慢性血液透析患者における心血管疾患の発生と ACE 遺伝子多型の関係について

石 光 俊 彦 太 尾 泰 雄 細 谷 和 良 斎 藤 真 由 美
谷 仲 肇 子 鈴 木 武 志 稲 田 英 毅 太 田 智
吉 井 正 義 明 石 真 和 南 順 一 小 野 英 彦
馬 場 友 三 郎*³ 大 場 秀 一*⁴ 橋 本 玄 之*² 八 木 繁*¹
松 岡 博 昭

獨協医科大学循環器内科 宇都宮中央病院*¹ 橋本医院*² 馬場医院*³ 大場医院*⁴

key words: ACE 遺伝子多型, 血液透析患者, 予後, 心血管疾患, 血漿アンジオテンシン II

〈要旨〉

慢性血液透析患者 534 例を対象として, 死亡や心血管事故の発生につき 2 年間の追跡調査を行い, 背景因子, 身体所見や ACE 遺伝子型を含む検査所見との関係を検討した. 2 年間で 70 例が死亡し, うち 33 例が脳卒中や心筋梗塞などの心血管疾患によるものであった. 非致死性の心血管事故の発生は 99 件であった. 死亡に関係する因子としては, 高年齢, 糖尿病, 心血管疾患の既往, 体重増加低値, 胸部 X 線心胸郭比高値, 心電図異常, 血清アルブミン低値, 血液尿素窒素低値, 血清クレアチニン低値, 血清 Na 低値, 血清 K 低値, 血漿アンジオテンシン II 高値などが有意であった. 心血管疾患の発症については, 男性, 高年齢, 糖尿病, 心電図異常, 胸部 X 線心胸郭比高値, 血液尿素窒素低値, 血清 Na 低値などに加え ACE 遺伝子型 D アレルが有意な危険因子であった.

透析患者の生命予後については, 食事摂取や運動能などの活動性が良好に保たれていることが重要であると思われる. 心血管疾患の発症に対しては, 高年齢, 糖尿病などの既知の危険因子に加え, ACE 遺伝子型 D アレルの存在が寄与することが推測された.

Incidence of cardiovascular diseases and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in chronic hemodialysis patients

Toshihiko Ishimitsu, Yasuo Futoh, Kazuyoshi Hosoya, Mayumi Saitoh, Hatsuko Yanaka, Takeshi Suzuki, Hideki Inada, Satoshi Ohta, Masayoshi Yoshii, Masakazu Akashi, Junichi Minami, Hidehiko Ono, Yuzaburo Baba*³, Shuichi Ohba*⁴, Hiroyuki Hashimoto*², Shigeru Yagi*¹, Hiroaki Matsuoka

Division of Hypertension and Cardiorenal Disease, Department of Medicine, Dokkyo University School of Medicine; Utsunomiya Central Hospital*¹, Hashimoto Clinic*², Baba Clinic*³, Ohba Clinic*⁴

To evaluate the relation of insertion/deletion (I/D) polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene to the incidence of cardiovascular diseases in chronic hemodialysis patients, 534 patients on chronic hemodialysis were followed for two years after determining the ACE genotype. There were 208, 245 and 81 patients with II, ID and DD genotypes, respectively, and the frequencies of I and D allele were 0.62 and 0.38. Background characteristics such as age, gender, causative diseases of renal failure and complications of cardiovascular diseases at the time of study entry were comparable among the three genotype groups. Serum ACE activity was significantly higher in DD than in II or ID. However, plasma angiotensin II concentration did not significantly differ among the three groups. During two-year follow-up period, 33 fatal and 99 nonfatal cardiovascular events occurred. The incidence of these cardiovascular events was significantly associated with

advanced age ($p < 0.001$), diabetic nephropathy ($p < 0.001$), preexistence of cardiovascular diseases ($p < 0.001$), high cardio-thoracic ratio on chest roentgenogram ($p = 0.004$), electrocardiographic abnormalities ($p < 0.001$), and low serum Na ($p < 0.001$). In addition, the incidence of cardiovascular events was higher among patients carrying the D allele (II 16.8%, ID 27.3%, DD 37.0%; $p < 0.001$). It is suggested that the D allele of ACE gene polymorphism is a risk factor for cardiovascular complications in hemodialysis patients.

