

〈原著〉

慢性透析患者における脂質プロフィールと炎症マーカーの検討

笛木 百合子¹⁾、石井 雄士²⁾、桜井 信行²⁾、飯野 則昭³⁾、後藤 眞⁴⁾、丸山 弘樹⁴⁾、
岡田 正彦¹⁾、昆 美香⁵⁾、堀内 裕紀⁵⁾、出居 真由美⁵⁾、三井田 孝⁵⁾

Lipoprotein profiles and inflammatory markers in chronic hemodialysis patients

Yuriko Fueki¹⁾, Yuji Ishii²⁾, Nobuyuki Sakurai²⁾, Noriaki Iino³⁾, Shin Goto⁴⁾,
Hiroki Maruyama⁴⁾, Masahiko Okada¹⁾, Mika Kon⁵⁾, Yuki Horiuchi⁵⁾,
Mayumi Idei⁵⁾ and Takashi Miida⁵⁾

Summary Hemodialysis patients are at high risk for cardiovascular events. Although dyslipidemia and chronic mild inflammation are characteristic features in these patients, recent technical advances in hemodialysis may alleviate such abnormalities. To address these issues, we measured lipoprotein concentrations as well as inflammatory markers in 17 hemodialysis patients (64.4 ± 11.1 years) and 17 healthy controls (62.1 ± 7.5 years). We found that hemodialysis patients had lower LDL-cholesterol ($p < 0.005$) and HDL-cholesterol ($p < 0.05$), and a higher apolipoprotein (apo)C III/apoC II ratio than controls ($p < 0.001$). Unexpectedly, triglyceride concentration did not differ between the two groups. The high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid A protein were about 4-fold and 2-fold greater in the hemodialysis patients than in the controls ($p < 0.005$, and $p < 0.005$). In conclusion, hemodialysis patients showed low HDL-C without hypertriglyceridemia together with increased inflammatory markers. These abnormalities may contribute to accelerated atherosclerosis in hemodialysis patients.

Key words: HDL-cholesterol, Apolipoprotein C3, C-reactive protein, SAA, Atherosclerosis

¹⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科予防医療学分野

²⁾村上記念病院内科

³⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学分野

⁴⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター 寄附講座

⁵⁾順天堂大学医学部臨床検査医学

連絡先；三井田 孝

順天堂大学医学部臨床検査医学

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

受領日 平成21年6月19日

受理日 平成21年6月23日

¹⁾Division of Clinical Preventive Medicine, Department of Community Preventive Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Murakami Memorial Hospital, Murakami, Japan

³⁾Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Department of Homeostatic Regulation and Development, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

⁴⁾Department of Clinical Nephroscience, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

⁵⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Correspondence to: Takashi Miida, MD,
Department of Clinical Laboratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

I. 緒言

透析技術の進歩により、末期腎不全が直接の死因となるケースは著明に減少した。その一方で、透析患者の心血管系疾患による死亡率は正常人に比べ10倍以上高く、透析患者の予後に大きな影響を与えている¹⁾。わが国では、末期腎不全患者は年々増加し、それに伴い透析患者も26万人を超えて毎年約1万人前後増え続けている。また、人口の高齢化のために、末期腎不全の危険因子である慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）は、わが国に少なくとも400万人以上いると推定されている²⁾。

透析患者においても脂質異常症は心血管系疾患の重要な危険因子であるが、一般人口のそれとは異なる特徴がある。すなわち、透析患者では虚血性心疾患の最も重要な危険因子であるLDL-Cは正常であるか逆に低下している。一方、透析患者ではトリグリセライド(TG)-richリポ蛋白の増加やHDLの低下が報告されている³⁾。透析時に使用されるヘパリンは、TG-richリポ蛋白を分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ（LPL）を血管内皮から遊離させる。長期透析患者では、血管内皮に結合しているLPLが減少し、そのためにTG-richリポ蛋白の分解が障害されてTGが増加しHDLが低下するというメカニズムが考え

られている³⁾。一方、炎症マーカーは血清脂質の異常とは独立した心血管系疾患の危険因子であり、透析患者では増加している⁴⁾。脂質異常症と炎症マーカーの増加は、相乗的に動脈硬化を促進すると考えられる。しかし、近年は透析中に使用するヘパリンの量が減少し、透析膜も刺激の少ないものに改良されてきた。したがって、透析患者の血清脂質や炎症マーカーの異常は、以前より改善されている可能性がある。

そこで本研究では、透析患者における血清脂質とアポ蛋白、炎症マーカーの特徴を明らかにするために、透析患者と健常ボランティアにおいてこれらを測定し、両者を比較検討した。

