効率の向上なども有効であると考えられる。

4. 新しい考え方に基づくHDF

新しい考え方に基づくHDFとして、大量液置

換による効率向上を計る方法として、on-line HDF⁶⁾およびpush and pull HDF、逆濾過現象を利用して膜の劣化(目づまり)の防止による効率化を試みたsemi-nephron HDF⁷⁾、アセテートの心機能、末梢血管抵抗に対する循環動態におよぼす影響をさける方法としてのAcetate Free Biofiltrationなどが臨床応用されてきている。これらの大量液置換を伴う血液浄化法としてのHDFをみる時、その除去効率の面のみを捕らえれば、透析アミロイド症の原因物質として同定されている β_2 -MG除去をはじめとし、中～大分子量物質領域にあると想定される尿毒症起因物質の除去については大変有効な手段となり得るのは明らかな事である。

5. 大量液置換による問題点

HDF治療において大量の置換液を用いるに際して十分に考慮しておかねばならない問題がある。従来の医療において、直接血液内へ水分として注入してきた経験は、静脈内点滴注射として3 l/日、血液濾過液の置換液で30 l/回以内であり、過去にHF置換液のon-line化も計られたが、エンドトキシンを始めとする微量物質に問題ありとして実用化されなかった経緯がある。近年RO装置の使用による純水化およびエンドトキシンフィルタの登場によりultra pure置換液の作成が可能であるとしてon-line HDFで30 l/回以上、push and pull HDFで60 l/回以上の液置換を行い、 β_2 -MGの除去効果およびその臨床効果のすばらしさについての報告が数多くみられる。しかし、RO水およびエンドトキシンフィルタの使用によって分子量の大きなエンドトキシンは除去できても、発熱因子の本体であるリピッドAの分子量は2000ダルトンと小さく、高性能フィルタを通過し得る大きさであり、また、使用薬剤中に含まれる微量物質も長期間にわたり大量置換すれば予期せぬ合併症や問題点が生じてくる可能性を配慮する必要がある。

る。一般に腎不全時に蓄積する β_2 -MGの除去についてのみ注目が集まりがちであるが、血液浄化法(アセテート、セルロース膜、高性能膜など)によるアミロイド繊維形成についての可能性についても十分に配慮すべきと考え図2¹⁾に示した。さらにアルブミンを含む低分子量蛋白の中に生体にとって有用なる各種のサイトカイン類を始めとする多くの物質が存在し、それらを選別して除去する現在の方法では、長期間の治療を続けることによる新たな生体に対する悪影響に関しても配慮が必要である。

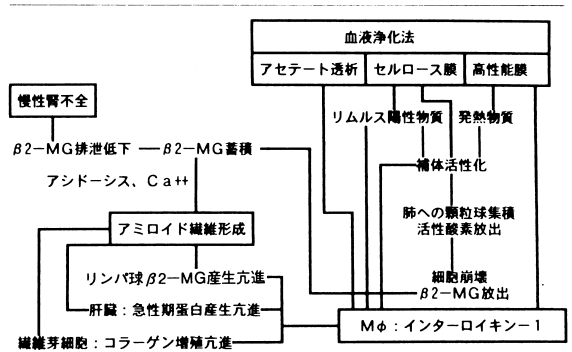


図2 血液浄化法とアミロイド繊維形成

置換液に関する組成も越川ら(1993)⁸⁾のHF、HDF用置換液サブラットA・Bの詳細な報告があるが、on-line HDF、push and pull HDFにおいては透析液を利用しており、拡散原理に基づく透析による電解質・酸-塩基平衡の是正とは異なるので、今後十分にその組成についても検討を加えていく必要がある。さらに透析液を使用する方法の場合には使用するROタンク、透析液原水タンク、透析液供給装置、ベットサイドコントロールおよびこれらを接続する回路全体の消毒を徹底することが不可欠であり、著者ら⁹⁾は2年前より電解強酸性水を全行程の消毒に使用して良好な結果を得ており、透析分野の新しい消毒方法として注目されてきている。

6. おわりに

今後HDFを真の新しい治療法として確立していくためには、保険上制約を受けている特別な病態を呈している患者に対して十分なるコンセンサスを得た上で長期間施行し、1例1例を大切に多方面より解析し検討を加えていく必要があると考える。

文 献

- 1) 阿部富彌：バイカーボネート透析液の歴史。透析フロンティア、2: 2, 1992.
- 2) Gejyo, f., et al: A new form of amyloid protein associated hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. Biochem. Biophys. Res. Commun., 129: 701, 1985.
- 3) Henderson, L. W., et al: Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). Trans ASAIO, 12: 216, 1967.
- 4) Kunimoto, T., et al: Performance and clinical use of a convective hemodialysis (HD) - ultrafiltration (HF) system. Proc. Dial. Transplant Forum., 6: 120, 1976.
- 5) Ota, K., et al: Short-time hemodiafiltration using polymethylmethacrylate hemodiafilter. Trans ASAIO, 24: 454, 1978.
- 6) 後藤健、他：On line high-flex HDFの試み。人工臓器、16: 749, 1987.
- 7) Maeda, k., et al: Effectiveness of push/pull hemodiafiltration using large-pore membrane for shoulder joint pain in long-term dialysis patients. Artif. Organs, 14: 321, 1990.
- 8) 越川昭三、他：重炭酸型補充液HF-Bの臨床的検討。薬理と治療、21: 843, 1993.
- 9) 藤原功一、他：電解強酸性水を用いた血液透析装置の洗浄消毒法。人工臓器、(投稿中)、1996.

