

# 低栄養，炎症，動脈硬化と透析患者の長期生存

甲田 豊\* 渡辺栄吉\*\* 鈴木正司\*\*\* 高橋幸雄\*\*\*\* 平澤由平\*\*\*

## はじめに

25年以上の長期生存例は，1998年末には全国で1,485名存在し，その数は毎年増加してきている。透析医学の大きな進歩がもたらした結果であることに疑いはないが，この患者群に長期生存に値するQOLが維持されているかどうかは問題のあるところである。少しでもよい条件で長期生存を達成することが求められている。信楽園病院には1968年以来の透析カルテ・経過表が保存されており，これらをもとに，透析歴25年以上の患者群（超長期生存群）の特徴と経過を調査した<sup>1)</sup>。25年以上の生存に重要な要素はなにか，また，さらに良い成績を得るためにはどのようなことが必要かについて，若干の考察をした。

## 1 超長期生存者の栄養指標

代表的な栄養指標について，それぞれがどの体構成成分に対応するかを示したのが表1である。透析歴25年以上の超長期生存者29名について，透析歴5年未満をコントロールとして栄養指標を比較した<sup>1)</sup>（表2）。超長期透析患者はBMIが低値であり，脂肪，内臓蛋白，体蛋白（筋肉）のいずれもがコントロールよりも劣っていた。特に，BMI，透析前Cr，Cr産生

速度，%AMCに代表される体蛋白（somatic protein）の低下が著しく，蛋白・エネルギー性の低栄養状態にある。

次に，これらの症例の25年間の経過を経時的に調査した結果を図1，図2に示した。このような長期生存例の経時的データは，30年にわたる記録の良好な保存により得られたものであり，きわめて貴重なものと思われる。経時的追跡では，アルブミン，Crとも

表2 Nutritional state in very long-term patients (HD over 25 years) and controls (HD less than 5 years)

	very long-term (HD>25yrs)	controls	P- value
age	53.3±8.4	53.6±8.5	NS
gender (M/F)	20/9	20/9	NS
weight (kg)	50.4±7.4	55.6±11.2	<0.05
height (cm)	159.7±9.8	161.5±9.5	NS
BMI	19.7±2.1	21.2±3.0	<0.05
TSF (mm)	8.7±5.3	10.7±7.3	NS
%AMC	81.8±6.8	86.9±8.3	<0.05
%fat	12.7±6.7	15.8±7.2	0.06
Ht (%)	35.0±5.5	32.4±4.1	<0.05
TC (mg/dl)	192.6±35.5	172.6±35.1	<0.05
HDL-C (mg/dl)	55.6±16.3	44.5±13.3	<0.01
TG (mg/dl)	120.7±55.6	116.9±56.2	NS
Lp (a) (mg/dl)	29.1±27.7	26.2±26.8	NS
albumin (g/dl)	4.0±0.36	4.1±0.37	NS
transferrin (mg/dl)	317.4±170.2	219.6±158.3	<0.05
CRP (mg/dl)	0.49±0.79	0.40±0.47	NS
Cr (mg/dl)	11.2±1.9	12.5±2.1	<0.05
Cr産生速度 (mg/日)	1218.4±266.3	1389.6±307.9	<0.05
lymphocyte (/cmm)	1092.5±409.6	1415.7±533.3	<0.05
intPTH (pg/ml)	491.3±473.5	152.8±146.7	<0.001
MBP (mmHg)	89.0±17.2	105.6±20.6	<0.01
aluminum (mcg/l)	22.7±12.9	14.5±8.5	<0.01

BMI: body mass index, TSF: triceps skin fold, AMC: arm muscle circumference, ±SD

表1 Body composition component and corresponding nutritional parameter

fat	triceps skinfold, bioelectric impedance
viscera	albumin, transferrin, lymphocyte
somatic (skeletal muscle)	Cr, Cr generation rate, arm muscle circumference

