

研究

維持血液透析患者のCRPと低栄養、動脈硬化との
関連性について宮田安治¹⁾、大河 勲¹⁾、吉村昌子¹⁾、西山政孝¹⁾、原田篤実²⁾¹⁾松山赤十字病院 検査室、²⁾松山赤十字病院 腎臓内科**The relation between C-reactive protein and malnutrition,
Atherosclerosis in the patients with maintenance hemodialysis**

要旨

維持血液透析患者 42 例を対象に、従来からの CRP を用いて慢性炎症と栄養状態や動脈硬化の関連性について検討した。

CRP が 0.10mg/dl 未満は 8 例にすぎず、残りの 34 例はそれ以上で、透析患者は高率に慢性炎症状態がみられ、それらは従来からの CRP でも検出が可能であった。CRP は Alb や TC と有意な負の相関を、baPWV と正の相関を、また Alb と Cr は baPWV と負の相関を示した。このことから、慢性炎症は低栄養や動脈硬化に繋がり、しかもそれらは相互に関連し、炎症の改善が重要であると考えられた。

Miyata Yasuji et al: ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 40: 11-15, 2006 (2006.6.15 受理)

KEYWORDS

維持血液透析患者、慢性炎症、CRP、低栄養、動脈硬化

【はじめに】

維持血液透析患者は食事制限や味覚異常、合併症に伴う摂食量の低下に加えて、慢性炎症の存在が栄養障害を惹起するといわれている。われわれは以前に、低栄養状態が QOL の低下に繋がることを報告しており¹⁾、食事指導とともに炎症反応の改善が良好な栄養状態の維持に重要である。近年、透析患者において慢性炎症に低栄養や動脈硬化が関連した MIA 症候群という概念が提唱され、生命予後に影響を及ぼすことが報告されている²⁾。炎症状態の指標として CRP が用いられてきたが、透析患者ではより正確に評価する目的で高感度 CRP が測定され、その有用性が報告されてきている^{3,4)}。しかし、通常の施設ではまだ一般的ではない。今回、われわれは慢性炎症の指標として従来からの CRP を用いて栄養状態や動脈硬化との関連性を検討したところ、若干の有用な結果が得られたので報告する。

【I 対象と方法】

対象は、血液透析導入後 1 年以上経過した安定期の患者で、2005 年 1 月から 12 月までの 1 年間の検査データが追跡できた 42 例である。内訳は男性 17 例、女性 25 例、平均年齢 57.1 歳 (27~82 歳)、平均透析期間 11 年 2 ヶ月 (1 年~29 年 4 ヶ月) で、原疾患は慢性糸球体腎炎 18 例、高血圧性腎硬化症 9 例、糖尿病性腎症 7 例、その他 8 例である。

検討項目は炎症反応の指標に C-反応性蛋白(CRP)を、栄養状態の指標にアルブミン(Alb)、クレアチニン(Cr)、総コレステロール(TC)を、動脈硬化の指標にコーリン社製 form PWV/ABI で測定された非シャント側の上腕から足首までの脈波伝播速度 (baPWV) を用いた。CRP と Alb、Cr、TC は毎月 1 回の定期検査から 1 年間の平均値を、baPWV は年 1 回の定期検査から 2005 年のデータを用いた。慢性炎症と栄養状態は CRP と Alb、

Cr、TCの相関を、慢性炎症と動脈硬化はCRPとbaPWVの相関を、栄養状態と動脈硬化はAlb、Cr、TCとbaPWVの相関をそれぞれ検討した。なお、CRPの最小測定感度は0.10mg/dLでそれ未満は0.10 mg/dLとし、急性炎症や感染症での一過性のCRPの上昇は除外した。

データはすべて平均±標準偏差で表し、統計学的処理は平均値の差の検定にはMann-WhitneyのU検定を、回帰分析にはSpearmanの順位相関係数を用い、それぞれ危険率5%未満($p<0.05$)を有意とした。

【II 結果】

(1)CRPの分布 (図1)

42例のCRPの平均値は0.42 mg/dLで、0.10mg/dL未満が8例(19.0%)であった。残りの34例はそれ以上で、そのうち0.30mg/dL以上の高値を示した症例が15例みられた。

(2)患者背景によるCRPの比較 (表1)

CRPは年齢、性別、透析期間、糖尿病の有無のすべてで有意な差がなかった。

(3)CRPとAlb、Cr、TCとの相関 (図2)

CRPはAlb、Cr、TCの3項目のうち、AlbとTCでそれぞれ有意な負の相関がみられた。そのうちAlbで相関係数 $r=0.576$ の強い相関を示し、CRPが0.30mg/dLのAlb値は3.8 g/dLであった。

