

血液透析患者の栄養状態と炎症との関係

Association between malnutrition and inflammation in hemodialysis patients

山田 康輔¹⁾
Kohsuke Yamada小野寺英子²⁾
Eiko Onodera高橋 春美²⁾
Harumi Takahashi越湖久美子²⁾
Kumiko Koshiko宮本 恵美²⁾
Emi Miyamoto屋敷 祥嗣²⁾
Hirotsugu Yashiki加藤 光宏²⁾
Mitsuhiro Kato渡部 重子²⁾
Shigeo Watanabe久保田 宏^{1),2)}
Hiroshi Kubota北原 学²⁾
Manabu Kitahara

Key Words : 低栄養, 炎症, 栄養アセスメント, プレアルブミン, 血液透析

はじめに

透析患者は体蛋白異化亢進状態にあり、高頻度で蛋白エネルギー栄養障害(PEM, Protein Energy Malnutrition)を有することが報告されている¹⁾。PEMは、アミノ酸プール低下・筋肉量減少・血清蛋白質濃度の低下をきたし、日常生活動作(ADL, Activities of Daily Life)や日常生活の質(QOL, Quality of Life)の低下をもたらす。また、免疫能の低下をきたして感染症発症率を増加させる可能性もある。さらに、血液透析患者ではPEMと炎症は高頻度で見られることが報告され議論的となっている^{1,2)}。

今回、血液透析患者の栄養状態と炎症について検討した。また、新しい栄養指標として注目されている血清プレアルブミンの測定結果を報告する。

対象・方法

名寄市立総合病院で血液透析を受けている患者74名を対象とした。血液学的データは名寄市立総合病院にてルーチンで測定している項目に加え、プレアルブミン・IL-6を測定した。炎症の評価は高感度CRP (hsCRP)を用いた。たんぱく質の摂取量は標準化蛋白異化率(nPCR, normalized Protein Catabolic Rate)を用いた。Body Mass Index (BMI)は身長とドライウエイトから算出した。結果は全て平均値±標準偏差で表した。検定はAnalysis of varianceを用いて分析した後、グループ間の比較はBonferroni testを用いて行った。相関関係は

simple regression analysisを用いて分析した。P値は0.05以下を有意とみなした。全ての統計計算はGB-STAT software (Dynamic Microsystems, Silver Spring, MD, USA)にて行った。

結果

表1に全患者と血清アルブミン濃度により>3.5g/dl群, 3.3-3.5g/dl群および<3.3g/dl群に分類した患者の各種所見を示した。全患者における30.6%の患者で血清アルブミン濃度が3.5g/dl以下であった。<3.3g/dl群の平均年齢は、>3.5g/dl群と比較して有意に高齢であった。血清プレアルブミン、総コレステロール(TC)、および尿素窒素(BUN)は、<3.3g/dl群で有意に低値であった。コリンエステラーゼ(Ch-E)、リン(P)、および総鉄結合能(TIBC)は、>3.5g/dl群と比較して<3.3g/dl群で有意に低値であった。hsCRPは、<3.3g/dl群で有意に高値であった。IL-6は、>3.5g/dl群と比較して<3.3g/dl群で有意に高値であった。nPCRは、3.3-3.5g/dl群と比較して<3.3g/dl群で有意に高値であった。Kt/Vは、血清アルブミン濃度が低いほど低値であった。HDLコレステロール(HDL-C)とヘマトクリット(Hct)は、有意差こそ無かったものの、血清アルブミン濃度が低いほど低値である傾向であった。透析歴、BMI、ドライウエイト、中性脂肪(TG)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、リンパ球数(Ly)、クレアチニン(Cre)およびエリスロポエチン(EPO)使用量は、各群間で有意な差はみられなかった。

次に、ターンオーバーが短く蛋白栄養状態を鋭敏に反映する指標として注目されている血清プレアルブミン濃度と各種血液データとの関係を調べた。栄養指標として広く用いられている血清アルブミン、肝臓での蛋白合成能を反映するCh-E、高

