

[研究助成論文]

糖尿病性腎症による透析患者の血中ホモシステインの動脈硬化性病変への関与

吉矢邦彦*1 関田憲一*2 井上聖士*3 中西 健*4 荒川俊雄*5 三木章三*6 宮本 孝*7
松尾武文*8 金津和郎*9 後藤武男*10

兵庫県透析医会 学術・統計委員会 *1 原泌尿器科病院 腎臓内科 *2 服部病院 内科 *3 住吉川病院 内科 *4 兵庫医大人工透析部 *5 荒川クリニック *6 三木内科クリニック *7 宮本クリニック *8 県立淡路病院 内科 *9 県立尼崎病院 内科 *10 高砂市民病院 内科

要 旨

糖尿病性腎症による透析患者（以下糖尿病透析患者）において、動脈硬化性病変の独立した危険因子とされている血中総ホモシステイン濃度を測定した。対象は、糖尿病透析患者 108 名であり、平均年齢 67.3 歳、透析歴 4.5 年、糖尿病歴は 21.2 年であった。

糖尿病透析患者は、コントロール（非糖尿病透析患者）と比べ、血中総ホモシステイン濃度が高値であった。また血中総ホモシステイン濃度は、血中葉酸濃度と負の相関をしめた。相対的な葉酸不足が、高ホモシステイン血症の原因と考えられるが、糖尿病透析患者に特有なホモシステインの代謝障害が存在するかもしれない。

動脈硬化性病変の有無にて検討すると、過去の報告とは違い、動脈硬化性病変のある症例のほうが、血中総ホモシステイン濃度が低値であった。予後不良とされている糖尿病透析患者の低栄養が関与する可能性があり、今後の検討が必要である。

緒 言

慢性透析患者では、脳血管障害、狭心症や心筋梗塞、

心不全などの動脈硬化性病変が関与する病変を多数認め、死亡原因の 40% を占めるとされている¹⁾。透析患者において脳血管障害、狭心症や心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化性病変が高頻度であることは、高血圧や喫煙や高脂血症や糖尿病などの通常の危険因子のみでは説明できず、透析患者に特異的なほかの因子の関与が考えられる²⁾。

血中ホモシステイン濃度の異常高値をきたすホモシステイン尿症の患者では、若年発症の動脈硬化性病変や血栓塞栓性病変を認めることから、ホモシステインと動脈硬化性病変の関与が注目されている。いくつかの臨床研究により、血中ホモシステインが動脈硬化性病変の独立した危険因子であることが報告されている^{3,4)}。

慢性腎不全では、ホモシステインの代謝障害により血中のホモシステインが高値となるため、透析患者において動脈硬化性病変に関与していることが報告されている^{5,6)}。

一方、糖尿病性腎症は、1998 年より新規透析導入の原疾患の第一位となり¹⁾、糖尿病透析患者は増加している。糖尿病が合併症として動脈硬化性病変を呈するうえに、慢性腎不全のある糖尿病透析患者では、動脈硬化性病変がより進行し、患者の QOL を大きく低

Relation between homocysteinemia and atherosclerosis in diabetic patients on hemodialysis
Hyogo society for dialysis therapy academic and statistical committee
Hara genito-urinary hospital, department of nephrology
Kunihiko Yoshiya
Hyogo society for dialysis therapy academic and statistical committee
Hattori hospital, department of internal medicine
Kenichi Sekita
Hyogo society for dialysis therapy academic and statistical committee
Sumiyoshigawa hospital, department of internal medicine
Seishi Inoue

下させている。

しかし、糖尿病透析患者におけるホモシステインと動脈硬化性病変との関係を検討した報告は少ない⁷⁾。そこで、糖尿病透析患者の血中ホモシステインおよびその代謝に関与するビタミン B₁₂、葉酸の濃度を測定し、動脈硬化性病変との関連を検討したので報告する。

1 方法および対象

血中総ホモシステイン濃度は、HPLC (high performance liquid chromatography) 法 (基準値 3.0~14 nmol/ml) により、血中ビタミン B₁₂ 濃度は化学発光法 (基準値 233~914 pg/ml) により、血中葉酸濃度は化学発光法 (基準値 2.4~9.8 ng/ml) により測定した。採血は透析前に施行した。

測定結果を対象の一般臨床検査 (血圧、ヘモグロビン、CRP、BUN、血清クレアチニン、血清アルブミン、総コレステロール、血清カルシウム、血清リン)、ビタミン剤服用の有無、動脈硬化性病変の有無と比較検討した。動脈硬化性病変は、脳血管障害の既往、心筋梗塞や狭心症の既往、閉塞性動脈硬化症の既往のある症例とした。