II. 方法と材料

1. 対象

インフォームドコンセントを得た透析患者17名（透析群：52～77歳）と、健常者17名（正常群：52～71歳）の計34名を対象とした。なお、透析患者のうち明らかな炎症があるもの、低栄養のもの、悪性腫瘍を合併しているものは対象より除外した。

2. 採血

透析群および正常群の両群において、12時間以上の絶食後、肘静脈より採血した。

表1 患者背景

	透析群 (n=17)	正常群 (n=17)
年齢 (歳)	66.2 (10.1)	62.1(7.6)
男/女	10/7	8/9
身長 (m)	1.55 (0.09)	1.61 (0.08)
体重 (kg)	46.6 (9.9)**	58.6 (11.3)
BMI (kg/m ²)	19.3 (4.1)**	22.5 (2.7)
収縮期血圧 (mmHg)	157.6 (16.5)**	125.6 (15.6)
拡張期血圧 (mmHg)	83.1 (14.2)	79.4 (12.3)
クレアチニン (mg/dL)	6.36 (2.36)**	0.72 (0.16)
アルブミン (mg/dL)	3.2 (0.5)**	4.3 (0.4)
透析期間 (月)	89.1 (65.7)	N/A
糖尿病 (%)	65.0	0

数値は平均 (標準偏差).

** p<0.005** vs. 正常群.

BMI, body mass index; N/A, not applicable

表2 リポ蛋白プロフィールと炎症マーカーの比較

	透析群 (n=17)	正常群 (n=17)
TC (mg/dL)	159.4 (36.4)**	212.2 (30.9)
TG (mg/dL)	98.0 (81.0-118.3)	100.7 (78.4-134.1)
PL (mg/dL)	180.2 (37.3)**	221.7 (27.7)
HDL-C (mg/dL)	46.7 (11.4)*	60.2 (16.3)
LDL-C (mg/dL)	82.9 (26.2)**	115.8 (19.7)
apoA I (mg/dL)	108.9 (28.1)**	153.3 (26.1)
apoA II (mg/dL)	18.7 (4.6)**	29.2 (3.6)
apoB (mg/dL)	77.6 (18.4)**	94.8 (13.0)
apoC II (mg/dL)	2.7 (1.1)*	3.9 (1.4)
apoC III (mg/dL)	10.4 (3.5)	9.3 (2.2)
apoE (mg/dL)	4.0 (0.9)	4.5 (1.5)
LCAT (Δ FC/min)	61.7 (27.7)**	91.4 (15.6)
hs-CRP (mg/dL)	1.70 (0.45-6.68)**	0.44 (0.24-0.51)
SAA (μ g/mL)	10.8 (5.0-27.8)**	5.4 (3.1-6.8)

数値は平均(標準偏差)またはメジアン(四分位範囲)。** p<0.005** vs. 正常群。

TC, total cholesterol; TG, triglyceride; PL, phospholipid; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; apo, apolipoprotein; LCAT, lecithin:cholesterol acyltransferase; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; SAA, serum amyloid A protein.

3. 血清脂質、アポ蛋白、炎症マーカー、LCATの測定

自動分析装置日立7450を用い、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、リン脂質(PL)は酵素法で測定した。LDLコレステロール(LDL-C)とHDLコレステロール(HDL-C)はホモジニアス法で、アポ蛋白は免疫比濁法で、高感度C反応性蛋白(hs-CRP)と血清アミロイドA蛋白(SAA)はラテックス免疫比濁法で測定した。また、LCAT活性は、ジパルミトイルレシチン基質法にて測定した。

なお、本研究のプロトコールは新潟大学医学部倫理委員会で審査され、同委員会の承認を得て行った。

Ⅲ. 結果

1. 患者背景

年齢は両群に有意差はなかったが、透析群では体重とBMIとアルブミンが有意に低かった

(表1)。また、透析群では収縮期血圧が正常群より32 mmHgも高く、糖尿病の合併はおおよそ3分の2に認められた。

2. 血清脂質、アポ蛋白、炎症マーカー

透析群では、正常群に比べTCが25%、LDL-Cが28%低く、これに対応してアポBも18%低かった(表2)。TG、アポCIII、アポEは両群でほぼ同じだったが、アポCIIのみ透析群で31%低下していた。HDL-Cは透析群で22%低く、その主要成分であるPL、アポA I、アポA IIも有意な低下を示した。LCAT活性は、透析群で32%低かった。

脂質およびアポ蛋白の比では、LDL-C/HDL-C比は両群に差がなかった。透析群では、アポB/A I比が高い傾向があり、アポCIII/アポCII比は正常群より約1.7倍と著明に上昇していた(図1)。