¹⁾ 名寄市立大学
Nayoro City University

²⁾ 名寄市立総合病院
Nayoro City General Hospital

年齢者の栄養指標として用いられるTCおよび栄養指標として用いられるトランスフェリンと同義であるTIBCと血清プレアルブミン濃度の相関を図1に示した。これら各種栄養指標は血清プレアルブミン濃度増加とともに有意に増加していた。たんぱく質摂取量をあらかずnPCRと血清プレアルブミン濃度の相関を図2に示した。たんぱく質摂取量は血清プレアルブミン濃度減少とともに有意に減少していた。炎症反応hsCRPおよび炎症性サイトカインであり血液透析患者の筋肉量減少とも関連するIL-6と血清プレアルブミン濃度の相関を図3に示した。これら炎症マーカーは血清プレアルブミン濃度減少とともに有意に増加していた。

考 察

現在医療現場では、NST(栄養サポートチーム)導入などにより臨床栄養管理が見直されている。特に低栄養患者の栄養状態改善は、QOLや治療成績の向上に大きく寄与することが認識されつつある。透析技術においては器械の自動化、ハイパフォーマンス膜ダイアライザー使用率の増加、エリスロポエチン製剤使用率の増加などにより格段の進歩を遂げている。その結果、透析導入年齢が相対的に上がったことと、生命予後が改善し血液透析患者が長寿化したことにより、血液透析患者の高齢化が進んでいる。今回の検討においても全体的に高齢患者が多かった。

血液透析患者では慢性的な体蛋白異化亢進状態により、全患者の約2~3割でPEMをきたしていることが知られている¹⁾。Lowrieらは、血液透析患者において血清アルブミン値3.5g/dl以下の患者では血清アルブミン値4.0g/dlの患者と比較して1年生存率が1/2に低下し、また低コレステロール血症の患者も死亡リスクが高いことを報告している³⁾。今回の検討では、約3割の患者で血清アルブミン値が3.5g/dl以下であった。

血液透析患者の栄養状態は、炎症と深く関連していることが議論されている¹²⁾。Kalantar-Zadehらは、低栄養(Malnutrition)と炎症(Inflammation)は互いに関係し、食欲不振、筋肉量減少および低アルブミン血症などを引き起こすとしてMICS (Malnutrition Inflammation Complex Syndrome)という症候群の存在を示唆している(図4)²⁾。今回の検討においても血清アルブミン値やプレアルブミン値が低い患者で炎症マーカーが高かった。よって血液透析患者の栄養状態低下の原因は、年齢

の要因も考えられたが、低栄養患者における慢性的な炎症の存在が一部考えられた。今回低栄養の患者で高値を示した炎症性サイトカインIL-6は、血清アルブミンやトランスフェリンの産生を抑制する方向にも働くことが知られており、血液透析患者の筋肉量減少にも関与していることが報告されている⁴⁾。また、血液透析患者における低栄養の原因の一つである食欲低下は、炎症の影響を受けているという報告がある⁵⁾。今回の低栄養の患者で食事摂取量が減少していたのは炎症の影響による可能性も一部考えられた。もう一つ低栄養を招いている要因の一つとして、透析不足が考えられた。透析不足の患者では食欲が減少し、栄養状態が低下することが報告されている⁶⁾。今回の結果でも低栄養の患者で透析効率がやや低い傾向にあった。

低栄養の血液透析患者ではエリスロポエチンの抵抗性低下が報告されている⁷⁾。今回の結果でもエリスロポエチン製剤使用量がそれぞれの栄養状態の患者で差がなかったにもかかわらず、低栄養の患者ほどヘマトクリット値の低下傾向がみられた。エリスロポエチン抵抗性が低栄養の患者で低下している可能性も一部考えられた。

