

全身性エリテマトーデスの血液透析患者における性差

大城菜々子¹⁾, 蓮池由起子²⁾, 古波蔵健太郎³⁾,
大屋祐輔⁴⁾, 井関邦敏⁵⁾

1) 琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学

2) 兵庫医科大学 医学教育センター兼腎透析内科

3) 琉球大学病院 血液浄化療法部

4) 琉球大学病院

5) 沖縄県人工透析研究会

I. はじめに

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) は若年女性に多い疾患で、その発症率に性差がみられる。SLE が女性に多い原因として、エストロゲン¹⁾⁻³⁾ や X 染色体⁴⁾⁻⁶⁾ の関与が示唆されている。1990 年代に免疫抑制剤が導入され、近年ループス腎炎による末期腎不全リスクは 10 % 未満まで低下したが、今もなお一定数の SLE 患者が末期腎不全に至っている^{7),8)}。米国では、SLE 患者は腎代替療法を受けている患者の 2 % を占めることが報告されており、新たに毎年 100 万人あたり 3-4 人の SLE 患者が腎代替療法を受けている⁹⁾。日本透析医学会統計調査によると、2016 年末時点で本邦において原疾患をループス腎炎とする慢性透析患者は 2,222 名で全体の 0.7 % を占め、男性 713 名 (0.3 %), 女性 1,509 名 (1.3 %) であった¹⁰⁾。

また、沖縄県の全血液透析患者において SLE の割合は 2.1 % (111 例) であり、そのうち女性が 78 % を占めた¹¹⁾。透析導入後の SLE 患者では、疾患活動性が低下しステロイドや免疫抑制剤の減量中止が可能となる (burn-out) ことが知られている¹²⁾。しかしながら、米国の縦断研究によると SLE の血液透析患者は非 SLE と比較して生命予後は不良であった¹³⁾。さらに台湾人を対象とした横断研究では、

SLE の血液透析患者の生命予後規定因子として年齢、男性が挙げられ、男性は女性に比べ生命予後不良であることが報告された¹⁴⁾。SLE は発症率だけではなく透析導入後の生命予後においても性差が生じている可能性が示唆される。

現在、本邦における血液透析患者の SLE と非 SLE 患者の生命予後の違いや、その性差に関する報告はほとんどない。本稿では著者らの経験を交えながら、SLE の血液透析患者における性差を中心に概説する。

II. 沖縄透析研究 (Okinawa Dialysis Study, OKIDS) からみた SLE の血液透析患者の特性

我々は、沖縄県内の透析実施施設 (関連施設も含めた 85 施設) において、1971 年 6 月 1 日~2000 年 12 月 31 日の期間で血液透析を施行した全透析患者約 5,240 名 (維持透析開始後 1 カ月以上生存した症例, AKI で透析を実施した症例を除く) 登録データ (OKIDS30)¹¹⁾ を利用した。

▶ 血液透析患者における SLE の影響

A. 生命予後およびイベント発生

血液透析患者の全死亡, 心不全死, 感染症死, 心

血管死に関して、SLE の有無によるこれらの死亡およびイベント発生に有意な差は認めなかった。

B. 予後規定因子

年齢、性別などの予後に影響を与える因子で補正して Cox 比例ハザード解析を行ったところ、全死亡、心不全死、感染症死、心血管死すべてにおいて、年齢、性別、透析導入年代、SLE は独立したリスク因子であった。

▶ SLE 血液透析患者における性差

A. 生命予後およびイベント発生

SLE の血液透析患者の全死亡、感染症死、心血管死に関して、性差を認めなかった。一方で、心不全死のみ Kaplan-Meier 曲線で性差を認めたが、年齢・透析導入年代で補正すると性別による有意差は消失した。

B. 予後規定因子

Cox 比例ハザード解析では、全死亡、心不全死、感染症死、心血管死において、透析導入年代のみが独立した因子であり性別による有意な差は認められなかった。

今回の我々の検討から、本邦の血液透析患者においても SLE は予後不良因子である可能性が示唆された一方で、SLE 血液透析患者における性差は認められなかった。ただし OKIDS30 研究は、沖縄県の血液透析患者のみを対象としているためサンプルサイズが小さく、十分に評価ができていなかった可能性に留意する必要がある。OKIDS30 では SLE に限らず、女性患者の透析導入が少なかった可能性も否定できない。現在、観察期間を 2020 年末まで延長した OKIDS50 を整備中である。

