維持透析患者における冠血流予備能の検討

宇都宮 正範 太 田 真 杉 本 健 一 田 村 忠 司
小 野 益 照 斎 藤 広 重 岡 田 秀 雄 池 田 恵 一
川 口 良 人 細 谷 龍 男

東京慈恵会医科大学内科学講座第2

key words: 維持透析, 冠動脈硬化症, 冠血流予備能, ドプラーガイドワイヤー

〈要旨〉

透析患者における冠循環動態を明らかにするために, ドプラーガイドワイヤーを用いて冠血流速および冠血流予備能を測定し患者背景因子と比較検討した。対象は胸痛を主訴として来院した血液透析患者で, 症状あるいは運動負荷心電図から虚血性心疾患が疑われて冠動脈造影を施行し, 冠動脈本幹に25%以上の狭窄を認めなかった7例で, 平均年齢は58歳, 平均透析期間は94か月である。これに対し, 対照例は同様に冠動脈本幹に25%以上の狭窄を認めなかった非腎不全患者8例とした。

冠動脈血流速の計測は, ドプラーガイドワイヤーを左前下行枝近位部に留置し, パルス・ドプラー法にて行った。安静時の冠血流速は硝酸イソソルビド2.5mg冠動脈注入後に計測し, 平均最大流速(APV), 瞬間最大流速(MPV), 拡張期と収縮期の平均流速の比(DSVR)の3つの指標を記録した。冠血流予備能は, 塩酸パパペリン10mg冠動脈注入後に最大冠拡張が得られた状態でのAPVと安静時のAPVの比として求めた。また, 全例にMモード心エコー図および血液生化学検査を施行した。

安静時のAPVおよびMPVは, 透析患者が対照患者に比較して有意に高値を呈していたが, 塩酸パパペリン10mg冠動脈注入後のAPVおよびMPVは, 両群間において有意差を認めなかった。冠血流予備能は透析患者が 2.3 ± 0.7 で, 対照患者(3.9 ± 0.6)に比べ有意に低値であった。また, 透析患者は左室重量係数が大きく, 貧血状態にあることが観察された。

以上より, 透析患者は冠血流予備能が低下しており, その原因には安静時冠血流速の増大が重要であると考えられた。

Analysis of coronary flow reserve using Doppler guide wire in patients with chronic renal replacement therapy

Masanori Utsunomiya, Makoto Ohta, Kenichi Sugimoto, Tadashi Tamura, Masuteru Ono, Hiroshige Saito, Hideo Okada, Keiichi Ikeda, Yoshindo Kawaguchi, Tatsuo Hosoya
Department of Internal Medicine (II), The Jikei University School of Medicine

To investigate the coronary blood flow dynamics in dialysis patients, we measured the coronary blood flow velocity and coronary flow reserve using Doppler guide wire. We studied 7 dialysis patients who had no significant coronary artery stenosis, but were suspected of ischemic heart disease due to their clinical symptoms and electrocardiographic findings. Mean age was 58 years old and mean duration of dialysis was 94 months. Eight non-uremic subjects who had no significant coronary artery stenosis served as controls.

Using Doppler guide wire in the proximal left anterior descending artery, we analyzed the average peak velocity (APV), maximum peak velocity (MPV), and diastolic/systolic velocity ratio (DSVR) at baseline and a hyperemic stage. Coronary flow reserve was assessed by the ratio of flow velocity change induced by papaverine hydrochloride (10 mg).

The APV and MPV at the baseline of dialysis patients were significantly higher than those of the control

patients. The coronary flow reserve of dialysis patients (2.3 ± 0.7) was lower than that of the control patients (3.9 ± 0.6).

In conclusion, coronary flow reserve of dialysis patients was lower than that of the control patients due to high APV.