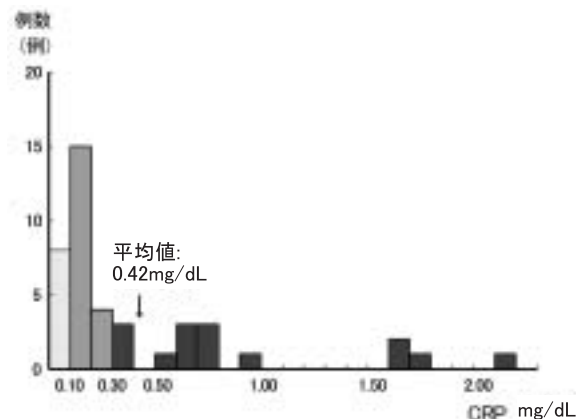


図1 CRPの分布 (n=42)

表1 患者背景によるCRPの比較

項目	例数	CRP (mg/dL)	検定	
性別	男性	17	0.45±0.52	N. S.
	女性	25	0.35±0.51	
年齢	～49歳	13	0.31±0.36	N. S.
	50～59歳	11	0.47±0.48	
	60～69歳	8	0.54±0.79	
	70歳～	10	0.46±0.45	
透析期間	1.0～4.9年	8	0.74±0.79	N. S.
	5.0～9.9年	9	0.46±0.50	
	10.0年～	25	0.30±0.35	
糖尿病の有無	有り	7	0.76±0.85	N. S.
	無し	35	0.35±0.39	

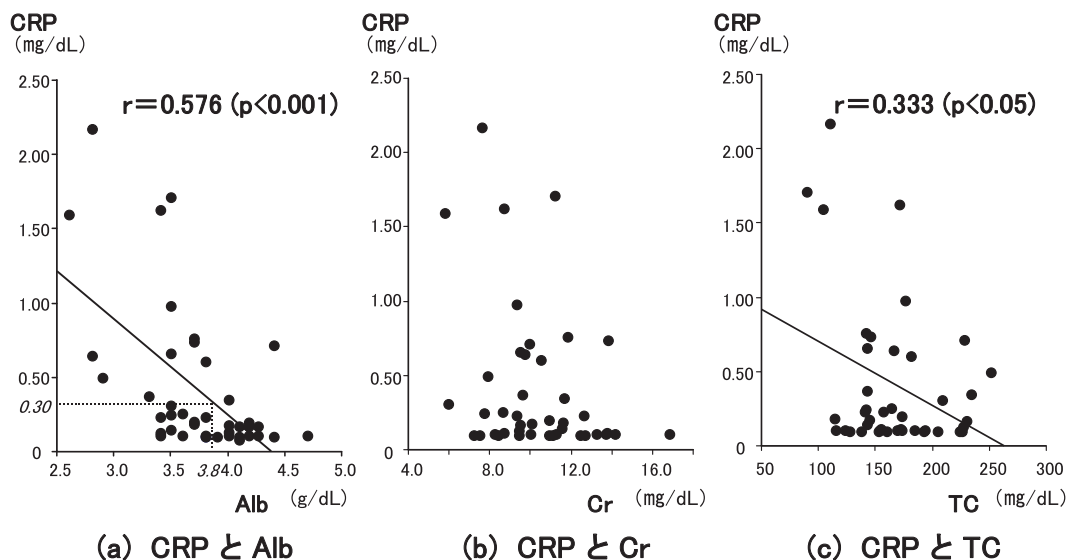


図2 CRPとAlb、Cr、TCの相関 (n=42)

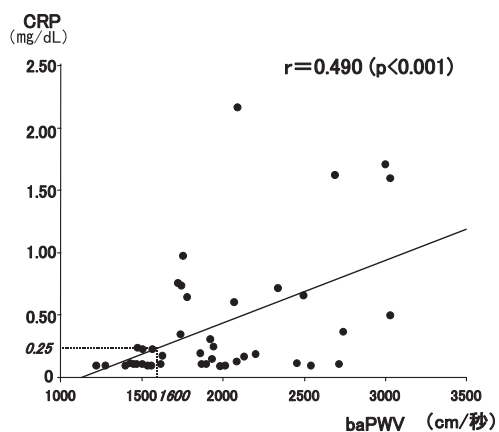


図3 CRP と baPWV の相関 (n=42)

(4)CRP と baPWV の相関 (図 3)

CRP と baPWVの間には相関係数 $r=0.490$ の有意な正の相関がみられ、baPWV の正常上限値である 1600cm/秒の CRP は 0.25 mg/dL で、baPWV がそれ未満の 11 例のすべてで CRP が 0.30mg/dL 未満であった。一方、baPWV がそれ以上の 31 例中 15 例で CRP が 0.30mg/dL 以上であった。

(5)Alb、Cr、TC と baPWV の相関 (図 4)

