

「慢性透析症例での心血管疾患をいかに治療するか？」

血液透析患者の生命予後や心血管病理所見に対する
内科的治療の影響中村 敏子^{1,*} 吉原 史樹¹ 植田 初江² 河野 雄平¹Satoko NAKAMURA, MD, PhD^{1,*}, Fumiki YOSHIHARA, MD, PhD¹, Hatsue ISHIBASHI-UEDA, MD, PhD²,
Yuhei KAWANO, MD, PhD¹¹国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科, ²病理部

要約

血液透析患者の予後には、循環器疾患（CVD）合併が大いに関係している。導入期のCVD合併と治療内容との関連は、導入までの治療の重要性を示し、維持透析剖検例での心血管病理変化は、維持期の管理の重要性を示すと考えられる。そこで、当院で透析導入された患者の、透析導入遅延や生命予後に関する因子を検討した。維持透析剖検例の心血管病変を調べ、関連する因子を検討した。透析導入遅延（初診から透析導入までの期間延長）に関与する因子は、年齢、初診時腎機能、降圧薬・腎不全治療薬・エリスロポエチン製剤（ESA）を使用していることであった。導入後の生命予後には、年齢と腎不全治療薬、ESAの使用が関連していた。維持透析剖検例の心血管病理所見では、心重量の増大、大動脈弁石灰化、冠動脈石灰化、大動脈の動脈硬化が著明であった。各々に関連する因子として、透析療法、カルシウム・リン代謝、年齢などが関連していた。保存期腎不全患者への降圧薬・腎不全治療薬・ESAの使用が、腎機能悪化や生命予後に関連していた。維持透析患者の心血管病変には、カルシウム・リン代謝が関与していた。保存期腎不全患者への内科的治療は透析導入を遅延させ、生命予後を改善し、維持透析期の心血管病変を軽減させる可能性がある。

<Keywords> 循環器疾患
降圧療法
腎不全治療

エリスロポエチン製剤
カルシウム・リン代謝

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 273 – 279

はじめに

近年、欧米では腎不全や透析中の患者で、総死亡や循環器疾患での死亡や入院の相対危険度が高いことが指摘され¹⁾、腎臓病と心血管疾患（CVD）の間に、心腎連関という関連性が提唱された。また、2002年にアメリカ腎臓財団が慢性腎臓病（CKD）を定義し²⁾、2003年にアメリカ心臓病学会（AHA）がCKDはCVD発症のリスクであると提言し³⁾、CKD対策が全世界的に進んでいる。わが国でも、日本腎臓学会が2007、2009、2012年に、CKD診療ガイドを出版している⁴⁾

わが国は、世界的にも透析患者が多く、2010年末の患者

数は約29.8万人であり、その96%が血液透析（HD）を受けていた⁵⁾。わが国での透析導入時のCVD合併についての検討では、透析導入時、すでに約10%に心筋梗塞、約15%に脳血管障害、約28%に心不全を合併していた⁶⁾。死亡原因の統計でも、心不全、脳血管障害、心筋梗塞などのCVDによる死亡が約33%であった⁵⁾。つまり透析患者では、導入時にすでにCVDを有し、死亡の原因にもなっている。透析導入までにCVDを合併していく場合と、導入後の悪化も考えられる。

そこで、CVDとHDの関連性を導入症例や剖検例で検討することは、心腎連関について詳細な知見を得ることになるとともに、予後改善のために重要と考えられる。本稿では、CVDとHDについて、循環器疾患専門病院である国立循環器病センターにおける検討結果を中心に述べたい。

* 国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科
565-8565 吹田市藤白台5-7-1
E-mail: nakamura.satoko.hp@mail.ncvc.go.jp

表1 患者背景.