III. SLE 患者の透析管理

透析患者は、一般人口と比較して心血管死のリスクが 10~20 倍高いことが報告されている¹⁵⁾。一方で、American Heart Association は SLE を女性の cardiovascular disease (CVD) リスク因子として明記しており、SLE そのものが CVD の古典的因子とは独立したリスク因子である¹⁶⁾。実際、閉経前 (30 代から 50 代) の SLE 女性患者における心筋梗塞発症率は、同世代の健常人と比べて 50 倍高いことも報告されている¹⁷⁾。SLE において CVD リスクが加

速する原因は不明のままだが¹⁸⁾、VLDL (very low-density lipoprotein cholesterol) や中性脂肪、高ホモシステイン血症等の関与が示唆されている¹⁹⁾。これまでの報告と著者らの今回の結果から、心血管死リスクの高い透析患者の中でも SLE はさらにハイリスク集団である可能性が示唆された。

KDIGO guideline 2021 では、ループス腎炎患者の CVD リスクに対して、禁煙や肥満の是正、運動といった生活習慣の改善や脂質管理を推奨している²⁰⁾。また、欧州リウマチ学会の recommendation でも、脂質を含めた CVD リスク因子の評価や Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) などのスコアリングを用いた CVD リスク評価を行いスタチンの導入を検討することを推奨しているが、若年患者においてはこれらのスコアリングではリスクの過小評価となる可能性があることを注意喚起している²¹⁾。透析患者の中でも SLE 患者においては特に CVD リスク管理が重要である可能性があるが、リスク因子に関する介入の意義については今後検討していく必要がある。

また、SLE 患者は一般人口と比較して感染症死のリスクが 2 倍高いことも報告されている²²⁾。今回の我々の知見から血液透析患者においても SLE では有意に感染症死のリスクが高い可能性が示され、感染予防と治療の重要性が示唆される。

IV. おわりに

SLE の血液透析患者の生命予後と性差を中心に概説した。ステロイドや免疫抑制剤、生物学的製剤の導入によって SLE の生命予後の改善が得られているが、その一方で近年 SLE 患者の心血管リスクが注目されている。今回著者らの知見から、SLE の血液透析患者は非 SLE 患者と比較して心血管死や心不全死、感染症死のリスクが高く生命予後不良である可能性が示唆された。SLE 患者は導入年齢が低い傾向にあるが、透析医はその透析管理において特にそれらのリスクが高い患者であることに常に留意し、どのように治療介入すべきか検討していく必要がある。

●利益相反: 本研究において、開示すべき利益相反 (COI) はない。

【参考文献】

- 1) Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS, et al. Effect of castration and sex hormone treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies, and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice. *J Exp Med* 147(6):1568-1583,1978
- 2) Mok CC, Wong RW, Lau CS. Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 42(6):1274-1280,1999
- 3) Urowitz MB, Ibanez D, Jerome D, et al. The effect of menopause on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 33(11):2192-2198,2006
- 4) Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, et al. Klinefelter's Syndrome (47,XXY) in Male Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arthritis Rheum* 58(8):2511-2517,2008
- 5) Sawalha AH, Harley JB, Scofield RH. Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: when men have two X chromosomes. *J Autoimmun* 33(1):31-34,2009
- 6) Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, et al. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J Exp Med* 205(5):1099-1108,2008
- 7) Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheum* 68:1432-1441,2016.
- 8) Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 77:1318-25,2018.
- 9) Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, et al. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 76(2):265-281, 2020
- 10) 日本透析医学会透析調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2016 年 12 月 31 日). 透析会誌 52(1): 611-657,2018.
- 11) Iseki K, Tozawa M, Iseki C, et al. Demographic trends in the Okinawan Dialysis Study (OKIDS) registry (1971-2000). *Kidney Int* 61:668-675,2002
- 12) Lionaki S, Skalioti C, Boletis JN. *World J Transplant* 24:4(3):176-182, 2014.
- 13) Sule S, Fivush B, Neu A, et al. *Pediatr Nephrol* 26(1):93-98,2011
- 14) Chang Y, Liu C, Wu T, et al. *Rheumatology* 52:166-172,2013
- 15) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9(Suppl12):S16-S23,1998
- 16) Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation* 123(11):1243-1262,2011
- 17) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 145:408-15,1997
- 18) Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. *N Engl J Med* 349:2407-2415,2003
- 19) Roman M, Shanker B, Davis A, et al. *N Engl J Med* 349:2399-2406,2003
- 20) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 100(4S): S1-S276,2021
- 21) Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. *Ann Rheum Dis* 79(6):713-723,2020
- 22) Kedves M, Kosa F, Kunovszki P, et al. Large-scale mortality gap between SLE and control population is associated with increased infection-related mortality in lupus. *Rheumatology* 59:3443-3451,2020.