

# 虚血性心疾患の病態と治療：透析患者の特徴と管理

奥村 謙 大沢 弘

## はじめに

透析患者の死因として循環器系疾患が約 50% を占め、また循環器疾患を合併しない透析患者の 5 年生存率が 80% であったのに対し、合併した患者のそれは 20% ときわめて低いことが報告されている<sup>1)</sup>。このように循環器疾患は透析患者の予後に大きく影響するため、その管理はきわめて重要である。合併しやすい心疾患として、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）、心不全、不整脈があげられるが、これらの疾患はいずれも慢性腎不全の経過中に発生しやすく、さらにその病態は透析手技自体によっても大きく影響される。本稿では現在考えられている虚血性心疾患の病態（発症機序）と透析患者の特徴、病態に応じた治療について概説する。

## 1 虚血性心疾患の病態

虚血性心疾患は従来より狭心症、心筋梗塞症、突然

死に分類され（WHO, 1979 年）、冠動脈の動脈硬化により心筋に酸素不足（虚血）がもたらされ発症する。最近の基礎的、臨床病理学的知見により冠動脈硬化の進展様式が明らかにされ、狭心症と心筋梗塞の捉え方も大きく見直されている。

### 1) 動脈硬化の病態と進展様式

動脈硬化（粥状硬化）は血管内膜への脂質の蓄積と平滑筋細胞の遊走、増殖、線維成分の増加等による血管内膜の肥厚により生じる。ある程度の内膜肥厚は加齢現象としても生じるが、種々の冠危険因子（動脈硬化促進因子）が加わると内膜肥厚は病的に促進され、結果として血管内腔が狭小化または閉塞し、冠血流が障害されるようになる（図 1）。冠危険因子の中で制御不可能な因子として、年齢（男性は 45 歳以上、女性は 55 歳以上）、性（男性）、家族歴（虚血性心疾患および突然死）、人種があげられ、制御可能な因子として、高脂血症、高血圧、喫煙、糖尿病、肥満、高尿

