

血液透析患者におけるメタボリックシンドロームと脈波伝播速度の検討

—生体電気インピーダンス法による肥満診断と動脈硬化の新たな危険因子—

佐々木信博*^{1,2} 武田真一*² 斎藤孝子*² 安藤康宏*²
草野英二*²

Analysis of metabolic syndrome and pulse wave velocity in hemodialysis patients :
diagnosis of obesity by bioelectrical impedance analysis and a novel risk factor of atherosclerosis

Nobuhiro SASAKI*^{1,2}, Shinichi TAKEDA*², Takako SAITO*², Yasuhiro ANDO*², and Eiji KUSANO*²

*¹Kawashima Medical Clinic, Ibaraki, *²Department of Nephrology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

要 旨

目 的 : メタボリックシンドローム (Met S) は、内臓脂肪蓄積を基盤とし動脈硬化性疾患の危険因子の一つである。しかし、透析患者の動脈硬化は非肥満の低栄養状態に関連し、BMI や体脂肪率が高いほど生命予後が良いという“reverse epidemiology”が知られており、透析患者における Met S の意義については明らかではない。そこでわれわれは、透析患者における Met S と動脈硬化について、生体電気インピーダンス (BIA) 法による肥満指標や上腕足首間脈波伝播速度 (baPWV) の観点から検討を行った。

方 法 : 当院で維持透析を施行している 52 例に、一般身体測定、血液検査ならびに血中インスリン (IRI), HOMA-R, アディポネクチン (ADPN), CRP を測定した。さらに、高精度体成分分析装置 (InBody S20) による各種体体量、細胞外水分率 (浮腫値 ; ECW/TBW), 体脂肪量 (BFM), 体脂肪率 (PBF), 内臓脂肪面積 (BIA-VFA) などの測定を行い、動脈硬化の指標として baPWV を測定した。

結 果 : 透析患者の baPWV は Met S の有無で有意差を認めなかった。baPWV は、年齢、血圧、ECW/TBW と有意な正相関を示し、血清アルブミン、BMI、ADPN と有意な負の相関を示した。一方、透析期間、Ca×P 積、BIA-VFA、PBF、HOMA-R、CRP などとは相関を認めなかった。また血中 ADPN は、Met S 群で有意に低く、HDL と有意な正相関、TG、ウエスト周囲径、BIA-VFA、BFM、PBF、HbA_{1c}、CRP と負の相関を認めた。baPWV を従属因子とした重回帰分析においては、血圧、年齢のほか、低 ADPN 血症、ECW/TBW が有意な説明因子に採択された。

結 論 : 透析患者の動脈硬化進展には、Met S や肥満 (内臓脂肪蓄積) とは別の機序が考えられる。その一つに ECW/TBW、低 ADPN 血症が関与している可能性が示唆された。また、透析患者においても、ADPN と体脂肪や脂質代謝との関連は失われておらず、ADPN は抗動脈硬化作用を有するものと考えられた。

Purpose : Metabolic syndrome (Met S) is one of the risk factors of atherosclerotic vascular diseases related to visceral fat accumulation. However, it is well known that morbidity and mortality of hemodialysis (HD) patients are associated with malnutrition and emaciation rather than obesity, representing “reverse epidemiology”. The risk of visceral fat accumulation or Met S in HD patients remains unclear. Therefore, we evaluated atherosclerosis and Met S in HD patients using various markers of obesity by means of bioelectrical impedance analysis (BIA)

and brachial-ankle PWV (baPWV).

Methods : The subjects comprised 52 patients who were undergoing maintenance dialysis. In addition to a general physical examination and routine blood tests, immunoreactive insulin (IRI), homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-R), serum adiponectin (ADPN) and C-reactive protein (CRP) were measured before dialysis. Furthermore, we measured various body fluid components, such as the ratio of extracellular water to total body water (ECW/TBW), body fat mass (BFM), percent body fat (PBF) and visceral fat accumulation (BIA-VFA), using a body composition analyzer (InBody S20) and baPWV as a marker of atherosclerosis.

Results : There was no significant difference between HD patients with and without Met S for baPWV. baPWV was positively correlated with age, systolic BP and ECW/TBW, and negatively correlated with serum albumin level, BMI and serum ADPN. However, no significant correlations were observed between baPWV and the durations of HD, Ca \times P product, BIA-VFA, PBF, HOMA-R and CRP. The serum ADPN level was significantly lower in Met S than in non-Met S. In addition, the ADPN level was positively correlated with HDL-cholesterol, and negatively correlated with TG, HbA_{1c}, CRP and various markers of obesity (Waist, BIA-VFA, BFM and PBF). In a multiple regression analysis for baPWV, the ECW/TBW ratio and serum ADPN level, as well as age and systolic BP, were independent predictors for the enhancement of baPWV in HD patients.

