

12. 認知機能低下を有する透析患者の食事・栄養療法

メタデータ	言語: ja 出版者: 日本メディカルセンター 公開日: 2024-02-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 明彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000077

著 者 : 加藤 明彦

論文名 : 「12. 認知機能低下を有する透析患者の食事・栄養療法」

雑誌名 : 臨牀透析

Vol.38 No.13 pp.1665-1672 (pp.77-84), 2022 年

【特集 : 透析患者の認知症—診断・予防・治療・見合わせ・CKM】

日本メディカルセンターの許可を得て電子化

12

認知機能低下を有する透析患者の食事・栄養療法

加藤 明彦*

要旨

透析患者の認知症・認知機能低下に対する栄養学的な成因として、食事摂取不足による栄養障害に加え、高リン血症、ビタミンD不足、二次性副甲状腺機能亢進症などのCKD-MBDの病態が関与する。

地域居住高齢者において認知症予防に最も有用な食事は、果物、野菜、魚介類に加え、ナッツ類、オリーブオイル類、乳製品、豆類、ワインなどを含む「地中海食のような食事」、すなわち plant-based diets である。和食と比べて食塩が少なく、カリウム、カルシウム、マグネシウム、食物繊維が豊富に含まれる特徴がある。一方、認知症の予防にビタミンB群を含むサプリメントを投与することは推奨されていない。

現在、透析患者の認知症・認知機能低下に対する plant-based diets の有用性は明らかでない。少人数であるものの、ビタミンB類やL-カルニチンの投与によって認知機能低下が改善したことが報告されているが、エビデンスレベルは低い。現実には、認知機能低下はフレイルと密接に関連するため、フレイル予防の食事・栄養療法が認知機能低下の予防にも有用と思われる。

Key Words 栄養障害, CKD-MBD, 地中海食, L-カルニチン, 水溶性ビタミンB

はじめに

超高齢社会を迎え、高齢透析患者の認知症・認知機能低下に伴う栄養障害への対処はますます重要となっている。一方で、食事パターンや栄養素は認知機能低下の予防に役立つことも明らかになっている。

本稿では、これまでガイドラインに記載された食事パターンおよび栄養素と認知症・認知機能低下の関連を紹介するとともに、栄養指標と認知機能低下との関連性、さらには透析患者の現況について概説する。

* 浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部

表 1 WHO の認知症予防ガイドラインにおける食事・栄養関連の対策（抜粋）

テーマ	対象および内容	エビデンスレベル	推奨の強さ
身体活動	認知機能が正常な成人に対する身体活動の指導	中	強い
	軽度認知障害がある成人に対する身体活動の指導	低い	条件による
禁煙介入	喫煙している成人に対する禁煙	低い	強い
栄養介入	地中海食のような食事	中	条件による
	WHO の推奨する食事内容	低い～高い (食事内容による)	強い
	ビタミン B, E, 多価不飽和脂肪酸, またはそれらを複合したサプリメントは使用しない	中	強い
アルコール使用障害への介入	危険で有害な飲酒習慣に対するアルコールの減量または中断	中 (観察研究のレベル)	条件による
体重管理	中年期の過体重または肥満に対する減量	低い～中	条件による

〔認知機能低下および認知症のリスク低減 WHO ガイドライン¹⁾ より一部改変〕

1 食事・栄養による認知症・認知機能低下の予防

・ガイドラインでの提言

1) 世界保健機構 (WHO)

2019 年に世界保健機構 (World Health Organization ; WHO) から「WHO Guidelines for Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia (認知症リスク低減のためのガイドライン)」¹⁾ が公表された。全 12 対策について、それぞれの介入内容とエビデンス、推奨の強さが記載されている。

食事・栄養と関連する介入内容の抜粋を表 1 に示す。これらのうち、限定的ではあるが認知症の予防に効果があるものとして、「地中海食のような食事」を挙げている。地中海食の定義は研究によって異なるが、果物、野菜、魚介類は共通しており、ほかにはナッツ類、オリーブオイル類、乳製品、豆類、ワインなどが含まれる。ガイドラインの根拠として引用された系統的レビュー²⁾ では、地中海食によって言語記憶と視覚記憶に効果を認めたが、ほかの症状は無効だったことから、推奨の強さを“条件による”としている。