日々増え続ける血液透析患者に対し、早期に栄養障害を見つけ出すことは非常に重要である⁸⁾。今回の検討では、rapid turnover proteinとして最近注目されている血清プレアルブミンの測定を行った。血清アルブミンのターンオーバーが数週間であるのに対し、プレアルブミンはターンオーバーが数日と短く、鋭敏に蛋白栄養状態を反映すると期待されている。血液透析患者においては血清プレアルブミンが予後決定因子として報告されている。Chertowらは、血清アルブミンとは無関係にプレアルブミン濃度が予後と直接関係し、また、血清プレアルブミン濃度が30mg/dl未満の血液透析患者では生命予後が悪く、1.0mg/dlの低下ごとに死亡危険率は6%上昇することを報告した⁹⁾。今回の検討においても、血清プレアルブミンは血液透析患者の低栄養をよく反映する検査項目として有用性が高かった。また、プレアルブミンは炎症の存在も反映していた。血清プレアルブミンが生命予後をどの程度反映するかは今後の検討課題である。現在の診療報酬制度においては、中心静脈栄養管理の患者における術前術後の栄養評価でのみ血清プレアルブミン測定に点数算定が認められるに留まっているが、今後はその幅が広がると予想されている。早期に栄養障害を見つけ出す方

法としては、専用のツールも開発されており¹⁰⁾、それらツールと血清プレアルブミンとの関係も今後検討していく必要がある。

今回の検討では、血液透析患者の栄養状態と炎症に関連がある可能性が示唆された。また、今回

新しく試みた血清プレアルブミンは血液透析患者の栄養状態と炎症の存在をよくあらわした。今後は血液透析患者の栄養障害と炎症が動脈硬化に与えている影響も検討していく予定である。

表 1 血液透析患者の各種所見

	全患者	血清アルブミン濃度			ANOVA P
		>3.5g/dl	3.3-3.5g/dl	<3.3g/dl	
患者数 (M/F)	74(36/38)	49(18/31)	13(8/5)	12(10/2)	
年齢 (歳)	69.0 ± 9.8	67.0 ± 9.5	71.5 ± 7.9	74.6 ± 10.9 ^a	0.03
透析歴 (月)	65.0 ± 72.6	64.6 ± 65.6	66.5 ± 75.1	64.8 ± 99.8	0.997
DM (%)	33.8	30.6	46.2	33.3	
BMI (kg/m ²)	20.7 ± 2.5	20.6 ± 2.6	20.8 ± 2.5	21.0 ± 2.5	0.9
DW (kg)	51.2 ± 9.7	50.5 ± 9.2	50.9 ± 9.6	54.1 ± 12.0	0.6
血液データ (透析前採血)					
ALB (g/dl)	3.65 ± 0.42	3.88 ± 0.24	3.44 ± 0.08 ^b	2.95 ± 0.24 ^{b,d}	<0.0001
PreAlb (mg/dl)	26.1 ± 8.1	28.4 ± 7.6	25.6 ± 4.9	17.0 ± 6.7 ^{h,d}	<0.0001
Ch-E (IU/L)	206.1 ± 74.1	227.6 ± 76.2	185.2 ± 47.8	140.7 ± 37.3 ^b	0.0004
T-CHO (mg/dl)	158.2 ± 38.2	163.8 ± 37.4	164.5 ± 37.8	128.1 ± 28.5 ^{b,c}	0.01
HDL (mg/dl)	49.4 ± 15.1	51.1 ± 15.0	51.8 ± 16.3	40.3 ± 11.6	0.07
TG (mg/dl)	108.9 ± 68.0	110.0 ± 71.2	106.2 ± 61.2	107.4 ± 66.7	0.98
K (meq/l)	4.66 ± 0.90	4.64 ± 0.70	4.79 ± 1.18	4.58 ± 1.32	0.8
P (mg/dl)	4.93 ± 1.35	5.15 ± 1.20	5.04 ± 1.69	3.91 ± 1.16 ^a	0.01
Ca (mg/dl)	8.84 ± 1.06	8.93 ± 1.00	8.87 ± 0.80	8.64 ± 1.53	0.6
TIBC (mg/dl)	223.3 ± 42.6	234.6 ± 40.0	207.0 ± 25.8	194.6 ± 50.6 ^b	0.003
Ly (μl)	992.7 ± 351.8	1017.8 ± 357.9	954.4 ± 329.6	932.6 ± 367.1	0.7
hsCRP (mg/dl)	0.40 ± 1.13	0.20 ± 0.25	0.19 ± 0.17	1.43 ± 2.60 ^{b,c}	0.002
IL-6 (pg/ml)	11.01 ± 12.89	8.66 ± 6.65	10.23 ± 7.65	21.46 ± 26.47 ^b	0.007
BUN (mg/dl)	63.9 ± 18.0	65.3 ± 16.0	71.2 ± 23.7	50.2 ± 12.2 ^{a,d}	0.008
Cre (mg/dl)	9.71 ± 3.31	9.81 ± 3.57	10.48 ± 2.71	8.50 ± 2.63	0.3
Hct (%)	30.4 ± 4.2	31.2 ± 4.3	29.7 ± 4.3	28.1 ± 3.0	0.06
EPO使用量 (U/週)	3639 ± 2251	3520 ± 2267	3923 ± 2035	3813 ± 2548	0.8
spKt/V	1.23 ± 0.28	1.29 ± 0.25	1.12 ± 0.35	1.11 ± 0.27	0.04
nPCR (g/kg/day)	0.89 ± 0.21	0.93 ± 0.19	0.91 ± 0.23	0.72 ± 0.17 ^d	0.007