Conclusion : The present study demonstrated that the ECW/TBW ratio and low serum ADPN level, but not Met S or obesity, could be risk factors for the acceleration of atherosclerosis in HD patients. In addition, the results showed that the relationship between ADPN, as an anti-atherosclerotic factor, and body fat or lipid metabolism were also maintained in HD patients.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 476-483.

Key words : metabolic syndrome, hemodialysis, pulse wave velocity, bioelectrical impedance analysis, atherosclerosis

はじめに

メタボリックシンドローム (Met S) は内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性を基盤とし、動脈硬化性疾患の危険因子の一つとして注目されており、高血圧、高血糖、脂質代謝異常などの危険因子が複雑な相互作用を示し、脳血管障害や虚血性心疾患の発症に関与している。近年、動脈硬化症の進展に内臓脂肪面積が密接に関係することがわかってきており、平成 20 年度より開始された特定検診 (メタボ検診) においては、Met S を早い段階に発見し、生活指導、食事・運動療法などで腹部肥満、内臓脂肪蓄積を改善することで、結果的に動脈硬化性疾患の予防につながるとされている。

近年われわれは、非透析患者の Met S 患者では、非 Met S 患者に比べて上腕足首間脈波伝播速度 (baPWV) が高値を示し、Met S 構成因子数が増えるほど baPWV が高値を示すことを報告し、さらに、内臓脂肪量と baPWV が正相関することを示した¹⁾。しかし、透析患者においては BMI や体脂肪率が高いほど生命予後が良いという“reverse epidemiology”が知られており^{2~4)}、透析患者における Met S の意義については明らかではない。また、透析患者の動脈硬化は肥満や内臓脂肪とは関連が薄く、非肥満の低栄養状態に関連するとの報告がみられている⁵⁾。

一方、アディポサイトカインの一つであるアディポネクチン (ADPN) は、脂肪細胞から分泌される生理活性物質で、内臓脂肪蓄積によって減少し、抗動脈硬化作用を有すると

されている。この ADPN は、Met S 患者や心血管病変を有する患者では低値を示すが、透析患者では、ADPN が健常人よりも高いにもかかわらず心血管イベントが多く⁶⁾、ADPN の意義については明らかではない。

また、生体電気インピーダンス (BIA) 法は、生体に多周波数の微弱な電流を流して、その抵抗値から身体の水分量、筋肉量、脂肪量などを高い精度で測定することができ、透析患者の体液量、dry weight (DW) 評価をはじめ^{7~10)}、慢性腎臓病、浮腫、肥満、Met S¹⁾ などの診断、栄養状態やリハビリの評価など幅広い分野で使用されてきている。

そこでわれわれは、透析患者における Met S の意義と動脈硬化について、BIA 法による肥満指標 (体脂肪量、体脂肪率、内臓脂肪面積など) や各種体液量 (細胞外水分量、総体水分量、細胞外水分率など)、さらに血中 ADPN、インスリン抵抗性などを測定し、動脈硬化の指標である baPWV との関連について検討を行った。

対象・方法

対象は当院で維持透析を施行している 52 例 (男性 41 例、女性 11 例) で、平均年齢は 63.8 \pm 10.1 歳、腎不全の原疾患は糖尿病が 26 例、非糖尿病が 26 例であり、平均透析期間は 5.1 \pm 4.6 年であった。

Helsinki 宣言に基づき、全患者にインフォームド・コンセントを取得し、透析前に血圧、一般血液検査のほか、血

Table 1. Body fluid components measured by InBody S20 and correlation coefficients between baPWV and each parameter in males or females

	Overall		r	p
	Male (n=41)	Female (n=11)		
Age(years)	63.8±10.1		0.292	0.035
	64.0±10.6	63.2±8.7		
BW(kg)	56.7±9.5		-0.177	ns
	58.9±8.8	48.6±7.7		
BMI(kg/m ²)	22.1±3.0		-0.286	0.040
	22.3±2.8	21.6±3.6		
Waist(cm)	80.5±8.6		-0.090	ns
	81.9±7.8	75.4±10.2		
BIA-VFA(cm ²)	102.3±30.3		0.084	ns
	106.6±31.0	86.1±21.8		
BFM(kg)	15.0±5.7		-0.065	ns
	15.3±5.9	14.0±5.1		
PBF(%)	26.3±8.1		0.005	ns
	25.8±8.2	28.1±7.4		
SLM(kg)	39.3±7.3		-0.176	ns
	41.2±6.9	32.6±4.2		
ECW(kg)	12.1±2.2		-0.110	ns
	12.7±2.1	10.2±1.2		
TBW(kg)	30.8±5.7		-0.168	ns
	32.2±5.4	25.6±3.3		
ECW/TBW	0.395±0.012		0.418	0.002
	0.394±0.012	0.400±0.010		

