

透析掻痒症治療の現状

鈴木洋通

埼玉医科大学腎臓内科

key words : polymethylmethacrylate 膜, 保湿剤, 紫外線, タクロリムス, ナルフラフィン

要 旨

皮膚掻痒症を訴える透析患者は約 3/4 近くあるといわれている。掻痒の頻度、生命予後に関連するとされている QOL と睡眠に対する影響、さらには急速に明らかにされつつある中枢機序、とくに伝達機構の中での末梢および神経細胞での内因性オピオイドを中心とする病態生理、難治性とされている皮膚掻痒症に関して、現在まで試みられている多くの古今東西の治療法を紹介する。

はじめに

皮膚掻痒症とは透析患者に多くみられることより、従来 Uremic Pruritus という言葉で、外国で論じられてきた。しかしこの Uremic (尿毒症性) という言葉はしばしば誤解を生じる可能性があると考えられるようになってきた。すなわち、この皮膚掻痒症は急性腎臓病ではほとんど見られず、慢性腎臓病 (CKD) で stage 3 (推算糸球体濾過量 (glomerular filtration rate; GFR) : 60~30 ml/分/1.73 m²) 以降でみられることより、むしろ CKD 関連皮膚掻痒症という言葉がより適切であるとされるようになった¹⁾。本邦でも以前は透析関連皮膚掻痒症と言われてきたが、より広い意味で考えるほうが病態や治療を考えるうえでわかりやすいと思われる。したがって本稿では、CKD 関連皮膚掻痒症という言葉で統一していきたい。

1 CKD 関連皮膚掻痒症はどのくらいみられるのか

従来 CKD 関連皮膚掻痒症の頻度については多くの報告がなされてきた。全世界で協力して行われた The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) の結果からみていきたい。DOPPS では皮膚掻痒症について、①ない、②いくらか、③かなり、④相当、⑤ひどい、とに分けて訊ねている。その結果は図 1 に示したように、ひどく悩まされている割合は 1 回目の検査と 2 回目の検査でともに 10% 前後であった。一方、中等度以上に悩まされている割合は約半数近くであった²⁾。

本邦では、新潟大学の成田ら³⁾が総計 1,773 名の慢性血液透析患者を対象に調査を行っている。その結果は図 2 に示すように、約 2/3 の患者が掻痒感を訴えている。この調査に使用された Visual Analogue Scale (VAS) は、自分が感じる強さを、0 が「ない」から 10 が「最もひどい」として 10 cm の直線に印をつけていく方法を用いている。

この二つの報告はいずれもが透析、とくに血液透析患者を対象としたものである。これらの報告と従来のいくつかの報告を合わせてみると、40~60% 近くの患者が掻痒症を有しているものと考えられる。

2 掻痒症とはどのような症状なのか

掻痒症を訴える患者は、その強さも前に述べたが大きくばらついているように、その起こる時間、持続性、

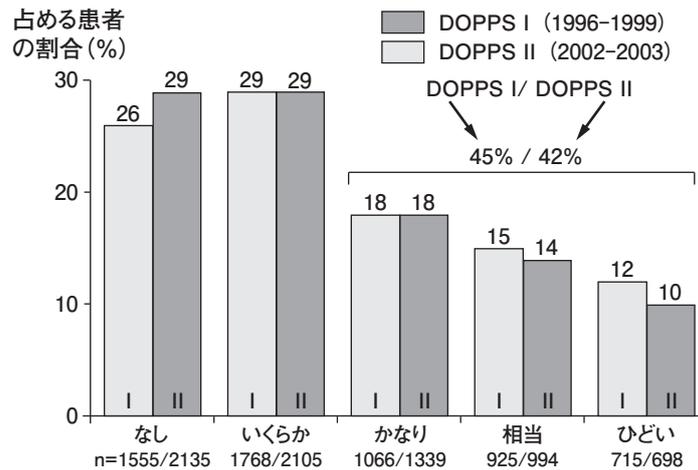


図1 皮膚掻痒症に悩まされている患者の割合 (文献2より)

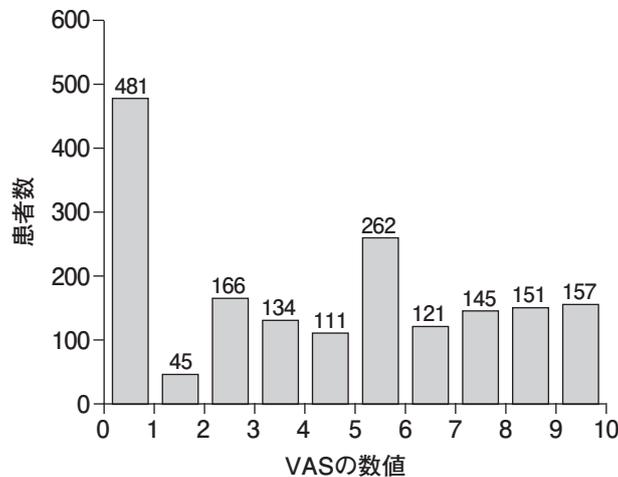


図2 VASを用いた掻痒感の患者分布 (文献3より)

体の部位なども必ずしも一定していない。患者によっては、掻痒症は一時的であったり、ある患者では1日中であったりしている。また体の部位で最も多いのは背部であるが、上肢、頭部、腹部などの掻痒症を訴える場合もある。掻痒症の中でとくに問題とされるのが睡眠との関係である。その掻痒症によって睡眠が妨げられることが、QOLを大きく低下させる原因となっていると指摘している報告も多い^{2,3)}。

3 掻痒症の病態生理

CKD 関係の掻痒症の病態生理に関しては、いまだ十分に病態生理が解明されているとは言い難い。掻痒症は感覚であることより、痛みと同様に末梢の感覚受容器を介して中枢に伝えられ、それが掻痒症として認識されると考えられる (図3,4)。掻痒症の受容器が

存在するか否かは不明であるが、最近の研究では痛みを伝えるC線維とは異なる、もしくは同じ上行性の神経線維が関連していると考えられている。このC線維が脊髄に入り上行し、大脳の中のいくつかの部位 (anterior, cingulate cortex, supplementary motor area, interior parietal lobe) に放射していくことが示されている⁴⁻⁶⁾。

このような研究の中で、内因性のオピオイド受容体の果たす役割が最近注目されている。痛覚に関しては μ 、 κ 、 δ などいくつかの受容体が存在し、そのアゴニストとして、 μ 受容体は β エンドルフィンが、 κ 受容体はダイノルフィンが、 δ 受容体ではエンケファリンがそれぞれ知られている。熊谷らは、透析患者では β エンドルフィンとダイノルフィンの比が掻痒の強い患者ほど高いことを示した⁷⁾。

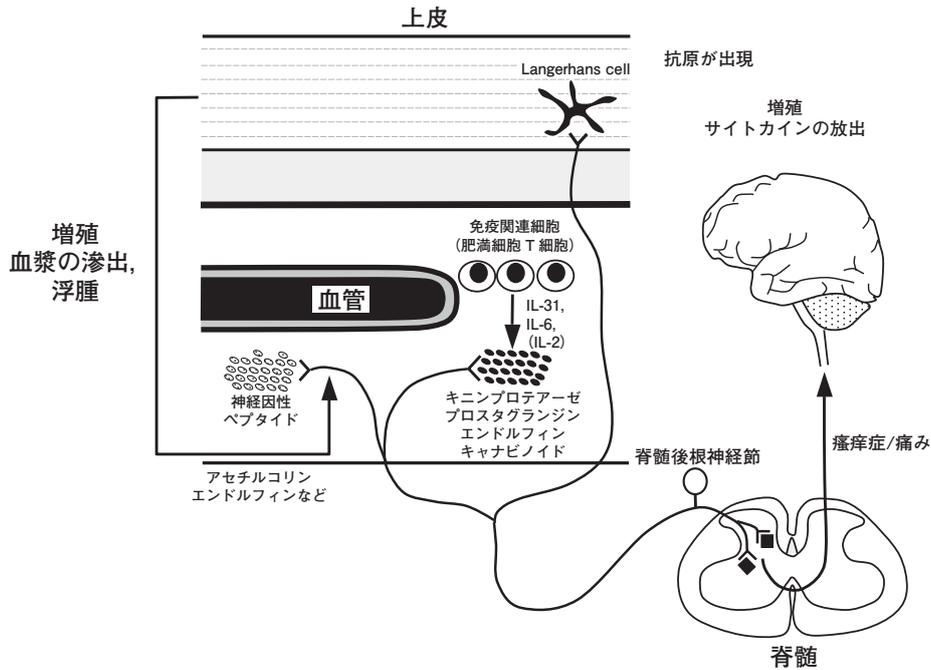


図3 痒痒が皮膚から大脳で感知されるまでの経路

痒痒刺激は様々な形で起こされる。それは皮膚の細胞の増殖であったり、血漿が漏出したり、または浮腫、あるいは免疫関連のT細胞、肥満細胞であったりする。それらが神経ペプチド、プロスタグランジン、キニン、プロテアーゼなどを放出する結果、末梢の知覚線維（おそらくC線維と考えられている）から後根神経節に入り、それが上行して脳へと伝えられる。背髄の痒み伝達ニューロンを上行し、中脳水道周囲灰白質を通り視床に伝えられる。（著者原図）

これらのことより、今後この方面での研究が進められていく可能性が高い。

4 痒痒症に対する様々な治療

透析患者の悩みの一つに痒痒症がある。これは主に自覚症状として取り扱われており、個人差も大きいと思われる。したがって、痒痒症の原因も必ずしも一つではないように思われ、痒痒症候群と考えたほうがよいと思われる。

ここでは、現在痒痒症に対して行われているいくつかの治療について述べていきたい。しかし現時点では

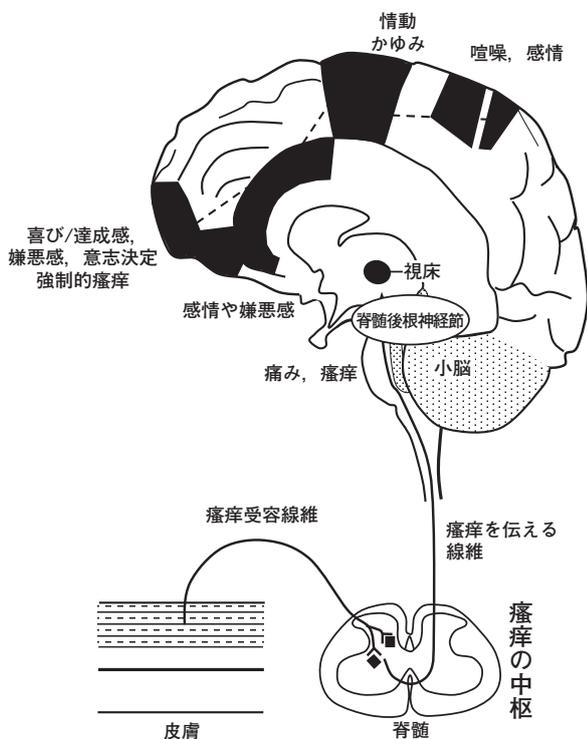


図4 大脳で痒痒を認知する部位

視床からは大脳中の様々な部位にある領域へと伝えられ、そこで痒痒として認識される。ここで注目すべきは、痒痒を認知する部位では同等に喜びや色々な感情も同時に認識する部位となっていることである。（著者原図）

表1 痒痒症の抑制に用いられている方法

1. 透析療法に関連する方法
 - ①透析量の増加
 - ② PMMA 膜・ダイアライザーの使用
2. 皮膚に塗布する方法
 - ①保湿剤
 - ②カプサイシン
 - ③タクロリムス
3. 紫外線を用いる方法
4. 経口薬
 - ①抗ヒスタミン薬
 - ②ナルフラフィン（レミッチ®）

どの治療法に関しても、いわゆるエビデンスレベルの成績が得られているものはほとんどないといっても過言ではない。表1にまとめられているように多岐に亘った治療法についての報告がなされている。

4-1 透析方法の変更

透析効率の変更が癢痒症を改善することは古くより報告されている。Hiroshigeら⁸⁾は、透析効率を良くすることにより癢痒症が改善するとしたが、現在癢痒症の原因物質とされている多くが中分子であり、単にKt/Vに代表される透析効率をあげることによってのみ、癢痒症が改善するか否かについてはいまだ十分な結論が得られていないといっても過言ではない。しかし、透析患者の一般状態の改善はKt/Vでみる透析効率に依存することは明らかであり、この点をしっかりと是正することは大切である。ついで polymethyl methacrylate (PMMA) 膜のダイアライザーがよいとする報告がいくつかなされている^{9,10)}。

Kato と Lin らは共に癢痒とサイトカインとの関連に着目し、サイトカインがPMMA膜により吸着されることが癢痒を減少させたとしている(図5)。しかし必ずしもサイトカインの吸着ということのみ帰せずとも、PMMA膜は他のダイアライザーと比較してサイトカインの発生を防ぐことなども、癢痒症の減少に寄与している可能性がある。このことは、サイトカインの除去が血液透析(HD)よりも大きいとされている腹膜透析(PD)でも癢痒症の頻度には大きな差異がないとする報告¹¹⁾もあることより、この点につい

てもいまだ解決されていないといっても過言ではない。また透析中のCa濃度を1.25 mmol/L未満にすることで、癢痒症が減少したとする報告¹²⁾もあり、Ca・P代謝が癢痒症に対しても重要な役割を果たしている可能性が高い。

4-2 Ca・P代謝への介入

副甲状腺摘出後に癢痒症が消失するという報告がなされ、副甲状腺ホルモン(PTH)が癢痒症になんらかの関連を有していることが報告された¹³⁾。しかし、その後いくつかの研究報告は必ずしもPTHが癢痒症と直接関連しているという証拠には乏しいとしている¹⁴⁻¹⁶⁾。しかしPTHのみに注目するのではなく、Ca・P積と癢痒症との関連をみた報告では、皮膚への様々な物質の沈着がCa・P積の大きな患者ではみられ、それが癢痒症と関連している可能性が高いと報告している¹³⁾。さらには、今後リンの制御を行うことがセベラマーやランタンの出現で従来よりもより達成しやすくなることより、癢痒症のコントロールも容易になる可能性があり、今後の研究成果が待たれる。

4-3 皮膚保湿剤

皮膚の保湿剤が癢痒症に有効であるとするいくつかの報告がみられる^{17,18)}。本邦でも岡田ら¹⁹⁾は、保湿剤(ADJUPEX社のアンサンプルゲルクリーム)を、2週間、1日2回を塗布するグループと、他のグループには特になにも塗布しないで観察を行った。各群10名ずつで実施し、図6に示すようにVASでみたところ、

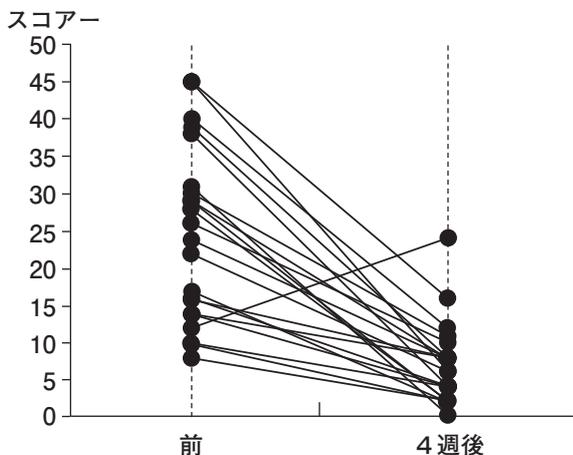


図5 4週間PMMA膜を用いて透析を行ったさいの癢痒症の程度の変化

PMMA膜を用いることにより、24症例のうち1例を除いて全例で癢痒症が軽減している。(文献9より)

