血液透析, 持続性自己管理腹膜透析患者の 凝固, 線溶系因子の検討 —虚血性心疾患との関連について—

小 田 寛 大 野 道 也 大 橋 宏 重 渡 辺 佐 知 郎^{*1}
横 山 仁 美^{*2} 荒 木 肇^{*2} 澤 田 重 樹^{*2} 伊 藤 裕 康^{*2}
県立岐阜病院腎臓科 同循環器科^{*1} 澤田病院内科^{*2}

key words: 血液透析, 持続性自己管理腹膜透析, 凝固系, 線溶系, 虚血性心疾患

〈要旨〉

慢性透析患者では心血管系合併症, とくに虚血性心疾患 (IHD) の発症頻度が高い。今回, 血液透析 (HD) 患者と持続性自己管理腹膜透析 (CAPD) 患者の凝固, 線溶系の各因子を測定し, IHD との関連性について検討した。

平均年齢 48.5 歳の健常者 20 名 (男性 9 名, 女性 11 名), 平均年齢 52.7 歳の HD 患者 20 名 (男性 8 名, 女性 12 名), 平均年齢 47.8 歳の CAPD 患者 30 名 (男性 18 名, 女性 12 名) を対象とした。平均透析期間は 45.2 か月と 43.8 か月で, 基礎疾患はいずれも慢性糸球体腎炎である。凝固系因子として第 XII 因子活性, 第 VII 因子活性, フィブリノーゲン, トロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (TAT) を, 線溶系因子としてプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1), α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 (PIC テスト), D ダイマーを測定した。また IHD は, ① 心筋梗塞, 狭心症の有無, ② 無症候性心筋虚血は運動負荷, 薬物負荷後のタリウム心筋シンチグラフィの所見から診断した。以下の成績が得られた。

(1) 健常者に比較して透析患者の第 VII 因子活性, TAT, フィブリノーゲンは高値を示し, 凝固亢進状態にあった。また HD に比較して CAPD 患者の第 VII 因子活性とフィブリノーゲンはさらに上昇していた。(2) 透析患者の PIC, D ダイマーは高値を示し, 線溶亢進状態にあった。なお HD と CAPD 患者の間に線溶系因子に有意差は認められなかった。(3) IHD を有する透析患者の第 VII 因子活性, フィブリノーゲンは上昇していた。この傾向は CAPD 患者でより顕著であった。

以上より, 透析患者の凝固・線溶系は亢進状態にあり, この傾向は CAPD 患者で顕著であった。なかでも第 VII 因子とフィブリノーゲンは IHD 発症の危険因子であることが示唆された。

Evaluation of coagulation and fibrinolysis factors in dialysis (HD, CAPD) patients with or without ischemic heart disease

Hiroshi Oda, Michiya Ohno, Hiroshige Ohashi, Sachiro Watanabe^{*1}, Hitomi Yokoyama^{*2}, Hajime Araki^{*2}, Shigeki Sawada^{*2}, Hiroyasu Ito^{*2}

Divisions of Nephrology and Cardiology^{*1}, Prefectural Gifu Hospital; Department of Internal Medicine, Sawada Hospital^{*2}

The prevalence of ischemic heart disease (IHD) is higher in dialysis patients compared with the general population. We measured coagulation and fibrinolysis factors in 20 healthy subjects, 21 hemodialysis (HD) and 20 continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. The underlying disease of 41 patients was chronic glomerulonephritis. We studied the relationship between these thrombogenic factors and the presence or absence of IHD in dialysis patients. IHD was diagnosed by medical history, ECG, and thallium-201 myocardial scintigraphy. The following results were obtained. Elevated factor XII, factor VII, fibrinogen and TAT (thrombin-antithrombin III complex) were found in dialysis patients compared with normal subjects. This hyper-

coagulability was accompanied by elevation of both PIP (α_2 plasmin inhibitor-plasmin complex) and D dimer. CAPD patients had a slightly higher factor VII, fibrinogen and PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) than HD patients. Furthermore, the dialysis patients with IHD had higher factor VII and fibrinogen than those without IHD. This tendency was more pronounced in CAPD patients compared with HD patients. The above results suggest that factor VII and fibrinogen are risk factors for IHD in those undergoing dialysis, especially CAPD.