	LR群 (n=172)	ER群 (n=194)
Age at first hemodialysis (years-old)	63 ± 13	64 ± 12
Sex (% men)	80	76
Cause of ESRD (%)		
Diabetes mellitus	40*	27
Chronic glomerulonephritis	26*	39
Nephrosclerosis	22	24
Others	12	9
Comorbid conditions (% yes)		
Hypertension	96	100
Diabetes mellitus	52	58
Hyperlipidemia	39	40
Ischemic heart disease (IHD)	58	63
Cerebrovascular disease (CVA)	33	28
Peripheral vascular disease (PVD)	14	9
Aortic aneurysm (AA)	19	12
Smoking	63	65
Laboratory parameters at initiation of hemodialysis		
Serum albumin (g/dl)	3.4 ± 0.5	3.5 ± 0.5
Hemoglobin (g/dl)	8.1 ± 1.6	8.3 ± 1.5
Serum phosphorus (mg/dl)	6.2 ± 2.3	6.4 ± 1.9
Serum calcium (mg/dl)	8.1 ± 0.9	8.2 ± 1.1
Serum creatinine (mg/dl)	9.6 ± 3.6	10.6 ± 3.9
Blood urea nitrogen (mg/dl)	93 ± 28	99 ± 31
Total cholesterol (mg/dl)	174 ± 49	174 ± 40
HDL-cholesterol (mg/dl)	36 ± 13**	41 ± 14
Systolic blood pressure at initiation of hemodialysis (mmHg)	161 ± 30	160 ± 25
Diastolic blood pressure at initiation of hemodialysis (mmHg)	79 ± 17	79 ± 14
Fractioning shortening on echocardiography (%)	31 ± 11*	34 ± 11
Left ventricular mass index (LVMI) on echocardiography (g/m ²)	202 ± 64*	184 ± 58
Asynergy of left ventricle wall on echocardiography (% yes)	41**	25
The conditions at first hemodialysis (% yes)		
With heart failure	47	51
With infection	14*	7
After the operations	14 ^{##}	2
After the catheter procedures	8*	3
Age at first visit to hospital (years-old)	58 ± 13	56 ± 12
The time between first visit to the hospital and first hemodialysis (months)	71.0 ± 72.0 [#]	104.0 ± 79.6
The time of first evaluation by a nephrologist and first hemodialysis (months)	1.2 ± 21.7 ^{##}	51.5 ± 59.9
Serum creatinine at first visit to the hospital (mg/dl)	2.4 ± 2.4	2.0 ± 1.3
Serum creatinine at first evaluation by a nephrologist (mg/dl)	5.7 ± 3.0 ^{##}	2.7 ± 1.5
Antihypertensive medications before first hemodialysis (% yes)	84 ^{##}	96
CCB (% yes)	71 ^{##}	90
ACEI (% yes)	16*	26
β-Blockers (% yes)	30 ^{##}	50
Diuretics (% yes)	67	73
Pre-ESRD medication for acidosis (% yes)	18 ^{##}	57
Pre-ESRD medication for uremia (% yes)	5 ^{##}	20
Pre-ESRD medication for hyperuricemia (% yes)	23 ^{##}	60
Pre-ESRD medication for hyperphosphatemia (% yes)	16 ^{##}	50
Pre-ESRD use of vitamin D (% yes)	3*	18
Pre-ESRD medication for hyperkalemia (% yes)	9 [#]	21
Pre-ESRD use of erythropoietin (% yes)	9 ^{##}	34
Blood transfusion (% yes)	7*	2
Placement of permanent vascular access before first hemodialysis (% yes)	31 ^{##}	73
Use of temporary catheter at first hemodialysis (% yes)	72 ^{##}	30
The time between placement of vascular access and first hemodialysis (days)	8 ± 34 ^{##}	65 ± 121

Data refer to the mean ± SD. *p < 0.05, **p < 0.01, #p < 0.005, ##p < 0.001 vs. ER. CCB, calcium channel blockers; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

表2 透析導入遅延に関与する単因子 (logistic regression analysis)

