1. 腎不全患者の動脈壁肥厚と壁硬化—腎不全保存期と透析療法期の比較

—第48回日本透析医学会ワークショップより—

庄司 哲雄*¹ 篠原 加代*¹ 石村 栄治*² 西沢 良記*¹

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学*¹ 同腎臓病態内科学*²

透析患者では心血管系疾患による死亡のリスクは一般住民の約10~20倍高率で、高度に進展した動脈硬化性血管変化が重要な原因である。透析治療が動脈硬化を進展させるとの考えがあるが、腎不全と透析治療の影響は十分区別されていない。本稿では、動脈壁に対する腎不全と透析治療の影響について、教室の成績を含めて文献的に考察した。腎不全患者では保存期から動脈の壁肥厚や壁硬化が認められることから、透析治療より腎不全状態そのもの、あるいは腎不全に伴う代謝異常が動脈硬化促進因子であると考えられる。腎不全患者の生命予後を改善するためには、代謝異常を管理すること、それは透析療法期のみならず保存期から考慮することが重要であろう。

I. 長期透析は動脈硬化を促進するのか

長期透析患者では心血管系死亡のリスクが一般住民の約10倍高いことを最初に示したのは、1984年Lindnerら¹⁾の報告であった。彼らは平均37歳の39名の透析患者を6.5年追跡調査し、この事実を明らかにした。その後、この結果を追認する報告がいくつも出され、透析患者の心血管系死亡のリスクが高いことは、広く認められている。Lindnerは、長期の維持透析が動脈硬化を促進していると考えた。しかし、透析患者の動脈硬化に影響しうる要因としては、透析治療に加え、腎不全の存在、腎不全に伴うさまざまな内分泌・代謝障害、合併症に対する薬物治療、その他さまざまな要因が考えられるため、透析治療自身が促進因子かどうかは明らかではなかった。

II. 透析患者の動脈壁

多数の患者の動脈硬化を定量的に評価する方法として、超音波Bモード法による頸動脈や大腿動脈の内膜

中膜肥厚度(IMT)、あるいは脈波解析による大動脈脈波速度(PWV)の計測が用いられる。Kawagishiら²⁾は、透析患者のIMTは同年代の健常群より高値であることを示し、壁肥厚の面からみて透析患者の動脈壁変化が進んでいることを明らかにした。また、Londonら³⁾やShojiら⁴⁾は、大動脈PWVが透析患者で高値であることを示し、動脈の壁硬化の面からも変化が進んでいることを明らかにした。このように、形態学的にも機能的にも透析患者の動脈壁には変化が認められ、頸動脈IMT高値^{5,6)}や大動脈PWV高値^{7,8)}は、透析患者の心血管系死亡の独立した予測因子であることも明らかにされてきた。しかし、これまでの報告をみると、頸動脈IMTや大動脈PWVは、透析年数と有意な相関を示していない。

III. 保存期腎不全患者の動脈壁

Jokiら⁹⁾は透析導入時の腎不全患者において、冠動脈造影によるスクリーニングを行い、透析導入時点においてすでに90%以上の有意狭窄を認める症例が62.5%みられることを報告した。これは、透析治療自身が動脈硬化の促進因子というよりも、腎不全が動脈硬化促進因子であることを示唆するものである。

Shojiら¹⁰⁾は、より早期の腎不全で動脈の壁肥厚が進んでいることを示した。平均血清クレアチニン濃度6.5mg/dLの糖尿病のない保存期腎不全(CRF)患者110名、維持透析(HD)患者345名、健常対照群302名の合計757名の頸動脈IMTを計測し、頸動脈IMTはCRF群、HD群ともに健常群に比し有意に高値であったが、CRF群とHD群の間では有意な差は認められなかった。頸動脈IMTに関与する因子を重回帰分析で検討すると、透析治療の影響は有意ではなく、腎不全の存在がIMT高値と独立した関連を示した。

Shinoharaら¹¹⁾は、腎不全患者では透析導入前から

動脈の壁硬化が進んでいることを示した。糖尿病のない透析導入前腎不全患者 (preHD) 71 名, 維持血液透析患者 (HD) 141 名, 健常対照群 140 名の合計 352 名を対象に, 大動脈 PWV を計測した。PreHD 群と HD 群の大動脈 PWV は健常群より有意に高値であり, PreHD 群は HD 群より高値を示した。大動脈 PWV に関与する因子を重回帰分析すると, 腎不全は大動脈 PWV 高値と, 透析治療は大動脈 PWV 低値と独立した関連を示した。さらに, 透析治療の有無とは独立して, 悪玉系コレステロールの指標である Non-HDL-C やインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR が, 大動脈 PWV と有意な関連を示した。