BW : body weight, BMI : body mass index, VFA : visceral fat area, BFM : body fat mass, PBF : percent body fat, SLM : soft lean mass, ECW : extracellular water, TBW : total body water

中インスリン(IRI), ADPN, CRPを測定し, 透析後に一般身体測定(身長, 体重, ウエスト周囲径), 動脈硬化診断としてフォルム(オムロンコーリン社)によるbaPWV, ABI(ankle brachial index)を測定した, ADPNの測定はELISA法にて行った。また, インスリン抵抗性は, インスリン非使用中の患者において $HOMA-R = (\text{空腹時血糖} \times IRI) / 405$ の計算式から求めた。さらに透析後に, 高精度体成分分析装置(InBody S20: バイオスペース社)による体脂肪量(BFM), 体脂肪率(PBF), 内臓脂肪面積(BIA-VFA), 細胞内水分量(ICW), 細胞外水分量(ECW), 総体水分量(TBW)などの測定を行った。また, TBWに対するECWの割合を細胞外水分率(浮腫値; ECW/TBW)として算出した。

Met S診断においては内科学会の診断基準に従い, 1)腹部肥満: ウエスト周囲径が男性85 cm以上, 女性90 cm以上, 2)高血圧: 降圧薬内服治療中, もしくは, 透析前収縮期血圧130 mmHg以上または拡張期血圧85 mmHg以上, 3)糖尿病: 糖尿病にて治療中または治療歴あり, もしくは空腹時血糖110 mg/dL以上, 4)脂質代謝異常: 内服治療中,

Table 2. Laboratory data and correlation coefficients between baPWV and each parameter

		r	p
HD duration(years)	5.1±4.7	0.068	ns
sys BP(mmHg)	152.6±19.1	0.388	0.004
dia BP(mmHg)	83.4±12.8	0.061	ns
Hb(g/dL)	10.2±1.2	-0.251	ns
TP(g/dL)	7.1±0.6	-0.051	ns
Alb(g/dL)	3.8±0.4	-0.322	0.019
Ca(mg/dL)	9.0±0.9	-0.235	ns
P(mg/dL)	5.7±1.5	-0.156	ns
Ca×P	51.3±15.1	-0.207	ns
TC(mg/dL)	149.9±35.3	-0.106	ns
TG(mg/dL)	89.4±46.6	0.069	ns
HDL(mg/dL)	42.8±13.5	-0.221	ns
FBS(mg/dL)	113.7±35.5	0.187	ns
HbA _{1c} (%)	5.3±0.9	0.043	ns
CRP(mg/dL)	0.40±0.77	0.219	ns
IRI(μ U/mL)	8.8±7.9	0.065	ns
HOMA-R	2.6±3.2	0.083	ns
ADPN(μ g/mL)	17.9±8.7	-0.327	0.020

もしくは中性脂肪150 mg/dL以上, またはHDLコレステロール40 mg/dL以下をそれぞれ異常とした。

各指標は平均値±標準偏差で示し, 統計学的有意差検定はStatView-J 5.0を使用し, 2群の比較はunpaired t-testを, 2群の相関はPearsonの相関係数検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。baPWVに影響を及ぼす因子の検討のため, baPWVとその他パラメーターとの単変量解析のほか, baPWVを従属因子, その他パラメーターを独立因子とした重回帰分析を行った。

結 果

1. 透析患者のメタボリックシンドローム

全患者におけるMet Sの占める割合は32.7%で, 構成因子のなかでは高血圧80.8%, 糖尿病50.0%, 脂質代謝異常48.1%, 腹部肥満42.3%であった。脂質代謝異常のなかでは高コレステロール血症が7.7%, 中性脂肪高値が13.4%であったのに対し, 低HDL血症が48.1%を占めた。Table 1にInBody S20で求められる肥満指標を男女別に示し, Table 2に全体の血液検査結果を示した。また, それぞれの項目においてbaPWVとの相関を求めた。BMIの平均値は $22.1 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ (男性 $22.3 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$, 女性 $21.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$)で, 日本透析医学会による全国平均 $21.1 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ (男性 $21.4 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$, 女性 $20.6 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$)よりもやや高値