対象は、兵庫県下の 3 施設で慢性維持透析を受けている糖尿病透析患者 108 名であり、男性 65 名、女性 43 名、平均年齢 67.3±8.1 歳 (以下数値は平均±標準偏差)、透析歴は 4.5±2.8 年であった。糖尿病歴は 21.2±7.7 年で、インスリン使用例は 68 例 (63%)、糖尿病薬使用例は 40 例 (37%) であった。糖尿病性網膜症は 79 例 (73%) に認めた。

コントロールは動脈硬化性病変のない非糖尿病透析患者 35 名であり、男性 19 名、女性 16 名、平均年齢

66.8±7.0 歳、透析歴は 5.2±2.2 年であった。原疾患は、慢性腎炎が 32 例、その他 3 例であった。

糖尿病透析患者とコントロールでは、年齢、透析歴等の患者背景に有意差を認めなかった。

糖尿病透析患者 108 例中、脳血管障害の既往は 25 例 (23%) に、心筋梗塞や狭心症の既往は 37 例 (34%) に、閉塞性動脈硬化症の既往は 39 例 (36%) に認めた。閉塞性動脈硬化症は、Fontaine 分類により II 度が 18 例、III 度が 2 例、IV 度が 19 例であった。

なお、患者には口頭にて同意を得た上で、本研究を施行した。

2 結果

1) 糖尿病透析患者とコントロールの比較検討

表 1 に、糖尿病透析患者とコントロールの臨床検査所見をしめす。拡張期血圧、血清クレアチニン、血清アルブミン、血清リンは、コントロールのほうが高値であった。一方、ヘモグロビン濃度は、糖尿病透析患者が高値であった。

血中総ホモシステイン濃度は、糖尿病透析患者がコントロールに比べ、高値であった ($p<0.01$)。血中ビタミン B₁₂ 濃度は、糖尿病透析患者がコントロールに比べ、高値であった ($p<0.01$)。血中葉酸濃度は、基準値より高値であり、糖尿病透析患者はコントロールに比べ、相対的に低値であった ($p<0.05$)。

2) 糖尿病透析患者における血中総ホモシステインと臨床検査、ビタミン B₁₂、葉酸との関連

糖尿病透析患者の血中総ホモシステイン濃度は、図 1 のように血清クレアチニンと弱い正の相関を ($p<$

表 1 糖尿病群とコントロール群の検査所見

	糖尿病群 (n=108)	コントロール群 (n=35)
収縮期血圧 (mmHg)	163±17.1	161±14.6
拡張期血圧 (mmHg)	79.8±9.3	85±8.6 (p<0.01)
Hb (g/dl)	10.5±0.9	9.6±0.7 (p<0.01)
BUN (mg/dl)	72.5±12.5	75±10.4
Cr (mg/dl)	10.0±1.9	12.3±1.8 (p<0.01)
ALB (g/dl)	3.7±0.3	3.9±0.2 (p<0.01)
TC (mg/dl)	169.8±28.9	174.7±23.2
補正 Ca (mg/dl)	9.4±0.6	9.6±0.6
P (mg/dl)	5.8±1.2	6.5±1.3 (p<0.01)
総ホモシステイン (nmol/ml)	31.8±15.9	25.0±7.0 (p<0.01)
ビタミン B ₁₂ (pg/ml)	1045.6±671.8	522.3±212.1 (p<0.01)
葉酸 (ng/ml)	10.1±3.4	11.9±4.4 (p<0.05)

