

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

治療学 (2004.04) 38巻4号:407~411.

【腎不全 新しい疾患概念と予防の重要性】
長期透析に伴う合併症の治療
心血管系

赤坂和美, 住友和弘, 羽根田俊, 長谷部直幸, 菊池健次郎

長期透析に伴う合併症の治療 1

心血管系

赤坂和美 住友和弘 羽根田俊
長谷部直幸 菊池健次郎

あかさか かずみ, すみとも かずひろ, はねだ たかし, はせべ なおゆき, さくち けんじろう; 旭川医科大学第一内科

● はじめに

透析患者の死因の第1位は心不全であり、死因の25.5%を占めている¹⁾。第6位の心筋梗塞を含めると、心血管系合併症で死因の32.9%を占めることになる。生命予後に大きく関わっている心血管系合併症について、長期透析に伴う問題点も指摘されるようになってきた。さらには、毎年0.6~0.7歳のペースで透析患者の高齢化が進んでおり、透析導入前にすでに心血管系合併症を有している糖尿病性腎症患者の割合が年々増加していることから、これら合併症の予防と治療・対策はますます重要な臨床的課題になっている。また、心血管系障害の合併により、透析中に血圧低下を呈して目標体重まで十分な除水ができないなど、維持透析を施行しにくくなることは、透析患者特有のもう1つの問題点である。本稿では心血管系合併症の治療について、発症を予防することの重要性にふれながら概説する。

● 心不全

1 透析間体重増加率

透析患者における心機能障害には、図1に示すように多くの要因が関わっており、さらには複数の要因が密接に関連しあって心機能障害、ひいては心不全を発症させる。これらのなかには是正の困難な要因もあるが、体液量はどの患

者においても第一に管理すべき重大な要因である。透析間における水分摂取は発汗や糞便、一部の患者においては自尿への排泄以外は体液として貯留し、循環血液量の増加をもたらす。多くの患者において、透析前には適切な循環血液量を超えて容量負荷がかかり、透析後には循環血液量がやや減少した状態となっており、この繰返しによって維持透析が行われている。体重増加率の多い患者では、透析前に血圧上昇をきたしやすく、また透析前に心不全(多くの場合は肺水腫)をきたさぬようにするために、透析後の目標体重をさらに下げることとなるが、循環血液量の減少や、時間当りの除水量増加に伴う血圧低下などを招来する。一般には、透析間体重増加は5%以内であれば左心不全のリスクは低いと考えられており²⁾、心不全の既往例においては3%以内が望ましいと考えられている。しかし、透析患者は高率に左室肥大を合併しており³⁾、拡張障害の存在などから、循環血液量における許容範囲は狭いと考えられる。左室拡張障害による心不全においては体液管理が特に重要である。また、動脈硬化や石灰化が進み、血管弾性が乏しくなった長期透析患者や高齢者においては、血圧はさらに容量依存性に変化しやすくなっている可能性がある。透析間体重増加は可能であれば3%以内に、少なくとも5%以内に抑えることが望ましい。そして、そ

