

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17277

研究課題名(和文) MIA症候群を克服する透析法・長時間透析療法の予後改善効果の解明

研究課題名(英文) Elucidating the prognostic benefit of extended-hours hemodialysis to overcome MIA syndrome.

研究代表者

今泉 貴広 (Imaizumi, Takahiro)

名古屋大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：40867769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：長時間透析による低栄養の克服、動脈硬化の進展抑制の実態を明らかにするため、体組成測定値の推移、網羅的代謝物の測定であるメタボローム解析、動脈硬化原因物質とされるCalciprotein particle (CPP)測定を実施した。長時間透析患者では筋肉量が良好に維持された。メタボローム解析では長時間透析患者でアミノ酸濃度が高値で、従来透析で尿毒素濃度が高値であった。また、長時間透析患者ではCPP濃度が低く、血清リン値に対するCPP濃度の上昇の程度も従来透析患者に比して緩やかであった。本研究により、透析時間を延伸することで栄養状態の改善、尿毒素の除去、動脈硬化促進因子が低下することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は過去に、長時間透析療法の予後改善効果が特に高齢透析患者により大きいことを示していた。そして今回、そのメカニズムの一旦を解明することができた。すなわち厳しい食事制限の緩和により食事摂取の増加がもたらすアミノ酸濃度の上昇と、透析時間延伸による尿毒素や動脈硬化促進物質の減少効果が示され、長時間透析に対する客観的なデータを示すことができた。ますます高齢化が進む透析医療にとり、合併症が少ない快適な透析療法を提供することで、従来透析法の継続が困難であった透析患者に有効な選択肢を提示し、患者の幸福度を高めることにつながるものと期待する。

研究成果の概要(英文)：To reveal how extended-hours hemodialysis overcomes malnutrition and prevents the progression of arteriosclerosis, we examined the trajectory of body composition parameters, metabolome analysis, which is a comprehensive metabolite measurement, and calciprotein particle (CPP), which is considered to be a causative agent of arteriosclerosis. Muscle mass was well maintained in patients on extended-hours hemodialysis. Metabolome analysis showed higher amino acid concentrations in patients on extended-hours hemodialysis, while higher uremic toxin concentrations in patients on conventional dialysis. Patients on extended-hours hemodialysis also had lower CPP concentrations, and the increase in CPP concentration relative to serum phosphorus levels was slower than in patients on conventional dialysis. This study showed that extending dialysis time improves nutritional status, removes uremic toxins, and decreases factors that promote atherosclerosis.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：長時間透析療法 MIA症候群 CKD-MBD 尿毒素 体組成分析 メタボローム解析 Calciprotein particle

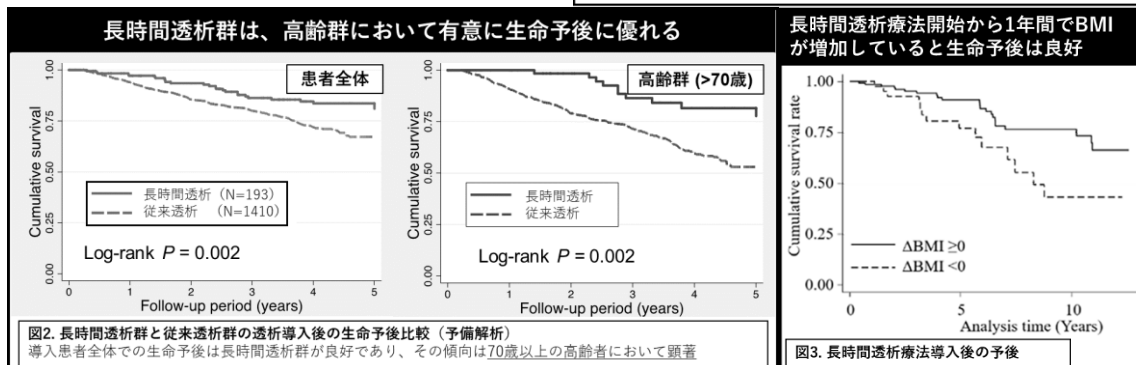
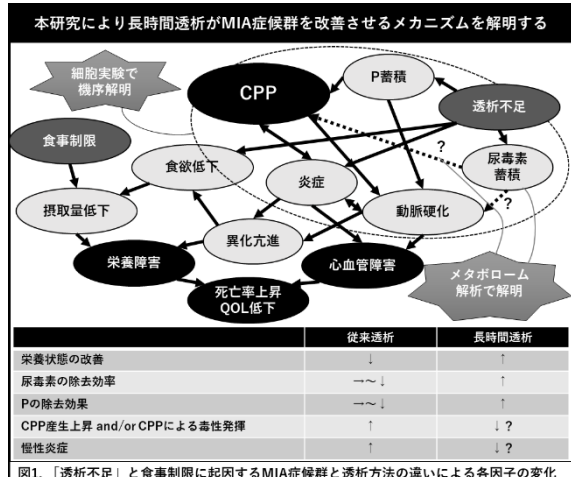
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

