

# 透析患者における protein-energy wasting の評価と対策

熊谷裕通

静岡県立大学食品栄養科学部臨床栄養学

key words : protein-energy wasting, 筋肉量, GNRI, 体組成, 栄養補給

## 要旨

透析患者のたんぱく質エネルギー栄養障害は、現在では protein-energy wasting (PEW) という名に集約されている。PEW は、透析患者の 30~40% にみられ、予後に影響を及ぼす。PEW の診断基準は、血液生化学検査、低体重か体重減少または脂肪の減少、筋肉量の減少、食事量の減少、の四つの項目からなる。この診断基準の特徴は、体組成やその変化が重視されていることである。PEW の治療には、十分な栄養摂取量を確保するため、経口的栄養補給、透析中経静脈的栄養補給が用いられるほか、運動も重要視されている。

## はじめに

たんぱく質エネルギー栄養障害は、透析患者に高頻度に見られ、予後に影響を与えることが知られている。従来、透析患者のたんぱく質エネルギー栄養障害は、炎症と深い関わりをもち、さらに炎症は動脈硬化や心血管障害とも関係することから、malnutrition inflammation and atherosclerosis syndrome (MIA 症候群) や malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS) と呼ばれる症候群を形成していると考えられてきた。他にも、uremic malnutrition や uremic cachexia (悪液質) などの名称で呼ばれることもあったが、2006 年にこれらは、成因や病態を考慮して、protein-energy wasting (PEW) の名称に集約されることになった<sup>1)</sup>。

本稿では、透析患者に見られる PEW の成因および評価法と対策について述べる。

## 1 透析患者における PEW の原因

透析患者における PEW は、腎不全および透析療法に関わる様々な要因によって生じる (表 1)<sup>2)</sup>。

透析患者では、さまざまな原因により、エネルギーやたんぱく質の摂取量が減少する。その原因として、まず食欲の低下があげられる。尿毒素の蓄積によって食欲が低下することに加え、レプチン、サイトカイン、

表 1 透析患者における PEW の原因

1. たんぱく質・エネルギー摂取量の低下
  - ① 食欲不振
  - ② 食事制限
  - ③ 消化管機能異常
  - ④ 意欲の低下、うつ
2. 代謝異常—異化の亢進・合成の低下—
  - ① 炎症
  - ② 尿毒症
  - ③ 代謝性アシドーシス
  - ④ インスリン抵抗性
  - ⑤ グルココルチコイド作用亢進
  - ⑥ テストステロン欠乏
3. 運動不足
4. 合併症
  - ① 糖尿病
  - ② 心不全
  - ③ 末梢血管障害
5. 透析
  - ① 透析液への栄養素喪失
  - ② 透析関連の炎症
6. 残存腎機能の低下

消化管由来の食欲を抑制する小分子たんぱく質の血中濃度が上昇することも食欲低下につながる<sup>3)</sup>。消化管の機能異常や精神的な落ち込みが食欲低下の一因になっていることも多い。さらに、塩分・水分・カリウム・リンなどの摂取が制限されることにより、エネルギーやたんぱく質の摂取量が減ってしまいがちになる。

また、透析患者の PEW では、腎不全や透析療法と関連して生ずる炎症の関与が重要視されている<sup>4)</sup>。高度な炎症はもちろんであるが、CRP 0.5 mg/dl 未満の低レベルの炎症でも栄養状態に悪影響を及ぼす。炎症は血中のサイトカインを増加させ、エネルギー代謝を亢進させるとともに食欲を減退させる。また、炎症は、インスリン抵抗性を惹起し、筋肉における異化の亢進や、肝でのアルブミン合成の低下を引き起こす。一旦栄養障害がおこると免疫能が低下し、それがさらに慢性炎症が持続する原因となる。

さらに、腎不全は、さまざまな代謝・内分泌異常を引き起こし、それにより PEW が促進される。代謝性アシドーシスは、直接に、あるいはグルココルチコイドの産生を増加させることにより、筋細胞におけるインスリン抵抗性を惹起し、それが筋たんぱく異化を促進したたんぱく合成を阻害して筋萎縮を招く<sup>5)</sup>。また、尿毒素の蓄積、アンジオテンシン II 濃度の上昇などは、いずれもインスリン抵抗性を促進させて、筋萎縮を促進させることが示唆されている。テストステロンは、強力な筋肉同化作用を持つが、血中テストステロン濃度が低値の男性透析患者では、筋肉量が減少していることが報告されている<sup>6)</sup>。最近、腎不全では筋肉内でミオスタチンという筋たんぱく合成阻害物質の合成が促進されて筋萎縮を促進することが報告されている<sup>7)</sup>。このミオスタチンの作用にも、インスリン抵抗性が関与していることが示唆されているが、透析患者の PEW におけるミオスタチンの役割については十分解明されていない。

