

糖尿病の診断

馬場園哲也

東京女子医科大学糖尿病センター内科

要 旨

糖尿病とは、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群と定義されており、その診断基準は日本糖尿病学会から示されている。すでに糖尿病性腎症がわが国における透析患者の原疾患の第1位となって久しいが、最近では、糖尿病性腎症を原疾患としない糖尿病透析患者が増加している可能性が示されている。ただし、このような患者の予後、糖尿病診断の是非、さらにはその対策については不明であり、今後の課題である。

はじめに

糖尿病とは、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群と定義されており^{1,2)}、その病態として、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両者が相まって発症する。単に高血糖を呈するのみならず、腎症などの慢性血管合併症を引き起こすことが臨床問題となる。平たく言うと、糖尿病とは、血糖を下げるインスリンというホルモンが足りないために血糖値が上がり、いろいろな余病を引き起こす病気ということになる。

本稿では糖尿病診断の最近の動向について述べ、透析医療における糖尿病診断の意義について私見を述べたい。

1 糖尿病の診断

糖尿病診断の手引きについては、上述の委員会報告¹⁾および糖尿病治療ガイド2018-2019²⁾を参照していただきたい。要約すると、一過性ではなく持続性の高血糖を証明することで糖尿病と診断される。

具体的には、①早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、②75 g OGTT での2時間値あるいは随時血糖値が 200 mg/dL 以上、あるいは③HbA1c 6.5% 以上、のいずれかが日をおいた2回の検査で確認された場合、または同日に測定された血糖値と HbA1c が上記の基準を満たす場合に糖尿病と診断される。ただし、HbA1c 6.5% 以上のみの再現性の確認のみでは糖尿病と診断されず、少なくとも1回は、高血糖の証明が必須となる。

2 糖尿病の病型

糖尿病は、①1型糖尿病、②2型糖尿病、③その他の特定の機序・疾患によるもの、および④妊娠糖尿病の4型に分類される^{1,2)}。このうち最も多いのは2型糖尿病である。

2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に、過食、特に高脂肪食や運動不足などの生活習慣や肥満が環境因子として加わって発症するとされている。

1型糖尿病は古典的に、主に自己免疫機序によって膵β細胞の破壊が起こり、比較的若年で、肥満や生活習慣とは無関係に、急性の高血糖で発症し、直ちに

インスリン治療を要する。ただし最近では、1型糖尿病の発症様式によって、上に述べた古典的な急性発症1型糖尿病³⁾に加え、劇症1型糖尿病⁴⁾、緩徐進行1型糖尿病⁵⁾の3重型に分類される。いずれも日本糖尿病学会から診断基準が発表されている³⁻⁵⁾。

その他の特定の機序・疾患による糖尿病とは、以前は二次性糖尿病といわれたカテゴリーであり、遺伝因子として遺伝子異常が同定されたものや、他の疾患、例えば膵疾患や内分泌疾患によるもの、ステロイドなど、耐糖能異常をきたす薬剤の副作用としておこるものがある。妊娠糖尿病は、妊娠中にはじめて発見または発症し、糖尿病に至っていない糖代謝異常と定義され、妊娠時に診断された明らかな糖尿病は含まれない。わが国の全国調査によると、妊娠糖尿病の頻度は7～9%と推定されている^{‡1)}。

3 透析患者における糖尿病診断

透析医療においては、すでに糖尿病性腎症がわが国で透析を受けている患者および年間あたりの導入患者の原疾患として第1位となっていることは周知の通りである^{‡2)}。

糖尿病性腎症患者の透析導入後の予後は、慢性糸球体腎炎などに比べて明らかに不良である。一方、透析患者のなかで、原疾患が糖尿病性腎症ではなく、糖尿病の既往あるいは現在糖尿病を合併した患者も存在する。この中には、透析導入以前から糖尿病があったものの、透析に至った原疾患としては、腎硬化症と考えられる場合や、透析導入後に糖尿病を発症したものが含まれる。

日本透析医学会の統計調査によると、原疾患が糖尿病性腎症であったものに糖尿病の既往、あるいは現在糖尿病を合併した患者を併せると、全透析患者の53.4

%と過半数を占めることが明らかになった^{‡3)}。さらにこの割合が過去数年間で増加していることや、糖尿病の合併がない透析患者に比べて、糖尿病合併透析患者では、心筋梗塞、脳梗塞、四肢切断の既往が多いことも併せて報告された。

この統計調査の背景には、透析導入後に糖尿病を新規発症した患者が増加している可能性が示唆されている。ただし、このような患者の予後、糖尿病診断の是非、さらにはその対策については不明であり、今後の課題である。

文 献

- 1) 清野 裕，他：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）。糖尿病 2012；55：485-504.
- 2) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド2018-2019. 文光堂, 2018.
- 3) 川崎英二，他：急性発症1型糖尿病の診断基準（2012）の策定—1型糖尿病調査研究委員会（劇症および急性発症1型糖尿病分科会）報告一。糖尿病 2013；56：584-589.
- 4) 今川彰久，他：1型糖尿病調査研究委員会報告—劇症1型糖尿病の新しい診断基準（2012）。糖尿病 2012；55：815-820.
- 5) 田中昌一郎，他：緩徐進行1型糖尿病（SPIDDM）の診断基準（2012）—1型糖尿病調査研究委員会（緩徐進行1型糖尿病分科会）報告一。糖尿病 2013；56：590-297.

参考 URL

- ‡1) 日本糖尿病・妊娠学会 <http://www.dm-net.co.jp/jsdp/qa/c/q01/> (2018/11/26)
- ‡2) 日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況2016年12月31日現在」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2018/11/26)
- ‡3) 日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況2015年12月31日現在」<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (2018/11/26)

糖尿病治療の新たな展開

古家大祐

金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学

key words : 糖尿病, 血糖, 低血糖, DPP-4 阻害薬, SGLT-2 阻害薬

要 旨

我が国における糖尿病患者数は増加の一途を辿り、約 1,000 万人と推計されている。さらに、大きな特徴は患者が高齢化してきていることである。したがって、安易にインスリン分泌促進薬であるスルフォニル尿素薬やインスリンにより血糖管理を薬物療法にて行うと、重症低血糖が生じてくるが多くなってきた。つまり、低血糖を起こすことなく、糖尿病腎症を含む血管合併症の発症・進展阻止には HbA1c 7% 未満を目指す時代になってきた。そこで望ましい糖尿病治療薬が、低血糖起こすことなく血糖管理ができる DPP-4 阻害薬と SGLT-2 阻害薬に大きな期待がかかっている。実際に、DPP-4 阻害薬は、維持透析糖尿病患者にも使用可能である。また、SGLT-2 阻害薬であるエンパグリフロジンとカナグリフロジンは、心血管疾患の既往のある患者において心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死性脳卒中を、プラセボと比べて有意に低下させたことが示された。さらに興味あるのは、糖尿病腎症の進行を阻止できることも示された。これら結果から、低血糖を生じることなく厳格な血糖管理を目指せるだけでなく、各都道府県の市町村で始まった「糖尿病性腎症の重症化予防」の対策として、重要な臨床的意義を示す可能性が出てきた。

はじめに

糖尿病腎症は、長期の糖尿病罹病期間の後に、微量

アルブミン尿にて発症し、持続性蛋白尿を呈する顕性腎症、さらに慢性腎不全へと至る。目標は、早期腎症の発症阻止、早期腎症から顕性腎症への進行阻止、顕性腎症から透析療法期への進行遅延であり、病期に応じた治療戦略が望まれる。目標達成には、厳格な血糖および血圧コントロール、レニン-アンジオテンシン系抑制薬の投与が有効である。治療効果の判定は、経時的な腎機能低下の阻止および尿アルブミン、あるいは尿蛋白量の減少によって判断できる。

顕性腎症においても、厳格な血糖および血圧コントロールを行い、生活習慣修正として食塩制限とたんぱく摂取の制限も行う。この病期の高血圧は治療抵抗性であり、レニン-アンジオテンシン系阻害薬に加えて、カルシウム拮抗薬あるいは少量の利尿薬を併用して目標血圧 130/80 mmHg 未満を目指す。

本稿では、血糖管理を主体に、新たな糖尿病治療薬そのものに血糖非依存性に腎保護作用があることも含めて紹介したい。

1 診 断

糖尿病腎症の早期診断には、尿の検査が必須である。まず、採尿して尿試験紙法にて尿蛋白が-から+/-であれば、たとえ初診の2型糖尿病患者であっても尿アルブミンの定量が必須である。その値が、30~299 mg/gCr であれば早期腎症、つまり糖尿病腎症第2期であり、30 mg/gCr 未満であれば正常、つまり第1期である。300 mg/gCr あるいは蛋白尿定量にて 0.5 g/

表 1 糖原病性腎症病期分類 (改訂)^{注1}

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr) あるいは 尿蛋白値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (ml/分/1.73 m ²)
第 1 期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30 未満)	30 以上 ^{注2}
第 2 期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30~299) ^{注3}	30 以上
第 3 期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿 (300 以上) あるいは 持続性蛋白尿 (0.5 以上)	30 以上 ^{注4}
第 4 期 (腎不全期)	問わない ^{注5}	30 未満
第 5 期 (透析療法期)	透析療法中	

注 1: 糖尿病性腎症は必ずしも第 1 期から順次第 5 期まで進行するものではない。本分類は、厚労省研究班の成績に基づき予後 (腎、心血管、総死亡) を勘案した分類である (URL: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>, Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya Y, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura, H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct 17. [Epub ahead of print])

注 2: GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満の症例は CKD に該当し、糖尿病性腎症以外の原因が存在し得るため、他の腎臓病との鑑別診断が必要である。

注 3: 微量アルブミン尿を認めた症例では、糖尿病性腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行った上で、早期腎症と診断する。

注 4: 顕性アルブミン尿の症例では、GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満から GFR の低下に伴い腎イベント (eGFR の半減、透析導入) が増加するため注意が必要である。

注 5: GFR 30 ml/分/1.73 m² 未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値に拘わらず、腎不全期に分類される。

しかし、特に正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は、糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である。

【重要な注意事項】本表は糖尿病性腎症の病期分類であり、薬剤使用の目安を示した表ではない。糖尿病治療薬を含む薬剤特に腎排泄性薬剤の使用に当たっては、GFR 等を勘案し、各薬剤の添付文書に従った使用が必要である。

(2013 年 12 月 糖尿病性腎症合同委員会)

