

透析患者における生命予後からみた コレステロール・血糖・体脂肪の管理

庄司哲雄 西沢良記

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

key words : 栄養, 死亡率, 糖尿病

要 旨

透析患者における生命予後を目標に、血清脂質・血糖・体脂肪の管理方針を考察した。心血管系疾患による死亡率を低下させるためには、心血管系疾患の発症率を下げ、かつ発症後に死亡する割合（致死率）を低下させたい。透析患者でもコレステロールが高いと心血管イベント発症率が高いので、血清脂質は悪玉系コレステロール（Non-HDL-C）を指標に低下を目指す。栄養不良にしないことが非常に重要であり、体脂肪の保持が栄養指標になりうる。糖尿病透析患者においては、血糖管理不良は死亡のリスクを高めるので、HbA1c を指標に血糖管理を目指す。総合的な対策としては、十分なエネルギー摂取を基本とし、症例によってはスタチンやインスリンも治療の選択肢として考慮する。

はじめに

慢性腎不全患者に対する治療は、学問的にも技術的にもすばらしい進歩をとげ、特にわが国の水準は世界的に最も高いランクに位置付けられている。それにもかかわらず、透析患者の生命予後は不良であり、なお改善の余地が残されている。

透析患者の死因では、特に心血管系疾患による死亡率が高いことが強調され、動脈硬化対策の重要性が叫ばれている。確かに、透析患者における心血管系疾患による年間死亡率は、日本全体の統計と比較すると約

10 倍高率であり¹⁾、事の重大さが認識される。しかし、透析患者では心血管系疾患以外の原因による死亡が少ないわけではなく、たとえば悪性腫瘍による年間死亡率でみると、日本人全体の 3~4 倍も高率¹⁾である。したがって、透析患者の予後を考える場合、心血管系および非心血管系疾患の両者を念頭においた対策が求められている。

より具体的には、コレステロールは下げるべきか、糖尿病患者では血糖を下げるべきか、肥満ぎみの患者にはやせるように指導すべきか。本稿では、透析患者の生命予後との関連から、血清脂質、血糖と体脂肪についてどうすべきかを考察する。

1 透析患者におけるコレステロール・パラドックス

高コレステロール血症が動脈硬化の原因となり、心血管系疾患発症のリスクを高め、それによる死亡率を上げることは、一般住民による疫学的調査²⁾により明らかである。そして、スタチン³⁾やフィブラート系薬剤⁴⁾投与により血清脂質を低下させると、心疾患発症のリスクを低下できることも示されてきた。しかしながら、同じことが透析患者にも当てはまるかどうかは、議論のあるところである。フランス⁵⁾や米国⁶⁾の透析患者コホートにおける疫学調査において、血清総コレステロールの高い患者ほど心血管系死亡や総死亡のリスクが有意に低いという関連が示されているからである。このパラドキシカルな関係を、どう理解すればいいのか。「血清脂質→動脈硬化→心血管系死亡」とい