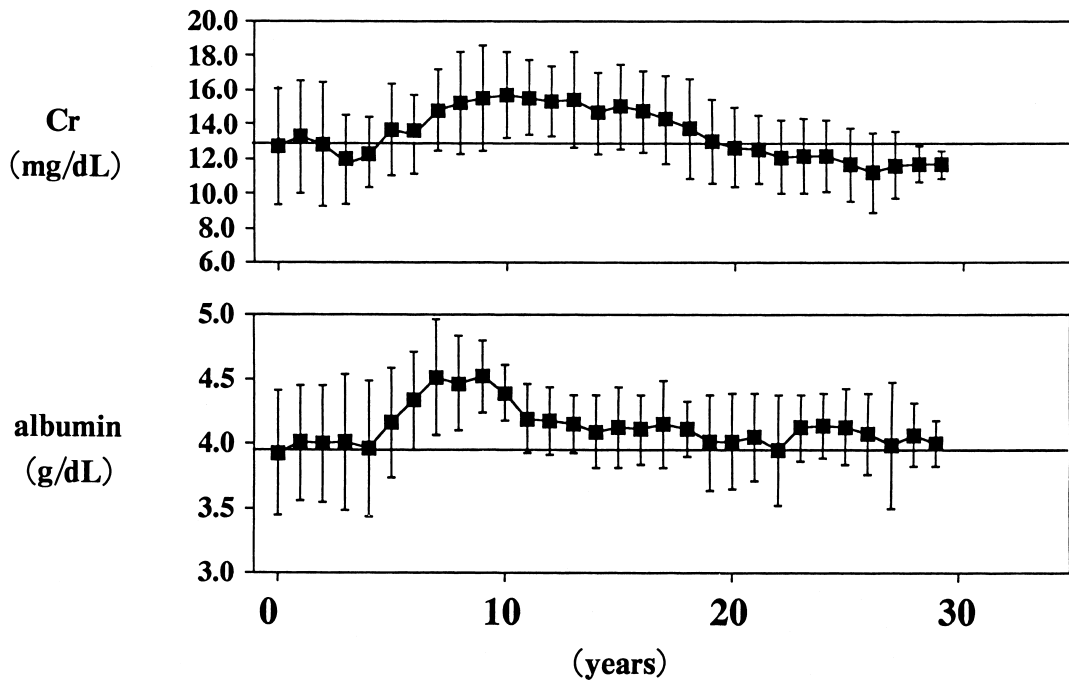


図1 Albumin and Cr change over time (n=29, longitudinal data)

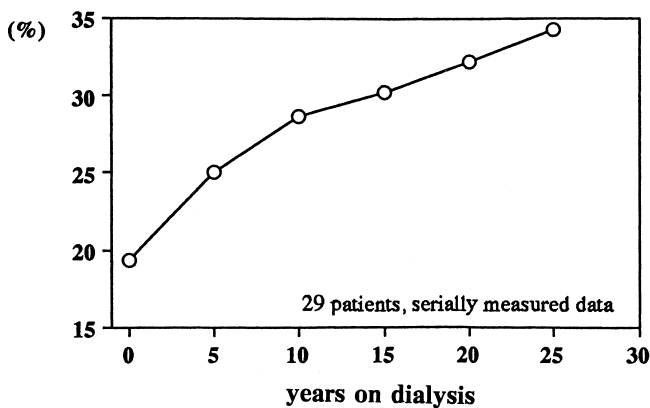


図2 Longitudinal Ht change in cases survived over 25 years

透析開始10年後にピークに達するが以後は緩慢に低下し続けている。Htは長期例で高値となることは知られていたが、図2のように経時的観察でも明らかに上昇し続けている。

超長期生存例のアルブミン、透析前Crの変化の特徴を明らかにするため、当院で透析した全症例 (n=1,474, 1998年) の中から、透析開始5-10年で死亡した症例群 (average群)、15-20年で死亡した症例群 (long-term群)、25年以上生存した症例群 (very long-term群)の3群を抽出した (表3)。average群は高齢で糖尿病が多いという特徴があった。この3群の透析前Cr、アルブミンの経時変化を比較したところ興味深い結果が得られた (図3)。very

表3 Patient's demography

	average (5-10yrs)	long-term (15-20)	very long-term (25-35)	P-value
n=	38	15	29	
age(±SD)	60.3±12.5	45.5±13.4	27.0±8.9	<0.01
gender M	26	9	20	NS
F	12	6	9	
DM Yes	10	3	0	<0.01
No	28	12	28	

long-term群のCrは25年目に他の2群と同レベルまで低下しているが、アルブミンはまだ良好に保持されていた。average群とlong-term群は、Crおよびアルブミンの両者の低下が著しく、日本人透析患者の生命予後を示す基準値であるCr 12 mg/dl、アルブミン 4 mg/dlより低下していた。通常、Crとアルブミンは相前後して変動するものであり、very long-term群のアルブミンもいずれは低下することが予測される。しかし、長期生存を達成するには、内臓蛋白指標であるアルブミンが維持されていることが特に重要であることを示唆している。