透析療法導入平均年齢は年々上昇している。導入年齢の上昇は併存症の増加、通院困難や QOL の低下を意味する。1 回 4~5 時間の従来透析法では、厳しい食事制限や透析不足によりエネルギー摂取不良・異化亢進により MIA 症候群を呈し、心血管障害と栄養障害から死亡率上昇と QOL 低下から健康寿命を損ねる。(図 1)

我々は、こうした課題を解決する有力な手段として、週 3 回・1 回 6~8 時間の長時間透析と、患者に厳しい制限を求めない自由食を組み合わせた治療法(以下、長時間透析療法)に着目し、従来透析と比較して各段に生命予後を改善させること、特に 70 歳以上の高齢者に顕著であること、そして体格指数 (Body mass index, BMI) の導入早期における増加はその後の良好な生命予後と関連することを見出した。こうした臨床データから、長時間透析療法が十分な透析を提供することにより高齢透析患者の低栄養状態を解決し、生命予後および健康寿命を改善させる可能性を見出した。(図 2, 3)



慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) は、透析患者の血管石灰化の最重要基礎病態であり、そのキープレーヤーとして血中に存在するリン酸カルシウム微結晶と Fetuin-A タンパク質の凝集体である Calciprotein particle (CPP) が注目を集めている。CPP は炎症性の血管内皮障害を誘導して動脈硬化や血管石灰化を惹起するという特性をもつことから、CPP が MIA 症候群の上流域に位置しており、この除去が予後改善につながるとの仮説を立てるに至った。一方、長時間透析療法中の患者の中には血清リンの管理状況と動脈硬化の進展が相関しない患者群があり、これらの患者では CKD-MBD の pathway に抛らない、様々な尿毒素が関与した未知の分子病態が潜んでいる可能性があり、CPP の形成や CKD-MBD pathway に影響する尿毒素の探索は最重要な研究課題である。

2. 研究の目的

長時間透析による栄養状態の改善に関する定量的・客観的評価を行う。また、長時間透析による動脈硬化進展抑制のメカニズムを解明するために、CPP などの既知の分子に加え、MIA 症候群の進展に関わる未知の分子を明らかにし、透析療法実施中の患者の病態解明及び新たな治療ターゲットの発見を目指す。

3. 研究の方法

我々は、まずは長時間透析による栄養状態に関する定量的な評価として、体組成変化を長時間透析開始後 2 年にわたって追跡した。また、従来透析と長時間透析を実施する患者血液検体を用いてメタボローム解析を行って代謝物の測定を行い、アミノ酸濃度の比較を行った。次に、動脈硬化促進因子の候補として CPP の降下作用について長時間透析と従来透析で比較を行った。