透析患者にみられる合併症も PEW と関連する。糖尿病におけるインスリン代謝異常や糖尿病性神経障害は筋萎縮と直接関係し、糖尿病を原因とする消化管機能異常、感染症や不適切な食事療法も PEW と関連する。心不全は、グルココルチコイドやアンジオテンシン II、交感神経系を介して悪液質の原因となる<sup>8)</sup>。腎不全でみられるビタミン D の欠乏も PEW の原因となっていることが示されている<sup>9)</sup>。

透析患者は一般に運動量が少なく、それが PEW の一因となっている。運動不足は、直接的に筋代謝を低下させるだけでなく、炎症性サイトカインの増加やインスリン抵抗性を介して PEW を促進させる。透析患者の意欲の低下は、運動量低下と密接に関係する。

透析そのものも PEW の促進因子である。透析によるたんぱく質やアミノ酸の喪失、アミノ酸のインバランスは、筋たんぱく異化の原因になる。また、透析膜と血液の接触は炎症反応を生じさせる<sup>10)</sup>。とくに生体適合性のよくない透析膜で炎症反応が起こるが、最近使用されている合成膜でもこの問題は解決していない。また、ハイパーパフォーマンス膜の使用は、透析液から体内へのエンドトキシンの流入を生じさせ炎症反応を起こす可能性がある。

残存腎機能の低下も PEW の重要な危険因子である。残存腎機能の低下は、尿毒素の蓄積、血中サイトカインの上昇、代謝亢進、食欲低下などを引き起こす。

## 2 透析患者における栄養評価の手順

PEW は全透析患者の 1/4~1/3 にみられることから、透析患者全員に定期的に詳細な栄養評価を行うのが理想であるが、実際それは困難である。透析患者の増加にともなって、医療スタッフあたりの患者数は年々増加しており、特に栄養評価を担当する栄養士 1 人あたりの患者数はこの 10 年で 3 割も増加している。そこで、まず栄養障害リスクを有する患者を効率的に拾い出し（栄養スクリーニング）、拾い出した患者に対して詳細な栄養評価（栄養アセスメント）を実施する方法がよいと考えられる。

栄養スクリーニングの頻度は、維持透析患者では 4~6 カ月に一度くらいが適当であるが、透析導入直後や栄養障害をきたしうるような合併症を発症したときには頻度を増やす必要がある。

## 3 栄養スクリーニング

栄養スクリーニングは、できるだけ簡便で、特異性よりも感度を重視した方法で行うのがよい。一般には、BMI、3 カ月ないし 6 カ月の体重減少、血清アルブミン値、subjective global assessment (SGA)<sup>11)</sup>などによって、PEW リスクのある患者を選び出す方法が勧められている。SGA は、主に検者の主観によって栄養状態を評価する方法であるが、少し訓練をした栄養士

ならば場所を問わずに行うことができ、診断の正確性も比較的高いと評価されている。血液検査が行いにくい在宅患者などでは特に有用性が高いが、評価があいまいで検者間の差が出やすい傾向がある。血液透析患者では、透析毎に体重を測定し、血液検査も定期的に行われているので、それらのデータを利用して栄養スクリーニングを行うのが効率的であると考えられる。

筆者らは、過去10年間に文献に発表された栄養スクリーニング法のなかから信頼できそうな方法を選び出し検討を行った結果、透析患者の栄養スクリーニングには geriatric nutritional risk index (GNRI) が優れていることを報告してきた<sup>12)</sup>。GNRIは、Bouillanneらによって高齢者向けに作成された栄養指標で、血清アルブミン値と体重から算出する簡便な方法である<sup>13)</sup>。

$$\text{GNRI} = 14.89 \times \text{血清アルブミン値 (g/dl)} + 41.7 \\ \times (\text{ドライウエイト / 理想体重})$$

ただし、この式でドライウエイトが理想体重より多い場合にはドライウエイト/理想体重を1とする。理想体重は、BMI=22となる体重である。透析患者ではGNRI=92未満を栄養障害リスクあり、92以上をリスクなしと判定する。

GNRIは、血清アルブミン値とドライウエイト、および身長という客観的データのみで算出できるという特徴がある。したがって、必ずしも栄養士が判定する必要はなく、コンピューターで自動的に算出するよう

