

透析患者の心機能障害と高血圧

菊池健次郎

旭川医科大学 第一内科

key words : 心機能障害, 高血圧, 左室肥大, 慢性透析患者

要 旨

慢性透析患者の心機能障害の基本病態は、高血圧、糖尿病、貧血、過度の透析間体重増加、酸化ストレス増大、血管石灰化などに起因する左室リモデリング（左室肥大、心筋間質線維化、冠動脈拡張予備能低下、左室内腔拡張など）とこれに由来する左室拡張能の低下にある。これは左室拡張終期圧・左房圧・肺毛細管圧上昇を介して肺うっ血を発症させる。これに冠動脈狭窄に伴う心筋虚血やカルニチン代謝異常などによる左室収縮能の低下が加わり心不全が進展すると考えられる。

はじめに

維持透析患者の死因の第一位は心不全、第二位が脳卒中で、両疾患にはいずれも高血圧が大きく関与している。また近年、長期透析患者や高齢導入患者あるいは糖尿病性腎症透析患者の増加に伴い、透析患者の長期予後決定に占める心血管系合併症の比重が一層増加しつつある。

これまで筆者らは透析患者の心機能障害の頻度、その成因、病態、および予後との関係について検討を重ねてきた。そして、慢性透析患者における心機能障害の危険因子として左室肥大（LVH）が重要な意義を有すること、また、LVHの発現には高血圧、貧血、糖尿病（DM）、加齢などが大きく関与することを報告してきた。

本稿では、LVHの頻度および程度を胸部X線像、心電図および心エコー図の三つの方法により評価し、さらにこれら評価法によるLVHの検出感度の差異、LVH発症に関わる高血圧、酸化ストレスの意義、心臓の収縮および拡張機能障害とLVHの関連などについて教室の成績を中心に述べる。

1 心臓死とその危険因子

筆者らの教室関連透析施設における維持透析患者367例（男225例、女142例、DM患者89例、非DM患者278例）の2年間の死亡例39例のうち心臓死は10例を占めた。この2年間における心臓死群（n=10）と、年齢をマッチさせた生存群（n=165）の背景を比較すると、心臓死群では生存群に比し、いずれも有意に心エコー図上のLVHの指標である左室壁厚および左室重量係数は大きく、大動脈弁石灰化（エコー図上）、胸部大動脈石灰化（X線像上）および虚血性心疾患（IHD）の頻度が高い傾向を、血清HDL-Cレベルは低目の傾向を示した（表1）。この成績は、心臓死にLVHの存在が強く関与すること、加えて大動脈の石灰化やHDL-C低値、IHDの存在も一部関わっていることを示唆するものと考えられる。

次に、胸部X線上のCTR \geq 50%、心電図SV₁+RV₅ \geq 35 mm、心エコー図上の左室壁厚（IVSTd+PWTd \geq 22 mm）、左室重量係数 男性 $>$ 108 g/m²、女性 $>$ 104 g/m²をLVH有りの基準として、LVH（+）群

表1 age-matched 生存群と心臓死群間の背景の比較

	生存群 (n=165)	心臓死群 (n=10)	
年齢(歳)	64.2±8.3	63.9±9.2	p=0.926
除水率(%)	3.9±1.7	4.2±1.2	p=0.524
DMの頻度(%)	35.8	40.0	p=0.788
IHDの頻度(%)	14.5	30.0	p=0.191
HDL-C(mg/dl)	40.6±12.9	34.1±9.7	p=0.139
Pre MBP(mmHg)	104.7±13.2	100.3±16.5	p=0.317
CTR(%)	50.7±5.0	52.0±6.1	p=0.419
胸部X線石灰化(%)	66.3	90.0	p=0.121
大動脈弁石灰化(%)	50.6	80.0	p=0.072
左室壁厚(mm)	22.7±3.5	26.3±5.3	p<0.003
左室重量係数(g/m ³)	187.6±61.0	227.3±42.0	p=0.044

(mean±SD)