3. Erythropoietin導入後の透析患者の栄養指針

信楽園病院 内科
鈴木正司

エリスロポエチン(EPO)の登場で、ごく一部のEPO抵抗性の症例を除きHt30%の維持は極めて容易となり、腎性貧血の治療は正に革命的な変化を見るに至った。この様な現況下にあつて、従来までの透析患者の食事指導の指針の見直しがせまられている。

1. 慢性透析患者の栄養管理の重要性

長期透析患者での栄養障害は、患者の生存率を明瞭に低下させる。¹⁾²⁾また過剰な体液貯留や高カリウム血症は、生命の危険に直結する。アシドーシス³⁾やある種の尿毒症毒素は蛋白、筋肉代謝を障害する。⁴⁾⁵⁾カルシウムやリンの代謝異常は骨病変を促進する。この様に透析患者の栄養管理は、長期透析患者の生命と生活の質(QOL)に強い影響を有する。

2. 透析患者の栄養状態

(1) 影響を及ぼす因子

Hakim & Levin⁶⁾によると、透析患者の栄養状態に影響を及ぼす因子は、表-1に示す如く多彩である。

(2) 透析患者の栄養状態

栄養状態を評価する指標には各種があるが、比較的簡便な方法としては身体計測法による表-2のようなものがある。我々の患者でも⁷⁾、比体重(図-1)、Body Mass Index(BMI)(図-2)、皮脂厚(図-3)、上腕筋囲(図-4)は健常人より低下している例が多い。またクレアチニン産生量は筋肉蛋白量を反映するため、クレアチニン・身長指数(Creatinin Height Index = CHI)(表-3)も有用な指標とされる。しかし無尿の透析患者では尿中ク

レアチニン排泄量が得られないため、透析-透析間の血清クレアチニン濃度と体液量の変化からクレアチニン産生量を算出する必要がある。我々の検討では同一身長の人との比較で、CHIはやはり90%以下の例が多い。

これらの異常は表-4に示す如く、蛋白質とエネルギーの摂取が障害された慢性消耗状態(marasmus)に類似する。

(3) 栄養障害の指標

身体計測値の他にも、血液生化学値や蛋白摂取率(PCR)の程度などを総合して、透析患者の栄養障害の指標としてHakim & Levin⁶⁾は表-5の如き条件を上げている。

表-1 透析患者の栄養状態に影響を与える因子
(Hakim, R. M. & Levin, N. 1993)

-
- A. Dialysis factors
 - 1. Kt/V < 1.0
 - 2. Bioincompatible membranes
 - 3. Loss of amino acid and peptides in dialysate
 - 4. Use of acetate and high calcium dialysate
 - B. Biochemical
 - 1. Acidosis
 - 2. High parathyroid hormone levels (?)
 - 3. Low hematocrit (?)
 - 4. Low IGF-1
 - 5. Insulin resistance, increased gluconeogenesis and decreased glycogen stores
 - C. Gastrointestinal
 - 1. Gastroparesis
 - 2. Malabsorption
 - 3. Esophagitis, gastritis
 - 4. Anorexia
 - 5. Constipation
 - 6. Patients on long-term low-protein intake
 - D. Miscellaneous
 - 1. Depression
 - 2. Low socioeconomic status
 - 3. Multiple medications, particularly sedatives
 - 4. Underlying illness
 - 5. Recurrent hospitalizations
-

表一 2 身体計測

- ① 比(標準)体重
- ② Body Mass Index=体重/(身長)²
- ③ 皮脂厚
- ④ 上腕筋囲

表一 3 クレアチニン身長指数
(creatinin height index=CHI)

- 1. 尿中クレアチニン排泄量は筋蛋白量を反映する
- 2. 同一身長 of 健常人のクレアチニン排泄量(*)と比較する

* = BMI×23mg(男)、BMI×18mg(女)