なシステムを作ることも可能である。GNRIは、非常に簡単に算出できるが、他の栄養指標ともよく関連する。Kalantarらが考案した malnutrition inflammation score (MIS) は、SGAに血清アルブミン値、総鉄結合能とBMIを加えた指標である<sup>14)</sup>が、これとGNRIの相関は  $r = -0.67, p < 0.0001$ 、栄養障害の診断一致率は79%であった。このことから、GNRIは透析患者の栄養スクリーニングとして十分に有用であると考えられた。

#### 4 栄養アセスメント

栄養スクリーニングによって栄養障害リスクを有する患者を選び出したら、その患者に対してより詳細な栄養アセスメントを行う。透析患者の栄養アセスメント法については、2006年に国際的専門家会議によって定められた方法に従うのが妥当である(表2)<sup>1)</sup>。

この基準によれば、透析患者のPEWの診断には、血液生化学検査、低体重か体重減少または脂肪の減少、筋肉量の減少、食事量の減少、の四つの項目のうち三つに当てはまるものがあることが必要とされている。この診断基準の特徴は、それまでの栄養評価法と比べ、体脂肪率、筋肉量などの体組成やその変化が重視されていることである。まさにwastingの評価を重視しているということの現れである。

血液生化学検査のうち、血清アルブミン値は原文で

表2 慢性腎臓病患者におけるたんぱく質・エネルギー消耗状態(PEW)の診断基準

1. 血液検査  
血清アルブミン値：<3.8 g/dl (BCG法, 原文), <3.5 g/dl (日本人向け)  
血清プレアルブミン値：<30 mg/dl (維持透析患者)  
血清総コレステロール値：<100 mg/dl
2. 肥満度  
BMI：<23 (原文), <18.5 (日本人向け)  
体重減少：3カ月で5%以上, 6カ月で10%以上  
体脂肪率：<10%
3. 筋肉量  
筋肉量の減少：3カ月で5%以上, 6カ月で10%以上  
上腕筋面積：健常者の中央値付近で10%以上の減少  
クレアチニン産生量
4. 食事摂取量  
たんぱく質摂取量の低下：<0.8 g/kg/日が少なくとも2カ月間 (透析患者)  
<0.6 g/kg/日 (CKDステージ2~5)  
エネルギー摂取量の低下：<25 kcal/kg/日が少なくとも2カ月間

以上の4項目のうち3項目に該当するものがあればたんぱく質・エネルギーの消耗状態と診断する。

文献1より。

は 3.8 g/dl 未満を基準とすると書かれているが、日本人では 3.5 g/dl 未満とするのが妥当であろう。また、BMI は原文では 23 kg/m<sup>2</sup> 未満を基準とするとされているが、我が国では一般的なやせの基準である 18.5 kg/m<sup>2</sup> 未満とするのが適当と思われる。

体組成では、体脂肪量が 10% 未満であること、筋肉量が 3 カ月で 5%、または 6 カ月で 10% 減少することが PEW の診断基準となっている。しかし、これらの体組成をどの方法で評価するかについては記載されていない。臨床的にこれらの測定を行うには二重エネルギー X 線吸収法 (DEXA) を用いるのが正確とされているが、高価な装置が必要となるので一般的ではなく、多周波電気インピーダンス法 (BIA 法) も筋肉量を選択的に測定することの妥当性が証明されていない。これらの評価法については今後の課題である。

## 5 栄養障害の原因の探索

上記の栄養アセスメントは、透析患者の栄養状態を評価するには有用であるが、栄養状態の評価にとどまらず、原因にまで踏み込んでいない。栄養評価を治療に結びつけるためには、栄養障害がどのような原因で起きているのか、という原因の追及にまで踏み込むべきであろう。例えば、栄養障害が炎症によって生じているならば CRP や IL-6 などの炎症指標の測定が必要であるし、またその炎症が何によって生じているのかを明らかにしなければ治療には結びつかない。今後、透析患者の栄養評価においては、表 1 のようなさまざまな原因が栄養障害を引き起こしていることを踏まえ、原因精査を含めた広義の栄養アセスメント法を確立することが望まれる。

## 6 透析患者における PEW の治療

透析患者における PEW の治療では、十分に透析を行うこと、十分な栄養摂取を行うこと、そして運動することが重要である。

### ① 十分な透析

PEW の予防や治療に十分な透析を行うことは重要である。十分な透析は、尿毒素を除去し、アシドーシスを改善し、食欲を障害するようなさまざまな物質を除去するのに有効である。透析不足は、食欲低下をきたし、栄養状態や予後を悪化させる。しかし、Kt/V を必要以上に大きくしたり、高効率の透析膜を使って

