

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	保川 亮太
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 1117 号
学位授与の日付	令和5年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Intradialytic parenteral nutrition using a standard amino acid solution not for renal failure in maintenance hemodialysis patients with malnutrition: a multicenter pilot study. (栄養不良を呈した維持血液透析患者に対する腎不全用ではなく、一般用アミノ酸溶液を用いた透析時静脈栄養に関する検討：多施設共同パイロット試験)
論文審査委員	主査 教授 曾根 博仁 副査 教授 寺井 崇二 副査 准教授 山本 卓

博士論文の要旨

背景と目的

血液透析や血液濾過透析の進歩により、患者の生存期間が延び、高齢者の透析導入が増加し、透析患者全体の高齢化が進んでいる。慢性透析患者では、透析に伴う血漿アミノ酸濃度の低下により、タンパク質の異化が促進される。また、心不全に伴う感染症や炎症の併発は、タンパク質の異化を加速させる。日本では、標準アミノ酸液は、体液過多や電解質異常を起こしやすく、アミノ酸の代謝物である尿素が残存すると患者の症状を悪化させるため、重症腎不全患者には禁忌とされてきた。しかし、尿素などの尿毒症は透析で除去されるため、尿素的貯留による症状の悪化は考えらず、近年、欧州臨床栄養代謝学会のガイドラインと同様に、日本においても標準アミノ酸溶液は透析患者への禁忌から外された。透析時静脈栄養 (IDPN: intradialysis parenteral nutrition) は血清アルブミンやプレアルブミンなどの栄養パラメータの改善が期待されるが、標準アミノ酸溶液が実臨床で安全に使用できるか、臨床的にどの程度有効であるかについては、現在のところ十分なエビデンスが得られていないのが現状である。そこで今回、新たに発売された標準アミノ酸液であるエネフリード®注射液を用いた血液透析中の静脈栄養について、栄養不良を有する維持血液透析患者を対象に、安全性と有効性を検討した。

方法

対象者は、20歳以上の慢性腎臓病で維持血液透析を受けている患者であり、1年後の栄養学的死亡リスク評価ツールとして開発された、日本人血液透析患者の栄養リスク指標 (NRI-JH: nutritional risk for Japanese hemodialysis patients) によって評価され、栄養学的にハイリスク群であった。本試験は、多施設共同、前向き、非無作為化、非盲検、単一群、観察的パイロット試験としてデザインされた。標準アミノ酸、ブドウ糖、電解質、脂質、水溶性ビタミンを含むエネフリード®注射液1袋 (550ml) を150ml/hの速度で投与し、透析内で終了させた。点滴は12週間、毎回の血液透析中に行われた。主要評価項目は、エネフリ

ード®注射剤による12週間のIDPN実施前と実施後の血清トランスサイレチン値の変化とした。また、安全性の評価項目として、IDPN開始前後の体液量、血中尿素窒素や電解質などの血液生化学検査、IDPN開始前後のフラッシュグルコースモニタリングシステム(FGM:Flash Glucose Monitoring)による反応性低血糖の評価など血糖値の変動も評価した。

結果

13名の平均年齢は79.0±10.7歳、肥満度は18.0±1.7kg/m²であった。血清トランスサイレチンを含む栄養学的パラメータに試験開始前後で有意な変化は観察されなかった。IDPN開始後、明らかな体液過多や電解質を含む血液生化学検査に有意な変化はなく、12週間安全に治療を継続することができた。FGM解析では、試験開始時に血液透析中の無症候性低血糖が認められたが、12週間後には改善傾向が認められた(area over the curve < 70 mg/dl per dialysis: 747.5 ± 1333.9 to 21.6 ± 54.3, P = 0.09)。

考察

本試験で血清中のトランスサイレチン濃度に変化がなかったことについては、投与期間が短かったこと、エネフリード®注射剤の栄養量が不足していたこと、被験者の栄養状態が悪く、エネフリード®注射剤の効果が十分に得られなかった可能性がある。今回、エネフリード®注射液 550ml を安全に使用することができたが、過去の報告に比べ、投与されるカロリーやタンパク質の量は少なかった。より大きな栄養改善を得るために、今回使用したエネフリード®注射剤 550ml より投与量を多くした場合に、安全に使用できるかどうか検討する余地がある。一方、本研究の参加者はハイリスク群であったため、エネフリード®注射剤の使用により血清中のトランスサイレチン濃度が維持された可能性も考えられる。本試験では対照群が存在しないため、これを証明することはできず、さらなる検討が必要である。また、血液透析中の無症候性低血糖を改善する可能性が示され、NRI-JHによる栄養学的ハイリスク群の透析患者にとってIDPNは血糖変動改善による有益な治療となる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

近年、欧州臨床栄養代謝学会のガイドラインと同様に、日本においても標準アミノ酸溶液は透析患者への禁忌から外された。透析時静脈栄養(IDPN: intradialysis parenteral nutrition)は血清アルブミンやプレアルブミンなどの栄養パラメータの改善が期待されるが、標準アミノ酸溶液が実臨床で安全に使用できるか、臨床的にどの程度有効であるかについては、現在のところ十分なエビデンスが得られていないのが現状である。そこで今回、新たに発売された標準アミノ酸液であるエネフリード®注射液を用いた血液透析中の静脈栄養について、栄養不良を有する維持血液透析患者を対象に、安全性と有効性を検討した。

その結果、本試験で血清中のトランスサイレチン濃度に変化がなかったが、投与期間が短かったこと、エネフリード®注射剤の栄養量が不足していたこと、被験者の栄養状態が悪く、エネフリード®注射剤の効果が十分に得られなかったためと考えた。

今回、エネフリード®注射液 550ml を安全に使用することができたが、過去の報告に比べ、投与されるカロリーやタンパク質の量は少なかった。より大きな栄養改善を得るために、今回使用したエネフリード®注射剤 550ml より投与量を多くした場合に、安全に使用できるかどうか検討する余地がある。一方、本研究の参加者はハイリスク群であったため、エネフリード®注射剤の使用により血清中のトランスサイレチン濃度が維持された可能性も考えられる。本試験では対照群が存在しないため、これを証明することはできず、さらなる検討が必要である。また、血液透析中の無症候性低血糖を改善する可能性が示され、NRI-JHによる栄養学的ハイリスク群の透析患者にとってIDPNは血糖変動改善による有益な治療となる可能性が示唆された。

以上、本研究は小規模ではあるが、エネフリード®注射剤が栄養学的ハイリスク群の透析患者にとってIDPNは血糖変動改善による有益な治療となる可能性が示唆された点に本論文の博士論文としての価値を認める。