

Dialysis therapy, 2022 year in review

8. 栄 養

脇 野 修

徳島大学大学院医歯薬学研究部腎臓内科学部門

はじめに

2022年度の透析患者の栄養に係る論文とそこから伺える腎不全栄養の今後の方向性を探してみる。現在透析は膜の開発や透析療法の発展で、過去の透析患者とは違う病態となっていると考えられる。尿毒素やカリウム、リンの除去が不十分であった10年前の透析と比べ、現在の透析患者はより移植患者や、非透析患者に近い状態に近づいている。その状況で、透析患者に対する栄養管理も変わってくるべきである。以下にその流れに沿った論文をいくつか紹介したい。

I. 栄養指標

透析患者の予後規定因子として、protein energy wasting (PEW) およびサルコペニア・フレイルがある。サルコペニアの評価方法はバイオ・インピーダンス法やDEXA法があるが、高価であり、すべての施設で可能というわけではない。信頼できる血液・生化学マーカーが求められている。その一つとしての血清クレアチニン値も透析患者では消化管での吸収・排泄などの影響で信頼できない点がある。この論文ではヒスチジンの代謝産物で主に筋肉で産生される3-methylhistidine (3-MH)の有用性に関して検討している¹⁾。3-MH高値は筋肉の分解に伴うものであり、サルコペニアの評価にもなり、したがって死亡の評価にもなる。この研究ではフランス、リヨンの単一透析施設において297名の血液透析(hemodialysis: HD)患者において血清3-MHを測定し、まず横断的にさまざまな臨床パラメータとの相関を調査したのち、観察期間中央値347日の前向きコホート観察を行った。まず3-MHはlean body massに有意に相関係数0.37で正相関した。さらに3分位に分け観察すると、心血管事故、心血管事故死、総死亡すべてに相関した。3-MHが

lean body massのサロゲートマーカーになりえるとともに生存のマーカーにもなりうることを示した論文である。

II. KDOQI 2020 ガイドの検証

KDOQIのCKDの栄養に関するガイドラインが2020年に策定されている²⁾。食事量推奨は1.0~1.2 g/kg/日タンパク(DPI)および25~35 kcal/kg/エネルギー(DEI)である。しかし実際はこれを下回ることがほとんどであることが知られている。Rutgers Nutrition and Kidney Disease databaseを用いた研究が報告されており食事量と体格指数との関連を明らかにしている³⁾。食事の実態は平均値はDEIが17.6±8.4 kcal/kgでDPIは0.7±0.4 g/kgであり、まったく基準を満たしていなかった。さらにDEI, DPIともにウェスト・ヒップ比が最も相関し、BMIや腹囲には相関しなかった。食事基準量のリアルワールドが明らかにされている。2020年KDOQI 2020ガイドは2010年代までの観察研究が中心のデータであり、現在の透析患者の状態を反映していないことが考えられる。本試験の患者背景に黒人が8割という偏ったものもあるが、ほとんどが元気に透析施設に通っているHD患者である。元気なHD患者にとくにタンパク質などあえて多く摂取してもらう必要はないかとも考えられる。

III. PEW 対策

PEWは透析患者に伴う病態として定着しており、多くの論文がこの用語を用いている。罹患率は諸家の報告にもよるが10~20%であり、すべての透析患者がPEWという訳ではないが、予後が悪い病態であり、現在治療標的の一つとなっている。もう一つ注意しなければならないのは、この病態は重要であるのは確かであるが、PEWには原因があるので栄養補給とともに