## 2 低栄養、慢性炎症、動脈硬化と長期透析

透析患者の低栄養状態は一つの独立した合併症なのか、他の重篤な合併症の反映なのかは議論のあるところである<sup>2)</sup>。しかし、長期例が低栄養状態を示しており、また、アルブミン、Crはともに予後との関連が

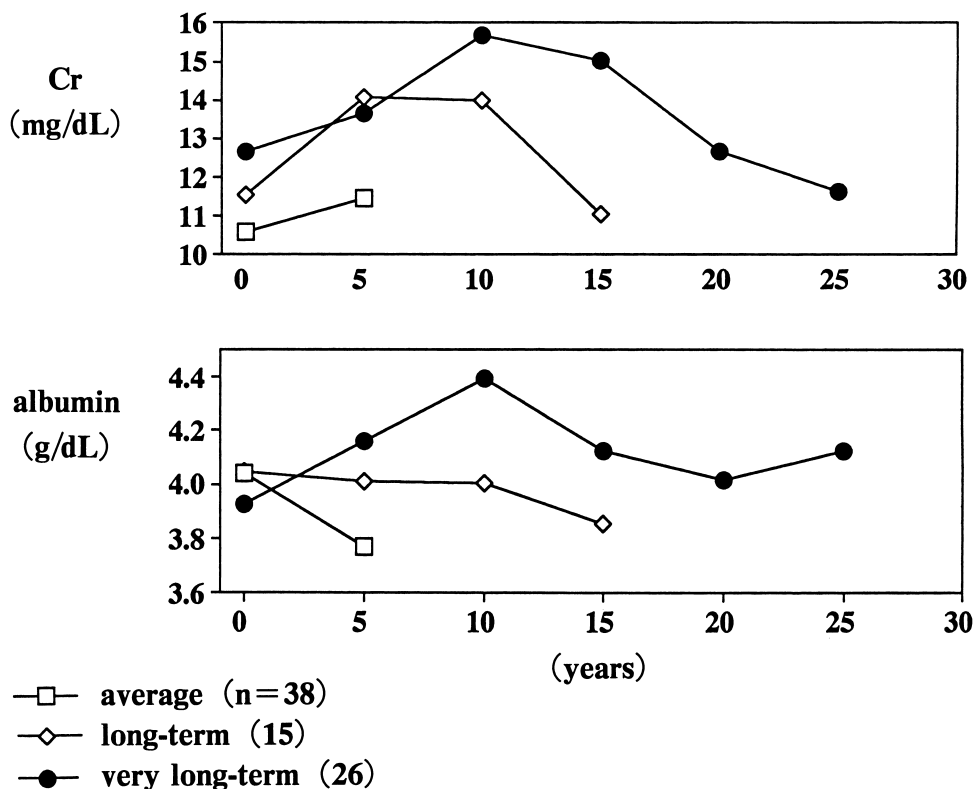


図3 Cr and albumin change over time (longitudinal data)

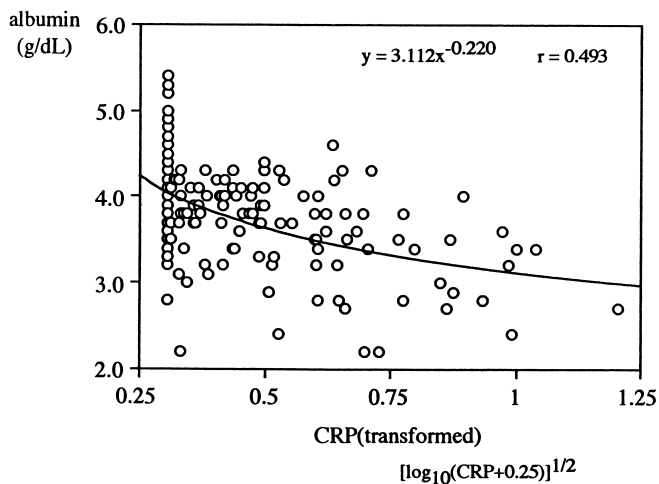


図4 Correlation between albumin and CRP in hemodialysis patients

強く認められている指標であることを考えると、この背景を解明することは、さらに良い生存率を達成するためにきわめて重要なことと思われる。

血清アルブミン濃度の決定因子は栄養のみではない。アルブミンは negative acute-phase reactant としても知られているとおり、炎症反応指標でもある (図4)。また、一部の透析患者には原因を明確に特定できない軽度の CRP 上昇が認められている。炎症反応が予後、特に心血管系事故と関連することが一般人口