緒 言

維持透析患者では脳血管障害 (CVD)，冠動脈疾患 (CAD) などの心血管系合併症の発症頻度が高い。その背景として透析患者に認められる高血圧，脂質代謝異常，石灰化を伴う Ca, P 代謝異常が動脈硬化の発症，進展に大きく関与していることが示唆されている^{1,2)}。本邦では，血液透析 (HD) ならびに持続性自己管理腹膜透析 (CAPD) 患者の死因は心血管系合併症によるものが多いと報告されている³⁾。

HD 患者では脂質代謝異常として高中性脂肪 (TG) 血症，低 HDL-コレステロール (HDL-C) 血症が多く認められる⁴⁾。またリポ蛋白 (a) (Lp(a)) も HD 患者では上昇しており，CAD の独立した危険因子と考えている⁵⁾。

近年，心血管系合併症の病因に凝固，線溶系の関与していることが報告されるようになった。すなわち，フィブリノーゲン，第 VII 因子活性 (FVIIc)，プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター 1 (PAI-1) の上昇は CVD，CAD の発症に関与しており，凝固，線溶異常は脂質代謝異常とともに動脈硬化を進展させる可能性が示唆されている^{6,7)}。

本論文の目的は慢性透析患者の凝固，線溶系の各因子を測定し，発症頻度の高い心血管系合併症，とくに IHD との関係について検討しようとしたものである。また慢性透析患者を HD ならびに CAPD 患者に分け，その凝固，線溶異常の特徴について併せて検討した。

I. 対象と方法

対象とした症例は平均年齢 48.5 歳の健常者 20 名 (男性 9 名，女性 11 名)，平均年齢 47.8 歳の CAPD 患者 30 名 (男性 18 名，女性 12 名)，平均年齢 52.7 歳の HD 患者 20 名 (男性 8 名，女性 12 名) である。平均透析期間はそれぞれ 43.8 か月と 45.2 か月で，慢性透析患者の基礎疾患はいずれも慢性糸球体腎炎 (CGN) である。CGN 以外の症例は対象から除外した。腎生検が施行されて CGN と確定診断されている症例は

CAPD 患者 11 名，HD 患者 10 名であった。他は 2 次性糸球体疾患が除外され，蛋白尿，血尿が持続し，しばしば高血圧，浮腫とともに緩徐に腎機能障害が進行する病態を有し，临床上，CGN と診断された症例である。

HD は週 3 回，各 4～5 時間の透析で，合成高分子膜 (PMMA) のダイアライザーを使用した。ブラッドアクセスとして内シャントを用いた。また透析液はキンダリー液 AF 2 号を使用し，抗凝固剤としてヘパリンを投与し，初回注入を 1000 U，以後の持続注入は 500～1000 U/hr とした。HD 患者はヘパリン以外の凝固，線溶系ならびに血小板に影響を与える薬剤は投与されていない。CAPD 患者は 4 回/日，1.5%あるいは 2.5%のブドウ糖濃度の 2 L 透析液を使用した透析を行っていた。

採血は HD 患者では透析前の 12 時間絶食後の空腹時に，CAPD 患者では同じく午前中の空腹時に採血した。採取された検体で凝固系因子として第 12 因子活性 (FXIc)，FVIIc，フィブリノーゲン，フィブリノーゲン・アンチトロンビン III 複合体 (TAT) を，線溶系因子として PAI-1， α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 (PIC)，D ダイマーを測定した。FXIc は合成基質法，FVIIc は凝固時間法，フィブリノーゲンはトロンビン凝固法，TAT は EIA にて測定した。また PAI-1 と PIC は発色性合成基質法，D ダイマーは ELISA 法にて測定した。

また HD ならびに CAPD 患者の IHD の有無について検討したが，IHD の診断は心筋梗塞ならびに狭心症の有無，無症候性心筋虚血は運動ならびにペルサンチンによる薬物負荷後のタリウム心筋シンチグラフィの所見から判定した。

測定値は平均値±標準偏差で表示し，統計学的検討は non paired *t*-test で行った。

II. 結 果

1. 健常者，CAPD ならびに HD 患者の凝固系 (図 1)

FXIc は健常者 $96.7 \pm 19.6\%$ ，CAPD 患者 104.4 ± 31.5 ，HD 患者 88.9 ± 35.1 で 3 群間に有意差は認められなかった。

図 1 Coagulation system in normal subjects, CAPD and HD patients.

