

# 適正透析をどう捉えるか

本田浩一

昭和大学江東豊洲病院内科

key words : 至適透析, 透析処方, MIA 症候群

## 要 旨

間欠的な透析療法下での適正透析とは、透析により死亡率を可能な限り低くすることができ、合併症の発症を最小限に止めうる透析量を達成・維持した透析とすることができる。本稿では適正透析の管理基準と評価、さらには透析患者の重要な合併症である MIA 症候群の軽減を目的とした透析処方について述べる。

### 1 間欠的透析療法における適正透析

一般に、至適レベルを評価するための透析量の指標として、小分子物質である尿素の除去量が用いられ、spKt/V urea で評価することが多い。

K/DOQI ガイドラインでは spKt/V urea 1.2 を下限レベルとしている<sup>1)</sup>。一方、日本透析医学会の 1999 年透析調査では、spKt/V urea 1.0~1.2 を基準とすると、spKt/V urea 1.8 までは透析量を上げることで死亡のリスクが軽減できる結果であり、2002 年透析調査でも spKt/V urea 1.4~1.6 を基準とすると、同様に spKt/V urea 1.8 までは死亡リスクが有意に軽減することが報告されている<sup>2)</sup>。

Kt/V urea は透析効率と透析時間に依存するため、Kt/V urea 値を増加させるためには両者、あるいはそのいずれかを増やすことになる。1999 年および 2002 年の日本透析医学会統計調査では、透析時間週 3 回、1 回 4 時間の透析を基準とすると、透析時間の短縮は死亡リスクの増加に関係し、透析時間が長くなると死

亡リスクが軽減する結果が報告されている<sup>2,3)</sup>。これは DOPPS 研究での結果と同じであり<sup>4,5)</sup>、透析時間が短い患者の予後は悪いことを示唆する結果が蓄積している<sup>4,5)</sup>。また、2002 年日本透析医学会統計調査では、4 時間未満の短時間の透析では、透析効率を増やして Kt/V urea を増加させても死亡のリスクを改善させない結果が報告されている<sup>2)</sup>。一方、4 時間以上の透析時間で治療されている場合は、透析効率の増加により予後の向上が期待できる。

先に示した 2002 年の日本透析医学会統計調査では、QB 200~220 ml/分を基準とすると、QB の増加は 250~300 ml/分までは死亡リスクの軽減に係る結果が報告されており、適切な透析条件の設定が患者予後の向上に不可欠である<sup>2)</sup>。また、spKt/V urea の適正值は、性差や体格により異なることも念頭に入れる必要がある。女性は男性に比べて高い Kt/V での死亡率減少効果が高く<sup>6)</sup>、体格の小さい患者では、体格の大きい患者に比べて、相対的に尿毒素を産生する内臓サイズが大きいため、大きな Kt/V が必要となる<sup>6)</sup>。

### 2 適正透析維持のための評価のタイミング

適正透析を実践するためには、処方透析量や透析治療効果を定期的に評価する必要がある。2013 年の「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」では、短期および中長期に分けた治療効果の評価法を提示し、短期（単回）の指標である Kt/V urea での評価の意義に加え、中長期な指標として低分子量蛋白の測定、栄

What is adequate hemodialysis?

Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University Koto Toyosu Hospital  
Hirokazu Honda

養状態やQOLの評価の重要性について言及している<sup>6)</sup>。特に高齢者や低栄養状態では、高い透析量は必ずしも生命予後の改善には効果的ではない結果が報告されている。適正な透析処方を実践するためには、患者の状態(病態)を考慮した透析量の評価や透析処方の選択が求められる。

### 3 適正透析の評価と MIA 症候群

適正透析を実践するうえで、血液透析患者の良好な栄養の維持と栄養障害対策は重要である。透析患者に生じる栄養障害は、不十分な透析治療などで蓄積した尿毒症物質が関係する栄養障害と、慢性炎症や合併症などが関係して発症する栄養障害に分けることができる。特に後者は、栄養障害(malnutrition)や慢性炎症(inflammation)、動脈硬化(atherosclerosis)の3要素から形成されるMIA症候群と称され、同患者の予後に大きく影響する重要な病態である<sup>7)</sup>。