緒 言

近年、降圧治療や各種のインターベンション技術の進歩により、脳卒中や冠動脈疾患による死亡率は抑制され、心不全や末期腎不全の発生率の増加が米国で報告されており¹⁾、わが国でも同様の傾向にあると考えられている。また、平均寿命の延長に伴い、循環器疾患患者の年齢も高齢化しつつある。わが国では透析療法を必要とする末期腎不全患者の平均年齢も年々高くなっており²⁾、透析患者の生命予後を大きく左右する心血管疾患の管理は、今後ますます重要性が増す問題であると思われる。透析患者において心血管疾患の発生を抑制するためには、リスクの高い集団に対し集中的な介入を行うのが効果的であり、そのためには心血管系のリスクとなる因子を的確に同定することが必要である。本研究においては、透析患者を前向きに追跡調査することにより、生命予後や心血管疾患の発生に寄与する因子を検討した。

I. 対象および方法

1998年1月1日の時点で、栃木県内の9施設において安定した維持血液透析下にある外来透析患者534例を対象として登録し、2年間の追跡調査を行った。登録時に、年齢、性、腎不全の原疾患、既存合併症、喫煙・飲酒習慣などの背景因子および身長、ドライウェイト、体重増加、血圧、脈拍数などの身体所見を調査した。血圧および脈拍数は透析開始前に臥位安静にて測定した値の2週間の平均値を用いた。透析間の体重増加も2週間の値を平均して用いた。

一般検査として胸部X線心胸郭比、心電図所見、血算、血液生化学の他に、血清 β_2 ミクログロブリン濃度、血漿アンジオテンシンII濃度の測定およびACE遺伝子型の決定を行った。血漿アンジオテンシンII濃度は、透析前臥位安静時に前腕内シャントの静脈側穿刺時に採血し、直ちに冷却遠心分離した血漿にて、SRL社製の2抗体法のRIAによるキットを用い測定した³⁾。ACE遺伝子型は、末梢白血球より抽出したゲノムDNAをテンプレートとして、Rigatら⁴⁾の方法に従っ

てPCRを行い、増幅されたDNAフラグメントを2%アガロースを用いた電気泳動にて分離し、II, ID, DDの遺伝子型を決定した。DD型の判定はIアレルに特異的なPCRによる確認の後に行った⁵⁾。

調査開始2年後の2000年1月に、調査期間中の死亡や合併症の発生状況に関し調査を行った。死因や合併症の診断は全例、診療録の記載に基づいて判定した。

本研究は、ヘルシンキ宣言(1996年、サマーセット改訂)の精神に基づいて行われた。

データは平均±標準偏差で示した。各種の因子とイベントとの関係はロジスティック回帰分析にて解析した。イベントの発生頻度の群間比較には χ^2 検定を用いた。 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意であると判定した。

II. 結 果

表1に対象とした透析患者の背景因子や身体所見などをACEの遺伝子型別に示す。男性314例、女性220例で、年齢は平均57歳であった。腎不全の原疾患は、慢性糸球体腎炎343例、糖尿病性腎症141例、多発性嚢胞腎23例、慢性腎盂腎炎8例、腎硬化症7例、膠原病7例、その他5例と概ねわが国における現況を反映する頻度を示した²⁾。透析継続年数は平均7.5年、身長と体重から計算した体重指数は平均 20.7 kg/m^2 であった。186例が喫煙習慣を有し、116例は飲酒習慣を有していた。各回の透析開始前に測定された血圧の平均は $155/81 \text{ mmHg}$ と特に収縮期の値が高値を呈した。同時に測定した脈拍数の平均は76/分であった。利尿薬以外の降圧薬の服用あるいは $150/90 \text{ mmHg}$ 以上の高血圧は、438例(82.0%)と高頻度に認められた。また、登録時に高血圧以外の心血管疾患を有する症例が172例あり、その内訳は脳血管障害27例、虚血性心疾患55例、心臓弁膜症29例、心不全41例、末梢血管疾患17例、不整脈47例であり、31例が複数の心血管疾患を有していた。胸部X線写真上の心胸郭比は平均50.5%、185例に左室肥大や不整脈などの心電図異常が認められた。これらの項目はいずれもACEの遺伝子型により有意な違いを示さなかった。

2年間の調査期間中に70例が死亡した。表2にその

表 1 Background characteristics of the study subjects grouped by angiotensin-converting enzyme genotype.

