

原 著

血液透析療法での栄養改善への取り組みが腎性貧血に及ぼす影響

刈羽郡総合病院 内科¹⁾

倉持 元¹⁾、長谷川 伸¹⁾

目的：一般に血液透析患者には栄養障害が認められる。最近の我々の研究では栄養障害は腎性貧血との関連が認められ、今回透析療法による栄養改善が腎性貧血の改善に及ぼす影響を検討した。

方法：血液透析患者9人（平均血清アルブミン値3.3g/dl）においてアルブミン漏出のないダイアライザー膜への変更と透析時にアミノ酸製剤の経静脈的補給を6ヶ月間行い、腎性貧血に対する効果について検討した。

成績：33.3%の患者で血清アルブミン値の増加を認めかつ貧血の改善も認めた。22.2%の患者は血清アルブミン値は不変であったが貧血の改善を認めた。残りの患者は血清アルブミン値は低下したが、その半数において貧血の改善を認めた。全体として腎性貧血の改善は77.8%の患者に認められた。

結論：この結果から血液透析患者、特に低アルブミン血症患者には、アルブミン漏出のないダイアライザー膜への変更と透析時のアミノ酸製剤の補給は、腎性貧血の改善をはかる透析方法として試みてもよい方法であると考えられた。

キーワード：栄養障害、腎性貧血、intradialytic par-enteral nutrition、ダイアライザー膜、血液透析

緒 言

慢性腎不全患者では体重減少、エネルギー貯蓄量の減少、筋肉量の低下など体蛋白質の不足および血液生化学的に血清アルブミン、トランスフェリン、プレアレブミンやその他の蛋白質の低下が認められ、血液透析患者では23-76%に腹膜透析患者では18-50%に栄養障害が認められたと報告されている [1-4]。また血液透析患者には、透析合併症の予防の観点から低分子量蛋白領域の除去特性の向上を目的として高性能ダイアライザー膜が積極的に使用されていることが多く、このことは特に経口摂取量が減少している高齢患者では、透析時ごとに透析液（廃液）へのアルブミンの漏出によりさらに低栄養状態の傾向を助長させてしまうことが懸念されている。さらに近年の透析導入患者の高齢化および透析前血清アルブミン値が3.5g/dl以下の患者は死亡率が高いことも報告 [5] されており、透析患者の早急な栄養状態の改善が望まれている。

腎性貧血は慢性腎不全患者に最もよく認められる合

併症の一つであり、現在腎性貧血に対してはエリスロポイエチン（EPO）製剤の投与が広く行なわれているが、EPO製剤に対して反応の悪い症例も認められる。以前我々は、血液透析患者における腎性貧血において、EPO製剤に反応が悪い症例について検討したところ、これらの患者では血清アルブミン値が有意に低値を示していた [6]。そこで次に血清アルブミン値で正常群（3.8g/dl以上）と低値群（3.7g/dl以下）に分けて腎性貧血の程度およびEPO製剤投与量を調査した結果、低値群では貧血の程度も強くかつEPO製剤投与量も有意に多かったことから、患者の栄養状態と腎性貧血の程度には関連があり、栄養状態の改善は腎性貧血の改善およびEPO製剤投与量の減量につながる可能性を報告した [7]。

そこで今回、血液透析患者（血清アルブミン値2.4-4.1g/dl：平均3.3g/dl）においてEPO製剤の投与量は変えずにアルブミンの漏出のないダイアライザー膜への変更と透析時に腎不全用アミノ酸製剤の経静脈的補給を6ヶ月間行い、この栄養改善のための透析方法が腎性貧血に与える影響を検討した。