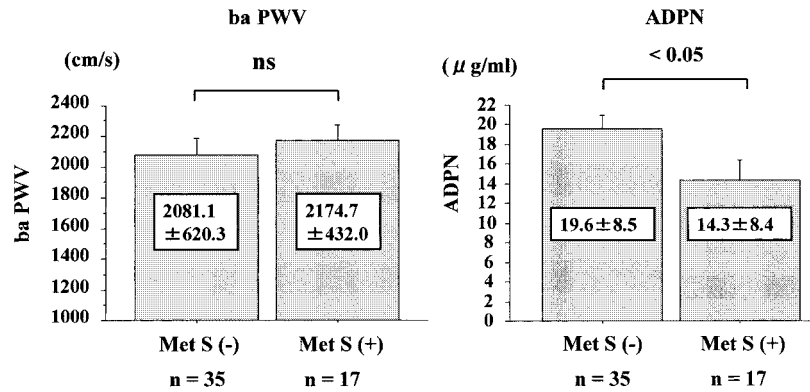


Fig. 1. baPWV and serum ADPN levels in hemodialysis patients with or without Met S

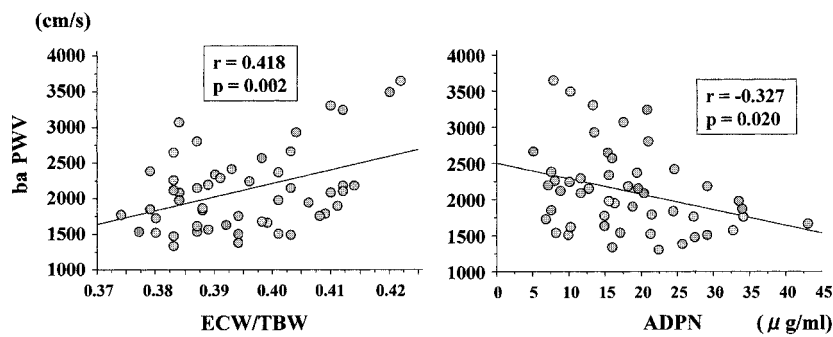


Fig. 2. Relationship between baPWV and either the ECW/TBW ratio or serum ADPN levels

であった。

また、Met S の必須診断基準であるウエスト周囲径が基準値(男性 85 cm, 女性 90 cm)以下, 以上で, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常の疾患保有数に差があるかどうか検討したところ, 正常群での疾患保有数が 1.67(n=30), 腹部肥満群で 1.96(n=22)と後者でやや高めであったが, 両群間で有意差は認めなかった。

2. 透析患者の baPWV

透析患者の平均 baPWV は 2,111.7±563.1 cm/s であり, Met 患者で 2,174.7±432.0 cm/s, 非 Met S 患者で 2,081.1±620.3 cm/s であり, 両群に有意差を認めなかった(Fig. 1)。

InBody S20 で求められた各肥満指標・体液量と baPWV との相関を検討したところ(Table 1), PBF, BIA-VFA, 体水分量などとは相関を認めず, BMI と負の相関(r=-0.286, p=0.040), ECW/TBW と正の相関を認めた(Fig. 2 : r=0.418, p=0.002)。

一方, 各検査結果と baPWV の相関においては(Table 2), 血清 Alb, 血中 ADPN と負の相関(Alb ; r=-0.322, p=0.019, ADPN ; r=-0.327, p=0.020)を認め(Fig. 2), 収縮期血圧と正の相関(r=0.388, p=0.004)を認めた。そこ

Table 3. A multiple regression analysis for baPWV

Independent variables	B (standard coefficients)	t	p
sys BP	0.467	4.217	0.0001
ADPN	-0.507	-3.950	0.0003
ECW/TBW	0.337	2.192	0.034
Age	0.261	2.042	0.048
CRP	-0.122	-1.009	ns
HD duration	0.121	0.980	ns
BMI	-0.126	-0.924	ns
Men	0.048	0.399	ns
DM	0.005	0.041	ns
Ca×P	-0.019	-0.158	ns

で baPWV に影響を及ぼす因子を重回帰分析で検討したところ, 収縮期血圧, 年齢のほか, 血中 ADPN(p=0.0003), ECW/TBW(p=0.034)が説明因子として選択された(Table 3)。

3. 透析患者の血中 ADPN, HOMA-R

透析患者の血中 ADPN 平均値は 17.9±8.7 μg/mL(男性 16.3±7.2 μg/mL, 女性 23.5±11.4 μg/mL, p<0.05)であり, Met S 患者で 14.3±8.4 μg/mL, 非 Met S 患者で 19.6±8.5

Table 4. Correlation coefficient between the serum ADPN and various metabolic markers

	r	p
BMI	-0.267	ns
Waist	-0.425	0.002
BIA-VFA	-0.574	<0.0001
BFM	-0.491	0.0002
PBF	-0.444	0.001
SLM	0.025	ns
TC	-0.077	ns
TG	-0.366	0.009
HDL	0.675	<0.0001
FBS	-0.170	ns
HbA _{1c}	-0.330	0.019
IRI	-0.183	ns
HOMA-R	-0.140	ns
CRP	-0.289	0.041