^{a,b} P<0.05, <0.01 vs >3.5g/dl; ^{c,d} P<0.05, <0.01 vs 3.3 to 3.5g/dl.

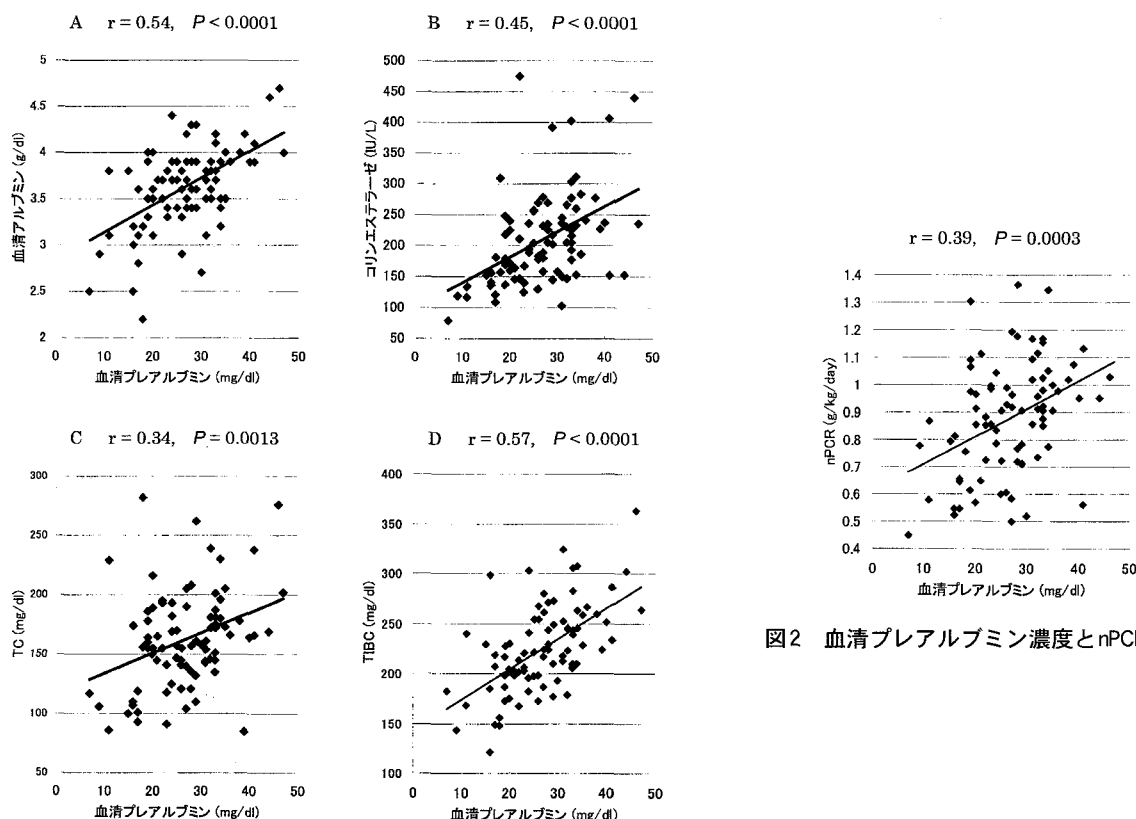


図1 血清プレアルブミン濃度と各種栄養指標との相関

図2 血清プレアルブミン濃度とnPCRとの相関

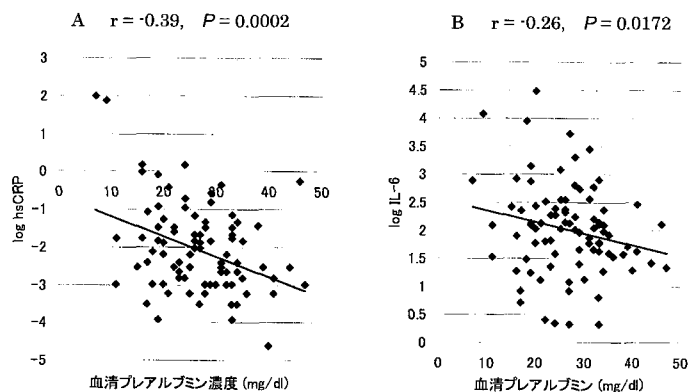


図3 血清プレアルブミン濃度と炎症指標との相関

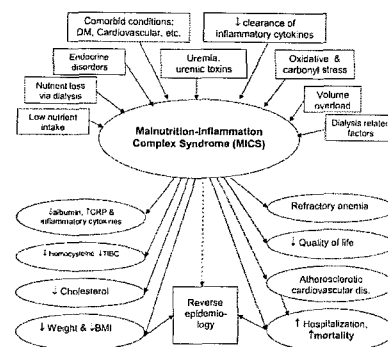


図4 MICS模式図 文献2より引用

おわりに

血液透析患者の合併症の増加は栄養状態が深く関与しているといわれている。患者自身のQOL維持のために栄養状態を適切に保つことは重要である。そのためには、少なくとも栄養アセスメントを行っていくことは必要と思われた。

謝辞

本研究を遂行するに当たり、血液透析患者様のご協力ならびに名寄市立総合病院スタッフのご尽力をたまわりましたことに深く感謝いたします。また、本研究（本研究の一部）は、日本腎臓財団より助成金の交付を受けています（Grant No. JFK 07-3）。

文 献

[引用文献]

- 1) Kopple JD : Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. J Nutr 129:S247-S251, 1999
- 2) Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al : Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. Am J Kidney Dis 42: 864-81, 2003
- 3) Lowrie EG and 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, 458-482, 1990
- 4) Kaizu Y, Ohkawa S, and Odamaki M : Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 42:295-302, 2003
- 5) Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J et al : Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. Am J Clin Nutr 85(3):695-701, 2007
- 6) Azar AT, Wahba K, Mohamed AS et al : Association between dialysis dose improvement and nutritional status among hemodialysis patients. Am J Nephrol 15:27(2):113-119, 2007
- 7) Locatelli F, Andrulli S, Memoli B et al : Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 21(4):991-8, 2006
- 8) 山田康輔, 熊谷裕通 : 連載・腎不全医療における基礎知識, 栄養スクリーニング法. 臨床透析 23(13):1995-2002, 2007
- 9) Chertow GM, Ackert K, Lew NL et al : Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. Kidney Int 58:2512-7, 2000
- 10) Yamada K, Furuya R, Takita T et al : Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. Am J Clin Nutr 2008 (in press)

[参考文献]

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説わが国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌 40:1-30, 2007
- 2) 山田康輔, 小野寺英子, 高橋春美, 越湖久美子, 宮本恵美, 岩淵正俊, 前川勝志, 屋敷祥嗣, 加藤光宏, 久保田宏, 北原学 : GNRIを用いた血液透析患者の栄養スクリーニング. 日本病態栄養学会誌 10(4):505, 2007