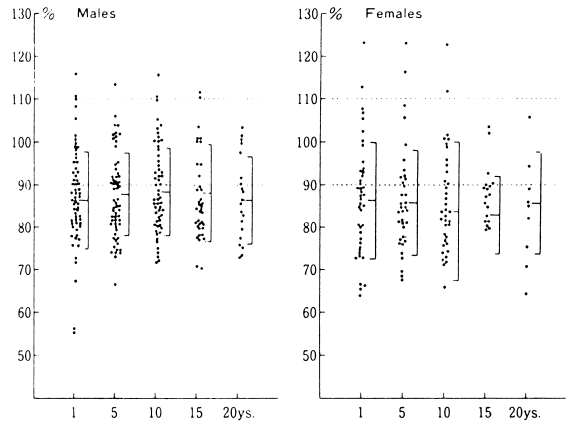
- 3. 無尿の透析患者では
クレアチニン排泄量→クレアチニン生産量

表一 4 蛋白質・エネルギー栄養障害
Proyein-enegy malnutrition=PEM

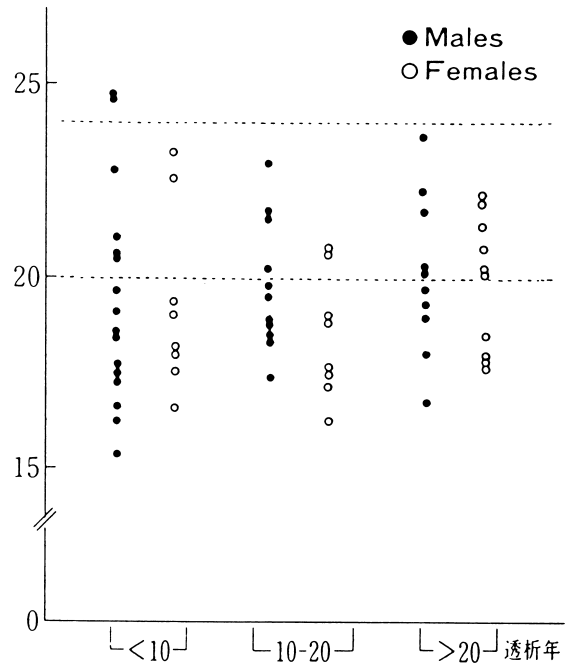
- ① marasmus=蛋白質↓・エネルギー↓=消耗(症)
- ② kwashiorkor=蛋白質↓↓・エネルギー～
- ③ marasmic kwashiorkor=混合型

表一 5 透析患者の栄養障害の指標
(Hakim, R. M. & Levin, N., 1993)

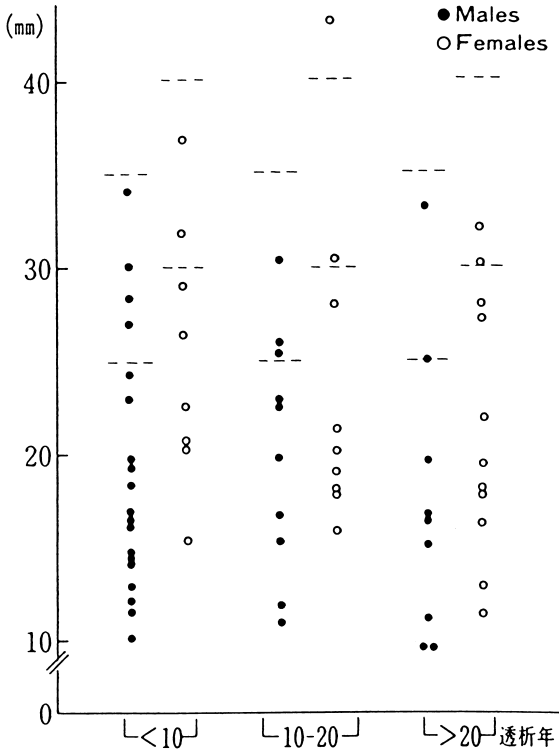
- 1. 血清アルブミン<4.0g/dl
- 2. 総コレステロール<150mg/dl
- 3. トランスフェリン<200mg/dl
- 4. 体重<理想体重の80%
- 5. 体格計測値の著しい低値
- 6. 血清クレアチニン、尿素濃度の低値(無尿例)
- 7. IGF-1<300μg/l
- 8. PCR<0.8g/kg/day
- 9. dry weightの連続した減少
- 10. 透析前の血清K(P)の低値
- 11. プレアルブミン<29mg/dl



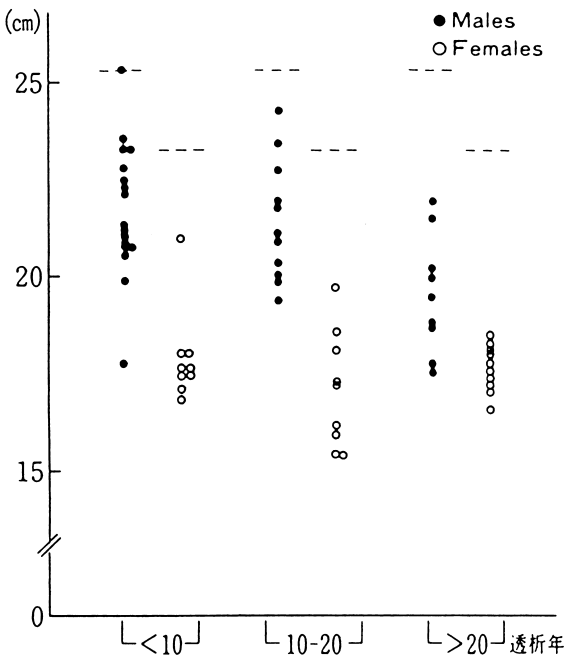
図一 1 体重/標準体重



図一 2 透析年数とBMI



図一 3 透析年数と皮脂厚



図一 4 透析年数と上腕筋囲

3. EPO治療による栄養状態の変化

(1) 身体計測値

EPO投与により貧血の改善が得られる場合、患者のQOL調査では体調の向上を自覚し、食欲も明らかに改善する。長期観察例では、9ヵ月以降より⁸⁾、あるいは12ヵ月で⁹⁾¹⁰⁾明らかな体重増加が、24ヵ月でBMIの有意な増加⁹⁾が観察されている。このような体重やBMIの増加は筋肉量の増加を示唆しているとも考えられるが、上腕筋囲は不変で皮脂厚の増加のみが有意であるとの報告もある。¹⁰⁾