対象および方法

対象は、当院で週3回、1回4時間の血液透析療法をうけている外来通院透析患者の中で、本研究の趣旨を説明し同意が得られた9人（男6人、女3人、55-90歳：平均75歳、透析期間23-165ヶ月：平均70ヶ月）の患者を対象とした。9人のうち8人に低アルブミン血症を認めた（血清アルブミン値2.4-4.1g/dl：平均3.3g/dl、表1）。ただし、出血性病変を有する患者、高度の肝機能疾患、心疾患、呼吸器疾患を有する患者、その他、重症感染症等の腎不全以外の重篤な合併症を有する患者は除外した。ダイアライザーは、それまで使用していたポリスルホン膜、ポリエーテルスルホン膜（1.1-1.5m²）からエパール膜（1.2m²）へ変更し、毎回の透析療法ごとに腎不全用アミノ酸製剤（ネオアミュー^R、味の素ファルマ）200mlを透析後半の2時間で体外循環路の静脈側から注入ポンプを用いて持続注入した。透析液はハイソルブーD^R（味の素ファルマ）を使用した。これを6ヶ月間継続させ各種栄養学および血液学的マーカー値を変更前および変更6ヶ月後で比較検討した。栄養障害の程度を評価する方法としては、栄養状態の血液生化学的マーカーで最もよく用いられる血清アルブミン値を指標とした。またこの期間中は各自のEPO投与量は変えずかつ鉄剤の投与も行なわなかった。各種マーカーは、週

の第1透析日の透析前に採血し測定した。統計処理は paired t test にて行ない $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

各患者における透析方法の変更前後での各種マーカー値の推移を表1-3に示した。全体としての平均値と比較すると、6ヶ月後で有意にBUN、PCR値は増加し、KT/V、Fe、TSAT値は低下した。総タンパク(TP)、血清アルブミン(Alb)、総コレステロール(TC)、トランスフェリン(Tf)、RBC、Hb、Ht、フェリチン、血清クレアチニン(Cre)、CRP値には有意な変化は認められなかった。

また症例ごとに検討すると3人[case NO.3、4、8；(33.3%)]で血清アルブミン値が増加し、しかもいずれの患者でHb、Ht値が増加し、2人[case NO.5、7；(22.2%)]で血清アルブミン値が不変であったもののHb、Ht値は増加した。4人[case NO.1、2、6、9]で血清アルブミン値は低下したがHb、Ht値は2人[case NO.6、9]で増加、2人[case NO.1、2]で低下した。腎性貧血に対しては、この透析方法で患者の77.8% [case NO.3、4、5、6、7、8、9]で改善傾向が見られた。またエパール膜ダイアライザーでの透析液(廃液)中のアルブミン量は0.0mg/dlでアルブミンの漏出は認められなかった。

考 察

透析患者において、Lowrieら[8]、Avramら[9、10]、Piferら[11]は低アルブミン血症は全死亡および心血管系死亡の強力な独立した予測因子であると報告し、Bradburyら[12]もDOPPS studyから透析患者の早期死亡を増加させる因子として低アルブミン血症($< 3.5\text{g/dl}$)を指摘している。一般に慢性腎不全患者は、健康人よりも蛋白必要量が多く、それは腎不全患者特有の環境、すなわち内分泌、血液生化学的異常、貧血、薬剤、体力的不活発さや心血管性疾患、糖尿病および感染症などの存在によるものと考えられている[13]。特に血液透析患者では、必要蛋白が増加しており、1日蛋白摂取量は少なくとも $1.2\text{g/kg body weight/day}$ が推奨されている[2、14]。また慢性腎不全患者は保存期からの食事面での蛋白質摂取制限が継続されている状態が、透析療法が開始されることにより蛋白質の摂取制限は緩和されるが、今度は透析療法自体による影響(透析液エンドトキシン、生体非適合性透析膜、透析膜からのアルブミン漏出、異化亢進など)により栄養障害は依然として継続している状態におかれている。特に高齢患者には低アルブミン血症が多く、経口摂取量の低下がかなり影響しているところに、高性能ダイアライザー膜を使用した血液透析療法を受けていると透析時ごとにアルブミンの漏出が起り、次第に医原性の低栄養状態が引き起こされることが予想される。

近年、この栄養障害に対して腎不全用アミノ酸製剤を透析開始時から持続注入することによって尿素窒素生成率が減少し、catabolic stressを軽減できたとの報告[15]および透析患者に腎不全用アミノ酸製剤の経口投与にて血清アルブミン値が増加したとの報告