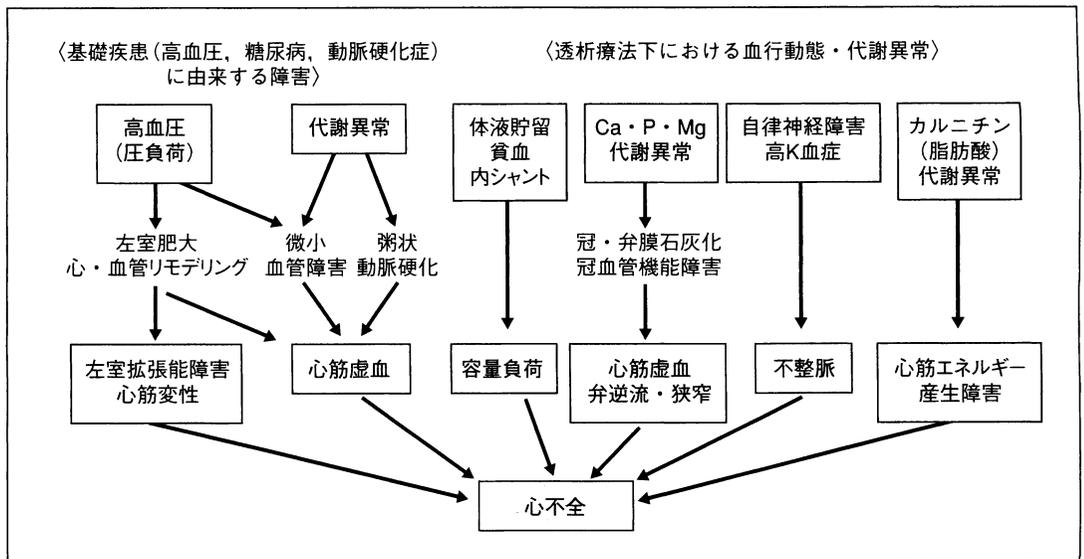


図 1 透析患者における心機能障害の機序

のためには水分摂取のみならず塩分摂取の制限が重要である。

2 貧血

Harnett ら⁴⁾は心不全発症の危険因子を検討し、以下の成績を提示している。すなわち、心不全の既往のない透析患者に新たに心不全を発症させる危険因子としては、年齢、高血圧、糖尿病、左室収縮能障害、貧血、低蛋白血症などが、一方、心不全の既往のある透析患者の心不全再発の危険因子としては、虚血性心疾患、左室収縮能障害、低蛋白血症、貧血があげられている⁴⁾。心不全発症、あるいは再発の危険因子である貧血は、エリスロポエチン製剤の投与によって治療が行いやすくなったが、治療抵抗性の症例もある。また、鉄欠乏とならぬよう、十分な鉄分の補充を行う必要性が指摘されている。目標とするヘマトクリット値は個々の症例によって違うが、一般に30%以上であれば心負荷は少ないと考えられるため、30~35%、おおむね33%くらいとされている。NKF-DOQI (National Kidney Foundation-Dialysis Outcome Quality Initiative) ガイドラインでは36%が目標値となっているものの、欧米では座位採血が多いため2%程度高値となること、わが国では30~33%で5年生存率がもっとも良好であつ

たこと、酸素供給能力の面からは35%程度が望まれるが、冠動脈病変の合併症例などにおいては血液粘度の問題があり、エリスロポエチン製剤による血圧上昇を示す症例もあるからである。

3 高血圧

高血圧は後負荷の増大にて心不全の誘因となるほかに、さらなる合併症の危険因子であり、是正が必要である。多くは容量依存性であるので、まず透析後の目標体重と透析間体重増加の適正化を行い、そのうえでレニン依存性高血圧に留意しながら降圧薬を使用する。

4 左室収縮能障害

非透析患者の心不全の予後改善についてはACE阻害薬⁵⁾やβ遮断薬⁶⁾のエビデンスが確立されている。最近、心不全または左室機能低下を合併する心筋梗塞患者において、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)がACE阻害薬と同等の予後改善効果を発揮することが明らかとなる⁷⁾など、ARBの有用性も蓄積されてきている。しかし、透析患者の慢性心不全治療に関する大規模臨床試験はないため、前述した適正な体液・血圧・貧血管理下を条件に、薬剤の代謝・排泄経路や透析による除去率に配慮して、非透析患者に準じた治療がなされている。とり

わけβ遮断薬はごく少量から開始し、病態の推移を注意深く観察しながら緩徐に漸増するため、循環器医との連携が必要となる。β遮断薬の使用が、左室収縮能の低下した透析患者の予後を改善するとの報告もなされており⁸⁾、透析患者における薬物治療のエビデンスの蓄積がさらに望まれる。

● 虚血性心疾患

1 診断

胸痛を伴わない心筋虚血(無症候性心筋虚血)は、糖尿病患者のみならず、長期透析患者においてもよくみられる。透析患者では動脈硬化の進展が非透析患者に比して速いこと、心血管系の石灰化が高頻度に認められることが指摘されており、さらに近年増加している糖尿病患者においては、透析導入時あるいは導入の比較的早期から動脈硬化性病変の合併が高率である。ゆえに、新たに出現した心不全や透析中の除水過多によらない血圧低下など、胸痛を伴わなくても、虚血性心疾患の可能性をまず疑うことが重要である。薬物負荷シンチグラムや冠動脈造影を施行し、必要により血行再建術を施行しなくてはならない。