FVIIc は健常者 $97.9 \pm 9.7\%$ に比較して, CAPD 患者 142.6 ± 15.2 , HD 患者 130.6 ± 18.3 で透析患者で有意に上昇していた。また HD 患者に比較して CAPD 患者でより高値を示した。

フィブリノーゲンは健常者 311.5 ± 74.8 mg/dl, CAPD 患者 469.5 ± 125.3 , HD 患者 389.5 ± 97.2 で, 健常者に比較して透析患者で上昇し, CAPD 患者で顕著に上昇していた。

TAT は健常者 2.9 ± 1.3 ng/ml, CAPD 患者 3.8 ± 1.4 , HD 患者 4.2 ± 2.7 で健常者に比較して透析患者で上昇していたが, CAPD ならびに HD 患者との間に有意差は認められなかった。

2. 健常者, CAPD ならびに HD 患者の線溶系 (図 2)

PAI-1 は健常者 37.0 ± 16.0 ng/ml, CAPD 患者 49.6 ± 36.3 , HD 患者 38.4 ± 18.6 で 3 群間に有意差は認められなかった。

PIC は健常者 0.6 ± 0.2 μ g/ml, CAPD 患者 0.9 ± 0.4 , HD 患者 0.9 ± 0.6 で健常者に比較して透析患者で上昇していた。

D ダイマーは健常者 105.0 ± 41.8 ng/ml, CAPD 患者 235.4 ± 152.4 , HD 患者 265.7 ± 193.0 で PIC と同様に透析患者で増加していた。

3. 第 VII 因子活性と凝固, 線溶系因子との相関 (表)

FVIIc と健常者, 透析患者の凝固, 線溶系因子との関係について検討した。健常者での相関は認められず, CAPD 患者ではフィブリノーゲン, TAT, PIC と正の相関が, HD 患者ではフィブリノーゲン, TAT との間

図 2 Fibrinolysis system in normal subjects, CAPD and HD patients.

表 Relationship between FVIIc and various factors in normal subjects and dialysis patients.

	Normal subjects	CAPD	HD
FVIIc	-0.12	0.21	1.18
Fibrinogen	0.16	0.46**	0.48**
TAT	0.08	0.40**	0.51**
PAI-1	0.20	0.25	0.17
PIC	0.18	0.38*	0.29
D dimer	0.10	0.23	0.32

* p < 0.05, ** p < 0.01

で正の相関が認められた。

4. 虚血性心疾患を合併した透析患者の凝固, 線溶異常 (図 3)

IHD を有する症例は CAPD 患者 30 名中 13 名 (43.3%) で, 内訳は狭心症 2 名, 陳旧性心筋梗塞 3 名, 無症候性心筋虚血 8 名であった。HD では 20 名中 8 名 (40.0%) が IHD で, 内訳は狭心症 3 名, 陳旧性心筋梗塞 1 名, 無症候性心筋虚血 4 名であった。

CAPD 患者で IHD を有する症例の FVIIc は $150.2 \pm 20.1\%$, フィブリノーゲンは 473.5 ± 100.7 mg/dl, IHD を有さない症例の FVIIc は $106.3 \pm 19.8\%$, フィブリノーゲンは 399.6 ± 19.7 mg/dl で, IHD を有する CAPD 患者で FVIIc とフィブリノーゲンは有意に上昇していた。

また HD 患者でも IHD を有する症例の FVIIc は $130.2 \pm 14.8\%$, フィブリノーゲンは 440.4 ± 79.6 mg/dl, IHD を有さない症例の FVIIc は 98.3 ± 16.6 , フィブリノーゲンは 379.5 ± 99.7 mg/dl で IHD を有する HD 患者の FVIIc とフィブリノーゲンは有意に上昇していた。

しかしながら, FXIIc, TAT, PAI-1, PIC, D ダイマーに関しては IHD の有無により CAPD, HD 患者

図3 Coagulation and fibrinolysis system in dialyzed patients with or without IHD.