[16]があり、透析中でのアミノ酸製剤の静注や経口的アミノ酸製剤の補給の有効性が論じられている。以前我々は、腎性貧血の改善について各因子の影響を検討したところ、EPO製剤に対する反応の悪さは低アルブミン血症の患者において多く認められ[6、7]、Gunnellらもアルブミンが最もEPO反応性に強く影響する独立因子であることを報告している[17]。そこで今回、栄養改善を目指した透析方法が腎性貧血の改善に影響するかを調査するために、血液透析患者にアルブミン漏出のないダイアライザー膜への変更と、透析療法時ごとに腎不全用アミノ酸製剤の経静脈的補給を6ヶ月間行ない、血清アルブミンをはじめとする栄養学的マーカーおよび貧血の程度の変化を検討した。今回の調査結果から、55.6%の患者では血清アルブミン値が増加ないし不変でかつ全員に貧血改善効果が認められ、残りの血清アルブミン値が低下した患者でもその50%に貧血改善効果が認められ、計77.8%の患者に腎性貧血の改善を認めた。さらに今回の検討では、全体として血清鉄およびTSAT値の減少が認められ、これは鉄の有効利用の現われではないかと思われた。江川らも血液透析患者において、腎不全用アミノ酸製剤を3ヶ月間経静脈的に投与し栄養改善は認められなかったが、EPO製剤投与量の有意な減少は認められたと報告[18]し、透析中でのアミノ酸製剤の投与により筋タンパクの崩壊が抑えられたことが、腎性貧血の改善あるいはEPO反応性の向上をもたらした可能性を示唆した。

Foulksはこれまでに報告されたintradialytic parenteral nutritionの論文について検討した結果、この方法は特に低アルブミン血症の患者には有用であろうと結論している[19]。またBergstromは、intradialytic parenteral nutritionは生存率、死亡率およびQOLに対しての効果はまだ確認されていないが、栄養状態の改善には有用であると報告している[13]。Stenvinkelらは慢性腎臓病は栄養障害、炎症、動脈硬化性心血管疾患が相互に悪循環を呈して次第に悪化していくとしてMIA症候群を提唱し[20]、栄養障害に関しては炎症状態の有無によってType1、Mixed type、Type2の3群に分類し、適切な栄養補給と透析療法はType1malnutrition群(Non-inflammatory components；蛋白摂取量の低下、尿毒症性食欲不振によるエネルギーの低下、透析不足および身体的不活発の占める割合が多い群)では効果が期待できるが、炎症状態が強いType2 malnutrition群では効果が期待できないとし分けて考えるべきだとしている。また血清アルブミン値を増加させる栄養補助療法は、とくに低リスク患者のQOLを改善させるとの報告[21]もあり、Stenvinkelらが提唱する有効性が高いと思われる患者(Non-inflammatory components group)に対しては、このintradialytic parenteral nutrition法は試すべき透析方法と思われた。今回の結果からも、個別で判断すると血清CRP値の低下または増加に応じて血清アルブミン値がそれぞれ増加(case No.3、4)または低下(case No.1、2、9)した症例は5例認められ、彼らの考えを支持する症例も存在した。これらのことから今回の透析方法は、特に経口摂取量が少なく炎症状態にない高齢血液透析患者には、栄養面および貧血の改善への一つのサポートになると思われる、かつEPO投与量の減量につながると考えられた。また腎性貧血の改善はさらに栄養状態を改善させ、患者のQOL全体を改善させていく可能

性も示唆されている [22-25]。よって今後、特に低栄養状態に陥りやすい高齢透析患者には、炎症状態の有無を精査したうえで日常での食事摂取量の調査に加え、透析施行時にアミノ酸製剤単独、またはこれをさらに有効に効かせるためにブドウ糖、脂肪製剤を加えた高カロリー栄養投与と同時に、アルブミン漏出のないダイアライザー膜への変更により栄養状態の改善を補助するような透析法は、腎性貧血の改善の一助になる可能性を示していると考えられた。さらに今回の検討では、アルブミン漏出のないダイアライザー膜としてエバル膜を使用したのが、最近我々はアルブミン漏出のないポリスルホン膜はエバル膜より溶質除去能も高くかつ栄養改善効果が優れていることを報告しており、膜素材の選択も重要であると考えられた [26]。

結 論

血液透析患者、特に低アルブミン血症患者に対して、アルブミン漏出のないダイアライザー膜への変更と透析療法施行時にアミノ酸製剤の投与による透析方法は、腎性貧血の改善の一助になる可能性があると考えられた。

文 献

1. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1988 ; 29 : 75-78.
2. Bergstrom J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993 ; 34 : S39.
3. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G, et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26 : 475-483.
4. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al. Factors influencing malnutrition in hemodialysis patients. A cross-sectional study. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 773-782.
5. 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 (2000年12月31日現在)
6. 倉持 元、佐藤舞子、大島和佳子、原田一陽、矢嶋晃仁、島 健二、他。腎性貧血の管理とその問題点。日農医誌 2004 ; 53 (3) : 552.
7. 倉持 元、長谷川 伸、島 健二、佐藤舞子、加藤 崇、村山正樹、他。腎性貧血と栄養状態。日農医誌 2005 ; 54 (3) : 382.
8. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 15 : 458-482.
9. Avram MM, Fein PA, Bonomini L, Mittman N, Loutoby R, Avram DK, et al. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a five year prospective study. *Peritoneal Dial Int* 1996 ; 16

(Suppl. 1) : S190-S194.

10. Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic parameters. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23 : 91-98.
11. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 2238-2245.
12. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 89-99.
13. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 1329-1341.
14. Kopple JD. Dietary protein and energy requirements in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 (Suppl. 4) : S97-S104.
15. 椿原美治、飯田喜俊、湯浅繁一、河島利広、中西功、横川朋子、他。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1982 ; 24 : 1127-1136.
16. 小出 輝、折田義正、阿部 裕、杉野信博、黒川清、石田尚志、他。透析患者に対する末梢静脈輸液療法での新規アミノ酸製剤MRX-IIIの有用性。薬理と治療. 1994 ; 22 (5) : 249-278.
17. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 63-72.
18. 江川宏寿、久木田和丘、山田理大、安部美寛、津田一郎、飯田潤一、他。血液透析患者における腎不全用アミノ酸製剤ネオアミュー R のヒトエリスロポエチン投与量削減効果。診療と新薬2006 ; 43 (6) : 592-587.
19. Foulks CJ. An evidence-based evaluation of intradialytic parenteral nutrition. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 186-192.
20. Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 ; 953-960.
21. Beddhu S, Zeidel S, Stark S, Bruns SF. Comorbidity influences the impact of albumin (Alb) on dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 234A.
22. Targ DC, Huang TP, Doong TI. Improvement of nutritional status in patients receiving maintenance hemodialysis after correction of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1998 ; 78 : 253-259.
23. Riedel E, Hampl H, Scigalla P, Nundel M, Kessel M. Correction of amino acid metabolism by recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1989 ; 36 (Suppl. 27) : S216-S221.
24. Fischer C, Scigalla P, Park W, Becker H, Schiller R, Paust H, et al. Influence of rhEPO therapy on the pro-

- tein metabolism of hemodialysis patients with terminal renal insufficiency. *Contrib Nephrol* 1989 ; 76 : 250-256.
25. Balaskas EV, Melamed IR, Gupta A, Bargman J, Oreopoulos DG. Effect of erythropoietin treatment on nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*1993 ; 13(Suppl.2) :S 544-S549.
26. 佐藤舞子、大島和佳子、村山正樹、加藤 崇、山田勝身、長谷川 伸、他。ダイアライザー膜素材が栄養状態の改善に及ぼす影響。透析会誌。2007 ; 40 (suppl.1) :593.

英文抄録

Original Article

Effect of the hemodialysis procedure to improve the nutritional state for renal anemia

Kariwa-gun General Hospital, Department of Internal Medicine¹⁾
Gen Kuramochi¹⁾, Shin Hasegawa¹⁾

Objective : Generally, malnutrition was recognized in hemodialysis patients. Our recent study showed the relation between malnutrition and renal anemia. In this study, we examined whether the modified hemodialysis procedure was effective for renal

anemia.

Study design : The effect of the hemodialysis procedure to improve the nutritional state for renal anemia in the hemodialysis patients (the average level of serum albumin was 3.3g/dl) was examined. The dialysis membrane was changed to the membrane with no leak of albumin and the infusion of amino acid solution (200ml) into the blood tubing at the outlet of the dialyzer during hemodialysis session was performed for 6months.

Results : In 33.3% of patients, serum albumin levels increased and anemia was improved. In 22.2%, anemia was improved with no changes in serum albumin levels. In the other patients, serum albumin levels decreased, but in 50% of patients, anemia was improved. Totally, renal anemia was improved in 77.8% of patients.

Conclusion : These results suggest that this hemodialysis procedure, which was modified by the intradialytic parenteral infusion of amino acid solution using dialysis membrane with no leak of albumin, should try to improve renal anemia in hemodialysis patients, particularly with the low levels of serum albumin.

