

Noninvasive Indices of Arterial Stiffness in Hemodialysis Patients

〔透析患者における非侵襲的動脈硬化の指標〕

上 山 記 代

【序論および目的】

慢性腎疾患は心血管疾患の危険因子であり、末期慢性腎不全患者のアテローム性動脈硬化症は、日本でも西洋諸国と同様に深刻な問題である。また、血液透析患者の動脈硬化症は予後不良の因子であり、動脈硬化を評価し予防していくことが重要な課題となっている。脈波伝播速度は、動脈硬化の評価に有用である。上腕-足首脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) は、動脈硬化を簡便に評価できるが、測定時の血圧変動の影響を受けるという問題点がある。最近、血圧に左右されない指標である stiffness parameter β を基にした新しい動脈硬化の指標 Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) が開発された。我々は、baPWV に比べ CAVI は血圧の影響を受けにくく、加齢や喫煙に伴う動脈硬化度を反映する有用な指標であることを報告してきた。本研究の目的は、透析患者において動脈硬化の指標として従来使用されてきた baPWV と CAVI の有用性を比較検討することである。

【方法】

慢性腎不全にて維持透析を受けている患者 160 例 (HD 群: 男性 91 例、女性 69 例、平均年齢 59 ± 13 歳、平均透析日数 3188 ± 2498 日) を対象とした。慢性腎不全の原疾患は、腎炎 120 名、糖尿病 32 名、膠原病 7 名、ファブリー病 1 名であった。また、42 名はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、4 名はアンジオテンシン変換酵素阻害薬、14 名は HMG-CoA 変換酵素阻害薬を内服中であった。CAVI は透析前に 5 分間の安静臥床後 VaSeraVS-1000 により測定し、同時に同装置を用いて baPWV も測定した。さらに、頸動脈エコーにて両側総頸動脈内膜中膜複合体 (IMT) を測定し、その最大値 (max IMT) を求めた。また、HD 群に年齢と性別をマッチさせた健常人 160 例をコントロール群 (C 群: 男性 91 例、女性 69 例、平均年齢 60 ± 10 歳) とした。

【結果】

C 群に比べ HD 群の血圧、脈圧、baPWV、CAVI は、有意に高値を示した (血圧: C 群 127 ± 15 vs. HD 群 148 ± 22 mmHg, $P < 0.0001$ 、脈圧: C 群 45 ± 9 vs. HD 群 62 ± 17 mmHg, $P < 0.0001$ 、baPWV: C 群 1453 ± 265 vs. HD 群 1698 ± 355 cm/sec, $P < 0.0001$ 、CAVI: C 群 8.9 ± 1.2 vs. HD 群 9.3 ± 1.4 , $P < 0.05$)。透析患者において、CAVI、baPWV とも、年齢、収縮

期血圧、脈圧、至適透析量 (Kt/V)、Brinkman 係数、max IMT と有意な正の相関を認めた。さらに、多変量解析において baPWV は年齢、収縮期血圧、脈圧が独立した規定因子であったが、CAVI では年齢、収縮期血圧、Kt/V、DM がそれぞれ独立した規定因子であった。ROC 解析において、baPWV の AUC は 0.66、CAVI の AUC は 0.65 であり、baPWV、CAVI とも max IMT の増加を予測する検査といえる結果であった。また、baPWV と CAVI の透析による影響を検討するために、透析前後で測定したところ、収縮期血圧や拡張期血圧及び baPWV は透析後に減少したが、CAVI は透析後に増加した。さらに、透析時の体重減少率が 5% より大きい場合は CAVI が増加したが、CAVI は 5% 以下では変化はなく、体重減少率の変化に影響を受けることがわかった。

【考察】

本研究において、baPWV と CAVI ともに動脈硬化の危険因子と相関関係を示し、透析患者においても動脈硬化の指標となることが示された。これまで、baPWV は、透析患者においても非侵襲的な動脈硬化の指標であることが報告されている。Kobayashi らは 118 名の透析患者において、baPWV が血液検査や IMT と有意に関連していると報告している。さらに、baPWV は、ABI が 0.9 以上の透析患者において高リスク群の判別に有用であるとの報告もある。

一方、CAVI は動脈硬化度の指標であり、測定時の血圧変動に影響されないと我々も報告している。67 名の透析患者において、高分子アディポネクチンとアディポネクチン比が baPWV や CAVI の独立した規定因子であるとの報告がある。Takagi らは、103 名の透析患者において、シャント血管作成時の血管の組織学的線維化に対して CAVI が baPWV に比べてより相関しており、CAVI が動脈硬化の指標として有用であると報告している。

本研究において、透析後の体重減少率が 5% より多いと CAVI が透析後に増加することを報告したが、透析後の体重減少が多くなると血管の交感神経が活性化され、CAVI が増加していると考えられた。さらに、血液粘度が CAVI の決定因子の 1 つであるため、透析後の血液濃縮が CAVI を増加させている可能性もある。

baPWV や CAVI の限界として、ABI が 0.95 未満の症例では正確に測定できないため、ABI が 0.95 未満の下肢閉塞性動脈硬化症を合併している患者では測定結果の判定に注意が必要である。