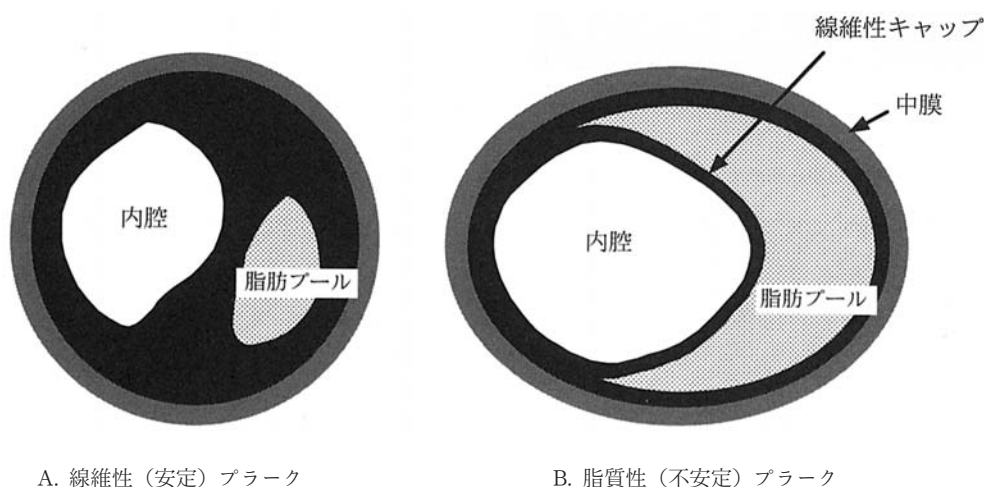


図 1 動脈硬化の進展様式（文献 2 より引用）A は線維性プラークを、B は脂質性プラークを模式的に示す

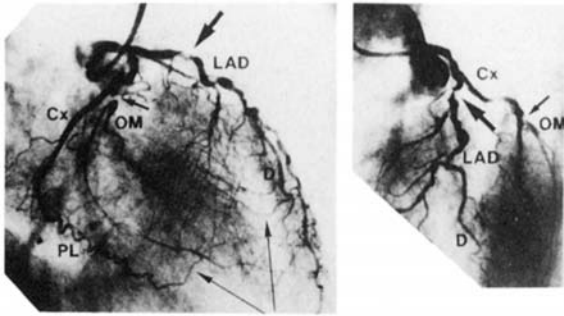


図2 労作狭心症患者（70歳男性）の冠動脈造影所見  
矢印は高度狭窄病変を示す

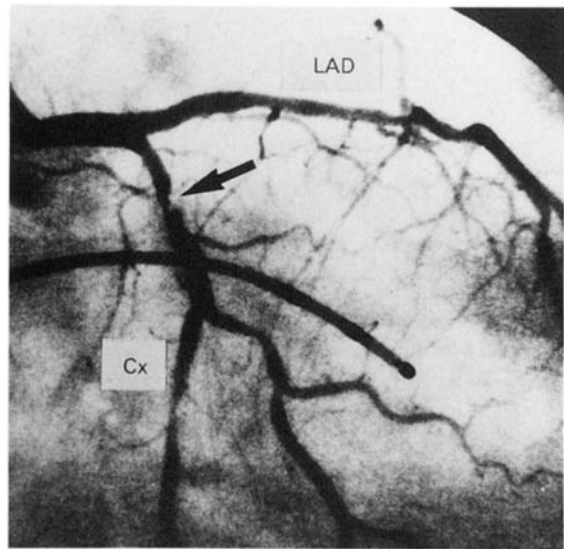


図3 不安定狭心症患者（65歳女性）の非発作時の左冠動脈造影所見  
左回旋枝近位部に偏心性狭窄病変が認められる（矢印）

酸血症，ストレスなどがあげられる．最近の食生活の特徴でもあるカロリー過多と脂質の過剰摂取，そして運動不足はともに肥満，耐糖能異常の大きな原因となり，動脈硬化，とくに後述する脂質性プラークの進展を促進する．

動脈硬化巣（粥腫，プラーク）の進展には2つの様式が考えられている<sup>2)</sup>（図1）．1つは線維成分に富む線維性プラークで，もう1つは脂質に富む脂質性プ



図4 急性下壁心筋梗塞患者（65歳男性）の右冠動脈造影所見  
血栓による透亮像が認められる（矢印）

ラークである．これらは各々独立したものではなく，動脈硬化の過程の差異か，または脂質代謝等の影響によるものと考えられている．

線維性プラークは内膜が主として線維組織により肥厚した状態で，安定プラークとも呼ばれる（図1A）．内膜肥厚が高度となると血管内腔が狭窄し血流制限を生じるようになる．とくに心臓の酸素需要が増大する労作時や興奮時に血液供給が追いつかなくなり，心筋虚血が生じる（労作狭心症）．図2に日常労作にて発作を生じた労作狭心症患者の冠動脈造影を示すが，多枝に高度狭窄病変（矢印）が認められる．

脂質性プラークはコレステロールエステルを中心とする脂質が薄い線維性キャップに覆われた状態で，炎症細胞に富む（図1B）．脂質性プラークは不安定プラークともよばれ，炎症細胞由来の種々の蛋白分解酵素により線維性キャップが溶解され破綻しやすい<sup>3)</sup>．一旦破綻すると脂質が血液に触れ，血栓が形成される．すなわちプラーク自体による血管内腔の狭窄は軽度でも，血栓形成により血管内腔は急激に狭小化または閉塞し，血流の減少または途絶により心筋虚血を生じる．脂質性プラークの破綻と血栓形成は，不安定狭心症と急性心筋梗塞症（AMI）の機序としてきわめて重要である．図3に不安定狭心症患者の非発作時の冠動脈造影を示すが，左回旋枝近位部に表面が不規則な偏心性狭窄病変が認められる．図4はAMI患者の右冠動脈造影所見であるが，閉塞が自然解除された後，血栓による透亮像が認められる．