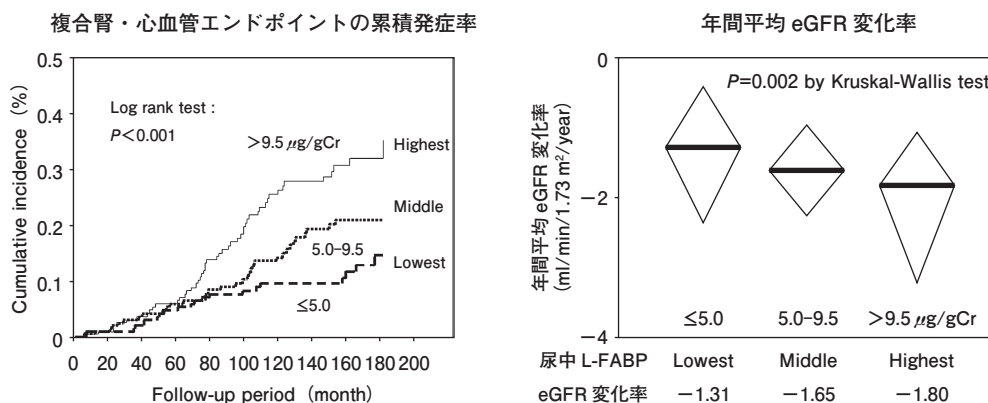


図 1 L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) と心血管イベント・年間 eGFR 変化率

近位尿細管に発現する L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) 尿中排泄量が、正常および微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者の腎機能低下・心血管疾患発症の予測因子 (中央値 12 年)。

(文献 2 より)

gCr 以上であれば顕性腎症期、つまり第 3 期である。第 4 期は、尿アルブミン値、あるいは蛋白尿の値がいかなる値であっても推算 GFR 値 (eGFR) < 30 ml/分/1.73 m² にて判定する (表 1)¹⁾。

また、先に述べたアルブミン尿の値、あるいは蛋白尿の値を経時的に診ていくことはきわめて重要である。つまり、なんらかの治療を開始してから尿アルブミン

量か尿蛋白量が経時的に減少すると、それらの治療が腎保護効果を発揮していることを知る事ができる。さらに、年間の eGFR 値の推移を診ることも忘れてはならない。通常、健常人においても 0.5~1 ml/分/1.73 m²/年の腎機能低下があるが、腎症が発症・進展すると年間 2 ml/分/1.73 m²、特に進行性に 5 ml/分/1.73 m² 以上の腎機能低下を呈する糖尿病患者もいる。し

たがって、年間の eGFR 値の推移から、進行性と判断されれば腎専門医との連携も必要となる。

「尿細管機能障害を伴う腎疾患」の早期診断に有用な L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) は、腎症の予後および eGFR 低下リスクを知るマーカーである。図 1 に示すように、1 回 L-FABP を測定して 3 分位に分け中央値で 12 年コホート研究を行うと、L-FABP 値の高い群は複合腎心血管イベントを将来発症するハイリスク群であるとともに、年間 eGFR 低下速度も速いことが明らかとなった。したがって、L-FABP 測定によって、アルブミン尿と eGFR の推移に加えて、臨床的に重要な情報を知る事ができる²⁾。

2 治療

2-1 治療の基本

治療であるが表 2 に示すように、生活習慣の修正 (減量, 運動指導, 食塩制限, アルコールの過剰摂取制限, 禁煙指導) を基盤として、HbA1c < 7% を目指す厳格な血糖, および BP < 130/80 mmHg の血压管理, そして脂質異常があればその管理も重要である。また、腎症の病期が進行すると吸着炭の処方, 低たんぱく質の食事指導に加えて、重炭酸ナトリウムの処方も腎機能低下を遅延できる。

また、治療を行ううえで重要なポイントはチーム医療の実践である。我々医師が外来で診察して糖尿病治療薬を処方するだけでなく、様々な医療従事者 (看護師, 管理栄養士, 薬剤師, 運動療法士, 臨床心理士など) が患者と顔を合わせてかわりを持つことが、治療の向上に繋がるとともに、患者の満足度を高める。つまり、患者あるいは家族を含めて我々医療従事者が同じ輪を構築することが重要であることも強調しておきたい。本稿では、特に血糖管理の可能性を紹介した

表 2 糖尿病腎症の治療戦略

1. 生活習慣の改善
 - 減量, 運動, 食塩・アルコール制限, 禁煙
2. 厳格な血糖コントロール (HbA1c < 7.0%)
3. レニン-アンジオテンシン系阻害薬 (ACE 阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) の使用
 - BP < 130/80 mmHg になるよう増量
目標血压値が達成できない場合
 - Ca 拮抗薬, 利尿薬
4. スタチン/フィブラート, 活性型ビタミン D
5. たんぱく質制限食, 吸着炭, 重曹

い。

2-2 血糖管理

まず、血糖管理であるが、我が国では様々な治療手段、つまりインスリン、GLP-1 受容体作動薬、経口血糖降下薬によって加療することができる。糖尿病学会から推奨されているように、経口血糖降下薬に関しては個々の患者の病態に応じて、適切に薬剤を選択するようになっている。我々の施設での糖尿病患者の特徴は、平均年齢が 65.6 歳であり、かつ 65 歳以上の高齢者が 58% を占め、いわゆる高齢化が進んである。さらに、平均 HbA1c 値は 7.27% であり、HbA1c > 7% の患者が 62.3% を占める。つまり、現状の治療ではなかなか 7% 未満の HbA1c の達成は厳しいと言える。

さらに、厳格な血糖管理を目指すあまり、重症低血糖にて入院する患者数も増加の一途を辿っている。低血糖はブドウ糖内服、あるいは注射によって改善すればいいのか？ この 10 年ほどで明らかになってきたように、重症低血糖は、認知症の発症や悪化、さらには合併症の進展と心血管死のリスクを高めることが明らかにされてきた。つまり、現状の治療法にて低血糖を起こすことなく厳格な血糖管理を目指すべき時代になってきた。したがって、自己インスリン分泌 (血清 C ペプチド測定, 24 時間尿 C ペプチド測定にて判定) があれば、なるべくインスリン、あるいはインスリン分泌促進薬 (SU 薬, グリニド薬) をさけて治療することが重要である。

2-3 DPP-4 阻害薬および SGLT-2 阻害薬

実際、すでに我が国における処方頻度がきわめて高い DPP-4 阻害薬、また、SGLT-2 阻害薬はそれぞれ単独では低血糖も生じることなく、厳格な血糖管理を目指す薬剤である。

我々の行った 1 型糖尿病モデルマウスの実験では (1 型糖尿病に DPP-4 阻害薬の保険適応はない)、血糖の改善は見られないが、最後の 4 週間だけリナグリプチンで治療を行うと腎線維化が顕著に改善することを見出した (図 2)³⁾。つまり、血糖非依存性に DPP-4 阻害薬であるリナグリプチンに腎保護効果を発揮する可能性を見出した。つまり、他の低血糖を生じることのない経口糖尿病治療薬と組み合わせることによって、厳格な血糖管理とともに腎保護効果も期待できると考

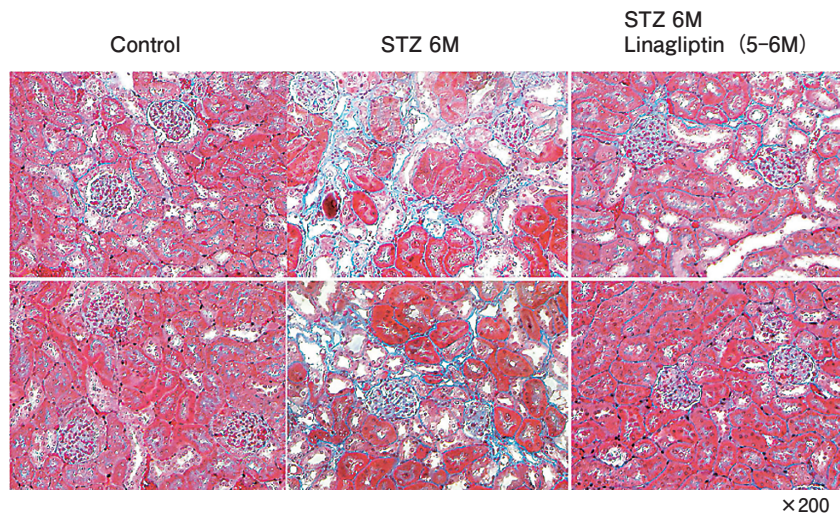


図2 DPP-4 阻害薬の効果

1型糖尿病マウスの既に障害されている腎病変が、DPP-4 阻害薬投与で改善する。(文献3より)

表3-1 EMPA-REG OUTCOME の対象患者の概要

	プラセボ (N=2,333)	エンパグリフ ロジン 10 mg (N=2,345)	エンパグリフ ロジン 25 mg (N=2,342)
心血管疾患の既往 (%)	2,307 (98.9)	2,333 (99.5)	2,324 (99.2)
脳卒中の既往	553 (23.7)	535 (22.8)	549 (23.4)

文献4より。

表3-2 EMPA-REG OUTCOME の結果

- 主要評価項目の3P-MACE (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) は14% のリスク減少させた。
- 心血管死においても38% リスク減少させた。
- 非致死的心筋梗塞および非致死の脳卒中についても標準治療群との差は認められなかった。
- 総死亡は32% のリスク減少が認められた。
- 忍容性に関してはこれまでのデータ同様良好であった。

えている。

さらに、SGLT-2 阻害薬は、血糖が改善するのみならず、体重の減少、尿酸値の減少、中性脂肪の低下、HDL-C 増加、Ht 上昇に加えて、血圧の低下作用や異所性脂肪蓄積の減少効果も有する薬剤である。我が国における処方頻度は未だ20% 弱程度であるが、画期的なエビデンスも2015年に発表された⁴⁾。つまり心血管疾患の既往がほぼ100% 近い2型糖尿病患者に対して、プラセボとエンパグリフロジン10mgあるいは25mgが投与され、プラセボに比べて中央値3年間に非劣性のみならず、エンパグリフロジンの優越性が明らかにされた。表3-1、3-2のように、糖尿病治療薬のなかで世界で初めて画期的な成果として、心血管死の抑制と総死亡の抑制効果とともに、3-point mace

表4 糖尿病腎症の重症化予防対策のまとめ

1. 重症化予防には必須
 - 尿アルブミン値の増加を防ぐ、eGFR 低下速度を抑制
 - 尿 L-FABP にて腎機能低下例を抽出
2. 糖尿病腎症の血糖管理
 - 残された血糖管理の課題：低血糖なく HbA1c<7%
 - SGLT2i は、心・腎連鎖を克服できる可能性

(death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) 改善効果が明らかにされた。もちろん、有害事象は性器感染症が治験データと同様に、プラセボに比べて優位にエンパグリフロジン服用者で多かったとは報告されている。さらに、腎症の重症度の症例数は少ないもののエンパグロフロジンの腎保護作用も報告された⁵⁾。同様の結果が、カナ

グリフロジンの臨床研究においても報告された⁶⁾.

