

高効率透析で過剰な喪失が懸念される物質について

政金生人

矢吹嶋クリニック

key words : アミノ酸, 低分子量蛋白, アルブミン, カルシウム, リン

要 旨

透析療法は、より物質除去効率が高い治療がよい治療であるという仮説の下に発展し、その対象とする物質は β_2 microglobulin ミクログロブリンをはじめとした低分子量蛋白から、より分子量の大きな物質も視野に入ってきた。しかし、近年、透析患者の生命予後をよくするためには、栄養状態を維持することがもっとも重要であると広く認識されるようになり、高能率透析に必然的に内在する栄養素のロスが着目されるようになった。本稿では、高能率透析において危惧される、必要な物質のロスという点から適切な透析治療のあり方をまとめる。

はじめに

透析治療は「除去効率がよいことイコールよい治療である」という仮定のもと、多くの高性能透析膜が開発され、近年は長時間頻回透析によって尿毒素の除去を高めようとするムードになってきている。透析治療の萌芽期で効率の悪い透析膜しかなかった頃は、透水能を含めた透析膜の除去効率の向上が、生命予後の改善に寄与すると考えられたかもしれない。しかし、膜分離による物質除去技術がほぼ到達点にまできたのではないかと考えられる現在、「ただ抜けばよい」という論理は患者に不利益をもたらす懸念が出てきた。なぜなら、高効率除去は血液中の重要な栄養素のロスと表裏の関係であり、栄養摂取が不十分なまま高効率透

析を継続することは、栄養障害から患者の生命予後を悪化させることが危惧されるからである。

高効率透析のもう一つの要因に、 β_2 microglobulin (β_2 MG) を始めとした低分子量蛋白 (low molecular weight protein; LMWP) を積極的に除去することが良い透析であると考えられていることがある。 β_2 MG は分子量 12 KDa で透析アミロイド症の原因物質であり、1990年代から2000年にかけて、 β_2 MG を積極的に除去することが、アミロイド症を予防し良い治療に違いないと考えられた。しかし β_2 MG を低値に維持した患者は生命予後がよいという報告はあるが¹⁾、 β_2 MG を積極的に除去することの生命予後改善効果は、きわめて限られた状態での有効性のみであり^{2,3)}、特にわが国で用いられているような非常に透過性の高い透析膜での優位性の検証報告はない。このように、LMWP を積極的に除去すると予後が良いとするエビデンスは現時点では乏しいのだが、わが国で使用されているダイアライザのほとんどが4型か5型である⁴⁾。実はこんなに「抜ける」膜は日本でしか使用されていない。その理由は、それらのダイアライザが高性能である割に経済性がよいという点や、技術革新による新製品を除去効率でしか表現できなかった膜開発メーカーの事情も関与していたであろう。

高効率透析の良否に言及するのが本稿の目的であるので、その前提としての透析治療の目的を明確にし、そのうえで高効率透析を定義する必要がある。例えば、体重 40 kg の高齢患者に 2.1 m² の 5 型ポリスルフォン

表1 よい透析と高効率透析の定義

● 良い透析の定義
長期生存が可能
合併症を発生させない
QOLが高い
● 高効率透析の定義
4型, 5型ダイアライザを使用している
血流量は200 ml/分以上である
血液透析濾過を行っている
内部濾過促進型ダイアライザを使用
蛋白漏出型(吸着型)ダイアライザを使用
週3回4時間以上の透析である

(polysulfone; PS) 膜を使って、血流 300 ml/分で週3回4時間を行えば、高効率(過剰?)だと感じるが、同じ患者に1.2 m²の1型のダイアライザを使用して血流量 150 ml/分で3時間連日の透析を行う場合は高効率かと問われると考えてしまう。除去される尿素など、小分子物質の除去量は同等か後者のほうがむしろ多いだろう。前者ではβ₂MGの除去率は80%以上、後者では10%あるかないかであり、LMWPの除去からみたら前者が圧倒的だ。しかし患者の様子は大きく違い、前者では透析後患者はよろよろだが、後者は元気いっぱいだろう。除去効率から見たら前者のほうが良いが、それがイコール良い透析治療とはならない。わが国で使用されている多くのダイアライザは前述のごとく、PS膜を始めとした合成高分子膜で4型、5型が主流であり、透析液へのある程度のアルブミンロスを伴っている。アルブミン喪失をある程度許容しつつ、より積極的にLMWPの除去を試みるというのも、日本の透析医療の特徴の一つである。この意味からすると、わが国で行われている透析治療のほとんどが、