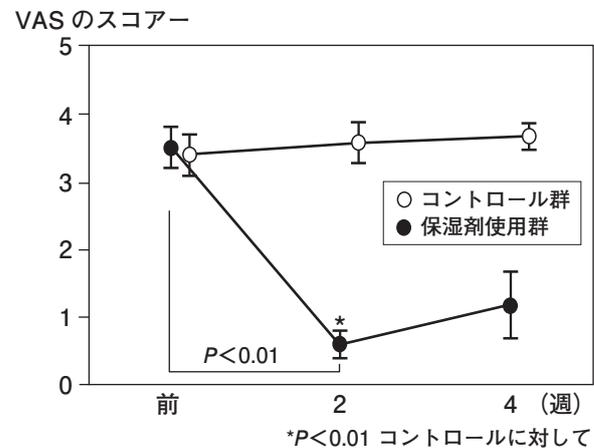


図6 保湿剤による癢痒症の軽減

保湿剤を用いることにより、癢痒症の有意な軽減がVASで示されている。(文献19より)

コントロールは4週間ほとんど変化なしであったが、アンサンプルゲルを使用した群では2週間で著明に改善し、中止後はやや増加傾向となった。さらに保湿剤を使用したグループでは、皮膚の乾燥の度合いおよび引っ掻き傷は有意に減少していた。これらの結果から保湿剤による癢痒症の抑制は有効であるとしている。

4-4 様々な軟膏による試み

(1) カプサイシン

カプサイシンはアルカロイドのうちのカプサイシノイドと呼ばれる化合物の一つである。よく知られているように、唐辛子の辛味をもたらす主成分である。これを経口で摂取すると、痛みや癢痒に関与するとされている transient receptor potential cation channel, sub-family V, member 1 (TRPV1) が刺激され、実際には温度が上昇しないのに激しい灼熱感を引き起こすことが知られている。同様な効果はメントールでも認められ、痛覚を刺激したりする。体内に吸収されるとカプサイシンは脳では内臓感覚神経を刺激し、副腎からのアドレナリンの分泌促進、さらには発汗や強心作用をもたらす。また催涙ガスの成分にもなっており、皮膚や粘膜がヒリヒリするという作用をもたらす。

一方、カプサイシンはTRPV1のアゴニストとしても知られ、痛み刺激の伝達が抑制され、痛みを感じなくなる事が知られている(最近ではその作用はサブスタンスPを枯渇させることより、もたらされること

も明らかになっている)。この作用からカプサイシンクリームが癢痒症にも用いられ、いくつかの報告がなされている。しかし効果があったとする報告と無いという報告²⁰⁾があり、必ずしも一定のものではない。癢痒に対して効果があったとする報告でも、焼けるような痛みが出現するという事で、しばしば中止となることがあるともされている²¹⁾。Tarngら²²⁾は、カプサイシンを0.025%含有するクリームを用いて、中等度から重症の痒みのある患者19名に対して、プラセボを対照として二重盲検のクロスオーバー法で比較研究を行っている。結果は図7に示すように、カプサイシンクリームは有意に癢痒を減少させていることがわかる。この報告ではほとんど副作用は無いとしている。

(2) 副腎皮質ステロイドホルモン

局所にステロイドホルモンを塗布することは様々な癢痒症を伴った疾患で行われている。それはステロイドホルモンが慢性炎症を抑制する作用が強いことによる。しかし、現時点ではプラセボコントロールをおいた試験の成績は報告されておらず真に有効かどうかは不明である。

(3) タクロリムス

タクロリムスはカルシニューリン抑制作用があり、それによりインターロイキン2の合成を抑制することが知られている。症例報告の形ではあるが、0.03%のタクロリムスを含有した軟膏を1日2回、7日間に亘って塗布したところ、3名の患者のいずれかが、VASでみた癢痒症の程度が図8に示すように著明に改善

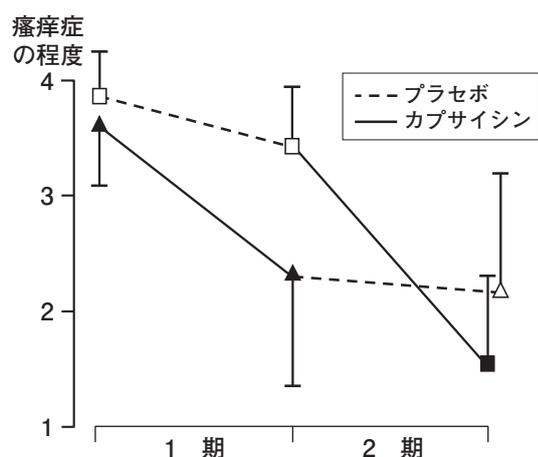


図7 カプサイシン含有クリームによる癢痒症への効果

血液透析患者17名を第1期ではプラセボ(n=7, □)もしくはカプサイシン(n=10, ▲)投与、第2期では患者を入れ替えてカプサイシン(n=7, ■)もしくはプラセボ(n=10, △)としてみると、いずれもカプサイシンクリームの使用により癢痒症の軽減をみている。(文献22より)

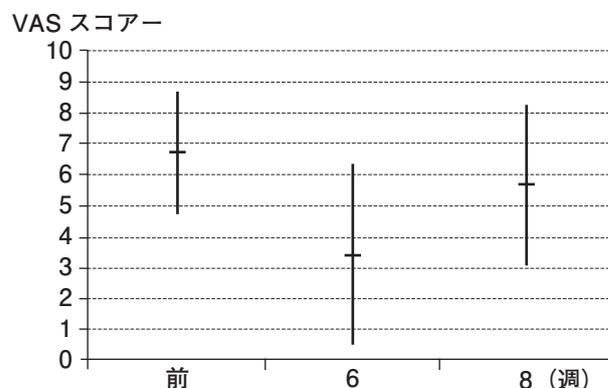


図8 タクロリムス含有軟膏が癢痒症に与える影響

血液透析患者21名にタクロリムス含有軟膏を使用すると、6週間目で有意(P=0.0002)に改善し、中止により2週間後には有意(P=0.04)に悪化している。(文献24より)

することが明らかにされた。さらに短期間ではあるが副作用といえるものはほとんど見られなかったとしている²³⁾。さらにこの後を受けて Kuypers らは、21名で0.1%のタクロリムスを含む軟膏にて加療を行い、図8に示すように有意にタクロリムスは痒疹症に対して効果のあることを示した。しかしこの試験はコントロールをおいた無作為二重盲検ではないので、今後の検討が必要と思われる²⁴⁾。

(4) γ リノール酸クリーム

γ リノール酸クリームが透析患者の痒疹症を軽減することが無作為試験で示されている²⁵⁾。

4-5 紫外線による治療

紫外線が様々な疾患の痒疹に対して有効であることが古くに報告されたことがある²⁶⁾。最近、狭いバンドの紫外線を用いて、尿毒症と一般の痒疹症の患者の二つのグループに対して、1週間に3回、総和の平均で24,540 mJ/cm²照射した。図9に示すように、VASで見ると有意に痒疹を減少させることが示された。なぜ紫外線照射が効果があるかについては明確には解明されていないが、次のようないくつかの説が取り上げられている。しかしいずれも決定的ではない²⁷⁾。

- ① 痒疹の基となる循環物質の不活性化
- ② 肥満細胞からのヒスタミン遊出の抑制
- ③ C線維の表皮の侵入阻止
- ④ 肥満細胞のアポトーシスの誘導等

筆者らは以前、乾布摩擦による痒疹症の治療を試みた。その時、日光に曝露されながら乾布摩擦を行うこ

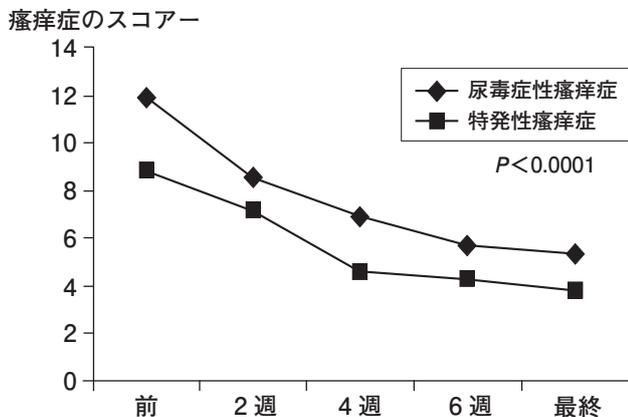


図9 紫外線が痒疹症に与える効果

紫外線照射では、尿毒症性痒疹症および他の原因による痒疹症ともに有意に軽減している。(文献26より)

痒疹症スコア

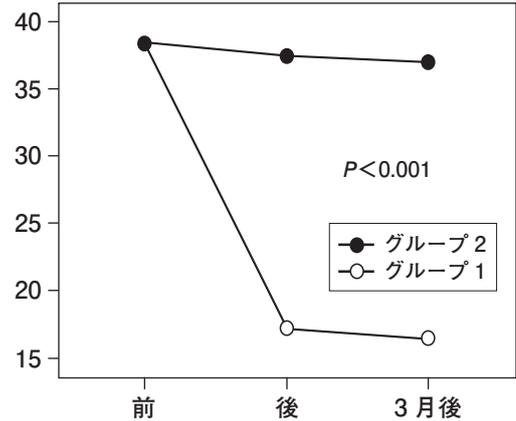


図10 鍼が痒疹症に与える影響

鍼をトリガーポイントに行った群(グループ1)では、外れで行った群(グループ2)に比して痒疹症は有意に軽快した。(文献28より)

とが有効であることを示したが、日光(紫外線)には特別な作用がある可能性が高い。

4-6 鍼灸による治療

鍼による尿毒症性痒疹症の治療は比較的古くより試みられてきた。事実、効果があるとする報告がいくつかなされてきた。Che-Yi ら²⁸⁾は、週3回1カ月間、鍼治療を痒疹症に効果あるとされるポイントに行う群と、2cm離れたところに鍼を打つコントロール群とで比較した。その結果は図10に示すように有意にポイントに打たれた鍼が有効であることを示した。同様な成績が報告されている²⁹⁾。

4-7 経口薬による治療

経口薬による治療は本邦では主として、抗ヒスタミン薬が用いられている。欧米ではいくつかの薬剤を用いた報告もあるが、必ずしもその効果に関しては一定の成績が得られていない。抗ヒスタミン薬は尿毒症による痒疹症に対して有効であるか否かは現在でも必ずしも結論が得られていない。それは一つには、抗ヒスタミン薬が奏功する肥満細胞からヒスタミンが放離されて痒疹が起こるものとは、尿毒症による痒疹は異なるとされていることによる。

(1) ナルフラフィン(レミッチ®)

2009年に世界で初めて治療抵抗性の痒疹症に対して効果があるとする薬剤(ナルフラフィン(レミッチ®))が上市され注目を集めている。この薬剤はκオ

μ	<p>μ 受容体作動薬</p> <p><chem>CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@@H](O)C=C[C@H]5[C@@H](O)C=C[C@H]1[C@@H]2C3</chem></p> <p>モルヒネ</p> <p>↑ 相反する作用 ↓</p>	<p>《適応》 鎮痛、鎮静 鎮咳、腸管運度の抑制</p> <p>《主な副作用》 依存性、便秘、眠気、 痒痒 ☆麻薬指定あり</p>	<p>μ 受容体拮抗薬</p> <p><chem>CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@@H](O)C=C[C@H]5[C@@H](O)C=C[C@H]1[C@@H]2C3</chem></p> <p>ナルトレキソン</p>
κ	<p>κ 受容体作動薬</p> <p><chem>CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@@H](O)C=C[C@H]5[C@@H](O)C=C[C@H]1[C@@H]2C3</chem></p> <p>ナルフラフィン</p>	<p>《適応》 血液透析患者における 痒痒症の改善</p> <p>《主な副作用》 不眠</p> <p>☆麻薬指定あり</p>	<p>←</p> <p>nor-BNI</p> <p>κ 受容体拮抗薬</p> <p><chem>CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@@H](O)C=C[C@H]5[C@@H](O)C=C[C@H]1[C@@H]2C3</chem></p>

図 11 μ/κ 受容体作動薬と拮抗薬
(著者原図)

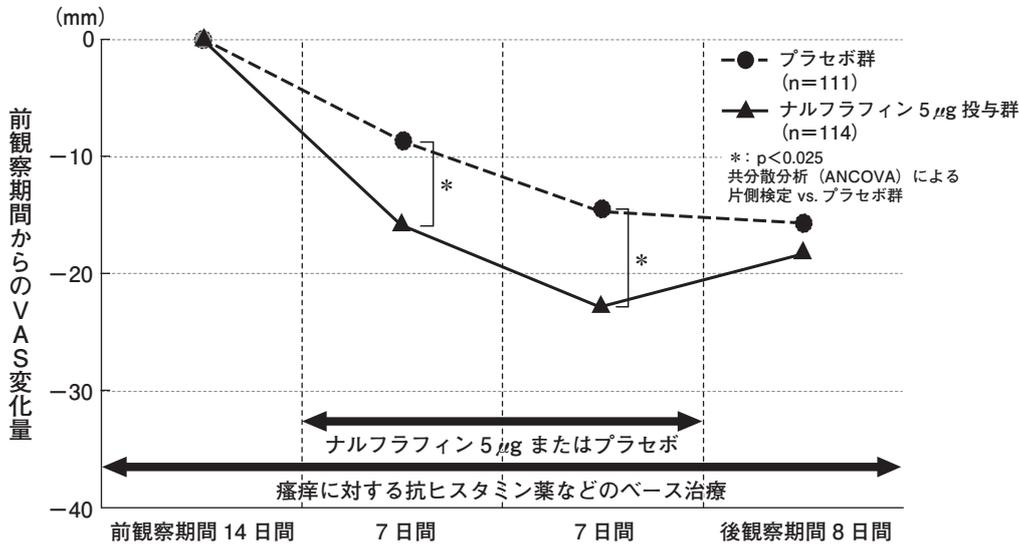


図 12 ナルフラフィンとプラセボとの二重盲検比較試験の結果

VAS の変化量で見ると、ナルフラフィン 5 μ g/日でプラセボと比較して有意に改善していることが示されている。(文献 30 より)

ピオイドアゴニスト (図 11) であり、臨床現場で最も確実に痒痒を抑制する薬剤として広く使われるようになってきている。

治療抵抗性、すなわち既存の様々な痒痒症治療に対して治療効果がもたらされない慢性血液透析患者 337 人を、2.5 μ g/日、5 μ g/日のナルフラフィンおよびプラセボの 3 群に割付け、その二重盲検比較試験を日本全国の透析施設で行った。ナルフラフィンまたはプラセボは連日夕食後もしくは帰宅後に経口投与で行った。その結果、図 12 に示すように、5 μ g/日とほぼ同様に VAS 値をプラセボと比較して有意に減少させた。この試験ではプラセボでも VAS は減少したが、実薬群では服用後は再度上昇を示した。さらにこれを

1 年間にわたってナルフラフィン 5 μ g/日を服用したところ、しっかりと痒痒感は抑制された (図 13)³⁰⁾。さらに耐性を認めることはなかった。さらに重要なことは、1 年に 3 回、身体的依存および精神的依存が一例も認められなかったことである。

エビデンスについては、現時点では大規模臨床試験によりしっかりと有用性が示された試験は行われていない。また発売後いくつかの報告がなされているが、学術誌にしっかりと報告されているものは少ない。

山田らは、東海地区 17 施設における 1,936 例のアンケート調査の結果を報告している。それによると 1,289 例 (66.9%) が痒痒症で悩んでいることが明らかにされた。さらに痒痒症の強い人ほどその頻度は高

