

血液透析患者における乳酸菌摂取時の 血清リン値とi-PTHの変化について

Changes in Serum Phosphorus Levels and i-PTH in Hemodialysis Patients in Response to Lactobacillus Probiotic Intake

(2014年3月31日受理)

古川 愛子 秋山 恭子*¹ 有元 克彦*¹
Aiko Furukawa Kyouko Akiyama Katsuhiko Arimoto
松下 暢子*² 川上 祐子
Nobuko Matsushita Yuko Kawakami

Key words : 慢性腎不全, 血清i-PTH値, 血清リン値, 食事療法, 乳酸菌飲料

要 約

慢性腎不全透析期の患者50名を対象に、乳酸菌飲料を8週間摂取させ、摂取後の便性および臨床検査値に対する影響について検討した。摂取8週後の排便回数や排便量は明らかな変化は認められなかったが、便の性状について「バナナ状である」と答えた者の割合が増加した。臨床検査値では、血清リン高値群 (P>6.0mg/dL) で血清リン値が4週後以降に有意な低下を示し、血清i-PTHは8週後に有意な低下が認められた。また8週後において、開始時にi-PTHが高値 (iPTH>240pg/dL) を示した7例のうち5例が基準範囲内となった。したがって、透析を行っている慢性腎不全患者に対し、乳酸菌飲料を補給することは、血清リン値とi-PTH値の改善をもたらすことが示唆された。

序 文

日本透析医学会の統計調査によれば、2012年12月末現在、わが国における慢性腎不全 (chronic kidney disease, CKD) による透析患者は309,946名である¹⁾。透析療法の進歩によって維持透析患者の長期生存が可能となった。しかしながら、高窒素血症、水分電解質異常、貧血、低タンパク質血症を予防するため、慢性腎不全患者では水分制限に加えてカリウム摂取の制限による食物繊維の摂取量不足が生じる。このことに起因して、CKD透析期では便秘の頻度が高い²⁾。さらに運動不足による腸管の蠕動運動の低下、薬剤やストレスなどさまざまな要因によって腸内細菌叢のバランスが崩れることが便秘の発生を増長させる³⁾。便秘が生じると、腸内に便が溜まり糞便中のアンモニア、インドール、フェノールなどの腸内腐敗物が増加する。腎機能が正常であれば、アンモニアやインドールは肝臓において尿素に変換され尿中に排泄される。しかし、透析患者では腎機能障害によっ

てこれらが蓄積する⁴⁾ため、多くの症例で緩下剤や整腸剤の服用によって便を排泄している場合が多い。

ビフィズス菌製剤は一般に便秘を改善することが知られている。健常成人にビフィズス菌製剤を服用させたところ、便秘が改善したとの報告がある⁵⁾。加えてビフィズス菌製剤によって腸内環境が改善し糞便中の腐敗産物が減少したことが示されている⁶⁾。一方、乳酸菌シロタ株は、腸内細菌叢を正常化し便秘に対する効果が報告されている。このことから、CKD透析期患者においても同様に便秘改善効果が期待される。

腎臓は副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone, PTH) などのホルモンの調節を受けてカルシウムやリンを尿中に排泄する一方、活性型ビタミンDの産生臓器でもある。このためCKD患者では、腎機能低下に伴う高リン血症と活性型ビタミンDの低下、さらにこれらの結果生じる低カルシウム血症を代償するため、早期から副甲状腺機能が亢進し血中のPTH濃度は上昇する。透析導入によって高リン血症や高カルシウム血症の改善とともに副甲状腺

*¹ 医療法人創和会しげい病院 *² 岡山県栄養士会

表1 排便調査アンケート

〈便性〉	
排便回数はどれくらいですか	(1. 3日以上に1回, 2. 2日以上に1回 3. 1日に1回, 4. 1日に2回, 5. 1日に3回以上)
便はどのような状態ですか	(1. 硬便, 2. バナナ便, 3. 半熟状, 4. 泥状, 5. 水状)
排便の量はどれくらいですか	(1. 無し, 2. 微量, 3. 少ない, 4. 普通, 5. 多い)
〈便秘改善薬の使用〉	
便秘改善薬は服用していますか	(1. 飲む, 薬剤名 _____, 2. 飲まない)

機能亢進症は一過性に改善するものの、長期的にみると進行する。高PTH血症はリン、カルシウムのコントロールを困難にすることが知られており、良好な副甲状腺機能管理がリン、カルシウム代謝管理を容易にすることも報告されている⁷⁾。

