

主論文の要旨

Combined Values of Serum Albumin, C-Reactive Protein and Body Mass Index at Dialysis Initiation Accurately Predicts Long-Term Mortality

透析導入時の血清アルブミン、CRP、BMI の値を組み合わせたものは、生命予後を正確に予測する

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻

病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：松尾 清一 教授)

高橋 亮

【緒言】

protein-energy wasting と慢性炎症は、末期腎不全患者によくみられる病態である。我々は血液透析導入時における患者血清アルブミン値、C 反応性蛋白（CRP）濃度、肥満度指数（BMI）を組み合わせることで、日本の末期腎不全患者における全死亡と心血管死の予後予測因子となりうるか検討した。

【対象および方法】

血液透析導入となった 1,228 人の日本人成人の末期腎不全患者を登録し、10 年間の観察を行った。原疾患は糖尿病腎症が 44.4%を占め、我が国の全透析患者における割合と同等であった（患者背景を Table.1 に示す）。透析導入時に急性の心血管疾患や感染、悪性腫瘍ならびに全身性の炎症疾患などを合併する者は除外した。溢水などが改善し安定した状態となる透析導入後 2 週間が経過した時点で、透析前の採血における血清アルブミン値および CRP 濃度を測定し、同時に BMI を算出した。そして患者を血清アルブミン、CRP、BMI の値によりそれぞれを 4 群 (Alb: Q1<3.1g/dl, 3.1≤Q2<3.6, 3.6≤Q3<3.9, 3.9≤Q4) (CRP: Q1<0.8mg/l, 0.8≤Q2<2.6, 2.6≤Q3<7.6, 7.6≤Q4) (BMI: Q1<19.8kg/m², 19.8≤Q2<20.6, 20.6≤Q3<22.8, 22.8≤Q4) に分け、全死亡ならびに心血管死との因果関係を検討した。

さらにそれらを組み合わせて予後予測因子とするため、ROC 解析を用いて Alb<3.5g/dl、CRP>4.0mg/l、BMI<19.6 kg/m²をそれぞれリスクファクターとして定義し、そのリスクファクターを有する数によって層別化、同様に死亡との因果関係を検討した。

【結果】

開始時からの平均観察期間は 47 か月 (IQR:23-84) で、この間に 310 人 (25.2%) の患者が死亡し、うち 147 人 (全患者中 12%) が心血管死であった。低アルブミン、高 CRP、低 BMI の 10 年全死亡における調整ハザード比は、それぞれ 1.97、3.13、2.61 であり、心血管死のそれはそれぞれ 2.22、4.19、2.58 あった (Table.2)。Kaplan-Meier 法での解析による 10 年生存率は全死亡と心血管死でそれぞれ、血清アルブミンに関しては (Q1: 38.6%, 65.5%, Q2: 48.2, 73.3, Q3: 67.8, 83.1, Q4: 81.1, 91.6)、CRP では (Q1: 77.0%, 95.8%, Q2: 75.3, 85.4, Q3: 65.8, 79.2, Q4: 35.4, 66.8)、BMI では (Q1: 38.6%, 67.2%, Q2: 59.5, 80.2, Q3: 69.5, 82.0, Q4: 72.5, 86.8) であった (Figure.1)。

またそれらを複合させてみると、これら 3 つのリスクファクターをいずれも有しないもの (Group0, n=314) に対して、どれか 1 つを有するもの (Group1, n=409)、いずれか 2 つを有するもの (Group2, n=385)、3 つ全てを有するもの (Group3, n=120) の全死亡に対する調整ハザード比は、それぞれ 2.31、4.28、8.07 であり、心血管死のそれはそれぞれ 2.04、3.53、7.48 であった (Table.3)。10 年生存率は全死亡と心血管死でそれぞれ、Group0: 85.5%, 91.2%, Group1: 69.6%, 83.4%, Group2: 42.8%,

72.5%, Group3: 21.7%, 52.2%であった (Figure.2)。

年齢、糖尿病、高血圧などの古典的リスクファクターにこれら 3つの要素を加えると、より多くのファクターを加えることにより正確に死亡を予測するものとなり、3つ全てを加えた場合の C-index は全死亡で 0.768、心血管死で 0.752 であった (Table.4)。

【考察】

本研究において、透析導入時のアルブミン、CRP、BMI はそれぞれ独立した予後推定因子であることを確認した。現在、アルブミンは栄養状態よりもむしろ炎症をあらわす指標として考えられるようになった。しかしながら、アルブミンは炎症の特異的マーカーではなく、尿毒症や代謝性アシドーシスなどとも関連し、CRP と常時強力な因果関係を持つものではない。BMI は慢性腎臓病患者における protein-energy wasting の指標としても一般的なものであり、炎症の 1 指標との報告もある。しかし、BMI は筋肉量と脂肪組織を区別することができず、その単独の使用には限界があるとも報告され、かつこれらの結果は、欧米の BMI 高値の患者群から見出された結果であった。今回の解析では、本邦の BMI が低い患者集団においても高 BMI が保護的に影響している可能性が既知のように示された。これら 3つの指標は炎症という点では特異性にかけるが、他因子を含んだ指標という点では有用と考えられる。我々の検討では、これらのマーカーを組み合わせることで複合的な観点から生命予後を評価することで、より信頼性の高い臨床指標が得られるものと考えられる。

血清アルブミン、CRP、BMI は測定が簡便であり、それらを指標として用いることは非常に有用である。欧米諸国に比較すれば全身性の炎症マーカーおよび BMI はより低値で、生命予後はより良好とされる日本人の慢性腎不全患者において、血液透析治療の導入時に認める低アルブミン血症、高 CRP 血症、低 BMI 状態は、それぞれが単独で全死亡および心血管死の予後予測因子となった。またそれらを組み合わせることにより精度が向上し、予後不良な慢性腎不全患者の中でも特にハイリスクな患者群の同定が可能となることが示された。

しかし今回の我々の研究は、血液透析治療の導入時期における生命予後予測因子を解析したにとどまる。透析導入以降にこれらの要素が改善することでどのような影響を及ぼすか、また経時的にモニタリングするバイオマーカーとしても機能するかなど、さらなる研究課題へ対応していく必要がある。

【結論】

血液透析治療の導入期における患者血清アルブミン、CRP、BMI の値により、それぞれが単独で末期腎不全患者の長期生命予後のリスクを層別化することができる。そしてさらにそれらを組み合わせることによって、より正確に生命予後を予測することが可能となる。