4. 透析患者における動脈硬化の非侵襲的検査法の利点と欠点

—第49回日本透析医学会シンポジウムより—

庄司 哲雄^{*1} 篠原 加代^{*1} 田 畑 勉^{*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} 蒼龍会井上病院^{*2}

はじめに

透析患者では心血管系疾患 (CVD) による死亡のリスクが高く、一般の 10~30 倍程度の相対リスクであるといわれている。この CVD 死亡リスクの著しい高さは、CVD 発症リスク自身が高いことと、イベント発症後の致死率の高いことの両方による。CVD 発症リスクの高さは、動脈硬化性変化の程度がすすんでいることが主要因であろうと考えられる。従って、動脈壁を直接評価することは、有効な対策が必要な特にハイリスクな患者の同定に役立つ。動脈硬化性変化はさまざまな側面から検討可能であるが、壁肥厚、壁硬化、石灰化、狭窄についての非侵襲的評価法による透析患者の予後予測について概説する。

I. 動脈の壁肥厚

動脈の壁肥厚は、B モード超音波により計測できる。動脈の内膜、中膜、外膜の3層のうち、内膜中膜の合計 (内膜中膜複合体) が intima-media thickness (IMT) として計測でき、頸動脈 (CA-IMT) での測定が最も一般的であるが、大腿動脈 (FA-IMT) でも計測できる。

健常人では、年齢とともに CA-IMT の値は増加するが、70 歳代の平均でも 1.0 mm 程度である。透析患者でも年齢に相関して増加し、同年代の健常人よりも高い値を示す。非糖尿病透析患者の平均 CA-IMT は約 20 歳年上の健常人に匹敵する値を示し¹⁾、糖尿病を有する透析ではさらに高値を示す²⁾。CA-IMT 高値に関連する危険因子は、高齢、高血圧、喫煙、糖尿病、男性、脂質 (Non-HDL-C 高値)、腎不全、ホモステイン高値などが報告されているが、透析年数との関連は認められないとの報告がほとんどである。

CA-IMT は透析患者の予後予測因子であり、1.0 mm 未満の群に比較し、2.0 mm 以上の群では、CVD 死亡の相対リスクは 10 以上であること、CVD 死亡リスクとの関連は、他の因子を調整しても有意であることが示されている³⁾。

II. 動脈の壁硬化

動脈の壁硬化の測定には、大動脈脈波速度 pulse wave velocity (PWV) がよく用いられてきた。心臓で発生した脈波が頸動脈部、および鼠径部に伝播するまでの時間を計測し、両者の距離との関係から速度を求めるもので、動脈が硬いほど PWV は大きな値を示す。PWV は動脈のさまざまな部分で計測できるため、近年は大動脈より測定の容易な brachial-ankle PWV の測定装置が普及した。いずれの場合も、PWV 測定値は血圧の変動により影響されるので、毎回十分な安静状態にして測定することが重要である。

その他に、特殊な超音波 M モードであるエコートラッキングシステムを用いて Stiffness parameter β が計測できる。これは、動脈の短軸断面が、心拍に伴い伸縮する様子を定量化するものであり、測定時の血圧に依存しない動脈弾性の指標になるといわれている。

大動脈 PWV は年齢とともに高値となり、透析患者は同年代の健常人よりも高い値を示す。大動脈 PWV でみた非糖尿病透析患者の平均「血管年齢」は、健常人より約 10~20 歳進んだものであった⁴⁾。糖尿病透析患者ではさらに高値⁵⁾を示す。

報告されている大動脈 PWV に関連する危険因子は、CA-IMT と共通のものが多く、年齢、血圧、脂質 (VLDL-C, IDL-C, LDL-C およびこれらの合計である Non-HDL-C) などであるが、透析年数との関連の報告はほとんどみられない⁵⁾。

大動脈 PWV 高値は透析患者の予後予測因子であり、CVD 死亡の独立した予測因子となることが報告されている⁵⁾。糖尿病透析患者では非糖尿病透析患者より CVD 死亡のリスクが高いが、予後解析の Cox モデルに大動脈 PWV を説明変数として加えると、糖尿病と CVD 死亡との関連は有意ではなくなり、大動脈 PWV が有意となった⁵⁾。これは、糖尿病による予後不良の要因として、糖尿病による動脈壁硬化が重要であることを示唆している。

III. 動脈の壁石灰化

動脈の石灰化は、単純 X 線による定性的な評価と、電子線や X 線による超高速 CT で得られた画像を用いた定量的な評価法がある。また、頸動脈などの限定された部位における石灰化を超音波法にて検出する方法も用いられる。