諸外国に比べて高効率透析であると言える。

透析治療は合併症を予防し、QOLの高い長生きを可能にしてこそ、よい治療として認知されるのであり、そのためには栄養状態を良好に保つことが不可欠である。透析治療の良否は、物質除去効率は栄養摂取とのバランスにおいて論じられるべきであり、さらにそれに加え投薬などの治療、患者の社会生活、精神的満足度など総合的に考える必要がある。そこで、本稿における良い透析(透析治療の目的)と高効率透析の定義を、わが国で標準的に行われている透析の姿を念頭におきつつ、表1にまとめ、高効率透析における喪失が危惧される物質について概説する。

1 アミノ酸・カルニチンの喪失と栄養障害

近年、栄養障害は透析患者の生命予後を脅かすもっとも大きな因子であると認識され⁵⁾、1回の透析でのβ₂MGの除去効率が必ずしも患者の生命予後改善に反映されない^{2,3)}ことなどが報告された。良好な栄養状態と身体活動性を反映し、生命予後を占うもっとも重要なサロゲートマーカーは筋肉量であり⁶⁾、透析の質の評価が透析効率から筋肉量の維持という視点に変化してきた。

2005年、牟田ら⁷⁾は、高齢者透析患者に蛋白濾過型PS膜の使用を続けていたらしいところが進行し、エバール(ethylenevinylalcohol)膜に変更したらやせが止まったと報告した。尿素除去量自体はPS膜もエバール膜も変わらないが、透析液へのアミノ酸ロスがエバール膜において少ないと報告し、高効率透析により栄養障害が惹起される危険性を指摘した(図1)。さら

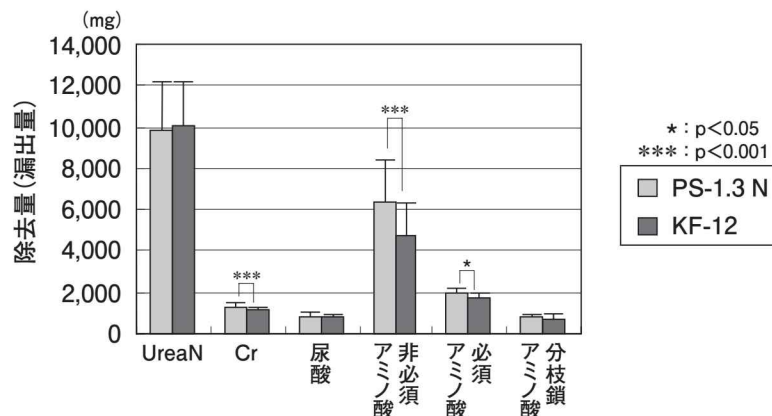


図1 小分子物質の除去とアミノ酸喪失

必須アミノ酸、非必須アミノ酸ともPS膜(PS-1.3 N)よりエバール膜(KF-12)のほうが喪失が少ない。(文献7より)

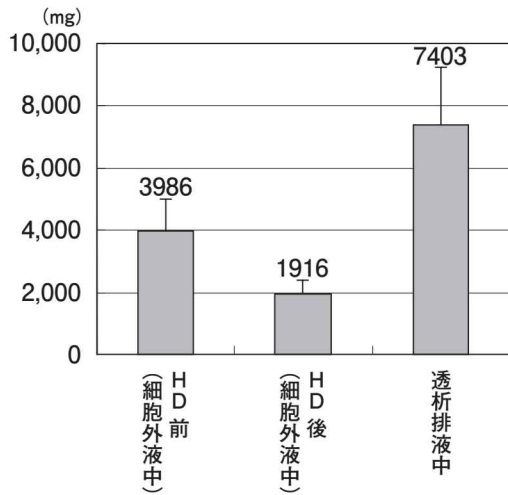


図2 透析中のアミノ酸収支

血液中からは差し引き約2gのアミノ酸喪失が計算されるが、透析液排液には7.4gのアミノ酸を喪失していた。(文献7より)

に彼らは透析前後の血液量をインピーダンス法で推測し、アミノ酸の血中濃度と排液中に認められたアミノ酸量から透析中のアミノ酸収支を比較した。その結果、血液中から約2gのアミノ酸が失われたが、透析液排液中には7.4gのアミノ酸が確認され、その差5.4gは透析中に筋肉などから漏出したものではないかと推測した⁷⁾(図2)。

同年、関ら⁸⁾は、オンラインHDFでは、血液透析による患者のやせが止まり、筋肉量が増えると報告した(図3)。

われわれも、polymethylmethacrylate (PMMA) 膜透析と前希釈オンラインHDFにおいて筋肉量が維持され、PS膜の透析では経時的な筋肉量のロスのリスクがあると追試した⁹⁾。前希釈HDFにおいては、補