表2 左室肥大と年齢, 透析期間, 除水率, 平均血圧, ヘマトクリット(Ht) 値および血清アルブミン(Alb) 値との相関

	年 齢	透析期間	除 水 率	平均血圧	Ht	Alb
胸部X線像	r=0.281	—	r=0.161	—	r=-0.134	r=-0.198
CTR	p<0.001	—	p<0.05	—	p<0.05	p<0.01
心電図	—	r=-0.169	r=0.146	r=0.369	—	r=-0.144
SV ₁ +RV ₅	—	p<0.01	p<0.05	p<0.001	—	p<0.05
心エコー図						
左室壁厚	r=0.166	—	r=0.142	r=0.317	r=-0.136	—
IVSTd+PWTd	p<0.01	—	p<0.05	p<0.001	p<0.05	—
左室重量係数	r=0.178	—	—	r=0.219	—	—
LVMI	p<0.01	—	—	p<0.001	—	—

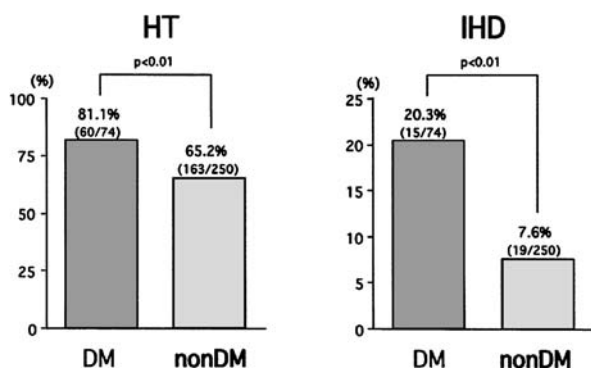


図1 高血圧 (HT) および虚血性心疾患 (IHD) の頻度

とLVH(-)群の背景を対比した。その結果、LVH(+)群ではLVH(-)群に比して男性、高血圧、IHD、大動脈および大動脈弁の石灰化の頻度が有意に高率であった。さらにLVHの程度と臨床諸量との相関関係を検討すると、表2のごとくで、LVHと最も強く正相関するのは平均血圧で、次いで年齢、除水率がこれに次ぎ、ヘマトクリット(Ht)や血清アルブミン濃度(Alb)はむしろ負に相関する傾向を示した。つまり、LVH形成には高血圧が最も大きく関与し、

これに加齢、除水率(透析間体重増加率)増大、貧血などが関与するものと考えられる。

そこで、前述した胸部X線上のCTR、心電図、心エコー図の4指標からみた透析患者のLVHの頻度をDM群、非DM群に分け評価した。その結果、LVHの頻度は、DM、非DMの両群とも左室重量係数(LVMI)を指標としたときに最も高く93~95%に達し、次いで、心エコー図上の左室壁厚(54~69%)で高頻度で、胸部X線上のCTR、心電図では43~60%となり、心エコー図による評価が最も高感度であった。したがって、心臓死の予測因子となるLVHの評価には心エコー図を用いることが適切と考えられる。また、DM、非DM群間の対比では、高血圧、IHDの合併頻度は、いずれも非DM群に比し、DM群で有意な高率を示した(図1)。

2 左室肥大(LVH)と左室拡張・収縮能

LVH形成時には、心筋細胞の肥大に加え、心筋間質、特に心筋層内の小冠血管周囲の線維化促進が生じ、

これは冠動脈の拡張予備能を低下させ、心筋虚血を誘発する。これらの変化に加え、透析間体重増加率の増大や貧血などによる左室内腔の拡張などを含め心筋リモデリングと呼び、これらは、いずれも心不全やIHD、突然死の大きな危険因子となることが明らかにされている。

そこで、Mモード心エコー図による左室駆出率(LVEF)、左室円周短縮率(%FS)に加え、パルスドプラ心エコー図による左室流入血流波形のE/A比、等容拡張時間(IRT)、カラーMモードプラ法による左室内血流伝播速度(FPV)などによる左室拡張能を評価した(表3)。そして、これら指標を明確に