も、必ずしも栄養状態が改善するわけではない。透析効率を上げることによって、アミノ酸などの必要な栄養素が同時に失われることが、その理由であるかもしれない。透析回数の増加は、食欲を改善し、栄養摂取量の増加や栄養状態の改善をきたすと言われているが、FHN トライアルの結果では、週 3 回の透析を週 6 回にしても、血清アルブミン値や予後には有意な改善は認められなかった<sup>15)</sup>。

### ② 経口的栄養補給

日本透析医学会から、透析患者の食事摂取基準として、エネルギー 30~35 kcal/kg 標準体重、たんぱく質 0.9~1.2 g/kg 標準体重という指針が出されており<sup>16)</sup>、PEW を防止するためには、まずこの指針を遵守することが大切である。

この量の食事摂取ができない時には、経口的栄養補給を考慮する。これまでに、経口的にエネルギー 7~10 kcal/kg、たんぱく質 0.3~0.4 g/kg を補充した時の効果についての報告が数多くあり、そのメタ解析がなされている<sup>17)</sup>。それによると、経口的栄養補給により、トータルの栄養摂取量が増加し、血清アルブミンが 0.23 g/dL (95% CI, 0.037~0.418) 上昇したと報告されている。特に、透析中に経口的栄養補給を行うと、透析によって負になるアミノ酸バランスが正に転換し、その効果は透析終了後も続くと報告されており、透析中の経口的栄養補給を強く勧める根拠になっている。ただし、予後や QOL を改善する効果があるかどうかまでは不明であるとされている。

### ③ 透析中経静脈的栄養補給

経口摂取が困難な場合には、透析中に経静脈的に高エネルギー・高たんぱく輸液を行ってもよい。透析中経静脈的栄養補給を透析中経口栄養補給と比べた研究では、両者の効果は変わらなかったが、透析中経静脈的栄養補給では、透析終了後、アミノ酸バランスが速やかに負に転じたと報告されている<sup>18)</sup>。経口的栄養補給に比べてコストがかかるので、その適応は、経口摂取が困難な場合に限られるべきであろう。

### ④ 運動

PEW によって筋肉が萎縮した後、それを元に戻すのは容易でない。上記の手段で栄養補給のみを行っても、増加するのは脂肪や異所性脂肪が中心で、筋肉量が増加するとは考えにくい (図 1)。筋肉量を増加させるには、栄養補給に加えて、運動をさせる必要があ

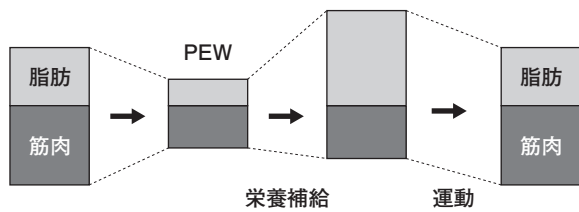


図1 透析患者のPEWにおける体組成の変化と治療の効果

PEWでは脂肪量も筋肉量も減少する。栄養補給で体重は回復するが、そのほとんどが脂肪量の増加による。筋肉量を回復させるには運動が必要である。

る。透析患者に対して筋肉量を増加させるためにレジスタンストレーニングを行うと、筋代謝が改善し、筋力が向上するという報告がある<sup>19)</sup>。しかし、この報告では筋肉量の増加はわずかで有意ではなかったとされており、運動の効果については、さらに検討が必要である。

#### ⑤ たんぱく同化ホルモン・成長ホルモン

たんぱく同化ホルモンの投与が、透析患者において、体重、筋肉量、血中たんぱく濃度を増加させたという報告がある<sup>20)</sup>。わが国でも、エリスロポエチン製剤が上市される以前には、難治性の腎性貧血の治療にたんぱく同化ホルモンが用いられたことがあり、PEW治療の一手段になる可能性もある。しかし、たんぱく同化ホルモンには肝障害などさまざまな副作用があり、投与には慎重にならざるをえない。テストステロンが欠乏した男性患者に対してテストステロンを補充するのもひとつの選択であるかもしれない。がん、HIV感染症、慢性閉塞性肺疾患の患者ではすでに試みられており、除脂肪量、筋肉量、筋力が改善することが報告されている<sup>21)</sup>。