Mourad ら¹²⁾は, 腎機能正常～非常に軽度の腎障害の高血圧患者において, 大動脈 PWV が CCr と逆相関することを報告している。

また, Bonamini ら¹³⁾は, 腎不全保存期から透析導入までの期間の長かった群と短かった群において, 保存期, 透析期, 腎移植後にわたり, 冠動脈疾患, 脳血管障害, 末梢動脈石灰化の合併率, 血清脂質, インスリン基礎値, 耐糖能障害の頻度などを比較し検討している。その結果, 保存期の短かった群で血管病変の頻度が低いこと, 脂質・糖の代謝性危険因子についても良好であったと報告している。

これらの成績は, 腎不全患者では保存期から動脈の壁肥厚や壁硬化が進んでおり, 腎不全の病態が動脈壁に悪影響を与えていることを示している。

IV. 腎不全が動脈壁に悪い機序

腎不全状態で動脈壁の変化をきたす機序として, 腎不全により古典的な危険因子 (classical risk factors) のうち, 高血圧, 脂質異常, 耐糖能障害・インスリン抵抗性が悪化することがまず考えられる。前述の Shinohara ら¹⁴⁾の解析では, 血圧, Non-HDL-C, HOMA-IR は大動脈 PWV の有意な影響因子であった。さらに, 腎不全により新規に認められた危険因子 (emerging risk factors) が増悪している可能性がある。中でも, ホモシステインや内因性 NOS 阻害因子 (ADMA) は腎不全で血中濃度が上昇すること, 透析患者の心血管系死亡リスクと関連することが知られているため, 腎不全保存期から影響を与えている可能性が高いと思われる。

V. 透析による動脈壁への影響

透析治療が動脈壁へ及ぼす影響はどうであろうか。

血液透析では透析膜と血液の接触, エンドトキシンの混入などが繰り返されるため, 炎症性サイトカインの放出がさまざまな透析合併症の経過に悪影響を与えている可能性が指摘されてきた。粥状動脈硬化症の病態として慢性炎症仮説が注目されており, 透析治療が動脈硬化の病態に悪影響を与えている可能性は十分考えられる。一方, ホモシステインや ADMA 濃度は透析により低下するため, 透析が危険因子の改善に役立っている面もある。

前述のように, 多くの断面調査では, 透析年数と頸動脈 IMT や大動脈 PWV は有意な相関が認められていない。これは二通りの解釈が可能である。まず, 透析の動脈壁への影響は有意でないというものである。もうひとつは, IMT や PWV が高値の患者では心血管系死亡のリスクが高いために, 透析年数の長い群にはそのような患者が含まれにくく, 結果的に, 動脈壁の変化が小さい患者のみが長期透析に至るので, 透析年数と IMT や PWV の関連が認められないのではないかと, という解釈である。いずれの可能性もあり, 断面調査ではこれ以上の検討は困難である。

透析患者の PWV について縦断的に検討している報告がいくつかある。1 回の透析前後では大動脈 PWV は有意に変化しない^{14,15)}。Guerin ら¹⁶⁾によると, ドライウエイトの調節や降圧薬の投与により長期的に血圧管理を行うことにより, 150 名中 100 名で大動脈 PWV が低下した。

以上から, 透析治療が動脈壁に対して悪影響を与えていることを否定はできないものの, 動脈壁や危険因子に対し良い影響を与えている面もあることが理解される。

VI. 今後の方向性

以上のように, 透析患者の心血管系死亡のリスクを低下させることを目標にする場合, 腎不全腎不全保存期から透析治療期までの長期的な視野で対策が必要である。血圧管理に加え, 脂質代謝異常やインスリン抵抗性, さらに新規に認められてきた危険因子など, 代謝・内分泌障害の管理の重要性が, いっそう高くなるものと思われる。

文献

- 1) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH : Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med 290 : 697-701, 1974

- 2) Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H : High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 48 : 820-826, 1995
- 3) London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM : Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 37 : 137-142, 1990
- 4) Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Taniwaki H, Tabata T, Inoue T, Morii H : Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9 : 1277-1284, 1998
- 5) Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C : Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2458-2464, 2001
- 6) Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, Emoto M, Ishimura E, Nakatani T, Miki T, Inaba M : Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41 : S 76-79, 2003
- 7) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM : Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99 : 2434-2439, 1999
- 8) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y : Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12 : 2117-2124, 2001
- 9) Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T : Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 718-723, 1997
- 10) Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K, Kawagishi T, Tahara H, Ishimura E, Nishizawa Y : Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 61 : 2187-2192, 2002
- 11) Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y : Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* (in press)
- 12) Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, Safar ME : Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 59 : 1834-1841, 2001
- 13) Bonomini V, Feletti C, Scolari M, Stefoni S, Vangelista A : Atherosclerosis in uremia : a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 33 : 1493-1500, 1980
- 14) Kosch M, Levers A, Barenbrock M, Matzkies F, Schaefer RM, Kisters K, Rahn KH, Hausberg M : Acute effects of haemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 1663-1668, 2001
- 15) Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJ, Blankestijn PJ, Koomans HA : Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13 : 177-183, 2002
- 16) Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM : Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 103 : 987-992, 2001