- 2) 病態よりみた虚血性心疾患の臨床像（表1）
- ① 線維性プラークによる冠動脈内腔狭窄

表 1 虚血性心疾患の病態と臨床像

冠動脈粥状硬化による血管内腔狭窄／閉塞	
線維性プラーク（硬）→高度器質的狭窄	
安定労作狭心症（古典的狭心症）	
多枝高度狭窄→増悪型狭心症（不安定狭心症）	
脂質性プラーク（軟）→破綻，血栓→冠閉塞	
不安定狭心症 急性心筋梗塞症	急性冠症候群
冠動脈攣縮による血流途絶（動脈硬化+？）	
冠攣縮性狭心症（安静狭心症）（異型狭心症）	

ある一定以上の労作により発作を生じ、安定労作狭心症の臨床像を呈する。発作は時間帯と関係なく起きるが、午前中に生じやすい傾向にある。なお高度狭窄病変が冠動脈の多枝に及べば発作は軽労作や日常労作以下の活動（食事など）でも生じるようになり、増悪型労作狭心症となる（不安定狭心症の1型、後述）。理論的には安静狭心症は生じないが、実際には軽度の血圧や心拍数の変動にても発作を生じることが多々あり、安静狭心症を呈することも少なくない。

## ② 脂質性プラークの破綻と血栓形成

プラークの破綻により形成された血栓に起因する冠動脈の閉塞が長時間（30分以上）持続すれば心筋は壊死（梗塞）に陥りAMIとなる。30分以内に血栓性閉塞が解除されれば安静狭心症で、不安定狭心症（2型および3型、後述）の状態である。AMIと2型、3型不安定狭心症の病態は同一と考えられ、合わせて急性冠症候群（acute coronary syndrome）とよば

れる。

## [不安定狭心症の分類と意義]

Braunwaldは不安定狭心症を3群に分類している<sup>4)</sup>。1型は最近の2カ月以内に発症した初発労作狭心症および増悪型労作狭心症、2型は最近の1カ月以内に発症した安静狭心症で48時間以内には発作を認めないもの、3型は48時間以内に発作を認めた安静狭心症である。

2型および3型の不安定狭心症はしばしばAMIや突然死の前兆となり、その適切な管理、治療はきわめて重要である。20分以上持続する狭心症や発作時に心不全、血圧低下を来す例はリスクが高く、緊急の精査、加療が必要となる。

## ③ 冠攣縮による内腔狭窄または閉塞

線維性または脂質性プラークによる冠動脈の狭窄／閉塞以外の心筋虚血の機序として、冠動脈攣縮（coronary spasm）がある<sup>5)</sup>。冠攣縮の成因として動脈硬化の関与が考えられるが、器質的狭窄病変は必ずしも高度でないことより、動脈硬化以外の因子の役割も考えられている。疫学的研究では、喫煙が冠攣縮の発生と関係することが報告されている<sup>6)</sup>。図5に冠攣縮性狭心症患者の発作時の右冠動脈造影を示すが、攣縮により完全閉塞を来している。

冠攣縮は夜間から早朝の安静時に生じやすく、安静狭心症の臨床像を呈する。時に労作時に生じることもあるが、ほとんどは早朝か午前中で、発作の日内変動を認めることが特徴である。発作時に心電図にてST