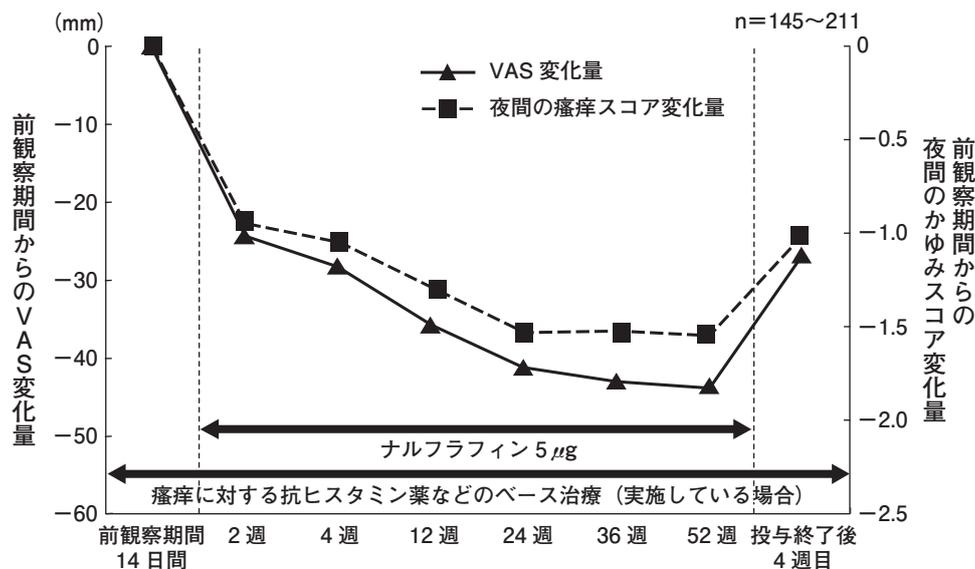


図 13 ナルフラフィン投与による長期投与試験の結果

ナルフラフィンは1年にわたる長期投与でも安定して痒痒症を抑制していることが示されている。(文献30より)

かった。さらに痒みによる睡眠障害は41.2%にみられ、痒みの程度と相関していた。このうちナルフラフィン酸が52例に投与され、VASでは 70.9 ± 22.2 から 39.5 ± 29.8 へと有意に低下し、睡眠障害も著明に改善した。

まとめ

腎不全患者の痒痒症の治療には従来多くの方法が試されてきているが、ナルフラフィンの出現により、大きな変換がもたらせられようとしている。しかし、臨床現場では従来の方と新薬とのよりよい組み合わせにより、痒痒症を改善させることが重要であると考えている。

文 献

- 1) Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G : An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis*, 50(1); 11-20, 2007.
- 2) Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, et al. : Pruritus in haemodialysis patients : International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 21(12); 3495-3505, 2006.
- 3) Narita I, Alchi B, Omori K, et al. : Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 69(9); 1626-1632, 2006.
- 4) Hsieh JC, Hagermark O, Stahle-Backdahl M, et al. : Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol*, 72(6); 3004-3008, 1994.
- 5) Darsow U, Drzezga A, Frisch M, et al. : Processing of his-

mine-induced itch in the human cerebral cortex : a correlation analysis with dermal reactions. *J Invest Dermatol*, 115(6); 1029-1033, 2000.

- 6) Drzezga A, Darsow U, Treede RD, et al. : Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. *Pain*, 92(1-2); 295-305, 2001.
- 7) Kumagai H, Saruta T, Matsukawa S, et al. : Prospects for a novel kappa-opioid receptor agonist, TRK-820, in uremic pruritus. *Itch, Basic Mechanisms and Therapy*, Yosipovitch G, Greaves M, Fleischer JA, et al. (eds.), New York, NY, Dekker, pp. 279-286, 2004.
- 8) Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, et al. : Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis*, 25(3); 413-419, 1995.
- 9) Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. : Polymethylmethacrylate efficacy in reduction of renal itching in hemodialysis patients : crossover study and role of tumor necrosis factor-alpha. *Artif Organs*, 25(6); 441-447, 2001.
- 10) Lin HH, Liu YL, Liu JH, et al. : Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif Organs*, 32(6); 468-472, 2008.
- 11) Mistik S, Utas S, Ferahbas A, et al. : An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20(6); 672-678, 2006.
- 12) Kyriazis J, Glotsos J : Dialysate calcium concentration of ≤ 1.25 mmol/l : is it effective in suppressing uremic pruritus? *Nephron*, 84(1); 85-86, 2000.
- 13) Robertson KE, Mueller BA : Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm*, 53(18); 2159-70; quiz 215-6, 1996.
- 14) Leong SO, Tan CC, Lye WC, et al. : Dermal mast cell density

- and pruritus in end-stage renal failure. *Ann Acad Med Singapore*, 23(3); 327-329, 1994.
- 15) Subach RA, Marx MA : Evaluation of uremic pruritus at an outpatient hemodialysis unit. *Ren Fail*, 24(5); 609-614, 2002.
 - 16) Akhyani M, Ganji MR, Samadi N, et al. : Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol*, 5; 7, 2005.
 - 17) Morton CA, Lafferty M, Hau C, et al. : Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 11(10); 2031-2036, 1996.
 - 18) Szepietowski JC, Reich A, Szepietowski T : Emollients with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus : discussion of the therapeutic options. *Ther Apher Dial*, 9(3); 277-279, 2005.
 - 19) Okada K, Matsumoto K : Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther Apher Dial*, 8(5); 419-422, 2004.
 - 20) Weisshaar E, Dunker N, Gollnick H : Topical capsaicin therapy in humans with hemodialysis-related pruritus. *Neurosci Lett*, 345(3); 192-194, 2003.
 - 21) Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, et al. : Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 130(6); 753-758, 1994.
 - 22) Tarng DC, Cho YL, Liu HN, et al. : Hemodialysis-related pruritus : a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron*, 72(4); 617-622, 1996.
 - 23) Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alscher DM, et al. : Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int*, 20(6); 802-803, 2000.
 - 24) Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. : A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 19(7); 1895-1901, 2004.
 - 25) Chen YC, Chiu WT, Wu MS : Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis*, 48(1); 69-76, 2006.
 - 26) Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, et al. : Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med*, 91(1); 17-21, 1979.
 - 27) Seckin D, Demircay Z, Akin O : Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol*, 46(4); 367-370, 2007.
 - 28) Che-Yi C, Wen CY, Min-Tsung K, et al. : Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi (LI11) acupoint for refractory uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant*, 20(9); 1912-1915, 2005.
 - 29) Gao H, Zhang W, Wang Y : Acupuncture treatment for 34 cases of uremic cutaneous pruritus. *J Tradit Chin Med*, 22(1); 29-30, 2002.
 - 30) Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al. : Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients : a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*, 25(4); 1251-1257, 2010.

透析患者のロコモティブシンドローム

—サルコペニアと運動・栄養療法—

加藤明彦

浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部

key words : ロコモティブシンドローム, ロコチェック, フレイルティ, サルコペニア, 分岐鎖アミノ酸

要 旨

日本整形外科学会より、運動器障害のために移動能力の低下をきたし、要介護状態となる状態を指す用語として、“ロコモティブシンドローム”（以下、ロコモ）が提唱されている。ロコモの原因として、変形性関節症、骨粗鬆症、サルコペニア、脊椎圧迫による神経症状があるが、透析患者で最も重要と思われるものはサルコペニアである。サルコペニアは透析患者の生命予後や転倒に対するリスク因子であるため、早期発見、早期介入が必要である。そのために、ロコモーションチェックを活用したスクリーニングや、ロコモのリスクのある患者に対する分岐鎖アミノ酸や必須脂肪

酸などの栄養補給、およびロコモーショントレーニングが重要となる。

1 はじめに

“ロコモティブシンドローム (locomotive syndrome)”（以下、ロコモ）とは、おもに加齢による運動器の障害のため、移動能力の低下をきたし、要介護状態になっていたたり、要介護状態になる危険性の高い状態を指す用語であり、2007年に日本整形外科学会から新たに提唱された。ロコモとは「個々の疾病」ではなく、「移動能力の低下」に着目した総合的な概念であり、急速に高齢化が進む現代社会において、運動器障害の重要性を認識させる意義を有する。

表1 ロコモーションチェックの項目とその意味

番号	ロコチェックの項目	項目の意味	原因
①	片足立ちで靴下がはけない	バランス能力の評価	下肢筋力の低下, 膝痛, 腰痛, 神経障害
②	家のなかでつまずいたり滑ったりする	転倒のしやすさの評価	下肢筋力の低下, バランス能力の低下, 下肢の関節機能の低下, 神経障害
③	階段を上るのに手すりが必要である	下肢筋力とバランス能力の評価	下肢筋力の低下, バランス能力の低下, 膝痛, 腰痛
④	横断歩道を青信号で渡りきれない	歩行速度の低下の評価	筋力低下
⑤	15分ぐらい続けて歩けない	総合的な持久力の評価	筋力低下, バランス能力の低下, 膝痛, 腰痛, 腰部椎管狭窄症, 呼吸機能の低下, 循環器疾患
⑥	2kg程度の買い物(1Lの牛乳パック2個程度)をして持ち帰るのが困難である	上下肢および体幹の運動能力の評価	上下肢の筋力低下, バランス能力の低下, 腰痛, 膝痛
⑦	家のやや重い仕事(掃除機がけや布団の上げ下ろし)が困難である	上下肢および体幹の運動能力の評価	上下肢の筋力低下, バランス能力の低下, 腰痛, 膝痛

以上の7項目のうち、一つでも該当する項目があれば“ロコモの心配”がある。

ロコモの原因には、①骨粗鬆症などによる骨強度の低下、②軟骨器質の変化による変形性関節症、③筋力、筋肉量の低下、④脊椎管狭窄による脊椎、馬尾、神経根などの神経症状、などがある。現在、運動機能の低下を早く気づくためのツールとして、7項目からなるロコモーションチェック（以下、ロコチェック）が提案されている（表1）。

一方で、「筋肉量の減少に加え、筋力低下または身体能力低下のいずれかを併せ持つ病態」を意味する用語として、“サルコペニア（sarcopenia）”が広く用いられている。サルコペニアの原因は、原発性（加齢によるもの）と二次性（廃用、慢性消耗性疾患、栄養障害によるもの）に大別される¹⁾。

本稿では、ロコモの原因のうち、透析患者において最も重要と思われるサルコペニアについて、その診断法、疫学データを紹介するとともに、透析患者におけるサルコペニアの臨床的意義、さらにはその対策についても紹介する。

2 サルコペニアの診断法

サルコペニアは、①筋肉量の低下に加え、②筋力低下、または、③動作機能低下、のいずれか、あるいは両者を伴う場合に診断する（表2）。

一般に、筋肉量は二重エネルギー X線骨塩分析（DEXA）法または電気インピーダンス（BIA）法を用いて評価する¹⁾。四肢の筋肉量（kg）を身長（m）の二乗で除した指標はskeletal muscle mass index（SMI）と呼ばれ、20～40歳の若年成人におけるSMI平均値より2標準偏差（SD）以上低下している場合に、「サルコペニア」と診断できる。日本人では、男性は6.87 kg/m²未満、女性は5.46 kg/m²未満がカットオフ値である。しかし、DEXA法を実施できる透析施設は限られ、さらにDEXA法およびBIA法とも透析間の体重増加の影響を受けるため、透析後に測定しないと正確に評価できない。

現在、透析患者における筋肉量の評価法として、上

腕筋周囲長（arm muscle circumference; AMC）または上腕筋面積（arm muscle area; AMA）が汎用されている。日本人の新身体計測基準値（Japanese Anthropometric Reference Data; JARD 2001²⁾では、世代ごとに男女別の基準値およびパーセンタイル値が記載されている。国際腎栄養代謝学会のProtein-Energy Wasting（PEW）の診断基準³⁾では、AMAが基準範囲の中央値から10%を超す減少がみられた場合に、「筋肉量の減少」と評価している。一方、筋力は握力で、動作機能は歩行速度を用いて評価する（表2）。

現時点で、透析患者に対するロコチェックの有用性は検討されていない。しかし表1に示したように、サルコペニアは全項目と関連する。したがって、ロコチェックで自己点検し、もし該当する項目があれば、サルコペニアの有無を評価するアプローチがよいと思われる。

3 サルコペニアの疫学

日本人の一般住民を対象としたコホート研究⁴⁾によると、65歳以上で筋肉量のみが減少しているプレサルコペニア（サルコペニアの前段階）は、男性で54.1%、女性で55.8%にみられ、サルコペニアは男性の11.3%、女性の10.7%に認められた。その後の報告では、日常生活が自立している65～89歳の一般日本人住民では、サルコペニアは男性の21.8%、女性の22.1%に認められた⁵⁾。サルコペニアの頻度は年齢とともに高くなり、75～79歳で全体の25%、80～84歳で40%、85～89歳で60%に合併していた⁵⁾。

一方、透析患者ではDEXA法の評価がほとんど行われないため、サルコペニアの正確な頻度は明らかでない。我々の検討では、非糖尿病患者の約80%、糖尿病の血液透析患者の90～100%にプレサルコペニアが存在していた⁶⁾。透析患者の71%では、大腿四頭筋の最大容量等尺性収縮力が正常域より低下していることも報告されている⁷⁾。

4 サルコペニアの臨床的意義

サルコペニアは、①体力・気力の低下、②可動性・自立度の低下、③転倒および骨折リスクの増加、④免疫機能の低下、⑤治療および回復力の低下、を引き起こす。

血液透析患者では、大腿筋の萎縮は総頸動脈内中膜

表2 サルコペニアの診断基準

項目	サルコペニア
1. 筋肉量低下	若年者の2標準偏差（SD）以下
2. 筋力低下	握力：男<30 kg、女<20 kg
3. 身体機能低下	歩行速度≤0.8 m/秒

表3 腎不全患者におけるフレイルティの頻度とアウトカム

N	頻度	関連性	発表論文
1,576名 (透析導入時)	73% (40歳未満:63%)	全死亡	Arch Intern Med, 172; 1041-1077, 2012.
336名 (CKD ステージ1~4)	14%	全死亡・新規透析導入	Am J Kidney Dis, 60; 912-921, 2012.
146名 (維持血液透析)	35.9% (≥65歳) 29.3% (<65歳)	全死亡	J Am Geriatr Soc, 61; 896-901, 2013.
95名 (維持血液透析)	23.2%	転倒	BMC Nephrol, 14; 224, 2013.
762名 (維持血液透析)	30%	体脂肪や細胞外水分量と逆相関	J Am Soc Nephrol, 2014, doi: 10.1681/ASN.201.2013040431

複合体や脈波伝播速度などの動脈硬化指標や、生命予後と関連する^{8,9)}。血液透析患者の筋肉量指標として、透析前の血清クレアチニンを用いた検討では、どの体格係数 (body mass index; BMI) 群においても、血清クレアチニン値が低いほど、生命予後は不良であった¹⁰⁾。また、BMIが25 kg/m²以下の患者群では、AMCの減少速度と生命予後が関連することも報告されている¹¹⁾。

老年医学では、高齢者が徐々に予備能力が低下し、要介護状態に至る過程を、「フレイルティ (frailty, 虚弱)」モデルと呼ぶ。慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) におけるフレイルティの頻度と臨床的アウトカムを表3に示す。報告によって異なるものの、フレイルティは透析患者の約1/3以上に合併すると思われる、全死亡や転倒に対するリスク因子である。

5 サルコペニアに対する対策

サルコペニアの予防は、運動療法、栄養療法、薬物療法に大別される。特に重要なのは、運動療法 (透析中の運動療法、ロコモーショントレーニング (ロコトレ)) と栄養療法である。

5-1 透析中の運動療法

サルコペニアには運動療法が有効である。メタ解析では、週3回の血液透析中に筋肉トレーニングやエルゴメーターによる有酸素運動を行うことにより、筋力、身体活動度、最大酸素消費量、心拍数変動が改善することが報告されている¹²⁾。しかし、一般的な筋力トレーニングは、最大拳上重量の65%を超える負荷強度が筋力増強や筋肥大のために必要とされており、高齢者も同様である。しかし、透析患者にこうした高強度

のトレーニングを行うことは、筋肉へ機械的ストレスだけでなく、循環器系にも負担をかける。さらに、現時点では、透析中に運動療法を実施する施設も少ない。

5-2 ロコモーショントレーニング

日本整形外科学会からロコトレとして、まず開眼片足立ちとスクワットの二つを推奨している。

片足立ちは、床に足がつかない程度に5~10 cm片足を上げて、他方の足で立つ動作を左右の足で各1分間、1日3セット行うことを目安とする。転倒しないよう、必ずつかまるものがある場所で行う。スクワットは、以下の要領で行う。両足をかかとから30°くらい外に開き、体重が足の裏の真ん中にかかるようにする。腰を後ろに引くようにしながら膝を曲げるが、膝がつま先よりも前に出ないように気をつける。前傾姿勢になり、バランスをとり、手は前に出してもよい。これを深呼吸するペースで5~6回繰り返す、1日3セット行う。

