

透析患者と虚血性心疾患

長谷弘記 林 俊秀

東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科

key words : atherosclerosis, 血管内皮前駆細胞, vasa vasorum, ischemic heart disease

要 旨

透析 (hemodialysis; HD) 患者の死亡原因の約 36% が心臓関連死である。心臓関連死として、心臓突然死、うっ血性心不全、心筋梗塞が約 34% を占めている。これらの死亡原因の約 80% 以上は虚血性心疾患を原因としている。透析患者を管理するうえで、虚血性心疾患の進展要因、予防方法、治療戦略を正しく理解することが、患者にとっての生命予後改善のみならず QOL 改善に重要である。

緒 言

HD 患者の死亡原因として心臓関連死が最も重要である。なかでも、虚血性心疾患 (ischemic heart disease; IHD) は心臓突然死や心筋梗塞死のみならず、うっ血性心不全死の原因として重要である。一般に IHD は冠動脈疾患 (coronary artery disease; CAD) が唯一の原因として考えられることが多いが、透析患者における IHD の原因は多彩であり、①atherosclerosis による冠動脈狭窄 (CAD)、②atherosclerosis の初

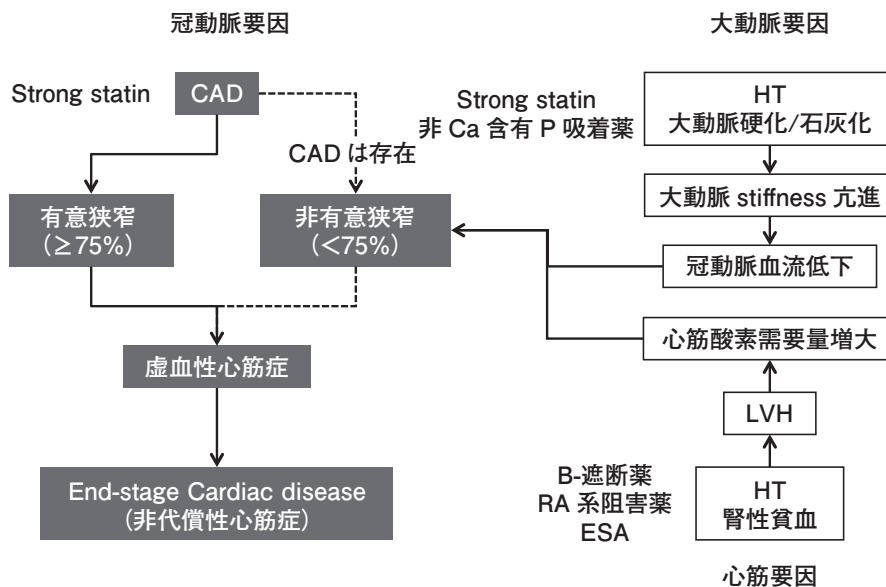


図1 維持血液透析 (HD) 患者における虚血性心疾患の発症・進展機序
HD 患者の IHD 発症・進展には CAD の重症度以外に心筋要因や大動脈要因も重要である。

期病変としての大動脈びまん性内膜・中膜肥厚による aortic stiffness の低下, ③高血圧や腎性貧血の長期化に伴う左室肥大, の3要因が互いに関連している。

CAD は一般に 75% 以上の狭窄を示すと心筋への酸素供給が低下して IHD 起こす。左室から駆出された血液は大動脈が拡張することによってプールし, 左室拡張期に大動脈の収縮が冠動脈へ血液を供給するが, aortic stiffness が亢進した状態では血液のプールが不十分であるために心筋への酸素供給が低下する。左室肥大は安静時・負荷時における酸素需要量を増大させるため, 75% 未満の CAD や高度の aortic stiffness 亢進によって需要に応じた酸素供給が相対的に低下する (図 1)。