Risk factors	RR	95% CI	p value
Age at first visit to the hospital (years-old)	1.04	1.02-1.05	< 0.0001
Serum creatinine at first visit to the hospital (mg/dl)	1.71	1.56-1.88	< 0.0001
ER (yes)	0.65	0.49-0.85	< 0.005
No visit to the hospital (yes)	2.61	1.28-5.32	< 0.01
Antihypertensive medications (no)	2.01	1.06-3.85	< 0.05
ACEI (no)	1.48	1.09-2.02	< 0.05
β -Blockers (no)	1.37	1.05-1.79	< 0.05
Pre-ESRD medication for acidosis (no)	1.32	0.99-1.75	0.06
Pre-ESRD medication for uremia (no)	1.80	1.11-2.94	< 0.05
Pre-ESRD medication for hyperuricemia (no)	1.44	1.09-1.92	< 0.05
Pre-ESRD medication for hyperphosphatemia (no)	1.43	1.08-1.88	< 0.05
Pre-ESRD use of vitamin D (no)	1.45	0.74-2.83	0.28
Pre-ESRD medication for hyperkalemia (no)	1.98	0.91-2.96	0.13
Pre-ESRD use of erythropoietin (no)	1.97	1.41-2.76	< 0.0001
Past history of cardiovascular diseases (yes)	0.99	0.75-1.32	0.98
Diabetes mellitus (yes)	0.99	0.76-1.29	0.95
Placement of permanent vascular access before first hemodialysis (yes)	0.84	0.63-1.12	0.23

内科的治療と透析導入遅延や導入後の生命予後への影響

欧米では、腎臓内科への通院状況と透析導入後の生命予後に関連があることが報告されているが、わが国での報告は少ない。そこで、当院のCVDを有する透析導入患者について、高血圧腎臓内科への通院歴を調べ、予後との関連を検討した⁷⁾。血液透析導入までに腎臓内科への通院期間が、6カ月以上あったearly referral (ER) 群194例と、6カ月未満であったlate referral (LR) 群172例に分類し比較した。表1に示すように、2群間で当院初診時の年齢 (64 ± 12 , 63 ± 13) や腎機能 (2.0 ± 1.3 , 2.4 ± 2.4) に有意差はなかったが、初診から透析導入に至るまでの期間はER群で平均104カ月、LR群では71カ月と異なり、導入後の予後もER群で良好であった。透析導入遅延と導入後の予後に関与する因子は、腎臓内科への受診や、年齢・降圧薬・腎不全に対する治療などであった(表2)。

腎臓内科への通院は、導入までの期間が長く予後も良好であることから、慢性腎不全期の管理の重要性が示唆される。

ER群では、降圧薬、腎不全治療薬、エリスロポエチン製剤の使用の頻度が高く、導入前の内シヤント作製率も高かった。CVDを有する末期腎不全患者では、腎不全早期から循環器医と腎臓医が連携し腎不全・CVDに対して治療に当たることが、導入後の予後を良好にすると考えられる。

維持透析患者剖検例での心血管病変の検討

腎不全患者では、内膜の粥状硬化症に伴う石灰化や中膜石灰化の頻度が多いことが知られている⁸⁾。動脈硬化や血管石灰化は循環器疾患の危険因子であり⁹⁾、石灰化については、近年では骨形成と同様に複雑な機序が考えられている¹⁰⁾。高速CTなどを用いた検討で、透析患者の冠動脈石灰化は、腎不全のない循環器疾患患者と比較して、高度であると報告されている⁸⁾。

対象患者は、当院にて剖検を行った維持透析患者69例のうち、有意な冠動脈病変を有したCAD(+) 群35例と、病変のなかったCAD(-) 群34例である。腎不全の原因疾患、生活習慣、内服薬、血液検査などを調査した。

表3 透析剖検症例の患者背景.

	CAD (+)	CAD (-)	p値
年齢	69 ± 11	52 ± 13	< 0.0001
男性 (%)	80	63	0.07
高血圧 (%)	94	46	< 0.0001
糖尿病 (%)	51	14	< 0.005
脂質異常症 (%)	43	20	0.06
喫煙 (%)	86	31	< 0.001
BMI (m ² /kg)	21 ± 3	20 ± 4	ns
脳血管障害 (%)	34	40	ns
末梢血管病 (%)	26	0	< 0.005
大動脈瘤 (%)	49	14	< 0.005
透析期間 (カ月)	45 ± 60	50 ± 52	ns
Ca拮抗薬 (%)	51	26	< 0.05
ACE阻害薬 (%)	34	6	< 0.005
β遮断薬 (%)	46	11	< 0.005
α遮断薬 (%)	17	3	0.06
スタチン (%)	17	3	< 0.05
炭酸Ca (%)	29	14	ns
アルミゲル (%)	3	23	< 0.01
ビタミンD (%)	9	11	ns
Cre (mg/dl)	7.7 ± 1.6	7.5 ± 1.5	ns
尿酸 (mg/dl)	7.7 ± 2.3	10.0 ± 5.1	< 0.05
補正Ca (mg/dl)	9.8 ± 1.5	9.3 ± 2.4	ns
P (mg/dl)	4.8 ± 1.5	6.1 ± 2.7	ns
CRP (mg/dl)	3.5 ± 4.8	2.9 ± 4.4	ns
Albumin (mg/dl)	3.4 ± 0.6	3.5 ± 0.5	ns
Hematocrit (%)	31 ± 7	29 ± 8	ns
Total cholesterol (mg/dl)	172 ± 48	154 ± 47	ns
Triglyceride (mg/dl)	132 ± 71	148 ± 107	ns
Blood glucose (mg/dl)	137 ± 62	135 ± 62	ns