以上, 本日の講演内容を表4にまとめた.

文 献

- 1) Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, et al. : A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014 : a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Investig* 2015; 6 (2) : 242-246.
- 2) Araki S, Haneda M, Koya D, et al. : Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 2013; 36(5) : 1248-1253.
- 3) Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, et al. : Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes* 2014; 63(6) : 2120-2131.
- 4) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22) : 2117-2128.
- 5) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4) : 323-334.
- 6) Neal B, et al. for the CANVAS program collaborative group : Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377 : 644-657.

糖尿病・糖尿病性腎臓病を病む患者の心理と行動

石井 均

奈良県立医科大学糖尿病学講座

key words : 糖尿病性腎臓病, 心理, 行動, 医師—患者関係

要 旨

糖尿病患者にとって腎症は自覚症状が少なく、治療効果も実感しにくいので不適応を起こしやすい。したがって、医師からの治療意義の説明、効果の説明が治療意欲を維持する重要なポイントとなる。患者を脅すような説明ではなく、患者がその時点でやれることを一緒に見つけていく、本人の選好や価値観を尊重する、そのうえでポイントを伝えていくという医師—患者関係が重要である。

1 はじめに

【症例 1】

音を立てて水を飲んでみたい。

頭の中はそればかり。

明けても暮れても。

今でも後悔する。アホやったなど。

これは、糖尿病性腎症から透析に至った 50 歳代の

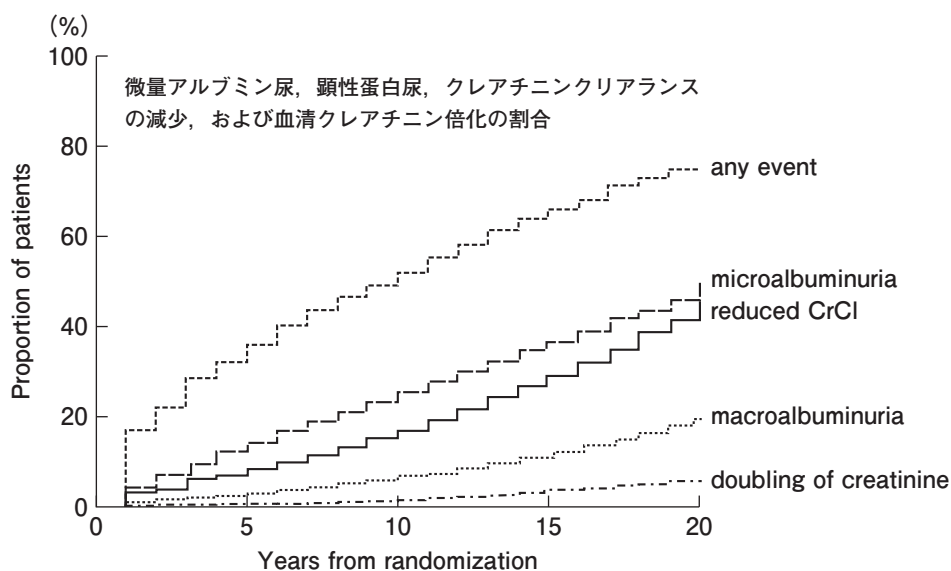


図 1 2 型糖尿病診断後の経過年数と腎症の進展 (UKPDS 74 より引用)

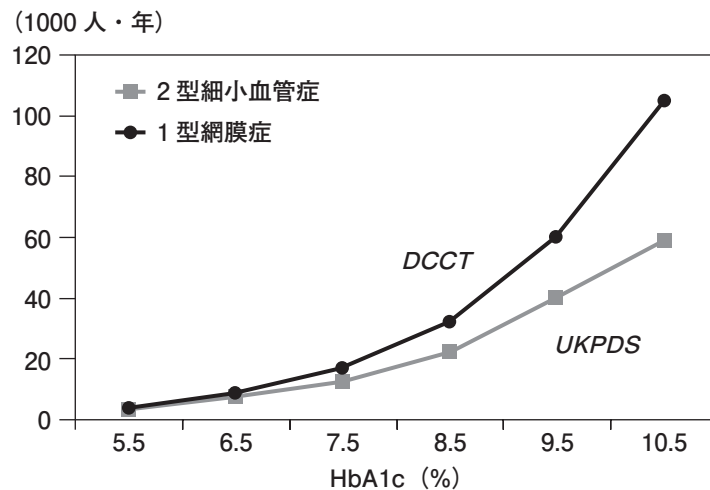


図2 糖尿病合併症は血糖コントロールの関係

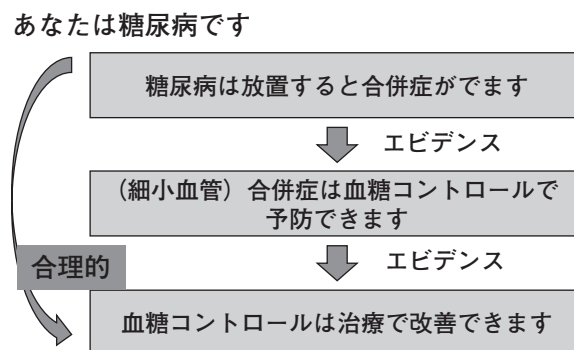


図3 糖尿病治療の3原則：エビデンス—統計学の力
(石井均, 最新医学 2016)

方が、診察室で語られた言葉である。糖尿病をもつ人の血糖コントロールの不良が続けば、何年か後には腎症が進行し、透析に至る可能性があることは多くのエビデンスが示している¹⁾(図1)。そのような科学的データを超えて、ひとり一人の患者の語りは大きな迫力をもって、私たちの胸に届き、生き続ける。

糖尿病治療に関するエビデンスは、同時に、血糖(および血圧)を適切にコントロールしていけば、腎症の進行を予防すること、および回復させることも示している²⁻⁴⁾(図2)。これに基づいて、糖尿病患者には図3に示すような医学的論理で療養(自己管理)を推奨される。もし、糖尿病をもつ人がこの論理に従って療養を実行すれば、腎症進行リスクはかなり低くなる(図2)。医学的論理は、「科学的に正しいことは実行される」という合理的人間の存在を前提としている。

しかしながら、糖尿病を原因とする腎症悪化、あるいは人工透析導入者は統計的にも多く、また、冒頭のような経過を取る症例もある。すなわち、糖尿病をも

つ人が必ずしも合理的な行動をするとは限らない—不合理な行動あるいは治療不適応を起こすことになる。それでは、どのような原因で治療不適応が起こるのであろうか。

2 療養行動(自己管理行動, セルフケア行動)に影響する要因

療養行動(食事, 運動, 薬物, その他)は大きく3つの要因の影響を受ける。環境(外的)要因, 心理的(内的)要因, 結果要因である⁵⁾(図4)。それらを構成している要因のバランスによって、適切な行動をとるか—とらないかが決まる。

外的要因とは環境からの刺激をいう。例えば、食べ物やアルコールが身近にあるかどうか、家族が適切に励ましてくれるかどうかなどである。

内的要因とは、どう考えるか、どう感じるかである。糖尿病治療が自分にとって大切と思うかどうかなどである。

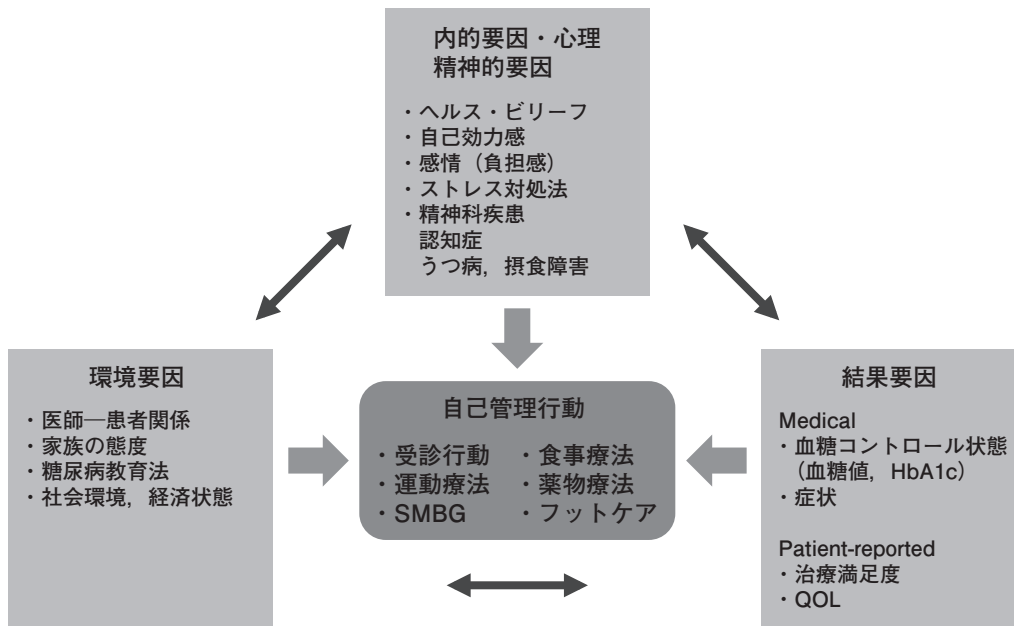


図4 糖尿病療養行動に影響する心理社会的要因
(文献5より引用)

結果要因とは、行動を起こした結果どのようなことが起こったかをいう。食事療法をして体重が減ったことなどであり、再びその行動が起こるかどうかに影響力を持つ。

以下にそれぞれの要因について解説する。

2-1 環境(外的)要因

(1) 医療者—患者関係

医療者主導型の療養行動の一方向的伝達はライフスタイルの改善への効果が低い。また、指示内容を守らせようと強制的な姿勢で臨むほど、血糖や血圧管理がうまくいかないことが報告されている。逆に、患者の考えを中心に据えて、相談によって療養法を組み立てていくという患者中心型アプローチ(patient centered approach)の効果が低い。

