

総説

## 慢性腎臓病における好中球／リンパ球比の意義

伊藤都裕、辻野健

兵庫医療大学薬学部

The Role of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Chronic Kidney Disease

Satoyasu ITO, Takeshi TSUJINO

School of Pharmacy, Hyogo University of Health Sciences

### 抄 録

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) が心血管疾患と悪循環を形成し互いの病態を悪化させることが明らかになり、腎機能低下抑制と心血管病発症予防を連携させて推進していくことの重要性が注目されている。慢性炎症は、CKDと心血管病の進行の両者に関与し、新たな治療法のターゲットになりうるものとして期待されているが、臨床現場でそれを評価することは容易でない。近年、末梢血の好中球／リンパ球比 (neutrophil/lymphocyte ratio : NLR) が安価で簡便な慢性炎症のマーカーとして注目されている。NLRは透析患者を含むCKD患者における腎生存率や心血管病の予測因子であることが多数の報告で明らかとなった。NLR上昇の機序に関しては、慢性炎症における好中球数の増加や、低栄養状態によるリンパ球の減少を反映している可能性がある。また、我々の動物実験の結果から、腎機能障害によるNLRの上昇は、インドキシル硫酸などの尿毒素が関与することが示唆された。NLRは好中球の上昇に伴い上昇するが、好中球は急性疾患のみならずCKDを含む様々な慢性疾患の病態形成に関与していることが明らかになり、NLRが治療ターゲットとなる可能性も出てきた。今後更なる研究の発展が待たれる。

キーワード：好中球／リンパ球比、慢性腎臓病、慢性炎症

### I はじめに

腎機能の悪化が、末期腎不全のリスクとなるのみならず、心血管疾患の発症を増加させ、生命予後のリスクとなることが明らかとなった<sup>1-2)</sup>。一方で、心血管疾患の存在が腎機能悪化の要因にもなることから、心腎連関症候群という概念が提唱されるようになった<sup>3)</sup>。腎機能の低下した患者において、さらなる腎機能の

低下を予防し、心血管病の発症を抑制し、心腎連関の悪循環をいかに断ち切るかが非常に重要な課題となっている。そのため、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) という概念が提唱され、腎機能低下の早期発見と心腎連関症候群の予防対策の一役を担っている。

近年慢性炎症ががんや心血管病など多彩な疾患の病態形成に重要な役割を果たすことが明らかになってき

た<sup>4)</sup>。CKDの患者の腎組織でも、炎症細胞の浸潤が認められ、腎臓病の進行に慢性炎症が関連することは間違いないと考えられる<sup>5)</sup>。しかし、実際の臨床の場で慢性炎症の程度を評価することは容易ではない。一般的に炎症の指標とされるC反応性蛋白(CRP)は感度が低い。様々な炎症性サイトカインは健康保険の適応がない。その中で、末梢血の好中球/リンパ球比(Neutrophil/lymphocyte ratio: NLR)が慢性炎症マーカーの一つとして注目されている。NLRの高値は、様々な固形がんのシステマティックレビューとメタ解析において、予後不良と関連していることが報告されている。またNLRはがんだけでなく、心血管疾患、脳血管疾患においても予後予測因子としての有用性が次々と報告されている<sup>6-7)</sup>。NLRの最大の特徴は、日常診療のルーチンの中で測定可能であり、安価であるため、患者の負担も少ないことである。本稿ではCKDにおけるNLRの予後予測における有用性を検討し、さらにNLRが上昇する機序と病態進行における役割について考察する。

## II CKD患者におけるNLR測定の意義

### 1. 透析を受けていないCKD患者におけるNLR

腎機能低下とNLR上昇の関係について調査した報告が多数なされている。例えば、Yilmazらは、NLRとGFRの間に負の相関があり( $P < 0.001, r = -0.418$ )、健常人とCKD患者とを比較すると、CKD患者でNLRが有意に高値であることを示した(健常人vs.CKD患者:  $1.7 \pm 0.8$  vs.  $2.56 \pm 0.9, p < 0.001$ )<sup>8)</sup>。Altunorenらは、CKDステージ4では、ステージ2、3に比べて、NLRが有意に高値であることを明らかにした(平均NLRがステージ2では2.74、ステージ3では3.10、ステージ4では3.78、 $p=0.006$ )<sup>9)</sup>。NLRの側からみると、高NLR群(NLR > 2.76)では低NLR群(NLR < 2.76)よりもeGFRが有意に低いことを明らかにした(低NLR群 vs. 高NLR群:  $41.6 \pm 12.0$  vs.  $39.4 \pm 12.0$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>,  $p=0.03$ )。Yoshitomiらは、日本人のCKD患者を対象とした研究で、eGFRは、NLRと逆相関することを示した(多変量解析  $\beta = -0.23, p < 0.01$ )<sup>10)</sup>。更にSevencanらは、CKD患者においてステージ3 ( $60 > \text{eGFR} \geq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)ではステージ1、2 ( $\text{eGFR} \geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)に比べてNLRが有意に高くなることを示した[ステージ1, 2 vs. ステージ3:  $1.8 (0.5-8.5)$  vs.  $2.3 (0.9-6.4), P=0.010$ ]<sup>11)</sup>。さらに我々のグループは、心血管病またはその危険因