(2) 血液生化学値

BUN、クレアチニン値の明らかな上昇を報告するものはない。仮に食欲改善からの蛋白摂取量増加による尿素産生増加があったとしても（有意な変動がないとの報告もある⁹⁾）、ダイアライザー膜面積が増加されたり透析時間がやや延長されていたり、さらに体重（筋肉量）増加が尿素分布スペース（Urea Distribution Space）を増加させることも、見かけ上で変動を吸収してしまっている可能性もある。血清カリウムやリン値が上昇する例は散見されるが、⁴⁰Kを用いた計測で単位体重当たりの全身カリウム量（Total Body Potassium）は増加するとの報告もある。¹¹⁾

(3) 尿素動態モデル

EPO投与により食欲が増加し、結果的に蛋白摂取量の増加が予測されるものの、実測した尿素産生率（Urea Generation Rate = G）は変化しない⁸⁾¹¹⁾とする報告が多い。また長期EPO投与により体重の増加が見られ、当然の結果として尿素分布スペースは増加する。⁸⁾

またHtの増加を反映した血漿量の減少のため尿素クリアランスが低下し、Kt/Vはやや低下すると考えられるが⁷⁾、有意な変動はないとする報告が多い。¹⁰⁾¹¹⁾

尿素が蛋白異化の最終産物であることから、蛋白異化率（Protein Catabolic Rate = PCR）

は尿素産生率Gと単純に相関する。そこでGが変動しないことからPCRも有意な変動は見られない。⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾これらの成績からは、長期EPO投与によって見られる体重増加を説明することは困難の様に見える。

しかし定常状態でのPCRは毎日の蛋白摂取量(Daily Protein Intake = DPI)とほぼ同義であるが、実際にはDPI>PCRを呈する例が多いことからEPO投与により蛋白・窒素代謝は僅かながらもpositiveになっている場合が多いことが示唆される。⁸⁾しかし骨格筋のアルカリ可溶性蛋白/DNA比では、13~18ヵ月のEPO投与では有意な増加は見られていない。¹⁰⁾一方では皮脂厚の増加が十分な熱量の確保を示唆しており、これが蛋白節約効果に寄与して長期的には筋肉量の増加に関与するものと期待される。

(4) アミノ酸代謝

透析患者では図-5の如く一般的にヒスチヂンを加えた必須アミノ酸(E-AA)の減少と、非必須アミノ酸(nonE-AA)の増加の異常が見られる。またセリン/グリシン(Ser/Gly)比、チロシン/フェニールアラニン(Tyr/Phe)比、バリン/グリシン(Val/Gly)比、分枝AA/総AA比のいずれもが低下する。EPO投与によりE-AAであるバリン、ロイシン、nonE-AAのセリン、グルタミンが増加する。セリン前駆体のグリシン、ヒドロキシプロリンは低下する。¹²⁾この様に長期のEPO治療で血漿AAは正常パターンに近づく。このことも蛋白代謝にとっては有益と考えられる。

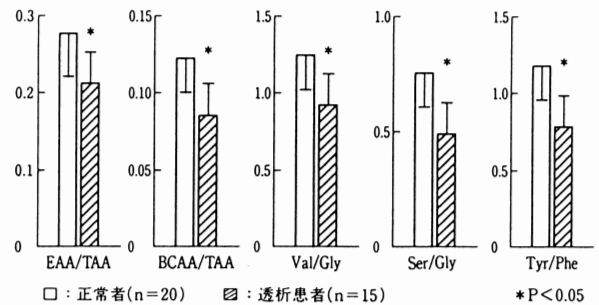


図-5 長期透析患者(20年以上)の血漿アミノ酸異常

4. EPO導入後の長期的な栄養指針

EPO治療が導入された後にこれまで明らかにされた事実をふまえ、さらに私見を加えると現段階での栄養指針は表-6の如くまとめられよう。腎性貧血以外にも栄養・代謝の面でのEPOの新たな役割りが解明されることを期待したい。

表-6 EPO導入後の長期的な栄養状態と指針

1. EPOはmarasmus(蛋白・エネルギー不足)の改善に有用
2. 体重の増加→dry weightの見直しが必要
3. PCR(g/kg/24h)<一日蛋白摂取量(g/kg/24h)=positive balance
4. PCRは変わらない(?)が体重は増加=実質的に蛋白摂取量は↑
5. 蛋白摂取量の↑は=尿素産生の↑、リンの↑、(カリウムの↑)
6. PCRを充分確保しつつ、Kt/Vを充分確保する
7. Kt/Vを高く維持(1.5以上)→透析時間の短縮は不利
8. 運動耐用能向上にはトレーニング効果の上乗せが必要