【結論】

baPWV と CAVI は、ともに健常人に比べ透析患者では高値を示し、透析患者において加齢に伴う動脈硬化を反映した。また、透析患者における頸動脈の IMT の増加を判別できる baPWV と CAVI のパワーは、同等であった。さらに、透析前後において、baPWV は血圧の影響を CAVI は体重減少の影響を受けた。従って、baPWV と CAVI ともに透析患者において有用な動脈の硬化度の指標である。

論文審査の要旨

報告番号	総研第 92 号	学位申請者	上山 記代
審査委員	主査	丸山 征郎	学位 博士 (医学)
	副査	桑木 共之	副査 竹中 俊宏
	副査	中川 昌之	副査 新村 英士

Noninvasive Indices of Arterial Stiffness in Hemodialysis Patients

(透析患者における非侵襲的動脈硬化の指標)

血液透析患者の動脈硬化症は予後不良の因子であり、動脈硬化を評価し、予防していくことは重要な課題となっている。上腕-足首脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) は、動脈硬化を簡便に評価しうる方法であるが、測定時の血圧変動の影響を受けるといった問題点がある。最近、血圧に左右されない指標である stiffness parameter β を基にした新しい動脈硬化の指標 Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) が開発された。学位申請者らは、baPWV に比べ CAVI は血圧の影響を受けにくく、加齢や喫煙に伴う動脈硬化度を反映する有用な指標であることをこれまで報告してきており、今回、透析患者において動脈硬化の指標として従来使用されてきた baPWV と CAVI の有用性を比較検討した。

慢性腎不全にて維持透析を受けている患者 160 例を対象とし、透析前に 5 分間の安静臥床後、VaSeraVS-1000 により、baPWV と CAVI を測定した。さらに、頸動脈エコーにて両側総頸動脈内中膜複合体 (IMT) を測定し、その最大値 (max IMT) を求めた。また、透析群に年齢と性別をマッチさせた健常人 160 例をコントロール群とした。

その結果、以下のことが明らかになった。コントロール群に比べ透析群の血圧、脈圧、baPWV、CAVI は、有意に高値を示し、body mass index や LDL コレステロールは有意に低値を示した。透析患者において、CAVI、baPWV とも、年齢、収縮期血圧、脈圧、至適透析量 (Kt/V)、Brinkman 係数、max IMT と有意な正の相関を認めた。baPWV 及び CAVI ともに収縮期血圧と有意な正の相関を認めたものの、baPWV に比べ CAVI では疎な相関関係を示した。さらに、多変量解析において baPWV は年齢、収縮期血圧、脈圧が独立した規定因子であったが、CAVI では年齢、収縮期血圧、Kt/V、DM がそれぞれ独立した規定因子であった。ROC 解析の結果は、baPWV の AUC は 0.66、CAVI の AUC は 0.65 であり、baPWV と CAVI は同等に IMT 増加を予測可能であることが示された。また、baPWV と CAVI の透析による影響を検討するために、透析前後で測定したところ、収縮期血圧や拡張期血圧及び baPWV は透析後に減少し、CAVI は透析後に増加した。さらに、透析時の体重減少率が 5% 以下では CAVI は変化なく、5% より大きい場合は CAVI が増加し、体重減少率の変化に影響を受けることが判明した。

本研究において、baPWV と CAVI ともに動脈硬化の危険因子と相関関係を示し、透析患者においても動脈硬化の指標となることが示された。至適透析量の指標である Kt/V は多変量解析の結果、baPWV は Kt/V と相関関係を示さなかったものの、CAVI は Kt/V と有意な相関を認め、透析患者の生命予後因子となる可能性が示唆された。また、透析後の体重減少率が 5% より多いと CAVI が透析後に増加することを報告したが、透析後の体重減少が多くなると血管の交感神経が活性化され、CAVI は増加すると考えられた。さらに、血液粘度が CAVI の決定因子の 1 つであるため、透析後の血液濃縮が CAVI を増加させている可能性もある。

本研究により、baPWV と CAVI はいずれも透析患者において有用な動脈硬化の指標であることが示された。

以上より、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 92 号	学位申請者	上山 記代
審査委員	主査	丸山 征郎	学位
	副査	桑木 共之	副査
	副査	中川 昌之	副査
			博士 (医学)
			竹中 俊宏
			新村 英士

主査および副査の5名は、平成22年2月15日、学位申請者上山記代君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) コントロール160例はどのような方を対象としたのか？

(回答) 健康診断を受診された中から、心疾患など基礎疾患のある方を除外し、年齢や性別をマッチさせた方です。

質問2) 降圧剤により baPWV や CAVI に影響があるという論文もあるようだが、本研究において降圧剤の baPWV や CAVI への影響をどのように考えるか？