	ACE 遺伝子型			合 計 (n=534)
	II (n=208)	ID (n=245)	DD (n=81)	
年齢 (歳)	57±12	57±11	57±10	57±12
性 (男/女)	124/84	142/103	48/33	314/220
原疾患				
慢性糸球体腎炎	132 (63.5%)	157 (64.1%)	54 (66.7%)	343 (64.2%)
糖尿病性腎症	56 (26.9%)	64 (26.1%)	21 (25.9%)	141 (26.4%)
その他	20 (9.6%)	24 (9.8%)	6 (7.4%)	50 (9.4%)
透析継続年数 (年)	7.4±6.1	7.4±6.0	7.5±5.9	7.5±6.1
既存心血管疾患	65 (31.3%)	77 (31.4%)	30 (37.0%)	172 (32.2%)
飲酒習慣 (+/-)	47/161	49/196	20/61	116/418
喫煙習慣 (+/-)	67/141	90/155	29/52	186/348
体重指数 (kg/m ²)	20.6±2.7	20.8±2.7	20.6±2.7	20.7±2.7
収縮期血圧 (mmHg)	154±18	156±20	155±23	155±19
拡張期血圧 (mmHg)	81±9	81±9	82±11	81±9
脈拍数 (bpm)	76±8	76±7	76±9	76±7
心胸郭比 (%)	50.4±5.5	50.7±5.5	50.0±4.8	50.5±5.4
心電図異常	76 (36.5%)	79 (32.2%)	30 (37.0%)	185 (34.6%)

Data are means±SD.

表 2 Causes of death occurred during the 2-year study period in chronic hemodialysis patients grouped by angiotensin-converting enzyme genotype.

	ACE 遺伝子型			合 計 (n=534)
	II (n=208)	ID (n=245)	DD (n=81)	
心血管疾患による死亡				
脳血管障害	4 (1.9%)	6 (2.5%)	5 (6.2%)	15 (2.8%)
虚血性心疾患	1 (0.5%)	4 (1.6%)	0 (0.0%)	5 (0.9%)
心不全	2 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (2.5%)	5 (0.9%)
不整脈および突然死	2 (1.0%)	5 (2.0%)	0 (0.0%)	7 (1.3%)
末梢血管疾患	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
計	9 (4.3%)	17 (6.9%)	7 (8.6%)	33 (6.2%)
非心血管疾患による死亡				
悪性腫瘍	2 (1.0%)	2 (0.8%)	1 (1.2%)	5 (0.9%)
感染症	12 (5.8%)	6 (2.5%)	3 (3.7%)	21 (3.9%)
消化管出血	2 (1.0%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
肝不全	0 (0.0%)	2 (0.8%)	1 (1.2%)	3 (0.6%)
呼吸不全	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
播種性血管内凝固	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
事故, 自殺	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
計	19 (9.1%)	13 (5.3%)	5 (6.2%)	37 (6.9%)
総 計	28 (13.5%)	30 (12.2%)	12 (14.8%)	70 (13.1%)

死因を ACE の遺伝子型別に示すが、全体で脳血管障害 15 例、虚血性心疾患 5 例、心不全 5 例、不整脈および突然死 7 例、末梢血管疾患 1 例で、これらの心血管疾患による死亡は合計 33 例であった。また、悪性腫瘍 5 例、感染症 21 例、消化管出血 4 例、肝不全 3 例、呼吸不全 2 例、播種性血管内凝固 1 例、自殺 1 例であり、感染症による死亡が多く認められた。ACE の遺伝子型により死亡の発生に有意な違いは認められなかった。

表 3 に示すごとく、非致死性の心血管疾患の発症は

全体で 99 例であった。その内訳は脳血管障害 20 例、虚血性心疾患 14 例、心不全 19 例、不整脈 29 例、末梢血管疾患 17 例であるが、これらの心血管疾患の発症頻度には ACE の遺伝子型により有意な違いがあり、DD 型、ID 型、II 型の順に多かった ($\chi^2=10.8$, $p=0.004$)。

表 4 に各種の調査項目の中でロジスティック回帰分析により、死亡と有意な関係を示したものを列挙する。背景因子、身体所見の中では高年齢および心血管疾患の既存が死亡と強い関係を示し、男性、糖尿病、喫煙

表 3 Incidence of non-fatal cardiovascular diseases during the 2-year study period in chronic hemodialysis patients grouped by angiotensin-converting enzyme genotype.

