総説

動脈硬化と腎不全

—第 39 回日本透析医学会シンポジウムより—

湯川 進 北 徹*

和歌山県立医科大学第 3 内科 京都大学老年科*

Atherosclerosis and renal failure

Susumu Yukawa, Tohru Kita*

Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical College ; Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, Kyoto University

key words : hypertension, dyslipidemia, renal failure, cardiac death, atherosclerosis

The mortality rates from cardiac death are significantly higher in hemodialysis patients than in normal population. Coronary disease is probably a main cause of such cardiac death. The observation that ischemic heart disease is mostly acquired in pre-end-stage renal failure has been reported. The incidence of cardiac death on hemodialysis is increased compared to the general population by a factor 5~20.

It is posutulated that hypertension and dyslipidemia are the major risk factors. However, there have been no reports demonstrable between blood pressure and indices of endorgan damage from hypertension or between lipid abnormalities and clinical evidence of coronary disease or cardiac death. The relation between blood pressure and cardiac death is non-linear. There is no evidence that the treatment of dyslipidemia actually reduces the coronary risk. Recent observation that vitamin E, a antioxidant, may be effective for the prevention of aortic calcification in dialysis patients appears attractive, although further studies are required.

はじめに

1974 年に Lindner ら¹⁾によって透析患者では他の一般人に比較して、心血管および冠状動脈疾患死の頻度が極めて高いと報告されて以来、最近では透析技術の向上などの理由でその頻度はやや低下傾向にあるが、同様な成績がいくつか見られる。Lindner らの成績では 13 年間のフォローアップ期間中、死亡率が 56.4%に見られ、23 人の死亡者のうち心血管死が 13 例で、心筋梗塞は 8 例認められている。そしてその原因として動脈硬化がすでに末期腎不全時に存在し、脂質代謝異常と高血圧が重要な因子であるとしている。最も最近の EDTA における成績²⁾では、心疾患死の頻度は一

般人のそれに比して、5~20 倍高いことが報告されている。しかし、ハイ・リスク国の英国とロウ・リスク地方のイタリアでは随分異なるし、また男女差についてはどうかなど、大母集団を用いたきめ細かな疫学的研究が必要である。

一方で透析療法そのものが心血管死亡率を促進するの否かについても問題となろう。心血管死亡率で見ると、透析導入 1 年以内が最も死亡率が高いことより透析導入前にすでに心疾患に罹患していることが重要であるという意見^{3~5)}が出されている。Ritz ら⁶⁾は血清クレアチニンが平均 2.4 mg/dl の 80 例の慢性腎疾患患者を 36 か月間フォローし、17 例の患者が慢性腎不全となり、そ

表 1 腎不全における高血圧と心血管疾患死亡率との関係

著 者	n	cross-sectional/ longitudinal	prospective/ retrospective	present + absent -
Chester et al (1978)	79	l	r	-
Vincenti et al (1980)	50	c	-	+
Rostland et al (1982)	320	l	r	+
Degoutlet et al (1982)	1,453	l	p	+
Neff et al (1983)	37	c	r	+
Ritz et al (1987)	400	l	r	+
Santiago et al (1989)	405	l	r	+
Charra et al (1992)	445	l	r	++
Koch et al (1993)	169	l	p	-

(文献 17 より引用)

のうち 12 例が死亡し、10 例が心疾患死であったという。このように心疾患死の原因はすでに腎不全前に認められ、透析療法そのものが直接心疾患死につながらないとする意見が主流を占めている。

日本においても年ごとに日本透析医学会から出される透析患者の死亡統計をみても、欧米と同様に心不全を主とした心血管障害による死因が約 50% を占め、透析患者の死亡原因の大多数を占めている。しかし、透析前における統計的な成績はなく、透析後における影響についての検討が大部分である。