に原疾患の治療が最優先である。さて、この病態に対する治療に関する報告がいくつかなされている。

3か月という短期間であるが多施設のランダム化介入試験が報告されている⁴⁾。PEWを有するHD患者で経口の栄養補助 (oral nutritional supplements: ONS) が摂取できない患者に対し高カロリー輸液 (intradialytic parenteral nutrition: IDPN) を行った。IDPNではグルコース、必須および非必須アミノ酸、omega-3 fatty acidを含むfish-oilを基礎とした脂肪製剤が1つに入ったもの (3-in-1) (SMOF KabivenR central formula 1,100 kcal, 986 mL) を4時間一定の速度で、静脈側から投与する。はじめは1回の透析で8 mL/kg、次第に投与量を上げていき、最大16 mL/kg、最大量986 mLとする。これはESPENのプロトコールと同じである。論文では38名が19名ずつ1:1に割り付けられ、3か月間介入試験をした。その後中止して6か月後再度検査した。結果は血清アルブミン値はIDPN群がcontrol群に比較して有意に上昇した (IDPN群は 3.5 ± 0.3 から 3.8 ± 0.2 g/dLでコントロール群は 3.6 ± 0.3 から 3.5 ± 0.3 g/dL, $p=0.01$)。自発的な食事の開始 ($p=0.04$)、体重 ($p=0.01$)、MISスコア ($p=0.01$) はIDPN群で有意に上昇した。筋肉量、筋力、血清プレアルブミン値、高感度CRP、アシルグリセリンなどは変化なかった。レプチンはコントロール群で上昇していた ($p=0.03$)。終了後開始から6か月たってもIDPN群のアルブミン値は維持されて、開始時より高かった ($p=0.04$)。IDPNの有効性が示されたが、更なる大規模研究が必要という結論であった。

PEWを有する患者に対するタンパク質を含まないカロリー補充の効果を試した6か月のRCTも報告されている⁵⁾。前述のようにNational Kidney Foundationの推奨は1.0~1.2 g/kg/日タンパク 25~35 kcal/kg/日エネルギーとなっているが、タンパク質の過剰摂取はアシドーシス、尿毒素の蓄積をきたし、逆に筋タンパク質分解に働く。そこで、PEWを有する維持HD患者にタンパク質を含まないエネルギーのみを6か月補充するRCTを多施設で行った。90 gのゼリーを1日2回摂取する。ゼリー90 gには140 kcal含まれる (5.4 gの脂質と22.5 gのブドウ糖)。したがって1日280 kcalの補充となる。92名の維持透析患者が参加した。介入群はコントロール群と比較してsubjective global assessment (SGA) スコアが増加した (4.88 ± 1.41 vs. 4.40 ± 1.16 , $p=0.044$)。SGA ≤ 5 を診断基準としたPEWの患者の割合は介入群で61.2%で、コントロール群の83.7%と有意に低下していた ($p<0.001$)。しかもBMI (20.81 ± 2.46 kg m⁻² vs. 19.51 ± 2.60 kg m⁻²,

$p<0.001$)、nutritional risk index (NRI) 2.002 (2.45 ± 1.40 vs. 3.12 ± 1.37 , $p=0.038$)、上腕径 (23.30 ± 2.78 cm vs. 21.75 ± 2.87 cm, $p=0.001$)、前腕周囲径 (20.51 ± 2.32 cm vs. 19.06 ± 2.92 cm, $p=0.005$) は介入群で有意に上昇していた。当然であるが介入群のエネルギー摂取量は増加した (26.96 ± 4.75 kcal/kg/日 vs. 24.33 ± 2.68 kcal/kg/日, $p<0.001$)。結論としてタンパク質摂取は増えずにカロリー摂取のみの増加で、栄養状態の改善が得られることが明らかになった。このデータは重要で、タンパク質摂取に対する負の側面を十分留意した栄養療法が透析患者では求められる。

その一方で、アミノ酸製剤の補給の重要性に関するRCTも行われている⁶⁾。HD中のアミノ酸の喪失は筋肉、心筋組織での筋肉代謝回転が亢進する。ミトコンドリアのエネルギー産生を亢進させるアミノ酸混合物の効果を多施設のRCTで検証した。新規のアミノ酸混合物を6か月投与し、コントロール群はプラセボを投与した。Amino-Ther-PRO[®] amino acid mixture (バック入り) (Professional Dietetics S.r.l.-Milan, Italy) の組成はL-Leucine: 1,200 mg, L-lysine: 900 mg, L-Threonine: 700 mg, L-Isoleucine: 600 mg, L-Valine: 600 mg, L-Cysteine: 150 mg, L-Histidine: 150 mg, L-Phenylalanine: 100 mg, L-Methionine: 50 mg, L-Tryptophan: 50 mg, さらにビタミンB₆: 0.85 mg, ビタミンB₁: 0.70 mg, citric acid: 409 mg, malic acid: 102.5 mg, succinic acid: 102.5 mg, beta-carotene 1% : 10 mg, energy: 33 kcalであった。いわゆる筋肉合成に有用である分岐鎖アミノ酸を中心に処方されているもので、特筆すべきはミトコンドリアTCA回路の中間代謝産物の補充がされている点である。しかしながらこの栄養補充剤により栄養状態の改善は認められなかった。すなわちBMIや採血データ、コレステロール値などは変化がなかった。しかしながら心駆出率、エリスロポエチン使用量で有効性が認められた。これはPEWが認められる患者ではないので、解釈は慎重にすべきであるが、透析によるアミノ酸の漏出が無視できない可能性も示唆している。