表 1 にある“WHO が推奨する食事内容”には、① バランスのとれた食事、② 食塩摂取量 < 5 g/day、③ 脂肪のバランスに注意、④ 糖質の摂りすぎに注意、⑤ アルコールの飲みすぎに注意、の五つが含まれる³⁾。

2) 認知症疾患診療ガイドライン 2017 (日本神経学会監修)⁴⁾

本ガイドラインでは CQ (clinical question) として、「認知症に関連する食事因子はあるか」を設定している。回答は、認知症に関連する食事因子として、“炭水化物を主とする高カロリー食や低たんぱく食および低脂肪食は軽度認知機

能障害や認知症のリスクを高める傾向にある。一方、個々の栄養素では確定的な結果は得られていない”（エビデンスレベル 2C）としている。

同様に、CQ「適度な飲酒は認知機能の低下や認知症の予防に有用か」については、“適度の飲酒は認知症の予防効果があるという報告がある。‘適度な飲酒量’には人種差、個人差の違いがあるので注意が必要である。飲酒できない人には進めるべきではない”（エビデンスレベル 2C）としている。

3) 欧州静脈経腸栄養学会（ESPEN）

欧州静脈経腸栄養学会（European Society for Clinical Nutrition and Metabolism；ESPEN）は2015年に「認知症に対する栄養ガイドライン」を公表している⁵⁾。WHOガイドラインと同様、認知機能障害がある成人に対して、認知機能の改善・予防目的のためにサプリメント〔 ω -3脂肪酸、ビタミンB類（B₁、B₆、B₁₂、葉酸）、ビタミンE、ビタミンD、セレン、銅〕を使用することは推奨していない。

2 栄養指標と認知症・認知機能低下

1. 体重・体格係数（BMI）

中年期の肥満は認知症のリスクであるが、高齢期ではむしろ抑制因子となるため、肥満と認知症・認知機能低下の間には逆転現象が存在する。

高齢者では、体格係数（body mass index；BMI）が低下するほど認知症の発症リスクが高い⁵⁾。さらに、認知症の進行とともにさまざまな栄養学的な問題が発生し、食事摂取量が低下して体重が減る（表2）。認知症患者において栄養障害の良い指標は体重減少である⁵⁾。

2. 骨格筋量

骨格筋量の減少と認知症・認知機能低下は双方向性に関連する。55歳以上の

表2 認知症の重症度と栄養学的な問題

栄養学的な問題	認知症の重症度
臭いや味の異常	Preclinical～軽度
注意力の欠如	軽度～中等度
遂行機能（例：買い物、食事の支度）の障害	
意思決定能力の低下（食事選択が遅い、摂取量の低下）	
協調運動の障害（嚥食能力の低下）	中等度～高度
失認（食べものや食事道具が理解できない）	
口腔～咽頭部の嚥下障害	
食べることを拒否する	高度

〔Volkert D, et al : Clin Nutr 2015 ; 34 : 1052-1073⁵⁾ より一部改変〕

地域居住日本人を対象とした横断研究⁶⁾では、骨格筋量と認知機能スコアは有意に正相関する。

3. MNA-SF

軽度認知障害あるいは早期のアルツハイマー病を有する日本人女性において、MNA-SF (Mini-Nutritional Assessment Short-Form) によって低栄養あるいは低栄養のリスクありと評価されると、2~5年後に「言葉による攻撃性」や「感情の抑制が効かない」などの行動心理症状が悪化する⁷⁾。

3 認知症・認知機能低下による低栄養への対策

ESPEN ガイドライン⁵⁾では、低栄養の進展を防止するため、定期的に体重を測定し、体重減少を早く見つけて適切な対応を行うことを記載している。

具体的には、通常の食事制限をしないことに加え、経口的栄養補助 (oral nutritional support ; ONS) の利用を推奨している。メタ解析によると、ONSにより体重が増える。また、食事の場所、配置している家具、静謐な環境、匂い、気温、採光、食事のとりやすさ、ビュッフェスタイルの提供など、楽しく家庭的な食環境を整えることも推奨している (エビデンスレベル：中程度)。