本研究では、CKD透析期の患者を対象に乳酸菌飲料を摂取させ、摂取後の便性の改善と血清リン値とPTHの変化について検討した。

方 法

1. 対象および調査時期

2011年8月～11月までS病院に入院・通院中の血液透析患者のうち医師による同意の得られた50名（男性36名、女性14名 平均年齢;62.5±10.4歳）を対象とした。なお、本研究は中国学園大学倫理委員会の承認を得て行われた。

2. 方法

1) 摂取方法

乳酸菌シロタ株を含む乳酸菌飲料1日1本(65ml)を8週間摂取させた。摂取時間は指定していない。研究実施中における薬剤および食事の変更は行っていない。なお、本研究において使用した乳酸菌飲料の65mlあたりの栄養成分は、エネルギーが25kcal、たんぱく質0.8g、脂質0.1g、炭水化物11.5g、ナトリウム14mgであり、乳酸菌シロタ株は15億個含まれていた。

2) 排便調査アンケート

排便調査アンケートの内容を表1に示す。調査内容は、乳酸菌摂取開始前、摂取8週間後、摂取中止4週間後に実施した。調査項目は山本らの排便調査項目を参考に作成し、排便回数と量、便性に関する調査項目に加え、便

秘改善薬の服用についても調査を行った。結果は数値が小さいほど便秘の症状が見られるようスコア化して評価した。

3) 栄養素等摂取状況の把握

栄養素等摂取状況については、食品群別摂取頻度と量を調べるアンケート法「Wellness 21」(株式会社トップビジネスシステム社、岡山)を用いた。調査は乳酸菌摂取開始前に実施し、摂取8週間後と摂取中止4週間後に食事摂取の変化について聞き取りを行った。得られた結果をもとに栄養素等を算出した。

4) 臨床検査値

血液生化学検査はいずれも透析開始前に得た血液から分析した。乳酸菌摂取開始前、摂取開始4週間後、8週間後と摂取中止4週間後に検査を行った。

5) 統計解析

結果は平均値(mean)±標準偏差(SD)で示した。統計解析は、日本語Windows版Statistical Package for Social Science (SPSS) ver. 14.0を用いた。経時的な変化の比較には反復測定による分散分析repeated measure ANOVAを用い、さらにDunnettによる多重比較を行った。2群間の比較にはUnpaired Student's t-testを用いた。有意水準は5%未満とした。

表2 排便調査結果

	摂取開始前	8週間後	中止4週間後
排便回数	2.7±1.0	2.9±0.9	2.8±0.8
便の性状	2.2±1.0	2.0±0.8	2.1±0.7
排便量	3.8±0.6	3.0±1.3	3.7±0.6

Mean±SD, n=39

結 果

1. 排便調査アンケート

排便調査アンケートの結果を表2に示す。結果は、全てのアンケートに回答のあった39例を対象とした。排便回数、便性状、排便量については有意な変化が見られなかった。便性状については「バナナ便」と回答した者の割合が摂取前に比べ増加した。

便秘改善薬の使用については、期間中の変更は見られなかった。

2. 栄養素等摂取状況

栄養素等摂取状況を表3に示す。摂取エネルギーとBMIの値を比較し、過剰あるいは過小申告があると見られた9例を除く41例で検討を行った。エネルギー摂取量は、エネルギー必要量の基準である27～39kcal/kg/日に収まっていた。たんぱく質摂取量についても1.0±0.4g/kgであり、基準範囲内であった。食物繊維やカルシウム、鉄の摂取量は目標量よりも少ない値であった。血液透析を受けている患者は、カリウムの摂取量が2000mg/日以下に制限されているが、対象者のカリウム摂取量は1741±654mg/日であり、基準範囲内に制限されていた。食塩摂取量は目標とする6g/日を大幅に超えていた。摂取開始8週間後と摂取中止4週間後に食事の変化は見られなかった。

表3 栄養素等摂取状況

エネルギー (kcal/kg /IBW)	28.3 ± 6.6
たんぱく質 (g/kg /IBW)	1.0 ± 0.4
脂質 (g)	42.8 ± 15.8
脂肪エネルギー比 (%)	23.7 ± 6.0
炭水化物 (g)	241.5 ± 52.1
食物繊維総量 (g)	9.1 ± 3.4
カルシウム (mg)	323 ± 120
リン (mg)	721 ± 229
鉄 (mg)	5.3 ± 1.8
カリウム (mg)	1741 ± 654
ビタミンC (mg)	70 ± 33
ビタミンD (μg)	6.8 ± 5.4
食塩相当量 (g)	8.1 ± 1.5