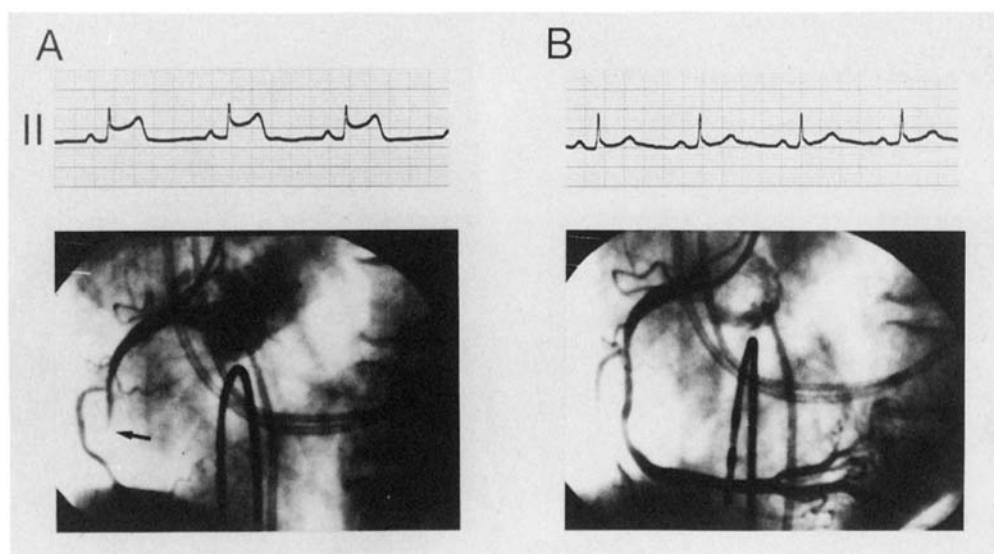


図5 異型狭心症患者（60歳男性）の発作時の右冠動脈造影所見。攣縮により完全閉塞を来している（矢印）



上昇を来す場合は異型狭心症とよばれ、冠攣縮性狭心症の典型である<sup>5)</sup>。

### 3) 病態よりみた虚血性心疾患の治療

#### ① 高度器質的狭窄による狭心症(労作狭心症)

安定労作狭心症は $\beta$ 遮断薬、アスピリンを中心とし、症例によっては硝酸薬やCa拮抗薬を組み合わせ投与する。適応あればPTCAや冠動脈バイパス術(CABG)を行い、狭窄病変の軽減を計る。増悪型労作狭心症は日常生活(QOL)の制限のみでなく、心不全や不整脈死のリスクがあるため、早期に冠動脈造影を行い、冠血行再建術(PTCA, CABG)を主とした治療を行う。

#### ② 脂質性プラークの破綻による狭心症/心筋梗塞(急性冠症候群)

血栓予防の目的でアスピリン、ヘパリンの投与を行う。未だAMIに至っていない場合、すなわち不安定狭心症であれば、AMIへの移行を阻止すべく $\beta$ 遮断薬を中心とする強力な薬物療法を行う。血栓溶解療法は必ずしも有効ではない。発作のコントロールが不良な例では造影上適応あれば早期にPTCAを行う。症例によってはCABGも適応となる。

AMIでは冠動脈の血栓性閉塞後、時間の経過とともに虚血領域内の梗塞巣が拡大する。一般的には発症後12時間で、虚血領域のほぼ全体が不可逆性の梗塞となるため、これ以前に閉塞冠動脈を再開通しなければならない。すなわち発症後可及的早期に診断し治療を開始する必要があるが、AMIの診療において最も重要な点である。

[AMIに対する再灌流療法]

原則として心臓カテーテル設備と循環器スタッフの整った施設で行う。これは、AMI自体が重症で急変する可能性のあること、再灌流療法により重症不整脈や再灌流傷害がしばしば出現すること、そして1つの治療法のみで終息しないことが多いことによる。

#### ・血栓溶解療法

組織型プラスミノゲンアクチベーター(tPA)やウロキナーゼを静注または冠動脈内に投与する。50~75%の症例で再灌流が得られるが、冠動脈に残存狭窄を残すため再閉塞の危険がある。高齢者、高血圧例では出血性合併症を伴いやすい。

#### ・PTCA

95%以上の症例で良好な血流が得られ、残存狭窄もきわめて少ない。一部の症例では再閉塞することもあるが、最近ではステント留置により多くが解決可能である。本法の利点は適応範囲が広いことであり、年齢や高血圧、合併疾患は制限因子とならないが、PTCAの技術を有する循環器科医とバックアップとしての心臓血管外科医が必要である。図6に実例を示すが、右冠動脈の閉塞に対しPTCA、さらにステント留置を行い、狭窄の解除とともに良好な冠血流が得られた。