一方、経鼻経管栄養の適応については、軽度~中等度の認知症患者で明らかに経口摂取量が不足して危機的な状況にあり、経鼻経管栄養によって栄養状態の改善が見込める場合は、一時的に利用することを提言している。一方、重度の認知症患者については、経鼻経管栄養や人工栄養 (経腸栄養、静脈栄養、輸液) の利用は推奨していない。

4 透析患者における食事・栄養と認知症・認知機能障害

1. 栄養障害

一般人と同様、CKD 患者も栄養障害と認知機能低下は関連する。65 歳以上の CKD ステージ G4~5 患者において、栄養指標の Malnutrition Inflammation Score と認知機能評価法の MMSE (Mini-Mental State Examination) のスコアは有意に相関する⁸⁾。血液透析患者においても、認知機能が低下した患者は正常な患者と比べて、四肢骨格筋量が少ない⁹⁾。

2. CKD-MBD

CKD-MBD の病態である高リン血症、ビタミン D 不足、二次性副甲状腺機能亢進症は、認知症・認知機能低下の発症・進展と関連することから、CKD-MBD に対する食事・栄養管理も重要である。以下に、各病態と認知症・認知機能低下の関連について説明する。

1) 高リン血症

高リン血症は、副腎皮質のミトコンドリア機能に障害を及ぼして抑うつ症状を惹起するとともに、脳細胞に炎症を引き起こして神経原線維変化を増やすことで、アルツハイマー病やレビー小体型認知症の発症に關与する可能性がある。さらに、高リン血症による血管石灰化によって脳血管障害が發症し、血管性認知症の發症を惹起する。

日本人の保存期 CKD 患者では、血清リン値が高いほど 2 年後の MMSE スコアがより低下する¹⁰⁾。一方で、血液透析患者が 2 年間にわたってリン吸着薬で血清リン値をコントロールしても、目標發見率、選択反応時間、数字作業記録といった臨床的認知症尺度の低下は予防できなかったことが觀察されている¹¹⁾。

2) ビタミン D 不足

食事由来のビタミン D 摂取量を反映する血清 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] の低下と認知機能低下は相関する。血液透析患者においても、ビタミン D 欠乏症〔血清 25(OH)D < 12 ng/mL〕は高次脳機能低下に対する独立した影響因子であることが示されている¹²⁾。

3) 二次性副甲状腺機能亢進症

副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone ; PTH) は脳血管閥門を通過し、脳内受容体に結合して認知機能に影響する。二次性副甲状腺機能亢進症がある血液透析患者では、血中 PTH 濃度と脳灰白質容積および認知機能は逆相関する¹³⁾。また、透析患者に対して副甲状腺摘出術 (parathyroidectomy ; PTX) を施行すると、12 週間後の MMSE スコアが有意に改善する¹⁴⁾。米国の公的医療保険であるメディケアの利用者の後ろ向き解析では、認知症の既往歴のない 66 歳以上の新規透析導入患者 189,433 名のうち、リン吸着薬、ビタミン D 製剤、カルシウム受容体作動薬、PTX などの CKD-MBD 治療を受けていた透析患者は非治療患者と比べ、認知症の新規發症率が 42 % 低かったことが報告されている¹⁵⁾。

5 透析患者における食事・栄養と認知症・認知機能低下の予防

1. 食事パターン

上述したように、認知症・認知機能低下の予防に最も有用な食事は「地中海食のような食事」²⁾である。米国で開発された高血圧症治療食である DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 食は地中海食と類似しているが、DASH 食と和食の栄養素を比較すると、DASH 食は和食と比べて食塩が少なく、カリウム、カルシウム、マグネシウム、食物繊維が豊富に含まれる特徴がある¹⁶⁾ (表 3)。

近年、透析患者において、新鮮な野菜や果物を豊富に摂取する plant-based diet は炎症反応の低下、腸内細菌叢の是正、便秘の改善、生命予後の改善と關連することが觀察されている¹⁷⁾。しかし、「地中海食のような食事」により、透析患者の認知機能低下が予防できるかは解明されていない。