計測しえた非DM群42例をLVH(+)群とLVH(-)群に分け、これら指標を比較した。

その結果は、表4のごとくで、LVH(+)群では(-)群に比し、いずれも有意に収縮期血圧SBP、左室径(LADI)は大で、かつ、E/A比、IRT、FPVなどの拡張能の指標はいずれも有意な低下を示した。しかし、収縮能の指標であるEF、%FSは両群間で有意な差を示さなかった。そして、LVHの指標である左室重量係数は拡張能の指標であるE/A比と有意に負に相関した(図2)。加えて、LVH(+)群ではLVH(-)群に比し、透析前および後の心房性ナトリウムペプチド(ANP)、脳性ナトリウムペプチド(BNP)値はいずれも有意な高値を示した。つまり、LVHの存在は、まず左室拡張能の低下をもたらし、これは左房径の拡大やANP、BNPの上昇を生ずると考えられる。

表3 方法(1)

検討項目	
1.	Mモード心エコー図
	心室中隔壁厚+左室後壁厚(IVS+PW)
	左房径係数(LADI=LAD/BSA)
	左室拡張末期径係数(LVDdl=LVDd/BSA)
	左室収縮末期径係数(LVDsl=LVDs/BSA)
	左室駆出率(LVEF) ^{†1}
	左室内径短縮率科(%FS) ^{†1}
2.	パルスドプラ心エコー図
	左室流入血流速波形(LVIF)
	拡張早期波高/心房収縮期波高(E/A) ^{†2}
	等容拡張時間(IRT)
	肺静脈血流速波形(PVF)
	収縮期波高/拡張期波高(S/D) ^{†2}
3.	カラーMモードプラ法
	左室内血流伝播速度(FPV) ^{†2}
4.	Bモード心エコー図
	下大静脈虚脱率(IVCCI) ^{†3}

†1 収縮性の指標
 †2 拡張性の指標
 †3 前負荷の指標

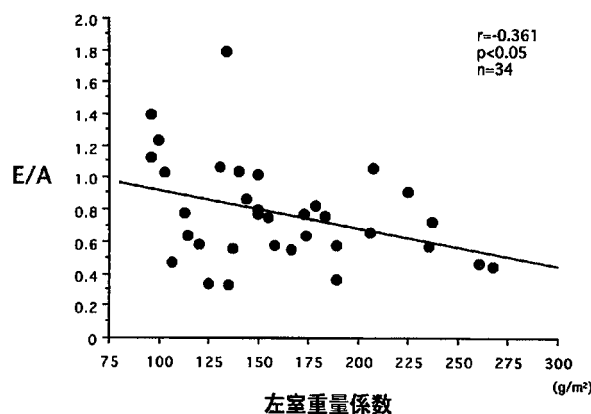


図2 慢性透析患者における左室肥大と左室拡張機能(E/A)

表4 透析前の心機能—non DM群において左室肥大(LVH)の有無による比較—

	LVH(-) (n=31)	LVH(+) (n=11)	
SBP (mmHg)	148.8±22.5	170.4±26.0	p<0.05
HR (bpm)	69.6±9.2	63.5±8.1	n.s.
LADI (mm/m ²)	25.6±3.2	27.9±3.0	p<0.05
LVDdl (mm/m ²)	34.0±3.4	35.6±3.1	n.s.
LVEF (%)	76.0±7.9	79.9±6.8	n.s.
%FS (%)	38.6±6.9	42.1±6.3	n.s.
E/A	0.88±0.35	0.61±0.16	p<0.05
IRT (msec)	91.2±32.3	124.6±24.6	p<0.01
DcT (msec)	238.0±66.5	287.7±64.3	p<0.05
S/D	1.66±0.51	2.04±0.64	n.s.
FPV (cm/sec)	43.5±12.1	30.5±5.7	p<0.05
IVCCI	57.1±15.5	52.4±14.7	n.s.