(2) 家族(あるいは重要な他者)の影響

家族の結びつきが強いこと、互いに感情を素直に表現できること、家族が支援してくれていると患者が感じられることなどが糖尿病コントロールに良い影響を与える。腎症治療において、食事—例えば塩分制限—に、家族の協力は大きな力となる。

(3) 糖尿病教育

「糖尿病を持ち治療していく主体は患者であるから、

患者が自己管理の最終的な決定者であり、結果に対して責任を持つ」という考え方に立脚し、解決能力を高くむ方法が考案され、効果をあげている。これをエンパワーメント法(empowerment approach)とよんでいる。

2-2 心理的(内的)要因

糖尿病やその治療に対する考え方や感情は、療養行動の開始と維持に影響を与える。

(1) 考え方と知識

① ヘルス・ビリーフ

a. 糖尿病の脅威に関する認識

i) 糖尿病の重大性(ここでは腎症とその進行)の認識

ii) 合併症へのなりやすさ(脆弱性:ここでは腎症とその進行)の認識

これらが強いと療養行動が起こりやすい。

b. 糖尿病治療の有用性に関する認識

i) 治療の利益

ii) 治療の障害

利益と障害の認識の強さ、およびその差(利益—障害)が療養行動の程度と関連する。

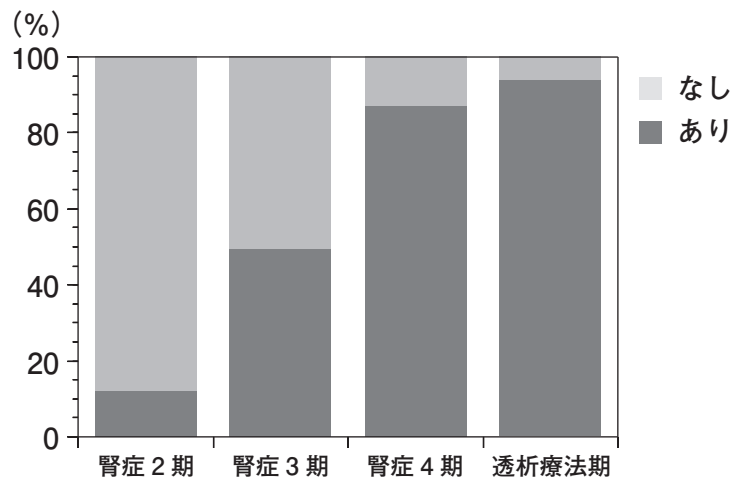


図5 糖尿病性腎症の病期と患者の認識

(石井均 天理よろづ相談所病院外来通院患者 400 名データ：論文未発表)

【症例 2】 40 歳代 2 型糖尿病，糖尿病性腎症 2 期の患者の語り。

- 症状ないので病気と思わない。
- 職場の上司や同僚から食事に誘われると断れない。
- 腎臓のことはわからない，甘くみている。
- HbA1c 8% 以上。

腎症の重大性，進行の危険性，治療の利益の認識が不十分であって，しかも治療の障害となる誘いがしばしばある（環境要因でもある）という症例である。腎臓の機能やそれが障害されることの結果について理論的に説明しても，なかなかイメージにつながりにくいこと，自覚症状に乏しいことなどが，腎症の重大性やリスクの認識の妨げになっていると思われる。

20 年以上前の古いデータであり，論文未発表のものであるが，腎症の時期と患者の腎症の有無の認識を調べた結果を図 5 に示す。医療者側の説明不足の要素ももちろんあるが，患者が腎症を意識することの難しさを示している。最近の調査で，腎症の程度を患者の糖尿病手帳にすべて記入されている施設においても，腎症の認識が低いというデータが報告されていた（論文未発表）。

② セルフエフィカシー（self-efficacy：自己効力感）

特定の状況で，特定の行動を遂行できるという認識を「自己効力感」と呼んでいるが，この認識の程度が高いほど，その行動が起こる可能性が高い。症例 2 において，「職場の上司や同僚から食事に誘われると断

れない」と話しているが，これは自己効力感が低いということを示している。

(2) 感情

考え方や認識とともに，セルフケア行動に影響する重要な要素は「感情」である。感情は「糖尿病に対する感情」，「治療に対する感情」，「周囲に対する感情」の 3 要素に分けることができる。それぞれの要素についての強い否定的感情は療養行動への障害となる。

2-3 結果要因

行動をすることによってもたらされる結果は，その行動の開始や継続に影響する。

(1) 症状

療養によって自覚する症状が軽快したかどうか。

(2) 検査指標（生化学，生理学的指標）

療養の結果，血糖コントロール（血糖値），尿中アルブミン量，尿蛋白，クレアチニン（eGFR），体重が改善するか。

(3) Quality of life (QOL)

糖尿病およびその治療の結果が，患者が通常行っている日常活動や社会的活動あるいは心理状態に及ぼす影響がどうか。

腎症の治療は，利尿薬による浮腫や溢水の軽減を除くと，症状が改善するという自覚に乏しい。また，検査指標については，血糖以外はただちに改善するもの

ではなく、効果が実感しにくい。QOLも同様であり、蛋白制限などはむしろQOLを低下させる要因になる可能性がある。

3 透析直前の心理

【症例3】 50歳代2型糖尿病。血清クレアチニン6.5 mg/dl。透析直前症例の語り。

- 悪いという実感はないです。クレアチニンが上がっていると言われても危機感がない。
- 怖がらせることを言われても自分は悪くならない方に入れる。喫煙で癌にならない人もいる。浮腫が強かったけど歩けるし、一般人にもある。朝にはましになっている。
- 軽く軽く考えたい。

受け入れてしまうと大きな心理的混乱が生じることを避けるために現実を認めない（否認 denial）という心理反応を起こしている。しかし、いずれ身体症状が強くなり、状態を受け止めざるを得なくなると、大きな混乱（悲嘆 grief）が起こる。

4 糖尿病性腎臓病を病む患者の心理と行動

— 不適応が起こる理由

腎症進行の過程で治療への不適応がおこる心理的な大きな理由として、臨床経験から筆者は以下の3点を考えている。

- 1) 症状の欠如、生活への影響の少なさ。
- 2) 治療効果のわかりにくさ。
- 3) 治療効果の不確実性。

表1 Process of adjusting to DKD (Diabetic Kidney Disease) : Three super-ordinate themes

- (1) Coming to an understanding over time
 - (i) No frame of reference,
 - (ii) Suddenly, reality hits you,
 - (iii) Struggling with acceptance.
- (2) Managing the impact of DKD
 - (i) Asserting control,
 - (ii) Support from others,
 - (iii) Cognitive strategies (Denial).
- (3) Facing the future
 - (i) Uncertainty,
 - (ii) Inevitable decline

文献6より改変引用。

糖尿病を含めて腎臓病を病む患者の心理と行動についての論文は乏しい。そのなかの一篇は腎臓病とその治療への適応過程の課題を以下のようにまとめている⁶⁾(表1)。

5 医療者側の課題と医師—患者関係

先に、患者の治療不適応が起こる理由として3点を挙げた。1) 症状の欠如、生活への影響の少なさ、2) 治療効果のわかりにくさ、3) 治療効果の不確実性である。

近年、これらの中で、少なくともある時期までは治療の効果（進行防止あるいは寛解）が明らかになってきた。その指標は尿中アルブミン量である。糖尿病性腎症の診断には尿中アルブミン測定が必須であり、これが治療効果の指標になる。

しかしながら、この糖尿病腎症の診断と治療のカギとなる尿中アルブミンの測定率が低い。

奈良県の調査では、糖尿病患者で年一回測定された割合は29%である⁷⁾。明らかな腎症患者は適応外で分母から除かねばならないが、それにしても低値である。全国的にはもっと低いことが推定される。

「測定しても治療法は同じ」、「レセプト審査ではねられた」などの意見を聞くことがあるが、正しく測定条件を理解し、その意義を理解していただき、測定率を上げることを提案している。

1) の自覚症状がすくないことも考慮すると、医師からの治療意義の説明、効果の説明が重要なポイントとなる。決して患者を脅す（透析になりますよ）ような説明ではなく、患者がその時点でやれることを一緒に見つけていく、本人の選好や価値観を尊重する、そのうえで医師として重視するポイントを伝えていくという医師—患者関係が慢性腎疾患の治療においては重

表2 慢性疾患における医師—患者関係

- 治療参加促進、自律性の支援、治療同盟
- 医師の指示を患者が順守する（パターナリズム—コンプライアンス）モデルは糖尿病治療に適切でならず、患者が積極的に治療に参加し、自律性を持つことが血糖コントロールにつながることを証明されている。
- エンパワーメント（empowerment）
- 従来の糖尿病教育にみられた一方的な知識提供ではなく、患者の自己管理能力を育て援助するというかわり方。
- 患者中心アプローチ（Patient centered approach）
- 患者の選好、要求、価値観を尊重し、それに応えるようなケアを提供するという方針。

要である⁵⁾(表 2).

文 献

- 1) Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al.; UKPDS Study Group : Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes : U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55 : 1832-1839.
- 2) Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329 : 977-986.
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 12; 352 : 837-853.
- 4) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 : 103-117.
- 5) 石井 均, 糖尿病医療学入門 : こころと行動のハンドブック. 医学書院, 2011.
- 6) Reid K, Morris M, Cormack M, et al. : Exploring the process of adjusting to diabetic kidney disease. *J Ren Care* 2012; 38 Suppl 1 : 30-39.
- 7) 岡田定規, 赤井靖宏, 中島拓紀, 他 : 奈良県における糖尿病患者の腎障害の実態~2014年奈良県糖尿病診療実態調査の結果から~. *糖尿病* 2017; 60 : 279-287.