MIA症候群の病態では慢性炎症が根幹的な位置づけにある。透析患者では、腎不全環境から生じる炎症と透析治療そのものが原因となる炎症が相乗して慢性的な炎症を惹起する。さらに栄養障害に関する因子や心血管病のリスク因子、後天的なDNA変性などの環境因子の変化などがMIA症候群の発症・進展に関係する。MIA症候群の構成因子である栄養障害や心血管病は独立した患者予後を悪化させる因子であり、また、慢性炎症を加えた3因子は相互に影響し合い悪循環を形成しながら、MIA症候群の病態を加速度的に悪化させる。

### 4 透析患者の慢性炎症の原因

維持透析患者における慢性炎症の原因には、残腎機

能の低下、レドックス制御能や抗酸化システムの機能低下、血液浄化器などの生体不適合やエンドトキシンなどの透析液中の汚染物の生体内流入などがあり、酸化ストレスとカルボニルストレスの間で形成される悪循環を助長させ、その結果、慢性炎症が遷延・悪化する。この過程で、カルボニルストレスの増大は慢性炎症の遷延に密接に関係する。透析患者では、尿毒症環境や酸化ストレスの亢進がグルコース自動酸化・分解の原因となるため、酸化ストレスがカルボニルストレスを増大させ、結果的にadvanced glycation end products (AGE)sの前駆体および内因性AGEs自体が増加する<sup>8)</sup>。特に糖尿病患者では顕著となる。AGEsは内皮細胞や単球膜表面上に存在するAGEs受容体(RAGE)に作用し、interleukin-6などの炎症性サイトカインや活性酸素種産生機序を亢進させる(図1)<sup>9)</sup>。

さらに、慢性炎症は抗炎症性因子の異常と密接に関連し、炎症・抗炎症性因子のバランスの破綻がMIA症候群の進展に関係する。サイトカインは炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインに大別されるが、抗炎症性サイトカインであるIL-10の異常は透析患者の心血管病発症と関係することが報告されている<sup>10)</sup>。また、抗動脈硬化と抗炎症作用を有するHDLは酸化ストレスの影響で変性し、HDLとしての機能が低下する。この酸化物(酸化HDL)の増加は、慢性炎症と相乗して栄養障害の進行や心血管病発症に関係する<sup>11,12)</sup>。

### 5 摂食や体蛋白合成に関わる因子

MIA症候群の栄養障害には、摂食障害や体蛋白合成に関係する因子の増減が密接に関連する(表1)。摂食促進因子であるghrelinの減少は慢性炎症に関係

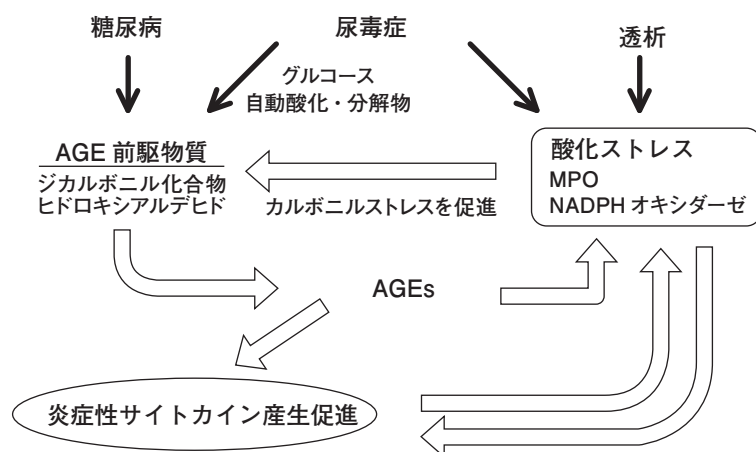


図1 透析患者のAGE産生と慢性炎症・酸化ストレスの悪循環

表1 透析患者の栄養障害に関連する代表的な摂食調節因子

摂食促進因子	摂食抑制因子
Neuropeptide Y	Insulin
LMW-adiponectone	Melanocortin
Agouti-related peptide	A-melanocyte-stimulating hormone
Ghrelin	Leptin
	Serotonin
	Polypeptide Y

