

XII 維持透析患者にみられる病態

透析患者の栄養障害

Protein-energy wasting in patients on maintenance dialysis

Key words : 栄養評価法, 栄養スクリーニング, 栄養補充, 透析中静脈栄養

加藤明彦

はじめに

腎臓病患者の栄養障害は“protein-energy wasting (PEW)”と呼ばれ、透析患者の28～54%に認める。本稿では、PEWの病態を概説するとともに、PEWのスクリーニング法および診断基準を紹介する。さらにPEWに対する栄養補充法として、経口栄養補充(oral nutritional supplements: ONS)と透析中静脈輸液(intradialytic parenteral nutrition: IDPN)についても解説する。

1. PEWの病態

PEWは食事の摂取不足に加え、炎症による異化亢進、酸化ストレス、尿毒症性物質の蓄積、インスリン抵抗性、代謝性アシドーシス、透析液からの栄養素漏出などのさまざまな要因により、骨格筋や内臓タンパク、貯蔵されている体脂肪量が減少し、低栄養状態に陥った病態を意味する(図1)。

透析患者ではエネルギーおよびたんぱく質の摂取不足が高率にみられ、PEWに悪影響する。過去の8研究(対象患者100人以上)をレビュー¹⁾すると、エネルギー摂取不足(<35 kcal/kg BW/日)が52～92%、たんぱく質摂取不足(<0.8 g/kg BW/日)が32.3～81%に認められる。以下に、代表的な成因を解説する。

1) 食欲低下

日本人血液透析患者の約40%の患者は、過去4週間以内に食欲低下を自覚している²⁾。特に、透析日の昼食と夕食時に食欲が低下しやすい。

食欲低下の原因として、①炎症性サイトカインによる食欲中枢の抑制、②分岐鎖アミノ酸の血中濃度低下により血液脳関門でのトリプトファン輸送が増え、脳内セロトニン合成が亢進して食欲が抑制される、③食欲促進作用がある胃細胞からのグレリン産生低下、④味覚異常、などが推定されている。

2) 透析中の栄養素喪失

1回当たりの血液透析により、3～9gのアルブミンが排液中へ失われる。さらに、水溶性ビタミン、亜鉛(Zn)、カルニチンも除去される。特に、オンライン血液濾過透析では水溶性ビタミンが除去されやすい³⁾。

3) 慢性炎症

透析患者では炎症性サイトカインのクリアランスの低下に加え、酸化ストレスや尿毒素によって単球からの産生が亢進し、血中濃度が上昇している。炎症性サイトカインはタンパク異化や安静時エネルギー消費量を増やし、サルコペニア・フレイルの進行と関連する。さらに、インスリン、成長ホルモンの同化作用を阻害し、食欲低下を誘発する。

4) Zn欠乏

Zn欠乏は味蕾細胞を減らして味覚障害を惹起する。血液透析患者の約70%、腹膜透析患者の約60%にZn欠乏症(<60 μg/dL)を認める⁴⁾。血液透析患者は酢酸Zn(50 mg/日)を半年間服用すると塩味、甘味、苦みなどの味覚が改善する⁵⁾。さらにZn摂取不足(男性<10 mg/日、女<8 mg/日)の血液透析患者は、目標量を摂取している患者と比べ、死亡リスクが4.1倍高い⁶⁾。