Mean±SD, n=41

3. 臨床検査値

臨床検査値を表4に示す。透析前の血清BUNは、摂取開始前と比較して、8, 12週目に有意に増加した。また、血清カリウムは開始前との比較において4週後に有意な減少が認められた。血清リン値は、開始前と比較して摂取中止4週間後に有意な減少が認められた。i-PTHの値に変化は認められなかった。

摂取開始前の血清リン値が6.0mg/dL未満の28例(以下、正常値群)と6.0mg/dL以上を示した22例(高値群)の2群に分け、臨床検査値の変化を検討した結果を表5に示す。血清Na値、血清Cl値は高値群において開始時と比較して4週後、8週後に有意な減少が認められた。血清リン値は、高値群において4週後以降に有意な低下が認められた。血清i-PTHは、高値群において8週後に有意な低下が認められたが、摂取中止4週間後には有意な変化はみられなかった。正常群におけるi-PTHの値は、開始前と比較して中止4週間後に有意の高値を示した。開始前にi-PTHが高値(i-PTH>240)を示した7例のうち5例(71.4%)が8週目には基準範囲内となった。

考 察

本研究はCKD透析期の患者に対し乳酸菌飲料を8週間飲用させ便秘に対する効果および血清中の電解質とPTHの変化を検討した。

乳酸菌飲料の摂取により排便回数や排便量に変化は見られなかった。しかしながら、便の性状はバナナ便と回答した者が摂取開始前には14例であったが摂取終了4週間後には24例に増加した。CKD透析期患者では便秘の頻度は高い。一般に便秘は生命を脅かす疾患ではないが、重篤な場合には消化管穿孔を引き起こす原因となることから軽視してはいけない。透析患者における便秘は飲水制限あるいはカリウム制限によって野菜や豆類、海藻類を十分に摂取できないため、食物繊維の摂取不足が考えられる。これまで便秘を訴える者172症例に対し乳酸菌シロタ株生菌製剤を投与したところ、92名(53.5%)が改善したという報告がある⁸⁾。また、高齢者に対し乳酸菌シロタ株生菌製剤を投与した結果、腸内運動の活発化とともに排便回数の改善がみられたことが報告されている⁹⁾。乳酸菌シロタ株の飲用により便中のビフィズス菌

表4 年齢および臨床検査値

	摂取開始前	4 週後	8 週後	中止 4 週後
年齢 (歳)	63.1 ± 10.3			
BUN (mg/dL)	62 ± 12	61 ± 12	66 ± 10*	66 ± 11*
Na(mEq/L)	140 ± 3	139 ± 3	140 ± 3	139 ± 3
K (mEq/L)	4.9 ± 0.6	4.6 ± 0.6*	4.8 ± 0.7	4.8 ± 0.6
Cl (nEq/L)	104 ± 3	102 ± 3	103 ± 3	103 ± 3
Ca (mg/dL)	9.0 ± 0.5	9.0 ± 0.6	9.2 ± 0.7	9.1 ± 0.7
P (mg/dL)	5.7 ± 1.1	5.5 ± 1.0	5.6 ± 0.9	5.4 ± 0.9*
i-PTH (pg/mL)	132 ± 112	117 ± 88	114 ± 84	137 ± 96

Mean±SD, n=50, *p<0.05; 摂取開始前との比較

表5 血清リン値別の年齢および臨床検査値

		摂取開始前	4 週後	8 週後	中止 4 週後
年齢 (歳)	P<6.0	62.3 ± 8.8			
	P≥6.0	64.5 ± 11.2			
BUN (mg/dL)	P<6.0	60 ± 12	59 ± 11	64 ± 10	65 ± 11
	P≥6.0	66 ± 11	64 ± 11	68 ± 10	67 ± 12
Na (mEq/L)	P<6.0	140 ± 4	139 ± 4	140 ± 2	139 ± 3
	P≥6.0	141 ± 3	139 ± 3*	139 ± 3*	140 ± 2
K (mEq/L)	P<6.0	4.8 ± 0.7	4.5 ± 0.7	4.8 ± 0.8	4.8 ± 0.7
	P≥6.0	5.0 ± 0.5	4.8 ± 0.5	4.7 ± 0.5	4.8 ± 0.5
Cl (mEq/L)	P<6.0	104 ± 4	102 ± 4*	103 ± 3	103 ± 4
	P≥6.0	104 ± 2	103 ± 3*	103 ± 3*	105 ± 2
Ca (mg/dL)	P<6.0	9.1 ± 0.5	9.1 ± 0.6	9.3 ± 0.7	9.2 ± 0.7
	P≥6.0	8.9 ± 0.5	9.0 ± 0.5	9.1 ± 0.7	9.1 ± 0.6
P (mg/dL)	P<6.0	5.1 ± 0.7	5.2 ± 1.0	5.4 ± 0.9	5.2 ± 0.8
	P≥6.0	6.9 ± 0.8###	6.1 ± 0.9*##	6.0 ± 0.7*##	5.8 ± 0.9*##
i-PTH (pg/mL)	P<6.0	112 ± 98	108 ± 92	113 ± 94	136 ± 99*
	P≥6.0	157 ± 131	134 ± 82	116 ± 67*	140 ± 93