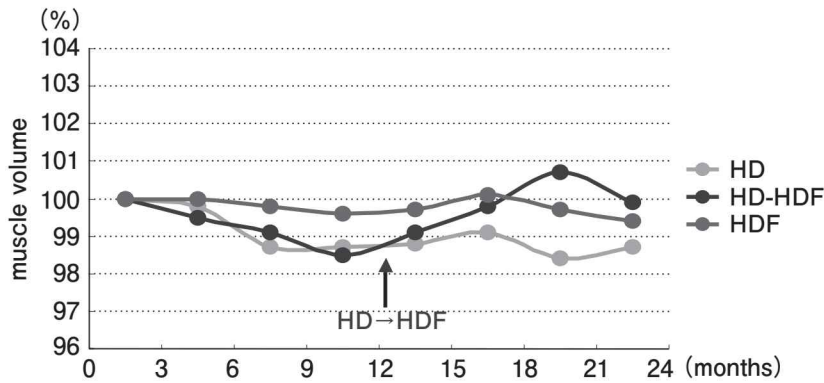


図3 HD・オンラインHDFにおける筋肉量の変化

オンラインHDF(ほとんどが前希釈)では筋肉量が維持されるが、血液透析(HD)では減少している。HDからHDFに変更すると筋肉量が増加している。(文献8より)

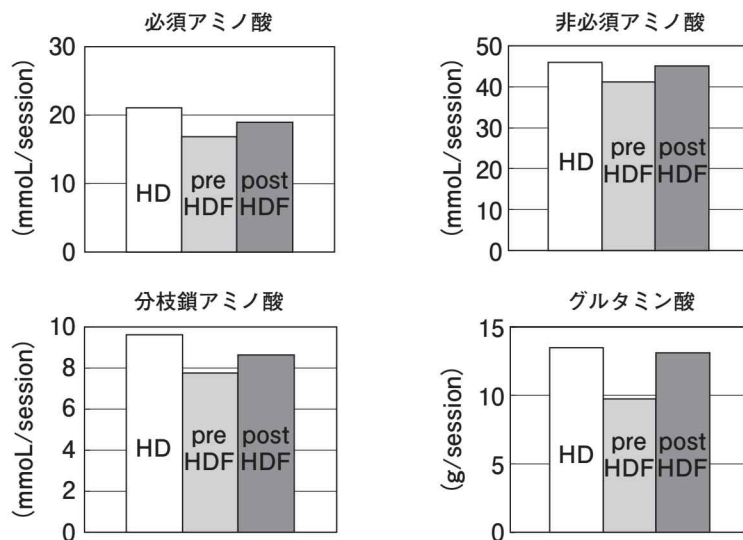


図4 HD・前希釈HDF・後希釈HDFにおけるアミノ酸喪失

いずれのアミノ酸においても前希釈で喪失が少ない。

(文献9より)

液流量の分、透析液流量が低下、また血液希釈のためダイアライザ部での溶質濃度が低下するため小分子クリアランスが低下する。これを反映して前希釈 HDF においては、HD、後希釈 HDF と比較してアミノ酸ロスが少なかった (図 4)。さらに LMWP であり、蛋白結合尿毒素でもある分子量 16 kDa のレプチンの除去は、前希釈 HDF がもっとも良かった⁹⁾。レプチンは尿毒症患者において、食欲を低下させる尿毒素として知られており、透析患者の栄養障害への関与が疑われている。

多くのアミノ酸の分子量は 150 前後であり、クレアチニンと同レベルの小分子物質である。現在使用されているダイアライザの尿素クリアランスは 150~200 ml/分であり、腎臓の 60 ml/分と比較すると単位時間あたりのクリアランスは腎臓を凌駕している。4 型、5 型の大面積ダイアライザを血流量 300 ml/分で使用すると、クリアランスはほぼ 300 ml/分、単位時間あたりの除去は正常腎のほぼ 5 倍になり、これは非生理的なスピードと言える。このような除去パターンを継続した場合、同様の分子量であるアミノ酸のロスは非常に大きいものであることが予測される。つまり十分な栄養摂取を行わないと、透析中のアミノ酸ロスによる筋肉量の低下を惹起し、るいそうを生じるということになる。エパール膜、PMMA 膜、オンライン前希釈 HDF は小分子クリアランスが PS 膜透析よりも低いこと、その割にレプチンなどの LMWP 除去効率がよく、いわゆるブロードな除去特性をもっていることが栄養維持に有効な理由と考えられる (図 3)。多くの 4 型ダイアライザは β_2 MG 領域にシャープな分画特性を持つように設計されており、小分子除去 (アミノ酸のロス) と LMWP の除去のバランスが栄養学的に重要ではないかとわれわれは考えている⁹⁾。