病理学的検討を、以下のように行った。①心臓重量 (g) を測定し、関連する因子を検討した。②大動脈弁石灰化の有無を調べ、関連する因子を検討した。③冠動脈病理所見は、冠動脈の各部位 (右冠動脈主幹部・末梢部, 左冠動脈主幹部, 左冠動脈前下行枝主幹部・末梢部, 左冠動脈回旋枝主

表4 冠動脈の内膜石灰化病変

	CAD (+) (n=35)	CAD (-) (n=34)	p値
右冠動脈主幹部 (%)	27 (77)	6 (18)	< 0.0005
右冠動脈末梢部 (%)	24 (69)	9 (26)	< 0.05
左冠動脈主幹部 (%)	34 (97)	17 (50)	< 0.005
左冠動脈前下行枝主幹部 (%)	28 (80)	21 (62)	ns
左冠動脈前下行枝末梢部 (%)	29 (83)	11 (36)	< 0.05
左冠動脈回旋枝主幹部 (%)	29 (83)	6 (18)	< 0.001
左冠動脈回旋枝末梢部 (%)	24 (69)	11 (32)	ns

幹部・末梢部) について狭窄度 (%) を測定し、1995年のAHA分類に基づき動脈硬化の進行度と病変占有度を検討した¹¹⁾。石灰化病変占有度 (石灰化スコア) は、石灰化病変の認められない場合を0, 石灰化病変の占める割合が1/4未満を1, 1/4以上1/2未満を2, 1/2以上3/4未満を3, 3/4以上を4とし、半定量的に表した¹²⁾。④大動脈病理所見は大動脈を上行大動脈, 弓部下行大動脈, 腹部大動脈 (腎動脈上部), 腹部大動脈 (腎動脈下部) に4分割して、1995年のAHA分類に基づき動脈硬化の進行度と病変占有度を検討した。石灰化病変占有度は、石灰化病変の認められない場合を0, 石灰化病変の占める割合が1/3未満を1, 1/3以上2/3未満を2, 2/3以上を3とし、半定量的に表した¹³⁾。

患者背景を表3に示しているが、患者の年齢は、CAD (+) 群69 ± 11歳, CAD (-) 群52 ± 13歳と有意差があった。高血圧, 糖尿病, 喫煙者の割合も、CAD (+) 群で有意に高率であった。CAD (+) 群では、末梢血管疾患, 大動脈瘤なども高率に合併していた。2群間で性別や脂質異常症, 脳血管障害の有病率には有意差がなかった。血液検査結果では、有意差がなかった。内服薬では、降圧薬やスタチン製剤の内服がCAD (+) 群で高率であった。リン吸着薬では、カルシウム含有製剤の使用は同等であったが、CAD (-) 群でカルシウム非含有剤の使用が多かった。

1. 結果

①心臓重量には2群間で有意差がなかった。心臓重量に相関する因子は、年齢, リン吸着剤の使用であった。②大動脈弁の石灰化は高率に認められたが、両群間で有意差はなかった。大動脈弁石灰化に関連する因子は年齢, リン吸着