糖尿病性腎臓病患者の透析導入とその後の課題

山本裕康

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words : 糖尿病性腎臓病, 透析, 血糖管理, 血圧管理, 感染症

要 旨

糖尿病は、インスリンの相対的/絶対的不足により細胞内へのブドウ糖の取り込みが低下し、細胞障害が惹起されることが特徴であり、糖尿病性腎臓病を呈した段階で心血管系を含めた様々な病変が進展している。糖尿病 (DM) 合併症の進展予防には血糖管理と血圧管理が有用であるが、透析導入時にはすでに病変が進行しているため、これらの効果は明確ではなく、低血糖あるいは低血圧の回避や感染症のリスクを念頭においた管理が重要である。

はじめに

わが国の透析導入患者における原疾患の中で糖尿病性腎症 (diabetic nephropathy; DN) の増加は著しく、日本透析医学会 (JSDT) の統計調査によれば、1998年に慢性糸球体腎炎 (CGN) を抜いて第1位となり、この10年間は43~44%台で推移している¹⁾。その結果、透析患者全体でも2011年にDNが第1位となり、2016年末では33.8%を占めるに至っている。DM患者に認められる典型的なDNの臨床経過は、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿を経てネフローゼ症候群となり、腎機能が低下して透析導入に至るわけだが、最近ではDM治療の進歩やレニン・アンジオテンシン系阻害薬の治療などで、顕著な蛋白尿を呈さずに腎機能低下が進行する症例も稀ではなくなっている。このような症例は、高血圧性腎硬化症も疑われるが、DNとの境界

はあいまいであるため、これらを包括した概念として糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease; DKD) が提唱されている。JSDT統計調査におけるDNには、DKDとすべき症例が相当数含まれていると思われるので、本稿ではDKDに統一して扱うこととし、心疾患や血管合併症を除いたDKD透析患者の課題について概説する。

1 糖尿病性腎臓病の病態的特徴

DMの基本的病態は、インスリンの相対的あるいは絶対的不足により、細胞内へのブドウ糖の取り込みが低下し、細胞障害が惹起されることにある。この細胞障害は全身の各臓器で認められるため、DKDを呈する状態であるならば、神経障害や網膜症のみならず、全身の大血管・末梢血管障害が進展し、重篤な併存症を有する患者が多くなることも必然と言えよう。このような病態は、腎臓のみに臓器障害が限定されることが主であるCGNとは大きく異なっており、透析患者の予後に関する臨床研究において、原疾患別の特徴を検証するさいにDMと非DMがしばしば比較される所以である。したがって、DKD患者の臨床的特徴を把握し、問題点に対して適切に対応することは、DKD患者の予後改善につながると考えられる。

透析患者の臨床的問題点を明確にするため死亡原因に注目してみると、約40%が心血管合併症 (心不全・脳血管障害・心筋梗塞) で占められていることがわかる。透析導入時点での冠動脈病変の有無を評価し

た研究では、DKD 患者の約 80% に病変が認められ、非 DKD 患者と比較して圧倒的に多く、症状がない患者でも同様であることが示されている²⁾。また、DKD 患者では、早期より心機能における拡張障害を認めることが多く、心不全を念頭においた管理が重要である。

わが国の透析患者の平均余命は、同性同年齢の一般人口の平均余命と比較すると約半分である。また、原疾患別に評価すると、DKD 透析患者の生命予後は非 DKD 患者に比して不良であることが示されている³⁾。このような事実から、虚血性心疾患の適切な診断が重要であり、様々なリスク因子を考慮しつつ、臨床症状や心電図変化などで少しでも心血管系疾患が疑われたら、循環器専門医との連携を図り迅速に対応することが肝要である。

2 糖尿病性腎臓病の一般的予防策

DKD 患者の病態的特徴で述べたように、CGN 患者とは異なり、透析導入となった時点で心血管系を含め全身諸臓器に多くの合併症を有していることから、DM を悪化させない、あるいは心血管系病変を合併しないための対策が重要となる。これまでに DM の合併症予防策として多くの臨床研究がなされているが、広くその有効性が認められている治療戦略が二つある。それが血糖コントロールと血圧コントロールであり、特に厳格な血糖管理が DM 患者の予後を改善するための基本と位置づけられてきた。

例えば UKPDS など 1990 年代に発表された研究では、強化療法群は通常治療群と比較して、全死亡・DM 関連死・細小血管症などを有意に低下させるとの報告が多かった⁴⁾。わが国で行われた 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto Study でも、強化療法による血糖コントロールにより、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進行が有意に抑制されることが示されている⁵⁾。また、DN に対する進展防止策として高血圧治療の有効性を検討した報告も多く、その結論として、早期からの適切な降圧治療により腎症（アルブミン尿）の発症・進展を抑制できるとしている⁴⁾。しかしながら、腎症の進行した DM 患者、ましてや DKD による透析患者に対する血糖コントロール、あるいは血圧コントロールの意義を RCT で明確に示した臨床研究はいまだにないのが現状である。

3 血糖コントロールの意義と限界

DM に伴う合併症の予防策として最重要視されているのは血糖コントロールであるが、腎機能が高度に低下した DKD 患者に対するエビデンスは不足していると言わざるをえない。そのような背景から、日本腎臓学会が策定した「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」では、早期腎症での目標 HbA1c 値 7.0% 未満としたものの、腎機能低下例においては、厳格な血糖コントロールが有効かどうかについては十分なエビデンスがなく、明確な治療目標は定められていない、としている⁶⁾。また、日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド 2016-2017」でも、合併症を予防するための目標として HbA1c 値 7.0% 未満を示しているが、DKD 患者について詳記されておらず、低血糖の危険性等を考慮して個別に目標値を設定する必要があるとしている⁷⁾。これらの記載から推定されることは、積極的な血糖コントロールによるメリットは、残念ながら DKD 患者あるいは DKD による透析患者では確認できないため、強く勧めることはできないということであろう。

最近、血糖コントロール目標に関する議論が米国で盛んになっている。これまで、成人患者を対象とした各国のガイドラインでは、低血糖などの薬物有害事象がない限り、軒並み 6.5~7% 未満の目標値が主に推奨されていた。しかし、2018 年に米国内科学会（APC）が非妊娠成人の 2 型糖尿病ガイダンスを改訂し、ほとんどの成人における目標 HbA1c 値は 7~8% を推奨、そして 80 歳以上の高齢者や比較的重度の基礎疾患を合併する患者は、「HbA1c 目標の設定をしない」ことを推奨したのである⁸⁾。さらに注目すべき事として、「HbA1c 6.5% 未満」に対しては治療強度を緩めることも推奨している。この背景には、HbA1c 7% 以下を達成しようとする治療において、死亡、体重増加、低血糖、その他の有害事象のリスクが高まる可能性があること、HbA1c 7% 未満を達成したいくつかの臨床試験で、全死亡や心血管死の有意な減少が見られなかったこと、などがあげられる。

この APC ガイダンスに準拠した場合、透析患者の DM 管理目標はあえて設定する必要がないことになるが、本当にそれでよいのだろうか？ ここまで革新的な記述を支持するだけの根拠はないが、従前より示さ

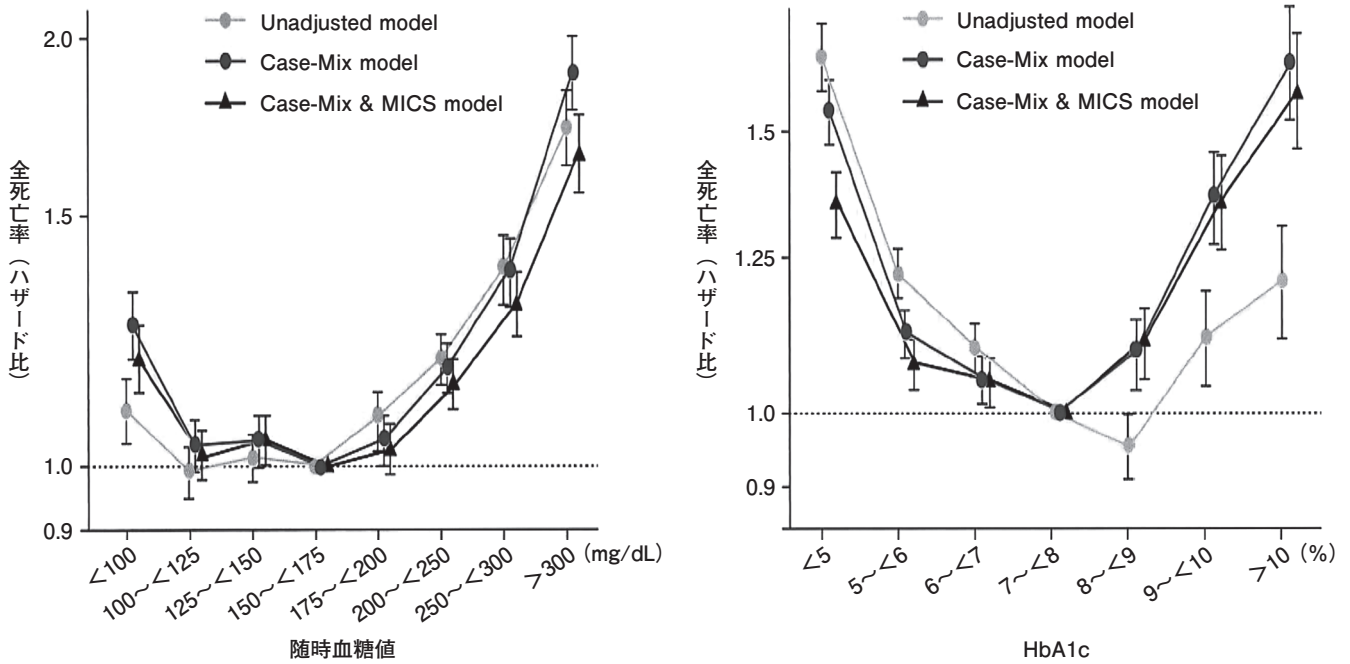


図1 透析患者における血糖管理と生命予後との関係 (文献9より)

れてきた厳しい管理目標の妥当性に懸念があることは否めない。そこで、透析患者を対象とした観察研究に着目してみたい。

図1は、透析患者の随時血糖値ならびにHbA1cと全死亡率を示したものであるが、血糖管理不良で予後が悪化するのにはHbA1c 9%を超えてからであり、その一方でHbA1cが6ないし7%以下でも悪化するU字カーブが示されている。これは随時血糖値でも同様であり、250 mg/dl 以上または100 mg/dl 未満で予後悪化を示している⁹⁾。これはあくまで観察研究であるので目標値を明確に示唆するものではないが、この透析患者を対象として全死亡率を評価した研究をみると、HbA1c 7~9% 程度の血糖コントロールが無難なのかもしれない。

日本透析医学会が策定した「血液透析 (HD) 患者のDM 治療ガイド2012」では、貧血やその治療のためにHbA1cでは過小評価につながるため、グリコアルブミン (GA) を指標にすることを推奨しており、随時血糖値で180~200 mg/dl, GAで20% 未満を提案している¹⁰⁾。ただし、心血管系イベントの既往歴を有し低血糖傾向の場合は24% 未満を提案しており、低血糖のリスクを回避しつつ生命予後の向上を目指した目標値を総合的に判断し設定すべき、としている。