#### ③ 冠攣縮による狭心症

Ca拮抗薬が予防に有効である。冠攣縮発作は夜間から早朝に生じやすいので、就寝前投与を原則とし、午前中に発作を認める例では起床時にも追加する。なお高度な器質的狭窄病変を合併する例では硝酸薬や $\beta$ 遮断薬を併用する。冠攣縮狭心症では稀ながら突然死を認めることがあるが、これは冠攣縮が多枝の冠動脈に発生し、さらにCa拮抗薬の服用を中止した場合に

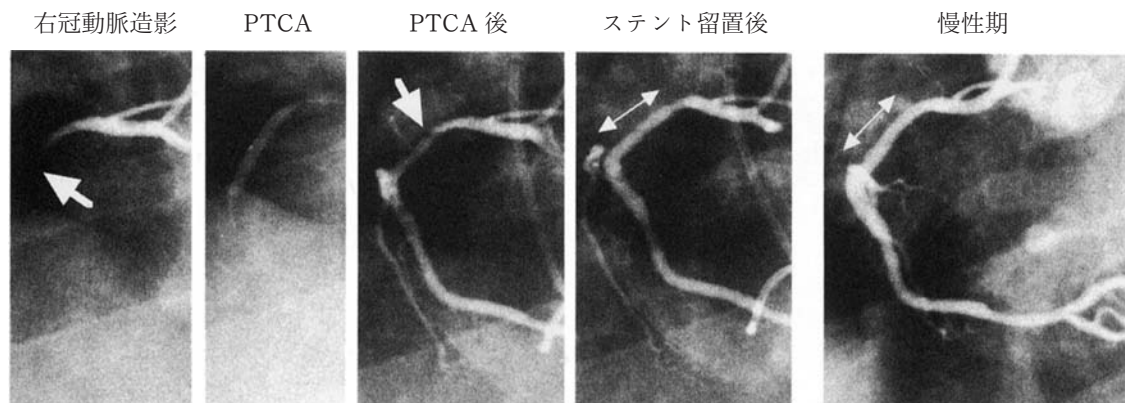


図6 急性下壁心筋梗塞患者(42歳男性)の右冠動脈造影所見。閉塞部(矢印)に対しPTCA、さらにステント留置を施行した

多い。

## 2 動脈硬化の観点よりみた透析患者の特徴

### 1) 冠危険因子、代謝因子の影響

慢性腎不全患者、透析患者は表 2 に示す特徴を有することが多い。まず透析導入の基礎疾患（糖尿病や高血圧など）が高齢者に起きやすく、このため透析患者は平均 57 歳と動脈硬化が進展しやすい年齢にある。実際に 65 歳以上の高齢透析患者では、透析導入一年以内の虚血性心疾患発症が 60%以上と高いことが報告されており、その要因として導入前より存在する冠動脈硬化の関与が考えられている<sup>7)</sup>。さらに冠危険因子である糖尿病や高血圧を基礎に有することが多く、これに慢性透析に伴う脂質代謝異常（高中性脂肪血症、低 HDL コレステロール血症、高レムナント血症、高過酸化脂質血症、高 Lp(a)血症）や二次性副甲状腺機能亢進症に基づく Ca・P 代謝異常が加わり、動脈硬化が進展しやすい。総コレステロール値は正常または低値を示すことが多い。高中性脂肪血症と冠動脈硬化の関連は未だ確立されていないが、これまでの臨床疫学、およびフィブラート系薬物を用いた前向き臨床試験の結果より、とくに高中性脂肪血症と低 HDL コレステロール血症を認める例は冠動脈硬化が進展しやすいことが指摘されている。