し、特にサルコペニア (PEW: protein-energy wasting) を生じた患者で血中 ghrelin が減少すると死亡率が増加する<sup>13)</sup>。IGF-1 は筋肉増殖因子であるが、筋肉増殖抑制因子である myostatin<sup>14)</sup> や myostatin の抑制因子 (follistatin)<sup>15)</sup> と協調して筋肉合成を調節する。一方、尿毒症環境ではこれら因子のバランスが保持できなくなるため、筋肉合成障害が出現する。特に慢性炎症は筋肉合成に関係する各因子の発現異常と密接に関係する。

### 6 老化現象としての MIA 症候群

一般に、加齢とともに体内環境が動脈硬化や栄養障害を生じやすい方向に変化し、特に高齢者では慢性炎症を呈する例が多く、他の動脈硬化促進因子の増加と相乗して動脈硬化性病変が加速度的に形成される。慢性炎症は体構成成分の変化にも影響し、特に体脂肪

に比して骨格筋が減少する特徴的な体構成形成 (サルコペニア) の原因となる。維持透析患者では、高齢者に認められるサルコペニアが生じやすく、加速度的に進展する。この病態は protein-energy wasting (PEW) と称され、血清蛋白成分や骨格筋などの体構成蛋白の減少と体脂肪の減少をともなう特徴的な栄養障害像を呈する (図2)<sup>8)</sup>。

### 7 MIA 症候群を加味した適正透析とは

MIA 症候群の進行と栄養障害、DW の関係について考察する。

透析患者の栄養障害の指標には、血清生化学検査、身体測定や体成分分析法、栄養障害スクリーニング検査などの推算式を用いた方法がある (表2)。一方、DW の設定は浮腫や血圧増加などの身体所見の変化、胸部X線、心エコー検査などによる総合評価として決定されることが多い。

最近、心不全の指標である NT-proBNP (N-terminal-pro brain natriuretic peptide) が、腎不全患者の栄養障害の指標となることが報告された<sup>16)</sup>。栄養障害が進行すると、体構成成分の変化、筋肉量の減少から相対的に体液過剰となり DW の設定が緩くなるため (DW が高い)、経時的な体液管理の指標の評価は、栄養障害の進行を示唆する所見となる。我々の検討でも、