	ACE 遺伝子型			合 計 (n=534)
	II (n=208)	ID (n=245)	DD (n=81)	
脳血管障害	3 (1.4%)	12 (4.9%)	5 (6.2%)	20 (3.7%)
虚血性心疾患	3 (1.4%)	10 (4.1%)	1 (1.2%)	14 (2.6%)
心不全	4 (1.9%)	7 (2.9%)	8 (9.9%)	19 (3.6%)
不整脈	12 (5.8%)	13 (5.3%)	4 (4.9%)	29 (5.4%)
末梢血管疾患	4 (1.9%)	8 (3.3%)	5 (6.2%)	17 (3.2%)
計	26 (12.5%)	50 (20.4%)	23 (28.4%)	99 (18.5%)

表 4 Logistic regression analysis of factors relating to the life prognosis of chronic hemodialysis patients.

独立変数	オッズ比	95%信頼区間	P 値
男性	1.752	1.018~3.017	0.043
年齢	1.065	1.040~1.092	<0.001
糖尿病性腎症	1.793	1.057~3.043	0.030
既存心血管疾患	2.483	1.826~3.377	<0.001
喫煙習慣	1.022	1.001~1.044	0.046
透析間の体重増加	0.722	0.546~0.954	0.022
心胸郭比	1.088	1.041~1.138	<0.001
心電図異常	2.740	1.644~4.567	<0.001
血清アルブミン	0.331	0.189~0.579	<0.001
血液尿素窒素	0.981	0.968~0.995	0.006
血清クレアチニン	0.805	0.729~0.889	<0.001
血清ナトリウム	0.878	0.823~0.938	<0.001
血清カリウム	0.508	0.370~0.698	<0.001
血中ヘモグロビン	1.304	1.090~1.559	0.004
血漿アンジオテンシンII	1.017	1.005~1.029	0.006

表 5 Logistic regression analysis of factors relating to the occurrence of fatal and nonfatal cardiovascular events in chronic hemodialysis patients.

独立変数	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢	1.038	1.019~1.058	<0.001
糖尿病性腎症	2.843	1.831~4.416	<0.001
ACE 遺伝子型	1.571	1.158~2.133	0.004
既存心血管疾患	2.126	1.613~2.803	<0.001
透析継続期間	0.951	0.916~0.988	0.009
心胸郭比	1.057	1.018~1.098	0.004
心電図異常	2.321	1.516~3.552	<0.001
血液尿素窒素	0.986	0.975~0.997	0.012
血清クレアチニン	0.921	0.853~0.995	0.036
血清ナトリウム	0.888	0.839~0.939	<0.001
血清カリウム	0.755	0.587~0.969	0.028
血清カルシウム	0.797	0.653~0.973	0.026
血清 β_2 ミクログロブリン	0.970	0.946~0.994	0.014

習慣や体重増加低値も有意に死亡と関係した。これに対し、体重指数、透析年数、飲酒習慣や血圧、脈拍数などは死亡と有意な関係を示さなかった。一般検査所見では、心胸郭比高値、心電図上の不整脈および左室肥大所見、血清アルブミン低値、血液尿素窒素低値、血清クレアチニン濃度低値、血清 Na 低値、血清 K 低値、血中ヘモグロビン高値などの項目が死亡と強い関係を示した。ACE 遺伝子型は死亡と有意な関係がなかったが、血漿アンジオテンシンII高値は死亡と有意に関係する因子であった。また、ACE 遺伝子型により血漿アンジオテンシンII濃度に有意な違いは観察されなかった(II 14 ± 19 , ID 13 ± 15 , DD 15 ± 17 pg/mL)。