一方, 最近では HD を含む慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) では冠微小循環が低下状態にあると報告されている^{1,2)}。冠微小循環障害は coronary flow reserve (CFR) の低下によって診断されるが, 「ATP 負荷時の最大冠血流速度/安静時の最大冠血流速度」で測定される HD 患者の CFR 低下理由は, ①安静時の最大血流速度の上昇によるものであって ATP 負荷時の最大血流速度の低下を認めないこと³⁾, ②aortic stiffness 亢進によって CFR が低下すること⁴⁾, ③高血圧性心筋症において CFR の低下を認める⁵⁾こと, を考慮すると, HD を含む CKD 自体が CFR 低下や冠微小循環障害の原因であると結論づけるのは早計である。

1 HD 患者における IHD または CAD の疫学

著者らの初期の報告⁶⁾では, 全 HD 導入患者の 62.5% に CAD を認め, 1 枝病変が 26.7% で, 残る 73.3%

が多枝病変であった。糖尿病非合併患者 (44.4%) に比較して糖尿病合併患者 (73.3%) でより高頻度に CAD を認め, 臨床症状や心電図所見との関連性は認めなかった。その後, 積極的な薬物介入治療や生活習慣指導を行った結果, 約 20 年後には保存期 CKD 期間に心疾患の既往を有する患者を含めた場合には 29%, 保存期 CKD 期間に心疾患の既往を伴わない患者では 15% にまで減少し, 低 BMI, 低 HDL-C および高 CRP 患者で IHD/CAD 合併頻度が高いこと, 薬物治療としては保存期 CKD 期間に ESA 製剤やレニン・アンジオテンシン阻害薬使用患者において IHD/CAD 合併頻度が少なかった (図 2)⁷⁾。

さらに, HD 導入時に IHD/CAD 合併した患者では, 6 カ月以内に約 50% が心臓突然死や急性冠症候群, 急性心不全で定義した主要心イベント (major adverse cardiac events; MACE) を発症するのに比較して, IHD/CAD 非合併患者ではわずか 3% に過ぎなかった (図 3)⁸⁾。しかし, MACE 発症患者の 23 名中 21 名に冠再灌流療法を行った結果, 死亡率には両群間で有意差を認めていない。一方, 維持 HD 患者 677 名を対象として, BMIPP (β -methyl iodophenil-pentadecanoic acid) を用いた核医学検査 (myocardial perfusion imaging; MPI) を用いて IHD 診断した検討では 31% の患者に IHD を認め, 3 年後の全死亡率は 18.5%, 心臓突然死 (16.0%) が感染症死 (21.6%) に次いで多かった。心臓死の内訳は, 心臓突然死が 16%, うっ血性心不全死が 10.4%, 心筋梗塞が 8% であった (図 4)⁹⁾。

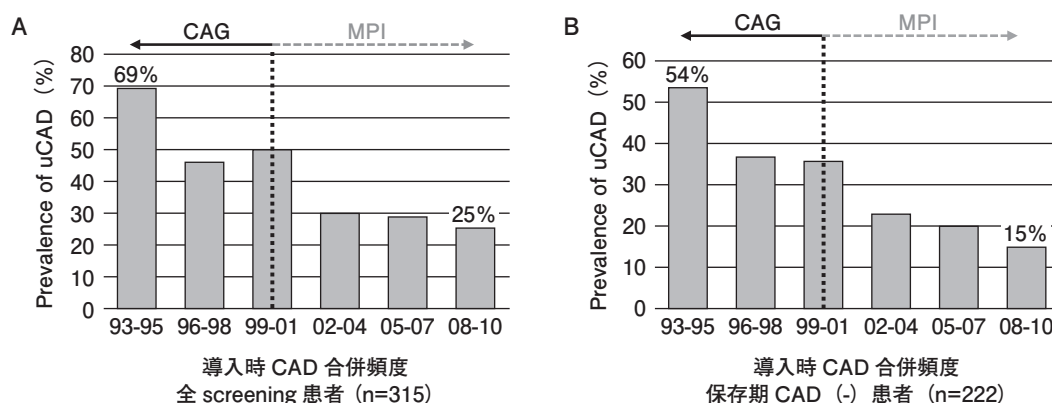


図 2 透析導入時の冠動脈疾患合併頻度の時代的推移

全スクリーニング患者では CAD 合併頻度は 69% から 25% に減少 (A), 保存期 CKD 期間に冠動脈疾患非合併患者では CAD 合併頻度は 54% から 15% に減少 (B)。CAG, coronary angiography; MPI, myocardial perfusion imaging。 (文献 7 より引用)