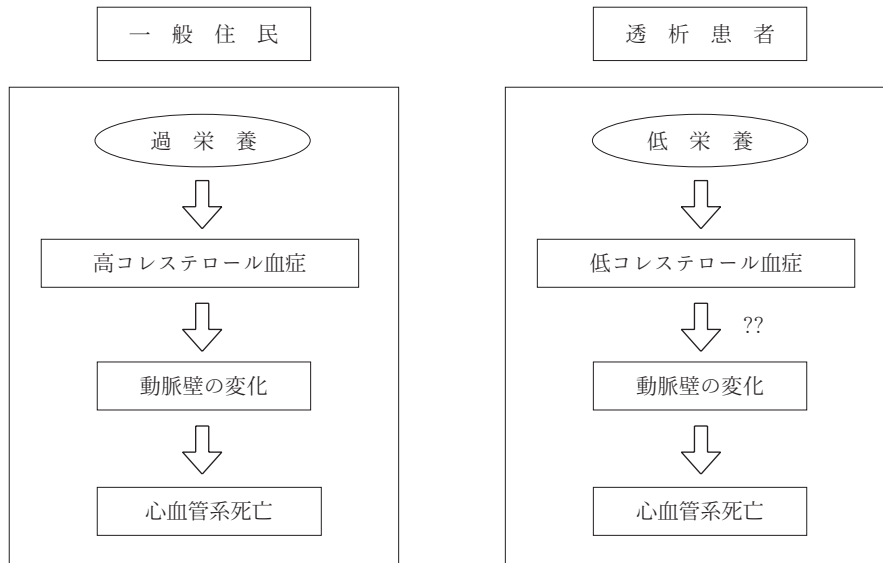


図1 血清脂質、動脈硬化、心血管系死亡の関係

一般住民では、コレステロールが高いと、動脈硬化が進んで、心血管系死亡のリスクが高まる。これに対し、透析患者ではコレステロールが高いほど心血管系死亡のリスクが低いという疫学調査がある。しかし、透析患者でも、コレステロールが高いと動脈壁の変化が進みやすい。どう説明すればよいのであろうか。

う図式(図1)において、透析患者ではコレステロールが高いと動脈硬化が抑制されるのか。

2 コレステロールはHDL-CとNon-HDL-Cの合計

最近のトレンドのひとつとして、Non-HDL-Cについて説明する。血清総コレステロール(TC)は、種々のリポ蛋白の持つコレステロールを合計したものである。一般住民では、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)は高いほど虚血性心疾患が少ないので、「善玉」と呼ばれる。一方、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)は高いほど虚血性心疾患のリスクを高めるため「悪玉」と呼ばれてきた。LDL以外でも、トリグリセリド(TG)をたくさん含む超低比重リポ蛋白(VLDL)や中間比重リポ蛋白(IDL)にもコレステロールが含まれ、動脈硬化促進に寄与している。したがって、VLDL+IDL+LDL(すなわちHDL以外)を「悪玉系」としてまとめ、その量はNon-HDL-Cとして表現できる⁷⁾。この指標は2001年度改定の米国のガイドラインNCEP ATP-III⁸⁾にも取り上げられた。

Non-HDL-Cは、TCからHDL-Cを差し引くだけで計算でき簡単であること、食事の影響は小さいこと、LDL-Cを計算するときのTG<400 mg/dlという制約がないこと、ひとつのリポ蛋白だけでなく動脈硬化

促進性リポ蛋白の総和を表すことなど、多くのメリットを持つ。

3 透析患者ではコレステロールが高いほど動脈硬化が抑制されるか？

さて、動脈硬化性変化の程度の評価法として、頸動脈内膜中膜肥厚度(CA-IMT)や脈波速度(PWV)が用いられてきた。CA-IMTは高解像度超音波法により計測される「壁肥厚」の指標であり、PWVは脈波解析装置により計測される「壁硬化」の指標である。健常対照群に比較し、透析患者ではCA-IMT⁹⁾や大動脈PWV¹⁰⁾が高値であり、動脈の壁肥厚も壁硬化も進んでおり、「血管年齢」は10~20歳進んでいることが示されている。これらの動脈壁性状とコレステロールとの関連を検討したところ、健常群ではNon-HDL-Cが高いほどCA-IMTは高値で、大動脈PWVも高値を示した。透析患者でも同じことが見出され、Non-HDL-Cが高い患者ほど動脈壁肥厚¹¹⁾や壁硬化¹⁰⁾が高度であることが示された。すなわち、脂質と動脈壁性状との関連は、透析患者でも一般住民でも基本的には同じ方向であり、透析患者ではコレステロールが高いほど動脈硬化が抑制されるのではない。