心不全を含めた心血管障害の原因は動脈硬化に起因することは異論がないので、本稿では以下腎不全に関連した動脈硬化を促進する主な因子について概説する。

高血圧

高血圧と透析患者の心疾患死の因果関係に関する 1978～1993 年間における成績を表 1 に示す。大部分の成績では因果関係を認めているが、デザインを初め、その検討方法が異なることより、正確に判断することは困難である。Rostland ら⁹⁾は拡張期高血圧が虚血性心疾患と関係を持つとし、Vincenti ら⁷⁾はすでに強い動脈硬化を持った例では高血圧を呈する例が多いと報告している。Neff ら⁸⁾は透析導入時の拡張期低血圧を示す例では、長期生存者が多いとしているが、その差はさほど顕著でない。1,453 人の大母集団を用いた Degoutlet ら⁹⁾の成績では収縮期および拡張期高血

表 2 平均血圧 (MAP) による透析患者の生存率の推移

	患者生存率 (%)			
	5 年	10 年	15 年	20 年
MAP < 99 mmHg (n = 222)	93%	85%	67%	53%
MAP > 99 mmHg (n = 773)	81%	65%	43%	-

(文献 18 より引用)

圧ともに心血管疾患死亡率が有意に高いことが示されている。

次に透析による経時的な高血圧を見た Charra ら¹⁰⁾の成績では、平均血圧 (MAP) を 99 mmHg 以上と以下で分けて透析患者の生存率が検討され、MAP の高い症例ほど透析年数が経過すればするほど MAP の低い例に比べて、生存率が悪い結果を報告している (表 2)。この結果から MAP を収縮期および拡張期血圧に換算すると、120/70 mmHg に相当し、相当低い値となっておりこれが透析患者における理想的な血圧の一指標と考えられている。しかし、一般的には血圧の正常範囲は 140/90 mmHg 以下とされており、事実心疾患の予後からもこの値が適切というのが大方の意見²⁾である。

一般的に透析療法を受けるようになると透析前に認められた高血圧が正常化することが多い。このことは透析前には血圧を増加させる因子の存在を疑わせる。事実、Kooman ら¹¹⁾は透析前の血圧の増加は体重の増加、すなわち体液量の増加とは

図1 透析患者の左室肥大と生存率との関係—左室肥大大量指数 (LVMI) 125 g/m² 以上, 以下における生存率の経年的変化—(文献 15 より引用)

表3 NIDDM における透析時の低血圧と心疾患死との関係

	心筋梗塞 (n = 10)	生存者 (n = 49)
20 年週 2 回以上の収縮期 血圧 80 mmHg 以下発作	7/10 (70%)	16/44 (36%)
糖尿病性自律神経異常	8/10 (80%)	20/41 (49%)

(文献 17 より引用)

いては今のところまったく不明である。

心不全

高血圧患者で、左心室肥大は血圧とは無関係に心疾患死の前兆とされている^{13,14}。透析患者でも同様な現象が認められ、左心室量指数 (LVMI) を求め 125 g/m² を境にして、5 年間にわたる生存率でみると、125 g/m² 以上の群は以下の群に比べて低く、とくに 2.5 年を過ぎてから有意に低くなっていることがわかる (図 1)¹⁵。

左心室肥大はなぜ起こるのかはよく分かっていないが、それを示唆するいくつかの事実がある。その一つが大動脈の弾性力の低下である¹⁶。これは長期間にわたる脈拍の増加による心拍出量の増加に起因するものと考えられている。この大動脈弾性力の低下予防には ACE 阻害剤や Ca チャンネル・ブロッカーが有効である。

透析時の低血圧は日常よく見られる現象であるが、この現象は左心室肥大を持った患者や糖尿病透析患者で重要な問題点としてとらえられている。血圧のレベルでみると、収縮期血圧が 80 mmHg 以下が心疾患死と密接に関連している。Ritz ら¹⁷の成績によれば成人発症 II 型糖尿病で、透析中週 2 回以上血圧が 80 mmHg 以下になる例の全体の心筋梗塞に占める割合が 7/10 (70%) と高頻度で、自律神経異常も高率に認められ、それら相互の因果関係が示唆されている (表 3)。また、低血圧を示す症例では、不整脈の発生も高頻度に認められる。