その他、日本整形外科学会発行の「ロコモパンフレット2010」では、ストレッチ、関節の曲げ伸ばし、ラジオ体操、ウォーキング、水泳などの各種スポーツを、ロコトレとして紹介している。有酸素運動は1日30分以上、筋力増強運動は3日以上あけないよう注意している。

これらロコトレは、透析患者においても身体能力 (特にバランス能力) や筋力向上のために有効と思われる。ロコチェックに該当した場合には、ぜひ勧めたい。

5-3 栄養療法

骨格筋が作られるためには、十分なたんぱく質が必

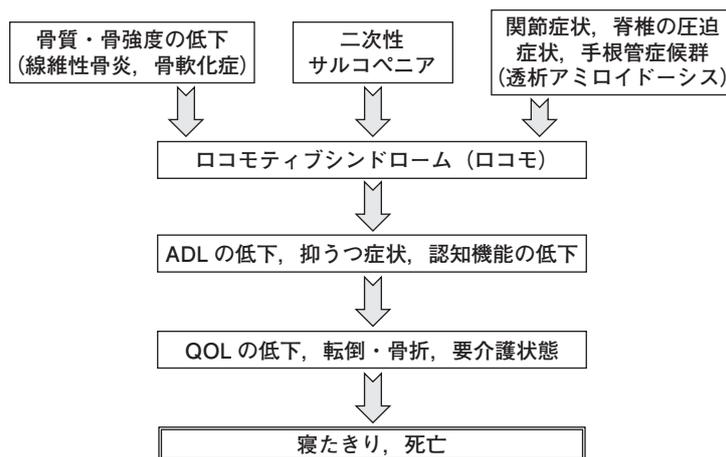


図1 透析患者におけるロコモティブシンドロームの原因とアウトカム

要である。特に、バリン、ロイシン、イソロイシンの分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は、筋蛋白の約 30~40% を構成しており、筋肉における蛋白合成と分解抑制に重要な働きをしている。BCAA は主に筋肉で代謝され、侵襲時には優先的に分解され、エネルギー源として用いられる。したがって、侵襲時は特に BCAA が必要である。また、BCAA は脳内へのトリプトファンを取り込みを競合的に阻害することにより、脳内のセロトニン合成を抑制し、食思不振を改善させる。血液透析患者では、BCAA 12 g/日 (リーバクト®) を半年間内服することにより、食欲が増え、栄養状態が改善することが報告されている¹³⁾。

また、長鎖不飽和脂肪酸の n-3 系の代謝産物であるエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) は、骨格筋における脂肪酸の β 酸化を促進するとともに、炎症を抑制することにより、筋肉減少を抑制する。透析患者では、総アミノ酸に対する EPA または DHA 比が低い患者ほど、心血管事故のリスクが高いことが観察されている¹⁴⁾。

最近、低アルブミン血症を伴う血液透析患者において、毎回の透析中に市販の経腸栄養剤を摂取することにより、生命予後が改善することが観察されている^{15~17)}。その機序は、透析日は食事摂取量が少ないため、透析時に栄養補給することにより、透析中に喪失するアミノ酸を十分に補充し、透析中の筋蛋白質の異化亢進を抑制するためと思われる。

6 まとめ

本稿では、ロコモの原因として、サルコペニアを中心に概説した。しかし実際には、二次性副甲状腺機能

亢進症に伴う線維性骨炎や骨軟化症による骨質や骨強度の低下、透析アミロイドーシスによる関節症状、頸椎/腰椎レベルの脊椎圧迫症状、手根管症候群などがロコモの原因となる (図 1)。

現時点でのロコモ対策は、BCAA を多く含むたんぱく質や長鎖不飽和脂肪酸 (EPA, DHA) を十分に摂取するとともに、定期的にロコトレを実践することが有用と思われる。さらに、透析アミロイドーシスによる関節症状を軽減するため、透析処方 (透析液の清浄化、オンライン HDF、透析膜の選択、透析時間の延長、 β_2 ミクログロブリン吸着カラムの使用) を見直すことも重要となる。

文 献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis. *Age Aging*, 39; 412-423, 2010.
- 2) 日本栄養アセスメント研究会身体計測基準値検討委員会 : 日本人の新身体計測基準値, JARD 2001; メディカルレビュー社, 2002.
- 3) 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.
- 4) Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, et al. : Association between sarcopenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling elderly subjects in Japan. *Arch Gerontol Geriatr*, 55; e9-e13, 2012.
- 5) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, et al. : Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc*, 14; 911-915, 2013.
- 6) 加藤明彦 : 透析患者におけるサルコペニア. *日透医誌*, 27; 484-490, 2012.

- 7) Fahal IH, Bell GM, Bone JM, et al. : Physiological abnormalities of skeletal muscle in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 12; 119-127, 1997.
- 8) Kato A, Ishida J, Endo Y, et al. : Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 26; 1967-1976, 2011.
- 9) Kato A, Odamaki M, Yamamoto T, et al. : Influence of body composition on 5-year mortality in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 333-340, 2003.
- 10) Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, et al. : Mortality Prediction by Surrogates of Body composition : an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol*, 175; 793-803, 2012.
- 11) Su CT, Yabes J, Pike F, et al. : Changes in anthropometry and mortality in maintenance hemodialysis patients in the HEMO study. *Am J Kidney Dis*, 62; 1141-1150, 2013.
- 12) Smart N, Steele M : Exercise training in haemodialysis patients : a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*, 16; 626-632, 2011.
- 13) Hiroshige K, Sonta T, Suda T, et al. : Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 16; 1856-1862, 2001.
- 14) Shoji T, Kakiya R, Hayashi T, et al. : Serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid profile as an independent predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 62; 568-572, 2013.
- 15) Lacson E, Wang W, Zebrowski B, et al. : Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplement in patients undergoing maintenance hemodialysis : A quality improvement report. *Am J Kidney Dis*, 60; 591-600, 2012.
- 16) Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V, et al. : Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2013 Oct 3, pii : S0272-6386 (13) 01177-3. doi : 10.1053/j.ajkd.2013.08.007
- 17) Cheu C, Pearson J, Dahlerus C, et al. : Association between oral nutritional supplementation and clinical outcomes among patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8; 100-107, 2013.

介護を要する透析患者の管理

— 終末期医療も含めて —

原田孝司*1 丸山裕子*1 船越 哲*1 橋口純一郎*2

*1 長崎腎病院 *2 長崎腎クリニック

key words : 高齢透析患者, 認知症, ADL 低下, 終末期医療, 事前指示書

要 旨

我が国の高齢化した透析医療における種々の問題点を取り上げ、それぞれの課題に関して、その現況と対策について解説した。認知症、種々の要因による ADL 低下、栄養障害、精神腎臓病学的問題、服薬アドヒアランス、通院困難に対する送迎、リハビリテーション、在宅療養困難に対する療養環境の確保、社会資源の活用など種々の課題がある。また、終末期医療として事前指示の取得が望まれる。

はじめに

日本の透析医療においては、世界に先駆け透析患者の高齢化が益々進んでおり、その結果、介護を要する透析患者の増加をきたしている。介護を必要とする要因には、認知症、ADL の低下、栄養障害、精神医学的問題、服薬アドヒアランス、通院困難などがあり、患者の QOL を上げ、生命予後を改善するためにはそれぞれの現状を把握し適切な対応が求められている。また、運動療法を含めたリハビリテーション、社会資源の活用、療養環境および経済的背景などの問題がある。さらに終末期を迎えた透析患者の尊厳死に関しては、事前指示書の取得が望まれる。以上の課題について解説する。

1 透析患者の高齢化

日本透析医学会の統計調査によると、透析患者の高齢化に関しては、2012 年末では全透析患者の平均年齢は 66.9 歳（男性で 66.1 歳、女性で 68.2 歳）であり、そのうち 65 歳以上の高齢者は 59.5% であった。導入患者においてはさらに高齢化しており、平均 68.4 歳（男性で 67.7 歳、女性で 70.1 歳）であり、特に 65 歳以上の高齢者は 79.1% 占めていた¹⁾。

長崎腎病院においては、長崎市内の透析患者の終末期医療を担っている関係からさらに高齢化しており、平成 24 年度は 70 歳以上の割合は 47.6% と過半数を占めており、80 歳以上の割合は 22.3% と全国の年齢分布を上回っていた (図 1)。導入患者の年齢では 85 歳代にピークがみられた (図 2)²⁾。

2 高齢透析患者で介護を要する要因

2-1 認知症

日本においては人口の高齢化で認知症が増加し、介護を要する人が増加しているが、透析患者においても重要な課題となっている。2010 年の日本透析医学会統計調査では、認知症が 9.9% に認められていた³⁾。当院における認知症を有する透析患者では、摂食障害や社会的入院による入院率が高く、認知症を有する透析患者の 5 年生存率は 10% と生存率が低かった (図 3)。また透析中止率も高いことが報告されている。

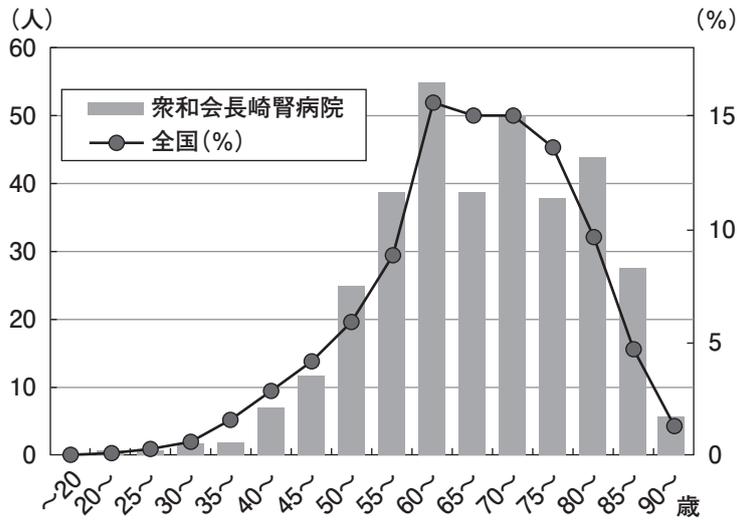


図1 平成24年度 透析患者年齢分布 (衆和会長崎腎病院)

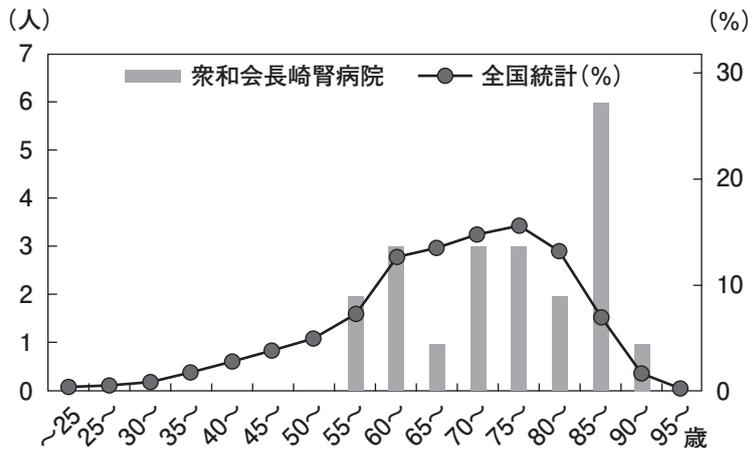


図2 衆和会長崎腎病院の透析患者の導入年齢 (2012年)

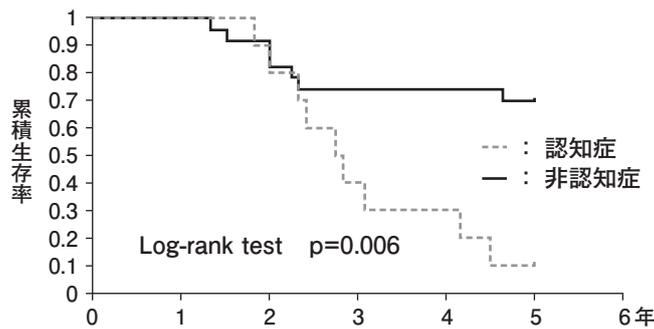


図3 認知症合併患者と非合併患者の生存曲線 (Kaplan-Meier)

要介護透析患者の中には認知症の中核症状のほか種々の周辺症状を呈する患者がいるために、介護に当たるとうえで精神科や診療内科を受診してもらい、適切な診断・薬物治療を行う必要がある。当院における透析患者の36名(9.6%)が精神科や心療内科を受診している。認知症の介護の基本は、患者の世界を理解しつつ、患者の気持ちを傷つけないような接し方で、残

っている機能を最大限に発揮できるような環境づくりを行い、家族の精神的、身体的負担を理解し、支援を行うことである⁴⁾。

2-2 ADLの低下をきたす要因

ADLの低下をきたす要因には認知症のほかに、脳血管障害、骨折、ASOによる下肢切断、サルコペニ

アなどがある。日本透析医学会の統計調査によると、高齢者になるに従って就床しており、75歳以上で20%以上、90歳以上では50%就床となっていた。さらに認知症を合併するとそれぞれ50%、70%と増加していた³⁾。

大腿骨頸部骨折は70歳以上の高齢になるに従い増加し、特に女性が男性の倍であった³⁾。ASOなどによる下肢切断は著明にADLを低下させるが、特に下肢切断後の生存率は、5年後で8.2%との報告がある⁵⁾。最近、筋肉量の減少および筋力の低下を特徴とし、ADLの悪化やQOLの低下および死亡リスクを伴う症候群としてサルコペニアが注目されているが、透析患者におけるサルコペニアの頻度は約80%に認められ、特に糖尿病患者では約90%であったとの報告がある⁶⁾。

2-3 栄養障害

高齢透析患者では栄養障害が生命予後に深くかかわっており、本院における栄養指標（GNRI）でみてみると、GNRIが90以上の正常者は19%しかおらず、多くが低値を示し、高齢者で顕著であった。GNRIが70以下の1年生存率は0%であった（図4）。

栄養障害の要因は摂食障害および嚥下障害であり、誤嚥性肺炎を併発し、高齢透析患者の感染症死の原因となっている²⁾。誤嚥の基礎疾患には器質的、機能的および心理的原因があるが⁷⁾、高齢透析患者では、認知症およびうつ病・抑うつ状態での摂食障害・誤嚥が多くなり、誤嚥性肺炎による感染症死が多くなっていた。したがって、嚥下リハビリテーションが必要である。そのような患者にはIVH、経管栄養、胃瘻増設、CVポート造設による栄養管理が必要となる。当院では

IVHと経管・胃瘻の生存日数の比較では、IVHが131日に対して経管・胃瘻は237日であった。栄養障害に慢性炎症、動脈硬化が混在した病態であるMIA症候群は生命予後に大きく関与すると考えられている⁸⁾。

2-4 サイコネフロロジー：精神腎臓病学

透析患者のうつ病の頻度に関しては、DOPPSの報告では、精神科医師がうつ病と診断した頻度は外国では多いのに比し、日本では少ないとなっていた⁹⁾。ただし、日本版精神健康調査による調査では、米国と同じ水準の24.6%であったとの報告もある¹⁰⁾。日本においては、抗うつ薬の処方をしている施設が少ないとのデータから、適切な診断がなされていないと指摘されている¹¹⁾。

当院で精神科・心療内科を受診している患者は12.1%（53名/436名）であり、高齢者のみならず非高齢者にもみられた。うつ状態がみられたら早期に精神医学的な診断と適切な薬物療法を開始できるように精神科・心療内科との連携が必要であり、また家族の支援とMSWの介入が必要である。このような問題を検討する研究会として、24年前から日本サイコネフロロジー研究会が毎年開催されている。