### 2) 透析療法および手技の影響

抗凝固薬として使用されているヘパリンは lipoprotein lipase (LPL) の活性化により中性脂肪を分解し遊離脂肪酸を産生する。近年ヘパリン透析例では高中性脂肪血症の原因としてヘパリン使用による反復活性化に起因した LPL の活性低下が示唆されており、低分子ヘパリンの使用を推奨する向きもある<sup>8)</sup>。また

二次性副甲状腺機能亢進症においては、血中 Ca×P 積が 55~60 以上の高値が長期間持続した場合、異所性石灰化が生じることが知られている。透析患者において僧帽弁輪部や大動脈弁に石灰化を認めることは珍しくなく、これらによる弁膜症は心不全の悪化因子となる。透析症例では冠動脈石灰化が出現しやすいことも報告されており、その程度は透析期間や血清 P 値および、PTH 値と相関する<sup>9)</sup>。冠動脈の石灰化が著明でも有意冠狭窄が認められない例も存在するが、一般に透析患者の冠動脈病変は石灰化を伴うびまん性で長く硬い病変が多いのが特徴とされており、PTCA の不成功や再狭窄の原因となっている。

最近、透析に伴うサイトカインの産生や活性酸素の発生が血管内皮を傷害し、動脈硬化が促進されることも報告されている。とくに後者はカルボニルストレスという概念との関連で注目されている。すなわち、透析患者では慢性腎不全の病態そのものや透析膜による補体の活性化、透析液からのエンドトキシンの混入などに起因する酸化ストレス亢進状態にあり、これにより蛋白修飾能が高いカルボニル化合物の生体内への蓄積とカルボニル化合物による生体蛋白の修飾の結果、advanced glycation end products や advanced lipoxidation end products などのカルボニルストレス最終産物の産生が起これ、その沈着が透析アミロイドーシスや動脈硬化の成立過程において重要であるというものである<sup>10)</sup>。また透析患者では血管平滑筋細胞の増殖能が亢進していることも示されている。その機序は明らかではないが、透析で増加しやすいホモシステインの関与が示唆されている<sup>11)</sup>。

一方、貧血は酸素運搬能を低下させ心筋虚血を発生しやすくする。貧血は同時に心拍出量を増加させ、また動静脈シャントも高心拍出状態をきたす。また透析時の体液量、血圧の変動は交感神経活動を亢進させる。さらに透析患者では高血圧と慢性の高容量負荷により左室肥大を認めることが多い。これらはいずれも心筋酸素需要を増大させ、心筋虚血が起きやすくなる。すなわち、冠動脈硬化が進展し心筋への酸素供給が制限されやすくなると同時に、心筋酸素需要が増大するため、慢性透析患者に虚血性心疾患を発症しやすい背景があるといえる。

図 7 に実例を示す。下壁梗塞の既往を有する労作狭心症患者（45 歳男性、透析歴 10 年）の右冠動脈

表 2 慢性腎不全、慢性透析患者の特徴

① 中高年齢（平均 57 歳）
② 動脈硬化危険因子（糖尿病、高血圧、高脂血症など）
③ 異所性石灰化（動脈壁）
④ 透析に伴うサイトカイン、活性酸素発生
↓
冠動脈粥状硬化による酸素供給制限/減少
⑤ 貧血
⑥ 動静脈シャントによる高心拍出状態
⑦ 体液量/血圧変動による交感神経活動亢進
↓
心筋酸素需要増大