非致死性の心血管疾患を発症した 99 例(表 3)に、表 2 に示した死亡例のうち心血管疾患により死亡した 33 例を加えた 132 例を心血管イベント発生例とした。この心血管イベントの発生とロジスティック回帰分析にて有意な関係を示した調査項目を表 5 に示す。背景因子の中で、高年齢、糖尿病、循環器合併症の存在が心血管イベントと強い関係を示し、透析継続年数は短いほうが心血管イベントの発生が多かった。血圧、体

重量指数などの身体所見や喫煙、飲酒習慣などと心血管イベントの発生との関係は有意ではなかった。検査所見では、心胸郭比高値、心電図異常、血清 Na 低値などが心血管イベントの発生と強い関係を示した。血漿アンジオテンシンIIは心血管イベントと有意な関係を示さなかったが、ACE 遺伝子型の D アレルの存在は心血管イベントの発生と有意に関係する因子であった。

表 6 は、糖尿病、心血管疾患の既存、ACE 遺伝子型などの因子が、死亡および心血管イベントの発生に及ぼす影響を解析した結果であるが、糖尿病群では非糖尿病群に比べ、心血管イベントの発生が 2.5 倍多く、死亡率も 1.6 倍が高かった。また、登録時に高血圧以外の心血管疾患の合併があった群の死亡率および心血管イベントの発生率は、心血管疾患の合併がなかった群に比べ、それぞれ 2.8 倍および 2.7 倍であった。ACE 遺伝子型は、本研究で対象とした透析患者の死亡率には影響を与えなかったが、心血管イベントの発生は D アレルの存在により有意に増加していた。

表 6 Numbers of deaths and incidence of fatal and non-fatal cardiovascular diseases in chronic hemodialysis patients grouped by the cause of renal failure, pre-existing cardiovascular diseases and angiotensin-converting enzyme genotype.

	糖尿病 (n=141)		非糖尿病 (n=393)
死 亡	26 (18.4%)	$\chi^2=4.78, p<0.033$	44 (11.2%)
致死性, 非致死性心血管イベント	63 (44.7%)		69 (17.6%)
		$\chi^2=41.03, p<0.001$	
	既存心血管疾患 (+) (n=172)		既存心血管疾患 (-) (n=362)
死 亡	40 (23.3%)	$\chi^2=22.53, p<0.001$	30 (8.3%)
致死性, 非致死性心血管イベント	75 (43.6%)		57 (15.7%)
		$\chi^2=47.75, p<0.001$	
	ACE 遺伝子型		
	II (n=208)	ID (n=245)	DD (n=81)
死 亡	28 (13.5%)	30 (12.2%)	12 (14.8%)
		N. S.	
致死性, 非致死性心血管イベント	35 (16.8%)	67 (27.3%)	30 (37.0%)
		$\chi^2=14.48, p<0.001$	

III. 考 察

本研究において調査した項目の中で、高齢や心血管疾患の既存は死亡と強く関係し、高齢化する透析患者において心血管疾患の管理が重要な問題であることが窺われる。また、心胸郭比の高値や心電図異常と死亡の間にも強い関係が認められたことから、心血管疾患の発生が透析患者の生命予後を左右する因子であると推測される。

糖尿病性腎症を原疾患とする透析患者の予後は不良であるとされるが、我々が先に 218 例の透析患者を 1 年間追跡した成績では、糖尿病群では非糖尿病群に比べ心血管イベントの発生は多かったが、死亡率の差は有意ではなかった³⁾。今回の研究では、対象例数を大幅に増加し、追跡期間も 2 年に延長して検討した結果、糖尿病群の死亡率および心血管イベント発生率はいずれも非糖尿病群に比べ有意に高いという結果が得られた。危険因子としての糖尿病の影響を明らかにするために多数の症例と相当期間の追跡を要した理由については、心血管疾患に対するインターベンション治療など近年の医療技術の進歩により、糖尿病患者の予後が改善しつつあることが関係すると思われるが、本研究では安定した維持外来透析下にある症例を対象として登録したため、入院患者など重篤な合併症を有する糖尿病患者が少なかった可能性も推測される。

