

透析導入患者における冠動脈疾患は 過去 20 年の間に減少している

岩崎 昌樹

東邦大学医学部腎臓学講座 (大橋)

過去 20 年間に腎臓病が心血管疾患の独立した危険因子であると広く認識され、腎臓病をとりまく診療内容は大きく変化してきている。しかしながら、その診療内容の変化によってもたらされる動脈硬化性疾患への功罪は明らかにされていない。本研究の目的は過去 20 年にわたる血液透析導入患者における冠動脈疾患有病率の推移と、その冠動脈疾患に寄与する臨床因子の推移を検証することにより、腎臓病特有の動脈硬化への介入対策が可能であるか模索することである。

1993 年 1 月～2010 年 12 月の 18 年間に東邦大学医療センター大橋病院で血液透析導入された患者のなかから、透析導入後 3 カ月以内に冠動脈疾患のスクリーニングを受けることに同意した 315 名を対象とした単施設横断面、時代比較研究を行った。スクリーニングは当初、冠動脈造影を用い、1999 年から一部の患者は 201 タリウム薬物負荷心筋血流 single photon emission computed tomography (SPECT) (myocardial perfusion SPECT : MPS) によってスクリーニングを行った。2002 年以降は原則的に MPS とした。冠動脈疾患の定義は冠動脈造影では 75% 以上の有意狭窄病変があること、MPS では可逆性あるいは固定性欠損があること、とした。18 年間を 3 年ごと 6 時代に分割し、冠動脈疾患有病率の経年的変化と臨床背景因子の変容を検証した。

その結果、全患者の冠動脈疾患有病率は 36% であった。時代ごとに見ると当初 69% であったものが研究期間の終盤には 25% と統計学的に有意な低下傾向を認めた。この変化と並行して、high-density lipoprotein (HDL) コレステロールの上昇、C-reactive protein (CRP) の低下を認め、また同時にエリスロポエチン製剤、レニンアンジオテンシン系 (renin-angiotensin system : RAS) 阻害薬、スタチンの使用率が経年的に著しく増加していた (Table 1, Fig. 1)。冠動脈疾患への寄与因子検討のために、単変量ロジスティック回帰分析において統計学的に有意であった因子を投入した 2 つのモデルにおいて多変量ロジスティック回帰

分析を行った。モデル 1 では body mass index (BMI) (1 kg/m² あたりオッズ比 0.911 95% 信頼区間 0.833-0.996)、HDL コレステロール (1 mg/dl あたりオッズ比 0.968, 0.955-0.997)、CRP (1 mg/dl あたりオッズ比 1.921, 1.045-3.532) が、またモデル 2 では RAS 阻害薬の使用 (オッズ比 0.536, 0.325-0.882) が冠動脈疾患の有無における独立した寄与因子であった (Table 2)。

本研究結果では 1990 年代前半から 2000 年代後半にかけて透析導入時の冠動脈疾患有病率が著明に減少していた。1990 年代前半からの 20 年間は「慢性腎臓病」の概念が誕生、普及し、またさまざまな診療ガイドラインが作成されるなど腎臓病診療が大きく変化した時期と重なる。一般住民においては栄養状態、脂質プロファイル、慢性炎症といったものが冠動脈疾患のサロゲートマーカーとなることが知られており、また慢性腎臓病患者、あるいは透析患者においては、より強く寄与する報告が散見される。また薬剤に関して、一般住民においてエリスロポエチン製剤や RAS 阻害薬は冠動脈疾患に対し予防的な効果を有することが報告されている。本研究では時代ごとのエリスロポエチン製剤、RAS 阻害薬の処方率と冠動脈疾患の有病率の間には負の線形相関が認められた (Fig. 2)。本研究は横断研究であり、各臨床項目と冠動脈疾患の因果関係を述べることはできないが、文献的考察を加えることで腎臓病診療の変遷が冠動脈疾患に対し抑制的な役割を果たしたと考える。

1990 年代初頭の報告では、透析導入時の末期腎臓病患者における冠動脈疾患合併頻度は 70% 弱と非常に高率であることが明らかとなり、腎臓病患者の動脈硬化対策が急務であるとの認識が高まった。本研究において 2000 年代後半には冠動脈疾患の有病率は 30% 以下まで減少し、時代とともに有意な減少傾向を認めた。患者背景、採血検査結果、投薬内容と冠動脈疾患の変化の関連について検証したところ、CRP が独立した正の寄与因子、BMI、HDL コレステロール、RAS 阻害薬の使用が独立した負の寄与因子であっ

Table 1 対象患者背景, また3年ずつに区切った6つの時代ごと (1993~95, 1996~98, 1999~2001, 2002~04, 2005~07, 2008~10) の結果と時代ごとのばらつきについて分散分析を行った.