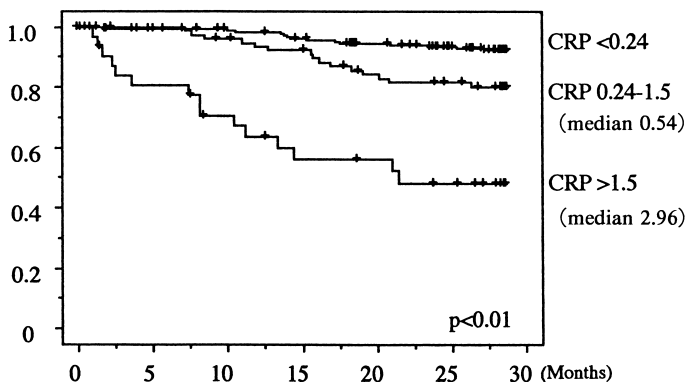


図5 Kaplan-Meier survival analysis in patients grouped by CRP (n=404)

で注目されているが<sup>3)</sup>、透析患者においても心血管系死が約 50% を占めており、この三者の関連が注目される。炎症と動脈硬化は相互に増幅しあうといわれており、透析患者の慢性炎症のコントロールは動脈硬化に対する直接的対策とともに重要視されるべきである。

当院透析患者の CRP 値別の生存率を図5に示す。CRP 値が 0.24~1.5 mg/dl の臨床的に明らかな感染症を認めない CRP 軽度上昇群は全透析患者の約 20% を占め、CRP 0.24 mg/dl 以下の正常群よりも生命予後は悪い。CRP は透析患者の予後をよく示すとした Owen らの結果と一致する<sup>4)</sup>。

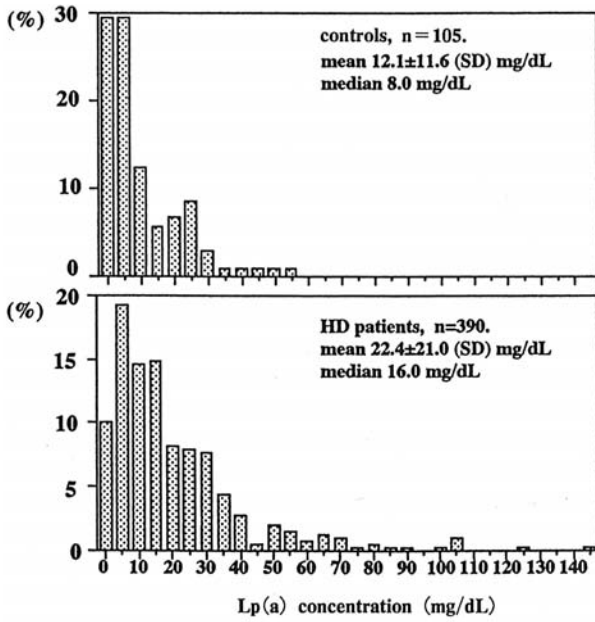


図 6 Histogram demonstrating the distribution of Lp(a) serum concentrations in 105 controls (above) and 390 hemodialysis patients (below) in Japanese population. Each bar shows a sum of Lp(a) increment with 5 mg/dl.