体重増加、血清アルブミン、血液尿素窒素、血清ク

レアチニン、血清 K などは高値の場合に死亡率が低かった。これらは食事摂取、栄養状態や体格、筋肉量に関係する因子である。従って、食事摂取が良好で運動能や筋肉量が保たれており、生活の活動性が高いことが、良好な生命予後と関係すると推測される。また、血中ヘモグロビンの高値も死亡と関係する因子として有意であり、腎性貧血が過度に是正された場合に血栓、梗塞性の疾患などが予後に影響する可能性が考えられる。

高血圧も心血管系の主要な危険因子の一つであるが、本研究においては死亡、心血管イベントのいずれとも有意な関係を認めなかった。これには、高血圧が脳血管障害をはじめとする心血管疾患のリスクである反面、逆に心機能不全の存在によりもたらされる低血圧も予後不良のリスクを反映する可能性があることが関係すると思われる。しかしながら、心血管イベントの発生には、調査開始時の血圧レベルのみならず、追跡期間中の血圧管理状態も重要であると思われ、今後はその点からの検討が必要であろう。

レニン-アンジオテンシン系の中でアンジオテンシン II は血管平滑筋収縮やアルドステロン分泌刺激などの著明な生理活性をもつ昇圧物質であるが、本研究で対象とした透析患者においては血漿アンジオテンシン II の高値と死亡の間に有意な関係が認められた。個々の症例を検討すると特に血漿アンジオテンシン II が著明に高値を呈するような症例において高頻度に死亡が発生しており、おそらくは透析中の血圧低下や心不全

など循環動態が不安定でレニン-アンジオテンシン系が亢進していることが関与すると思われる。また、本研究で対象とした透析患者においては ACE 遺伝子型により血漿アンジオテンシン II 濃度に違いは認められず、既報の健常人や高血圧、冠動脈疾患患者を対象とした成績と同様であった⁶⁻⁸⁾。ACE 遺伝子型は血清 ACE 活性に影響することが示されているが^{8,9)}、我々の成績では循環血液中において血漿アンジオテンシン II 濃度は ACE 活性よりもレニン活性と強く相関し、アンジオテンシン II 産生の律速段階はレニン活性に依存すると推測される⁸⁾。

降圧薬の中で ACE 阻害薬は主としてアンジオテンシン I からアンジオテンシン II への活性化を抑制することにより降圧効果を発揮する。ACE の遺伝子多型が循環器系と関係するとすれば、レニン-アンジオテンシン系を介する機序が考えられるため、ACE 阻害薬の服用はこの関係に影響を及ぼすことが予想される。本研究では対象症例 534 例中 147 例 (27.5%) が ACE 阻害薬を服用していたが、その頻度は II 型 28.8%、ID 型 25.7%、DD 型 29.6% と各遺伝子型で同等であった。従って、本研究で観察された心血管疾患の発症と ACE 遺伝子型の関係に ACE 阻害薬投与の有無が影響したとは思われない。

心血管疾患の発症に及ぼす ACE 遺伝子多型の影響については、虚血性心疾患¹⁰⁻¹⁸⁾や脳血管障害¹⁹⁾の他に頸動脈、腎動脈などにおける動脈硬化性病変^{20,21)}との関係について多くの成績が報告されている。本研究においては、プロスペクティブな追跡調査により、D アレルを有する透析患者においては、心血管疾患の発症が多いことが観察されたが、疾患別にみると脳血管障害や末梢動脈疾患の増加は明らかであるものの、虚血性心疾患に関しては DD 型における発症の増加は認められなかった。この点については、より多数の症例における検討が必要であるが、腎不全の存在や抗凝固薬を使用する体外循環の反復などの特殊な病態が透析患者における血栓性疾患の発症を修飾する可能性が推測される。脳卒中、心筋梗塞などの心血管疾患は、透析患者における死因として、感染症とともに主要な位置を占めるものである。心血管疾患の発生を予防し、透析患者の予後向上を考える上で、ACE 遺伝子型も含め危険因子としての遺伝的素因の評価が重要な問題であると思われる。