緒 言

近年、透析患者の高齢化や透析期間の長期化、糖尿病性腎症の急増に伴い、様々な心血管系合併症が問題となっており、透析患者の生命予後を大きく左右している¹⁾。また、透析患者は複数の冠危険因子を合併している場合が多く、腎性貧血、左室肥大、動静脈シャントなど特殊な病態も併せ持ち、冠微小循環障害の心筋虚血に対する関与も示唆される。一方、ドプラーガイドワイヤー (FloWire, Cardiometrics 社製) の開発により、冠血流速測定が可能となり冠動脈の予備能も評価されるに至ったが²⁾、透析患者における冠血流速や冠血流予備能 (coronary flow reserve) に関する報告はない。

本論文は、透析患者における冠循環動態を明らかにするため、ドプラーガイドワイヤーを用いて冠血流速および冠血流予備能を測定し患者背景因子と比較検討した。

I. 対象および方法

1. 対 象

1994年5月から1997年9月まで、当院に胸痛を主訴として来院した血液透析患者で、症状あるいは運動負荷心電図から虚血性心疾患が疑われて冠動脈造影を施行し、冠動脈本幹に25%以上の狭窄を認めなかった7例を対象とした(透析群)。平均年齢は58歳(38~72歳)で、平均透析期間は94か月(3~192か月)である。これに対し、対照群は同様に冠動脈造影を施行し冠動脈本幹に25%以上の狭窄を認めなかった非腎不全患者8例で、平均年齢は56歳(45~65歳)である。なお、患者にはあらかじめ検査の内容を説明し同意を得た。

2. 方 法

冠動脈血流速の計測は、大腿動脈アプローチからJudkins法で冠動脈造影施行後、5Fガイディングカテーテルの内腔を通じて、0.014インチ、15MHzのドプラーガイドワイヤー (FloWire, Cardiometrics 社製) を左前下行枝近位部に留置し、パルス・ドプラー法にて行った。安静時の冠血流速は硝酸イソソルビド2.5mg冠動脈注入後に計測し、平均最大流速 (average peak velocity : APV)、瞬間最大流速 (maximum

peak velocity : MPV)、拡張期と収縮期の平均流速の比 (diastolic systolic velocity ratio : DSVR) の3つの指標を記録した。冠血流予備能は、塩酸パペペリン10mg冠動脈注入後に最大冠拡張が得られた状態でのAPVと安静時のAPVの比として求めた。

また循環動態の指標としては、安静時の心拍数、平均動脈圧に加え、スワン・ガンツカテーテルを用いた熱希釈法による心係数と左室造影検査前の左室拡張終期圧を用いた。

心エコー図検査は東芝SSH-160Aと2.5MHzの探触子を用い、傍胸骨左室短軸像において、Mモード心エコー図法により以下の各指標を計測した。すなわち、左室拡張終期径 (LVDd, 単位mm)、左室収縮終期径 (LVDs, mm)、心室中隔厚 (IVST, mm)、左室後壁厚 (PWT, mm) を計測し、左室駆出率 (EF, % ; $(LVDd^3 - LVDs^3) / LVDd^3 \times 10^2$)、左室重量係数 (LVMI, g/m² ; $[1.04 \{ (IVST + PWT + LVDd)^3 - LVDd^3 \} - 14] / BSA$) をそれぞれ算出した。

運動負荷心電図検査は、BruceまたはScheffieldのプロトコールに従ったトレッドミルによる症候限界性の多段階運動負荷試験を行い、心電図上、水平または下降型で1mm以上のST低下を認めたもの、上向き型で1.5mm以上のST低下を認めたものを陽性と判定した。

なお、透析患者は週3回の透析を行っており、冠動脈造影、心エコー図検査および運動負荷心電図検査は、透析施行日の翌日午前に施行した。この際、全例至適透析状態にあり、心不全症状を認めた例はなかった。

血液生化学的パラメータとしては、血清ヘマトクリット (Ht, %)、総コレステロール (TC, mg/dl)、トリグリセライド (TG, mg/dl)、HDLコレステロール (HDL-C, mg/dl) を測定し、それぞれ透析群と対照群で比較した。