Key Words : malnutrition, renal anemia, intradialytic parenteral nutrition, dialyzer membrane, hemodialysis

表1 透析方法の変更前後における栄養学的マーカーの推移

変更前/変更後 cases	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	TC (mg/dl)	Tf (mg/dl)
1. 74M	6.4/6.2	3.7/3.5	170/192	158/217
2. 70M	7.4/7.0	4.1/3.7	149/152	135/130
3. 79F	6.5/7.7	2.4/2.8	209/103	91/115
4. 90M	7.0/7.6	3.6/4.2	91/121	178/172
5. 89M	6.5/6.7	3.7/3.7	183/181	132/146
6. 64F	5.7/5.5	3.0/2.9	118/125	76/100
7. 80F	5.4/5.5	3.2/3.2	221/177	116/139
8. 55M	5.0/6.1	2.6/3.2	84/97	70/123
9. 76M	5.3/5.0	3.5/2.9	155/174	123/105
mean	6.1/6.4	3.3/3.3	153/147	120/139
±SEM	0.3/0.3	0.2/0.2	12/16	12/12
p	ns	ns	ns	ns

TP : 総蛋白、Alb : アルブミン、TC : 総コレステロール、Tf : トランスフェリン

表2 透析方法の変更前後における血液および鉄系マーカーの推移

変更前/変更後						
cases	RBC(x10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Fe(μg/dl)	TSAT (%)	Ferritin(ng/ml)
1. 74M	377/375	11.7/10.9	35.8/34.6	97/35	37.9/12.2	26.5/19.0
2. 70M	373/327	10.6/10.0	34.9/30.9	62/37	34.8/21.3	151.6/52.0
3. 79F	231/326	7.3/9.9	24.4/32.2	56/12	37.6/10.3	614.0/725.0
4. 90M	257/306	8.6/10.2	25.9/31.6	140/106	46.1/40.9	171.7/187.0
5. 89M	311/327	8.9/10.0	27.7/32.4	70/40	38.3/19.8	206.4/201.0
6. 64F	355/370	10.2/11.2	31.6/35.0	48/64	43.2/46.7	1197.5/920.0
7. 80F	343/369	10.8/11.0	33.9/34.1	42/57	23.1/25.2	136.0/59.0
8. 55M	343/340	10.2/10.3	31.3/32.0	41/31	33.9/17.5	184.9/210.0
9. 76M	254/300	8.6/9.6	25.9/29.6	50/34	25.6/23.4	162.7/291.0
mean	316/338	9.7/10.3	30.2/32.5	67/46	35.6/24.1	316.8/296.0
±SEM	9/18	0.5/0.2	1.4/0.6	11/9	2.5/4.1	122.6/105.0
p	ns	ns	ns	<0.05	<0.05	ns

TSAT：トランスフェリン鉄飽和率

表3 透析方法の変更前後における透析関連マーカーの推移

変更前/変更後					
cases	BUN(mg/dl)	Cre(mg/dl)	CRP(mg/dl)	PCR	KT/V
1. 74M	57.2/61.2	10.59/9.96	0.14/0.35	1.10/1.25	1.26/1.06
2. 70M	36.4/67.9	9.30/8.95	0.12/0.53	0.79/1.13	1.27/1.14
3. 79F	27.7/48.8	3.37/2.84	7.18/4.02	0.72/0.99	1.24/1.08
4. 90M	41.6/52.4	4.75/4.85	0.87/0.05	0.79/0.80	1.05/0.74
5. 89M	47.3/76.2	8.09/8.93	0.13/0.63	0.95/1.33	1.16/1.07
6. 64F	26.2/41.6	5.36/3.86	3.64/0.64	0.73/0.87	1.44/0.99
7. 80F	20.3/80.2	6.53/8.12	0.22/0.09	0.59/1.46	1.20/1.11
8. 55M	22.8/39.2	6.27/6.47	0.17/0.32	0.54/0.65	0.96/0.87
9. 76M	64.1/65.1	10.18/8.73	1.64/3.38	1.04/0.85	0.95/0.61
mean	38.2/59.2	7.16/6.97	1.57/1.11	0.81/1.03	1.17/0.96
±SEM	5.2/4.6	0.84/0.85	0.80/0.50	0.06/0.09	0.05/0.06
p	<0.05	ns	ns	<0.05	<0.05

PCR：タンパク異化率

(2007/11/28 受付)