CKD 患者の血糖管理にさいして、低血糖発作を経

験することは稀ではなく、DM 治療薬の中で禁忌あるいは嚴重注意となるものが多いのはそのためである。低血糖発作は重篤な副作用として認識されており、生命予後にも影響することがあることは前述の研究でも推察できるが、高齢DM 患者においては、低血糖発作回数が増加すると認知症のリスクが高まるとの報告¹¹⁾もあり、透析医療従事者としては高齢のDM 透析患者が増加していることから、このことは十分意識しておいたほうがよいだろう。

以上から、すでに多くの病変を抱えるDKD 透析患者においては、過度な血糖コントロールは予後を悪化させることにつながるリスクが高くなるため、ほどほどの血糖管理がよいようである。

4 血圧コントロールの意義と限界

次に、DM 合併症に対する第二の予防策である血圧コントロールの有用性について考えてみたい。

高血圧治療は、DM 患者の微小血管障害の進展予防として重要視されている治療戦略であり、様々な研究において、早期からの適切な降圧により、腎症 (アルブミン尿) の発症・進展を抑制できることはすでに認知されている。問題は、この血圧コントロールにより末期腎不全となったDKD 透析患者の生命予後を改善できるのか、あるいは合併症を予防できるのか、とい

うことである。残念ながら、この命題に対して明確な管理目標値を示す RCT は未だない。

透析患者全般に関しての診療指針として日本透析医学会が策定した「血液透析 (HD) 患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では、心機能低下のない安定した HD 患者での透析前血圧は 140/90 mmHg 未満としながら、あくまでもオピニオンであり明確な根拠に基づくものではないとしている。これを DKD 透析患者に絞り込んだ前出の「HD 患者の DM 治療ガイド 2102」では、起立性低血圧に対する注意事項はステートメントとして明記されているが、具体的な血圧管理目標値に関しては記載されていない。臨床的には、間欠的な血液浄化療法である HD では、透析という短時間の治療により急激な体液量の是正を行うため、HD 前に高血圧であっても除水後の血圧低下が問題となることが多い。このような特殊性から、体液量がほぼ一定の通常の高血圧患者と同じように管理目標を設定することは、事実上困難と言わざるをえないのであろう。

血圧は、血管内のボリュームと血管抵抗により規定される。このうち血管内ボリュームは、腎機能が良好であれば体液量の是正により適正化されるはずであるが、透析患者ではこの体液量の是正を医療者が判断し

行わなければならない。心不全にもならず脱水でもない状態に維持することは必ずしも容易ではないが、HD 後の血管内脱水による低血圧を回避できる適正体重を維持することが重要である。また、血管抵抗を緩和することでも血圧をコントロールすることができるため、薬物療法が重要となる。強力な血管拡張作用を有するカルシウム拮抗薬は、体液量依存性の高血圧である透析患者の治療として有効であるが、レニン・アルドステロン系抑制薬もまた異なる機序として有力である。残腎機能を有する HD 患者の場合、レニン・アルドステロン系抑制薬による残腎機能保持を介して死亡率を低下させるなどの報告¹²⁾もあり、総合的な観点から投与する薬剤を決定することが重要であろう。

5 糖尿病網膜症

DM の 3 大合併症は腎症・網膜症・神経障害であるが、透析導入となった DKD 患者において増殖網膜症の合併は高頻度であり、約半数がすでに視力障害を呈している。増殖網膜症の進展防止には血糖コントロールが重要であるが、生命予後の観点から厳格な血糖管理が必ずしも最良と断言できないため、網膜症の管理は容易ではない。また、体外循環を要する HD 患者ではヘパリンなど抗凝固薬が必要なため、硝子体出血を

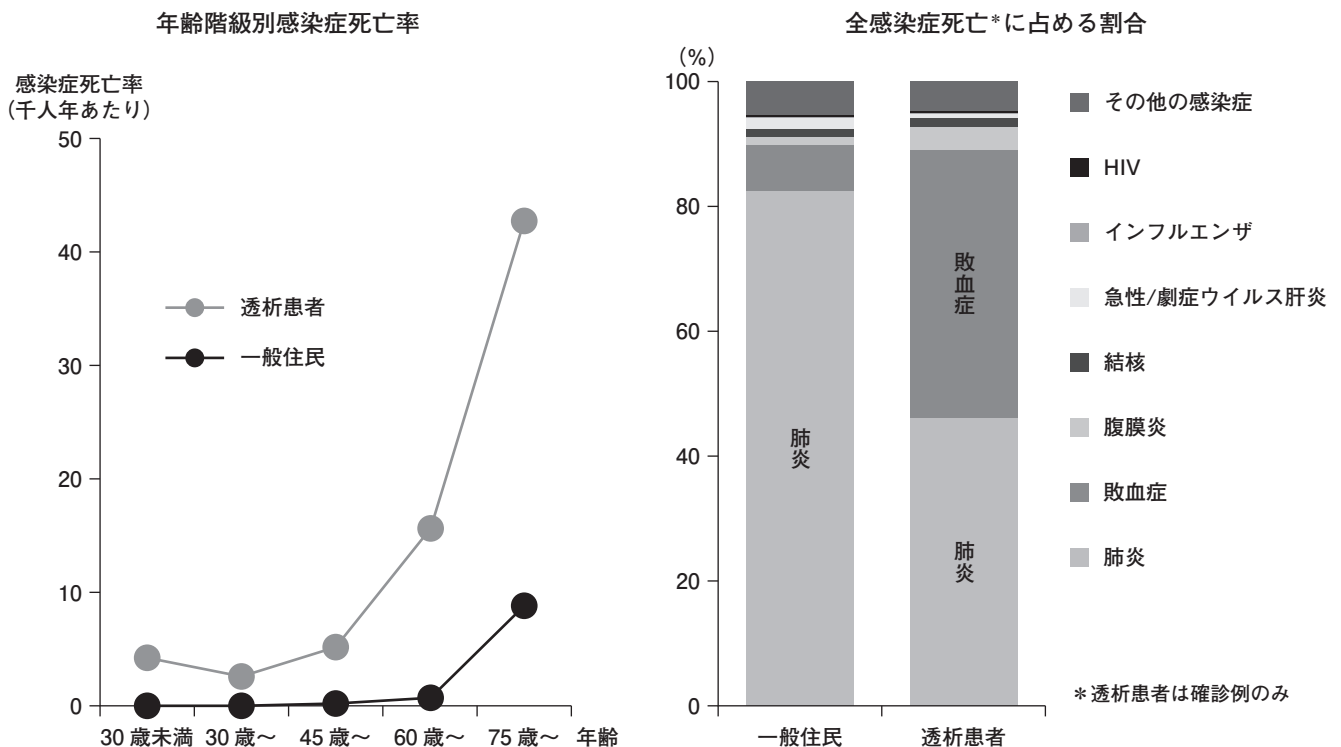


図2 透析患者と一般住民における感染症死亡率およびその原因の比較 (文献 13 より)

含め網膜症の進展リスクとなりうる。このような問題から、透析導入後も DM 網膜症が進展することを常に念頭において、定期的な眼科専門医による診察を促し、適切な治療のタイミングを逃さないよう配慮すべきである。

6 透析患者と感染症

わが国の維持透析患者の中で DKD が最も多いことはすでに述べた通りであるが、一般住民と比較して透析患者の感染症死亡率が約 7 倍と きわめて多いとの報告がなされているので、DKD に限定したことではないが紹介させて頂く。

この研究は日本透析医会の助成を得て若杉らがまとめたものだが、図 2 のごとく、感染症死亡率はどの年齢においても一般住民と比較して透析患者が高く、高齢化するほど高率になることがわかる¹³⁾。また、その死因は一般住民では肺炎が 80% 以上と圧倒的に多いのに対し、透析患者では肺炎とともに敗血症がきわめて高率であった。呼吸器感染症のみならず、多様な疾患を基盤として敗血症に進展する危険性を透析患者が有していることを示唆しており、透析管理において感染症に対する早期対応の重要性を再認識していただければと思う。

7 透析患者と腎性貧血

腎性貧血は CKD における代表的合併症の一つであり、透析患者においては必発と言ってもよいほど高率に認められる。貧血管理により臓器障害の進展を防止し予後を改善しようとの観点から、諸外国を含め腎性貧血治療ガイドラインが策定されており、わが国でも 2015 年に 2 回目の改定がまとめられた。この中で、HD 患者の治療目標としてヘモグロビン (Hb) 値 10~12 g/dl が示されている。しかし、年齢や原疾患による層別解析等を行われておらず、DKD 透析患者について言及することは困難である。

この課題を明確にするため、Hanafusa らは、わが国の HD 患者を対象に、高齢者における Hb 値および DM の影響を検討した。その結果、75 歳未満では Hb 値 < 10 g/dl、75 歳以上では Hb 値 < 9 g/dl で死亡リスクが悪化し、特に 75 歳以上では DM 患者で Hb 値低下の影響が大きいことが示された¹⁴⁾。このことから、高齢者の貧血管理はやや緩やかでも許容させるがその

下限は Hb 値 9 g/dl であり、DM 患者においては特に注意すべき、と理解できそうである。今後、このような研究が集積され貧血管理目標値を病態毎に提示できるようになることを希望している。

おわりに

DKD 患者数は増加しており、透析患者の半数を占めるに至っている。おそらくこの傾向は今しばらく続くであろうことから、DKD 患者の病態を理解し、予後に影響を及ぼすリスクを減らす、あるいはできるだけ早期に発見し適切な対応をする必要がある。残念ながら、問題となる病変は透析導入時点ですでに完成していることも少なくないが、その病変を進展させないよう工夫する余地はまだ残されている。諦めない医療者に支えられる患者や家族がいることを忘れてはなるまい。

文 献

- 1) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 (2016 年 12 月 31 日現在)。透析会誌 2108; 51: 1-51.
- 2) 長谷弘記：透析導入時における冠動脈疾患スクリーニングの重要性。臨牀透析 2008; 24: 445-449.
- 3) Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, et al.: Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia* 2007; 50: 1170-1177.
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
- 5) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al.: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: B21-B29.
- 6) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社.
- 7) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂, 2016.
- 8) Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, et al.: Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2018; 168: 569-576.
- 9) Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al.: Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes* 2012; 61: 708-715.
- 10) 日本透析医学会編：血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 透析会誌 2013; 46: 311-357.
- 11) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al.: Hypoglycemic epi-

- sodes and risk of dementia in older patients with Type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009; 301 : 1565-1572.
- 12) Moist LM, Port FK, Orzol SM, et al. : Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2000; 11 : 556-564.
- 13) Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, et al. : High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients : A comparison with the general population in Japan. TAD 2012; 16 : 226-231.
- 14) Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, et al. : Age and anemia management : relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2014; 29 : 2316-2326.