2-5 服薬アドヒアランス

高齢者の服薬に関しては、服薬コンプライアンスが低下しており、服薬が確実にできていない可能性が指摘されている。認知機能低下、視力・聴力低下、嚥下困難、抑うつ状態、自己判断など患者に関連したもの、透析患者は薬の種類が多く服薬回数が多く、服薬方法が複雑で剤型が多彩であるなど、処方・服薬に関連したもの、薬物・服薬方法の説明不足、認知機能の低下

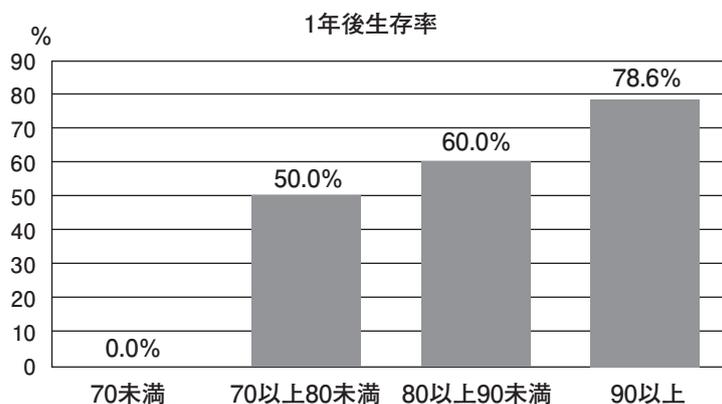


図4 GNRI から見た生命予後（長崎腎病院）

に関して医師・薬剤師の連携不足など医療関係者に関連するもの、介護者の服薬管理の知識不足などが考えられる。したがって、ワンドース処方での対応が必要となる。当院でのワンドース処方の割合は、外来で36%、入院で84%となっており、入院を要する高齢者はほとんどがワンドース処方であった。

2-6 通院困難：送迎

当院は、長崎市の南に位置したある透析施設が透析室を閉鎖する折の受け入れ病院となり、2010年に送迎を開始した。年ごとに送迎している患者は増加し、2013年には65名となった。基本的に自力で送迎車に昇降できる人としている関係上、全員が要介護2以下の患者である。したがって、介護タクシーを利用して透析に来る患者が58名である。

3 リハビリテーション

ADLが低下した透析患者にはリハビリテーションが必要であり、脳血管III、廃用、運動器II、消炎鎮痛などを対象疾患としてのリハビリテーションを開始したが、年ごとにリハビリを行っている患者が増加している。透析患者の運動療法の効果は、心機能の回復、心臓副交感神経の活性化、交感神経系過緊張の改善、MIA症候群の改善、貧血の改善、睡眠の質の改善、不安・うつ・QOLの改善、ADLの改善などの効果が報告されており¹²⁾、したがって死亡率の低下が期待される。実際、透析中にエアロバイクやチューブトレーニングなど集団運動療法が行われている¹³⁾。なお、3年前から腎臓リハビリテーション学会および透析運動療法研究会が設立され、それぞれ毎年学術大会が開催され、慢性腎臓病および透析患者の運動療法の必要性が認識されてきた。

4 社会資源の活用：社会保険・介護保険制度

介護が必要な透析患者には、要介護認定制度に基づく要介護認定申請を行うが、当院においては、表1のごとく376名の透析患者のうち188名が介護認定を受けている。要支援が37名、要介護が151名であり、介護度が高くなると施設入所および病院入院が多くなっている。

社会資源の活用として各種社会保険の活用が勧められている。特に、障害者自立支援による自立支援医療

表1 要介護認定患者 (2013年)

	在宅	施設入所	入院	合計
要支援1	7	—	—	7
要支援2	27	—	3	30
要介護1	31	—	4	35
要介護2	31	1	9	41
要介護3	9	4	13	26
要介護4	4	9	22	35
要介護5	—	4	10	14
合計	109	18	61	188

介護保険利用率：50% (長崎腎病院：376人)

制度で患者負担は軽減されている。しかし、MSWは介護を必要とする透析患者には種々の介護サービスを活用するように勧め、訪問看護師、ケアマネージャーおよびヘルパーとの協力支援体制をのみに、患者のQOLを高めるように努める必要がある¹⁴⁾。利用するのに制限があるも、介護タクシーを利用することにより、在宅または施設入所による外来通院維持透析が継続可能である。

5 療養環境

高齢者の療養場所は、年齢とともに施設入所および入院が増加し、特に認知症があると50%以上は入所か入院である³⁾。

療養環境に関しては、介護を要する高齢の透析患者は、介護老人保健施設、介護療養型医療施設、特別養護老人ホームなどに入所・入院することになるが、最近では高齢者用賃貸住宅やサービス付き高齢者向け住宅などに入所している患者もみられる^{9, 15, 16)}。自施設に特老や老健施設を有する施設は多くなく¹⁷⁾、介護施設に入所するにあたっては医療バックアップ体制の問題や診療報酬算定上の減額など課題がある¹⁸⁾。当院は入院79床で終末期の患者の受け入れを行っている関係から、特別養護老人ホーム（地域密着型介護老人福祉施設）を同じ建物の上に29室併設した。今後、このような施設の必要性が増してくるものと考えられる。特に平成24年の診療報酬改定で特定除外制度が廃止され、長期入院透析が困難になった¹⁹⁾。

6 透析患者の経済状態

透析患者の経済状態の調査が全腎協で行われているが、年金も含めた低収入の割合が増加しており、施設入所が経済的に困難な高齢透析患者が増加している。

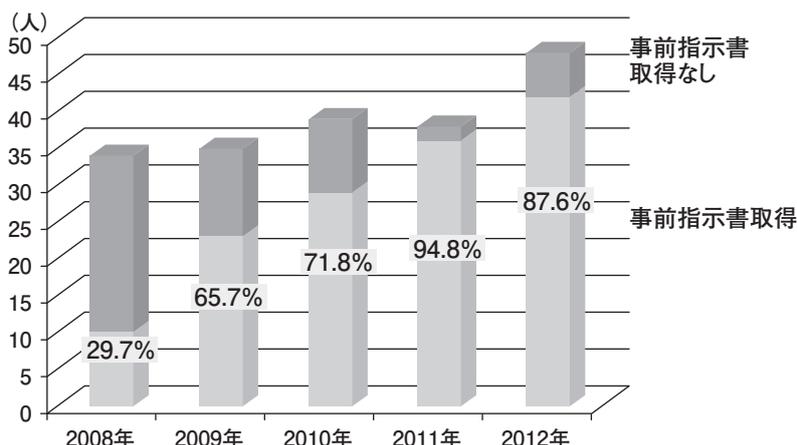


図5 入院死亡患者の事前指示書取得率 (2008～2012年：桜町病院～長崎腎病院)

なお生活保護受給者も増加しており、施設入所はさらに困難である²⁰⁾。

7 終末期医療：事前指示

当院では、終末期の透析患者も受けいれているために、年間約50人の透析患者が亡くなってゆく。そこで、5年前から患者全員から事前指示書（事前指定書）をもらうことを始めた。終末期医療の方針は2008年に提示された終末期医療の方針決定手続きに従い、患者の意思が確認できない場合には家族による代理判断となるが、家族がいない場合は外部委員を入れた医療チームによる倫理委員会により判断を行っている²¹⁾。

図5に入院死亡患者の事前指示書の取得率を示す。

事前指示の取得開始時に29.7%だった取得率は現在87.6%に増加している。事前指示書の署名を本人からとれたのは20%で、本人が認知症などで意思表

示できず家族の代理判断が80%であった。事前指示書の内訳を図6に示す。心臓マッサージの希望は39.6%、人工呼吸器装着希望は18.8%、透析の継続希望は47.9%であった。経年的には人工呼吸器装着希望は減少していた。なお、透析中止から死亡までの平均日数は6.1日であった。

終末期医療においては、患者・家族との信頼関係（特にキーパーソン）、経済的な支援、在宅環境の完備（地域連携医師との連携）、倫理問題への対応（倫理委員会）、透析中止の問題では医療機関側の法的保護確保、事前指示書取得、精神科医との連携などを考慮する必要がある。

おわりに

日本における透析患者の高齢化が抱える諸課題に関して、それぞれの現況とその対策に関して解説した。

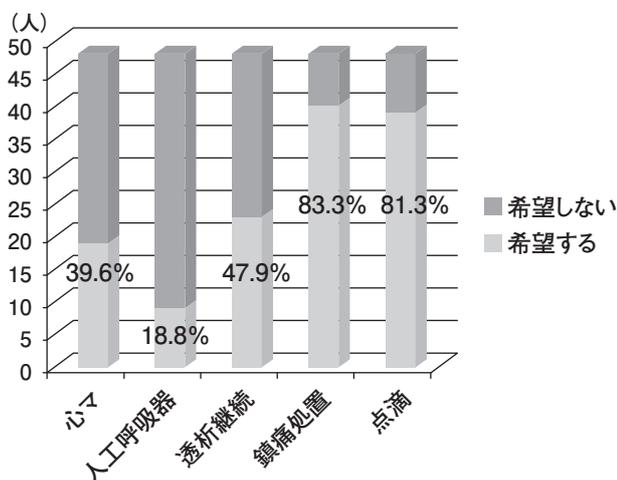


図6 2012年度死亡患者の事前指示書の内訳 (長崎腎病院)

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：我が国の慢性透析療法の現況 2011年12月31日現在，日本透析医学会，2012。
- 2) 原田孝司，船越 哲：透析患者の死因の上位を占める感染症の実態。日透医誌，28：374-379，2013。
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会：我が国の慢性透析療法の現況 2009年12月31日現在，日本透析医学会，2010。
- 4) 大平整爾：維持透析患者の「認知症」に対する透析スタッフの備え。日透医誌，26：249-258，2011。
- 5) 今井 亮，小野利彦，岩本則幸：整形外科領域の感染症。日透医誌，27：478-483，2012。
- 6) 加藤明彦：透析患者におけるサルコペニア。日透医誌，27：484-490，2012。
- 7) 藤島一郎編：よくわかる嚥下障害；永井書店，2012。

- 8) 本田浩一, 秋澤忠男: MIA 症候群とは? 臨牀透析, 28: 13-18, 2013.
- 9) Lopes AA, Albert JM, Young EW, et al.: Screening for depression in hemodialysis patients: Association with diagnosis, treatment, and outcome in the DOPPS. *Kidney Int*, 66: 2047-2053, 2004.
- 10) 江崎真我, 南郷智香, 宮岡良卓, 他: 透析患者に対する日本版精神健康調査票短縮版(日本版 GHQ-28)を用いたうつ病のスクリーニング. *透析会誌*, 43: 487-491, 2010.
- 11) Fukuhara J, Green JA, et al.: Symptoms of depression, prescription of benzodiazepines, and the risk of death in hemodialysis patients in Japan
- 12) 上月正博編: 透析患者の運動療法. *腎臓リハビリテーション*; 234-246, 2012.
- 13) 松嶋哲哉, 大島 章, 山村晋史, 他: 外来患者に対する運動療法の工夫とその効果. *臨牀透析*, 27: 1319-1332, 2011.
- 14) 藤原久子, 林田めぐみ, 丸山裕子, 他: 透析医療における介護保険. *日透医誌*, 24: 230-236, 2009.
- 15) 伊丹儀友, 大平整爾, 久木田和丘, 他: 北海道における高齢透析患者の実態. *日透医誌*, 27: 126-132, 2012.
- 16) 鈴木正司: 高齢者の透析医療の実態. *日透医誌*, 27: 412-428, 2012.
- 17) 杉崎弘章, 太田圭洋, 山川智之, 他: 透析患者の高齢化・長期化による問題点と透析提供体制に関する将来予測. *日透医誌*, 28: 80-93, 2013.
- 18) 横山志郎: 高齢者対策: 透析施設と介護老人保健施設の併設の課題と今後の展望. *日透医誌*, 28: 43-51, 2013.
- 19) 太田圭洋, 杉崎弘章, 山川智之, 他: 特定除外制度の廃止方針に対するアンケート調査結果報告. *日透医誌*, 27: 468-477, 2012.
- 20) 大平整爾, 杉崎弘章: 全腎協 2011 年度血液透析患者・実態調査結果に対する医学的見地からの分析. *日透医誌*, 28: 67-79, 2013.
- 21) 日本医師会生命倫理委員会: 終末期に関するガイドライン, 2007.

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¹⁾。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²⁾。

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^{2,3)}。これは DOPPS 研究での結果と同じであり^{4,5)}、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^{4,5)}。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²⁾。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²⁾。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⁶⁾、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⁶⁾。

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⁶⁾。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⁷⁾。

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⁸⁾。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)⁹⁾。

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¹⁰⁾。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^{11,12)}。

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

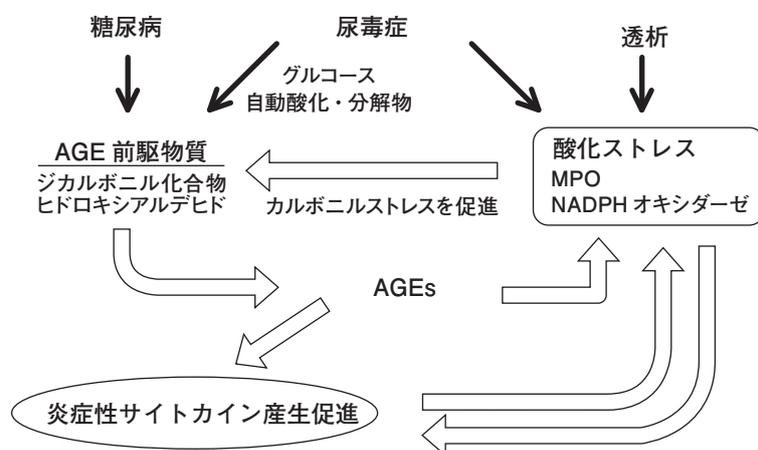


図 1 透析患者の AGE 産生と慢性炎症・酸化ストレスの悪循環

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¹³⁾。IGF-1 は筋肉増殖因子であるが、筋肉増殖抑制因子である myostatin¹⁴⁾ や myostatin の抑制因子 (follistatin)¹⁵⁾ 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)⁸⁾。

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¹⁶⁾。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、

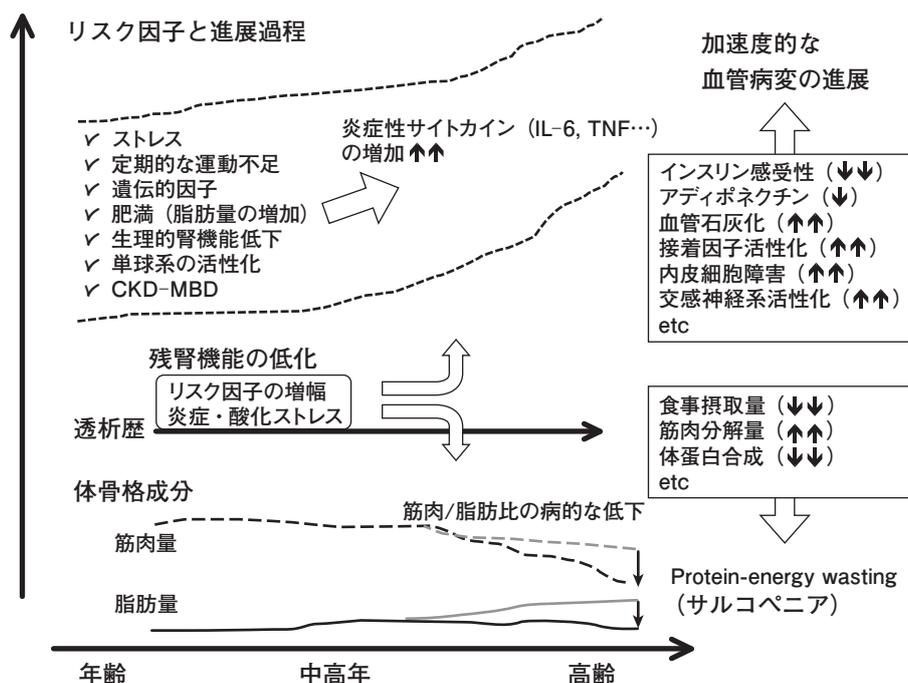


図2 透析患者の動脈硬化の進行と筋肉量の減少
透析患者では病的に加齢変化が加速する。

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)

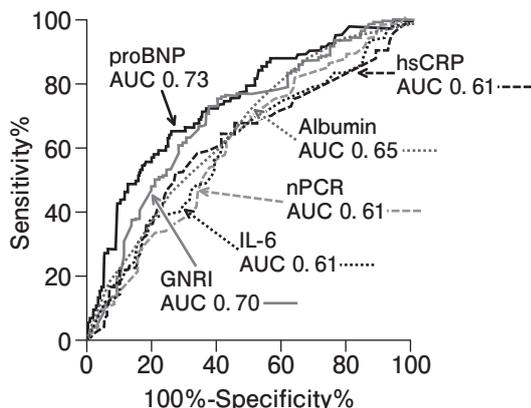


図3 NT-proBNPの栄養障害の予測性

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¹⁷⁾、数時間で元のレベルに戻るこ

など¹⁷⁾、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 β_2 マイクログロブリン (β_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⁶⁾。2013 年の「維持血液透析ガイドライン：血液透析処方」では、 β_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。 β_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⁶⁾、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¹⁸⁾。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、 α_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¹⁹⁾。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.