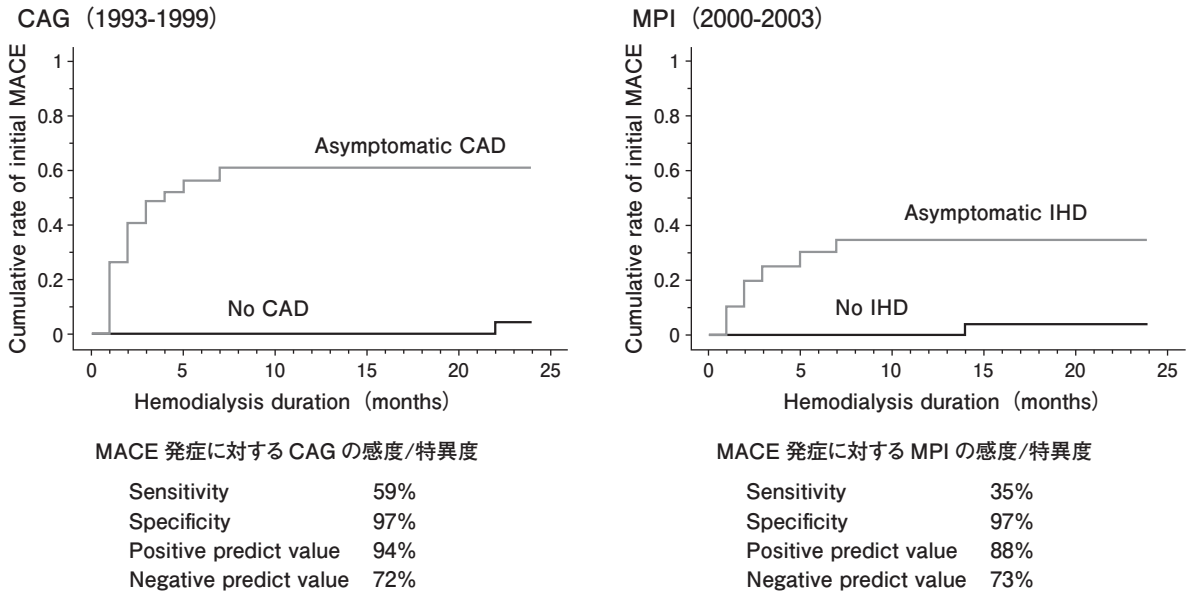


図3 無症候性透析 (HD) 導入患者に対する CAD/IHD スクリーニングと予後
 初期に用いていた CAG を用いたスクリーニングにおいても、その後用いた MPI スクリーニングにおいても CAD/IHD を合併していると診断された患者の MACE 発症率は有意に高率である。MACE, major adverse cardiac events (心臓突然死, 急性冠症候群, 急性心不全)。 (文献 8 関連)