その他、貧血も心筋虚血にも影響することが知られている。例えば、透析中の患者で貧血を示す例にエリスロポエチンを投与することにより、心電図の ST 変化の改善が認められたり、冠動脈疾

無関係に変動し、何らかの高血圧を促進する因子によって制御されていることを示唆している。この物質は何かについては、最近 Vallance ら¹²によって一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害物質である dimethyl-L-arginine であることが証明された。このように透析前の高血圧の持続には NO の不足状態が関与することは間違いのない事実と考えられる。しかしながら、透析療法を継続しても高血圧が持続する症例も多く、その他の因子の関与も否定できない。

さて高血圧がどうして透析患者の心血管死と関連するのかについてはよく分っていないがいくつかの根拠が考えられている。1 つは血圧の冠状動脈硬化に対する作用は長年月にわたるが、透析そのものの期間は短期間でありその因果関係を比較することが困難である。2 番目として、血圧は主として動脈硬化の初期病変に関与し、後期の病変に重要でないためなどである。以上のように高血圧は透析患者の心・血管障害の原因として重要である。しかし、高血圧が持続した場合にどのような機構で心血管死を促進するのか、その本態につ

患を持った患者では心筋虚血の改善が示されている^{18,19)}。また、貧血を呈する頻度が少ない多発性嚢胞腎による透析患者では心筋虚血に対する耐性がよいこと¹⁷⁾も多く、の知見から明らかである。

表4に心筋虚血に対する影響因子を一括して示した¹⁷⁾が、多くの因子が関与していることが分かる。

脂質異常

慢性腎不全を含め透析患者で一般的に認められる脂質異常を表5に示した²⁰⁾。

血清脂質異常の最も普遍的な変化は高TG血症と低HDL-C血症で、動脈硬化的脂質異常を示している。しかし、透析患者におけるこのような

脂質異常、とくに血清コレステロール(Ch)と心疾患死の間には因果関係は認められていない。むしろ逆の因果関係、すなわち低いChを示す症例では高頻度に心疾患死が認められている。Degouletら⁹⁾は低Ch例の方が高Ch例に比べて、生存率が良いと述べ、さらにこの事実は最近Avramら²¹⁾によって確認されている。

これらの事実は一般住民における高Ch血症の持つ意義と正反対の成績であり、透析患者では血清Ch値は異なった意味を持つと想定される。一つには良い栄養状態を示すものと考えられており、血清アルブミンの低値が透析患者の心疾患死の危険因子であるとする考えと一致するものである。一方、ハイ・リスクグループの糖尿病透析患者ではLDL/HDL Ch比が心血管死の危険因子としてされており¹⁷⁾、よりきめの細やかな脂質異常の検索が肝要であることを示している。

透析患者の脂質異常を分類するとWHO分類ではIV型が主で、Chレベルは正常ないしはやや低値を示すのが普通である。

このような脂質異常をリポ蛋白の変化でみる

表4 腎不全患者の心筋虚血に及ぼす諸因子

—左室肥大
—左室負荷(静止状態V拍動力)
—冠状動脈血流予備能(左室肥大：微小循環障害)
—代謝異常(インスリン依存性グルコース摂取)
—ヒポキシア(ヘモグロビン濃度)
—自律神経異常

(文献17より一部改編引用)

表5 慢性腎不全時の血清脂質、リポ蛋白、アポ蛋白および酵素異常

1. 血清脂質				
中性脂肪(TG)	↑	HDL-C	↓	
総コレステロール(TC)	—or↘	遊離脂肪酸(FFA)	—or↘	
エステルコレステロール(EC)	↓	過酸化脂質(MDA)	↑	
リン脂質(PL)	—or↘	ビタミンE(VE)	↓	
2. リポ蛋白				
カイロマイクロン(CM)	—	HDL ↓ { HDL ₂	↓	
VLDL	↑	HDL ₃	↓	
IDL	↑			
LDL	—or↘			
3. アポ蛋白				
アポA-I	↓	アポA-I/II	—or↘	
アポA-II	↓	アポB-48	↑	
アポB	—or↘	アポC-II/III	↓	
アポC-II	—	アポE isoform	—	
アポC-III	↑			
アポE	—			
4. 酵素異常				
PHLA { リポ蛋白リパーゼ(LPL)		—or ↓		
肝性リパーゼ(H-TGL)		↓		
レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)		↓		