カルニチンは脂肪酸エネルギー代謝において、脂肪酸をミトコンドリア内部に運ぶ役割をもち、アミノ酸から生合成される。分子量は 161 の小分子で、高効率透析においてはアミノ酸同様に透析によるロスが危惧される。カルニチン欠乏による透析患者の貧血、筋萎縮、心機能低下などが報告され、サプリメントによる症状改善も報告されている¹⁰⁾。

2 アルブミン喪失

斉藤ら¹¹⁾は、1 回の透析で数 g のアルブミンを喪失

する、いわゆる蛋白濾過型透析が ESA 不応性や皮膚癢痒症を改善するとし、大分子量尿毒素や蛋白結合尿毒素の尿毒症病態への関与を想定した。1990 年代後半からオンライン HDF が盛んに行われるようになると、分子量 33 kDa の α_1 microglobulin をマーカーとして、より大きな分子量の物質の除去が貧血やアミロイド骨関節痛の緩和に有効であると報告された¹²⁾。また蛋白結合尿毒素の除去に、蛋白濾過型透析が有効であるとする報告もされているが、蛋白漏出型透析の臨床的有用性について確固としたコンセンサスは得られていない¹³⁾。このような背景で、我が国では、大分子物質除去に必然的に生じるアルブミン損失はある程度許容されているが、諸外国では透析による除去の対象は β_2 MG までであり、アルブミン損失は避けるべきと考えられるのが多勢である。

多くの大規模横断研究において、低アルブミン血症は単独で予後を規定する因子であり、栄養摂取不足や消耗性疾患、炎症に惹起する低アルブミン血症は予後を悪化させる因子として納得できる。蛋白濾過型治療によってもたらされる目的で、低下する低アルブミン血症が同じようリスクをとるかどうかにについては検討されていない。我々の施設では透析患者特有の癢痒症やいらいら、レストレスレッグ症候群に対して、オンライン HDF を中心とした蛋白濾過型治療を標準的に行っている⁹⁾。アルブミン喪失量はダイアライザの選択にもよるが、1 回の治療あたり 0.5 g から 10 g 以上と広範囲に及ぶ。癢痒症状の強い患者では 3~7 g のアルブミン喪失を伴う透析条件が設定されている場合が多い。我々の施設の血清アルブミンの平均値は 3.7 g/dL であり、日本透析医学会による全国平均とほぼ同じであるが、累積 5 年生存率は約 80% であり全国平均よりよい。蛋白漏出型透析治療によってもたらされる低アルブミン血症が、大規模研究の低アルブミン血症と同じようリスクになるかどうかは別途検討が必要である。一般的には 1 回の透析あたり 3 g 程度のアルブミン喪失であれば、通常の栄養摂取を行っていれば低アルブミン血症のリスクにはならないと考えられているが、はっきりとした根拠に基づくものではない。

3 カルシウム、リンの喪失

カルシウム、リンの透析中の喪失は高効率透析にお

けるアミノ酸喪失やアルブミン喪失とは若干意味は異なるが、近年、我が国で行われるようになってきている長時間頻回透析において重要であるため記載する。

Pierratos ら¹⁴⁾の週6回8時間夜間在宅透析の報告は、そのQOLの高さと生存率の高さに驚かされるが、それ以外にも注目しなければならないポイントに透析液の組成の問題がある。長時間頻回透析では、透析時間延長に伴いアミノ酸などの栄養素のロスが危惧されるため、十分な蛋白質を摂取するように指導される。たいがいは透析量の増加により食欲が増し、必要量は満たされ栄養状態が改善する。しかし週36時間以上の透析を行う場合、低リン血症のリスクが生じるため透析液にリンを添加する必要がある、患者によって透析液リン濃度は2~4 mg/dLに調整される¹⁵⁾。食事摂取量の増加は塩分摂取の増加を伴い、透析時の除水量の増加をもたらす。彼らの施設を訪問したさいに、連日透析でも1日除水量が3 kgを越す症例があるとのことであった。この場合、週あたりの除水量が18 Lとなり、これに含まれるミネラル成分が純粋にマイナスとなる。