透析患者の食事療法の変遷と透析療法における今日の進歩からみた問題点

佐中 孜

江戸川病院生活習慣病 CKD センターメディカルプラザ市川駅

key words : 日本腎臓学会ガイドライン, エネルギー必要量, NPC/N 比, 蛋白摂取量, 蛋白異化率

要 旨

透析医学の進歩は透析療法そのものによる栄養素喪失, 蛋白異化という古くて新しい問題を生んでいる。なかでも透析効率の向上などの進歩は, 尿毒症毒素の除去率が増せば増すほど, 必要栄養素の喪失率も増すという矛盾を孕んでいる。特に, 蛋白摂取量については, ほぼ毎年のように改定される設定そのものが低栄養の原因となるとの批判に常にさらされている。

そもそも, わが国における慢性腎不全患者への食事療法は, 1969 (昭和 44) 年の人工透析研究会における蛋白摂取量の基準を 0.75 g/kg/day とした蛋白制限食が出発点になっている。その後, これを踏襲する者は例外的であって, 多くは protein catabolic rate (PCR) から求められる摂取蛋白質量, 例えば, 1.2 g/kg/day に準拠するようになってきている。しかし, エネルギー必要量については, 健常者において求められた数値が基準になっているため, 透析患者については必ずしも妥当性がないのが現状となっている。

そこで, 筆者は NPC/N 比 (非蛋白カロリー/窒素比) を 150~200 の範囲の中にコントロールすることでエネルギー・蛋白質の適正消費を図っており, その臨床経験に言及する。

はじめに

慢性腎不全, 尿毒症病態に加えて, 透析療法そのもの

による栄養素喪失, 蛋白異化という問題がある。なかでも透析効率の向上などの進歩は, 尿毒症毒素の除去率が増せば増すほど, 必要栄養素の喪失率も増すという矛盾を生んでいる。

特に, 蛋白摂取量については, 上記のような設定が低栄養の原因となるとの批判に常にさらされている。例えば, アミノ酸補充療法は, ガイドライン通りに蛋白質を摂取してきている患者においても有用であったとの皮肉めいた報告^{1,2)}は, ガイドラインの設定値が低すぎることを示唆していると思われる。しかも, 必要蛋白質量については蛋白異化率 (protein catabolic rate; PCR) が個々の患者で決定の根拠になるが, 必要エネルギーについては拠り所となるより直接的な指標があるとは言いがたい。

そこで, 慢性腎不全患者への食事療法ガイドの歴史について概説するとともに, 現行の食事療法の問題点と対策について述べたいと考えている。

1 慢性腎不全患者への食事療法ガイドの歴史

慢性腎不全患者への食事療法と言えば低蛋白食であるが, その有効性は 1918 年当時の内科学書に, Volhard が窒素 3~5 g (蛋白 20~30 g) 食について記述していることからほぼ 1 世紀にわたって語り継がれてきた。その基本的なメカニズムが尿素窒素産生の抑制にあるとすれば, Christison が腎不全患者の血中尿素が高濃度であることを報告したのが 1829 年とのこと

なので、尿素との付き合いはほぼ2世紀に及ぶことになりかねない。

筆者にとっての低蛋白食は、Giordano (1963年)、Giovannetti (1964年)によるcorn-starch製の低蛋白スパゲティを用いた0.2 g/kg/dayの蛋白制限食の報告に接した頃に遡る。EDTAにさいして、故太田和夫先生に引率されてGiordanoに面談するためにナポリに立ち寄った記憶もある。さらには、恩師杉野信博先生の著書『腎不全の臨床』にもGiordano・Giovannetti食として、その有用性が紹介されていたのを思い出す。これらはすべて、透析療法回避を目的とした低蛋白食であった。

さて、わが国では、1969(昭和44)年の人工透析研究会において、蛋白摂取量の基準を0.75 g/kg/dayとした蛋白制限食が推奨されていた。ここでは、透析療法回避というより、透析回数を減らすこと、血液生化学データを悪化させないことが優先課題だった。むしろ、栄養状態に対する配慮でもないように思われる。

ところが、昭和48年頃になると透析台数も次第に充足し、透析回数も週3回が一般化し始めると、蛋白摂取の考え方は一転して適正蛋白、さらには無制限蛋白食を唱える研究者も現れた。このため、翌年、日本腎臓学会が中心となり、食事調査が実施された。日本腎臓学会第一次栄養委員会は、昭和49年と50年の2回にわたり、全国7施設、透析患者105例について食事記録による1週間の食事調査をしている。その結果、蛋白摂取量 1.28 ± 0.46 g/kg/day、熱量 37.2 ± 7.1 kcal/kg/dayという実態が明らかになった。これを受けて、血液透析患者における適正蛋白量は1.1~1.2 g/kg/day、適正熱量は31~35 kcal/kg/dayと、現在のガイドで謳われている数値とほぼ同じ数値が示された。

日本腎臓学会の栄養委員会は、昭和51年にも6施設、52症例を対象に追加調査を実施しており、このときの平均蛋白摂取量は1.5 g/kg/day、熱量は43 kcal/kg/dayであり、自由摂取の傾向はさらに強まっていた。当時はリコンビナントのエリスロポエチンも存在しておらず、蛋白摂取量を増やすことが貧血や身体症状の改善につながるかの判断が、自由摂取あるいは過剰摂取推奨の一因でもあった。

いずれにしても、一定程度の基準は必要との考え方は皆の意識の中にあり、昭和61年の第31回透析療法学会のワークショップ「透析症例の食事療法の再評

表1 2007年(平成19年)の日本腎臓学会ガイドライン(血液透析患者)

エネルギー	30~35 kcal/kg ^{†1, †2}
蛋白質	1.0~1.2 g/kg ^{†1}
食塩	6 g未満 ^{†3}
水分	できるだけ少なく
カリウム	2,000 mg以下
リン	蛋白質(g)×15 mg以下

†1 厚生労働省策定の「日本人の食事摂取基準(2005年版)」と同一とし、標準体重(BMI=22の体重)当たり。

†2 性別、年齢、身体活動度により異なる。

†3 尿量、身体活動度、体格、栄養状態、透析間体重増加を考慮して適宜調整する。(文献3より)

表2 2007年(平成19年)の日本腎臓学会ガイドライン(腹膜透析患者)

エネルギー	30~35 kcal/kg ^{†1, †2, †4}
蛋白質	1.1~1.3 g/kg ^{†1}
食塩	PD除水量(L)×7.5+尿量(L)×5 g
水分	PD除水量+尿量
カリウム	制限なし ^{†5}
リン	蛋白質(g)×15 mg以下

†1 標準体重(BMI=22の体重)当たり。

†2 性別、年齢、身体活動度により異なる。

†3 尿量、身体活動度、体格、栄養状態、を考慮して適宜調整する。

†4 腹膜吸収ブドウ糖からのエネルギー分を差し引く。

†5 高K血症を認める場合には血液透析同様に制限する。(文献3より)

価」では、1.0~1.3 g/kg/dayを至適蛋白量とするという結論が出され、1997(平成9)年、2007(平成19)年のガイドラインへと引き継がれた。表1に血液透析患者の2007年日本腎臓学会のガイドラインを示す。

一方、腹膜透析患者については、CAPD患者の特異性、すなわち腹膜透析液からの大量の糖質吸収、腹腔への蛋白漏出なども明らかになっていた。そのため、蛋白摂取量は1997年の腎臓学会ガイドラインでは1.1~1.3 g/kg/dayとやや高め、逆にエネルギー量は透析液からの糖質吸収分を考慮して29~34 kcal/kg/dayとやや低めに、さらには、その後27~39 kcal/kg/dayと幅をもって設定された。表2に腹膜透析患者の2007年の日本腎臓学会ガイドラインを示す。なお、食事療法ガイドラインは、2009年、2012年、2013年に提案されているが、表1、表2についての変更の記載はないので、その点は言及しない。

2 慢性腎不全患者，特に透析患者への 食事療法における基本的な留意点

2-1 エネルギー

(1) エネルギー必要量の計算法

表3は厚生労働省「日本人の食事摂取基準 2005年版」¹⁾をもとにした年齢，性別，生活強度別にみた推定エネルギー必要量（標準体重当たり）について，18歳以上の健常者を基準としてまとめたものである。日本腎臓学会は，エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009年でも必要エネルギーを，厚生労働省「日本人の食事摂取基準 2010年版」が提唱している所要量に準拠した値を推奨している。

ここで注意すべきは，必要エネルギー量に男女差，身体活動レベル差があるのは当然として，これをそのままCKD患者，透析患者に当てはめることには大いに問題があるし，そのことを承知したうえで，運用する必要がある。

エネルギー必要量

= 標準体重 × 表中に示す体重当りのエネルギー量
標準体重 = 身長(m)² × 22

なお，基礎代謝基準値(kcal/kg 体重/日)は，表3を使用する限りは計算式に数値は入っていないが，50歳以上の男女それぞれ，21.5，20.7と算定されていることも記憶すべきことである。

エネルギー必要量を求めるために表3を用いる場合

表3 年齢，性別，生活強度別にみた推定エネルギー必要量（標準体重当たり）
(cal/kg/day)

	身体活動レベル (男性)			身体活動レベル (女性)		
	I	II	III	I	II	III
70 以上 (歳)	31.2 (28)	36.6 (32)	41.9	30.0 (27)	35.2 (31)	40.4
50~69 (歳)	32.3 (32)	37.6 (37)	43.0	31.0 (31)	36.2 (36)	41.4
30~49 (歳)	33.5 (33.0)	39.0 (39.0)	44.6	32.6 (32)	38.0 (38)	43.4
18~29 (歳)	36.0 (36.0)	42.0 (42.0)	48.0	33.2 (35)	38.7 (41)	44.2

() 内は厚生労働省 2005 年版を参考にした日本腎臓学会 2007 年版，
身体活動レベルの内容は表 4 を参照。

表4 身体活動レベル別にみた活動内容と活動時間の代表例 (15~69 歳)

身体活動レベル [†]	低い (I)	ふつう (II)	高い (III)
	1.50 (1.40~1.60)	1.75 (1.60~1.90)	2.00 (1.90~2.20)
日常生活の内容 [†] 個々の活動 (時間/日)	生活の大部分が座位で，静的な活動が中心の場合	座位中心の仕事だが，職場内での移動や立位での作業・接客等，あるいは通勤・買物・家事，軽いスポーツ等のいずれかを含む場合	移動や立位の多い仕事への従事者，あるいは，スポーツなど余暇における活発な運動習慣をもっている場合
睡眠 (0.9) (時間/日)	7~8	7~8	7
座位または立位の静的な活動 (1.5 : 1.0~1.9) (時間/日)	12~13	11~12	10
ゆっくりした歩行や家事など 低強度の活動 (2.5 : 2.0~2.9) (時間/日)	3~4	4	4~5
長時間持続可能な運動・労働など中強度 の活動 (普通歩行を含む) (4.5 : 3.0~ 5.9) (時間/日)	0~1	1	1~2
頻繁に休みが必要な運動・労働など高強度 の活動 (7.0 : 6.0 以上) (時間/日)	0	0	0~1

† () 内はメッツ値 (代表値 : 下限~上限)。

に、表4を参考にして身体活動レベルを選択する必要がある。

身体活動レベルの係数は、東京近郊在住の成人を対象とした3日間の活動記録の結果から得られた各活動時間と、二重標識水法および基礎代謝量の実測値から得られた値をもとにして得られた数値である。身体活動レベル低い (I) の係数は1.40~1.60の範囲 (中央値1.50) であり、身体活動レベルふつう (II)、身体活動レベル高い (III) はそれぞれ、1.60~1.90の範囲 (中央値1.75)、1.90~2.20の範囲 (中央値2.00) と算定、決定されている。そして、その具体例として日常生活内容が記されている。

(2) 表1, 表3を用いたエネルギー算定法に 内在する矛盾

例として、年齢70歳、身体活動レベルIの体重 (標準) 60kgの男性患者の場合を例としてみる。

必要エネルギー量は表1に基づく $60\text{ kg} \times 30 \sim 35\text{ kcal} = 1,800 \sim 2,100\text{ kcal}$ となる。表3では1,872 kcalとなり、糖尿病やメタボリック症候群、低栄養などの有無を勘案して増減が図られる。しかしながら、適切なエネルギー量とする根拠はどこにあるのかという疑問は常に残ってきたのではないだろうか？

(3) NPC/N比を用いた必要エネルギー算定法

PCRから求められる摂取蛋白質量をもとにエネルギー必要量を推定することができる。すなわち、筆者が利用しているのがNPC/N比 (非蛋白カロリー/窒素比) である。NPC/N比が150~180~200の範囲にあることが摂取蛋白質の生体での利用を十分に発揮させることができ、臨床状態を適切に維持できるとの実例観察から提唱されており⁴⁾、筆者は180を目指して、カロリー量を決定している。既述の例では必要エネルギー量は下記のように算定さる。

- ① 摂取蛋白質量： $1.2 \times 60 = 72\text{ g/day}$
- ② 蛋白質由来のエネルギー： $72 \times 4\text{ kcal} = 288\text{ kcal}$
- ③ NPC/N=180とすると、非蛋白エネルギー： $180 \times 72 \times 0.16$ (蛋白質中の窒素換算係数) = $2,073.6\text{ kcal}$
- ④ 必要エネルギー： $2,073.6 + 288 = 2,361.6\text{ kcal}$ と算定される。NPC/N=150としても必要エネルギー量は2,016 kcalとなる。

ここであらためて表3を参照すると、1,872 kcalとなるが、透析療法そのものがcatabolic stressとなつて蛋白分解を亢進させているとのIkizler TAらの成績⁵⁾を考慮するなら、表1のエネルギー下限値は適切ではないことになる。むしろ、糖尿病やメタボリック症候群を基礎疾患あるいは併存疾患として認めるか否か、低栄養が否かについて評価し、全体の病態を勘案して最終決定する必要がある。

2-2 蛋白質

厚生労働省「日本人の食事摂取基準2010年版」では、窒素出納法に基づき成人健常者の蛋白質摂取量は以下のように考えている。

$$\begin{aligned} & \text{一般的な健常での推定平均蛋白質必要量} \\ & = 0.65\text{ (g/kg/day)} \text{ (窒素平衡維持量)} \\ & \div 0.9 \text{ (消化率)} = 0.72\text{ (g/kg/day)} \end{aligned}$$

※0.65 (g/kg/day) は良質蛋白質の窒素平衡維持量である。

安全性を勘案しての健常での推定平均蛋白質推奨量は

$$\begin{aligned} & 0.72\text{ (g/kg/day)} \times 1.25 \text{ (個人差変動)} \\ & \text{推奨量算定係数} = 1.00\text{ (g/kg/day)} \end{aligned}$$