透析患者の心疾患

——最近の動向——

常喜信彦 田中友里

東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科

key words : 心筋梗塞, 心臓突然死, 致死性不整脈, QT 延長

要 旨

我が国のデータでは、透析患者の心臓死の主因は心不全死であるとされている。この事実は、欧米諸国の心臓死の主因が突然死、ないし致死性不整脈死が主因であることと大きく異なっている。なぜこの違いが生まれるかについては、明確な答えは出ていない。近年、日本の透析患者を登録したいくつかの臨床研究の成果を参考にすると、心不全死とともに突然死も高頻度であることが明らかとなってきた。今一度、透析患者の心疾患について知識を整理する必要があるのかもしれない。

はじめに

American heart association から“慢性腎臓病が心血管疾患のリスク”であるとのステートメントが公表されてから 15 年ほどが経過している。腎機能低下による体内環境の変化は、多くの動脈硬化危険因子の集積状態になる。Go らが、eGFR が低下するとともに、心血管イベントのリスクが指数関数的に上昇すると報告した¹⁾事実は、その多くが冠動脈硬化に由来するイベントが主であるかのごとく考えられていた。

しかし、近年の循環器診療の変化も寄与していると考えられるが、透析開始時の有意冠動脈狭窄病変は減少傾向になりつつある²⁾。この現象は、心筋梗塞後の短期予後の改善³⁾に関連している可能性がある。一方

で長期予後の改善は期待したほど得られておらず³⁾、診療の変化による予後改善効果は、慢性腎臓病患者に対しては限定的なものにとどまると言わざるをえない。改めて末期腎臓病患者の心疾患の本態を再確認する必要がある。

透析患者の心疾患の最近の動向について、特に心筋梗塞と心臓突然死に焦点を当ててサマリーしてみる。

1 透析患者の心筋梗塞

透析患者に対する循環器診療は劇的に進歩した。Renalism⁴⁾といわれた、腎臓病患者に対する積極的介入治療の消極性も透析患者に対しては軽減していると考えられる。一方で米国のレジストリーデータによれば、透析患者の心筋梗塞数は増加している⁵⁾。さらに興味深いことは、心筋梗塞のタイプが大きく変遷してきている点である。

心電図変化から発症病態を分けたとき、すなわち ST 上昇型 (STEMI) の心筋梗塞と非 ST 上昇型 (NSTEMI) の心筋梗塞の二つのタイプに分けて考えたとき、時代の変遷とともに大きな変化が確認できる。米国のレジストリーデータを基に、1993 年から 2008 年までを 4 時代に分けて検証してみると、STEMI が激減し、NSTEMI が激増している⁵⁾。昨今では、透析患者の心筋梗塞の特徴は NSTEMI であり、非特異的な心電図所見⁶⁾をとることが珍しくないと表現されるに至っている。

2 主病名と副病名からみた心筋梗塞の特徴

同様に、米国のレジストリーデータは退院時の病名コードから別の解析を行っている。いわゆる主病名として心筋梗塞であると診断された症例と、主病名は他の疾患とされており、副病名として心筋梗塞と診断された症例の時代別の推移を同様に行っている。

興味深いことに、全心筋梗塞中の主病名心筋梗塞の割合は時代とともに減少しており、逆に副病名の心筋梗塞が激増している⁵⁾。このことは、一見、心筋梗塞は減少しているとも捉えられかねないが、別の見方をすれば、前項の記述と合わせて考えると、副病名のNSTEMIが増加していることを意味している。捉え方によっては、心筋梗塞に診断が困難な症例が増え続けていると言えなくもない。さらにこの傾向を飛躍して解釈すると、入院時には診断できなかった心筋梗塞が、入院後に顕在化し心筋梗塞だったと判明するケースが増えているのかもしれない。

3 症状、心電図所見からみた心筋梗塞の特徴

Herzogらは、心筋梗塞を起こした患者の特徴を、透析患者と非透析患者の間で比較検討している⁶⁾。症状では胸痛や胸部圧迫感ではなく、心不全症状、すなわち呼吸苦や呼吸困難感を訴えることが多いことを示している。ただしこの事実はすでに過去の論文でも確認されており、その論文内では、腎臓病患者の呼吸器症状は心筋梗塞と強く関連するものの、胸痛や胸部圧迫感は心筋梗塞とは関連しないとしている⁷⁾。

一方、心電図所見でも両者には興味深い違いが報告されている。STEMIは透析患者では少なく、NSTEMIが多いこと、そして非特異的心電図所見が半分を占めるとされている⁶⁾。こういった、健常人とは異なる所見が初期診断の遅れとなり、予後悪化につながっている可能性は否定できない。

4 STが上がらない心筋梗塞の背景は？

欧米のガイドライン⁸⁾をひも解いてみると、心筋梗塞は発症病態から、Type 1から5まで五つに分類することが示されている。昨今、この中のType 1と2を比較する研究が相次いで報告されている⁹⁻¹³⁾。

Type 1はいわゆる粥腫の破裂に起因する自然発症の心筋梗塞と定義され、ST上昇型の心筋梗塞をとる

ことも珍しくない。すなわち冠動脈の狭窄や閉塞と深くかかわる心筋梗塞である。

一方、Type 2の心筋梗塞は冠動脈の狭窄とは独立して発症する心筋梗塞で、2次的な要因により起こるものである。心筋酸素需給バランスの破綻によって発症する心筋梗塞と定義されている。重度の高血圧やショック時、徐脈や頻脈性の不整脈時、あるいは呼吸不全や貧血などが合併した時に発症するタイプと定義されている。また左室肥大の潜在により、心筋酸素需要が高まっている背景もType 2発症に良く認められる傾向にある。つまり、心筋酸素需要が高まっている病態に、供給が低下する誘因が加わって発症する2次的な心筋梗塞である。このType 2心筋梗塞は、Type 1に比し非ST上昇型の心筋梗塞をとることが高頻度であることが報告されている。非ST上昇型心筋梗塞を示すことが多い透析患者と、非ST上昇型心筋梗塞を示すことが多いType 2の心筋梗塞を結びつけて、透析患者の心筋梗塞はType 2が多いと考えることは飛躍しすぎであろうか。

5 心筋酸素需給バランスの破綻をきたしやすい背景

透析患者の約7~8割に左室肥大が合併することが報告されている¹⁴⁾。心筋重量が多いことは、心筋が多くの酸素を必要としていることを意味しており、左室肥大は、心筋酸素需要が高くなる一つの心背景として重要である。また、生理学の教科書には、心筋酸素需要に関わる因子として、心収縮力、心拍数に加えて最も重要な因子として壁応力が記載されている。壁応力は左心室の内壁にかかる力のことで、左室内腔と左室内圧が大きくなるほど壁応力も高まることがわかっている。

血液透析患者では、血液透析直前の壁応力が高まることは想像にたやすい。体重過増加時に高血圧が加われば内腔、内圧ともに高い状態となる。透析直前に高頻度に心イベントが発症することも、この壁応力が高まっていることも一因と考えられる。つまり、左室肥大に加え、常に壁応力増加を繰り返して心筋酸素需要が亢進している状態にあるのが血液透析患者の特徴である。透析中には除水の影響もあり、血圧低下、ショックを認めることも珍しくない。これらは酸素供給の破綻につながる要因となりうる。さらに、透析患者の死因の重要な因子である肺炎による低酸素血症や貧血

も心筋への酸素供給が不利になる要因となる。すなわち、透析患者の日常は心筋酸素需給バランスの破綻となりうる因子と常に隣り合わせであり、非常に不安定な心筋であると言える。

また、透析中に心筋血流 PET を行った研究では興味深いことが報告されている。冠動脈に有意狭窄病変のない血液透析患者を対象に心筋血流を確認したところ、透析中に約 30% の血流量低下を認めている¹⁵⁾。このような現象も、Type 2 心筋梗塞の一要因として考えてもいいのかもしれない。しかしながら、現在までに透析患者では健常人に比して Type 2 心筋梗塞が高頻度であることを明確に証明した報告はない。

6 Type2 心筋梗塞の特徴

この項では、透析患者からはなれて、Type 2 心筋梗塞の研究報告から一般的に言われているその特徴について触れてみる。

前述のごとく、Type 1 と Type 2 を比較した研究がここ数年散見される。Type 2 の心筋梗塞患者の特徴は、Type 1 に比して高齢であること、胸痛が少なく呼吸苦を訴えること、eGFR や Hb 値が低めであることが報告されている。また、梗塞範囲は Type 2 のほうが小さいこと、うっ血性心不全を合併することが多いこと、さらに、梗塞範囲が小さいにもかかわらず予後が悪いことも報告されている^{13,16)}。Type 1 心筋梗塞がその予防や治療指針が確立しているのに対し、2 次的に発症する Type 2 心筋梗塞はその要因が多岐にわたるため、予防や加療方針が定まらないことも予後の悪い一因かもしれない。また、Type 2 心筋梗塞は高齢者を代表に、多くの基礎疾患が存在する可能性が高いことも予後不良の一因かもしれない。

このような Type 2 の背景を確認してみると、透析患者の心筋梗塞と多くの部分で一致するところが多く、やはり、透析患者には Type 2 心筋梗塞が多いのかもしれない。

7 冠血行再建後の心臓突然死

近年報告された我が国の透析患者を対象とした多施設共同研究¹⁷⁾では、我々が認識している以上に心臓突然死が多いことが示唆されている。この研究では、死亡全体に占める心臓突然死の比率は 16% と報告されており、約 10% と報告されている心不全死よりも高

率であった。今後、我々は、心不全死と心臓突然死を並行して対策する必要があるのかもしれない。

心臓突然死と最も結びつく病態は、健常人では急性冠症候群といった虚血性心疾患であるが、透析患者においても同様に、虚血性心疾患が心臓突然死と強い関連があることが報告されている。しかしながら、透析患者と健常人の虚血性心疾患と心臓突然死の関連の違いは、冠血行再建後の成績に顕著に現れる。通常、健常人においては冠血行再建後 5 年間の累積心臓突然死の発症率は 2~5% と言われている^{18,19)}。一方、透析患者では、冠血行再建後 2 年間の累積発症率が 13% と、著しく高率であることが報告されている²⁰⁾。やや飛躍した見解かもしれないが、冠動脈病変の再建が成功したとしても、透析患者の心筋虚血は完全には解決するわけではなく、したがって、高い心臓突然死発症率が残存しているのかもしれない。