統計解析において、結果はすべて平均値±標準偏差で示し、2群間の比較はunpaired *t* 検定を用い、*p* < 0.05をもって有意差とした。

II. 結 果

1. 臨床像および循環動態の比較

透析群と対照群における臨床像および循環動態の比較を示す(表1)。透析群は非典型的な胸痛発作も含め

表 1 Clinical characteristics of dialysis and control patients

1-A. Dialysis patients								
Case	Age	Sex	Symptoms	Ex-ECG	HR	MAP	LVEDP	CI
1	63	M	CP	positive	59	90	13	4.3
2	72	M	CP	Inconclusive	65	100	13	3.3
3	61	M	CP	positive	79	87	14	3.8
4	69	M	CP	Inconclusive	65	105	16	3.5
5	38	M	CP	positive	78	102	12	5.9
6	59	F	CP	positive	64	103	10	4.7
7	43	F	atyp CP	positive	71	110	12	4.8
Mean±SD	58±13				69±8	100±8	13±2	4.2±0.7
1-B. Control patients								
Case	Age	Sex	Symptoms	Ex-ECG	HR	MAP	LVEDP	CI
1	65	M	CP	positive	73	80	12	—
2	58	M	CP	positive	76	90	6	—
3	59	M	CP	positive	58	97	12	3.2
4	56	M	CP	positive	48	97	6	2.7
5	52	M	CP	positive	55	133	12	3.6
6	45	M	CP	positive	65	87	15	4.1
7	53	M	CP	Inconclusive	76	103	7	3.7
8	60	F	atyp CP	positive	72	117	15	2.9
Mean±SD	56±6				65±11	101±17	11±4	3.4±0.5

Ex-ECG : exercise electrocardiogram

LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure (mmHg)

HR : heart rate (beats/min)

CI : cardiac index ($l/min/m^2$)

MAP : mean arterial pressure (mmHg)

CP : chest pain

atyp CP : atypical chest pain

図 1 Comparison of basal coronary blood flow velocity between control and dialysis patients.

APV : average peak velocity MPV : maximum peak velocity

DSVR : diastolic systolic velocity ratio

全例に自覚症状を認め、そのうち負荷心電図陽性が5例、負荷不十分なため判定不能が2例であった。これに対し、対照群では、負荷心電図陽性が7例、判定不能が1例であった。また腎不全に至った原疾患は、全例が慢性糸球体腎炎で、糖尿病の合併は認めなかった。循環動態の比較では、安静時心拍数が透析群 $69 \pm 8/min$ 、対照群 $65 \pm 11/min$ で有意差なく (N/S)、平均動脈圧も透析群 $100 \pm 8 mmHg$ 、対照群 $101 \pm 17 mmHg$ で有意差はなかった (N/S)。同様に左室拡張終期圧は、両群間において有意差を認めなかったが (N/

S)、心係数は透析群が $4.2 \pm 0.7 l/min/m^2$ で、対照群 $3.4 \pm 0.5 l/min/m^2$ に比較して有意に高値を呈していた ($p < 0.05$)。

2. 冠血流速の比較

安静時の冠血流速について透析群と対照群の間で比較した (図 1)。透析群の APV は $26.9 \pm 11.1 cm/s$ 、MPV は $46.1 \pm 17.7 cm/s$ で、対照群の APV $11.7 \pm 4.3 cm/s$ 、MPV $21.6 \pm 8.4 cm/s$ に比較してそれぞれ有意に高く ($p < 0.01$, $p < 0.01$)、透析群では baseline の安静時冠血流速が増大した状態にあることが観察さ

図2 Comparison of hyperemic coronary blood flow velocity between control and dialysis patients.
APV: average peak velocity MPV: maximum peak velocity
DSVR: diastolic systolic velocity ratio

図3 Comparison of coronary flow reserve between control and dialysis patients.

れた。また、DSVRは両群で有意差がなく(N/S)、血流パターンには差異を認めなかった。次に、塩酸パパペリン 10 mg を冠動脈注入し最大冠拡張が得られた状態における冠血流速について透析群と対照群の間で比較した(図2)。透析群のAPVは 60.7 ± 25.9 cm/s、MPVは 97.9 ± 34.6 cm/sまで増大したが、対照群のAPV 45.5 ± 19.1 cm/s、MPV 72.2 ± 29.1 cm/sに比較して有意差を認めなかった(N/S, N/S)。同様にDSVRも両群で有意差を認めなかった(N/S)。