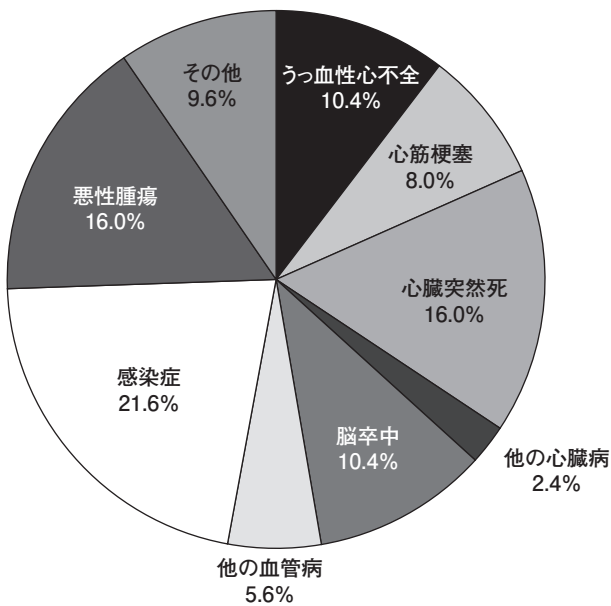


図4 維持血液透析 (HD) 患者の原因別死亡頻度
 全体の 36.8% が心臓関連死であるが、心臓突然死が最も高頻度である。 (文献 9 より引用)

2 CAD による IHD の発生および進展機序

2-1 CAD の発生

冠動脈における atherosclerosis の進展した状態が CAD である。 atherosclerosis は酸化ストレス, 機械的ストレス, あるいは炎症性ストレスによる血管内皮傷害に始まる。血管内皮が傷害を受けるとその表面に

組織因子 (第Ⅲ因子), トロンビン受容体, 細胞接着因子 (ICAM-1, VCAM-1, セレクチンなど) などが発現し, 単球と接触しやすい状況となる。血管内皮に接触した単球は内皮下へ侵入してマクロファージに変化する。マクロファージは過剰な酸化 LDL を取り込んで泡沫細胞となり, プラークを形成する。

2-2 CAD 抑制因子としての血管内皮前駆細胞

血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cells; EPCs) は 1997 年に成人末梢血より発見された¹⁰⁾。 EPCs は血管内皮へ分化し始めたばかりの血管幹細胞で, 基本的に骨髄に多く存在し, 虚血・炎症・創傷・腫瘍形成等の病態下では炎症性サイトカインやエストロゲン等により骨髄から末梢血へ強制動員される。

従来, 血管新生 (angiogenesis) は成熟血管内皮細胞の増殖, 遊走によって起きると提唱されてきたが, Heeschen ら¹¹⁾は, エリスロポエチン (erythropoietin; EPO) や強力な血管新生因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) が, 末梢および心筋虚血部位に対して EPCs を誘導し, 生着, 分化, 増殖して血管新生 (angiogenesis) や血管内皮の修復を行うことを発見した。その後, atherosclerosis の多い患者では健康者に比較して循環血液中の EPC 数が少なく¹²⁾, その増殖能や遊走能も低いこと, EPC 数はフレミングガ

ム危険因子スコアで評価した心血管疾患リスクと強く相関する事などが報告され¹³⁾、今後、血中 EPCs 数が心血管疾患リスクに関連した生物学的マーカーとして期待できる可能性が示唆される。また、Ueno ら¹⁴⁾は、腎機能正常者や腹膜透析患者に比較して HD 患者で血中 EPCs が有意に少なく、心血管病やと糖尿病の既往、RA 系阻害薬やスタチンとの関連性は認めないとしている。

Soriano ら¹⁵⁾は、CKD ステージ 3~5 の患者における循環血液中の EPCs 数がコントロールに比較して約 1/10 まで減少しており、血管石灰化を合併した患者においてより顕著であったと報告した。また、終末糖化合物 (advanced glycation end products; AGEs) が EPCs の分化や動員に関連している可能性が推論され、血中の AGEs レベルは EPCs レベルと逆相関するとされ、腹膜透析患者よりも透析患者のほうが 3 倍高いとの報告¹⁶⁾、EPCs の移植で虚血部位の血液環流のみならず左室収縮能も改善することも実証され、EPC が心筋細胞にも分化するとの報告もある。