$\mu\text{g/mL}$ であり, Met S 患者で有意に低値を示した (Fig. 1, $p < 0.05$)。

Met S に関連する各指標と血中 ADPN との相関を Table 4 に示した。血中 ADPN は HDL と強い正の相関を認め (Fig. 3, $r = 0.675$, $p < 0.0001$), BIA-VFA と強い負の相関 (Fig. 3, $r = -0.574$, $p < 0.0001$) を認めた。また血中 ADPN は, 筋肉量 (SLM), 総コレステロール (TC) とは相関を認めず, ウエスト周囲径, BFM, PBF, 中性脂肪 (TG), HbA_{1c}, CRP と負の相関を認めた。

インスリン非使用中の透析患者 ($n = 40$) における HOMA-R は平均 2.6 ± 3.2 であり, Met S 患者 ($n = 12$) で 3.6 ± 4.7 , 非 Met S 患者 ($n = 28$) で 2.2 ± 2.3 であり, Met S 患者でやや高値を示したが, 両群に有意差は認めなかった。

考 察

生体電気インピーダンス (BIA) 法は, 生体に多周波数の微弱な電流を流して体内抵抗値 (インピーダンス) を求め, 非侵襲的に身体の水分量, 筋肉量, 脂肪量などを高い精度と再現性をもって測定することが可能であり, 近年では腎疾患のみならず, 浮腫, 肥満, Met S の診断, 栄養状態やリハビリの評価など幅広い分野で使用されてきている。

高精度体成分分析装置 (InBody S20) では, 多周波数分析により細胞内・外の水分量をそれぞれに測定可能であり, 総体水分量 (TBW) に占める細胞外水分量 (ECW) の比率を細胞外水分率 (浮腫値; ECW/TBW) として求めている。近年われわれは, この ECW/TBW が透析患者の DW の指標として有用であることを報告した^{7,8)}。また本装置では, BFM, PBF, さらに CT との比較実験による回帰式から推定の内臓脂肪面積 (BIA-VFA) を求めており, 肥満や Met S の診断にも有用である。われわれは, 非透析の外來患者において本装置が Met S の肥満診断に有用であり, BIA-VFA はウエスト周囲径, BMI よりも疾患合併率や baPWV と関連しており, 患者の予後を予測する指標となりうることを報告した¹⁾。

一方, 血圧脈波検査装置 (フォルム) による baPWV は動脈硬化の程度を反映し, 簡便かつ非侵襲的に測定できることから, 一般臨床の場に急速に普及している。われわれは以前, 超音波パルスドプラ法により血液透析患者の大動脈～末梢動脈の PWV を測定し, 年齢と糖尿病が強い規定因子になることを報告した¹¹⁾。近年, この PWV は年齢, 血圧, 糖尿病が独立した危険因子となることが明らかにされており, 高血圧患者, 糖尿病患者, 腎不全患者などにおいて優れた心血管イベントの予測因子となることが報告されている^{12~15)}。またわれわれは, Met S 患者ではこの

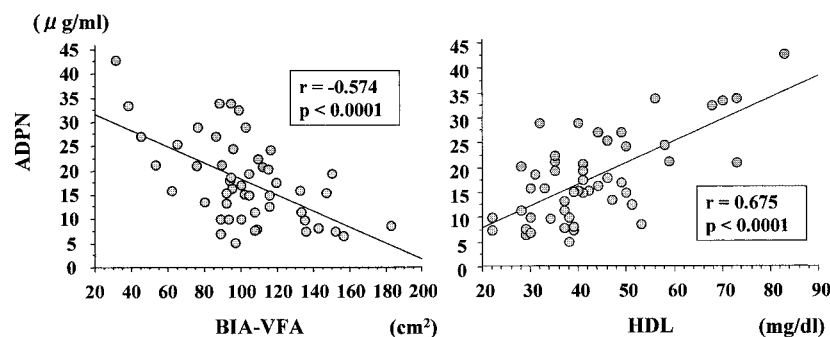


Fig. 3. Relationship between serum ADPN levels and either the BIA-VFA or HDL cholesterol