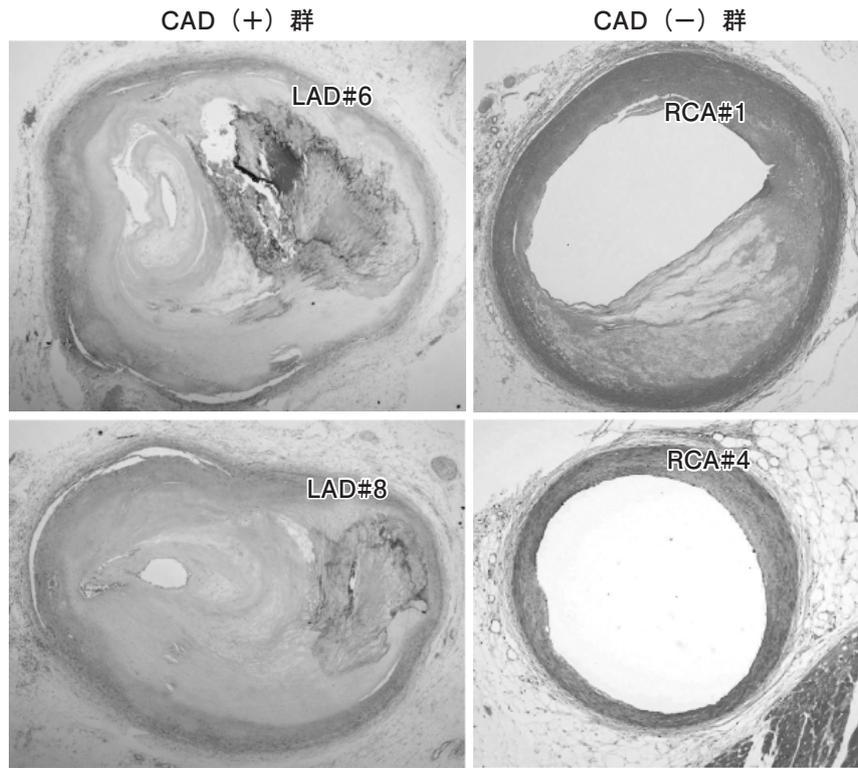


図1 冠動脈の内膜石灰化病変.

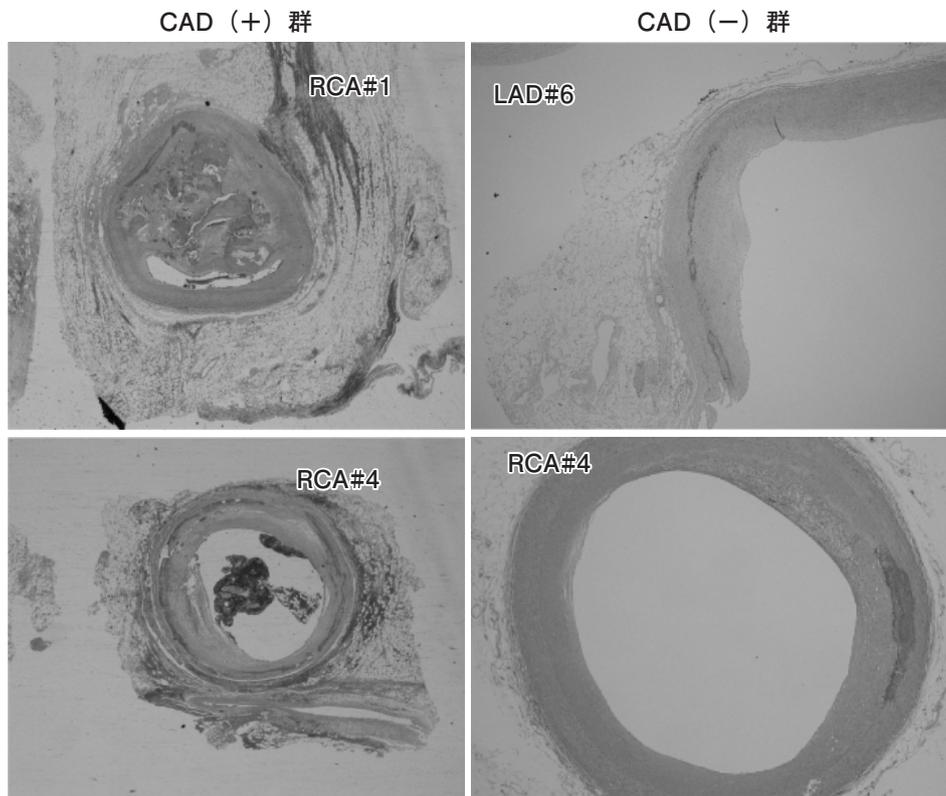


図2 冠動脈の中膜石灰化病変.