いずれとも有意差は認められなかった。

III. 考 察

慢性透析患者では心血管系合併症，とくに IHD の発症頻度が高い¹⁻³⁾。IHD では脂質代謝異常とともに，凝固，線溶系にも異常を認めることが多く，その病因や病態との関連性が注目されている⁸⁾。今回，HD ならびに CAPD 患者の凝固，線溶系の各因子を測定し，IHD との関連性について検討した。

健常者に比較して HD, CAPD 患者の FVIIc, フィブリノーゲン, TAT (トロンビン産生の指標) は上昇していた。この結果から示唆されることは透析患者では凝固亢進状態にあり，この傾向は HD 患者に比較して CAPD 患者で大であるということである。透析患者ではインターロイキン-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) などの炎症性サイトカインの産生亢進が報告されており⁹⁾，さらに HD 患者では透析液より透析膜を介してのエンドトキシンの体内侵入が示唆されている。このようにして体内で産生，あるいは侵入した IL-1, TNF- α , エンドトキシンは血管内皮細胞を刺激し，組織因子を発現させることにより，第VII因子を活性化し，凝固系 (外因系) を亢進させる機序が考えられる¹⁰⁾。また HD 患者に比較して CAPD 患者で FVIIc がさらに上昇していたが，その機序として

CAPD 患者では透析液へのタンパク喪失により，肝で産生される第VII因子が上昇している可能性が示唆された。ついで活性化された第VII因子は第X因子を活性化し，TAT の上昇で示されるごとくトロンビンの産生を亢進させるものと思われる。またフィブリノーゲンも透析患者で上昇していたが，透析患者ではフィブリノーゲンの半減期の減少していることが一因と考えられている¹¹⁾。また FVIIc の上昇機序と同じく，CAPD 患者ではフィブリノーゲンの肝でのより高度な産生が示唆された。

透析患者では動脈硬化の進行が早く，このことが心血管系合併症を引き起こす。慢性腎不全で血管内皮細胞が障害されると，血小板は粘着，凝集するが，このときフィブリノーゲンの存在が必須とされる。血小板が活性化されると，血小板膜表面にフィブリノーゲンレセプターが露呈されるが，このレセプターは glycoprotein IIb/IIIa と考えられており，glycoprotein IIb/IIIa とフィブリノーゲンとの結合にはフィブリノーゲンの A α · B β · γ 鎖という3本のポリペプチド鎖のうち， γ 鎖 C 末端部のペプチドの関与していることが示唆されている¹²⁾。本研究で示されたごとく，透析患者ではフィブリノーゲンが上昇しており，この上昇は血小板の粘着・凝集を介して動脈硬化促進的に作用している可能性が高い¹³⁾。このように内皮細胞障害は動脈硬化発症の引き金となるが，近年，透析患者での内皮

細胞障害にホモシステインと advanced glycation end products (AGEs) の関与が注目されている。ホモシステインの上昇は低比重リポタンパクの酸化, 血管平滑筋細胞の増殖だけでなく内皮細胞の構造と機能を障害する¹⁴⁾。また AGEs は動脈硬化病変部の肥厚内膜やマクロファージ由来泡沫細胞にも認められ, 内皮細胞障害に強く関与していることが示唆されている¹⁵⁾。

健常者, 透析患者間で PAI-1 に有意な変化は認められなかったが, PIC, D ダイマーは透析患者で上昇していた。しかしながら, CAPD と HD 患者間に有意差は認められなかった。尿毒症患者で出血傾向はしばしば認められる病態であるが, 主として血小板の機能異常によるものであり, 透析導入により出血傾向の改善することが報告されている¹⁶⁾。本研究においても, HD ならびに CAPD 患者で凝固系亢進とそれに続くところの線溶亢進が示唆された^{17,18)}。