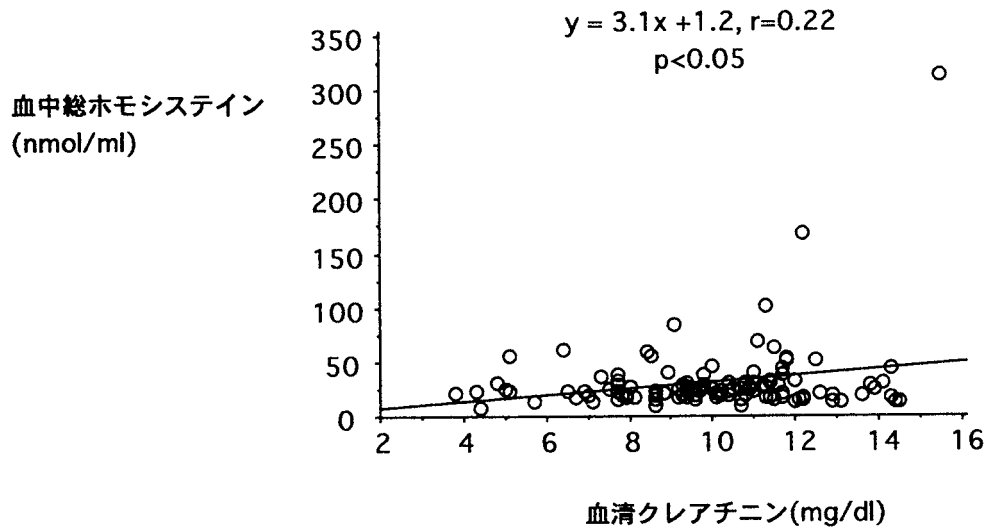


図1 糖尿病透析患者における血清クレアチニンと血中総ホモシステイン濃度の関係 (n=108)
糖尿病透析患者の血中総ホモシステイン濃度は、血清クレアチニンと弱い正の相関をせめた (p<0.05).

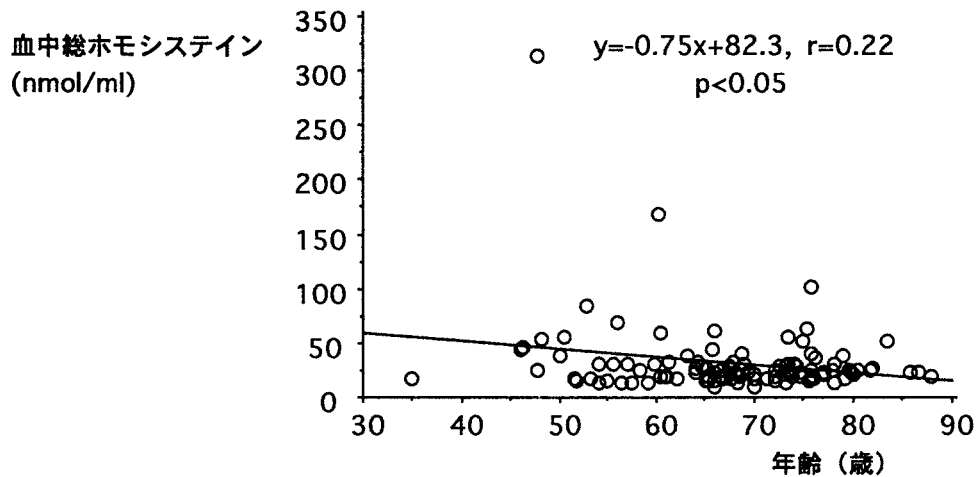


図2 糖尿病透析患者における年齢と血中総ホモシステイン濃度の関係 (n=108)
糖尿病透析患者の血中総ホモシステイン濃度は、年齢と弱い負の相関をせめた (p<0.05).

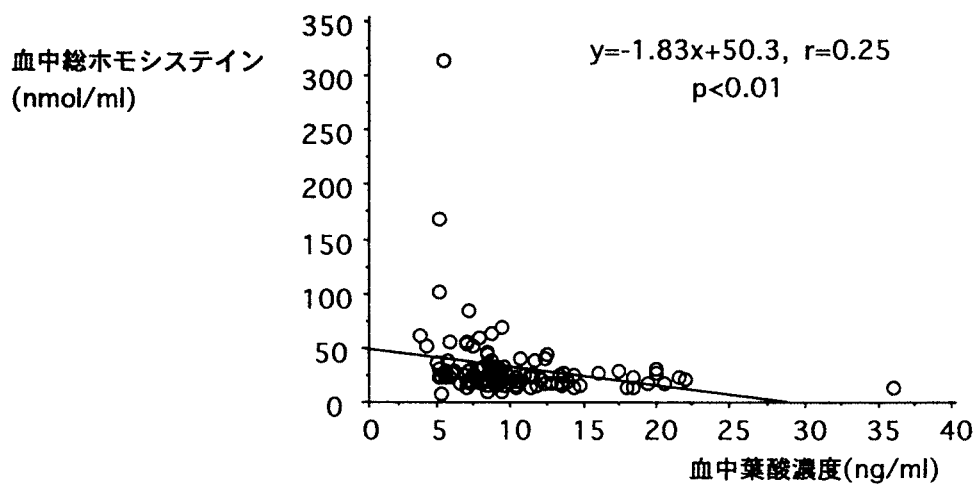


図3 糖尿病透析患者における血中葉酸濃度と血中総ホモシステイン濃度の関係 (n=108)
糖尿病透析患者の血中総ホモシステイン濃度は、血中葉酸濃度と弱い負の相関をせめた (p<0.01).