文 献

- 1) Marckmann, P.: Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. *J Intern Med* 226: 429-432, 1989
- 2) Parker, T. F., Laird, N. M., Lowrie, E. G.: Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality, and patients withdrawal. *Kidney Int* 23: 42-49, 1983
- 3) Bergstrom, J.: Metabolic acidosis and nutrition in dialysis patients. *Blood Purif* 13: 361-367, 1995
- 4) Guarnieri, G., Toigo, G., Situlin, R., et al: Muscle biopsy studies in chronically uremic patients: Evidence for malnutrition. *Kidney Int* 24 (Suppl): S187-193, 1983
- 5) Li, J. B., Wassner, S. J.: Protein synthesis and degradation in skeletal muscle of chronically uremic rats. *Kidney Int* 29: 1136-1143, 1986
- 6) Hakim, R. M., & Levin, N.: In-Depth Review: Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney* 21: 125-137, 1993
- 7) 鈴木正司: 腎疾患、透析時における栄養状態の評価法、輸液・栄養ジャーナル (The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition) 16: 1015-1021, 1994
- 8) Canaud, B., Bouloux, C., Rivory, J. P., et al: Erythropoietin-induced changes in protein nutrition: Quantitative assesment by urea kinetic modeling analysis. *Blood Purif* 8: 301-308, 1990
- 9) Veys, N., Vanholder, R., Cuyper, K. D., et al: Influence of erythropoietin on dialyzer reuse, heparin need, and urea kineticks in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 23: 52-59, 1994
- 10) Barany, P., Pettersson, E., Ahlberg, M., et al: Nutritional assesment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 35: 270-279, 1991
- 11) Zehnter, E., Pollok, M., Ziegenhagen, D., et al: Urea kinetics in patients on regular dialysis treatment before and after treatment with recombinant human erythropoietin. *Contr Nephrol* 66: 149-155, 1988
- 12) Riedel, E., Hampl, H., Scigalla, P., et al: Correction of amino acid metabolism by recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 27: s216-s221, 1989

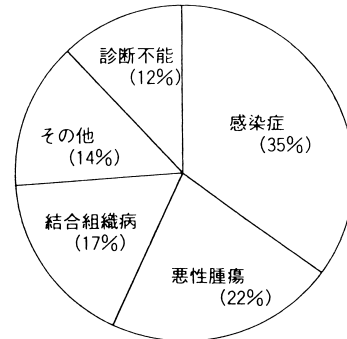
4. 透析患者の不明熱

市立札幌病院腎センター

上田峻弘

はじめに

日本は未だかつてない高齢者社会を迎え、透析患者においても高齢者、糖尿病性腎症、長期透析患者が増加してcompromized hostを扱う機会が多くなってきた。それに伴い原因不明の発熱で難渋する症例が増加している。不明熱(FUO: Fever of unknown origin)は1961年Petersdorf & Beeson が示した基準が現在でも広く用いられている¹⁾。即ち、有熱期間が3週間以上持続し、38.3℃以上の発熱が数回以上あり、1週間の入院検査で発熱の原因が確定できないものと定義される。



1961～1986年諸家の報告
全例 773例
(船越琢、他：内科60、1987年)

図1 不明熱の原因疾患

I. 不明熱の原因疾患

一般患者の不明熱773例の集計では感染症35%、悪性腫瘍22%、結合組織病17%、その他14%、診断不能12%と報告され²⁾、三大主因の感染症、悪性腫瘍、結合組織病が全体の2/3を占める(図1)。感染症では腹腔内感染、尿路感染、敗血症、肝・横隔膜下膿瘍等があげられるが、その中で結核は20%を占め、忘れてはならない疾患である。悪性腫瘍では悪性リンパ腫、白血病、肝癌、腎癌、多発性骨髄腫がある。結合組織病ではSLE、側頭動脈炎、Churg-Strauss症候群、成人Still病、若年性関節リウマチ等がある。その他の疾患としては、最後まで診断不能なものが40%を占め、詐熱、サルコイドーシス、薬剤熱、Crohn病、肝炎等の報告がある²⁾³⁾。

不明熱の疾患別推移をみると、古くは感染症が多かったが、現在では結合組織病の増加が目立つ。また悪性腫瘍は男性に、結合組織病は女性に多い傾向にある³⁾。

II. 不明熱の診断

不明熱に至る理由としては、非典型的な臨床像を呈する場合、病歴、薬剤、合併症の見落とし、希な疾患で思い当たらない等があげられる。診断に際しては当然のことであるが病歴、理学的所見、ルーチン検査、その他特殊検査の順で進められる。

1. 病歴聴取

職業、家庭、社会環境を聞くことに始まる。詐熱は医療関係者に多いとされ、溶接工、精練工、プラスチック製造業者に注意が必要である。トキソプラズマ症、オウム病は家畜やペットとの関係が深く、結核は生活環境が参考になる。最近では海外への旅行の機会が多くなり、東南アジアへの渡航の有無はマラリアやエイズを念頭に置かなければならない。ときに薬熱も経験される。これは服用後約1～2週間で出現するので、投薬内容を確認して