子を有する患者では、多変量解析によりNLRの増加と有意に相関するのはeGFRの減少と白血球数増加があることを明らかにした<sup>12)</sup>。以上より、腎機能低下とNLRの上昇が関連していることは明らかである。

一方、NLRをCKD患者において測定する意義は何だろうか。表1にCKD患者におけるNLRの予後予測能を検討した主要な論文を示す<sup>9-10, 13-16)</sup>。透析を受けていないCKD患者において、AltunorenらやYoshitomiらは、NLRの高い患者では腎生存率が悪いことを報告した<sup>9-10)</sup>。一方、Altunorenらは、NLRの高い患者の平均腎生存期間がNLRの低い患者よりも有意に短い、多変量のCox回帰分析では、糖尿病、若年、低eGFRが腎生存の独立した予後予測因子であり、NLRは独立した予測因子ではないことを報告した。しかし、Solakら<sup>13)</sup>は、NLRが糖尿病、高血圧、血管内皮機能の低下と並んで心血管病の発症を予測する独立した因子であったとしている。これらを総合すると、NLRは、他の予後不良をきたす因子から独立した予後予測因子であるかはさらなる検討を要するものの、CKD患者の腎予後を予測する簡便なマーカーであることは確かであると考えられる。

### 2. 透析患者におけるNLR

Reddanら<sup>17)</sup>は、血液透析患者の死亡率予測因子としての白血球について検討したところ、好中球数の増加とリンパ球数の減少が血液透析患者の死亡リスク増加の独立した予測因子となることを明らかにした。残念ながらこの報告ではNLRは計算されていない。Neuenら<sup>15)</sup>は、NLRは総死亡と心血管死の独立した予測因子であること、Abeら<sup>14)</sup>は、心血管イベントの予測因子であることを示した(表1)。これらのことから、NLRは血液透析患者における心血管死や総死亡の有用性の高い予測因子であることが示された。

## III NLR上昇の機序

なぜNLRはCKDにおいて上昇するのだろうか。NLRは好中球の相対的上昇もしくはリンパ球の相対的低下によって上昇する。NLRは、CKD患者において高感度CRP、インターロイキン-6(IL-6)、ペントラキシン-3などの炎症の指標と相関することが知られている<sup>10, 16, 18-19)</sup>。IL-6は好中球の前駆細胞を分化・増殖させ<sup>20)</sup>、また末梢血プールや骨髄プールからの動員を介して末梢血好中球数を増加させることが知られているので<sup>21)</sup>、CKDにおいてもIL-6が好中球の

増加をきたしている可能性がある。CKDは慢性炎症状態にあり、それが病態悪化に重要な役割を果たしているため、NLRは好中球数の増加を介して慢性炎症の程度を反映し予後予測を可能にしていると考えられる。一方、末梢血リンパ球は低栄養状態で低下する<sup>22)</sup>。末梢血リンパ球の約75%はTリンパ球、約25%がBリンパ球とされるが、低栄養状態ではTリンパ球の生存や増殖が妨げられる。末梢血リンパ球数はControlling Nutritional Status (CONUT) スコア<sup>23)</sup>やPrognostic Nutritional Index (PNI)<sup>24)</sup>などの栄養評価スコアの計算にも利用されている。CKDにおいて低栄養は予後不良の因子であり<sup>25)</sup>、これらのスコアの予後予測における有用性も報告されている<sup>26-27)</sup>。さ

らにWoziwodzkaらは、NLRが高値のCKD患者では低値のCKD患者よりも血清アルブミン値が低いことを報告している<sup>16)</sup>。したがって、NLRはリンパ球減少を介して低栄養状態を反映し予後不良を予測している場合もあると考えられる。