2 血行再建術

冠動脈インターベンション(PCI)は、バルーンのみによる経皮的冠動脈形成術(plain old balloon angioplasty: POBA)からステント植込みが普及し、ロータブレード(rotational atherectomy)やDCA(directional atherectomy)などのニューデバイスが出現した。透析患者においては高度石灰化病変が多く、ロータブレードの使用により初期成功率の上昇が指摘されている⁹⁾。しかし、PCIにおいても冠動脈バイパス術(coronary arterial bypass grafting: CABG)においても、非透析患者に比して透析患者の長期予後は不良であり、虚血性心疾患の一次予防が重要と考えられる。

3 石灰化の予防

透析患者においても冠動脈の石灰化の程度と心筋梗塞・狭心症の罹患率が強く関連することが報告されており¹⁰⁾、石灰化自体も、冠動脈の

伸展性の低下を介して冠血流予備能を低下(心筋虚血を増大)させる。そのため、動脈の石灰化を予防する薬物療法が望まれる。Ca拮抗薬のニフェジピンGITSを用いて利尿薬と比較したINSIGHT(International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)のサブスタディの1つでは、1日1回型Ca拮抗薬は冠動脈石灰化の進展速度を緩徐にさせることが示された¹¹⁾。Caは血管内皮細胞の透過性、血小板の活性化と凝集、血管平滑筋の増殖と遊走、線維性結合組織の産生などの調節に関与していることから、Ca拮抗薬のこれらへの作用も示唆され、一方、糖尿病や高脂血症などの代謝危険因子への影響が少ない利点がある。透析患者における冠動脈石灰化は、高齢、男性、白人、糖尿病、長期透析例、血清Ca・P値高値にて高率と報告されており¹⁰⁾、血清Ca・P値のコントロールは重要である。また、MgはCa代謝に関わるCa-ATPase、Na、K-ATPaseをはじめとして多くの酵素の補酵素作用を有することが知られている。筆者らは透析患者の血中Mg²⁺代謝異常は、特に糖尿病性腎症透析患者において、動脈の石灰化亢進、脂質代謝異常、さらには虚血性心疾患発症により大きく寄与している可能性を報告している¹²⁾。

4 高血圧治療

高血圧は各種動脈硬化性疾患の危険因子であり、そのコントロールは重要である。慢性透析患者におけるエビデンスはないが、降圧目標は日本高血圧学会から出された高血圧治療ガイドライン(JSH 2000)や米国合同委員会第7次報告(JNC 7 2003)、世界保健機関/国際高血圧学会ガイドライン(WHO/ISH 2003)、欧州高血圧学会/欧州心臓病学会ガイドライン(ESH-ESC 2003)基準を参考に、透析前の座位血圧で140/90 mmHg未満とするのが妥当のように思われる。わが国の透析医学会の統計調査における血圧値は臥位のものが多くと推察されるが、国際的には座位血圧であり、わが国でも原則的にはこれに統一することや、個々の症例の年齢や合併症などの病態を考慮して検討する必要性などが、今後の課題としてあげられる。左室肥大は

予後規定因子の1つでもあり、左室肥大を退縮させるようなACE阻害薬、ARB、長時間作用型Ca拮抗薬などの使用が好ましい。頸動脈の内膜中膜厚（IMT）は、透析患者においても長期予後を予測する因子であることが指摘されている¹³⁾が、Ca拮抗薬はIMT増加を抑制することが報告されている¹⁴⁾。また近年、末期腎不全患者において、血圧を降下させても脈波伝播速度（pulsewave velocity：PWV）が減少しないと死亡リスクが増加すること、さらにACE阻害薬がPWV減少に有効であったとする報告¹⁵⁾がなされている。このことはACE阻害薬が降圧以外のメカニズムにより、末期腎不全患者の予後を改善した可能性を示唆する。