2-3 CAD 促進因子としての血管内皮前駆細胞

Szczech ら¹⁷⁾は、CHOIR 試験の二次解析で、目標ヘモグロビン値そのものではなく、使用したエリスロポエチンの量が予後を悪化させたと述べている。また、ヒト冠動脈の栄養血管である vasa vasorum と新生血管が、冠動脈の発達に重要な役割を果たすという仮説が 20 年以上前に提唱された¹⁸⁾。vasa vasorum は外膜側を走行し、外膜から中膜を通り内膜に達する血管栄養血管である。骨髄で産生された EPCs は vasa vasorum によって内膜に供給されるが、プラークが存在する場合にはプラーク内に EPCs を供給する。プラーク内に遊走した EPCs は内皮細胞以外に、線維芽細胞や血管平滑筋細胞など多様な細胞へと変異する。さらに、EPCs は血管新生をきたすため、プラーク周囲には vasa vasorum が発達する。この vasa vasorum の新生と EPCs から変異した血管平滑筋細胞の増加がプラークの増大をもたらす¹⁹⁾。

2-4 プラーク進展と破綻

冠動脈疾患の合併を防ぐには血管内腔の狭窄のみではなく、atherosclerotic プラークの形態学的性状を識別する必要がある。脆弱性プラークには壊死性コアが

あり、低酸素状態ではマクロファージの断続的な細胞死によってプラークの進展・破綻が生じる。急性冠症候群による死亡原因の 3/4 はプラークの破綻によるとされている。一方、vasa vasorum がプラーク内に侵入して脆弱な新生血管が発達するが、プラーク内で出血を繰り返すことによって壊死性プラークは増大する。Taruya ら²⁰⁾は、vasa vasorum とプラーク内新生血管がプラークを不安定化すると報告した。冠動脈ステント治療前に左冠動脈前下行枝近位部を光干渉断層法 (optical coherence tomography; OCT) で観察し、正常、線維性プラーク、線維性アテローム、プラーク破綻、線維性石灰化プラークの 5 群に分類した結果、プラーク破綻群で最も高頻度に新生血管が確認され、vasa vasorum 容積は線維性プラークの容積に比例していた。また、高コレステロール血症自体が vasa vasorum の密度を増加させるが、スタチン投与によって消失するとされている。

以上より、CKD 患者では喫煙や炎症、高血圧などに伴う酸化・炎症性・機械的ストレスによって血管内皮傷害が容易に起こる反面、循環血液中の EPCs 数低下によって内皮細胞の補修が不十分であることが冠動脈疾患合併頻度を高くする原因であるが、低用量 ESA 製剤の比較的早期からの投与はプラーク進展を抑制する可能性がある。一方、高用量 ESA 製剤の投与はプラークを進展させ、プラーク破綻を促進する可能性がある。

3 IHD/CAD の診断

HD 患者に合併するうっ血性心不全の原因として、虚血性心不全が 80%、過大血流シャント性心不全が 10%、弁膜症性心不全が 10% を占める。CKD 診療において IHD/CAD の合併は重要な予後予測因子であり、多枝病変が多く無症候性に進行しやすい。以前は冠動脈造影 (coronary angiography; CAG) が IHD/CAD 診断のゴールド・スタンダードであったが、冠動脈の解剖学的狭窄が必ずしも心筋虚血の原因ではないことが明らかとなり、また CAG が侵襲的な検査であるため、最近では冠動脈 CT や MPI、あるいは両者を融合した検査が早期のリスク評価には有用であるとの認識が一般的となった。