これらの研究の前段階として、まず長時間透析法を現実実践している医療法人かもめクリニックにおいて、経年的に透析時間を延伸してきた経緯がある。この経緯から経験的に、高血流量が透析患者の疲労につながるということで体格に合わせて血流を低く調整してきた。その経験値を定量化する試みから始めることとした。

我々は本テーマを、以下に掲げる小項目に分けて実施した。その研究方法について詳説する。

小項目 (1) 「1 回 8 時間の長時間透析への変遷と透析時血流量の記述研究」

電子的に医療情報が収集可能となった 2010 年以降で透析条件の変遷を記述した。1 年を 3 か月ごとのまとまりに分けてその期間内の平均透析時間を基に、18 時間/週末満、18-21 時間/週、21-24 時間/週、24 時間/週以上の 4 カテゴリに分け、四半期ごとの集計をカレンダー一年月に沿って記述した。また、初期の透析条件において血流量を決める際に、体格に基づいてい

たため、透析後体重を目的変数、血流量を従属変数として、固定効果を血流量、変数効果を患者個人とした線形混合モデルを実施し、透析後体重の推移が設定している血流量に伴ってどのように変化しているかを記述した。

小項目 (2) 「長時間透析患者における体組成分析の導入後からの変化に関する記述研究」

従来透析患者においては、BMI や脂肪重量は導入から徐々に増加するが、除脂肪体重は低下することが報告されている (Marcelli ら. J Ren Nutr 2016)。かもめクリニックで初めて長時間透析を開始した患者 206 名を対象に、2 年で合計 3 回以上 (導入時、1 年後、2 年後) InBody® で測定した体組成分析を追跡して脂肪重量、除脂肪体重の推移を明らかにした。

小項目 (3) 「長時間透析と従来透析のメタボローム解析による栄養状態・尿毒素濃度の記述研究」

長時間透析と従来透析の透析開始前患者血漿 483 検体を用いて、代謝物の網羅的測定を行った。陽イオン性および陰イオン性の代謝物をキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計 (CE-TOFMS) を用いて測定した。対象者の半数以外で測定可能であった代謝物のみ Wilcoxon' s ranksum test にて検定し、多重検定に対して Bonferroni 法で補正した P 値を報告した。

小項目 (4) 「CPP を含む CKD-MBD 指標の透析法による違いについての検討」

長時間透析群および従来透析群の患者血清ならびに血漿を用いて CPP を測定し、既存の CKD-MBD 指標として臨床で広く用いられる Ca, P, PTH 等で補正しても透析法の違いにより CPP 濃度に違いがあるかを検討した。また、P は CPP の上昇と関連することが知られており、P の上昇程度と CPP の上昇の関連が透析法の違いによって異なるかについても検討した。

4. 研究成果

小項目 (1) 「1 回 8 時間の長時間透析への変遷と透析時血流量の記述研究」

図 4 に示すように、時間経過とともに週当たりの透析時間は徐々に延伸していた。2016 年時点で、全体の 3 分の 2 以上の患者が週当たり 21 時間以上の透析 (1 回あたり 7 時間以上) を受けていた。さらに、24 時間以上の透析を実施する患者は 40% 程度に上った。

透析時の血流量に関しては、通常透析では 200 mL/分に設定されることが多いが、かもめクリニックにおいては 120~150 mL/分程度で開始されていた。これは臨床医の経験則に則り、主に体格に基づいて決定されていたが、定量的な指標はなかった。しかし今回の我々の検討において、血流量 160 mL/分以上となるのは男性の場合、平均的な透析後体重が 75 kg 前後と日本人としては大柄な体格を持つ患者であった。(図 5)

また、男女ともに 120-160 mL/分程度の血流量で実施している場合にその後の透析後体重の増加につながっていた。長時間透析患者において体重増加は予後良好の徴候と考えられる (菱田ら J Ren Nutr 2017) ため、この範囲に血流量が設定されていることで体重増加が期待できるかもしれない。今後、前向き研究での検討を進めていく予定である。