表5 大動脈各部位における動脈硬化.

		CAD (+) (n=35)	CAD (-) (n=34)	p 値
上行大動脈	進行度	5.1 ± 1.2	2.5 ± 1.3	< 0.0001
	病変占有度	2.2 ± 0.8	1.4 ± 0.8	< 0.05
弓部下大動脈	進行度	4.8 ± 1.3	3.0 ± 1.5	< 0.001
	病変占有度	2.6 ± 0.7	1.5 ± 0.8	< 0.001
腹部大動脈腎動脈上部	進行度	5.2 ± 1.1	3.5 ± 1.5	< 0.0005
	病変占有度	2.6 ± 0.6	1.7 ± 0.7	< 0.0005
腹部大動脈腎動脈下部	進行度	5.6 ± 0.7	4.5 ± 1.6	< 0.05
	病変占有度	2.7 ± 0.2	2.2 ± 0.7	< 0.0005

剤の使用などであった。③冠動脈の内膜石灰化病変は、CAD (+) 群で、ほぼすべての部位でCAD (-) 群に比較して高頻度に認められた(表4)。石灰化病変の占有度(石灰化スコア)も、CAD (+) 群で高度であった。維持透析患者の冠動脈内膜石灰化には、古典的因子である喫煙や年齢は相関せず、糖尿病、透析期間、カルシウム・リン代謝が相関していた。一方、中膜石灰化は両群に同程度認められ、関連する因子は透析期間やリン吸着剤内服であった。図1には、CAD (+) 群とCAD (-) 群の冠動脈主幹部と末梢部の病変を提示している。CAD (+) 群では、有意な狭窄と石灰化を認めている。図2には、主に中膜石灰化病変を提示している。CAD (+) 群では、内膜病変と中膜病変が認められる。CAD (-) 群では、主に中膜石灰化を認める。④大動脈各部位(上行大動脈、弓部下大動脈、腹部大動脈腎動脈上部、腹部大動脈腎動脈下部)で動脈硬化の進行度も病変占有度も、CAD (+) 群で有意に大であった(表5)。大動脈病変には古典的因子である喫煙や年齢が相関し、糖尿病、脂質異常症、透析期間が関連していた。

2. 考察

冠動脈内膜病変には、古典的因子と透析関連因子の双方が関連していたが、中膜病変には透析関連因子のみが関与していた。大動脈病変には、古典的因子と透析期間が関連していたが、古典的因子の関与が大きい印象であった。維持透析患者の心血管病理所見から、喫煙や生活習慣病、カルシウム・リン代謝などの、透析導入前後の生活習慣や食事・薬物療法の重要性が示唆された。

文 献

- 1) 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.
- 2) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kid Dis* 2002; 39: S1-S266.
- 3) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108, 2154-2169.
- 4) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド2012. 東京: 東京医学社; 2012.
- 5) 日本透析医学会統計調査委員会統計解析小委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2010年12月31日現在). *日透析医学会誌* 2012; 45: 1-47.
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会統計解析小委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2007年12月31日現在). *日透析医学会誌* 2009; 42: 1-45.
- 7) Nakamura S, Nakata H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakahama H, Kawano Y. Effect of early nephrology referral on the initiation of hemodialysis and survival in patients with chronic kidney disease and cardiovascular diseases. *Circ J* 2007; 71: 511-516.
- 8) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2003; 39: 695-701.

- 9) London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740.
- 10) Moe SM, O'Neil KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, Kopecky K. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61: 638-647.
- 11) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1512-1531.
- 12) Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1892-1990.
- 13) Suzuki C, Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Yoshihara F, Kawano Y. Evidence for severe atherosclerosis changes in chronic hemodialysis patients: comparative autopsy study with cardiovascular disease patients without CKD. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 51-57.