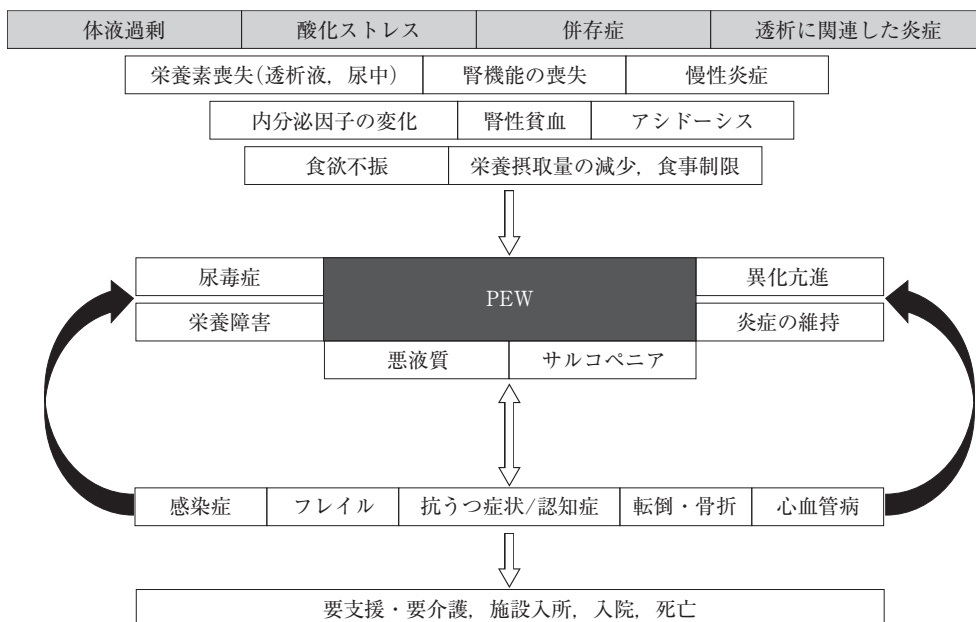


図1 透析患者における Protein-energy wasting の病態と臨床転帰(筆者作成)

一方で、長期にわたって酢酸 Zn 製剤を漫然と服用していると、腸管からの銅吸収が低下し、銅欠乏症(汎血球減少症)を合併するリスクがある。

2. PEW のスクリーニング法

最も代表的な PEW の栄養スクリーニング法は、主観的包括的アセスメント (Subjective Global Assessment: SGA) である。その他に、SGA に従来の栄養指標を加えた MIS (Malnutrition-Inflammation Score), GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index), MNA-SF (Mini-Nutritional Assessment-Short Form), MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) などがある。

1) SGA

SGA は、「患者記録」と「身体所見」を組み合わせた栄養評価法であり、主観的に 10 項目を 4 段階 (0=正常, 1+=軽度, 2+=中等度, 3+=高度) で評価する。評価者は全項目を評価した上で、患者の栄養状態が (A) 良好, (B) 中等度の栄養障害, (C) 高度の栄養障害, のいずれに該当するかを評価する。

米国では、SGA の項目に点数をつけた 7 点式 SGA が用いられる。体重減少, 食事摂取量, 消化器症状, 身体機能, 代謝ストレス (疾患の状態/合併症), 身体検査 (骨格筋量, 脂肪量) の 6 項目の質問からなり、全く栄養状態に問題がなければ 7 点, 全てに問題があると 1 点となる。

血液透析患者を 7 点式 SGA で評価⁷⁾すると、中等度の栄養障害 (SGA スコア: 4~5) が 23%, 高度な栄養障害 (SGA スコア: 1~3) が 7% に認められており、死亡リスクは、中等度の栄養障害で 2.1 倍, 高度の栄養障害で 5.0 倍高い。K/DOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) の栄養ガイドライン⁸⁾でも、7 点式 SGA を推奨している (レベル 1, 推奨度 B)。

2) MIS

MIS は、7 点式 SGA の 6 項目に、①透析年数と合併症, ②体格係数 (body mass index: BMI), ③血清アルブミン, ④総鉄結合能またはトランスフェリン, を加えた血液透析患者向けの栄養評価法である。各項目は 0~3 点, 計 30 点満点であり、点数が高いほど低栄養を意味する。K/DOQI ガイドライン⁸⁾では、MIS の使用を提

案している(レベル2, 推奨度C)。

血液透析患者では, MISの点数が高くなると食事摂取量や体脂肪率・上腕筋周囲長が減り, 入院や死亡リスクが高くなる⁹⁾。また, MISが7点以上の場合は生命予後が不良との報告もある。

3) GNRI

GNRIは, 高齢の施設入所患者の合併症や死亡リスクを予測するために考案された栄養スクリーニング法である。血液透析患者ではBMI=22.0 kg/m²に相当する体重を理想体重として用い, 現体重がBMI>22 kg/m²の場合にはBMI=22 kg/m²に相当する体重で計算する。

GNRIは簡便なため, 透析患者の栄養スクリーニングに汎用されている。しかし, ①血清アルブミンの生物学的半減期は約3週間, ②アルブミンの多くは血管外に貯蔵されている, ③血清アルブミンの変動幅はアルブミンの代謝回転率よりも小さい, などからGNRIは中長期的な栄養状態を反映する指標である。

これまでの複数のコホート研究で用いた生命予後に対するGNRIのカットオフ値は, 血液透析患者は89.3~96未満, 腹膜透析患者は94.55未満および96.4未満であり, いまだ統一されていない¹⁰⁾。