baPWV が非 Met S 患者よりも高値を示し、動脈硬化の進行が示唆されることを報告している¹⁾。

しかし透析患者においては、BMI や PBF が高いほど心血管死亡リスクが低く、生命予後が良いという“reverse epidemiology”が知られており^{2~4)}、透析患者のなかから Met S 患者を同定し、その群に対して積極的な介入を行うことで生命予後を改善するかどうかは、一定の見解が得られていない。また、透析患者の心血管系合併症(CVD)は肥満や内臓脂肪とは関連が薄く、るいそうや低栄養状態に関連するとの報告もみられている⁵⁾。低栄養状態と動脈硬化の関連においては、栄養障害と炎症、動脈硬化を同時に合併する透析患者が多い点から、malnutrition-inflammation-atherosclerosis(MIA) syndrome として捉えられている¹⁶⁾、近年、保存期腎不全患者では腎機能障害が軽度であっても CVD 発症のリスクが高く、腎機能障害自体が CVD の危険因子になることが明らかになった¹⁷⁾。しかし、保存期腎不全の動脈硬化の進展因子については不明な点が多く、われわれは baPWV の危険因子について、血液検査データ、各種体流量、体脂肪、栄養状態の観点から検討を行った。

1. 透析患者のメタボリックシンドロームと baPWV

Met S の構成因子において、高血圧(80.8%)、糖尿病(50.0%)の占める割合が高く、脂質異常のなかでは高コレステロール血症や高中性脂肪血症に比較し、低 HDL 血症の割合が多く認められ(48.1%)、日本透析医学会の統計調査においても、脂質異常のなかで低 HDL 血症が最も多く認められている。一般に透析患者は肥満患者が少ないとされており、透析患者の BMI、PBF の平均値は、男性 $22.3 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ 、 $25.8 \pm 8.2 \%$ 、女性 $21.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ 、 $28.1 \pm 7.4 \%$ であり、合併症が多いわりに、非透析患者に比べ BMI や PBF は低値を示している。また今回の検討で、腹部肥満の有無で高血圧、糖尿病、脂質異常の疾患保有数に差はなく、Met S の有無においても baPWV に有意差は認められなかった(Fig. 1)。またわれわれは以前、非透析患者の検討で、baPWV が PBF や BIA-VFA と正相関を示すことを示したが¹⁾、今回の検討では、baPWV は PBF、BIA-VFA などとは全く相関を認めなかった。透析患者の死亡原因は、心不全に次いで脳・心血管障害の合併症が高率であるが、これらのことより、Met S、腹部肥満、内臓脂肪蓄積などは透析患者の動脈硬化性疾患の危険因子とはいえない可能性がある。

高コレステロール血症に関しても同様であり、むしろ透析患者ではコレステロール値が低いほど生命予後が悪いことが明らかになっており、最近の前向き研究においても、

脂質低下療法によっても生存率の改善は認められなかった¹⁸⁾。透析患者では、体脂肪の少ない患者、栄養状態の悪い患者は生命予後が不良であることが明らかにされており³⁾、Leavey らは、栄養指標の一つである BMI と低アルブミン血症は透析患者の心血管イベントの予測因子になると報告している²⁾。今回の検討において、baPWV が BMI や血清アルブミン値と負の相関を認めたことは、これらのことを裏付けていると考えられる。

近年、慢性腎臓病(CKD)の患者は末期腎不全に至る以前に CVD で死亡する例が圧倒的に多いという事実が明らかになり¹⁹⁾、早期の CKD 対策の重要性が提唱されている。透析患者では、非透析患者よりも baPWV が高値を示すことが知られているが¹⁴⁾、透析期間とは相関を認めないとする報告が多く、このことは、腎不全保存期の時点で動脈硬化がすでに進行していることが示唆されている²⁰⁾。今回の検討において、baPWV は透析期間とは全く相関を認めず、浮腫の指標である ECW/TBW と正の相関を認めた(Fig. 2: $r=0.418$ $p<0.002$)。その他、動脈硬化に影響を及ぼすと思われる脂質代謝、糖代謝、Ca×P 積、炎症反応との相関をみたが、有意なものは認められなかった、この ECW/TBW が透析患者の体流量や DW の指標になりうることは、これまで報告が散見されるが、動脈硬化や baPWV との関連を検討した報告はない。さらに、baPWV を従属因子とした重回帰分析においては、ECW/TBW は収縮期血圧、ADPN に次いで強い説明因子に採択された(Table 3)。また、ECW/TBW は血圧と全く相関を認めなかったことから($r=0.147$, $p=0.299$)、ECW/TBW は血圧とは独立して動脈硬化の新たな危険因子になりうる可能性がある。われわれは、ECW/TBW が血管内 volume を反映する CTR、IVC と相関しないことから、血管内よりも血管外(間質液)の細胞外水分率を反映している可能性があることを報告しており⁷⁾、ECW/TBW が血圧と相関しないことを裏付けている。