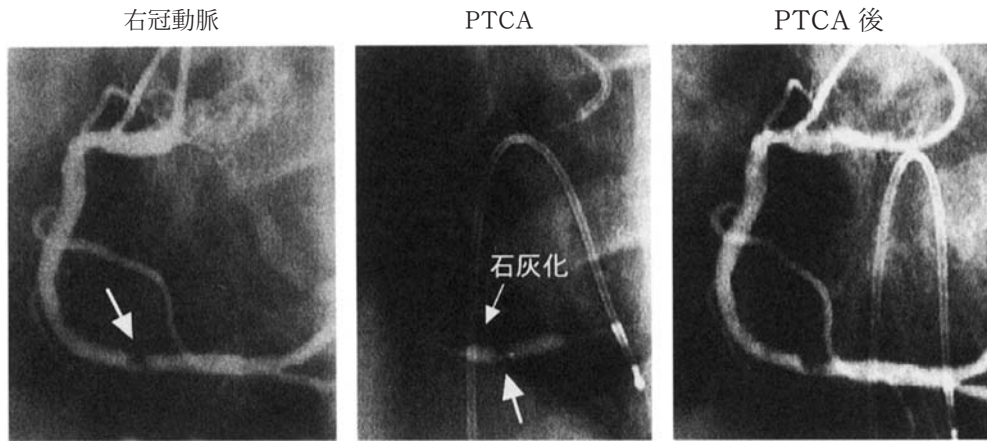


図7 下壁梗塞の既往を有する労作狭心症患者（45歳男性，透析歴10年）の右冠動脈造影所見  
石灰化を伴う高度狭窄を認め（矢印），通常のバルーンによるPTCAでは狭窄部は十分に拡張されなかった

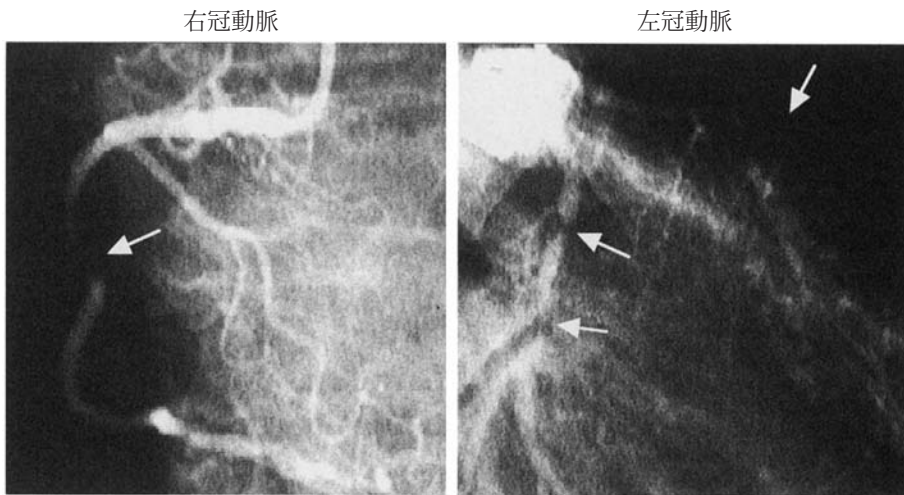


図8 増悪型労作狭心症患者（81歳男性，透析歴2年）の左右冠動脈造影所見  
著しい石灰化を伴う高度狭窄病変を多枝に認める

造影所見で，石灰化を伴う高度狭窄を認める（矢印）。通常のバルーンによるPTCAでは狭窄部は十分に拡張されなかった。図8は軽労作にて狭心症発作を生じる例（81歳男性，透析歴2年）の左右冠動脈造影所見で，著しい石灰化を伴う高度狭窄病変を多枝に認めた。このように石灰化や硬い動脈硬化巣を示すことが多く，また病変も広範に生じるため，治療に難渋することが多い。

3) 透析と動脈硬化の関連

では実際に慢性腎不全患者に対し透析療法は冠動脈硬化を進展させるのであろうか。表3に米国Birmingham市<sup>12)</sup>とSeattle市<sup>13)</sup>における慢性透析患者の虚血性心疾患発生率を，Framingham研究（高血

表3 透析患者の虚血性心疾患発生率（100人対）：  
Framingham研究との比較

	男性	女性
<i>Framingham</i> (40~59歳，6年間)	22.6	8.5
<i>Birmingham</i> (40~59歳，7年間)	20.0	17.2
<i>Seattle</i> (平均37歳，6年間累積)		26.4