4) MNA-SF

MNA-SFは高齢者の栄養スクリーニング法である。MNA-SFは, ①過去3カ月間の食事量の減少(0~2点), ②過去3カ月間の体重減少(0~3点), ③自力歩行(0~2点), ④過去3カ月間の精神的ストレスや急性疾患(0~2点), ⑤うつ状態や認知症の有無(0~2点), ⑥BMIまたは下腿周囲長(0~3点), の6項目で評価し, 14点満点中7点以下の場合には栄養障害, 11点以下は栄養障害リスク, 12~14点は栄養状態良好, と評価する。

血液透析患者の総死亡リスクは, 栄養状態良好群と比べて栄養障害リスク群では3.86倍, 栄養障害群では5.00倍高い¹¹⁾。

5) MUST

MUSTは英国静脈経腸栄養学会が開発した栄養スクリーニング法であり, BMI・体重減

少・急性疾患かつ栄養摂取不足, の3項目の合計スコアで低・中・高のリスク判定を行う。

少人数の血液透析患者の研究では, MUSTはPEWを感度100%, 特異度98%でスクリーニングできることが報告されている¹²⁾。

3. PEWの診断法

1) 国際的な診断基準

2008年に国際腎栄養代謝学会からPEWの診断基準が発表された(表1)¹³⁾。診断基準は4つのカテゴリーからなり, 1項目以上を満たすカテゴリーが3つ以上あればPEWと診断する。

本診断基準では, BMIのカットオフ値が23 kg/m²未満のため, 日本人には不適切である。K/DOQIガイドライン⁸⁾では, BMI<18 kg/m²でない限り, BMI単独でPEWと診断しないよう記載されている。

2) 日本人血液透析患者向けの診断基準

最近, PEWの診断項目を参考にして, 日本人血液透析患者向けの栄養リスク指標(nutritional risk index for Japanese hemodialysis patients: NRI-JH)が作成された(表2)¹⁴⁾。1年生命予後のハザード比は, NRI-JH低栄養リスク群と比べ, 中栄養リスク群は1.96倍, 高栄養リスク群は3.91倍であり, 高齢者でも同様である¹⁴⁾。

3) GLIM(the Global Leadership Initiative on Malnutrition)基準

GLIM基準は, 初の国際的な低栄養の診断基準である。最初に, 妥当性が証明されている栄養スクリーニングで評価し, 「栄養障害リスクあり」の場合に本基準を用いて栄養障害の有無と重症度を診断する¹⁵⁾。

GLIM基準のカテゴリーは, 「現症」と「病因」の2つである。「現症」は3項目(意図しない体重減少, 低BMI, 筋肉量減少), 「病因」は2項目(食事摂取量減少/消化吸収能低下, 疾患による負荷/炎症の影響)であり, 両カテゴリーとも1項目以上に該当すれば「栄養障害あり」と診断される。日本人の入院患者では, 筋肉量減少のカットオフ値は下腿周囲長が男性≤30 cm, 女性≤29 cmである。

表1 Protein energy wasting (PEW)の診断基準(文献13より引用, 一部改変)

カテゴリー	基準
生化学的検査 (少なくとも1つは含める)	血清アルブミン<3.8 g/dL(BCG法で測定) 血清プレアルブミン<30 mg/dL(血液透析患者のみ) 総コレステロール<100 mg/dL
体格	BMI<23 kg/m ² (アジア人では低い) 意図しない体重減少: 3カ月で5%以上, 6カ月で10%以上 体脂肪率<10%
筋肉量	筋肉量の減少: 3カ月で5%以上, 6カ月で10%以上 前腕筋周囲面積: 基準値の50%範囲以内で10%以上の減少 クレアチニン産生速度の低下
食事摂取量	たんぱく質摂取量: 意図的でなく, 0.8 g/kg/day 未満(透析)または0.6 g/kg/day 未満(CKDステージ2~5)が少なくとも2カ月以上持続する エネルギー摂取量: 意図的でなく, 25 kcal/kg/day 未満が少なくとも2カ月以上持続する

4つのカテゴリー中, 1項目でも満たすカテゴリーが3つ以上ある場合に, PEWと診断する。しかし, 身体構成成分や食事摂取量は数カ月にわたる評価が必要なこと, 日本人CKD患者に対するカットオフ値の妥当性が不明こと, などの理由で本診断基準は普及していないのが現状である。