おく必要がある。その診断には、薬剤の中止による下熱、再投与で発熱(rechallenge)を認めることである。

2. 理学的検査

来院時すでに抗生物質、ステロイド剤が投与されており、熱型は昔ほど参考にはならないが、稽留熱は大葉性肺炎に、弛張熱は敗血症、化膿性疾患に、間歇熱はマラリアに、波状熱(Pel-Ebstein型)はホジキン病に特徴的とされているので参考になる。眼底病変もサルコイドーシス、巨細胞動脈炎に、心雑音は細菌性心内膜炎、大動脈炎症候群に、皮疹、リンパ節、肝、脾の腫大は悪性リンパ腫、白血病にとって重要な所見となる。

3. 検査

ルーチン検査として、末梢血の白血球数増加、核の左方移動が感染症として大きな意味を持って来るが、しかし透析患者の感染症においては増加しない場合がある。ウイルス感染症では白血球は減少し、汎血球減少は白血病、SLE、等を疑うことになる。血沈の亢進、CRPの増加は心因性発熱、詐熱の除外所見となる。感染症では喀痰、尿、血液、骨髓、胃液、髄液等からの細菌学的検査、血液培養による起炎菌の同定が診断の決め手となる。胸部、腹部単純X-P等は勿論であるが、ALP、LDH、腫瘍マーカー等の生化学的検査では悪性腫瘍の診断へのきっかけとなる。

4. 病因別の特殊な検査

画像診断では心、腹部エコー、CT、消化管X線造影、動脈造影、リンパ管造影、RI検査としてはGaシンチ、肝シンチ、骨シンチをあげることができる。内視鏡では胃や大腸のファイバースコープ、腹腔鏡、経気管支鏡肺生検(TBLB)がある。結合組織病では自己抗体、免疫グロブリン、補体、血清梅毒反応偽陽性(BFP)等の血清学的検査、骨髓穿刺、皮膚、リンパ節、肝、腎生検等の病理組織学

的検査が決め手になることが多い。最後の手段として試験開腹を勧める者もいるが慎重であるべきである。結核の場合、INHによる治療的診断は良く用いられている手段である。

III. 透析患者の特殊性

透析患者は栄養状態、免疫能力、薬剤の排泄性に関して一般患者と趣を異にする。透析患者の不明熱に関する報告は少ない。最近、感染症が圧倒的に多く、またその病巣の確診を得るのは難しく、65.5%が最後まで原因不明のままであったとの報告がある⁴⁾。

1. 感染症

感染症の中でも結核の占める割合が最も多く、特に髄膜炎、粟粒結核、リンパ腺結核、骨・関節、等の肺外結核が主体を占めるため診断をより難しくしている。透析患者は細胞性免疫の低下があり、これが結核、真菌、サイトメガロウイルス感染の合併に関与している⁵⁾。特に透析導入期に多い。結核の診断には、結核菌を証明することであるが、しかし見いだせない場合が多い。血清ADAが参考になり、TBLBやリンパ腺の生検組織は重要である。透析患者のシャント、人工血管、ダブルルーメンカテーテルは感染源となりやすいので十分な消毒が必要であり、時には抜去を余儀なくされる。

2. 悪性腫瘍

多発性骨髄腫、ACDKに伴う腎癌の不明熱が報告されているが、画像診断の進歩した現在、あまり見落すことはなくなった。

3. 結合組織病

透析患者の発熱には2種類の型が考えられる。多くは透析導入期、維持期の合併症により発熱した場合であるが、結合組織病では発熱を伴う疾患により腎不全に陥った場合の透析導入の型が多い。この疾患群の中でSLEは頻度も多く比較的診断が得られやすい。最近

注目されている疾患として急速進行性腎炎で早期に透析を余儀無くされるANCA関連腎炎がある。ステロイド剤が奏効するので、血清ANCAのチェック、腎形態の保たれている場合は積極的な腎生検も必要となる。

4. その他の疾患

前述したように、透析患者においては最後まで診断不能のものが多いため、もし結核が少しでも疑われた場合、INH 0.2g/dayの数か月の投与による治療的診断を試みるべきである。その他、透析膜による生体適合性、エンドトキシン等の透析治療に関する発熱がある。

まとめ

不明熱の鑑別診断の進め方として一例を示すと図2のようになる³⁾。治療、予後は診断がつくとおのずと決定される。

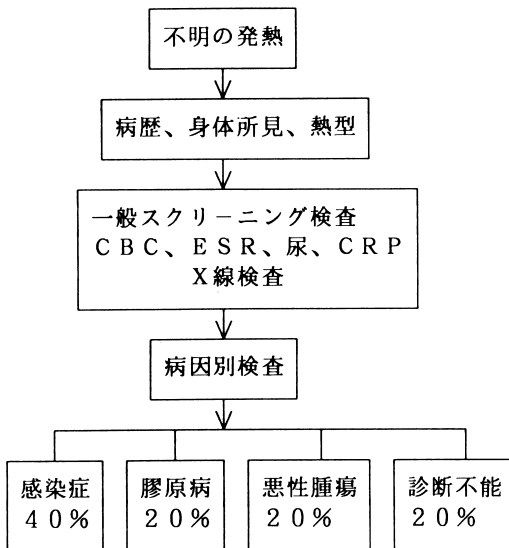


図2 不明熱の鑑別

(柏木征三郎：総合臨床 29,1980、一部変更)