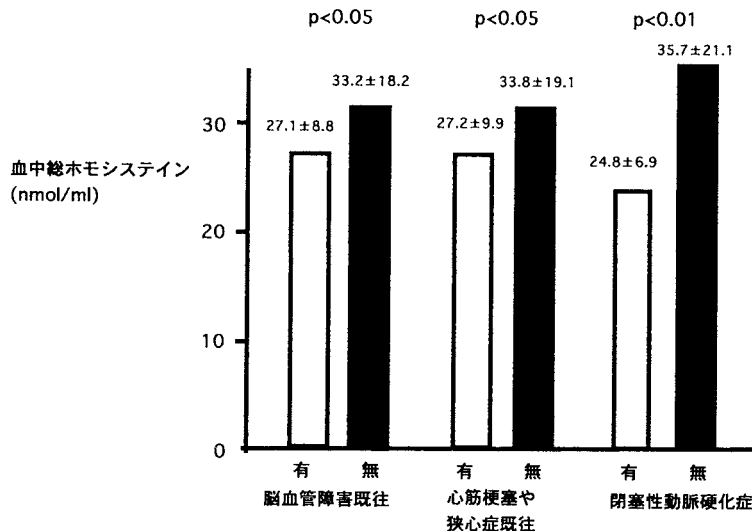


図4 糖尿病における動脈硬化性病変と血中総ホモシステイン

糖尿病透析患者における血中総ホモシステイン濃度は、脳血管障害の有する25例は27.1±8.8 nmol/mlであり、脳血管障害のない83例の33.2±18.2 nmol/mlに比べ、有意に低値であった (p < 0.05)。心筋梗塞や狭心症の有する37例は、27.2±9.9 nmol/mlであり、心筋梗塞や狭心症のない71例の33.8±19.1 nmol/mlに比べ、有意に低値であった (p < 0.05)。閉塞性動脈硬化症の有する39例は、24.8±6.9 nmol/mlであり、閉塞性動脈硬化症のない69例の35.7±21.1 nmol/mlに比べ、有意に低値であった (p < 0.01)。

0.05)、図2のように年齢と弱い負の相関を (p < 0.05) しめた。他の臨床検査所見とは有意な関係はなかった。

ビタミンB₁₂、葉酸との関連では、図3のように血中葉酸濃度と弱い負の相関をしめた (p < 0.01) が、血中ビタミンB₁₂とは有意な関係はなかった。

総合ビタミン剤 (B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, E, 葉酸を含む) 服用例は13例であり、非投与例に比べ血中ビタミンB₁₂濃度が高値であったが、血中総ホモシステイン濃度は有意な差を認めなかった。

3) 糖尿病透析患者における動脈硬化性病変との比較検討 (図4)

脳血管障害の既往を有する25例の血中総ホモシステイン濃度は、27.1±8.8 nmol/mlであり、脳血管障害のない83例の33.2±18.2 nmol/mlに比べ、有意に低値であった (p < 0.05)。

心筋梗塞や狭心症の既往を有する37例の血中総ホモシステイン濃度は、27.2±9.9 nmol/mlであり、心筋梗塞や狭心症のない71例の33.8±19.1 nmol/mlに比べ、有意に低値であった (p < 0.05)。

閉塞性動脈硬化症の既往を有する39例の血中総ホモシステイン濃度は、24.8±6.9 nmol/mlであり、閉

塞性動脈硬化症のない69例の35.7±21.1 nmol/mlに比べ、有意に低値であった (p < 0.01)。

血中総ホモシステイン濃度以外の臨床検査では、動脈硬化性病変の有無による差は認めなかった。

3 考察

慢性透析患者では、動脈硬化性病変を多数に認め、生命予後に大きく影響している¹⁾。また腎不全に至る原疾患として糖尿病が増加しており¹⁾、両方の病態が重なって、動脈硬化性病変はさらに増加していると考えられる。高血圧や喫煙や高脂血症などの一般的な動脈硬化の危険因子のみでは説明できないほど、慢性透析患者の動脈硬化性病変の頻度が高い²⁾。

そのような動脈硬化性病変は、脳血管障害、狭心症/心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症として発症し患者のQOLを大きく低下させている。

動脈硬化の原因の一つとしてホモシステインが報告されている^{3,4)}。慢性腎不全患者では、ホモシステインの代謝障害により高ホモシステイン血症になり⁸⁾、酸化ストレスを介して動脈硬化性病変を引き起こしているとされている⁹⁾。非糖尿病透析患者での検討や糖尿病透析患者が一部に含まれる報告は多いが、糖尿病透析患者のまとまった報告は少ない⁷⁾。