表3 DASH食と和食に含まれるおもな栄養素

一日摂取量	DASH食	和食
エネルギー (kcal)	2,100	1,913
たんぱく質 (%エネルギー)	18	14.9
脂質 (%エネルギー)	27	25.0
炭水化物 (%エネルギー)	55	60.1
ナトリウム (mg)	1,150	4,352
カリウム (mg)	4,700	2,372
マグネシウム (mg)	500	256
カルシウム (mg)	1,240	522
食物繊維 (g)	30	14.6

〔Song Y, et al : Nutrients 2021 ; 13 : 984¹⁶⁾ より一部改変〕

2. 水溶性ビタミン類の補充

上述したように、ESPENガイドライン⁵⁾では認知機能障害がある一般成人に対し、水溶性ビタミン類を認知機能の改善・予防目的で投与することは推奨していない。

透析患者は水溶性ビタミンの血中濃度が低いため、ホモシステイン (Hcy) が分解されず、血漿 Hcy 濃度が上昇する。高 Hcy 血症には動脈硬化の促進、神経細胞障害、アルツハイマー病の原因物質であるアミロイドβ蛋白の蓄積を促すなどの作用があり、血液透析患者では高 Hcy 血症と海馬の萎縮率が正関連する¹⁸⁾。

血液透析患者（認知機能低下の合併率 29.9 %）に高用量の水溶性ビタミン（葉酸 40 mg/day, ビタミン B₆ 100 mg/day, ビタミン B₁₂ 2 mg/day）を3年間投与して血漿 Hcy 濃度を 27 % 下げても、認知機能は変化しなかった¹⁹⁾。一方で、認知機能障害を有する血液透析患者のみを対象として、チアミン (90 mg/day) と葉酸 (30 mg/day) を 96 週間にわたり投与した研究²⁰⁾において、対照群は認知機能評価法の MoCA (Montreal Cognitive Assessment) スコア (mild cognitive impairment は 25 点以下) が変わらなかったのに対し、水溶性ビタミン投与群は MoCA スコアが 21.95±3.81 から 25.68±1.96 まで有意に上昇し、生存率も改善した。

以上より、認知機能低下症に対する水溶性ビタミン補充の有用性については、さらなる検証が必要と思われる。

3. L-カルニチンの補充

動物実験では、カルニチンの補充によって脳白質病変や認知機能障害を軽減することが知られている。日本人血液透析患者を対象に、拡散テンソルおよび拡散

尖端 MRI 画像を用いて、微小な脳白質経路障害を評価した報告²¹⁾によると、透析患者では広汎に脳白質経路の障害を認めるが、L-カルニチンの投与によって障害が軽減するとともに、認知機能テスト (trail making test A) スコアの低下と関連することが観察されている。

おわりに

透析患者における認知症・認知機能低下の成因には栄養障害のみならず、高リン血症、ビタミン D 不足、二次性副甲状腺機能亢進症などの CKD-MBD の病態が関与する。

地域居住高齢者において認知症の予防に最も有用な食事として、WHO から果物、野菜、魚介類に加え、ナッツ類、オリーブオイル類、乳製品、豆類、ワインなどを含む「地中海食のような食事」が推奨されている。一方で、サプリメントの投与は推奨されない。

現在、透析患者の認知機能低下に対する plant-based diet の効果は明らかでなく、水溶性ビタミン B 群の投与についても有用性は証明されていない。一方で、認知機能低下はフレイルと密接に関連するため、フレイル予防の食事・栄養療法が認知機能低下を有する透析患者に対する現実的な介入方法と思われる。

本論文の ● ポイント

- 透析患者の認知機能障害には栄養障害が関与する。
- CKD-MBD も認知症の発症に関連する。
- 認知症・認知機能低下の予防に最も有用な食事は plant-based diet である。
- 透析患者において、plant-based diet が認知症を予防するかは不明である。
- フレイル予防に有用な食事・栄養療法が認知症の予防に有用と思われる。

■ 文献・参考 URL (2022 年 11 月現在)