5 ライフスタイルへの介入

生活習慣の修正は、原則としてすべての高血圧患者・心不全患者に対して指導すべきであると以前からいわれていることであるが、日本高血圧学会から出された「高血圧治療ガイドライン2000年版」においても、2001年に改訂された米国心臓病学会/米国心臓協会の「慢性心不全の治療ガイドライン」においても、この点について明記されている。透析患者においても、特に透析導入前より心血管系の合併症を有していることが多い糖尿病性腎症患者では、透析導入前からの環境因子・生活習慣への介入は特に重要と考えられる。

6 その他

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は冠疾患の心事故予防効果が強力であり、心事故を31%低下、全死亡を21%低下させる¹⁶⁾。そしてこのスタチンの効果は、正常コレステロール値の患者群においても認められ¹⁷⁾、服用早期から観察されることから、スタチンが血管に直接作用しているとされている。機序としては、粥腫の安定化、血管内皮機能への作用、血管炎症抑制効果などが考えられている。また、心血管疾患における酸化ストレスの重要性が明らかにされ、かつ、保存期腎不全患者や透析患者では、酸化ストレスの指標とされる活性酸素種（reactive oxygen species）の発生量は増大している。酸化ストレスを減少させるようなレニンアルド

ステロン系抑制薬、一部のCa拮抗薬、ビタミンCやビタミンEの効果も期待される。

● 低血圧

低血圧は、透析以外のときも低血圧を呈する常時低血圧と、透析前には正常血圧あるいは高血圧を呈しているが透析中に血圧が低下する透析低血圧の2つに大別される。前者は長期透析患者において多いとされ、末梢血管反応性・自律神経機能低下、貧血、昇圧ホルモンの分泌低下、器質的心疾患の存在などと関連するとされる。後者はすでに透析液や透析器材、透析膜の改良がなされ、原因としては、透析による循環血液量の低下に対する圧受容体反射の異常や、末梢血管の反応性・自律神経機能低下などが重要視されている。しかし、心筋虚血による血圧低下や、降圧薬の影響などによる血圧低下に注意が必要である。対策としては、透析後目標体重と透析間体重増加の再検討、クリット・ラインを用いての除水速度の検討、透析液Na濃度を高くする、透析中の食事を避ける、HDF（血液濾過透析）の使用、交感神経作動薬ミドドリン、メチル硫酸アメリニウム、ドロキシドパなどの経口昇圧薬の投与などが行われている。

● おわりに

透析患者の診療や治療において、今後ますます腎臓内科医・透析医と循環器内科医との密なる連携が必要となってくると思われる。また、必要に応じてライフスタイルに介入し、高血圧や左室肥大を含めた心・血管系合併症の危険因子を、透析導入前の早期から厳重にコントロールすることが、心・血管系合併症の予防、ひいては透析患者の予後の改善において重要になってくると思われる。

文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. 透析会誌 2003; 33: 24-7.
- 2) 浅野泰. 臨床透析 1985; 1: 87-95.
- 3) 菊池健次郎, 柘山幸志郎, 多川齊. 透析患者の心機能障害に関する研究. 長期慢性疾患総合研究事業（慢性腎不全：総括班長黒川清）研究報告書. 1997. p.39-44.

- 4) Harnett JD, Foley RT, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 884-90.
 - 5) The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 685-91.
 - 6) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1651-8.
 - 7) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1893-906.
 - 8) Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 1438-44.
 - 9) Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Hartzler GO. *Am Heart J* 1990 ; 119 : 484-9.
 - 10) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 695-701.
 - 11) Motro M, Shemesh J. *Hypertension* 2001 ; 37 : 1410-3.
 - 12) 建田早百合, 羽根田俊, 中村泰浩, 石田裕則, 小川裕二, 菊池健次郎. *透析会誌* 1999 ; 32 : 175-84.
 - 13) Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida H. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1472-9.
 - 14) Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. *Circulation* 2000 ; 102 : 1503-10.
 - 15) Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. *Circulation* 2001 ; 103 : 987-92.
 - 16) LaRosa JC, He J, Vupputuri S. *JAMA* 1999 ; 282 : 2340-6.
 - 17) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. *JAMA* 2001 ; 285 : 1711-8.
-