△：軽増，↑：増加，↑：著増，—：不変，↘：軽減，↓：減少，↓：著減

と、高 TG 血症が見られることより CM や VLDL の増加が推測されるが、一般的に食事由来の CM の増加は認められない。HDL は低下し、その亜分画では HDL₃ よりも HDL₂ の低下が特徴的で、Ch を主成分とする LDL は正常範囲にあるが IDL の増加が認められる。IDL の増加は H-TGL の活性低下に基づく変化と考えられている²⁰⁾。なお、他のリポ蛋白と代謝が異なる動脈硬化症の独立した危険因子と考えられている Lp(a) が高値を示すことが知られ、動脈硬化との関連が注目されているが、いまだ確立した成績が得られていない²⁰⁾。

透析患者では動脈硬化症の進展の程度が著しいことは諸家の一致した意見である。しかし、ごく最近まで、脂質代謝異常と動脈硬化症との因果関係については明らかにされていなかった。その最も大きな理由は動脈硬化を促進させる因子である血清 Ch すなわち LDL が透析患者で増加が認められないためと思われる。そこで、我々は血清中の VE の低値ならびに LDL 内の過酸化脂質 (MDA) 高値に着目し、LDL のスカベンジャー経路であるマクロファージ (MΦ) での代謝実験を進めている^{22,23)}。その結果、MΦ における LDL の代謝は患者では正常人に比べ、その崩壊量の亢進が認められた。MΦ における崩壊量の亢進はその泡沫化すなわち動脈硬化巢の初期的な変化を意味し、動脈硬化症に進展すると考えられている。つまり、その質的異常により動脈硬化を促進することになる。

また、このような変化に対する強力な抗酸化剤の一つであるビタミン E (VE) 投与による影響についても検討した。VE 投与後の LDL は MDA 濃度が低下し、投与前の LDL で認められた MΦ における崩壊量の亢進を正常化させた²²⁾。以上のような実験成績より、現在我々は透析患者における動脈硬化の促進に対する LDL の役割については酸化された LDL、主に MDA-LDL が重要であると考えている。

現在までに透析患者の脂質異常の改善に対して種々の試みがなされている。その一つが運動療法である。Goldberg ら²⁴⁾はサイクリング、徒歩、ジョ

図2 透析患者における腹部大動脈石灰化 (ACI) に対するビタミン E (VE) 長期服用の有無による影響

ギングなどの運動を 12 か月間施行し、その前後で血清パラメーターを比較している。それによるとグルコース消失率は 18% 増加、空腹時インスリンレベルは 52% 低下、23% TG 低下、HDL-C の有意な増加が認められている。

次に食事の影響による脂質代謝異常の改善に関する報告がいくつかみられるが、その主な目的は TG を低下させ、その結果として HDL-C の増加をさせようとするものである。低糖質食あるいは高多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸 (P/S) 比食がその代表的なものである。Cattran ら²⁵⁾は透析患者に低糖質食と高 P/S 比食を与え、その前後におけるリポ蛋白の変化を検討し、食事の影響として VLDL, LDL の低下と HDL の増加が認められたと報告している。我々²⁶⁾も P/S 比を増加させ脂質の変化をみたが、TG および VLDL の低下が認められたのみで他のリポ蛋白やリポ蛋白リパーゼには変化は認められなかった。最近エイコサペンタエン酸 (EPA) が高脂血症治療剤として注目され、透析患者にも用いられその有効性が報告^{27,28)}されている。しかし、EPA は酸化され易くひいては LDL のアポ B を酸化させたりする可能性が危惧されている。また、腎機能を悪化させるという実験成績²⁹⁾があり使用には十分な注意が必要である。