そこで、糖尿病透析患者における動脈硬化性病変を検討する目的で、血中総ホモシステインおよびその代謝に関与するビタミン B₁₂、葉酸の濃度を測定し、動脈硬化性病変との関連を検討した。

結果は、糖尿病透析患者は、血中総ホモシステイン濃度がコントロールに比べ高値であった。腎機能障害のない糖尿病では、血中総ホモシステインは正常か低下傾向にあると報告されている¹⁰⁾。一方、血中総ホモシステイン濃度は、腎機能の低下とともに上昇することが報告されている。本研究でも、血中総ホモシステイン濃度は、血清クレアチニンと正の相関をしめした。また糖尿病透析患者の報告では、非糖尿病透析患者に比べて血中総ホモシステイン濃度が低く⁷⁾、血清クレアチニン値が糖尿病透析患者のほうが低いためとしている。本研究では、血清クレアチニンはむしろコントロールのほうが高値であるにもかかわらず、糖尿病透析患者の血中総ホモシステインは高値であり逆の結果であった。これは、糖尿病透析患者の筋肉量の相対的な低下が考えられるが、糖尿病透析患者に特有なホモシステインの代謝障害が存在するかもしれない。また、糖尿病透析患者は、コントロールに比べ血中葉酸濃度が、相対的に低値であり、血中総ホモシステイン高値に関与している可能性もある。

慢性透析患者において、葉酸の値は正常であっても、葉酸高用量投与による血中ホモシステイン値の改善¹¹⁾、葉酸とビタミン B₁₂ の投与による血中ホモシステイン値の改善¹²⁾が報告されており、実験動物では葉酸、B₆、B₁₂ 投与による動脈硬化性病変改善の可能性も示唆されており¹³⁾、今後の課題である。

糖尿病透析患者において動脈硬化性病変の有無と比較検討したところ、脳血管障害の既往、心筋梗塞や狭心症の既往、閉塞性動脈硬化症の既往を有する症例は、血中総ホモシステイン濃度が、既往のない症例に比べ、低値であった。この結果は、今までの慢性透析患者での報告^{5, 6)}とは逆である。しかし、今回の研究では対象を糖尿病透析患者に絞っている点が過去の報告とは違う。また、対象の中に糖尿病透析患者を 40% 程度含む報告では¹⁴⁾、心血管障害例のほうが血中総ホモシステイン濃度が低値とされている。特に、予後不良とされている低栄養状態の透析患者では、血中総ホモシステイン濃度が低値であり、ホモシステイン低値が予後不良との報告もある¹⁵⁾。

以上のように、糖尿病透析患者における動脈硬化性病変へのホモシステインの関与については、はっきりとした結論が出せず、治療方針も含め、今後は prospective な検討が必要であろうと思われる。

なお、本研究は日本透析医会学術研究費を基にして施行したことを付記し、関係各位に深謝します。

文 献

- 1) 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 (2000 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会 2001.
- 2) Takamitsu Y, Nakanishi T: Association of endothelial dysfunction with sulfur amino acid metabolism in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 38 (Suppl1); s95, 2001.
- 3) Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al: Plasmahomocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 337; 230, 1997.
- 4) Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med*, 338; 1042, 1998.
- 5) Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi Z, et al: Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 61; 609, 2002.
- 6) Sakurabayashi T, Fujimoto M, Takaesu Y, et al: Homocysteine/cysteine ratio is a convenient predictor for vascular disease in chronic uremic patients. *J Am Soc Nephrol*, 8; 251, 1998.
- 7) Oishi K, Nagake Y, Yamasaki H, et al: The significance of serum homocysteine levels in diabetic patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 851, 2000.
- 8) 廣瀬 悟, 金 成洙, 磯田和雄: ホモシステイン. 長期透析合併症, 偶発症の病態と治療. 腎と透析, 49 (増刊号); 850, 2000.
- 9) 中西 健, 高光義博: 動脈硬化の進展 一腎不全での高ホモシステイン血症と一酸化窒素一. *臨床透析*, 15; 185, 1999.
- 10) Audelin MC, Genest JJ: Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 159; 497, 2001.
- 11) 坂田洋一, 目黒輝雄: 慢性血液透析患者にみられる高ホモシステイン血症の治療法の検討. *透析会誌*, 34; 243, 2001.
- 12) Manns B, Hyndman E, Burgess E, et al: Oral vitamin B₁₂ and high dose folic acid in hemodialysis patients with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int*, 59; 1103, 2001.
- 13) Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, et al: Hyperhomo-

- cysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest*, 107; 675, 2001.
- 14) Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, et al: An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int*, 60; 1106, 2001.
- 15) Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, et al: Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 57; 1727, 2000.