(Rostand et al: Kidney Int, 1979より引用)

圧，左室肥大，高コレステロールを認める例で，透析療法を受けていない患者）における発生率と比較して示す<sup>12)</sup>。Seattle市での発生率がやや高いが，男性についてみると，3者間に大きな差を認めない。Birmingham市の女性の発生率は明らかに高値を示して



いる。これらの研究から、少なくとも男性では透析療法は虚血性心疾患を促進しないことが示唆される。しかしながら現在のわが国の透析患者の平均年齢が57歳と高いこと、そして上記のように慢性腎不全患者や慢性透析患者は冠危険因子を複数有し、さらに基礎疾患として高血圧や糖尿病を有することが多いことより、動脈硬化が進行しやすいものと考えられる。

### 3 透析患者における虚血性心疾患の診断と管理

虚血性心疾患の診断は心筋虚血に基づく胸痛（狭心痛）によりなされることがほとんどである。ここで重要なことは、心筋虚血を生じても狭心痛を伴わないことをしばしば認めることで（無症候性虚血発作）、とくに基礎疾患として糖尿病を有する例は無症候性虚血発作をきたしやすい。したがって12誘導心電図にて客観的に評価しなければならない。ただし狭心症の患者の約半数は非発作時には正常心電図所見を呈し、さらに透析患者は高血圧による左室肥大所見を呈することが多く、狭心症の心電図診断は必ずしも容易でない。このため、とくにリスクの高い例では定期的な運動負荷心電図検査による評価や24時間心電図検査が必要となる。

一方、冠動脈硬化の進展様式によっては、とくに脂質性プラークが進展すると、狭心症の前兆なく突然AMIを発症することがある。AMIは突然死をきたすばかりでなく、生存しても心機能が低下し、さらに透析患者では体液量増加による容量負荷と高血圧による圧負荷に対応できず、容易に心不全を引き起こす。一方、虚血性心疾患の合併がなくても、慢性の容量負荷、圧負荷は心筋に質的变化をきたし（リモデリング）、収縮性の低下（心不全）および不整脈が発生しやすくなる。以上の病態はいずれも加速度的に増悪し致死的となるため、予防的管理こそ最も重要である。すべての透析患者において、適切な体液量の管理、血圧のコ

ントロール、動脈硬化危険因子の除去に努める必要がある。

#### 文 献

- 1) 木村玄次郎, 小川 聡: 不整脈の見方・考え方 (第40回日本透析医学会ワークショップより). 透析会誌, 28; 1507, 1995.
- 2) Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 91; 2844, 1995.
- 3) Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation*, 92; 657, 1995.
- 4) Braunwald E: Unstable angina. A classification. *Circulation*, 80; 410, 1989.
- 5) 奥村 謙, 小野寺洋幸: 狭心症の診断・病型分類・重症度. 内科, 85; 2000. (印刷中)
- 6) Sugiishi M, Takatsu F: Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation*, 87; 76, 1993.
- 7) 長谷弘記, 常喜信彦, 西條公勝, 他; Coronary eventを合併した高齢血液透析患者の長期予後. 日腎会誌, 41; 474, 1999.
- 8) Yang C, Wu T, Huang C: Low molecular weight heparin reduces triglyceride, VLDL and cholesterol/HDL levels in hyperlipidemic diabetic patients on hemodialysis. *Am J Nephrol*, 18; 384, 1998.
- 9) 宇都宮正範, 太田真, 佐藤成明, 他: 維持透析患者における冠動脈病変と石灰化の検討 (第1報). 透析会誌, 27; 1411, 1994.
- 10) Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, et al: Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: Origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int*, 55; 389, 1999.
- 11) 白井厚治: I. 透析患者の病態の把握. 4. 透析患者の動脈硬化の進展と病態. 透析患者の循環器合併症; 中外医学社, 50, 1999.
- 12) Rostand SG, Gretes JC, Kirk KA, et al: Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int*, 16; 600, 1979.
- 13) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 290; 697, 1974.