補充はエネルギー、アミノ酸といったmacronutrientsだけではなく、微量元素、ビタミンといったmicronutrientsに関しても報告が多い。とくに近年はon-line HDFが本邦でも多くの施設で導入されている。尿毒素の除去に優れている一方で、水溶性ビタミンおよび微量元素の喪失が危惧されている。この研究では血中濃度の4時間HDF前後の変化と、透析液中の喪失量がビタミンB₁, B₂, B₆, B₉, B₁₂, Cさらに微量元素としてZn, Seが測定されている⁷⁾。前後の血中濃度B₁ (20.2%),

B₂ (13%), B₆ (25.4%), B₉ (32.6%), C (66.6%), selenium (6.7%) では低下し、ビタミン B₁₂ と zinc は変化がなかった。透析液中の喪失量は B₁ が 1.12 ± 0.88 mg, B₂ が 0.28 ± 0.30 mg, B₆ が 0.33 ± 0.09 mg, B₉ が 0.3 ± 0.18 mg, C が 147.5 ± 145.50 mg, Zn が 25.75 ± 6.91 mg であった。B₁₂ と selenium は喪失していなかった。喪失したものはおのおのの一日推奨量の B₁ が 975%, B₂ が 23%, B₆ が 22%, B₉ が 77%, C が 179%, Zn が 234% であった。結論として、ビタミン B₁, B₆, B₉, C そして zinc は注意が必要としている。またビタミン K は透析患者で低下する脂溶性ビタミンである。ビタミン K₂ の HD 中の筋痙攣に対する有効性を検証する 8 週間の RCT の結果が報告されている⁸⁾。透析中の筋痙攣に対するビタミン K 投与効果を 2019 年から 2020 年の多施設 RCT で行った。ビタミン K₂ (360 mg/日) とプラセボを 4 週間投与, 2 週間 wash-out 後クロスオーバー投与を 4 週間施行した。523 名の維持 HD 患者中 41 名が治療抵抗性の筋痙攣を認め、ビタミン K₂ 開始 19 名とプラセボ開始 20 名に割り付けた。ビタミン K₂ は HD 患者の筋痙攣を頻度, 重症度, 持続時間を低下させた (すべて $p < 0.05$)。ビタミン K 補充の有効性が証明された。

IV. 食事パターン

さて近年、食事療法に関する考え方として、栄養素ごとの解析というよりも食事パターンの解析が注目されている。以前より指摘されている高血圧に対する DASH 食などがその代表であるが、腎不全に対する地中海食 (mediterranean diet) の腎保護効果が注目されている。地中海食というのは、1) 果物や野菜を豊富に使用する、2) 乳製品や肉よりも魚を多く使う、3) オリーブオイル, ナッツ, 豆類, 全粒粉など未精製の穀物をよく使う、4) 食事と一緒に適量の赤ワインを飲む、といった特徴した食事である。すでに保存期腎不全ではその透析遅延効果が証明されている⁹⁾。この研究では 3 施設の 582 名の HD 患者の食事パターンについての 12 か月の観察研究である¹⁰⁾。各患者の食事パターンを主要因解析で分類し、“Mediterranean”, “Western”, “low animal protein” に分類した。12 か月後の各群の臨床パラメータ, 食事量, 身体活動などを比較した。“Mediterranean” 群は他の 2 つの食事よりタンパク質, ω -3 脂肪酸, ビタミン B₁₂, ビタミン B₆, ビタミン C, 葉酸が高く, 身体活動が高いことが明らかとなった。“Western” よりもタンパク質摂取が多いのはやはり肉類摂取はむしろ食欲低下に傾き, 食事の

種類への留意が重要であることが明らかとなった。しかも “Mediterranean” 群の死亡数は有意差はなかったが、一番低かった。末期を含め CKD ではこうした食事のパターンの変更のほうが、食事指導をしやすくと考えられる。