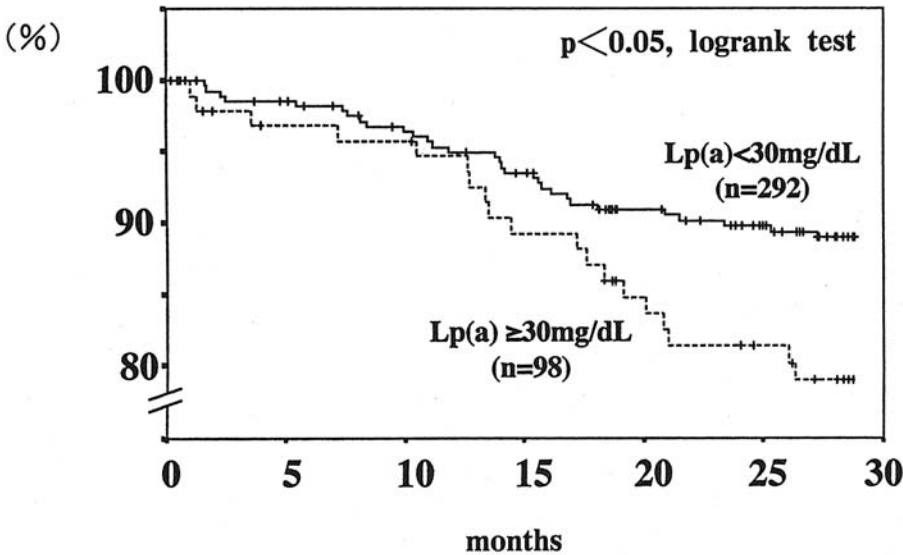


図 7 Percent survival over 28 months in 390 patients stratified by Lp(a) ≥ 30 mg/dl (---) versus < 30 mg/dl (—). [p < 0.05]<sup>5)</sup>

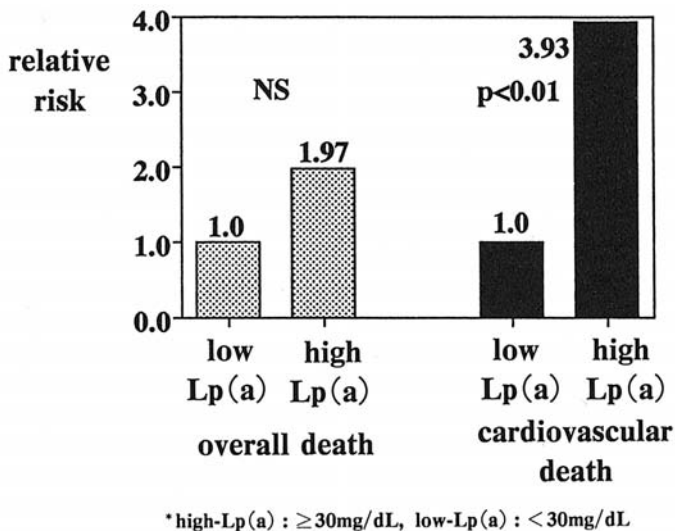


図 8 Relative risk for death in relation to overall and atherosclerotic causes. Adjustment were made for age, diabetic state and albumin concentration (n=390).<sup>5)</sup>

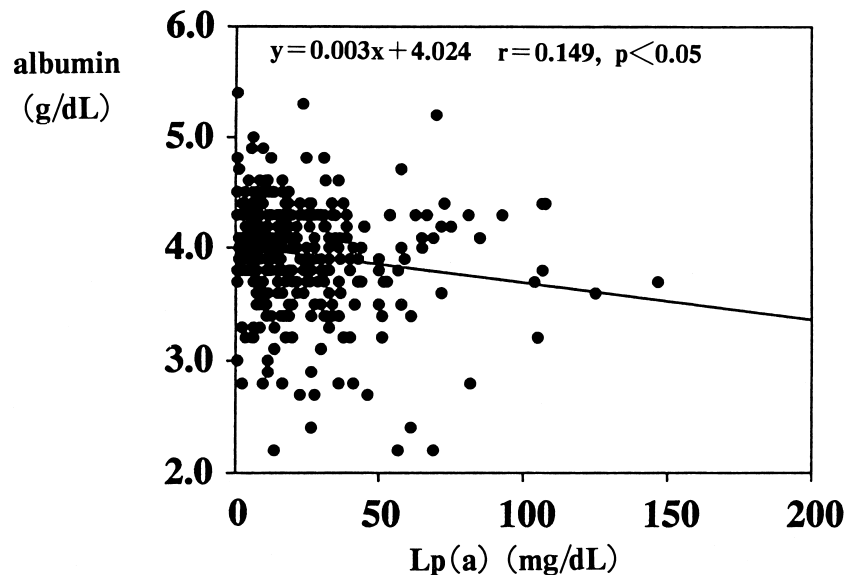


図9 Significant correlation between Lp(a) and albumin concentration.