4 透析患者では動脈硬化が高度なほど心血管系死亡が少ないか？

それでは、どうしてコレステロール・パラドックスを説明すればいいか。透析患者では、動脈硬化が進んだ患者ほど心血管系死亡が少ない、ということなのか。

CA-IMT と生命予後をみた欧米の報告¹²⁾では、CA-IMT が高値である透析患者では、将来の心血管系死亡のリスクが高いことが示されている。わが国のデータ¹³⁾でも、同じことが確認されており、CA-IMT が 2 mm 以上の群では、1 mm 未満の群に比較し、相対リスクは 10 倍以上であった。

大動脈 PWV と透析患者の心血管系死亡をみたフランスからの報告¹⁴⁾がある。それによると、大動脈 PWV が高値の患者ほど心血管系死亡のリスクが高い。わが国の透析患者についても同じことが報告されており¹⁵⁾、糖尿病透析患者の予後不良は大動脈 PWV（硬さ）の高値で一部説明できることが示されている。

以上の結果から、動脈壁の変化と心血管系死亡のリスクとの関係は、透析患者でも通常と同じ方向であることがわかる。透析患者では動脈硬化が高度であるほど心血管系死亡が少ない、ということではない。

これまでみたように、透析患者においてもコレステロールが高いと動脈壁の変化が強くみられるし、動脈壁の変化が強いほど心血管系死亡のリスクが高い。それなのに、コレステロールが高い患者ほど生命予後が良い。この謎を解く鍵は二つある。ひとつは「栄養状態」と「統計データの見直し」である。

5 透析患者の BMI と予後

—もうひとつのパラドックス—

透析患者の生命予後に関して、コレステロール以外にもパラドックスが知られている。一般住民における肥満は、高血圧、糖尿病、高脂血症を増悪させ、マルチプルリスクファクター症候群の上流に位置付けられている。これとは対比的に、欧米の透析患者では、body mass index (BMI) が高いほど、全死亡や心血管系死亡のリスクが低い^{5,6)}ことが以前より指摘されていた。つまり、「透析患者では体重の重い患者ほど長生きする」というパラドキシカルな事実がある。

この現象は、腎不全にみられる栄養障害との関連で説明されている。つまり、腎不全では蛋白異化が促進

し¹⁶⁾筋肉量が減少して「やせ」を呈するので、これが BMI 低下として捉えられるのであって、栄養不良でやせた患者の予後が悪いのは当然である、という解釈である。同じように、コレステロールが高いほど長生きするというのも、栄養状態の良い患者が長生きすることを表しており、パラドックスでもなんでもないと考えることも可能かもしれない。しかし、図 1 の図式の上流に「栄養状態」を追加してみても、「栄養状態が良い→コレステロールが高い→動脈硬化が強い→心血管系死亡率が高い」となって、栄養状態がいいと心血管系死亡リスクが低いことが、やはりうまく説明できない。

6 死亡率はイベント発症率と致死率の積である

そこで、統計データをもう一度見直してみよう。透析患者における統計の多くは、エンドポイントとして「総死亡」あるいは「心血管系死亡」をとっている。動脈硬化が進んだらまず「心血管系イベント」を発症する。イベントを発症しても、経過がよければ助かるし、逆に死に至ることもある。つまり、「イベント発生」と「死亡」は同じではない。発症した後に死に至る確率を「致死率」と表現すると、「死亡率」=「イベント発症率」×「致死率」である¹⁷⁾。栄養状態が良い患者では、仮に心筋梗塞や肺炎を発症しても、致死率が低く、死亡率でみるとリスクが低いように表れている可能性がある。このように考えれば、コレステロー

集 団	死亡率 =	発症率 ×	致死率
健常対照群	●	●	●
ハイリスク A 群	●	●	●
ハイリスク B 群	●	●	●
ハイリスク C 群	●	●	●

図 2 死亡率はイベント発症率と致死率の積である

死亡率はイベント発症率と致死率の積であり、発症率、致死率いずれかが（あるいは両方が）高い状態では死亡率も高くなる。透析患者は心血管系死亡率の高いハイリスク群で、これは発症率と致死率がともに一般住民より高いことによる。透析患者ではコレステロールが高いほど、あるいは BMI が高いほど心血管系死亡率が低いという一見奇妙な現象がある。これは、そのような患者は栄養状態がよいため、致死率が低いのではないかと想定されるが、直接のエビデンスはまだない。