成長ホルモンの投与は、透析患者ですでに試みられており、筋肉量が増加することが示されている<sup>22)</sup>。しかし、継続的な投与が必要で、非常にコストがかかるのが難点である。

#### ⑥ 食欲増進薬

消化管ホルモンの一種であるグレリンは食欲中枢に作用して食欲を増加させる。PEWを合併した透析患者にグレリンを投与したところ、食事摂取量が増えたことが報告されている<sup>23)</sup>。グレリンには抗炎症作用もあり、PEW治療の有力な候補である。

#### ⑦ 抗炎症薬

透析患者では、炎症がPEWの発症・進展に重要な役割を果たしていることは疑いのないところであるの

で、炎症を抑制する作用を有する薬物は、PEWの治療に役立つ可能性がある。抗炎症作用を有し、副作用の少ない薬物を透析患者のPEW治療に用いる試みは、小規模に行われており、今後の成果が期待される<sup>24)</sup>。

#### まとめ

透析患者のPEWは、炎症などが絡んだ複雑なものが多く、その治療は容易ではない。原因精査を含めた多面的な栄養評価を行い、治療に結びつけることが重要である。治療においては、まず血清たんぱくや体組成など栄養指標の改善をめざすが、それにとどまらず、死亡率やQOLの改善などの改善を指標にして、その有効性を評価することが重要である。

本原稿の内容は、第59回日本透析医学会学術集会大阪(2014)で発表した。

#### 文 献

- 1) Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. : A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 73; 391-398, 2008.
- 2) Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. : Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*, 23; 77-90, 2013.
- 3) Carrero JJ : Mechanisms of altered regulation of food intake in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*, 21; 7-11, 2011.
- 4) Carrero JJ, Stenvinkel P : Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? *Semin Dial*, 23; 498-509, 2010.
- 5) Wang XH, Mitch WE : Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 10; 504-516, 2014.
- 6) Kojo G, Yoshida T, Ohkawa S, et al. : Association of serum total testosterone concentration with skeletal muscle mass in men under hemodialysis. *Int Urol Nephrol*, 46; 985-991, 2014.
- 7) Zhang L, Rajan V, Lin E, et al. : Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J*, 25; 1653-1663, 2011.
- 8) von Haehling S, Lainscak M, Springer J, et al. : Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther*, 121; 227-252, 2009.
- 9) Gordon PL, Sakkas GK, Doyle JW, et al. : Relationship between vitamin D and muscle size and strength in patients on hemodialysis. *J Ren Nutr*, 17; 397-407, 2007.

- 10) Jofré R, Rodriguez-Benitez P, López-Gómez JM, et al. : Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 17(Suppl 3); S274-280, 2006.
- 11) Churchill DN, Thorpe KE, Vonesh EF, et al. : Lower probability of patient survival with continuous peritoneal dialysis in the United States compared with Canada. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol*, 8; 965-971, 1997.
- 12) Yamada K, Furuya R, Takita T, et al. : Simplified nutritional screening tools for maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 87; 106-113, 2008.
- 13) Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. : Geriatric Nutritional Risk Index : a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr*, 82; 777-783, 2005.
- 14) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, et al. : A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 38; 1251-1263, 2001.
- 15) FHN Trial Group, Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. : In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*, 363; 2287-2300, 2010.
- 16) 中尾俊之, 菅野義彦, 長澤康行, 他 : 慢性透析患者の食事療法基準. *透析会誌*, 47; 287-291, 2014.
- 17) Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, et al. : Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis : a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 46; 387-405, 2005.
- 18) Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. : Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*, 84; 1096-1107, 2013.
- 19) Cheema B, Abas H, Smith B, et al. : Randomized controlled trial of intradialytic resistance training to target muscle wasting in ESRD: the Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease (PEAK) study. *Am J Kidney Dis*, 50; 574-584, 2007.
- 20) Macdonald JH, Marcora SM, Jibani MM, et al. : Nandrolone decanoate as anabolic therapy in chronic kidney disease: a randomized phase II dose-finding study. *Nephron Clin Pract*, 106; c125-135, 2007.
- 21) Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS : Clinical review 138 : Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 86; 5108-5117, 2001.
- 22) Kopple JD, Brunori G, Leiserowitz M, et al. : Growth hormone induces anabolism in malnourished maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 20; 952-958, 2005.
- 23) Ashby DR1, Ford HE, Wynne KJ, et al. : Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int*, 76; 199-206, 2009.
- 24) Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. : Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients : a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*, 84; 1096-1107, 2013.