著者ら²¹⁾は、保存期 CKD 患者における IHD の合併頻度と予後を検討した結果、IHD の既往のない保存

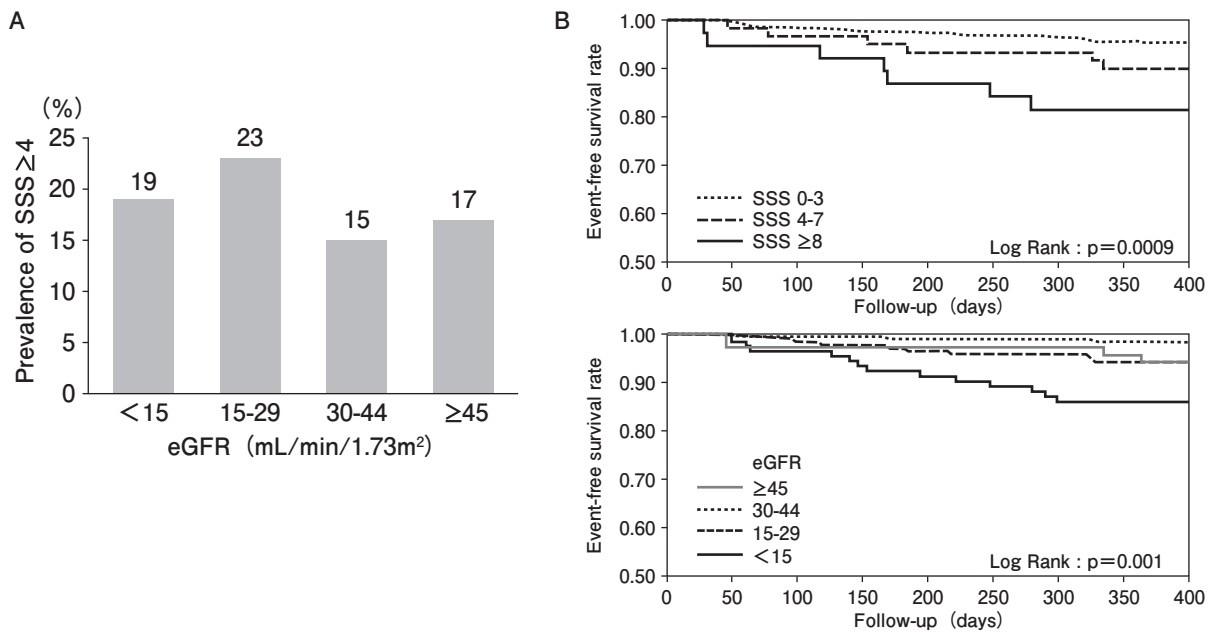


図5 CKD ステージ別 CAD 合併頻度と 1 年心予後

CKD ステージ 4~5 で CAD 合併頻度が高い (A)。負荷血流欠損度 (SSS) が広範囲になること、eGFR < 15 ml/min/1.73 m² に低下することが心イベント発症率を増加させる (B)。SSS, stress summed score. (文献 21 より引用)

CKD 患者に MPI を行い、負荷血流欠損スコア (summed stress score; SSS) が心血管イベントの独立した予後予測因子となると提唱し、1 年の観察期間中に心血管イベントを起こした群は CRP が優位に高く、Hb 値は明らかに低いことを報告した。SSS が 4 以上となる患者の割合は、eGFR 30 ml/min/1.73 m² を境に多くなる傾向にあった。また、SSS を 0~3、4~7、8 以上の 3 群に分けると明らかに 8 以上、eGFR < 15 ml/min/1.73 m² の患者において心イベントの発症率が高かった (図 5)。

4 IHD/CAD の治療原則

Hachamovitch ら²²⁾ は、MPI によって検出した心筋虚血範囲から治療方針を選択することで、最善のアウトカムが得られると報告した。SSS による左室心筋量に対する虚血心筋の割合で、10~12.5% 以上の虚血が証明された場合には、再灌流療法を選択したほうが内科的治療より予後は良好であるとしている。逆に 10~12.5% 以下の場合には内科的薬物療法のほうが予後は良好といえる。基本的な内科的薬物治療はストロングスタチン、心肥大を引き起こす高血圧にはカルベジロールや RA 系阻害薬、腎性貧血には ESA 製剤、大動脈石灰化にはストロングスタチンや Ca 非含有リン吸着薬が推奨される。

IHD/CAD 治療に関しては、冠動脈バイパス手術 (coronary artery bypass grafting; CABG) では off-pump CABG が広く行われるようになって安全性向上やグラフト開存率が向上し、薬物溶出性ステント (drug eluting stent; DES) の登場で再狭窄の頻度が低下傾向を示し、PCI への期待も高まっている。Sunagawa ら²³⁾ は、慢性 CAD 合併 HD 患者における DES を用いた PCI と off-pump CABG を比較し、2 年後の生存率は CABG 84.0%、PCI 67.6%、主要有害心イベント (major adverse cardiac events; MACE) 回避率は CABG 75.8%、PCI 31.5% と、有意に CABG のほうが成績は良好であったとしている。海外においても HD 患者に局限した場合、PCI に比較して CABG でより良好な予後が得られるとの認識は同様である²⁴⁾。