表2 NRI-JHの計算方法(文献14より引用, 一部改変)

項目	スコア
体格係数(BMI)	・20.0 kg/m ² 未満 3点 ・20.0 kg/m ² 以上 0点
血清アルブミン	・BCG法で測定している場合 65歳未満: 3.7 g/dL 未満 4点, 3.7 g/dL 以上 0点 65歳以上: 3.5 g/dL 未満 4点, 3.5 g/dL 以上 0点 ・BCP改良法で測定している場合 65歳未満: 3.4 g/dL 未満 4点, 3.4 g/dL 以上 0点 65歳以上: 3.2 g/dL 未満 4点, 3.2 g/dL 以上 0点
血清クレアチニン	・男性: 65歳未満: 11.6 mg/dL 未満 4点, 11.6 mg/dL 以上 0点 65歳以上: 9.7 mg/dL 未満 4点, 9.7 mg/dL 以上 0点 ・女性: 65歳未満: 9.7 mg/dL 未満 4点, 9.7 mg/dL 以上 0点 65歳以上: 8.0 mg/dL 未満 4点, 8.0 mg/dL 以上 0点
血清総コレステロール	・130 mg/dL 未満 1点 ・130以上220 mg/dL 未満 0点 ・220 mg/dL 以上 2点

各スコアの合計を計算し, 3群にカテゴリー化する。

0~7点: 低リスク, 8~10点: 中間リスク, 11点以上: 高リスク。

BMIは透析後の体重, 生化学検査は透析前値を使用する。

重症度の判定は「現症」の3項目で行い, 1つでも中等度あるいは重度の基準に該当する場合は中等度あるいは重度の栄養障害と診断する。

血液透析患者におけるGLIM基準の有用性を調べた報告¹⁶⁾では, 従来のスクリーニング法(7点式SGAやMIS)で診断した栄養障害をGLIM基準によって同定できる感度は61~72%と低く, 生命予後に対する予測能も7点式

SGAやMISより劣っていた。一方で, 韓国からの研究¹⁷⁾ではGLIM基準で診断した栄養障害は総死亡リスクや感染症による入院リスクと有意に関連していた。現時点で透析患者におけるGLIM基準の有用性は明らかでない。

4. PEW に対する栄養補充

1) 透析来院時に食事を提供する

現在、外来透析時の食事費用は自己負担である。しかし、透析来院時に食事を摂取できれば、透析中に喪失したたんぱく質・アミノ酸をすぐ補充できる。

現在、コロナ禍で食事提供を中止している透析施設は少なくない。国内の報告¹⁸⁾では、10カ月間にわたって血液透析患者への食事提供を中止することで、65歳以上の血液透析患者は体重が53.6から52.6 kgへ、GNRIが91.5から89.5へ徐々に低下した。従って、施設からの透析食の提供は栄養補充法として有用と考えられる。

2) ONS

食事で必要な栄養素量が摂取できない場合はONSを開始する。ONSの目標は、①血清アルブミン>4 g/dL、②血清トランスサイレチン>30 mg/dL、③エネルギー摂取量>30~35 kcal/kg/日、である¹⁹⁾。K/DOQIガイドライン⁸⁾では、ONSは少なくとも3カ月以上は継続するよう提言している。

ホエイプロテイン(乳清たんぱく質)は吸収スピードが速い、カラダの保持率が高い、分岐鎖アミノ酸26%(ロイシン14%)を含む、などの長所がある。腹膜透析患者がホエイプロテインパウダー(27.4 g, 116 kcal)を摂取すると目標たんぱく質量が摂取でき、体重や体組成が改善する²⁰⁾。血液透析患者も週3回、8週間にわたってホエイプロテイン15 g(+ビタミンE 6,000 IU)を摂取することで、SGAやMISが改善する²¹⁾。

3) IDPN

食事変更やONSとの併用で必要量が確保できない場合はIDPNを検討する。IDPNは、少なくとも食事からエネルギー ≥ 20 kcal/kg/日、たんぱく質 $\geq 0.8\sim 0.9$ g/kg/日が摂取できる患者が対象となる。経口摂取とIDPNで必要栄養量が確保できなければ、中心静脈栄養(total parenteral nutrition: TPN)を検討する。現在、一般用アミノ酸輸液製剤やアミノ酸と糖を含む一般用キット輸液製剤が使用可能である。