ルや BMI が高いほど心血管系死亡率が低いという疫学データが理解しやすい。そこで私たちは、「コレステロールが高い、あるいは BMI が高い患者では、心血管系イベントが少ないのではなく、イベント後の致死率が低いに違いない」という仮説を立てた¹⁷⁾。

死亡統計でみた「ハイリスク群」は、発症率が高い群、致死率の高い群、両者とも高い群の 3 通りがありうる (図 2)。透析患者はどのタイプのハイリスク群なのか、また、それぞれに関与する因子はなにか。これらの疑問に対して、実際の統計に基づき検討する。

7 透析患者における心血管系疾患の発症率

透析患者では心血管系疾患の発症率は一般より高いことが報告されている。琉球大学の Iseki¹⁸⁾によると、心筋梗塞を新たに発症するリスクは、一般住民に比較して透析患者で 2~5 倍高率であった。同じグループからの報告で¹⁹⁾、脳血管障害の相対リスクは、年齢や性別にもよるが、5~70 倍であることが示されている。このように、透析患者では心血管系疾患の発症リスクは明らかに高まっている。

8 透析患者における心血管系疾患の致死率

急性心筋梗塞発症後の生存率は、腎移植患者に比較して透析患者で明らかに低いことが米国レジストリーで示されている²⁰⁾。透析患者と一般住民の比較は、前述の Iseki らが報告している¹⁸⁾。これによれば、心筋梗塞発症後 1 カ月までに死亡する割合は、一般住民で 23% であるのに対し、透析患者では 49% と高率である。また、50% 死亡するまでの期間は、一般住民で 7.3 年であるのに対し、透析患者では約 1 カ月であった。

また、脳血管障害発症後の致死率に関しても、Iseki らによる報告¹⁹⁾が参考になる。これによれば、脳梗塞発症後 30 日以内の致死率は、一般住民で 6.5% であったのに対し、透析患者では 27.9% と約 4 倍高率であった。同様なことが脳出血、くも膜下出血でも示されている。

このように、心血管系疾患発症後の致死率も、透析患者で明らかに高い。

9 心血管系疾患の発症率に影響する因子

心血管系イベント発症率に関与する因子として、脂

質代謝異常、糖尿病、高ホモシステイン血症が、文献的に確認される。

607 名の透析患者による断面調査で、冠動脈疾患存在の有無に関連する因子を検討した Koch らの報告²¹⁾によれば、アポ B 高値 (Non-HDL-C 高値に対応)、HDL-C 低値、低分子アポ (a) 表現型 (Lp (a) 高値に対応) は、冠動脈疾患の独立した危険因子であった。この報告はコホート研究ではないが、「冠動脈疾患を有しながら死亡していない状態」と脂質異常が関連するということは、冠動脈イベント発症と脂質異常が関連するという意味に理解できる。

日本透析医学会統計調査委員会は、血清総コレステロール (TC) と 1 年以内の心筋梗塞新規発症との関連を示している²²⁾。これは、1999 年末には心筋梗塞既往なしで登録されていた患者で、2000 年末には既往ありとなったことから、この 1 年間で新規に発症したことを見出している。この統計によれば、非糖尿病透析患者で TC が 180~200 mg/dl の群を 1 とした場合、100~140 mg/dl の群では相対危険度は 0.69 と有意に低値であり、逆にいえば TC が高いほうが心筋梗塞の新規発症率が高いことを示している。糖尿病透析患者でも同様で、TC が 180~200 mg/dl の群を 1 とすると、240~260 mg/dl の群では相対危険度は 2.41 で有意に高率である。わが国においても、コレステロールと心筋梗塞発症率との間には、正の関連が認められている。