Mean±SD, 血清P値≤6.0 (正常群):n=28, 血清P値>6.0 (高値群):n=22, *p<0.05; 摂取開始前との比較, ##p<0.01; 高値群との比較

の増加と大腸菌群の減少が認められていることから、腸内の有害菌が抑制されることによって有害菌の持つ酵素が生成するインドールなどの有害物質も減少すると考えられている。これらの報告から、継続的な乳酸菌飲料摂取によって腸内フローラのバランスが改善され、腸内環境が整えられたことが腹部症状および便秘・下痢が改善したと示唆される。

栄養素等摂取状況では、リンとカリウムの摂取量はCKD食事療法基準の値を満たしていたが、食物繊維とカルシウムの摂取量は日本人の食事摂取基準値を満たしていなかった。一方で食塩摂取量は目標量を上回り、摂取過剰であった。透析患者では腎機能の荒廃によってカリウムの排泄が不十分となり高カリウム血症が生じる。高度の高カリウム血症は不整脈や房室ブロックなどを誘発

する原因となる。このため、食事からのカリウムの制限が必須となる。カリウムは油脂や砂糖（黒糖を除く）以外のいも類、野菜類、果物類、海藻類、魚介類、肉類と多くの食品に含まれていることから、本症例における患者はこれら食品の摂取量に留意した食生活を送っていることと推測される。しかし、本研究において認められた食物繊維の摂取不足は、カリウム制限を目的としたいも類や野菜類、果物類、海藻類の摂取制限によって生じたものと考えられる。また、カルシウムの摂取量が十分ではなかったが、野菜の摂取不足に加えてたんぱく質制限のための乳・乳製品の摂取不足が原因であると推測され、慢性腎不全透析期において不足しがちな栄養素を補給できるような食事支援が必要であると考えられる。加えて食塩の摂取が目標摂取量を上回っていた。CKD透析期の患者では、食塩の摂取量が多いと高血圧や浮腫の原因となりうる。よって、1日の食塩摂取量は6.0g以下が望ましいとされている¹⁰⁾。食塩の過剰摂取は、外食や汁物、麺類の摂取が原因であることが多く、減塩の工夫や外食の選択など適切な知識の普及が必要であると考えられる。

乳酸菌飲料摂取前と摂取後で血液検査項目の変化を検討したところ全症例における明らかな変動は見られなかった。しかしながら、血清リン値を6.0mg/dL以上のリン高値群と6.0mg/dL未満の正常群に分類して検討したところ、リン高値群では摂取開始4週以降、血清リン値の有意な低下が認められた。CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン¹¹⁾によると、血清リンの管理目標値は3.5～6.0mg/dLとされている。高リン血症は二次性副甲状腺機能亢進症の原因となるだけでなく、血管石灰化を介して心血管疾患発症のリスクに大きく関与することから透析患者における血清リン値のコントロールは生命予後を良好に保つための最優先項目とされている¹¹⁾。これまで進行性の慢性腎不全患者に対してビフィズス菌を投与した結果、血清リン値が4.0mg/dL異常の患者において血清リン値が低下し、腸内腐敗産物由来の尿毒物質蓄積の腎への影響が改善したことが報告されている³⁾。また、先行研究では10例の血液透析施行患者に対し乳酸菌シロタ株を含む乳酸菌飲料を5週間、摂取させたところ、血清リン値の改善傾向がみられたことを報告している¹²⁾。本研究では腸内腐敗産物の血中濃度を測定

していないため詳細な機序は明らかではないが、本研究の症例についても乳酸菌シロタ株が排便状態を改善していることから、血清リン値の低下は排便状態の改善と関わっていると推察される。