わが国では、透析液カルシウム濃度3.0 mEq/Lを高カルシウム透析液、2.5 mEq/Lは血清カルシウム濃度と比較してやや同等かやや高めかであるのに低カルシウム透析液と呼ばれている。長時間頻回透析や除水量が著しく多い患者では、たとえカルシウム濃度が患者血清と同濃度であり、透析前後でカルシウム濃度に変わりはなくとも、除水分が純粋にマイナスバランスになる。そのためPierratosらの治療条件では、透析液カルシウム濃度が3~3.5 mEq/Lに調整され、血清副甲状腺ホルモン値を見ながら透析液カルシウム濃度を調整しており、わが国の続発性副甲状腺機能亢進症の治療コンセプトと大きく異なっている。透析治療による毎回のカルシウムマイナスバランスは、続発性副甲状腺機能亢進症を悪化させるだけでなく、ダイレクトに骨量を低下させ、病的骨折のリスクを増加させると認識する必要がある。透析患者が元気で長生きするためには、丈夫な骨と筋肉が必要である。一方、透析によるリンの過剰な除去を危惧するのは週あたり36時間(6時間週6回)以上の透析の場合であるとのことだった(Pierratos 私信)。

4 水溶性ビタミン・微量元素

透析による水溶性ビタミンの欠乏は、摂取量低下、尿毒症病態におけるビタミン動態、透析によるロスが複合して起こると考えられており、補充が必要であるとされているが¹⁶⁾、わが国には明らかな指針はない。また透析患者では亜鉛、セレン、臭素などの微量元素も低下しているとされ、その原因は水溶性ビタミンの欠乏に類似している。欠乏症状が認められる場合には補充が必要とされている。これらの欠乏は、高効率透析時に特別におこるというよりも、透析治療一般で従来から危惧されてきた病態であるため、詳細は本稿では割愛した。

おわりに

透析治療が非選択的除去を行う治療である以上、高効率透析は栄養素やビタミン、微量元素などの過剰な喪失をもたらすことは必然である。透析治療の目的は合併症のない、元気な長生きであり、それを担保するのは栄養状態を良好に、筋肉量を維持することであると言える。より除去効率の高いダイアライザや治療モードを選ぶ、より頻回に長時間の透析を行う。その場合には患者の筋肉量が経時的に減少してこないかどうかに十分注意を払う必要がある。治療法を変えたら食欲が増し太ってきたというのが、よい治療選択がなされた証拠と言えるだろう。

文 献

- 1) Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. : Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 24; 571-577, 2009.
- 2) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. : Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 347; 2010-2019, 2002.
- 3) Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. : Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 20; 645-654, 2009.
- 4) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2008年12月31日現在. 日本透析医学会, 東京, pp. 28-31, 2009.
- 5) Stenvinkel P, Heimburger O, Paulter F, et al. : Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 55; 1899-1911, 1999.
- 6) Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, et al. : Dialysis dose and

- body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 13; 1061-1066, 2002.
- 7) 牟田俊幸, 河上由加: EVAL膜による透析患者の栄養状態改善, 透析膜の生体適合性; 内藤秀宗監修, 東京医学社, 東京, pp. 121-130, 2010.
 - 8) 関 裕幸, 宍戸 洋, 政金生人: 長期透析患者におけるBIA法による体成分の長期経過観察—HDFは痩せの進行を抑制できるか—. 腎と透析, 59(別冊HDF療法'05); 249-251, 2005.
 - 9) Masakane I: High-quality dialysis: a lesson from the Japanese experience. *Nephrol Dial Transplant Plus*, 3(Suppl 1); i28-i35, 2010.
 - 10) Sakurauchi Y, Matsumoto Y, Shinzato T, et al.: Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis*, 32; 258-264, 1998.
 - 11) Saito A, Suzuki I, Chung TG, et al.: Separation of an inhibitor of erythropoiesis in "middle molecules" from hemodialysate from patients with chronic renal failure. *Clin Chem*, 32; 1938-1941, 1986.
 - 12) 金 成泰: HDF療法の適応と限界. 医学のあゆみ, 183; 314-319, 1997.
 - 13) Ward RA: Protein-leaking membranes for hemodialysis: A new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol*, 16; 2124-2430, 2005.
 - 14) Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, et al.: Nocturnal hemodialysis. Three-year experience. *J Am Soc Nephrol*, 9; 859-868, 1998.
 - 15) Perl J, Chan CT: Home hemodialysis, daily hemodialysis, and nocturnal hemodialysis: Core curriculum 2009. *Am J Kidney Dis*, 54; 1171-1184, 2009.
 - 16) Masud T: Trace Elements and Vitamins. *Renal Disease. Hand book of Nutrition and the Kidney* 4th ed; Mitch WE(ed.), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 233-252, 2002.