V. 腸内細菌

慢性腎臓病を含め、多くの疾患で腸内細菌の偏奇が病態にかかわっていることが証明されている。透析患者でも尿毒素産生性でタンパク質分解性の腸内細菌の増加が指摘されており、この偏奇の是正は腎不全医療の一翼を担いつつある。この腸内細菌への介入方法として、タンパク質分解性の腸内細菌 (proteolytic bacteria) を減少させる意味で、短鎖脂肪酸を産生する糖質分解性の腸内細菌 (saccharolytic bacteria) を直接投与する Probiotics と saccharolytic bacteria の増殖をうながす食物繊維をはじめとする難消化性の多糖類を投与する Prebiotics, さらにこの 2 つを組み合わせる Synbiotics の 3 法がある。今回これらの透析患者への介入のメタアナリシスが報告された¹¹⁾。2021 年までの Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Web of Science databases に報告された 18 の RCT をメタ解析している。その結果 Probiotic, Prebiotic, Symbiotic は CRP, IL-6, インドキシル硫酸を低下させ, HDL コレステロールを上昇させた。しかしながら, TNF α , アルブミン, ヘモグロビン, 中性脂肪, 総コレステロール, LDL コレステロール, Ca, リン, 尿酸, p-クレシル硫酸は変化がなく, 大規模臨床試験がまだ必要という結論であった。近年透析患者において減少している Saccharolytic bacteria には以前より言われていた *Lactobacillus* や *Bifidobacterium* ではなく酪酸産生菌であることが明らかにされており, Probiotics すべきターゲットが間違っていた可能性も指摘されている。また腸内細菌への介入は便秘などの消化器症状に関しては明らかに有効であり, エンドポイントもこうした QOL を中心に設定することが重要ではないかと考えられる。

おわりに

以上、透析患者の栄養に関する 2022 年度の論文報告で重要なものをまとめた。この分野は透析患者の予後に係る重要な分野であるが、栄養状態の悪化が、原因なのか結果なのかを見定めるのが肝要で、結果であれば原因となった病態のほうが重要である。また、補充も病態上タンパク質の補充が必要なのかどうかよく考

慮すべきであるといった点が明らかになりつつある。また微量元素，腸内細菌，食事パターンといった新たな分野が注目されており，今後もその動向に注意を要する。

文献

- 1) Bres E, Pagan C, Bouchara A, et al. 3-methylhistidine and clinical outcomes in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37: 1951-61.
- 2) Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 2020; 76: S1-107.
- 3) Brown T, Brody R, Sackey J, et al. Dietary Intake Correlated to Waist-To-Hip Ratio in Patients on Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr* 2023; 33: 355-62.
- 4) Kittiskulnam P, Banjongjit A, Metta K, et al. The beneficial effects of intradialytic parenteral nutrition in hemodialysis patients with protein energy wasting: a prospective randomized controlled trial. *Sci Rep* 2022; 12: 4529.
- 5) Wen L, Tang C, Liu Y, et al. Effects of oral non-protein calorie supplements on nutritional status among maintenance hemodialysis patients with protein-energy wasting: a multi-center randomized controlled trial. *Food Funct* 2022; 13: 8465-73.
- 6) Murtas S, Aquilani R, Fiori G, et al. Effects of a Novel Amino Acid Formula on Nutritional and Metabolic Status, Anemia and Myocardial Function in Thrice-Weekly Hemodialysis Patients: Results of a Six-Month Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *Nutrients* 2022; 14: 3492.
- 7) Bévier A, Novel-Catin E, Blond E, et al. Water-Soluble Vitamins and Trace Elements Losses during On-Line Hemodiafiltration. *Nutrients* 2022; 14: 3454.
- 8) Xu D, Yang A, Ren R, et al. Vitamin K2 as a potential therapeutic candidate for the prevention of muscle cramps in hemodialysis patients: A prospective multicenter, randomized, controlled, crossover pilot trial. *Nutrition* 2022; 97: 111608.
- 9) Hansrivijit P, Oli S, Khanal R, et al. Mediterranean diet and the risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2020; 25: 913-8.
- 10) Garagarza C, Valente A, Caetano C, et al. Mediterranean Diet: A Dietary Pattern Related to Nutritional Benefits for Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 2023; 33: 472-81.
- 11) Chen C, Wang J, Li J, et al. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Patients on Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Ren Nutr* 2023; 33: 126-39.