本研究において、全症例におけるi-PTHの有意な変化は認められなかったが、血清リン値高値群において8週目にi-PTHの有意な低下が認められた。CKD患者では、早期からi-PTHが上昇することが知られている。これはPTH作用により、腎機能低下に伴う高リン血症や高カルシウム血症を代償するためと考えられている。血清リン高値群は乳酸菌飲料摂取4週間後から血清リン値に有意な低下が認められている。このことから、血清リン高値群ではリンの低下によってiPTHが改善したものと考えられる。さらに、i-PTHが240pg/dL以上の症例7例中、5例が乳酸菌飲料の補給によってi-PTHが基準範囲内となった。CKD-MBD診療ガイドライン¹¹⁾では、i-PTHの基準値を60～240pg/mLとしている。高PTH血症は、リンとカルシウムのコントロールを困難にするとされ、副甲状腺機能の良好なコントロールによってリンとカルシウムの代謝を容易にする⁷⁾。よって乳酸菌飲料の摂取によりiPTHが改善したことは、患者の予後改善に寄与すると考えられる。

本研究は50例という限られた症例数であり、さらに8週間という限られた期間において乳酸菌飲料を補給し、血清リン値あるいはiPTHの検討を行った。よって生命予後の改善やCKD-MBDの予防効果を認めたとはいえない。しかしながらCKD透析期患者に対し乳酸菌飲料を補給することは、便性の改善のみならず血清リン値の低下やiPTHの低下をもたらすことが示唆された。よって乳酸菌飲料の継続的な摂取は、CKD患者の予後不良を予防すると推測する。今後は透析期間や服薬状況を考慮した長期間にわたる検討が必要であろう。

謝 辞

本研究を実施するに当たり、ご協力を頂きました医療法人 創和会しげい病院の医療スタッフの皆様、調査・研究に協力して下さった透析室の患者様、岡山ヤクルト販売株式会社の皆さまにお礼申し上げます。

文 献

- 1] 一般財団法人日本透析医学会統計調査委員会：図説我が国の慢性透析療法の現況（2012年12月31日現在），Available from: <http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 2] 高橋裕一郎，門脇和臣，田代靖人，滝沢登志雄，木下俊夫：慢性腎不全患者に対する不落とオリゴ糖の投与とその臨床的有用性—腸内細菌叢の変動を中心として—，*ビフィズス*(1996)9, 141-150
- 3] 安藤康宏，宮田幸雄，丹波嘉一郎，斉藤修，武藤重明，黒巢恵美，本間寿美子，草野英二，浅野泰：ビフィズス菌製剤による慢性腎不全の進行抑制効果の検討，*日本腎臓学会誌*(2003)45, 759-764
- 4] 南浩二，田中晋二，高橋計行，辻野正隆，谷村弘，石本喜和男，角田卓也，梅本善哉，田仲紀陽，正木和人，壬生祥文，坂東義文，南野郁代：透析患者における腸内細菌叢の改善と腐敗産物の産生抑制に対する腸溶性ビフィズス菌製剤の臨床効果，*透析学会誌*(1999)32, 349-356.
- 5] 河野 麻実子，吉野 智恵，松浦 洋一，浅田 雅宣，河原 有三：ビフィズス菌および乳酸菌含有腸溶性カプセルの摂取が健常人の排便回数，便性状に及ぼす影響，*腸内細菌学雑誌*（2004）18, 87-92.
- 6] 光岡知足：腸内フローラの研究と機能性食品，*腸内細菌学雑誌*(2002)15, 57-89.
- 7] Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, Fukuhara S, Akizawa T, Kurokawa K; MBD-5D Study Group. : Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: baseline data from the MBD-5D, *Am J Nephrol* (2011) 33, 427-37.
- 8] 田中隆一郎，下坂國雄：寝たきり高齢者の排便傾向とビフィズス菌醗酵乳の排便回数に対する飲用効果，*日本老年医学会雑誌*(1982)19, 577-582.
- 9] 松井 利夫，飯田 和質，奥村 雄外，波田野 基一：老人保健施設入所者に対するビフィズス菌醗酵乳による排便回数の改善効果の検討，*栄養学雑誌*（2000）58, 213-218.
- 10] 腎疾患の食事療法ガイドライン改訂委員会：慢性腎臓病に対する食事療法基準2007年版，*日腎会誌*（2007）49, 871-878.
- 11] 社団法人 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン，*日本透析医学会雑誌*(2012)45, 301-356.
- 12] 松重結子：透析患者による乳酸菌摂取時の腸内環境に及ぼす影響について，平成21年度中国学園大学卒業論文集(2009), pp16-24.