単純 X 線による動脈石灰化は、典型的には、比較的最末梢部位に生じやすい線路状の連続的・びまん性の石灰化(中膜型)、および太い動脈にみられ、点状ないし斑状の非連続的・局所的な石灰化(内膜型)の 2 型に分類される。内膜型石灰化も高度になれば連続性を持つようにはなる。それぞれは、病理学的な分類のメンケベルク型中膜石灰化、および粥状動脈の石灰化に対応させて考えることができる。内膜型と中膜型の石灰化の両方を持つ症例が多い。

超高速 CT による石灰化評価では、冠動脈の石灰化スコアが使用される。非腎不全症例での検討では、石灰化スコアの高い患者ほど冠動脈の有意狭窄が多いとの相関が示されており、冠動脈造影前のスクリーニング検査としての意義が認められる。一方、透析患者では狭窄との一致率が低く、値の解釈には注意を要する。

フランスの報告⁶⁾によると、単純 X 線による内膜型石灰化のある透析患者は、石灰化のない群よりも明らかに生命予後が不良である。中膜型石灰化のある群も、内膜型ほどではないが、やはり予後不良である。

IV. 動脈の内腔狭窄

粥状硬化が高度に進展し、代償的な拡張の限界を超えると、内腔の狭窄を生じ、血管造影で判定できるようになる。部位によっては体表超音波や血圧の左右差で確認できることもある。特に、足関節部と上腕部の収縮期血圧の比率である ankle-brachial pressure index (ABI) は、下肢動脈の狭窄のスクリーニングによく用いられる。ただし、動脈壁が石灰化により硬く

なっていると、狭窄があっても ABI の低下が明らかではない場合や、逆に異常高値を示す場合もあり、注意を要する。

最近になり、Ono ら⁷⁾により透析患者の ABI が生命予後の予測因子となることが報告された。これによると、ABI 正常群 (0.9~1.1) に比較し、CVD 死亡の相対リスクは、ABI 低値例 (0.9 未満) で 5.90、ABI 異常高値群 (1.3 以上) でも 3.04 とハイリスクであることが明らかにされた。

V. 動脈壁の変化の相互関係

このように、動脈の壁肥厚、壁硬化、石灰化、狭窄の 4 つの側面は、すべて透析患者の予後判定の重要な指標になる。しかしながら、これらの指標の相互関連についての報告は意外と少ない。同時期に測定された CA-IMT と大動脈 PWV との相関を透析患者約 100 名において検討したが、有意な関連は認められなかった。ABI と brachial-ankle PWV との関連については、血管造影で下肢動脈狭窄の確認された 2 型糖尿病患者では、患側で ABI とともに brachial-ankle PWV が低下しており、血管再建術後に ABI も brachial-ankle PWV も上昇していた⁸⁾。これは、PWV 低値が「悪い」動脈を示している例であり、値の解釈に注意が必要である。

VI. 今後の課題

本稿では、動脈の変化を壁肥厚、壁硬化、石灰化、狭窄の 4 つの側面から非侵襲的に評価することができ、それぞれが透析患者の予後推定に有用であることを概説した。これらの指標の間に必ずしも強い関連があるとは限らないことは、それぞれが異なる病態を反映している可能性を示唆していると同時に、検査の併用による予測精度の向上が期待できることを意味しており、今後のひとつの方向性を示している。

対策面としては、血管内インターベンション、バイパス手術など、循環器内科医や心臓血管外科医へのスムーズな連携が重要である。予防的には危険因子の管理を徹底することが中心であるが、透析導入前の保存期腎不全で CA-IMT⁹⁾や大動脈 PWV¹⁰⁾が維持透析患者と同程度に進んでいることから、chronic kidney disease (CKD) の早い段階からの動脈硬化対策が求められる。

文献

- 1) 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
- 2) Shoji T, Kawagishi T, Emoto M, Maekawa K, Taniwaki H, Kanda H, Nishizawa Y : Additive impacts of diabetes and renal failure on carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 153 : 257-258, 2000
- 3) 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
- 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) 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
- 6) London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H : Arterial media calcification in end-stage renal disease : impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1731-1740, 2003
- 7) Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, Yano S, Kawada T, Nojima Y : Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14 : 1591-1598, 2003
- 8) Yokoyama H, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Tanaka S, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y : Pulse wave velocity in lower-limb arteries among diabetic patients with peripheral arterial disease. *J Atheroscler Thromb* 10 : 253-258, 2003
- 9) 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
- 10) 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* 65 : 936-943, 2004