と算定される。

さらに70歳以上の高齢者では、蛋白の腸管吸収率が低下しているため、食事量としての推奨量は1.06 (g/kg/day) とやや多めにすべきと言われている。

筆者は透析患者に限らず、慢性腎臓病患者でも上記のことを勘案して必要量を推定すべきと考えており、そのことを踏まえたうえで、透析患者における蛋白摂取量決定のありかたについて論じたいと思う。

(1) 蛋白摂取量の適正化指標

① PCRと蛋白摂取量

PCR (g/kg/day) は、蛋白摂取量を表す指標でもあるが、日本透析医学会統計調査委員会の報告では、1.1~1.3g/kg/dayを対照としたとき、1.3以上でも死亡リスクが高くなる傾向にあるが、0.9未満では有意にリスクが高くなることが明らかになっている²⁾。アメリカの大規模調査では1.0~1.4g/kg/dayが最適であったと報告されている⁶⁾。

ここで、改めて筆者が最近経験した透析症例を紹介する。

[症例紹介]

80歳男性，身長151.5 cm，dry weight 42 kg，標準体重 (ideal body weight) 50.5 kg，透析歴3年，高血圧症，糖代謝異常を合併した腎硬化症によるCKD病期5dの患者である。

当初，患者は，日本腎臓学会ガイドラインにそってエネルギー量1,500~1,750 kcal (標準体重50.5 kg×30~35 kcal)，蛋白質量60.6 g (標準体重50.5 kg×1.2 g) を摂取するよう指導した。ほぼ順調に推移しているかのように見えた。しかしながら，栄養摂取が患者の自立性に依存していたことは事実であった以外には，明確な医学的な誘因は不明のまま，その後，膝関節痛，歩行困難を訴え，顔の表情に疲れが見られるようになった。血清アルブミン値は3.9 g/dl から3.4 g/dl に低下していた。

原因究明のための諸検査を実施するとともに，栄養指標チェック，栄養量を再検討し，NPC/N比150~180を目標として，エネルギー摂取量，蛋白摂取量を変更した。すなわち，必要蛋白質量は60.6 g (=50.5×1.2) そのままとすると，必要エネルギー量は2,020 kcal (=50.5 kg×40 kcal/kg) と推算した。NPC/N比は183.3となる。

積極的な摂食介入の結果，1カ月後には，食事摂取量も体調不良を訴える以前のレベルに戻り，血清アルブミン値は3.4 g/dl から4.0 g/dl へと改善した。

② アルブミン

血清アルブミン値が4.0 g/dL未満の透析患者では，血清アルブミン濃度が低いほど死亡のリスクが高い。我が国の透析患者の血清アルブミン濃度は 3.79 ± 0.55 g/dL (平均±SD, n=92,806) である⁷⁾。すなわち，透析患者の血清アルブミン値は腎機能が正常な者と比較して低い傾向にありながら，基準値としては容認せざるをえない状況にあると言える。

透析療法は，腎代替療法として末期慢性腎不全の患者の生命のみならず生活を維持し，急性腎不全患者の救命に寄与していることは紛れもない事実である。このような貢献の陰でとかく片隅に追いやられがちな事実の一つに，1回の血液透析により，5~10 gのアミノ酸を漏出させてしまっているという現実である。腹膜透析やハイパフォーマンス膜ダイアライザーの使用により，1日3~5 gのアルブミンまでも捨て去ることになる。捨て去ることが必要なこともある。それは

アルブミンと結合することによって解毒させられているインドキシル硫酸，ペントシジンなどの蛋白結合性尿毒症毒素や，アシルカルニチンのようなエネルギー代謝の妨げになる物質の体外排除に一役買っているからである。しかも，透析前後の血漿中アミノ酸濃度はほとんど変化しないことも報告されているため⁸⁾，無害と断定し，透析共通合併症 (common comorbidity) から外されていることが多い。

しかしながら，このことのメカニズムとして，一般論として様々なことが考えられるが⁹⁾，透析患者では，本質的に必須アミノ酸の多量の喪失，さらには透析療法そのものがcatabolic stress となって蛋白分解を亢進させた結果，血漿中必須アミノ酸濃度が一定に保持されたにすぎない^{5,10)}という事実が内在していることに思い当たるべきである。それ故，感染症への罹患リスク，大手術の術後などの生体への新たな侵襲が加わった時は，それまでの無症候性低アルブミン血症は生命予後への危険因子として主役を演じることさえ希でない。腎不全用アミノ酸輸液による補充療法が不可欠²⁾になっても，すでに事態は不可逆的となるのも事実である。

(2) 蛋白質摂取量をどこに定めるのが妥当か

上述してきたように，アミノ酸補充療法はガイド通りに蛋白質を摂取してきている患者においても有用であった。それでは，このようなガイドラインとの矛盾がどこからくるのか。それは，血液透析患者では1.0~1.2 (g/kg/day)，CAPD患者では1.1~1.3 (g/kg/day) と，許容範囲という形で下限を設けているところに問題があるように思われる。このような許容範囲にあれば下限に位置していても，蛋白摂取は適正と判断され，その結果，無症候性低アルブミン血症を放置することになりかねない。これを回避するには，蛋白摂取の目標量を許容範囲に置くのではなく，PCRの改善を目指して，血液透析患者では1.2 (g/kg/day)，CAPD患者では1.3 (g/kg/day) を努力目標に定め，この数値を充足させることを求めることのほうが患者の生命予後の改善に繋がると考えている。

PCRが算定され，蛋白摂取量が決定されたなら，既述のNPC/N比を用いた必要エネルギーの算定を行い，摂取された蛋白質の最大限利用を図ることが重要と考えている。臨床における実例報告は福島¹¹⁾が行っ

ているので参照されたい。

おわりに

そもそも、透析患者においては、尿毒症、運動不足、精神的要因（うつ状態）等、様々な原因で全身倦怠感、易疲労感や食欲の低下をきたすことが多い。高齢患者や糖尿病性腎症患者ではこのことは特に顕著であり、患者の栄養管理上いっそうの注意を払う必要性を示すものといえよう。

このような自覚症状は、先にも述べた血液透析療法施行によるアミノ酸をはじめとするカルニチン、水溶性ビタミンの漏出、さらには想像以上の蛋白異化亢進に引き続いて起きる体蛋白の崩壊による筋肉量の減少や低栄養が原因であり、易疲労感、食欲不振、全身倦怠感、QOLの低下、予後の悪化へもつながると想像される。言い古されたフレーズであるが一言で結論づけるなら、「しっかり透析、しっかり運動、しっかり食事」は今も変わらないということになる。その内容はいよいよ実証学的な根拠に裏打ちされてきたと言えそうである。

その他、リンの問題もある。リン吸着薬は、従来製剤にはない機能が付加されただけでなく、効率的にも優れた製剤も開発されてきた。さらには栄養サプリメントも薬品に劣らないレベルの基礎的、臨床的な研究が実施され、文字通り食事療法の大略的な側面を補う機能を発揮している。今や、これらの新たな治療手段を取り込むことによって、透析患者個々の病態に配慮したよりきめの細かい対応が提供できる時代になったといっても過言でないと考える。

文 献

- 1) 佐中 孜, 佐藤まどか, 羽田茲子: 透析 4 時間週 3 回下での蛋白摂取 1.2 g/kg 日の食事療法の妥当性. 透析会誌, 43 (Suppl 1): 305, 2010.
- 2) 佐中 孜, 岩山 聡, 西川正彦, 他: 低蛋白血症を呈する長期透析患者へのネオアミュー R 輸液の臨床効果. 腎と透析, 70: 423-433, 2011.
- 3) 中尾俊之, 佐中 孜, 椿原美治, 他: 腎疾患の食事療法ガイドライン改訂委員会報告. 日腎誌, 49(8): 871-878, 2007.
- 4) 雨海照祥, 鞍田三貴: NPC/N 比の臨床的意義. 臨床栄養, 111: 762-767, 2007.
- 5) Ikizler TA: Increase energy expenditure in hemodialysis patients. JASN, 7: 2646-2653, 1996.
- 6) Shilnaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL: Longitudinal Associations Between Dietary Protein Intake and Survival in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Diseases, 48: 37-49, 2009.
- 7) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況 (2001 年 12 月 31 日現在): 日本透析医学会, 東京, 2002.
- 8) 椿原美治, 飯田喜俊, 湯浅繁一: 慢性血液透析患者における蛋白・アミノ酸代謝異常と必須アミノ酸療法の検討. 日腎誌, 24: 1127-1136, 1982.
- 9) 松永智仁: 維持透析患者における血清アルブミン測定の意義. 透析会誌, 46(1): 96-98, 2013.
- 10) Borah MF, Schoenfeld PY, Gotch FA, et al.: Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. Kidney Int, 14(5): 491-500, 1978.
- 11) 福島芳子, 佐中 孜: 透析療法下での食事療法～血液透析, 腹膜透析, 合併症対策も含めて～. 臨床透析, 30(1): 53-60, 2014.

参考 URL

- ‡1) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>
- ‡2) http://www.jsdt.or.jp/overview_confirm.html

透析患者の消化管合併症に対する外科手術

中島一郎

東京女子医科大学腎臓外科

key words : 透析患者, 消化管手術, 悪性腫瘍, 緊急手術, 在院死

要 旨

透析患者に対する胃癌, 大腸癌の手術成績を検討したところ, それぞれの5年生存率は, 一般人口を対象とした統計と比較しても遜色のない成績であることが示唆された。また術後の生命予後に及ぼす危険因子は, 癌 Stage や癌根治度などであり, 透析期間などは関与していないことも明らかとなった。一方, 透析患者に対する消化管緊急手術においては, 術後在院死の頻度が高いことが明らかとなり, その多くに重症感染症を契機とした敗血症, DIC, MOF の関与が示唆された。

はじめに

透析患者に特徴的な出血傾向や創傷治癒の遅延, 免疫能の低下や易感染性などは, 外科手術を行ううえで厄介な病態である。しかし近年では, 手術における注意点の周知に加えて, 透析の質の向上や適切な周術期管理が普及することで, 専門性の高い施設以外においても実施可能となりつつある。われわれの施設では, 1980年代より積極的に透析患者に対する外科手術に取り組んでおり, なかでも消化管手術症例においては, 長期成績や年代間の成績比較などが解析可能である。今回の研修セミナーにおいては, これらの成績をもとに透析患者に対する消化管合併症に対する外科手術について概説する。

透析患者に対する消化管手術症例に対して, 悪性疾患を中心とした疾患別検討と緊急手術を中心とした緊

急度別成績の検討を行った。対象とした期間は, 2001年1月から2012年12月までを中心として, 悪性疾患については1984年1月からの症例にまでさかのぼって長期成績を検討した。さらに1984年から2000年までの期間と2001年から2012年までの期間における成績を比較することで年代間の相違も検討した。また緊急手術を中心とした術前の緊急度別検討においては, 消化管手術後の在院死症例を待機手術・緊急手術別に比較することで透析患者に対する消化管手術の特異性を探った。

1 2001年以降の消化管手術の傾向

2001年1月から2012年12月までの期間における透析患者に対する外科手術症例は, 肝臓移植, 脾臓単独移植, バスキュラーアクセス関連手術を除いて1,615件であり, このうち消化器手術は190例に対して実施されている。

患者内訳は, 男性114例, 女性76例で, 平均年齢は 60.7 ± 12.9 歳, 平均透析期間は 11.0 ± 9.0 年であり

表1 患者背景

	平均	範囲
年齢	60.7 ± 12.9	5~87
性別 M/F	114/76	
透析期間 (年)	11.0 ± 9.0	0~39.1
入院期間 (日)	46.7 ± 52.4	3~383
入院から手術 (日)	13.8 ± 26.1	0~172
手術から退院 (日)	32.7 ± 39.1	0 [†] ~265

† 死亡退院を含む。

表2 臓器別：良性・悪性別の手術件数

	良 性	悪 性	計
胃	4	14	18 (9.5%)
腸	114	21	135 (71.1%)
肝	3	2	5 (2.6%)
胆	17	2	19 (10.0%)
膵	0	1	1 (0.5%)
その他 [†]	12	0	12 (6.3%)
計	150 (78.9%)	40 (21.1%)	190

† その他：腹壁，腹膜，大網，試験開腹など。

表3 臓器別：緊急・待機別の手術件数

	待 機	緊 急	計
胃・悪性	13	1	14
胃・良性	1	3	4
腸・悪性	17	4	21
腸・良性	47	67	114
肝	3	2	5
胆	18	1	19
膵	1	0	1
その他	5	7	12
計	105 (55.3%)	85 (44.7%)	190

(表1)，胃18件，腸135件，計153件が消化管手術に該当する。胃悪性腫瘍手術症例は14件，腸悪性腫瘍手術症例は21件であり，胃疾患においては悪性疾患が，腸疾患においては良性疾患が多くを占めている(表2)。一方，胃待機手術は悪性疾患を中心に14件で，胃緊急手術は4件であるのに対し，腸待機手術は64件で，腸緊急手術は良性疾患を中心に71件と消化管緊急手術の大半を腸良性疾患が占めている(表3)。

2 消化管悪性腫瘍手術症例の検討

2-1 胃癌手術症例の検討

2001年1月から2012年12月までの期間における胃癌手術症例は，14件(Stage1：9件，Stage2以上：5件)が該当し，Stage1の5年生存率は100%，Stage2以上の2年生存率は75.0%で，全体としての5年生存率は91.7%であり(図1)，さらに1984年1月までの症例にさかのぼると95件(Stage1：51件，Stage2以上：44件)が該当し，Stage1の5年生存率は82.7%，Stage2以上の5年生存率は49.6%であった(図2)。国立がん研究センターがん対策情報センターからの報告によると，2003年から2005年にかけて診断された胃癌患者の5年生存率は，原発臓器限局群(n

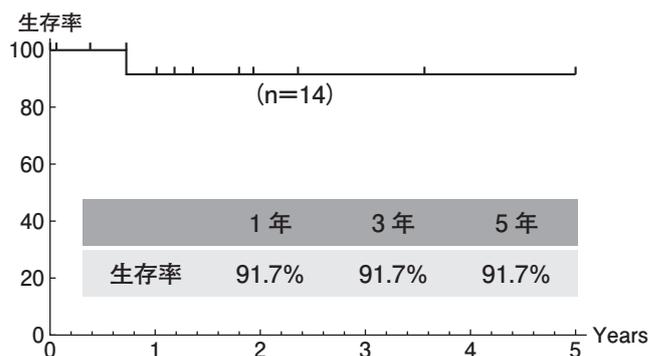


図1 胃癌患者生存率(2001~2012年)
進行癌も含む(他病死なし)。

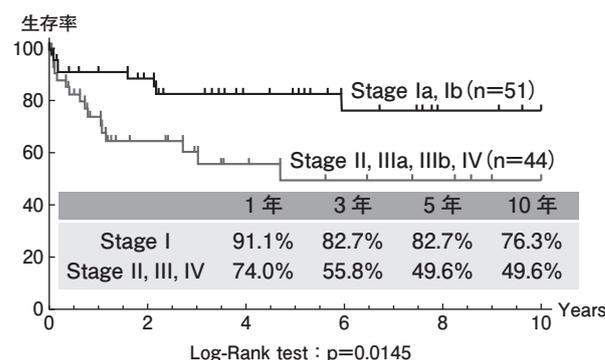


図2 胃癌 Stage 分類別生存率(1984~2012年)
対象：胃癌96例/Stage不明1例(他病死9例打ち切り)。

=18,418)で96.0%，所属領域限局群(n=9,054)で44.8%，遠隔転移群(n=5,905)で5.1%となっており^{1,2)}，一般人口を対象とした統計と比較しても遜色のない成績が得られている。

2000年を境とした前期(1984~2000年)81例と後期(2001~2012年)14例に分けて年代間比較を行うと，両期間とも癌ステージはStage1が多くを占め，好発年齢は50歳代後半から70歳代と加齢とともに増加し，透析導入後5年以内に最も発症例が多い点においても年代間の違いは認めなかった(図3,4)。透析患者に対する胃癌手術が生命予後に及ぼす危険因子を検定すると(Cox Proportional Hazard Regression法)，男性，癌Stage，癌根治度(Curability)に有意差を認めたが，透析期間が及ぼす影響においては有意差を認めなかった(表4)。