一方、炎症マーカーは、透析群ではhs-CRPが正常群の約4倍、SAAは約2倍に上昇していた(表2)。

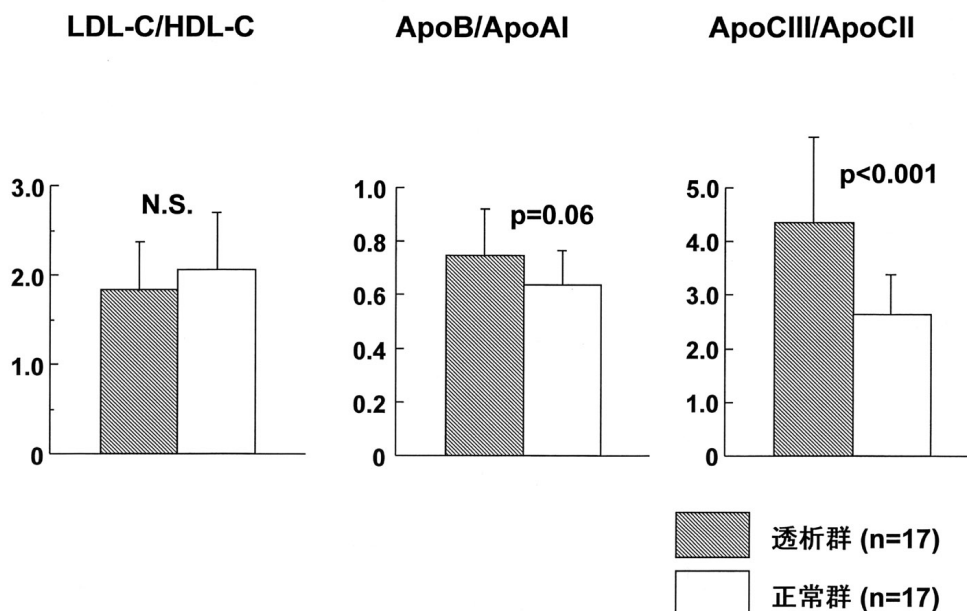


図1 LDL-C/HDL-C比、アポB/アポA I比、アポCIII/アポCII比の比較

Ⅳ. 考察

今回の検討で、透析群のTGは正常群と有意差がないが、HDL-Cは有意に透析群で低いことが明らかとなった。また、透析群ではアポC3/アポC2比が有意に高く、炎症マーカーであるhs-CRPとSAAは、いずれも正常群より高かった。

これまでの研究から透析患者では脂質異常症が多いことが知られている³⁾。我々のデータは、透析患者の脂質プロフィールの特徴の一つとされてきた高TG血症が、近年軽減してきた可能性を示唆している(表2)。透析導入前の患者では、糸球体濾過値が30 ml/min以下になると高TG血症が顕在化する³⁾。また、透析患者ではLDL-Cは正常群と比較して高くなり、TG増加とHDL-C低下を認めるという報告が多く認められる³⁾。透析時に使用するヘパリンは、血管内皮に結合しTGリッチリポ蛋白を水解するリポ蛋白リパーゼ(LPL)を遊離させる。そのため、透析期間が長くなると、血管内皮に存在していたLPLが枯渇し、結果的にTGリッチリポ蛋白の異化が遅延すると考えられてきた⁴⁾。しかし、今回

の検討では透析群のTG値は上昇していなかった。その理由として、透析技術の進歩によりヘパリン使用量の減少や低分子ヘパリンへの切替えが行われ、LPLの低下や枯渇が防止されているのではないかと考えられた。

一方、透析患者における低HDL-C血症は従来の報告と一致し(表2)、透析患者の低HDL-C血症の発現には、TGリッチリポ蛋白の異化障害とは別のメカニズムがより強く関与していることが示唆された。今回の検討でも示されたように、透析患者ではLCAT活性が有意に低下する(表2)。LCATは、分泌直後の原始HDL粒子を成熟した大型のHDLに変換する作用がある。LCAT活性の低下は、透析患者のHDL-Cを低下させる大きな要因であると考えられる。我々は、透析患者ではHDL-Cが正常であっても、小粒子HDLの成熟が高度に障害されていることを報告した⁶⁾。透析患者の心血管系イベントを低下させるためには、HDLの量を増加させるとともにHDL代謝を改善させることが必要だろう。