Alb、Cr、TC のうち、Alb と Cr で baPWV と有意な負の相関がみられ、そのうち Alb で相関係数 $r=0.548$ の強い相関を示した。baPWV 値が 1600cm/秒の Alb 値は 3.8 g/dL で、11 例中 8 例がそれ以上であった。

【Ⅲ 考察】

維持血液透析患者の栄養障害は食事摂取量の制限のほかに、味覚の変化、食欲低下、悪心などの消化器症状や心理的要因によって惹起される。しかも近年は、透析治療の長期化に伴う高齢患者の増加や糖尿病性腎症患者の導入により栄養障害が進行している。一方、透析患者は尿毒素の蓄積、体液過剰による浮腫やうっ血性心不全、透析アミロイド症、酸化的ストレスなどの身体的要因のほかに、生体適合性の低い透析膜や透析液からのエンドトキシンの逆濾過など透析治療に関係する因子も炎症性サイトカインの産生を亢進させるため、高頻度に慢性炎症の所見がみられる。この炎症が低栄養や動脈硬化を加えた MIA 症候群に繋がり、死亡率に大きな影響を及ぼしていることが報告されている²⁾。炎症の指

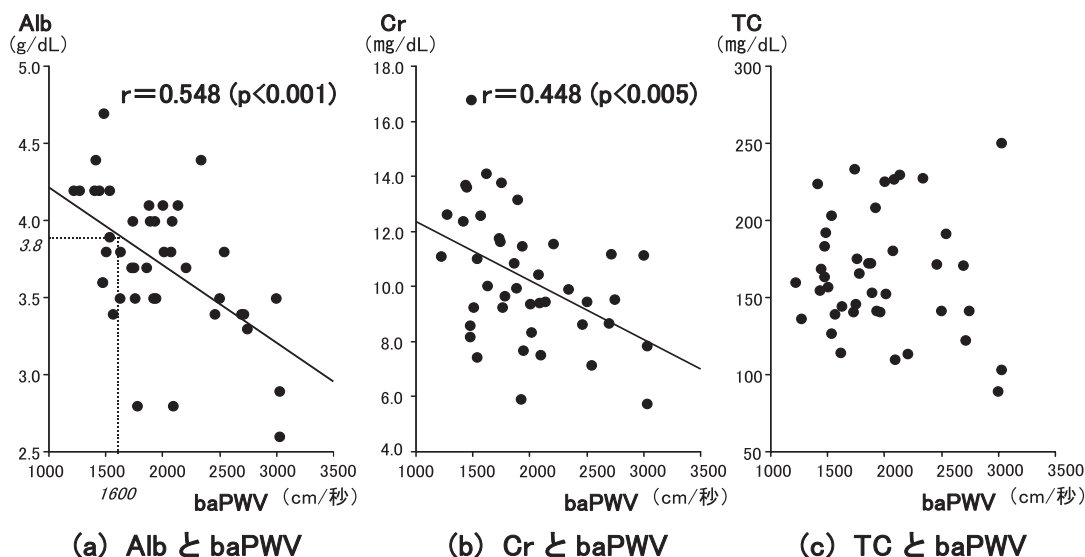


図4 Alb, Cr, TC と baPWV の相関 (n=42)

標として CRP が汎用されているが、CRP は 0.20mg/dL 以上でない精度よく測定することができないため、透析患者の慢性炎症を正確に評価できないといわれている⁵⁾。最近、心筋梗塞や脳梗塞などの原因である動脈硬化が慢性炎症性変化であると考えられ、高感度 CRP が重要視されるようになった。しかし、多くの施設ではまだ高感度 CRP が普及していないことから、従来の CRP で測定が行われている。また高感度 CRP は変動が大きいいため、最近の検討では明らかな感染が認められない状態で 2 週間以上の間隔をあけ、2 回以上測定して平均値を求めることが推奨されている⁶⁾。今回、われわれは従来の CRP でも慢性炎症の評価が可能か否かを検証するため、毎月 1 回実施している定期検査から一過性の炎症や感染症を除いた CRP の 1 年間の平均値を算出し、その分布を検討した。その結果、年間を通して最小感度の 0.10mg/dL 未満は 42 例中 8 例で、ほとんどの症例がそれ以上を示し、しかも 0.30mg/dL 以上の高値例が 15 例みられた。このことから、透析患者では高率に慢性炎症状態が存在し、それらは従来の CRP でも検出が可能であると考えられた。そこで、これらの炎症と低栄養や動脈硬化との関連性について当施設で実施している定期検査から検討した。