2-2 大腸癌手術症例の検討

2001年1月から2012年12月までの期間における大腸癌手術症例は，21件(Stage1：12件，Stage2以上：9件)が該当し，Stage1の5年生存率は100%，Stage2以上の5年生存率は30.0%で，全体としての

	1984~2000年の症例	2001~2012年の症例	p-value
年齢	60.8±12.0	65.0±9.1	0.280
男性/女性	60/22	9/5	0.494
透析期間(年)	4.8±4.4	8.3±9.3	0.724
Stage	1.83±1.03	1.64±0.93	0.543
N	81	14	

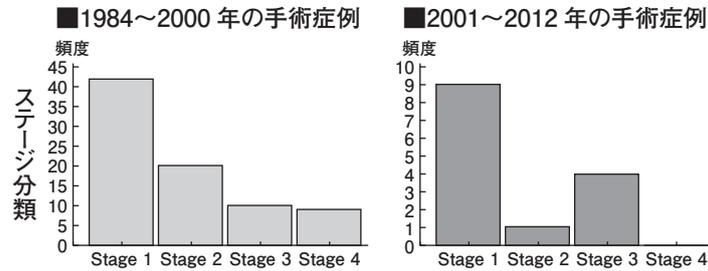


図3 胃癌手術症例の年代別比較

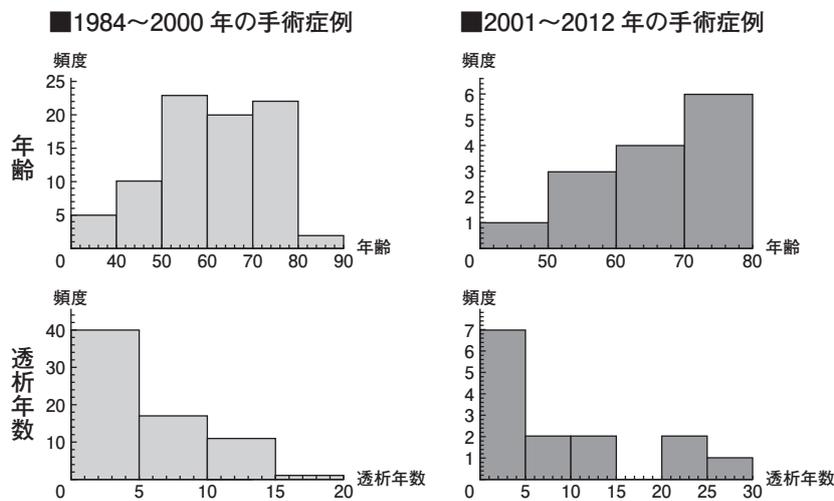


図4 胃癌手術時の年齢と透析期間

表4 胃癌手術が生命予後に及ぼす危険因子 (Cox Proportional Hazard Regression)

因子	Univariate		Multivariate		Stepwise	
	HR	p	HR	p	HR	p
年齢	1.022	0.214	1.015	0.435		
男性	3.297	0.0284	2.220	0.167		
透析期間	0.995	0.138	0.997	0.407		
Stage	1.585	0.00870	1.078	0.811		
部分的切除 [†]	0.727	0.437	1.074	0.874		
Curability	2.163	0.00131	1.818	0.181	2.163	0.00131

[†] 部分的切除 = 亜全摘 + 部分切除

5年生存率は71.9%であり(図5), さらに1984年1月までの症例にさかのぼると69件(Stage 1: 33件, Stage 2以上: 36件)が該当し, Stage 1の5年生存率は100%, Stage 2以上の5年生存率は58.7%であった(図6). 国立がん研究センターがん対策情報センターからの報告によると, 2003年から2005年にかけて

て診断された大腸癌患者の5年生存率は, 原発臓器限局群(n=14,522)で96.5%, 所属領域限局群(n=9,274)で65.7%, 遠隔転移群(n=5,291)で11.9%となっており^{1,2)}, 胃癌手術症例と同様に, 一般人口を対象とした統計と比較しても遜色のない成績が得られている.

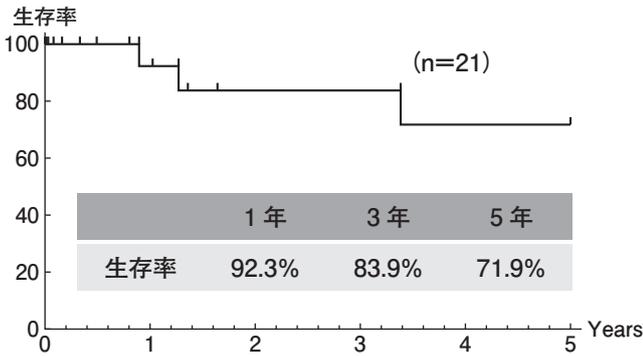


図5 大腸癌患者生存率 (2001~2012年)
進行癌も含む (他病死打ち切り)。

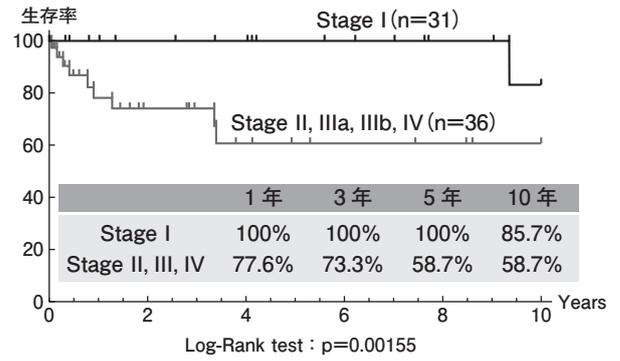


図6 大腸癌 Stage 分類別生存率 (1984~2012年)
対象: 大腸癌 70例/Stage不明 7例 (他病死 9例打ち切り)

	1984~2000年の症例	2001~2012年の症例	p-value
年齢	61.57±10.11	69.38±7.67	0.00307
男性/女性	31/18	15/6	0.490
透析期間 (年)	5.71±4.97	8.45±10.5	0.957
Stage	2.10±1.15	1.81±1.21	0.328
N	48	21	

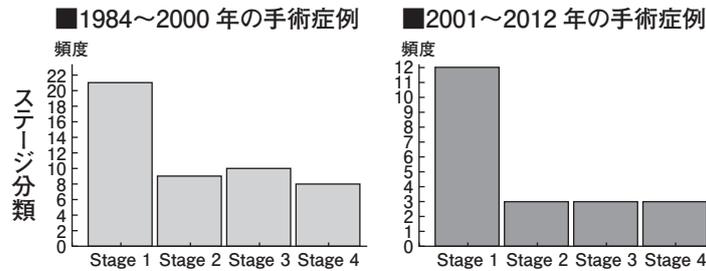


図7 大腸癌手術症例の年代別比較

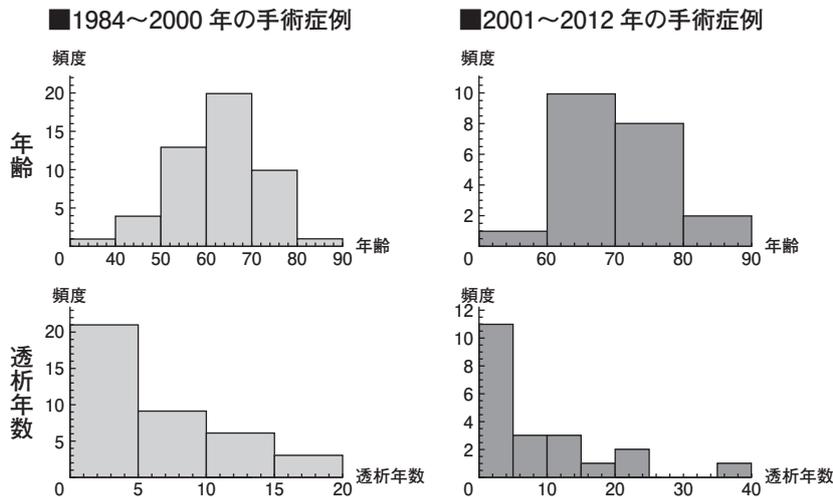


図8 大腸癌手術時の年齢と透析期間

2000年を境とした前期 (1984~2000年) 48例と後期 (2001~2012年) 21例に分けて年代間比較を行うと、両期間とも癌ステージは Stage 1 が多くを占め、好発年齢は 60 歳代から 70 歳代と高齢者に多く、透析導入後 5 年以内に最も発症例が多い点においても年代

間の違いは認めなかった (図 7, 8)。透析患者に対する大腸癌手術が生命予後に及ぼす危険因子を検定すると (Cox Proportional Hazard Regression 法)、癌 Stage, 直腸癌, 癌根治度 (Curability) に有意差を認めたが、胃癌同様、大腸癌においても透析期間が及ぼ

表5 大腸癌手術が生命予後に及ぼす危険因子
(Cox Proportional Hazard Regression)

因子	Univariate		Multivariate		Stepwise	
	HR	p	HR	p	HR	p
年齢	1.049	0.165	1.099	0.0562	1.093	0.0464
男性	1.601	0.420	2.869	0.169		
透析期間	0.998	0.628	1.001	0.793		
Stage	2.347	0.000698	1.632	0.201		
直腸癌 [†]	3.283	0.0247	3.491	0.0397		
Curability	3.543	0.000107	2.461	0.0945	4.354	0.000306

[†] 癌の発生部位が、直腸であるかないかで分けた因子。

す影響に有意差を認めなかった (表5)。

また2001年1月から2012年12月までの21件の大腸癌症例を、診断の契機となった所見で分類し癌進行度と照らし合わせると、便鮮血・貧血で発見された9例ではStage 1が7例(77.8%)を占め、下血・黒色便では6例中3例がStage 1、腹痛・穿孔で発見された3例では2例がStage 4であった。透析施設における血算や便鮮血反応などの検査が定期的実施されることで、透析患者においてはむしろ早期の段階で大腸癌が発見されやすいことが示唆される。

3 消化管緊急手術症例の検討

3-1 在院死症例の頻度

2001年1月から2012年12月までの消化器手術症例190例のうち、術後退院することなく在院死を余儀なくされた症例は15例(7.9%)であり、消化管手術症例153例では11例(7.2%)が在院死症例である。消化管悪性腫瘍症例35例に在院死例はなく、その全例が良性疾患患者である(表6)。

消化器手術症例190例を待機手術・緊急手術別に分類すると、待機手術は105例(55.3%)、緊急手術は

表7 臓器別：待機/緊急別在院死症例数

	待機手術後		緊急手術後	
	N	在院死	N	在院死
胃・悪性	13	0	1	0
胃・良性	1	0	3	1
腸・悪性	17	0	4	0
腸・良性	47	2	67	8
肝	3	1	2	1
胆	18	0	1	0
脾	1	0	0	—
その他	5	1	7	1
小計	4/105 (3.8%)		11/85 (12.9%) : 胃腸 9/75 (12.0%)	
合計	15/190 (7.9%)			

85例(44.7%)である。緊急手術の占める割合が通常より多く、そのうち消化管待機手術症例は78例で、在院死例が2例(2.6%)であるのに対し、消化管緊急手術症例は75例で在院死例が9例(12.0%)と在院死率が明らかに高くなる(表7)。透析患者に対する消化器手術が在院死に及ぼす危険因子を検定すると(Logistic回帰分析)、緊急手術と穿孔において単変量解析で有意差を認めた(表8)。

3-2 在院死症例の原因

2001年1月から2012年12月までの消化器手術症例190例のうち、在院死を余儀なくされた15例の死亡原因は、病初期の対応が不適切ないしは不十分と思われる6例、重篤な基礎疾患を合併していた4例、出血や肺炎などの術後合併症例が4例、手術が原因と思われる1例に大別される。それらを直接死因別に分類すると、敗血症・DIC・多臓器不全(MOF)などの重症感染症が契機となった症例が12例(80%)を占め、他3例は突然死であった。

表6 臓器別：良性/悪性別在院死亡症例数

	良 性		悪 性	
	N	在院死	N	在院死
胃	4	1	14	0
腸	114	10	21	0
肝	3	1	2	1
胆	17	0	2	0
脾	0	—	1	0
その他	12	2	0	—
小計	152	14 (9.2%)	38	1 (2.6%)
合計	15/190 (7.9%) : 胃腸 11/153 (7.2%)			

表 8 在院死の危険因子
(Logistic 回帰分析)

変 量	単変量分析		多変量分析	
	Odds ratio	p-value	Odds ratio	p-value
年 齢	1.015	0.497	1.034	0.201
男 性	1.857	0.311	1.461	0.177
透析期間	0.999	0.807	0.357	0.650
悪性疾患	0.171	0.094	0.999	0.470
緊急手術	4.072	0.022	1.173	0.861
胃	0.440	0.442	0.044	0.085
腸	1.000	1.000	0.015	0.011
虫 垂	1.831	0.465	2.161	0.038
肝	6.462	0.052	0.949	0.973
胆	<0.001	0.991	<0.001	0.999
膵	<0.001	0.992	<0.001	0.478
穿 孔	5.267	0.0034	19.21	0.038
閉 塞	0.673	0.617	2.539	0.532
出 血	1.771	0.613	12.74	0.157
EPS	1.169	0.847	4.054	0.255

4 透析患者に対する消化管手術の対応

透析患者の消化管悪性腫瘍，なかでも胃癌，大腸癌に対する手術成績を検討したところ，それぞれの5年生存率において，2013年に報告された最新の国立がん研究センターがん対策情報センターからの一般人口を対象とした統計と比較しても遜色のない成績であることが示唆された。また2000年を境とした年代間の比較においては，癌 Stage，好発年齢，発症時期に年代間の差がないことが判明し，また術後の生命予後に及ぼす危険因子は，癌 Stage や癌根治度などであり，透析期間などは関与していないことも明らかとなった。さらに2001年から2012年までの消化管悪性腫瘍症例35例において，在院死を余儀なくされた例に遭遇することはなかった。これらの点を踏まえて，透析患者に対する消化管悪性腫瘍の対応策を考察すると，術中操作や周術期管理において細やかな配慮が必要であるものの，その適応を十分に評価したのちは，縮小手術に偏ることなく癌根治度を念頭に置いて手術を遂行すべきと考えられる。

一方，透析患者に対する消化管緊急手術においては，術後在院死の頻度が高いことが明らかとなり，その多くに重症感染症を契機とした敗血症，DIC，MOFの関与が示唆された。この点については，すでに多くの報告があり，透析患者に対する腹部緊急手術では，その死亡率は47%に達するとか³⁾，慢性腎不全患者に対

する腹部緊急手術の死亡率は，血液透析を受けている50歳以上の患者においてきわめて高率であるなどと報告されている^{4,5)}。また，透析患者が敗血症を合併すると，その死亡率は一般人口に比較して100倍から300倍に高率となるとの報告もある⁶⁾。透析患者に対する消化管緊急手術においては，時期を失することのない迅速な外科的対応に加えて，血液浄化法によるエンドトキシン吸着などを併用したきめ細やかな周術期管理が必要と思われる。

文 献

- 1) Monitoring of cancer incidence in Japan-survival 2003-2005 report (Center for cancer control and information services, National cancer center, 2013).
- 2) Matsuda T, Ajiki W, Marugame T, et al. : Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan : a chronological and international comparative study. Japanese Journal of Clinical Oncology, 41; 40-50, 2011.
- 3) Borlase B, Simon JS, Hermann G : Abdominal surgery in patients undergoing chronic hemodialysis. Surgery, 102; 15-18, 1987.
- 4) Starnes HF Jr, Lazarus JM, Vineyard G : Surgery for diverticulitis in renal failure. Dis Col Rect, 28; 827-831, 1985.
- 5) Kellerman PS : Perioperative care of the renal patient. Arch Intern Med, 154; 1674-1688, 1994.
- 6) Sarnak MJ, Jaber BL : Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney Int, 58; 1758-1764, 2000.