最後に

HD 患者にとって IHD/CAD を原因とした主要心イベント (急性冠症候群、うっ血性心不全、心臓突然死など) 発症は生命予後悪化要因となるばかりではなく、QOL 低下要因となる。したがって、遅くとも HD 導入時には MPI を中心とした IHD/CAD スクリーニングが必要である。また、IHD/CAD 治療においては安易に PCI や CABG を選択すべきではなく、10% 未満の比較的心筋虚血範囲の狭い患者については積極的な

薬物治療を行うことが大切である。特に、PCI治療後に使用が必須であるアスピリンや抗血小板薬は重篤な出血性合併症の発症リスクを増大させることを理解することが重要である。

文 献

- 1) Mohandas R, Segal MS, Huo T, et al. : Renal function and coronary microvascular dysfunction in women with symptoms/signs of ischemia. *PLoS One* 2015; 10 : e0125374.
- 2) Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. : Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5 : 1025-1034.
- 3) Niizuma S, Takiuchi S, Okada S, et al. : Decreased coronary flow reserve in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 2324-2328.
- 4) Nemes A, Forster T, Csanady M : Reduction in coronary flow reserve in patients with increased aortic stiffness. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85 : 818-822.
- 5) Takechi S, Nomura A, Machida M, et al. : Different coronary blood flow increase in left ventricular hypertrophy due to hypertension compared to hypertrophic cardiomyopathy at elevated heart rate. *Hypertens Res* 2003; 26 : 789-793.
- 6) Joki N, Hase H, Nakamura R, et al. : Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 : 714-723.
- 7) Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, et al. : Declining prevalence of coronary artery disease in incident dialysis patients over the past two decades. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21 : 593-604.
- 8) Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y, et al. : Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int* 2006; 70 : 1142-1148.
- 9) Moroi M, Tamaki N, Nishimura M, et al. : Association between abnormal myocardial fatty acid metabolism and cardiac-derived death among patients undergoing hemodialysis: results from a cohort study in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 : 466-475.
- 10) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. : Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1998; 14; 275 : 964-967.
- 11) Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, et al. : Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003; 15 : 1340-1346.
- 12) Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. : Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; 89 : E1-7.
- 13) Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. : Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348 : 593-600.
- 14) Ueno H, Koyama H, Fukumoto S, et al. : Dialysis modality is independently associated with circulating endothelial progenitor cells in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 : 581-586.
- 15) Soriano S, Carmona A, Triviño F, et al. : Endothelial damage and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307 : F1302-1311.
- 16) Agalou S, Ahmed N, Babaei-Jadidi R, et al. : Profound mis-handling of protein glycation degradation products in uremia and dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 : 1471-1485.
- 17) Zczec LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74 : 791-798.
- 18) Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, et al. : Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984; 310 : 173-177.
- 19) Kawabe J, Hasebe N : Role of the vasa vasorum and vascular resident stem cells in atherosclerosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014 : 701571. doi : 10.
- 20) Taruya A, Tanaka A, Nishiguchi T, et al. : Vasa vasorum restructuring in human atherosclerotic plaque vulnerability : a clinical optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 : 2469-2477.
- 21) Joki N, Hase H, Kawano Y, et al. : Myocardial perfusion imaging for predicting cardiac events in Japanese patients with advanced chronic kidney disease : 1-year interim report of the J-ACCESS 3 investigation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 : 1701-1709.
- 22) Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. : Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107 : 2900-2907.
- 23) Sunagawa G, Komiya T, Tamura N, et al. : Coronary artery bypass surgery is superior to percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Ann Thorac Surg* 2010; 89 : 1896-1900.
- 24) Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, et al. : Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2010; 106 : 348-353.