そのほか、糖尿病の存在²³⁾や高ホモシステイン血症²⁴⁾は、新規の心血管系イベント発症率を高める因子という報告がなされている。

10 心血管系疾患の致死率に影響する因子

心血管系イベント発症後の致死率に関与する因子については、ほとんど報告がない。Foley ら²³⁾は、透析患者において、虚血性心疾患発症後の死亡するリスクを糖尿病の有無で比較しており、糖尿病があれば相対リスクは 1.7 と致死率が高いことを報告している。同じ報告で、心不全発症後の致死率も糖尿病群で高く、相対リスクは 2.2 であることも示している。このように、糖尿病は透析患者において心血管イベント後の致死率を高める危険因子である。

貧血の影響を 432 名の透析患者 (HD 患者 261 名、PD 患者 171 名) のコホートで検討した Foley らの

報告²⁵⁾によると、ヘモグロビン濃度低値は、死亡率高値と有意に関連するが、虚血性心疾患の新規発症とは有意な関連がなかった。このデータは、貧血がイベント発症後の致死率に関与している可能性を間接的に示唆している。

さて、本稿の関心の中心であるコレステロール、BMIあるいは栄養状態の指標が、致死率と関連するかどうかを検討した報告は、筆者の検索する限りでは、まだない。したがって、われわれの仮説の検証は、今後の課題として残されている。

11 糖尿病透析患者における血糖管理の意義

上記のように、糖尿病は透析患者の心血管系イベント発症とその後の致死率の両者に悪影響を与える因子である。血糖管理により糖尿病患者における腎症、網膜症、神経障害の進展を抑制することができる。しかし、これら三大合併症が完成してしまった糖尿病透析患者で血糖管理には意義はないのではとの懸念から、血糖管理はあまり積極的には行わないとの意見も聞かれる。そこでわれわれは、糖尿病透析患者 140 名のコホートをを用いて、透析導入時のヘモグロビン Alc (HbAlc) とその後の生命予後との関連を調査した。その結果、HbAlc \geq 7.5% の血糖コントロール不良群に比べて、HbAlc $<$ 7.5% の血糖コントロール良好群は有意に生存率が高いことが明らかとなった²⁶⁾。すなわち、たとえ透析導入後であっても、高血糖は放置すべきではなく、積極的な治療で予後の改善が可能かもしれないことを示唆している。

12 透析患者のやせと生命予後

さて、透析患者では BMI が高いほど生命予後が良いとの一見奇妙な関連がある^{5, 6)}ことはすでに述べた。その説明として、腎不全患者では蛋白異化亢進があるため、筋肉などの体蛋白が減っている状態が悪いのであって、体脂肪が多いほど長生きするという意味ではない、との理解が一般的であった。しかしながら、この解釈が適切かどうかを示すデータは、文献上報告はない。

そこで、われわれは、790 名の維持透析患者の前向きコホートをを用い、登録時に二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) にて全身スキャンを行い、全身の体脂肪量 (fat mass) と除脂肪体重量 (lean mass)

が予後に与える影響を検討した²⁷⁾。体脂肪や除脂肪体重は BMI と同じように身長²にて補正し、fat mass index (FMI), lean mass index (LMI) として解析した。その結果、LMI の高低で分けた 2 群の間には、心血管系死亡や非心血管系死亡のリスクに有意な差は認められなかった。一方、FMI の高い群は、低い群に比較し、心血管系死亡のリスクには差は認められなかったが、非心血管系死亡のリスクが有意に低いことが示された。

これらの結果は予想に反することであり、またイベント発症率と致死率の区別もできていない。しかしながら、透析患者における体組成を体蛋白と体脂肪に区別して生命予後との関連をみた唯一の検討であり、体蛋白より体脂肪が重要であること、体脂肪は多い方が有利であることという結果は、参考にすべきであろう。