慢性腎不全における慢性炎症には尿毒素の関与が知られている<sup>28)</sup>。我々は慢性腎不全モデルであるアデニン負荷マウスを用いた実験で、CKDでNLRが上昇する機序に尿毒素が関与するかどうかを尿毒素であるインドキシル硫酸を吸着する活性炭AST-120 (クレメジン®)を用いて検討した<sup>12)</sup>。アデニン負荷により体重減少をきたすため、コントロール群、食事制限群、アデニン負荷群、アデニン負荷+AST-120群の4群で検

表1. CKD患者においてNLRと予後の関係を検討した論文

著者名、出版年	N	対象患者	NLR中央値	方法	結果
Solak et al. 2013 <sup>13)</sup>	225	CKD(ステージ3~5) 年齢 ステージ3 48歳(26-68) ステージ4 53歳(28-70) ステージ5 50歳(25-68)	2.81	高NLR群(NLR>中央値)と低NLR群(NLR<中央値)に分けた。エンドポイント：総死亡、致死性もしくは非致死性の脳卒中、致死性もしくは非致死性の心筋梗塞	高NLR群では、心血管イベント(致死性及び非致死性)が有意に多く発症した。Cox回帰分析において、NLRは糖尿病、高血圧、血管内皮機能の低下と並んで独立した予後予測因子であった(NLR1上昇に対するハザード比1.506、95%信頼区間1.322-1.717)。
Yoshitomi et al. 2019 <sup>10)</sup>	350	CKD(ステージ1~4) 年齢68歳(55-77)	1.87	高NLR群(NLR>中央値)と低NLR群(NLR<中央値)に分けた。エンドポイント：透析開始または死亡	高NLR群では低NLR群より有意に腎アウトカムが不良であった(ハザード比1.67、95%信頼区間1.02-2.77)。
Altunoren et al. 2019 <sup>9)</sup>	740	CKD(ステージ2~4) 年齢62.8±0.57歳	2.76	高NLR群(NLR>中央値)と低NLR群(NLR<中央値)に分けた。エンドポイント：CKDステージ5への進行又は透析の開始	高NLR群では低NLR群より平均腎生存期間が有意に短かった(86.5か月 vs. 105か月)。しかしCox回帰分析では糖尿病、若年、低eGFRが独立した危険因子であり、NLRは有意な危険因子ではなかった。
Woziwodzka et al. 2019 <sup>16)</sup>	84	CKD(ステージ5、透析患者54人を含む) 年齢61.5歳(51.3-74.8)	3.0	高NLR群(NLR≥3.9:第3四分位群)と低NLR群(NLR<3.9:第1・第2四分位群)に分けた。エンドポイント：総死亡	高NLR群は低NLR群よりも、総死亡のリスクが有意に高かった(ハザード比2.23、95%信頼区間1.10-4.50)。
Abe et al. 2015 <sup>14)</sup>	86	透析患者 (透析開始1か月以内) 年齢58±11歳	3.72	NLRレベルにより4群に分けた。第1四分位群(NLR 1.19-2.78)、第2四分位群(2.89-3.67)、第3四分位群(3.72-4.60)、第4四分位群(4.66-10.75)。エンドポイント：心血管病の発症	第1四分位群と比較して、第3四分位群 [相対リスク: 2.90(95%信頼区間1.09-8.46)・第4四分位群 [相対リスク: 9.61(95%信頼区間2.56-62.38)]では、有意に心血管イベント発症リスクが高かった。
Neuen et al. 2015 <sup>15)</sup>	207	透析患者 年齢54±11歳	3.0	NLRレベルにより4群に分けた。第1四分位群(NLR 0.85-2.34)、第2四分位群(2.35-2.99)、第3四分位群(3.00-3.83)、第4四分位群(3.83-12.97)エンドポイント：総死亡	NLRが高い群ほど、総死亡、心血管関連死のリスクが有意に高かった。Cox回帰分析でも、NLRは有意な予後予測因子であった(NLR1上昇に対するハザード比1.4、95%信頼区間1.2-1.6)。

註)CKD: chronic kidney disease, NLR: neutrophil lymphocyte ratio

討した (図1)。その結果、食事制限のみで末梢血リンパ球が低下し、NLRが上昇した。アデニン負荷により腎機能の低下したマウスでは有意に末梢血好中球が増加し、NLRはさらに上昇した。AST-120の投与により、血中インドキシル硫酸は低下し、NLRの上昇も改善した。骨髄における白血球系前駆細胞の比率を調べたところ、造血が顆粒球側にシフトしていることが明らかになった。このことから、腎機能障害によるNLRの上昇には、インドキシル硫酸などの尿毒素が関与することが示された。好中球もリンパ球も多様なメカニズムにより調節されていることから、CKDにおけるNLRの上昇の機序については今後さらなる検討が必要であると考えられる。