慢性炎症と栄養状態との関連性は、CRP が Alb と TC で有意な負の相関を示し、特に Alb で相関が強かった。Alb 合成はインターロイキン-6 などの炎症性サイトカインによって直接抑制されること⁷⁾や、¹³¹I-Alb を用いた Alb 代謝の検討で、蛋白質摂取量が同じでも炎症がみられる血液透析患者では Alb の合成が減少し、血中 Alb が低下することが観察されており⁸⁾、今回の検討からも慢性炎症との関連性が考えられた。低 Alb 血症は透析患者の予後不良因子であり⁹⁾、日本透析医学会の統計調査でも Alb が 4.0 g/dL 未満の患者では低値であるほど 1 年生存率の相対危険度が高くなることが報告されており¹⁰⁾、われわれの検討からも CRP が 0.30mg/dL の Alb 値が 3.8 g/dL であったことから、CRP の低減に伴う栄養状態の改善が生命予後の観点からも重要と思われる。

炎症と動脈硬化については、今回の検討で CRP と baPWV の間に有意な正の相関がみ

られ、baPWV の正常範囲である 1600cm/秒未満が 11 例存在し、それらのすべてで CRP が 0.30mg/dL 未満であった。逆に baPWV が異常値を示した 31 例の約半数で CRP が 0.30mg/dL 以上であり、慢性炎症が低栄養のほかに動脈硬化にも影響を及ぼしていることが示唆された。吉田ら³⁾も高感度 CRP を用いて baPWV との関連性を検討し、baPWV 値が 2000cm/秒以上の症例数の割合が高感度 CRP の上昇とともに増加していることを報告している。また、湯浅ら¹¹⁾は非糖尿病血液透析患者で CRP が 0.30mg/dL 以上の症例はそれ未満より肥満傾向にあり、それらは HDL-コレステロールが有意に低く、逆に中性脂肪が高い結果が得られ、CRP の上昇と虚血性心疾患との関連性が認められたと報告しており、今回のわれわれの検討からも CRP の上昇は動脈硬化の危険因子と考えられる。

低栄養と動脈硬化は Alb と Cr で baPWV と有意な負の相関を示し、両者の関連性がみられた。これらの項目はいずれも年齢に影響され、直接の因果関係は不明であるが、Stenvinkel ら¹⁾は超音波エコー検査の頸動脈内膜肥厚でみると、動脈硬化に寄与する有意な因子として炎症と栄養障害がみられ、年齢や性別（男性）、喫煙などの古典的な危険因子とは独立していることを報告し、今回の結果からもその可能性が考えられた。

【IV 結語】

維持血液透析患者の 1 年間の検査データから従来の CRP を用いて、慢性炎症と栄養状態や動脈硬化の関連性について検討し、以下の結果を得た。

- (1) CRP の平均値は 0.42 mg/dL で、最小感度の 0.10mg/dL 未満は 42 例中 8 例にすぎず、維持血液透析患者では高率に慢性炎症状態の存在が示唆され、それらは従来の CRP でも検出可能であった。
- (2) CRP は Alb や TC と有意な負の相関を示し、低栄養に慢性炎症が関係していた。
- (3) CRP は baPWV と有意な正の相関を示し、慢性炎症が動脈硬化に関係していた。

(4) Alb と Cr が baPWV と有意な負の相関を示し、低栄養が動脈硬化に関係していた。

以上のことから、慢性炎症は低栄養や動脈硬化に繋がり、しかもそれらは相互に関連し、炎症の改善が重要であると考えられた。

文献

- 1) 宮田安治ほか：慢性血液透析患者の Q O L に影響を及ぼす因子の検討，－特に高齢患者の血清アルブミンに注目して－，医学検査 54：895-901，2005
- 2) Stenvinkel P *et al.*：Strong association between malnutrition, inflammation, atherosclerosis in chronic renal failure, *Kidney Int.* 55：1899-1911，1999
- 3) 吉田須美子ほか：透析患者における高感度 CRP の評価，医学検査 54：269-272，2005
- 4) 野村和司ほか：エンドトキシンフリー透析液は血液透析患者の CRP 値を低下させ、貧血、 β 2-MG 値、血清アルブミン値を改善する，透析会誌 37：1405-1410，2004
- 5) 盛田俊介：CRP と高感度 CRP，診断と治療 93：1494-1500，2005
- 6) Tsirpanlis L *et al.*：The viability and accurate assessment of microinflammation in hemodialysis patients, *Nephrol. Dial. Transplant* 19：150-157，2004
- 7) Odamaki M *et al.*：Counter-regulatory effects of procalcitonin and indoxyl sulphate on net albumin secretion by cultured rat hepatocytes, *Nephrol. Dial. Transplant* 19：797-804，2004
- 8) Kaysen GA *et al.*：Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients, *Kidney Int.* 65：1408-1415，2004
- 9) Qureshi AR *et al.*：Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients,：Across-sectional study, *Kidney Int.* 53：773-782，1998
- 10) 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（2001年12月31日現在），日本透析医学会雑誌 35：1-31，2002
- 11) 湯浅健司ほか：維持血液透析患者における血清 CRP 上昇の意義，－アテローム動脈硬化危険因子との関連－，透析会誌 35：1435-1440，2002