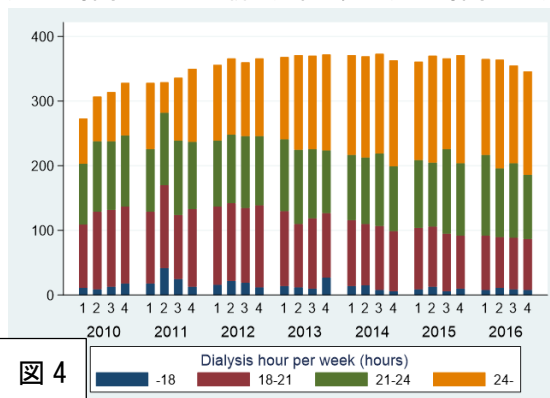


図 4

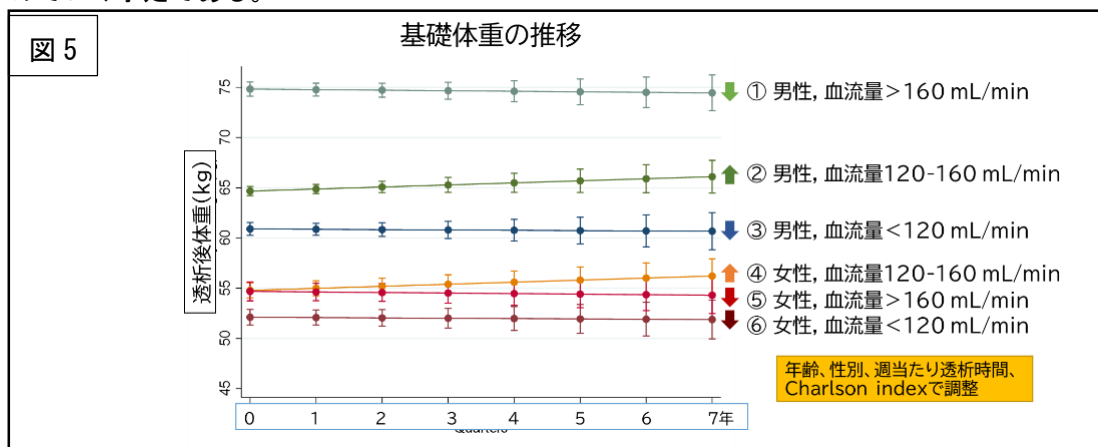


図 5

小項目 (2) 「長時間透析患者における体組成分析の導入後からの変化に関する記述研究」

長時間透析を新たに開始した 209 名の患者を対象に実施した Inbody による体組成分析では、以下の知見を得ることができた。

BMI 維持または増加した群と減少した群に分けたとき、体重の増減の主体は主に脂肪体重であり、筋肉量変化には有意な差は見られなかった(図 6)。

BMI と除脂肪体重との関係、BMI と脂肪重量の関係として、BMI が 30 kg/m² 程度までは除脂肪体重とよく相関していたが、それ以上 BMI が増えても除脂肪体重は頭打ちとなっていた。それに対し、脂肪重量は BMI の値に拠らずよく相関していた(図 7)。

過去の研究において、従来透析法では除脂肪体重は維持されることはなく、透析開始から徐々に減少していたが、我々の解析では、長時間透析患者において筋肉量は開始から 2 年間で良好に維持されていた。長時間透析療法は、より多くの分子の除去をもたらすために栄養素も除去される量が多いと考えられるが、厳しい食事制限を課することなく家族と同じ食事を日々楽しむ、というもう一つの重要な要因によって体格が良好に維持されたものと考えられる。透析後の疲労感が少なく、透析が終了するとすぐに日常生活に復帰することができるために、結果として身体活動時間がそれほど制限されることがない、ということも要因として考えられる。このように、患者の生活の質がどのように透析法によって異なるのか、ということは今後明らかにしていく必要があると考える。