(mean±SD)

表5 透析前の心機能一心不全 (CHF) の既往の有無による比較一

	CHF(-) (n=45)	CHF(+) (n=10)	
SBP (mmHg)	155.9±26.8	167.4±22.0	n.s.
HR (bpm)	70.5±12.0	69.3±10.8	n.s.
LADI (mm/m ²)	26.6±3.9	29.7±3.7	p<0.05
LVDdl (mm/m ³)	34.3±3.7	34.9±4.5	n.s.
LVEF (%)	76.4±8.8	73.6±6.6	n.s.
%FS (%)	39.2±7.7	36.3±5.2	n.s.
E/A	0.82±0.32	0.58±0.25	p<0.05
IRT (msec)	97.6±32.6	119.9±26.2	p<0.05
DcT (msec)	255.4±74.8	241.5±62.6	n.s.
S/D	1.63±0.44	2.33±0.75	p<0.05
FPV (cm/sec)	44.5±12.3	30.8±6.4	p<0.05
IVCCI	55.2±16.3	54.4±16.7	n.s.

(mean±SD)

3 心不全の既往と左室機能

最後に、心不全 (CHF) の既往を有する CHF (+) 群と、これを有さない CHF (-) 群で心機能の諸指標を対比すると表5のごとくで、CHF (+) 群では CHF (-) 群に比し、左房径 (LADI) は大きく、左室拡張能の低下 (E/A 比・FPV 低値、IRT・S/D 高値) を示したが、左室収縮能 (LVEF, %FS) には両群間で有意な差異は認められなかった。一方、左室重量係数と左室収縮能の指標である左室駆出率の相関を検討すると、DM 群 (n=74, r=-0.300, P<0.01)、非 DM 群 (n=250, r=-0.355, P<0.001) のいずれにおいても両指標間に有意な負の相関が認められた。

これらの成績をまとめると、維持透析患者では高血圧に起因する左室重量係数増大、左室・左房内腔拡大を伴う頻度が高く、これらを有する例では、まず左室拡張能が低下し、透析間体重の過度の増加による容量負荷や貧血、頻脈などにより左室拡張終期圧・左房圧・肺毛細管圧上昇をもたらし、肺うっ血 (心不全) を発症すると考えられる。そして左室肥大の持続は冠拡張予備能の低下や冠動脈硬化に伴う心筋虚血 (無症候性のことも少なくない) と相まって、左室収縮能の低下を惹起し、さらに心不全発症が助長されると推察される。

4 高血圧管理と左室肥大退縮

これまで述べたように、心機能障害・心不全の準備状態である LVH・左室リモデリングを退縮させるためには厳格な高血圧管理が不可欠である。適切な体液

管理・ドライウエイトの設定と透析前座位血圧の 140/90 mmHg 未満へのコントロールが勧められる。透析患者の高血圧の成因には体液量増大・細胞内 Ca²⁺ 増加が大きく関与するが、レニン・アンジオテンシン (RA) 系、特に組織 RA 系の活性増大も推察されている。また、高血圧患者の LVH 退縮効果は長時間作用型 Ca 拮抗薬 (CCB) とアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)、およびアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が優れ、この三薬剤の効果は同等であることが Arnfried らのメタ解析 (Am J Cardiol, 115; 41, 2003) により明示されている。したがって、長時間作用型 CCB と ARB のそれぞれ単独および両者の併用を基本とし、これで十分な降圧が得られない場合には、ドライウエイト (目標体重) を下方修正すべきと考えられる。

透析患者では、酸化ストレスが増大しており、その成因には、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、組織 RA 系の活性亢進、エンドトキシンなどを介する活性酸素の産生増加と、グルタチオン、ビタミン C 系など活性酸素消去系の低下の両者が関与している。この酸化ストレスの増大は血管内皮機能障害、動脈硬化、血管壁石灰化、心筋障害などを促進する。厳格な血圧管理自体にも酸化ストレス軽減作用があるが、RA 系抑制薬やアムロジピン、ニソルジピン、ニルバジピン、シルニジピン、アゼルニジピンなどの CCB にも抗酸化作用のあることが指摘されており、これらとビタミン C、スタチンなどの組み合わせも有用と考えられる。

おわりに

以上，維持透析患者の心機能障害には高血圧，DM，貧血，酸化ストレス増大などに起因する左室肥大・左室リモデリングが重要な意義を有することを教室の成

績を中心に述べた．心機能障害の発症を防止する上で，適切な体液管理・貧血管理下に抗酸化作用を有するRA系抑制薬やCCBなどを用い，厳格な降圧（透析前座位血圧<140/90 mmHg）を図ることがきわめて重要と考えられる．