#### IV NLRは治療のターゲットとなりうるか？

それでは、NLRが高いことは単なる予後不良のマーカーなのであろうか？それとも治療のターゲットとなりうるものなのだろうか？好中球の機能については、近年、新しい発見が相次いでいる<sup>29)</sup>。例えば、好中球が様々な刺激により活性化され、好中球内で産生された活性酸素種 (ROS) がトリガーとなり、neutrophil extracellular traps (NETs) と呼ばれる網状構造物を細胞外へ放出し、細菌などを捕捉し殺菌することが明らかになった。NETsは細菌などを捕捉し生体を防御する一方、自己免疫性疾患、炎症性疾患、血栓症、線維化、動脈硬化、悪性腫瘍など多くの疾患の病態形成

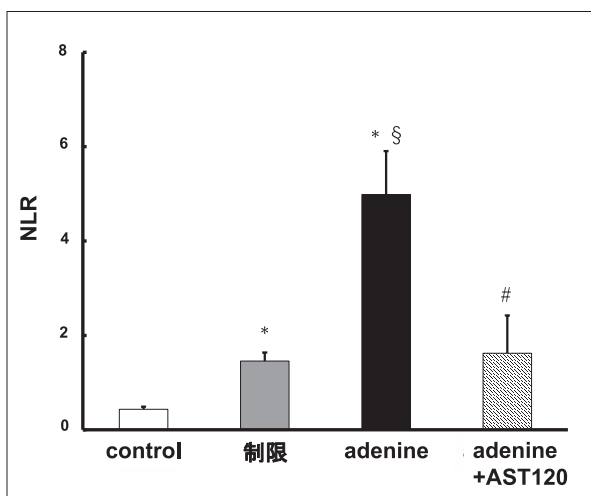


図1. CKDマウスのNLR上昇に対するAST120の効果  
コントロール群(control)、食餌制限群(制限)、アデニン負荷群(adenine)、アデニン負荷+AST-120群(adenine+AST120)の4群。  
\* $p < 0.005$  vs. コントロール群. §  $p < 0.001$  vs. 食餌制限群. #  $p < 0.05$  vs. アデニン群(ref.12より改変引用)で検討したところ、AST-120投与により、adenine負荷で上昇したNLRが改善された。

に関係していることが報告されている。この機構は、効率よく細菌などを除去できる反面、細胞内成分を細胞外に曝すことにより、自己の組織を攻撃、あるいは自己抗体の産生を促すなど、慢性的な炎症を引き起こす原因となり得ることが指摘されている。維持透析患者ではNETsの形成が亢進しており、それが血管内皮機能の低下と相関することが示されている<sup>30)</sup>。NETsは動脈硬化の進展や急性冠症候群の発症にも関与することが示唆され<sup>31)</sup>、CKDが心血管病を発症させる機序の一つかもしれない。

好中球が放出する組織障害因子の一つに好中球エステラーゼがある<sup>32)</sup>。透析患者では好中球や単球が活性化し、血中好中球エステラーゼが上昇し、エリスロポエチン抵抗性貧血と関連することが示されている<sup>33)</sup>。

好中球そのものをターゲットとする薬物としては、好中球の遊走を阻害するコルヒチンがある。動物実験では、CKDモデルである5/6腎摘CKDラットにおいて、コルヒチンが腎障害を軽減させることが報告されている<sup>34)</sup>。

これらの研究結果から、CKD患者、特に透析患者においては、好中球の活性化が病態の悪化に関与している可能性が高い。NLRは単なるマーカーではなく、治療のターゲットとなりうる可能性がある。

CKDは慢性疾患であるので、NETsや好中球エステラーゼを含めた好中球の作用を抑制することによりCKDの進展や心血管病の発症を抑制しようとするれば、それらを効率よく安全に抑制できる薬物が必要であるが、それはまだ開発されていない。今後の発展が期待される分野である。

#### V おわりに

NLRは腎機能低下に伴い上昇し、CKD患者において腎機能とは独立した予後予測マーカーである。さらに好中球はCKDの進行や心血管病発症予防のための治療ターゲットになる可能性がある。今後CKD患者の診断と治療におけるNLRの有用性についての研究がさらに発展することが期待される。

#### 文献

- 1) Keith DS.; Nichols GA.; Gullion CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164(6): 659-63.
- 2) Go AS.; Chertow GM.; Fan D. et al. Chronic kidney

- disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13): 1296-305.
- 3) Ronco C.; McCullough P.; Anker SD. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010; 31 (6) : 703-11.
  - 4) Furman D.; Campisi J.; Verdin E. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019; 25(12): 1822-32.
  - 5) Sato Y.; Yanagita M. Immunology of the ageing kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(10): 625-40.
  - 6) Akil E.; Akil MA.; Varol S. et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio are novel inflammatory predictors of cerebral ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(9): 2328-34.
  - 7) Bhat T.; Teli S.; Rijal J. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013; 11(1): 55-9.
  - 8) Yilmaz G.; Sevinc C.; Ustundag S. et al. The relationship between mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio with inflammation and proteinuria in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017; 28(1): 90-4.
  - 9) Altunoren O.; Akkus G.; Sezal DT. et al. Does neutrophil to lymphocyte ratio really predict chronic kidney disease progression? *Int Urol Nephrol.* 2019; 51(1): 129-37.
  - 10) Yoshitomi R.; Nakayama M.; Sakoh T. et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2019; 41(1): 238-43.
  - 11) Sevenscan NO.; Ozkan AE. Associations between neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, albuminuria and uric acid and the estimated glomerular filtration rate in hypertensive patients with chronic kidney disease stages 1-3. *Arch Med Sci.* 2019; 15(5): 1232-39.
  - 12) Ito S.; Ohno Y.; Tanaka T. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio elevation in renal dysfunction is caused by distortion of leukocyte hematopoiesis in bone marrow. *Ren Fail.* 2019; 41(1): 284-93.
  - 13) Solak Y.; Yilmaz MI.; Sonmez A. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17(4): 532-40.
  - 14) Abe T.; Kato S.; Tsuruta Y. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19(4): 718-24.
  - 15) Neuen BL.; Leather N.; Greenwood AM. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2016; 38 (1) : 70-6.
  - 16) Wozniowiczka K.; Dziewierz A.; Pawica M. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts long-term all-cause mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Folia Med Cracov.* 2019; 59(4): 55-70.
  - 17) Reddan DN.; Klassen PS.; Szczech LA. et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(6): 1167-73
  - 18) Okyay GU.; Inal S.; Oneç K.; Er RE. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013; 35(1): 29-36.
  - 19) Turkmen K.; Erdur FM.; Guney I. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, and atherosclerosis in renal transplant patients. *Cardiorenal Med.* 2012; 2 (4) : 298-307.
  - 20) Chiba Y.; Mizoguchi I.; Hasegawa H. et al. Regulation of myelopoiesis by proinflammatory cytokines in infectious diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(8): 1363-76.
  - 21) Suwa T.; Hogg JC.; English D. et al. Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279(6): H2954-60.
  - 22) Cohen S.; Danzaki K.; MacIver NJ. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. *Eur. J. Immunol.* 2017; 47: 225-35.
  - 23) Ignacio de Ulibarri.; González-Madroño A.; de Villar NG. et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp.* 2005; 20(1): 38-45.
  - 24) Onodera T.; Goseki N.; Kosaki G. et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984; 85(9): 1001-5.
  - 25) Hanna RM.; Ghobry L.; Wassef O.; Rhee CM. et al. A practical approach to nutrition, protein-energy wasting, sarcopenia, and cachexia in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2019; 18: 1-10.
  - 26) Zhou H.; Chao W.; Cui L. et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) score as immune-nutritional predictor of outcomes in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin Nutr.* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.018>
  - 27) Zhang H.; Tao Y.; Wang Z.; et al. Evaluation of nutritional status and prognostic impact assessed by the prognostic nutritional index in children with chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(34): e16713.
  - 28) Moradi H.; Sica DA.; Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013; 38 (2) : 136-48.
  - 29) Liew PX.; Kubes P. The Neutrophil's role during health and disease. *Physiol Rev.* 2019; 99: 1223-48.
  - 30) Kim JK.; Park MJ.; Lee HW. et al. The relationship between autophagy, increased neutrophil extracellular traps formation and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Immunol.* 2018; 197: 189-97.
  - 31) Döring Y.; Soehnlein O.; Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res.* 2017; 120(4): 736-43.
  - 32) Costa E.; Rocha S.; Rocha-Pereira P. Neutrophil activation

- and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2008; 28 (6): 935-40.
- 33) Bronze-da-Rocha E. ; Santos-Silva A. Neutrophil elastase inhibitors and chronic kidney disease. *Int J Biol Sci.* 2018; 14(10): 1343-60.
- 34) Guan T.; Gao B.; Chen G. et al. Colchicine attenuates renal injury in a model of hypertensive chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013; 305(10): F1466-76.