13 透析患者における血清脂質、体脂肪に対する基本的アプローチ

透析患者で心血管系疾患による死亡率を低下させるためには、まずイベント発症を抑制し、かつイベント後の致死率を低下させるようなアプローチが考えられる。イベント発症率を低下させるためには、コレステロールは低いほうが有利である。しかし、栄養状態が悪いと、おそらく致死率が高くなり、トータルの死亡率が悪くなるものと考えられる。そうであれば、栄養状態を保ちつつ、あるいは改善しつつ、脂質を低下できれば最も理想的である。糖尿病についても、栄養状態を悪くせずに血糖コントロールをつけていくのがいいとも考えられる。体脂肪は、生命予後を改善する立場からは、少し多いくらいでも許容できるかもしれない。

以上の考察に基づき、筆者は透析患者に不必要な食事制限はせず、カロリーはしっかり (30~35 kcal/kg 標準体重) 摂取するように指導している。それでコレステロールが上昇する (Non-HDL-C \geq 130 mg/dl¹⁾を目安にしている) 場合は、スタチンの投与を考慮する。また、十分なカロリー摂取で血糖値の上昇する糖尿病透析患者では、インスリン治療を勧めるようにしている。

おわりに

透析患者における、血清脂質、血糖、体脂肪の管理をどうすべきかについて、主に観察的疫学データに基づき考察した。しかし、コレステロールが低いことと高いコレステロールを低下させるのでは、疾患に対する意味がまったく違う可能性が高い。したがって、今後の課題は、スタチンによる脂質低下治療や、インスリンによる血糖コントロールにより、または体脂肪を増加させたときに、イベント発症率や死亡率が実際に低下するかどうかを調査すべきである。これらの情報がそろえば、一般の透析診療における重要な指針になる。

文 献

- 1) 西沢良記, 庄司哲雄: 未解決の透析合併症. III. 透析療法は動脈硬化の促進因子となるか. 臨床透析, 12; 1133, 1996.
- 2) Neaton JD, Wentworth D for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Arch Intern Med, 152; 56, 1992.
- 3) West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. Lancet, 348: 1339, 1996.
- 4) Frick MH, Elo O, Haapa K, et al: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med, 317(20); 1237, 1987.
- 5) Degoulet P, Legrain M, Reach I, et al: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. Nephron, 31; 103, 1982.
- 6) Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis, 15; 458, 1990.
- 7) Havel RJ, Rapaport E: Management of primary hypercholesterolemia. N Engl J Med, 332; 1491, 1995.
- 8) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285; 2486, 2001.
- 9) Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al: High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. Kidney Int, 48; 820, 1995.
- 10) Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al: Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 9; 1277, 1998.
- 11) Shoji T, Kawagishi T, Emoto M, et al: Additive impacts of diabetes and renal failure on carotid atherosclerosis. Atherosclerosis, 153; 257, 2000.
- 12) Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, et al: Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. J Am Soc Nephrol, 12; 2458, 2001.
- 13) Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al: Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis (in press).
- 14) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation, 99; 2434, 1999.
- 15) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al: Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol, 12; 2117, 2001.
- 16) Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR, et al: Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. J Clin Invest, 110; 437, 2002.
- 17) Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E, et al: Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: Is higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? Am J Kidney Dis, 4(Suppl 1); S4, 2001.
- 18) Iseki K, Fukiyama K, for the Okinawa Dialysis Study Group: Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis, 36; 820, 2000.
- 19) Iseki K, Fukiyama K, for the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group: Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant, 15; 1808, 2000.
- 20) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. N Engl J Med, 339; 799, 1998.
- 21) Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, et al:

- Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 8; 1889, 1997.
- 22) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況. 2000年12月31日現在. 日本透析医学会.
- 23) Foley RN, Culeton BF, Parfrey PS, et al: Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia*, 40; 1307, 1997.
- 24) Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, et al: Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17; 2554, 1997.
- 25) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 28; 53, 1996.
- 26) Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al: Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care*, 24; 909, 2001.
- 27) 垣谷隆介, 庄司哲雄, 森田有津子, 他: 透析患者の予後に与える体脂肪の影響 DXAを用いたコホート研究. *透析会誌*, 35(Suppl.1); 908, 2002.