(回答) 今回の研究では、降圧剤を内服されている方は少なく、しかも内服されている方の降圧剤は、2~3種類であるため、内服の違いによる検討はできませんでした。

質問3) Table3 の多変量解析で baPWV と CAVI で規定因子が異なっているのはなぜか？

(回答) baPWV と CAVI では、CAVIの方が血圧に影響を受けにくいいため、KI/V や糖尿病などの規定因子の違いが出てきたのではないかと考えます。

質問4) 透析患者においては CAVI の方が動脈硬化でより良い指標になり得るのか？

(回答) 血圧変動の大きい透析患者においては、血圧の影響を受けにくい CAVI の方が、動脈硬化のより良い指標になり得ると思います。

質問5) 透析の原因疾患が糖尿病だけの比較検討はしていないのか？

(回答) 透析導入の原因疾患が糖尿病の症例は32例のみと少なく、糖尿病のみでの解析はしていません。

質問6) 透析患者の動脈硬化の指標としては、CAVIの方が有用であると考えられるが、体重減少率が5%を超える時には、値が変動することを考慮する必要があるということか？

(回答) はい、その通りです。

質問7) stiffness parameter β は、理論上血圧に依存しないとの説明であるが、CAVIでも弱いながらも血圧と関連している理由は何故か？

(回答) 血管が硬くなれば血圧が上昇するため、CAVIも弱いながら血圧に関連したものと思われます。

質問8) 透析前後で体重減少率が5%より大きい場合に、CAVIが増加した原因として交感神経の活性化が影響するとの説明だが、baPWVの場合も同じように影響を受けていると思われる。どう考えるか？

(回答) baPWVも同じように、交感神経の活性化の影響を受けていると思いますが、それ以上にbaPWVは血圧の影響を受けやすいからではないかと思えます。

質問9) 脈波の立ち上がりをどのようにみているのか？

(回答) 脈波の立ち上がりは、機械が自動的に測定しますが、実際に検査をしているときに、脈波の立ち上がりポイントを確認し、明らかにおかしい場合には、取り直しやデータを除外しています。

最終試験の結果の要旨

質問10) ABI 0.95 未満で除外した患者は全体の何%か？

(回答) およそ 20%でした。

質問11) Method では除外項目として、ABI 0.9 未満であると CAVI の測定は不可能となっているが、Discussion では ABI 0.95 未満だと測定不可能となっている。どちらが正しいのか？

(回答) どちらも使われていますが今回の研究では、0.9 未満あるいは 0.95 未満どちらも対象患者数は同じでした。

質問12) Table 1 や Figure 1 で baPWV、CAVI とともにコントロール群よりも高値を示していたが、腎炎群と糖尿病群の間に差はあったか？

(回答) 腎炎群と糖尿病群を比較しましたが、baPWV と CAVI とともに有意な差はありませんでした。

質問13) Table 1 で LDL コレステロールが透析群で有意に低値を示したのは何故か？

(回答) 透析患者は、食事療法をされていることが影響しているのではないかと思います。また、ダイアライザーでも LDL は多少除去されますので、慢性的に LDL が低下しているのだと思います。

質問14) この研究では透析後の baPWV は減少しているが、他の研究では増加しているという報告もある。この違いの原因は何か？

(回答) 透析条件や baPWV の測定条件による違いが考えられます。

質問15) 透析群とコントロール群を比べる時に、透析患者は透析直前、つまり一番悪い状態の時に測定して、健康者と比較しているが、透析が終了してある程度血行動態が落ち着いたときに測定したほうが良いのではないかと？

(回答) 透析の翌日にも測定できると良かったのですが、透析のない日に検査のために来院していただくことは困難でした。

質問16) 透析前後の体重減少率が 5%以下と 5%より大きい場合に分けて比較しているが、体重(体格)自体の差が影響しているのではないかと？

(回答) 体重との関連も検討しましたが、baPWV や CAVI の変動とは明らかな相関は認めませんでした。

質問17) 交感神経の影響があるとのことだが、脈拍などにも影響があったか？

(回答) 透析後に、心拍数は上昇する症例が多くみられました。

質問18) 血液粘度の影響、つまり透析前後でヘマトクリットの違いはあったか？

(回答) 透析前に比べ透析後には、ヘマトクリットは 2%程度の上昇がみられました。

質問19) 透析導入の原因疾患で糖尿病は 32 名であり、Introduction の透析導入の原因疾患は糖尿病性腎症が約 4 割を占めるという説明とは少し違うようだが、どのように説明するか？

(回答) 最近の透析導入患者の原因疾患は、殆どが糖尿病性腎症です。糖尿病の患者は透析導入後に予後不良で、亡くなる方が多いために、今回の研究では糖尿病性腎症の比率が少なくなっていると考えます。

質問20) Figure2 で baPWV と CAVI の値が、相関直線より上方に偏在している人は、石灰化が著しいのではないかとと思われる。それらのデータを除くと相関も良くなるのではないかと？

(回答) 御指摘の如く、石灰化が強い症例だと思います。今後は石灰化のある人と、ない人でさらに検討してみたいと思います。

質問21) 動脈硬化の進展をできるだけ予防するために、透析の方法をどのように工夫できると考えるか？

(回答) 透析前後の体重の急激な変化による心血管への負荷を少なくするために、体重コントロールや塩分制限が大切だと考えます。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。