透析患者の脂質異常に対して高脂血症治療剤を

使って有効であったとする報告はいくつか見られるが、動脈硬化との関連で見た報告はみられない。また、薬剤の投与期間についても短期間の場合が多く、その有効性については十分な配慮が必要と思われる。本稿では上述の基礎実験にもとづき、VEの効果について長期間にわたり観察し、retrospectiveに検討した結果を紹介する³⁰⁾。年齢、姓、合併症、併用薬剤および透析期間などすべての条件をマッチさせた長期透析患者をVE服用の有無により各群17名の2群に分け、2～4年間にわたりCTスキャンで得られる大動脈の石灰化の程度を定量化した石灰化係数(ACI)を求め、両群における動脈硬化の進展度を比較した(図2)。図で分かるように1年ごとのACIの増加量はVE服用群は未服用群に比べ、有意に抑制された。Ca・P代謝、体重増、血圧、心胸比などは2群間でまったく差異はなく、脂質異常の中で血清MDAのみが低下傾向にあった³⁰⁾。この事実はVEが透析患者の脂質異常、主にMDAの改善を介して動脈硬化症の進展を抑制したことを示唆している。ただこの結果が直ちに心血管死の予防に繋がるかどうかについては不明で、今後の検討を待たねばならない。

おわりに

透析患者では心疾患死の頻度が一般人に比べて、5～20倍高く、その対策は透析合併症の中でも最重要課題のひとつである。この透析関連の心疾患の有無は透析前の時期からすでに認められることが指摘されており、今後はその時期における詳細な臨床的研究と心疾患に対する対応がより重要となろう。心疾患のリスク・ファクターは高血圧と脂質異常が最も重要であるが、透析後における動脈硬化進展因子として、さらにいくつかの因子が関与していることが最近の研究で明らかにされている。例えば、カルシウム代謝異常、糖代謝異常、尿酸代謝異常、フリーラジカルの関与などである。これらの項目の詳細については誌面の都合上省略させて頂くが、それぞれの原著を参照されたい。

文献

- 1) Lindner A, Charra B, Sherrard D, Scribner BM: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290: 697-701, 1974
- 2) Report on maintenance of renal failure in Europe, XXII, 1991, *Nephrol Dial Transpl* 7 (Suppl 2): 5-48, 1992
- 3) Rostland STG, Kirk KA, Rutsky EA: Relationship of coronary risk factors to hemodialysis associated ischemic heart disease. *Kidney Int* 22: 304-308, 1982
- 4) Kindler J, Sieberth HG, Hahn R, Glockner WM, Vlaho M, Pelzer R: Does atherosclerosis caused by dialysis limit this treatment. *Proc EDTA* 19: 168-174, 1982
- 5) Nicholls AJ, Catto GR, Edward N, Engest N, Macloed M: Accelerated atherosclerosis in long-term dialysis and renal-transplant patients: fact or fiction. *Lancet* I: 276-278, 1980
- 6) Fliser D, Schweizer C, Ritz E: How many patients with renal insufficiency survive until end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 6: 600, 1991
- 7) Vincenti F, Amend WJ, Abene J, Feduska NJ, Salvatierra O Jr: The role of hypertension in hemodialysis associated atherosclerosis. *Am J Med* 68: 363-369, 1980
- 8) Neff MS, Esier AR, Slifkin RF, Baum M, Baez A, Guputa S, Amaraga E: Patients surviving 10 years of hemodialysis. *Am J Med* 74: 996-1004, 1983
- 9) Degoulet P, Legrain M, Reach J, Aime F, Devries C, Rojas P, Jacobs C: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Reports of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 31: 103-110, 1982
- 10) Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Ferrat JC, Vanel T, Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-1291, 1992
- 11) Kooman JP, Gladziwa U, Bocker G, Wijnen JAG, v Bortel L, Luik AJ, de Leeuw PW, v Hooff JP, Leunissen KML: Blood pressure