- 1) 令和元年度 厚生労働省老人保健健康増進等事業「海外認知症予防ガイドラインの整理に関する調査研究事業、WHO ガイドライン、『認知機能低下および認知症のリスク低減』邦訳検討委員会：認知機能低下および認知症のリスク低減 WHO ガイドライン https://www.jri.co.jp/MediaLibrary/file/column/opinion/detail/20200410_theme_t22.pdf
- 2) Radd-Vagenas S, Duffy SL, Naismith SL, et al : Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function : a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2018 ; 107 : 389-404
- 3) World Health Organization : Healthy Diet <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
- 4) 日本神経学会 監, 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 編 : 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 2017, 医学書院, 東京
- 5) Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, et al : ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr* 2015 ; 34 : 1052-1073
- 6) Kohara K, Okada Y, Ochi M, et al : Muscle mass decline, arterial stiffness, white matter hyperintensity, and cognitive impairment : Ja-

- pan Shimanami Health Promoting Program study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017 ; 8 : 557–566
- 7) Kishino Y, Sugimoto T, Kimura A, et al : Longitudinal association between nutritional status and behavioral and psychological symptoms of dementia in older women with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer’s disease. *Clin Nutr* 2022 ; 41 : 1906–1912
 - 8) Guenzani D, Buoli M, Caldiroli L, et al : Malnutrition and inflammation are associated with severity of depressive and cognitive symptoms of old patients affected by chronic kidney disease. *J Psychosom Res* 2019 ; 124 : 109783
 - 9) Lee H, Kim K, Ahn J, et al : Association of nutritional status with osteoporosis, sarcopenia, and cognitive impairment in patients on hemodialysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2020 ; 29 : 712–723
 - 10) Otobe Y, Hiraki K, Izawa KP, et al : Relationship between serum inorganic phosphorus levels and cognitive decline over 2 years in older adults with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2020 ; 24 : 286–287
 - 11) Altmann P, Barnett ME, Finn WF, et al : Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis : no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 252–259
 - 12) Shaffi K, Tighiouart H, Scott T, et al : Low 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive impairment in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 979–986
 - 13) Gong X, Zou L, Wu H, et al : Altered brain structural and cognitive impairment in end-stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism. *Acta Radiol* 2020 ; 61 : 796–803
 - 14) Chou FF, Chen JB, Hsieh KC, et al : Cognitive changes after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2008 ; 143 : 526–532
 - 15) Mathur A, Ahn JB, Sutton W, et al : Secondary hyperparathyroidism (CKD-MBD) treatment and the risk of dementia. *Nephrol Dial Transplant* 2022 ; 37 : 2111–2118
 - 16) Song Y, Lobene AJ, Wang Y, et al : The DASH diet and cardiometabolic health and chronic kidney disease : a narrative review of the evidence in east Asian countries. *Nutrients* 2021 ; 13 : 984
 - 17) Dupuis L, Brown-Tortorici A, Kalantar-Zadeh K, et al : A mini review of plant-based diets in hemodialysis. *Blood Purif* 2021 ; 50 : 672–677
 - 18) Maesato K, Ohtake T, Mochida Y, et al : Correlation of hippocampal atrophy with hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients : An exploratory pilot study. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0175102
 - 19) Brady CB, Gaziano JM, Cxypoliski RA, et al : Homocysteine lowering and cognition in CKD : the Veterans Affairs Homocysteine Study. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 440–449
 - 20) Lu R, Fang Y, Zhou Y, et al : A pilot study of thiamin and folic acid in hemodialysis patients with cognitive impairment. *Ren Fail* 2021 ; 43 : 766–773
 - 21) Ueno Y, Saito A, Nakata J, et al : Possible neuroprotective effects of l-carnitine on white-matter microstructural damage and cognitive decline in hemodialysis patients. *Nutrients* 2021 ; 13 : 1292



Dietary and nutritional therapy for dialysis patients with cognitive impairment

Akihiko Kato*

Key words : malnutrition, CKD-MBD, Mediterranean diet, L-carnitine, water-soluble vitamin B

* *Blood Purification Unit, Hamamatsu University Hospital*