FVIIc は透析患者で上昇していたが, CAPD 患者ではフィブリノーゲン, TAT, PAI-1 と有意の正相関が, HD 患者ではフィブリノーゲン, TAT と有意の正相関が認められた。近年, 第VII因子とフィブリノーゲンは IHD の独立した危険因子であることが報告されるようになった^{7,19)}。本研究では狭心症, 心筋梗塞, 無症候性心筋虚血を有する透析患者での凝固, 線溶異常について検討したが, 線溶系因子に有意差はなく, 凝固系因子のなかで FVIIc とフィブリノーゲンが上昇していた。しかしながら, IHD を有する HD と CAPD 患者間に FVIIc とフィブリノーゲンの有意差は認められなかった。

以上の成績は FVIIc とフィブリノーゲンが透析患者の IHD 発症に関与している可能性を示唆するものと思われる。

文献

- 1) Linder A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH : Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290 : 697-701, 1974
- 2) Burton BT, Kureger KK, Bryan FA : National registry of long-term dialysis patients. *JAMA* 218 : 718-722, 1971
- 3) 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 (1997 年 12 月 31 日現在). *透析会誌* 32 : 1-17, 1999
- 4) 澤田重樹, 阿部親司, 高橋洋一, 古田昭春, 大橋宏重, 飯田久也 : 慢性透析患者の脂質異常—とくに血清リン脂質分画について—. *透析会誌* 17 : 235-241, 1984
- 5) 大橋宏重, 小田 寛, 大野道也, 渡辺佐知郎, 琴尾泰典, 松野由紀彦, 平野高弘, 石黒源之, 大熊俊男, 伊藤裕康, 澤田重樹, 荒木 肇, 横山仁美 : 維持血液透析患者でリポ蛋白質 (a) は冠動脈疾患の独立した危険因子となるか. *透析会誌* 31 : 1017-1023, 1998
- 6) Kelleher CC : Plasma fibrinogen and factor VII as risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol* 8(Suppl 1) : 79-82, 1992
- 7) Kario K, Matsuo T : Coronary artery disease and factor VII hyperactivity in elderly Japanese. *Am J Cardiol* 69 : 807-809, 1992
- 8) Tomura S, Nakamura Y, Doi M, Ando R, Ida T, Chida Y, Ootsuka S, Shinoda T, Yanagi H, Marumo F : Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27 : 848-854, 1996
- 9) Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Descamps-Latscha B : Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor α . *Kidney Int* 37 : 116-125, 1990
- 10) Nemerson Y, Repke D : Tissue factor accelerates the activation of coagulation factor VII : The role of a bifunctional coagulation cofactor. *Thromb Res* 40 : 351-358, 1985
- 11) Cavagna R, Schiavon R, Tessarin C, Papa N, Scorrano D, Casol D, Silverstro LD : Risk factors of ischemic cardiac disease in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 13(Suppl) : s 402-s 405, 1992
- 12) Kloczewiak M, Timmons S, Hawiger J : Localization of a site interacting with human platelet receptor on carboxy-terminal segment of human fibrinogen γ -chain. *Biochem Biophys Commun* 107 : 181-189, 1982
- 13) Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H, Kronenberg F : Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8 : 1889-1898, 1997
- 14) Bostom AG, Lathrop L : Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease : prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 52 : 10-20, 1997
- 15) 宮田敏男, 稲城玲子, 黒川 清 : AGE 研究の進歩 腎不全と糖・脂質カルボニルストレス. *透析会誌* 31 : 1311-1316, 1998
- 16) Paolo ND, Capotondo L, Rossi P, Gaggiotti E, Pula G, Fanetti G : Bleeding tendency of chronic uremia improved by vascular factor. *Nephron* 52 : 268-272, 1989
- 17) Kobayashi M, Yorioka N, Yamakido M : Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may

- be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 76 : 56-61, 1997
- 18) Nakamura Y, Tomura S, Tachibana K, Chida Y, Marumo F : Enhanced fibrinolytic activity during the course of hemodialysis. *Clin Nephrol* 38 : 90-96, 1992
- 19) Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW : Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction on sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 332 : 635-641, 1995