- during the interdialytic period in hemodialysis patients: estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 917-923, 1992
- 12) Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S : Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339 : 572-575, 1992
- 13) Parfrey PS, Hamet JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, Kind A, Barre PE : The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 55 : 114-120, 1990
- 14) Hutchinson TA, Thomas DC, Mac Gibbon B : Predicting survival in adults with end-stage renal disease; an age equivalence index. *Ann Intern Med* 96 : 417-423, 1992
- 15) Silberberg JS, Barre PE, Piccard SS, Sniderman AD : Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 36 : 286-290, 1989
- 16) London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos S, Safar M : Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 20 : 10-19, 1992
- 17) Ritz E, Wiecek A, Rambašek M : Cardiovascular death in patients with end-stage renal failure; strategies for prevention. *Nephrol Dial Transplant* 9(Suppl) : 120-128, 1994
- 18) Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KA, Goleš GA, Williams JG : Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet* 335 : 489-493, 1990
- 19) Bellinghore G, de Gregorio C, Savica V, de Gregorio G, Consolo F : Eritropoetina, cardiopatia ischemicae aritmia in emodialisti : Datipreliminari. In "Cardioneurology". ed Timio M, Wizemann V, Witching, Milan, p 541-544, 1991
- 20) 湯川 進 : 透析患者の脂質代謝異常—最近の知見を中心に—. *透析会誌* 25 : 87-92, 1992
- 21) Avram MM, Goldwasser P, Burrell DE, Antignani A, Fein PA, Mittman N : The uremic dyslipidemia : A cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 10 : 324-355, 1992
- 22) 湯川 進, 宗 正敏, 後藤哲也, 日比野彰 : 腎不全時の MDA リッチ LDL と腎病態. *腎不全* 1 : 49-55, 1989
- 23) Yukawa S, Hibino A, Maeda T, Nomoto H, Nishide I : Effect of vitamin E on metabolism of uremic low density lipoproteins in human monocyte-derived macrophage. In "Lipid-Soluble Antioxidants : Biochemistry and Clinical Applications". ed Ong ASH, Packer L, Birkhauser, Verlag, Basel/Switzerland, p 85-91, 1992
- 24) Goldberg AP, Getman EM, Gavin JR, Camey RM, Hagberg JM, Delmez J, Naumovich A, Oldfield MH, Harter HR : Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. *Nephron* 42 : 311-316, 1986
- 25) Cattran DC, Steiner G, Fenton SSA, Ampil M : Dialysis hyperlipidemia : Response to dietary manipulation. *Clin Nephrol* 13 : 177-182, 1980
- 26) 湯川 進, 前田孝夫, 味付啓司, 西川 治, 宮井利彦, 森 一雄, 木下正博, 宗 正敏, 森下茂, 野本 拓 : 透析患者の高 very low density lipoprotein (VLDL) 血症に対する食事に占める多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸 (P/S) 比の意義. *日腎誌* 25 : 723-731, 1983
- 27) Schmidt EB : n-3polyunsaturated fatty acids and ischemic heart disease. *Current Opinion in Lipidology* 4 : 27-33, 1993
- 28) Hamazaki T, Nakazawa R, Tateno S, Shishio H, Isoda K, Hattori Y, Yoshida T, Fujita T, Yano S, Kumagai A : Effects of fish oil in eicosapentenoic acid on serum lipid in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Kidney Int* 26 : 81-84, 1984
- 29) Scharschmidt LA, Gibbons NB, McGarry L, Berger P, Axclrod M, Janis R, Ko YH : Effects of dietary fish oil on renal insufficiency in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int* 32 : 700-709, 1987
- 30) Yukawa S, Sonobe M, Tone Y, Yukawa A,

Mimura K, Mune M, Maeda T, Nomoto T, Nishide I : Prevention of aortic calcification in patients on hemodialysis by long-term administration of vitamin E. In "Vitamins

and Biofactors in Life Science". ed Kobayashi T, Center for Academic Publications, Japan, p 187-190, 1992