リポタンパク質(a) (Lp(a)) は動脈硬化との深い関連が知られているリポタンパク質である。私たちは当院で透析中の透析患者において、Lp(a) と生命予後との関係を調査した<sup>5)</sup>。対象は透析患者 390 名 (男/女: 241/149, DM/非 DM: 57/333) で、年齢は  $56.6 \pm 14.1$  歳、透析歴は  $10.1 \pm 7.5$  (0.3—29) 年の患者群である。

Lp(a) は透析患者では健常者よりも約 2 倍高値であった (図 6)。この患者群を 75 percentile 値である Lp(a) 30 mg/dl で、2 群に分類し予後を見ると Lp(a) 高値群は有意に生命予後が悪い (図 7)。さらに心臓血管死に限定して、性、年齢、糖尿病の有無で補正して相対リスクを計算すると、Lp(a) 30 mg/dl 異常群は Lp(a) 30 mg/dl 未満群よりも 4 倍もリスクが高いことが判明した (図 8)<sup>5)</sup>。

Lp(a) の濃度は、従来より遺伝的に決定される部分が多いとされている。しかし、最近、低蛋白血症や炎症に強く影響されることが明らかになってきており、急性期反応物質と認識されている<sup>6)</sup>。私たちの調査でも、Lp(a) は相関係数は小さいが、CRP と正相関、アルブミンと逆相関していた (図 9)。炎症、動脈硬化、心血管死、低栄養の繋がりが議論されている今日、Lp(a) はこのような関係を介在する重要な因子であることが推測できる。

### 3 超長期透析を考慮した対策…慢性炎症のコントロール

透析患者において微弱な炎症を誘発している因子がなんであるかは不明である。CRP を上昇させる特定の炎症性疾患があるわけではない。そうであるとすれば、透析液汚染、透析膜の生体不適合、尿毒症物質の蓄積など、透析患者特有の要因が疑われるが、これらにも十分な証拠があるわけではない。しかし、長期例の低栄養、動脈硬化、心臓血管死そして QOL を考慮したとき、いわゆる prospective evidence が不十分であるといつて良い治療法が認められてはならない。すなわち、膜一血液間の炎症反応を最小化するハイフラックス生体適合膜と無エンドトキシン化透析液は、長期透析患者の QOL と生存に十分貢献すると思われ、これらは推進されなければならない<sup>7)</sup>。

超長期透析を考慮するとき、尿素 Kt/V などの小分子透析量と  $\beta_2$ M などの大分子フラックスに加えて、慢性炎症のコントロールが治療目標になってきたように思われる。抗炎症薬、ステロイド、抗サイトカイン薬、抗酸化食品などの応用が考えられる。少量ステロイド療法はすでに透析アミロイド症の疼痛コントロールに用いられた実績があるが、長期的な栄養面からの検討も必要である。

Lp(a) 濃度を直接コントロールできる薬剤はほとんどない。しかし、一部の低分子ヘパリンで透析すると Lp(a) が低下することが指摘されており<sup>8)</sup>、他に

も、透析方法の改善によるリスク因子除去の余地は多いと思われる。

## 結 語

低栄養と動脈硬化の予防は、透析患者の長期生存における重要な課題である<sup>9)</sup>。複雑に影響しあう低栄養、炎症状態、動脈硬化に注意し、最も大きな死因である心臓血管死を低下させなければならない。CRP とアルブミンの定期的なモニターは、透析患者の予後を考察し、さらに異常値の原因である微弱炎症に対し早期介入を行うために有用と思われる。

## 文 献

- 1) 甲田 豊, 渡辺栄吉, 鈴木正司, 他: 透析歴 25 年を超える症例の栄養状態. 腎不全, 10; 49, 1998.
- 2) Ikizler TA, Wingrand RL, Harvell J, et al: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int*, 55; 1945, 1999.
- 3) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin, and the risk factor of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 336; 973, 1997.
- 4) Owen WF, Lowrie EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*, 54; 627, 1998.
- 5) Koda Y, Nishi S, Suzuki M, et al: Lp(a) is a predictor for cardiovascular mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 56 (Suppl.71); S251, 1999.
- 6) Wanner C, Zimmerman J, Quaschnig T, et al: Inflammation, dyslipidemia, and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 52 (Suppl 62); S53, 1997.
- 7) Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 52; 1096, 1997.
- 8) 太田和夫, 佐中 孜, 平澤由平, 他: KM311 (一般名レビパリンナトリウム) の安定期血液透析患者に対する長期臨床試験. *臨床医薬* 14; 533, 1998.
- 9) 渡辺栄吉, 中川一郎, 甲田 豊, 他: 長期透析患者の肥満とるいそうの実態. *臨床透析*, 16; 751, 2000.