結 論

慢性血液透析患者においては、食事摂取が良好に保

たれ生活の活動性が高いことが生命予後に大きな影響を与え、特に高齢で心血管疾患の既往を有する場合にはリスクが大きいと思われる。心血管疾患の発症については、高年齢、糖尿病などの既知の危険因子に加え、ACE 遺伝子型 D アレルの存在が寄与すると考えられた。

文献

- 1) Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). Arch Intern Med 157 : 2413-2446, 1997
- 2) 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実況 (1998 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 33 : 1-27, 2000
- 3) 太尾泰雄, 石光俊彦, 小川吉一, 寺西 恵, 松岡博昭：慢性血液透析患者の予後と ACE 遺伝子多型性の関連. 透析会誌 32 : 997-1003, 1999
- 4) Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F : PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP 1) (dipeptidylcarboxypeptidase 1). Nucleic Acids Res 20 : 1433, 1992
- 5) Shanmugam V, Sell KW, Saha BK : Mistyping ACE heterozygotes. PCR Methods Appl 3 : 120-121, 1993
- 6) Lachurié ML, Azizi M, Guyene TT, Alhenc-Gelas F, Menard J : Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. Circulation 91 : 2933-2942, 1995
- 7) Harrap SB, Davidson HR, Connor JM, Soubrier F, Corvol P, Fraser R, Foy CJ, Watt GC : The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. Hypertension 21 : 455-460, 1993
- 8) Tsukada K, Ishimitsu T, Tsuchiya N, Horinaka S, Matsuoka H : Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular endocrine system in coronary angiography patients. Jpn Heart J 38 : 799-810, 1997
- 9) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F : An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene account for half of the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest 86 : 1343-1346, 1990
- 10) Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou J-P, Arveiler D, Luc G, Bard J-M, Bara L, Ricard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F : Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-

- converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359 : 641-644, 1992
- 11) Ruiz J, Blanché H, Cohen N, Velho G, Cambien F, Cohen D, Passa P, Froguel P : Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 3662-3665, 1994
 - 12) Arbustini E, Grasso M, Fasani R, Klersy C, Diegoli M, Porcu E, Banchieri N, Fortina P, Danesino C, Specchia G : Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *Br Heart J* 74 : 584-591, 1995
 - 13) Beohar N, Damaraju S, Prather A, Yu QT, Raizner A, Kleiman NS, Roberts R, Marian AJ : Angiotensin I-converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. *J Invest Med* 43 : 275-280, 1995
 - 14) Bohn M, Berge KE, Bakken A, Erikssen J, Berg K : Insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme and myocardial infarction. *Clin Genet* 44 : 292-297, 1993
 - 15) Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J, Hennekens CH : A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 332 : 706-711, 1995
 - 16) Friedl W, Krempler F, Paulweber B, Pichler M, Sandhofer F : A deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is not associated with coronary heart disease in an Austrian population. *Atherosclerosis* 112 : 137-143, 1995
 - 17) Katsuya T, Koike G, Yee TW, Sharpe N, Jackson R, Norton R, Horiuchi M, Pratt RE, Dzau VJ, MacMahon S : Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 345 : 1600-1603, 1995
 - 18) Winkelmann BR, Nauck M, Klein B, Russ AP, Bohm BO, Siekmeier R, Ihnken K, Verho M, Gross W, Marz W : Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with increased plasma angiotensin-converting enzyme activity but not with increased risk for myocardial infarction and coronary artery disease. *Ann Intern Med* 125 : 19-25, 1996
 - 19) Kario K, Kanai N, Saito K, Nago N, Matsuo T, Shimada K : Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation* 93 : 1630-1633, 1996
 - 20) Castellano M, Muiesan ML, Rizzoni D, Beschi M, Pasini G, Cinelli A, Salvetti M, Porteri E, Bettoni G, Kreutz R, Lindpaintner K, Rosei EA : Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and arterial wall thickness in a general population. The Vobarno Study. *Circulation* 91 : 2721-2724, 1995
 - 21) Missouris CG, Barley J, Jeffery S, Carter ND, Singer DR, MacGregor GA : Genetic risk for renal artery stenosis : association with deletion polymorphism in angiotensin 1-converting enzyme gene. *Kidney Int* 49 : 534-537, 1996