文 献

1. Petersdorf, RG and Beeson, PB: Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine* 40: 1-30, 1961
2. 船越琢、落合リツヨ、村田有志、他：最近12年間における不明熱(FUO)患者の臨床的検討、*内科* 60: 980-984, 1987
3. 柏木平三郎：内科診療の進歩、不明熱の臨床、*日内会誌*75: 1214-1218, 1986
4. 古川敦子、橋根勝義、宮本忠幸、他：慢性透析患者の不明熱に関する検討、*透析会誌*、24: 163-166, 1991
5. 上田峻弘、古屋雅三知、中村桜子、他：高齢者糖尿病透析患者に発症した粟粒結核の2症例、*透析会誌*28: 1167-1172, 1995

5. 透析患者の整形外科的合併症

新潟大学医学部 整形外科
谷澤龍彦

はじめに

透析患者における、整形外科的合併症は透析期間の長さ按比例してその頻度が増加する。しかしその病態に関しては十分に解明されているとは言いがたい。したがって治療法に関しても、明快な結論はまだ得られていない。しかしMRIなどの画像診断技術により、わずかではあるが、病態が明らかにされつつある。

1. 整形外科的合併症

骨障害

腎性骨異常栄養症(以下ROD)として包括されており、secondary hyperparathyroidism(以下HPT)に代表されるhigh turnover boneとosteomalacia, aplastic bone disease(ABD)に代表されるlow turnover boneの2つとこの両者の中間型に分類される。かつて頻発した、アルミニウム製剤による骨軟化症は激減し、あらたにABDが問題となってきている。カルシウム内分泌系の問題を離れて、リモデリングのない骨のmechanical propertyを考えた場合、microcrackなどのfatigueは増加する。このようなmicrodamageの増加は、これを修復する機転の欠如と相まって、骨自体のqualityが低下する。このようなlow turnover boneが腎機能の正常なpopulationと比較して、明らかに増加しているか否かを検討すべきものと考えられる。

HPTを示す患者で、特に腱の骨付着部での骨吸収像や時には剥離骨折像を認めることがある。大腿四頭筋腱の断裂の多くは、腱性部分での断裂ではなく、骨付着部でのsleeve fractureと思われる。図1は明らかな外傷なく、肘痛を訴えた透析歴21年、52歳女性の肘関節X線像で

ある。上腕三頭筋腱付着部である肘頭の不規則な骨吸収と剥離骨片を両側に認める。この症例はHPTを呈していたが、この時点でparathyroidectomyは施行されていない。このような腱の骨付着部位での剥離骨折(腱断裂として認識される)は、大腿四頭筋腱においてもしばしば観察される。

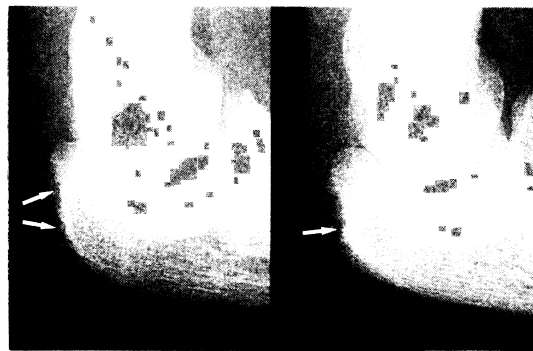


図1 透析歴21年、52歳女性の両側の肘関節X線像(側面像)である。いずれも肘頭部の不規則な骨吸収像と剥離骨片(白矢印)を認める。

関節障害

関節障害は長期透析患者においてもっとも頻度の高い合併症と考えられる。これは透析関節症(dialysis-associated arthropathy ないしdialysis related-arthropathy)として一括されている。

Kessler¹⁾による10年以上の透析歴を持つ171例の報告では、94例(55.0%)に関節痛を認め、そのうちの88.3%は肩関節痛であり、以下腰背部痛(56.4%)、膝痛(35.1%)、股関節痛(23.2%)となっている。これらの発生頻度はおおむね諸家の報告と一致しており、関節痛では肩がもっとも多い。彼は透析関節症を以下のように

定義している。

- 1) 臨床的にかつ筋電図学的に手根管症候群が認められること。
- 2) X線像で手関節、肩、股関節、膝などの大関節において、関節滑膜ないし靭帯の付着部に傍関節性のerosionやcystをともなう、破壊性の関節病変を認めること。
- 3) 破壊性脊椎関節症を認めること。