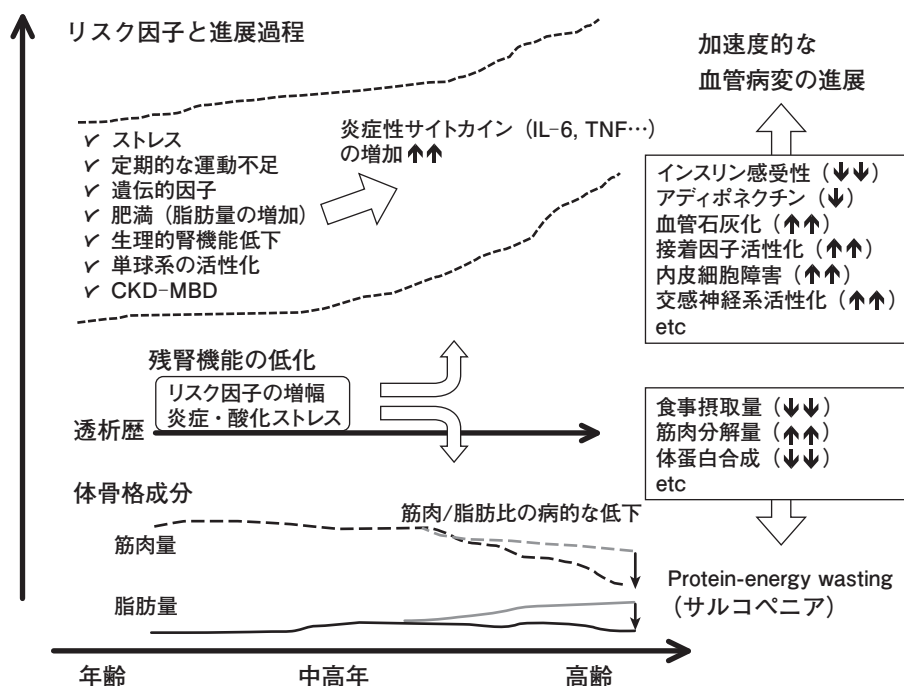


図2 透析患者の動脈硬化の進行と筋肉量の減少  
透析患者では病的に加齢変化が加速する。



表2 栄養状態の評価法

- 身体測定  
身長, 体重, BMI, 上腕周囲径, 皮下脂肪厚
- 体成分分析法  
Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)  
Bioimpedance Analysis (BIA)  
クレアチニン産生速度 (% CGR)
- 血清生化学所見  
アルブミン, プレアルブミン, CRP など
- 栄養障害スクリーニング検査  
subjective global assessment (SGA)  
malnutrition inflammation score (MIS)  
geriatric nutritional risk index (GNRI)

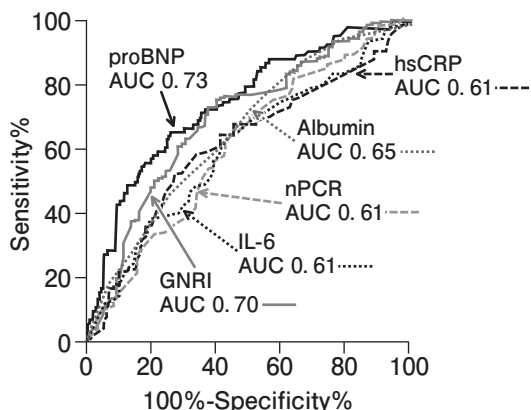


図3 NT-proBNPの栄養障害の予測性

NT-proBNPは、炎症性バイオマーカーやGNRIなどに比べてprotein-energy wastingに対する優れた指標である。

subjective global assessment (SGA) 陽性の栄養障害を合併した血液透析患者で有意に NT-proBNP が上昇し、高感度 CRP IL-6 などの炎症性因子やアルブミン, geriatric nutritional risk index (GNRI) よりも感度が高いバイオマーカーであることが示唆されている (図3)。栄養状態を加味した適正 DW の設定として、体液量の指標を加えた評価も考慮される。

## 8 MIA 症候群のリスク因子の軽減と透析処方

透析不足に起因した栄養障害は、Kt/V urea などの透析量の評価と Kt/V の適正値を遵守した透析処方により栄養状態の改善を得ることができる。一方、MIA 症候群に起因した栄養障害では、Kt/V urea などの小分子量物質を指標とした透析量の適正化だけでは改善が難しいことが多い。

一部の摂食や体蛋白合成に関わる因子は透析により除去されるため、透析による除去で栄養障害の改善が期待される。しかし、摂食刺激および抑制因子の両者が除去されること<sup>17)</sup>、数時間で元のレベルに戻るこ

など<sup>17)</sup>、摂食関連因子を透析療法で調節することは現状では困難である。

一方、低分子量蛋白である  $\beta_2$  マイクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) は、透析アミロイドーシスの原因物質であると同時に生命予後の指標となることが報告されている<sup>6)</sup>。2013年の「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」では、 $\beta_2$ -MG を 30 mg/L 未満に維持することが推奨 (オピニオンとしては 25 mg/L 未満) されている。 $\beta_2$ -MG は、Kt/V urea とは独立した生命予後の関連因子でもあるため<sup>6)</sup>、積極的な透析処方の変更が求められる。