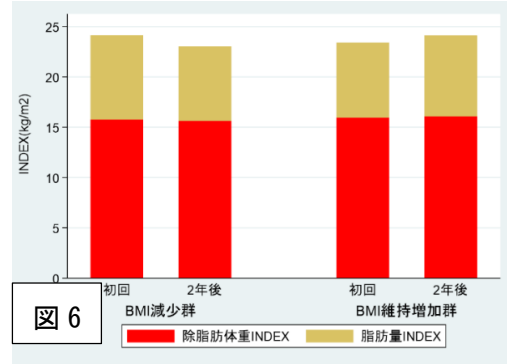


図 6

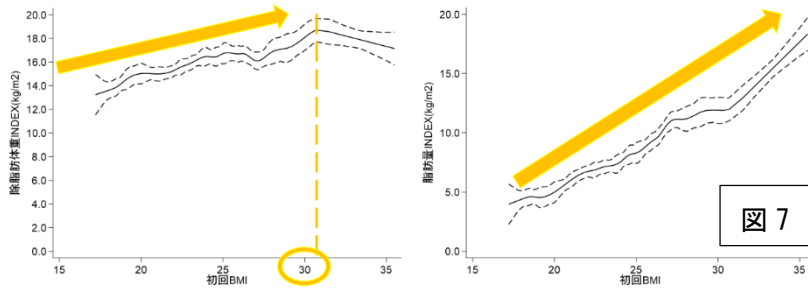


図 7

小項目(3)「長時間透析と従来透析のメタボローム解析による栄養状態・尿毒素濃度の記述研究」

長時間透析と従来透析を実施する患者の透析前血液検体を用いて測定した代謝物の特徴として、長時間透析では血中アミノ酸濃度が高く、従来透析では既知の尿毒素成分の濃度が高かった(図 8)。このことは前項の体組成の良好な維持の 1 つの証左と考えられる。すなわち長時間透析による尿毒素除去と積極的な食事摂取による栄養状態改善、特にアミノ酸濃度の維持である。今後は代謝経路に着目した、より詳細な解析を予定する。

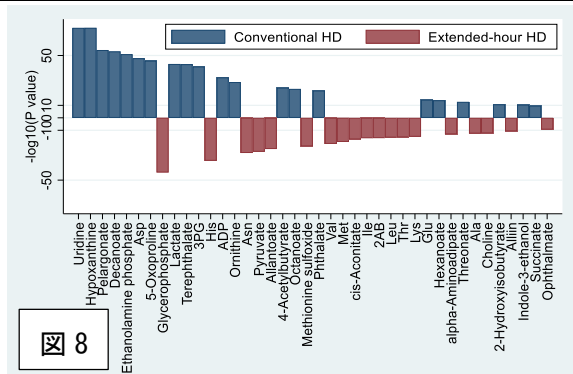


図 8

小項目(4)「CPP を含む CKD-MBD 指標の透析法による違いについての検討」

最後に、長時間透析患者において、動脈硬化促進因子である CPP 濃度が従来透析患者に比べて有意に低く、既存の動脈硬化促進因子として知られる Ca、P など調整しても有意差があった(図 9)。さらに、CPP を上昇させる因子である P との関連を検討したところ、従来透析ではより P が低い段階(4 mg/dL 程度)から CPP の上昇がみられるのに対し、長時間透析では血清 P 濃度が 6 mg/dL を超えてもなお上昇の程度が緩やかであった(図 10)。これは主に P による悪影響を、栄養状態の改善やその他の尿毒素物質の除去の促進が相殺していることが考えられる。このことから、長時間透析患者の P の目標値を従来透析と分けて考える必要がある。