3. 冠血流予備能の比較

透析群の冠血流予備能は 2.3 ± 0.7 で、対照群の 3.9 ± 0.6 に対して有意に低値であった($p < 0.001$; 図3)。

表2 Echocardiographic measurements of dialysis and control groups

	Dialysis group (n=7)	Control group (n=8)	P value
LVDd (mm)	55.3 ± 5.9	49.5 ± 7.3	ns
LVDs (mm)	38.6 ± 7.1	33.2 ± 6.4	ns
IVST (mm)	11.0 ± 0.8	9.1 ± 0.9	$p < 0.001$
PWT (mm)	9.6 ± 1.3	9.6 ± 0.5	ns
LVEF (%)	63.9 ± 10.4	71.6 ± 8.8	ns
LVMI (g/m^2)	171.8 ± 28.0	113.7 ± 29.5	$p < 0.005$

Values are mean $\pm$ SD

表3 Laboratory findings of dialysis and control groups

	Dialysis group (n=7)	Control group (n=8)	P value
Ht (%)	29.4 ± 5.6	43.7 ± 2.5	$p < 0.0001$
TC (mg/dl)	160.3 ± 23.5	227.4 ± 29.1	$p < 0.0005$
TG (mg/dl)	125.2 ± 39.3	144.0 ± 57.0	ns
HDLC (mg/dl)	38.9 ± 9.1	53.1 ± 22.8	ns

Values are mean $\pm$ SD

4. Mモード心エコー図および血液生化学的パラメータの比較

透析群は対照群に比べ、LVDd, LVDs, PWT, EFに有意差を認めなかったが、IVST, LVMIはそれぞれ有意に大きかった($p < 0.001$, $p < 0.005$; 表2)。また、血液検査所見は表3に示したように、透析群においてHt値とTC値がそれぞれ有意に低値($p < 0.0001$, $p < 0.0005$)を呈していた。

III. 考 察

透析患者における心血管系合併症は、生命予後を左

右する重大な問題であり、虚血性心疾患との関連については様々な報告がみられるが^{3~5)}、現在まで、透析療法自体が冠硬化症を促進するのか確立した結論は得られていない。しかし、多くの患者が透析導入時、すでに冠硬化症が進行した状態にあると Reisch ら⁶⁾は報告しており、腎不全保存期から冠危険因子の是正など十分な管理が要求される。また Bossi ら⁷⁾は透析中における心筋虚血の誘因として、循環血液量減少に伴う冠血流量の低下、血清カルシウムイオンの増加による心筋酸素消費の増加など様々な機序を想定し、透析患者の心筋虚血を捉えている。本研究では、透析患者における冠循環動態を明らかにするため、ドプラーガイドワイヤーを用い冠血流速および冠血流予備能を測定し患者背景因子と比較検討した。

安静時冠血流速は、透析患者において対照患者に比べて有意に増大していることが観察された。対象は冠狭窄を認めない症例としており、安静時冠血流速が増大した原因としては、以下の点が考えられる。第一に透析患者の心拍出量は、対照患者に比べて有意に高値を呈しており、腎性貧血に伴う心拍出量の増加が挙げられる。今回の検討では、貧血の程度と安静時冠血流速の間に、有意な相関は認めなかったが、血清ヘマトクリット値が低値の例で安静時冠血流速は高い傾向にあった。第二に高血圧症、二次性副甲状腺機能亢進症⁸⁾などに伴う左室肥大が原因に考えられる。他に、動静脈シャント自体の冠血流速に対する影響についても考慮しなければならないが、今後、動静脈シャントを持たない持続的腹膜透析患者との比較検討が必要である。一方、近年、内皮由来弛緩因子の本体として注目される一酸化窒素 (NO)⁹⁾の透析患者における動態についての報告も散見され、NO の最終代謝産物である NOx が健常者平均に比べて高値であり、NO 産生亢進を伴う何らかの病態の存在が示唆されている¹⁰⁾。透析患者の冠微小循環系においても NO が関与し、安静時から十分な冠血流を維持するような方向で働いている可能性も否定はできない。

冠血流予備能に関しては 3.0 以上が正常と報告されているが¹¹⁾、透析患者は 2.3 ± 0.7 と正常値以下で、対照患者 3.9 ± 0.6 に対しても有意な低下が認められた。一般に冠血流予備能が低下する成因には、basal flow がすでに上昇している場合と最大冠拡張時の peak hyperemic flow が低下する場合の二つが考えられる。今回の検討結果から透析患者の冠血流予備能低下は、安静時冠血流速 (basal flow) の増大が主たる原因と結論づけられたが、このことは透析患者における microvascular disease の存在を否定するものではない。