これらの所見のいずれか一つ以上存在することが求められている。

β 2-microglobulin由来のアミロイド沈着が、これらの関節障害の原因であると考えられているが、その他microcrystalの沈着²⁾によるarticular chondrocalcinosisが関節破壊(特に脊椎)に関連しているとする報告もあり、その関節破壊の機構がすべて説明されたわけではない。さらに興味深いことは、このような透析関節症を示す者が、透析開始年齢が高いこと、脊椎での病変は脊椎、腰椎が主であり、しかも罹患高位が椎間板変性の好発部位であることなど、加齢にともなう退行変性や機械的ストレスの集中などの局所的な条件も大きく関与している可能性があり、病態の理解を複雑にしている。

しかし、最近の知見はアミロイド沈着部位でマクロファージの湿潤が認められることから、マクロファージによって産生される局所因子の作用により、滑膜炎の惹起、破骨細胞性骨吸収の亢進が生じ、破壊性の関節症性変化が進行する者と考えられている³⁾。しかしアミロイドの沈着が認められない部位においても骨・軟骨の吸収、破壊は存在し、アミロイド沈着は破壊後に続発して起こる³⁾とする考え方も存在する。

しかしいずれにしても、透析関節症として共通した所見は、変形性関節症で認められるような反応性の骨棘形成がなく(すなわち関節の不安定性を解消すべく生じた靭帯付着部などにおける骨形成)、骨吸収が優位である点にある。組織学的には修復の課程は認められるが、旺盛

な骨形成を開始するまでにいたらず、その組織像の主体は破骨細胞による骨吸収・破壊である⁴⁾。

最近このような骨・軟骨の破壊が認められず、アミロイドの沈着による靭帯の肥厚のみが認められる症例が存在することが脊椎などで認められるようになった。しかし、その病態は基本的には同一と考えるのが妥当であり、骨・軟骨破壊にいたるまでの病理課程が進行していない段階にあるものと思われる。筆者ら⁵⁾は、経時的に病期が進行することを確認しており、基本的には慢性関節リウマチと同様に骨・軟骨破壊は進行するものと考えられる。

2. 整形外科的合併症に対する治療

HPTや最近問題となっているABDによる骨障害については多くの報告があり、本稿では割愛する。しかし重要なことは、X線像や血中PTHレベルなどから、RODの程度を評価することは不可欠である。特に、太腿四頭筋腱断裂の症例では、HPTの状態を知ることは重要である。

関節障害については、部位別によりその治療方法は異なる。以下に治療コンセプトを概説する。

a. 手根管症候群

母指球筋が萎縮したようなlate stageの症例では、回復が不良であるので、除圧術は早期に行うことが勧められる。可及的に屈筋腱の滑膜切除をおこなうことが、再発の防止に有用と考えられる。

b. 肩関節障害

そのほとんどは、肩峰下腔におけるimpingement syndromeを示す。肩峰下滑液包の炎症、肥厚(図2)が運動時痛、夜間の自発痛を生じる。その他、肩甲上腕関節における滑膜炎や上腕二頭筋長頭腱腱鞘炎の合併も存在する。肩峰下滑液包内への局所麻酔剤の注射によって疼痛が軽減する例は、肩峰下除圧術が試みられる。その

他、肩甲・上腕関節の関節鏡視下のjoint debridementが試みられている。



図2 左：健常者、25歳、男性の肩関節MRI像。右：透析23年、44歳、男性の同像。健常者に比し、肩峰骨頭間距離(矢印)が増加している。肩峰下滑液包の肥厚を示唆し、肩挙上時のimpingementによる疼痛や、臥床時の疼痛の原因となる。

c. 股関節嚢胞性病変

骨頭に大きな嚢胞を形成した場合、骨折ないし骨頭壊死の危険があり、骨移植術が試みられる。臼蓋側でも同様に、骨移植が試みられる。

d. 膝関節障害

嚢胞性病変は股関節と同様である。運動時痛をとまなうものは、ヒアルロン酸ナトリウムの関節腔内注射をおこなう。しかし、次第に屈曲拘縮をとまなう可動域制限を生じることがあり、早期からの可動域訓練が勧められる。

e. 脊椎病変

脊髄症や神経根症などの神経症状をとまなうものが、手術適応となる。前方固定の際には、内固定をおこなうことが、移植骨の癒合、alignmentの保持に必要と考えられる。黄色靭帯の肥厚による脊柱管狭窄では後方除圧が選択される。

文 献

- 1) Kessler M, Netter P, Azoulay E, Mayeux D, Pere P, Gaucher A :Dialysis-associated arthropathy : a multicentre survey of 171 patients receiving haemodialysis for over 10 years.
British J Rheum 31: 157-162, 1992
- 2) Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Druke T, Treves R, Dryll A :Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. A new syndrome. Arthritis Rheum 27: 369-375, 1984
- 3) 斉藤明：長期透析患者とアミロイド。 病理と臨床13: 646-654, 1995
- 4) 谷澤龍彦, 高橋栄明, 山田智晃, 森田俊, 鈴木正司, 平沢由平ら :長期透析患者と整形外科. 脊椎病変. 整・災外 39: 219-225, 1996
- 5) 山田智晃, 内山政二, 谷澤龍彦, 本間隆夫, 高橋栄明 :長期血液透析患者における破壊性脊椎関節症の検討. 日整会誌 68: S383, 1994