今後、可能であれば介入研究等によって長時間透析における P の至適範囲についてさらに詳細に検討する必要がある。

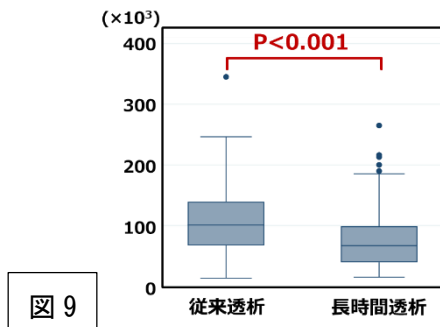


図 9

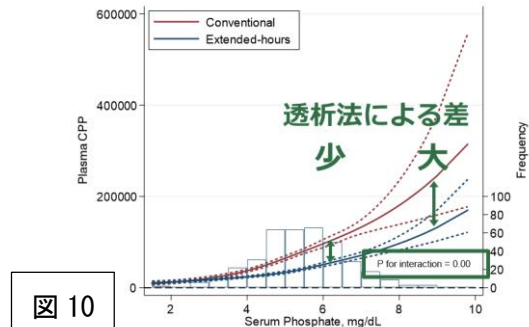


図 10

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimon Kurasawa, Manabu Hishida, Takahiro Imaizumi, Masaki Okazaki, Nobuhiro Nishibori, Toru Kondo, Hirotake Kasuga, Shoichi Maruyama	4. 巻 331
2. 論文標題 All-cause and cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis with aortic sclerosis and mild-to-moderate aortic stenosis: A cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 12-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.910	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okazaki Masaki, Inaguma Daijo, Imaizumi Takahiro, Hishida Manabu, Kurasawa Shimon, Kubo Yoko, Kato Sawako, Yasuda Yoshinari, Katsuno Takayuki, Kaneda Fumika, Maruyama Shoichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Impact of old age on the association between in-center extended-hours hemodialysis and mortality in patients on incident hemodialysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 235900-235900
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0235900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Hishida Manabu, Imaizumi Takahiro, Menez Steven, Okazaki Masaki, Akiyama Shin'ichi, Kasuga Hirotake, Ishigami Junichi, Maruyama Shoichi, Matsushita Kunihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Additional prognostic value of toe-brachial index beyond ankle-brachial index in hemodialysis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 353
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12882-020-01991-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 今泉貴広、岡崎雅樹、西堀暢浩、菱田学、丸山彰一、金田史香
2. 発表標題 低血流・自由食の長時間透析療法の透析実態に関する経時的記述研究
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西堀暢浩、岡崎雅樹、倉沢史門、菱田学、今泉貴広、丸山彰一、金田史香
2. 発表標題 透析患者におけるリブレproを用いた血糖のトレンド把握と治療応用
3. 学会等名 第66回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西堀暢浩、今泉貴広、岡崎雅樹、武田有記、倉沢史門、菱田学、丸山彰一、黒尾誠、三浦裕、金田史香、春日弘毅
2. 発表標題 食事制限を行わない長時間透析療法がCPIに与える影響
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西堀暢浩、岡崎雅樹、武田有記、倉沢史門、菱田学、今泉貴広、丸山彰一、金田史香
2. 発表標題 GAと随時血糖では把握できない、リブレproを用いた長時間透析患者の日内変動と日差変動
3. 学会等名 腎と脂質研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今泉貴広、西堀暢浩、秋山真一、金田史香、春日弘毅、平山明由、丸山彰一
2. 発表標題 長時間透析と従来透析のメタボロームプロファイルの比較
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西堀暢浩、岡崎雅樹、今泉貴広、金田史香、丸山彰一
2. 発表標題 長時間透析患者におけるフラッシュグルコースモニタリングを用いた血糖のトレンド把握
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西堀暢浩、今泉貴広、金田史香、春日弘毅、三浦裕、黒尾誠、丸山彰一
2. 発表標題 食事制限を行わない長時間透析療法がCPPsに与える影響
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武田有記、今泉貴広、倉沢史門、西堀暢浩、菱田学、金田史香、丸山彰一
2. 発表標題 長時間透析患者における骨格筋重量の推定
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------