また、以前から透析患者は非腎不全患者に比べ、冠動脈の石灰化が強いことが指摘されているが^{12,13)}、冠動脈石灰化が冠血流や冠微小循環系へ及ぼす影響についても検討する必要がある。

以上、透析患者の冠血流予備能の評価にあたり、貧血、左室肥大、動静脈シャントの影響をどのように考慮すべきか課題は残されるが、今回用いた方法で評価する限りにおいては冠血流予備能が低下している点は事実で、透析患者の虚血性心疾患を考える場合には、留意する必要がある。さらに、貧血の是正により冠血流予備能の改善はみられるのか、冠血流予備能に冠動脈石灰化や NO が関与するのか、今後の検討課題と思われる。

結 論

透析患者における冠血流速および冠血流予備能を測定し、以下の結論を得た。

1. 安静時の平均最大流速および瞬間最大流速は、対照患者に比し、透析患者で有意に高値を示した。
2. 塩酸パパペリン 10 mg 冠動脈注入後のこれらの流速は、両群間において有意差を認めなかった。
3. 冠血流予備能は、対照患者に比べ透析患者で有意に低値であった。
4. 透析患者は対照患者に比し、左室重量係数が大きく、貧血を呈していた。

以上より、透析患者では冠血流予備能が低下しており、その原因には安静時冠血流速の増大が重要な因子と考えられた。

本論文の要旨は、第 41 回日本透析医学会総会 (名古屋) および第 45 回日本心臓病学会学術集会 (札幌) にて報告した。本研究は、平成 6 年度厚生省循環器病研究委託事業「透析患者の循環器合併症の実態と対策に関する研究」(班長木村玄次郎) の一部として行われた。

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 (1995 年 12 月 31 日現在)。透析会誌 30 : 1-25, 1997
- 2) Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J : Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. Circulation 85 : 1899-1911, 1992
- 3) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH : Accelerated atherosclerosis in prolonged mainte-

- nance hemodialysis. *N Engl J Med* 290 : 697-701, 1974
- 4) Rostand SG, Gretes JC, Kirk KA, Rutsky EA, Andreodi TE : Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 16 : 600-611, 1979
 - 5) Castro L, Hofling B, Hassler R, Hillebrand G, Land W, Kreuzer E, Kemkes B, Gurland HJ, Erdman E : Progression of coronary and valvular heart disease in patients on dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31 : 647-650, 1985
 - 6) Reisch C, Mann J, Ritz E : Konversionsenzymhemmer in der antihypertensiven behandlung niereninsuffizienter patienten. *Dtsch Med Wochenschr* 112 : 1249-1252, 1987
 - 7) Bossi M, Saviotti M, Caprari M, Vendemia F : Ischemic Heart disease and its management in uremic patients on hemodialysis. *Contr Nephrol* 61 : 171-180, 1988
 - 8) Sato S, Ohta M, Kawaguchi Y, Okada H, Ono M, Saito H, Utsunomiya M, Tamura T, Sugimoto K, Takamizawa S, Tanaka H, Shigematsu T, Tojo K, Sakai O : Effects of parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 21 : 67-71, 1995
 - 9) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S : Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327 : 524-526, 1987
 - 10) 大山信雄, 益田真理, 久我由紀子, 新井邦彦, 本宮善恢, 土肥和紘, 岡島英五郎 : 維持透析患者における一酸化窒素 (NO) 代謝産物の測定. *透析会誌* 29 : 29-35, 1996
 - 11) Sibley DH, Millar HD, Hartley CJ, Whitlow PL : Subselective measurement of coronary blood flow velocity using a steerable doppler catheter. *J Am Coll Cardiol* 8 : 1332-1340, 1986
 - 12) Parfitt AM : Soft tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med* 124 : 544-556, 1969
 - 13) 宇都宮正範 : 維持透析患者における冠動脈病変と石灰化に関する研究—冠動脈造影所見と背景因子の解析—. *日腎会誌* 38 : 155-163, 1996