IDPNには高血糖のリスクがあるため、最初は低濃度のブドウ糖液から開始し、血糖上昇がないことを確認してから高濃度のブドウ糖液へ移行する。欧州臨床栄養代謝学会ガイドライン²²⁾では、最初の1週間は8 mL/kg/IDPN(60 kgで500 mL)以下で開始し、最大でも16 mL/kg/IDPNまでとし、1回の透析当たりの投与量は1,000 mLを超さないよう記載している。

おわりに

透析患者は食事摂取量の低下、透析排液中からの栄養素の喪失などにより、高率にPEWを認める。現状、日本人血液透析患者の栄養スクリーニング法としてNRI-JHが簡便かつ有用である。食事摂取量が少ない場合には、食事内容の見直しとともに経腸栄養剤によるONSを行うが、特にホエイプロテインを含む経腸栄養剤が有用である。IDPNは血液透析患者の栄養補充として有用であるが、IDPNのみで不足分は補えないため、必ず食事やONSと併用する。

文献

- 1) Sahathevan S, et al: Understanding development of malnutrition in hemodialysis patients: a narrative review. *Nutrients* **12**: 3147, 2020.
- 2) Oliveira CM, et al: Correlation between nutritional markers and appetite self-assessments in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* **25**: 301-307, 2015.
- 3) Schwotzer N, et al: Water-Soluble Vitamin Levels and Supplementation in Chronic Online Hemodiafiltration Patients. *Kidney Int Rep* **5**: 2160-2167, 2020.
- 4) Shimizu S, et al: Prevalence of zinc deficiency in Japanese patients on peritoneal dialysis: Comparative study in patients on hemodialysis. *Nutrients* **12**: 764, 2020.
- 5) Mahajan SK, et al: Improvement of uremic hypogeusia by zinc: a double-blind study. *Am J Clin Nutr* **33**: 1517-1521, 1980.
- 6) Garagarza C, et al: Zinc Deficient Intake in Hemodialysis Patients: A Path to a High Mortality

- Risk. *J Ren Nutr* **32**: 87–93, 2022.
- 7) de Mutsert R, et al: Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* **89**: 787–793, 2009.
 - 8) Ikizler TA, et al: KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* **76**: S1–S107, 2020.
 - 9) Kalantar-Zadeh K, et al: A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **38**: 1251–1263, 2001.
 - 10) Nakagawa N, et al: Utility of Geriatric Nutritional Risk Index in patients with chronic kidney disease: A mini-review. *Nutrients* **13**: 3688, 2021.
 - 11) Holvoet E, et al: The screening score of Mini Nutritional Assessment (MNA) is a useful routine screening tool for malnutrition risk in patients on maintenance dialysis. *PLoS One* **15**: e0229722, 2020.
 - 12) Sohrabi Z, et al: Comparison of the Nutritional Status Assessment Methods for Hemodialysis Patients. *Clin Nutr Res* **10**: 219–229, 2021.
 - 13) Fouque D, et al: A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* **73**: 391–398, 2008.
 - 14) Kanda E, et al: A new nutritional risk index for predicting mortality in hemodialysis patients: Nationwide cohort study. *PLoS One* **14**: e0214524, 2019.
 - 15) Cederholm T, et al: GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* **38**: 1–9, 2019.
 - 16) Avesani CM, et al: A comparative analysis of nutritional assessment using global leadership initiative on malnutrition versus subjective global assessment and malnutrition inflammation score in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* **32**: 476–482, 2022.
 - 17) Song HC, et al: Utility of the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria for the nutritional assessment of patients with end-stage renal disease receiving chronic hemodialysis. *J Hum Nutr Diet*, 2022. (DOI: 10.1111/jhn.13019)
 - 18) Notomi S, et al: Impact of cafeteria service discontinuation at a dialysis facility on medium-term nutritional status of elderly patients undergoing hemodialysis. *Nutrients* **14**: 1628, 2022.
 - 19) Sabatino A, et al: Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr* **36**: 663–671, 2017.
 - 20) Sahathevan S, et al: Clinical efficacy and feasibility of whey protein isolates supplementation in malnourished peritoneal dialysis patients: A multicenter, parallel, open-label randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* **25**: 68–77, 2018.
 - 21) Sohrabi Z, et al: Intradialytic Oral Protein Supplementation and Nutritional and Inflammation Outcomes in Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* **68**: 122–130, 2016.
 - 22) Cano NJ, et al: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* **28**: 401–414, 2009.