最近、LDL-C/HDL-C比がスタチンによる頸動脈プラークの退縮を予測する因子であるという報告がされた⁷⁾。患者のリスク評価においても、

LDL-C/HDL-C比の方がこれらを単独で用いるより優れていると主張する研究者もいる⁸⁾。同様に、アポB/アポA I比が虚血性心疾患のリスクを反映するよい指標であるという報告も多い⁹⁾。今回の対象では、LDL-C/HDL-C比は全く両群に差がなく、アポB/アポA I比は透析群で高い傾向にあったが動脈硬化のリスクを正確に反映してしない可能性が考えられた。一方、従来の報告より、透析患者ではアポCⅢが相対的に増加してアポCⅢ/アポCⅡ比が有意に高値となることが知られている¹⁰⁾。今回の検討でも、アポCⅢ/アポCⅡ比は透析群と正常群のオーバーラップが少なく(図1)、動脈硬化促進を予測する指標となる可能性がある。しかしこのような報告は現在までなく、同比と動脈硬化性病変の進展との関係を検討していきたい。

今回の検討で透析群の脂質プロファイルが従来の報告より改善していたのに対し、炎症マーカーはhs-CRPが正常群の約4倍、SAAが約2倍と高かった。これは、透析膜の改善等による治療法の進歩だけでは、炎症反応を抑制するのにまだ不十分であることを示唆している。また、hs-CRPの上昇は単に炎症の存在を反映するだけでなく、動脈硬化を促進する可能性もある¹¹⁾。また、SAAはHDLとの親和性が高く、HDL代謝にも深く関わっている。我々は、血漿にリコンビナントのSAAを添加するとHDL粒子上からアポA Iとリン脂質が解離し、脂質に乏しい小粒子HDL (Pre β 1-HDL) が球状HDLから新生してくることを報告した¹²⁾。透析患者ではLCAT活性が低下していることから、Pre β 1-HDLが球状の大型なHDL粒子に成熟する速度が高度に遅延している。したがって、SAAの上昇は、HDL代謝に悪影響を及ぼしているのではないかと推定される。LDL-CやHDL-Cが同レベルでも、hs-CRPやSAAなどの炎症マーカーが高い群では心血管イベントの発症率が高い。透析患者のイベント抑制のために、HDL-Cだけでなく炎症マーカーもモニターしながら治療していく必要があると考えられる。

V. 結語

透析患者では、正常人とTGは差がなかったが、HDL-Cが低く炎症マーカーが高かった。以上より、透析患者は動脈硬化の進展にさらされ

やすいことが示唆された。今後のさらなる検討が必要である。

謝辞

村上記念病院看護部と検査室の本間久美子、高橋みゆき両技師の協力を感謝申し上げます。

文献

- 1) Foley RN, Murray AM, Shuling Li, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, and Collins AJ: Chronic Kidney Disease and the risk for cardiovascular disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16: 489-495, 2005
- 2) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw DD, Hostetter HH, Lameire N, and Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, 67: 2089-2100, 2005
- 3) Saland JM, and Ginsberg HN: Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatr. Nephrol.*, 22: 1095-1112, 2007
- 4) Näsström B, Stegmayr B, Gupta J, Olivecrona G, and Olivecrona T: A single bolus of a low molecular weight heparin to patients on haemodialysis depletes lipoprotein lipase stores and retards triglyceride clearing. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 20: 1172-1179, 2005
- 5) 斉藤喬雄: 慢性腎臓病と各種疾患 高脂血症. *日内会誌*, 96: 50-55, 2008
- 6) Miida T, Miyazaki O, Hanyu O, Nakamura Y, Hirayama S, Narita I, Gejyo F, Ei I, Tasaki K, Kohda Y, Ohta T, Yata S, Fukamachi I and Okada M: LCAT-depend conversion of pre β 1-HDL into a-migrating HDL is severely delayed in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14: 732-738, 2003
- 7) Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI and Elisaf M: The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J. Clin. Pathol.*, 57: 728-734, 2004
- 8) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi L, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen AL, Kapadia SR and Nissen SE: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.*, 297: 499-507, 2007
- 9) McQueen M, Hawken S, Wang X, Ounpuu S,

- Sniderman A, Peobstfield J, Steyn K, Snderson J, Hasani M, Volkova E, Kazumi K and Yusuf S: Lipid, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*, 372: 224-233, 2008
- 10) 宗 正敏, 大谷晴久, 刀禰佳典: 腎疾患のプライマリケア 高脂血症を伴う腎障害. *日内会誌*, 90: 98-103, 2002
- 11) Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS and Curhan G: Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 68 : 237-245, 2005
- 12) Miida T, Yamada T, Seino U, Ito M, Fueki Y, Takahashi A, Kosuge K, Soda S, Hanyu O, Obayashi K, Miyazaki O and Okada M: Serum amyloid A (SAA)-induced remodeling of CSF-HDL. *Biochim. Biophys. Acta*, 1761: 424-433, 2006