一方、baPWV の危険因子として糖尿病の有無は除外されたが、これは腎不全という病態自体がすでに非常に高い PWV を有することから、その差が出にくかったものと思われる。近年、CKD における CVD の危険因子として、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常といった古典的危険因子のほか、体液過剰や栄養障害が非古典的危険因子として提唱されているが¹⁹⁾、体液過剰が動脈硬化の促進因子となりうることを定量評価したのはわれわれが初めてであり、腎不全患者では、細胞外液量の増加が血圧とは無関係に動脈硬化の進展に関与している可能性が示唆された。その機序については明らかではないが、腎不全の浮腫の原因である毛細

血管圧の上昇や体内の Na 貯留、浮腫とともに生じる酸化ストレス、炎症性サイトカインなどが動脈硬化の進展に関与している可能性が考えられる。

2. 透析患者のアディポネクチン(ADPN)と HOMA-R

一方、アディポサイトカインの一つである ADPN は、抗動脈硬化作用、抗糖尿病作用を持ち、心血管リスクの減少やインスリン抵抗性の改善に関与している。この ADPN は、Met S 患者や心血管病変を有する患者では低値を示すが、透析患者では非透析患者に比べ高値を示すことが報告されており⁶⁾、透析患者においては動脈硬化の進行因子とはなりえない可能性もある。また HOMA-R はインスリン抵抗性の指標とされており、内臓脂肪の蓄積によって高くなることが知られている。

今回の検討において、透析患者の血中 ADPN は $17.9 \pm 8.7 \mu\text{g/mL}$ であり、一般的に報告されている正常値 ($5 \sim 10 \mu\text{g/mL}$) より明らかに高値であった。ADPN と脂質代謝の関係においては、血中 ADPN は総コレステロールとは相関を認めず、中性脂肪と負の相関、善玉コレステロールである HDL と強い正相関を認めた (Table 4)。すなわち、ADPN は透析患者においても非透析患者と同様の傾向を示し、ADPN と脂質代謝の関係は保たれていると言える。このことは、ADPN が腎不全の病態においても同様の生理的活性を保持していることを意味すると思われる。また、日本透析医学会の統計調査によると、HDL コレステロールが高いほど全死亡のリスクが低くなっており、今回 ADPN と HDL が強い正相関 (Fig. 3, $r=0.675$, $p<0.0001$) を認めたことは、ADPN が HDL 同様に善玉サイトカインとして生体に作用していることを裏付けている。さらに、透析患者の ADPN と体脂肪、肥満指標の関係においては、血中 ADPN は各肥満指標 (BIA-VFA, PBF, BFM, ウエスト周囲径) と負の相関を認め (Table 4)、特に BIA-VFA とは強い負の相関を認め (Fig. 3, $r=-0.574$, $p<0.0001$)、従来の報告と同様であった^{21,22)}。すなわち、透析患者においても内臓脂肪蓄積は低 ADPN 血症の原因と考えられる。

また、Met S 患者の ADPN は非 Met S 患者に比較し有意に低値を示した (Fig. 1, $p<0.05$)。一方、HOMA-R は Met S 患者でやや高値を示したが、両群に有意差は認めなかった。血中 ADPN と baPWV は負の相関を認め (Fig. 2, $r=-0.327$, $p=0.020$)、重回帰分析においても、低 ADPN 血症は baPWV の独立した説明因子に規定された (Table 3)。非透析患者における検討ではあるが、ADPN が PWV と負の相関を認めることや PWV の独立した危険因子になることは報告されており^{23,24)}、われわれの検討から、ADPN は

透析患者においても動脈硬化に抑制的に作用していることが示唆される。

透析患者における ADPN の役割については、心血管イベントを抑制するほか⁶⁾、左室肥大の抑制に関与していること²⁵⁾、閉塞性動脈硬化症や冠動脈石灰化を有する患者において有意に低値を示すこと^{26,27)}などが報告されている。透析患者では血中 ADPN が高いにもかかわらず CVD による死亡率が高く、健常者との比較は困難であるが、血液透析患者のなかにおいても、ADPN は Met S や内臓脂肪と関与し、抗動脈硬化作用を示すと考えられた。これらのことから、低 ADPN 血症の透析患者では動脈硬化性疾患である脳心血管イベントの発症率が高い可能性があり、注意が必要であると考えられた。

結 論

透析患者の動脈硬化進展には Met S や肥満 (内臓脂肪蓄積) は有意な危険因子とはなりえない可能性があり、動脈硬化性疾患の予測因子となるかどうかは今後の縦断的研究が必要である。また、年齢、血圧のほか、新たに細胞外水分率 (浮腫値; ECW/TBW)、低 ADPN 血症が baPWV の独立した説明因子に規定され、動脈硬化の新たな危険因子となりうる可能性がある。