さらに、透析膜と尿毒素除去に関するメタ解析では、低分子量蛋白の除去効率をあげる high-flux 透析膜の使用で、ホモシスチンなどの心血管病リスク因子を減少できることが報告されている<sup>18)</sup>。我々の検討でも、ハイパフォーマンス (HPM) ダイアライザーを使用した血液透析により、 $\alpha_1$ -MG 領域 (分子量 33,000) の除去量を増加させると、AGE の一種であるペントシジンの減少効果が得られることを確認している<sup>19)</sup>。前述のように、ペントシジンは心血管病のリスク因子であり、さらに慢性炎症の原因因子でもある。HPM ダイアライザーの使用や濾過型血液浄化療法の選択により、積極的に低分子量蛋白の除去効率を増加させることが、MIA 症候群の対策にもつながる透析療法とすることができる。

## 9 おわりに

間欠的な透析療法における適正透析について、MIA 症候群を踏まえて解説した。患者の年齢や性、体格などの背景因子と腎不全や合併症の病態を加味した透析処方が患者予後向上のために求められる。

## 文 献

- 1) National Kidney Foundation : Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. Am J Kidney Dis, 48(Supple 1); s12-s47, 2006.
- 2) 鈴木一之, 井関邦敏, 中井 滋, 他 : 血液透析条件・透析量と生命予後—日本透析医学会の透析調査結果から—。透析会誌, 43; 551-559, 2010.
- 3) 日本透析医学会編 : 血液透析患者の6年間の生命予後に関与する因子。わが国の慢性透析療法の現状 1999年12月31日現在。東京: 日本透析医学会, 994-1000, 2000.
- 4) Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. : Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis : associa-

- tions with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int*, 69; 1222-1228, 2006.
- 5) Tentori F, Zhang J, Li Y, et al. : Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis : results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 27; 4180-4188, 2012.
  - 6) 維持血液透析ガイドライン : 血液透析処方. 透析会誌, 46; 587-632, 2013.
  - 7) Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. : Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*, 15; 953-960, 2000.
  - 8) 本田浩一, 鈴木幸恵, 秋澤忠男; MIA 症候群. 腎と透析, 74; 1005-1007, 2013.
  - 9) Meerwaldt R, Zeebregts CJ, Navis G, et al. : Accumulation of advanced glycation end products and chronic complications in ESRD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis*, 53; 138-150, 2009.
  - 10) Girndt M, Kaul H, Sester U, et al. : Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int*, 62; 949-955, 2002.
  - 11) Honda H, Ueda M, Kojima S, et al. : Oxidized high-density lipoprotein is associated with protein-energy wasting in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5; 1021-1028, 2010.
  - 12) Honda H, Ueda M, Kojima S, et al. : Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis*, 220; 493-501, 2012.
  - 13) Carrero JJ, Nakashima A, Qureshi AR, et al. : Protein-energy wasting modifies the association of ghrelin with inflammation, leptin, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 79; 749, 2011.
  - 14) Cheung WW, Rosengren S, Boyle DL, et al. : Modulation of melanocortin signaling ameliorates uremic cachexia. *Kidney Int*, 74; 180-186, 2008.
  - 15) Miyamoto T, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. : Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease : implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation, and survival. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6; 1001-1008, 2011.
  - 16) Guo Q, Bárány P, Qureshi AR, et al. : N-terminal pro-brain natriuretic peptide independently predicts protein energy wasting and is associated with all-cause mortality in prevalent HD patients. *Am J Nephrol*, 29; 516-523, 2009.
  - 17) Suneja M, Murry DJ, Stokes JB, et al. : Hormonal regulation of energy-protein homeostasis in hemodialysis patients : an anorexigenic profile that may predispose to adverse cardiovascular outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 300; E55-64, 2011.
  - 18) Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL : Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*, 28; 2859-2874, 2013.
  - 19) 本田浩一, 高橋恵子, 宍戸寛治, 他 : ポリスルホン膜ダイアライザ FX-S の臨床効果について. 腎と透析, 69; 66-71, 2010.