そこで、残りの紙面を利用して、透析患者の心臓突然死について、最近の知見を簡単に概説しておく。

8 血液透析の周期と心臓突然死の関連

心臓突然死の病態を把握しようとするとき、いつ、どのタイミングで高率に起こるのかを知ることは重要な手がかりとなる。心臓死が中 2 日明けの日に多いことは多くの論文が報告している²¹⁻²³⁾。すなわち、月水金のサイクルであれば月曜日に、火木土であれば火曜日に心臓死が高率であることを示唆している。必然的に心臓突然死も多いことは言うまでもない。このことは、もっとも尿毒素が蓄積し体液過剰となる透析直前に心イベントが多いと常識的に考えがちである。

Bleyer らは、血液透析サイクルと突然死のリスクを、1 回の血液透析開始後から 12 時間ごとに区分けをして比較検討している²⁴⁾。中 2 日直前の 12 時間が突然死のリスクが最も高いことは過去の報告通りであるが、興味深いことに透析開始から 12 時間、仮に透析時間 4 時間として、透析後 8 時間までの突然死のリスクが高いことも指摘している。このことは、血液浄化による短時間の電解質や pH の変化、除水による交感神経亢進も致死性不整脈発症に関与している可能性を示唆している。

9 心臓突然死の原因としての致死性不整脈

心臓突然死の原因は、いうまでもなく心室頻拍、心

室細動 (VF) といった心室性の頻脈性不整脈が原因であると常識的に考えている節がある。血液透析患者では、高率に潜在する心疾患に加えて、周期的に体液や血行動態・電解質の変動がおこり、特に中2日直前の体液や尿毒素の過剰な状態や高K血症、あるいはその後の透析による急激除水による交感神経系の興奮、透析後の低K血症や低Ca血症など、致死性不整脈をきたしやすい環境が整っている。

近年、透析患者の心臓突然死の原因を探索する目的で、植え込み型モニター (ループレコーダー) を用いた研究の報告がなされ衆目を集めている²⁵⁾。オーストラリアの血液透析患者 50 例を登録した本研究では、5 例の心臓突然死症例についてループレコーダーの解析を行っているが、ほとんどの症例において死亡直前に心室性頻脈性不整脈は確認されておらず、重篤な徐脈性不整脈や心停止を呈していたとする報告である。少数例報告ではあるが、当たり前と考えていた心室性頻脈性不整脈が心臓突然死直前のモニター記録に認められなかったことは、注目すべき点かもしれない。

透析患者の死亡解剖の症例報告では、洞結節や房室結節の石灰化から重度の徐脈性不整脈により死亡したケースが散見される²⁶⁾。今後は、透析患者の心臓突然死を考えると、徐脈、刺激電動系の石灰化といった観点から、臨床診療や研究を進めていく必要があるのかもしれない。

10 透析前後と致死性不整脈の特徴

前述のごとく、中2日の透析直前と透析直後が心臓突然死発症の高リスク時間帯であることがわかっている。それぞれの時間帯で起こる致死性不整脈に違いはあるのだろうか。

Davis らは興味深い報告²⁷⁾をしている。透析患者の心停止の原因を VF と non-VF に分けて、その発症頻度を透析前・中・後に分けて記載している。この報告によれば、どちらの不整脈もその多くが血液透析中に発症することである。もう一つの特徴は、VF は透析後に偏り、non-VF は透析前に偏っていることである。non-VF が仮に致死性の徐脈性不整脈と仮定したならば、透析前に高頻度に認められる高K血症をその原因として考えたい。実際に臨床現場では透析前に高度の徐脈性不整脈を認め、その患者のK値が異常高値を示していることも珍しくない。また、透析患者の

死亡解剖の症例報告では、洞結節や房室結節の石灰化から重度の徐脈性不整脈により死亡したケースが散見される²⁶⁾。今後は、透析患者の心臓突然死を考えると、徐脈、刺激電動系の石灰化といった観点から、臨床診療や研究を進めていく必要があるのかもしれない。

一方、透析後の VF からは、やはり昨今報告が相次いでいる、透析前後の K や Ca 値のシフトによる 2 次性 QT 延長や交感神経興奮が誘因となり VT (Torsades de Pointes) VF からの心停止を考えたい。

11 血液透析と QT 延長

QT 延長症候群とは、心電図の QT 時間が通常よりも長くなる一連の病態、原因を包括した表現である。QT 時間は心室筋活動電位持続時間に一致するが、その心収縮後の再分極が遅延することによって、Torsades de Pointes に代表される致死性の心室頻拍の発症リスクを高める心臓疾患を意味する。

QT 時間の計測は、QRS 波の開始点から T 波終末点を計測するが、QRS の開始点は比較的わかりやすいが、一方で T 波の終末点の同定は容易ではない。実臨床の現場での T 波の終末点の決定法は、医師や技師による目視によるものと、コンピューターによるデジタル認識法による。

QT 時間に最も影響を及ぼす因子として心拍数がある。したがって、その延長の有無は Bazett の式 ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$) により心拍数の平方根で補正した QT_c で判断するのが一般的である。基準値は QT_c (男性) : 350~440 msec, QT_c (女性) : 360~450 msec とされている。なお最近の心電計は自動計測により QT_c が解析されていることが多い。個人的には、この数値をスクリーニング目的で使用してもよいと考えている。

2 次性に QT 延長をきたし致死性不整脈を起こした報告は多岐にわたる。大きく①薬剤性、②電解質異常、③代謝異常、④心疾患、⑤徐脈、⑥中枢神経疾患に分けることができる。また特に高齢の女性に生じやすいことも留意すべきである。この中でも、透析医療に深くかかわる、K と Ca の電解質異常について簡単に触れておく。

透析液の Ca 濃度、K 濃度と透析中の QT 時間を検証した報告がある²⁸⁾。透析液 K 濃度 2 および 3 mmol/L、Ca 濃度 1.25, 1.5, 1.75 mmol/L のそれぞれの組み合わせで血液透析を行った時の QT 時間の変化を検証し

ている。透析液 Ca 濃度が下がるほど、また透析液 K 濃度が下がるほど QT 時間が延長することが示されている。また、K、Ca とともに、4 時間の透析において、そのバランスが負となるほど、QT が延長することも確認されている²⁸⁾。興味深いことに、透析前の患者の Ca 値と透析液の Ca 濃度のギャップが大きいほど、心臓突然死のリスクが高くなることも報告されており²⁹⁾、今後は、心疾患が潜在するような突然死ハイリスク透析患者においては、透析中の QT 延長をも意識した透析液の選択が求められるのかもしれない。

おわりに

透析患者の診療をあえて健常人の考え方と分ける必要があるのかについては、議論の残るところである。ただし、多くの臨床実感や研究成果を紐解いてみると、健常人とは分けて考えたほうがよい面もたくさん見えてくる。特に、今回テーマにあげた心筋梗塞や心臓突然死はその代表かもしれない。今まで当たり前と思っていたアプローチでは解決しない問題が山積していることを肝に銘じなければならない。

文 献

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004; 351(13) : 1296-1305.
- 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(6) : 593-604.
- Nauta ST, van Domburg RT, Nuis RJ, et al. : Decline in 20-year mortality after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: evolution from the prethrombolysis to the percutaneous coronary intervention era. *Kidney Int* 2013; 84(2) : 353-358.
- Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ: "Renalism" : inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9) : 2462-2468.
- Shroff GR, Li S, Herzog CA : Trends in Discharge Claims for Acute Myocardial Infarction among Patients on Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(5) : 1379-1383.
- Herzog CA, Littrell K, Arko C, et al. : Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116(13) : 1465-1472.
- Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, et al. : Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(3) : 378-384.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., Writing Group on the Joint ESCAAHAWHFTFfitUDoMI, Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. : Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 2012; 33(20) : 2551-2567.
- Gupta S, Vaidya SR, Arora S, et al. : Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(4) : 348-358.
- Baron T, Hambraeus K, Sundstrom J, et al., group T-As: Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *The American journal of medicine* 2016; 129(4) : 398-406.
- Shah AS, McAllister DA, Mills R, et al. : Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction. *The American journal of medicine* 2015; 128(5) : 493-501.
- Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen AC, et al. : Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *The American journal of medicine* 2014; 127(4) : 295-302.
- Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. : Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *The American journal of medicine* 2013; 126(9) : 789-797.
- Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. : Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(1) : 125-134.
- McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. : Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1) : 19-26.
- Baron T, Hambraeus K, Sundstrom J, et al., group T-As : Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart (British Cardiac Society)* 2015; 101(2) : 101-106.
- 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(3) : 466-475.
- Holmes DR, Jr., Davis KB, Mock MB, et al. : The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1986; 73(6) : 1254-1263.

- 19) Holmes DR, Jr., Kip KE, Kelsey SF, et al. : Cause of death analysis in the NHLBI PTCA Registry: results and considerations for evaluating long-term survival after coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30(4) : 881-887.
- 20) Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, et al. : Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(8) : 2629-2633.
- 21) Fotheringham J, Fogarty DG, El Nahas M, et al. : The mortality and hospitalization rates associated with the long interdialytic gap in thrice-weekly hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015; 88(3) : 569-575.
- 22) Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG: Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55(4) : 1553-1559.
- 23) Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, et al. : Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2011; 365(12) : 1099-1107.
- 24) Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. : Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69(12) : 2268-2273.
- 25) Wong MC, Kalman JM, Pedagogos E, et al. : Bradycardia and asystole is the predominant mechanism of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65(12) : 1263-1265.
- 26) Henderson RR, Santiago LM, Spring DA, et al. : Metastatic myocardial calcification in chronic renal failure presenting as atrioventricular block. *The New England journal of medicine* 1971; 284(22) : 1252-1253.
- 27) Davis TR, Young BA, Eisenberg MS, et al. : Outcome of cardiac arrests attended by emergency medical services staff at community outpatient dialysis centers. *Kidney Int* 2008; 73(8) : 933-939.
- 28) Genovesi S, Dossi C, Vigano MR, et al. : Electrolyte concentration during haemodialysis and QT interval prolongation in uraemic patients. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2008; 10(6) : 771-777.
- 29) Pun PH, Horton JR, Middleton JP: Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(5) : 797-803.