また、透析患者における脂質代謝異常として低 HDL 血症が特徴的であり、ADPN と体脂肪、脂質代謝との関連は失われておらず、ADPN は透析患者においても抗動脈硬化作用を示すものと考えられる。

文 献

1. 佐々木信博, 吉村 章, 武田真一, 齋藤孝子, 久野宗寛, 安藤康宏, 草野英二. メタボリックシンドロームにおける生体電気インピーダンス法による肥満診断と脈波伝播速度の検討. 肥満研究 2008; 14: 10-16.
2. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 31: 997-1006.
3. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. Kidney Int 2003; 63: 793-808.
4. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda S, Shinohara K, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. Kidney Int 2006; 70: 549-556.
5. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D,

- Anker SD, Block G, Kopple JD. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 : 202-210.
6. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 131 : 34-41.
 7. 佐々木信博, 上野幸司, 白石 武, 久野宗寛, 中澤英子, 石井恵理子, 安藤康宏, 草野英二. 高精度体成分分析装置 (InBody S20) を用いた血液透析患者の体液量評価: 生体電気インピーダンス (BIA) 法は DW の指標になりえるか? *透析会誌* 2007 ; 40 : 581-588.
 8. 佐々木信博, 上野幸司, 白石 武, 吉村 章, 久野宗寛, 武田真一, 斎藤孝子, 安藤康宏, 草野英二. 生体電気インピーダンス (BIA) 法による DW 設定基準—高精度体成分分析装置 (InBody S20) による浮腫値 (ECW/TBW) での検討一. *透析会誌* 2008 ; 41 : 723-730.
 9. Basile C, Vernaglione L, Di Iorio B, Bellizzi V, Chimienti D, Lomonte C, Rubino A, D'Ambrosio N. Development and validation of bioimpedance analysis prediction equations for dry weight in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 675-680.
 10. Di Iorio BR, Scalfi L, Terracciano V, Bellizzi V. A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 2435-2440.
 11. 佐々木信博, 安藤康宏, 井岡 崇, 有阪弘明, 島野靖正, 高野隆一, 増永義則, 草野英二, 浅野 泰. 透析患者における大動脈~末梢動脈の脈波速度の検討—超音波パルスドプラ法による検討一. *透析会誌* 2001 ; 34 : 249-256.
 12. Lehmann ED, Hopkins KD, Rawesh A, Joseph RC, Kongola K, Coppack SW, Gosling RG. Relation between number of cardiovascular risk factor/events and noninvasive doppler ultrasound assessment of aortic compliance. *Hypertension* 1998 ; 32 : 565-569.
 13. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1852-1860.
 14. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990 ; 37 : 137-142.
 15. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2117-2124.
 16. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 1899-1911.
 17. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1296-1305.
 18. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E ; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 238-248.
 19. Uhlig K, Macleod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, Moist L, Steinberg E, Walker R, Wanner C, Lameire N, Eknoyan G. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from *Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 2058-2065.
 20. Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 936-943.
 21. 對馬 恵, 寺山百合子, 蔦谷知佳子, 百瀬昭志, 舟生富寿, 大山 力, 羽田隆吉. 血液透析患者における内臓脂肪面積とアディポサイトカインとの関連—高分子量アディポネクチン-レプチン比の有用性について—, *透析会誌* 2007 ; 40 : 595-602.
 22. Odamaki M, Furuya R, Kinumura Y, Ikegaya N, Kumagai H. Association between plasma adiponectin concentration and visceral fat accumulation in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 102 : c8-13.
 23. Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, Murakami H, Takagawa Y, Shimamoto K. Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. *Clin Endocrinol* 2004 ; 61 : 753-759.
 24. Mahmud A, Feely J. Adiponectin and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2005 ; 18 : 1543-1548.
 25. 後藤俊介, 井垣直哉, 横田一樹, 駒場大峰, 田中真紀, 竹本利行, 前田賢吾, 来田和久, 廣末好昭, 玉田文彦, 後藤武男. 維持血液透析患者での左室肥大に対するアディポネクチンの影響について. *透析会誌* 2006 ; 39 : 1149-1155.
 26. Saito O, Saito T, Okuda K, Kotoda A, Akimoto T, Ando Y, Muto S, Ishikawa SE, Kusano E. Serum adiponectin and markers of endothelial injury in hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 58-64.
 27. 渡邊喜彦, 松井勝臣, 江口亜弥, 神尾 学, 山口憲児, 小原まみ子, 望月隆弘. 血液透析患者における冠動脈石灰化と Ca 代謝および血中アディポネクチンとの検討. *透析会誌* 2006 ; 39 : 1340-1345.