	Total	Era 1 1993-95	Era 2 1996-98	Era 3 1999-2001	Era 4 2002-04	Era 5 2005-07	Era 6 2008-10	P
患者数	315	29	26	38	64	82	76	
年齢 (years)	64±12	65±9	59±12	63±11	63±13	63±13	67±12	0.153
男性 (%)	73	69	85	79	64	72	76	0.333
糖尿病 (%)	57	55	65	53	61	55	54	0.867
冠動脈疾患 (%)	36	69	46	50	30	29	25	<0.001
検査選択心筋 SPECT (%)	73	0	4	45	94	99	95	<0.001
<検査法ごと>								
冠動脈造影 (%) (n=75)		69	44	57				0.186
心筋 SPECT (%) (n=230)				41	27	28	22	0.453
BMI (kg/m ²)	22±3	21±3	22±4	22±4	22±4	22±3	23±3	0.305
喫煙 (%)	57	62	50	68	46	52	64	0.233
収縮期血圧 (mmHg)	154±26	162±25	158±27	150±28	151±24	153±28	155±24	0.366
拡張期血圧 (mmHg)	78±17	77±19	87±19	77±14	80±14	77±21	75±13	0.114
脈拍 (beats/min)	81±16	79±19	89±13	83±20	82±15	79±14	81±16	0.377
心不全既往 (%)	11	21	12	26	6	10	4	0.003
冠動脈疾患既往 (%)	15	38	12	11	6	18	12	0.002
EF (%)	62±13	57±12	61±12	60±16	63±14	62±13	65±10	0.044
EF<50% (%)	17	28	23	26	14	18	7	0.038
Hemoglobin	8.3±1.6	8.5±1.2	8.6±1.6	8.0±1.5	8.3±1.7	8.1±1.5	8.6±1.6	0.295
Albumin	3.3±0.5	3.1±0.6	3.3±0.6	3.4±0.4	3.3±0.5	3.4±0.5	3.3±0.5	0.071
Creatinine	9.3±3.5	7.9±2.7	9.3±3.4	9.0±2.9	8.8±3.0	9.9±4.6	9.7±2.8	0.081
eGFR	5.5±2.2	6.2±2.2	5.8±2.8	5.6±1.9	5.5±2.1	5.3±2.2	5.1±2.0	0.199
LDL-C	102±38	117±35	91±29	114±39	107±41	101±42	93±33	0.013
HDL-C	46±16	38±12	41±16	43±13	47±15	48±13	50±19	0.002
Calcium	8.1±1.0	8.5±1.0	7.9±1.2	8.3±1.0	8.0±0.9	7.9±1.1	8.3±0.9	0.007
Phosphate	6.0±1.7	5.4±1.6	6.2±2.1	6.0±1.5	6.2±1.4	6.2±1.9	6.0±1.8	0.449
Ca×P 積	48±13	45±9	47±13	49±13	48±10	48±16	49±13	0.803
CRP	0.20 (0.10-0.60)	0.50 (0.15-0.85)	0.50 (0.18-0.75)	0.30 (0.10-0.73)	0.20 (0.10-0.40)	0.10 (0.10-0.70)	0.10 (0.00-0.50)	0.030
HbA1C	5.7±2.1	6.8±1.5	6.0±1.7	5.4±1.2	6.4±4.0	5.3±0.7	5.3±0.7	0.116
ESA (%)	53	0	12	37	50	71	80	<0.001
RAS-I (%)	53	14	23	19	56	63	79	<0.001
Statin (%)	22	10	8	24	14	21	39	0.001
Aspirin (%)	24	21	27	22	16	30	25	0.442
Beta blocker (%)	19	10	15	22	23	13	24	0.373

SPECT : single photon emission computed tomography, BMI : body mass index, EF : ejection fraction, eGFR : estimated glomerular filtration rate,

LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, Ca : calcium, P : phosphate, CRP : C-reactive protein, ESA : erythropoiesis-stimulating agent, RAS-I : rennin angiotensin system inhibitor

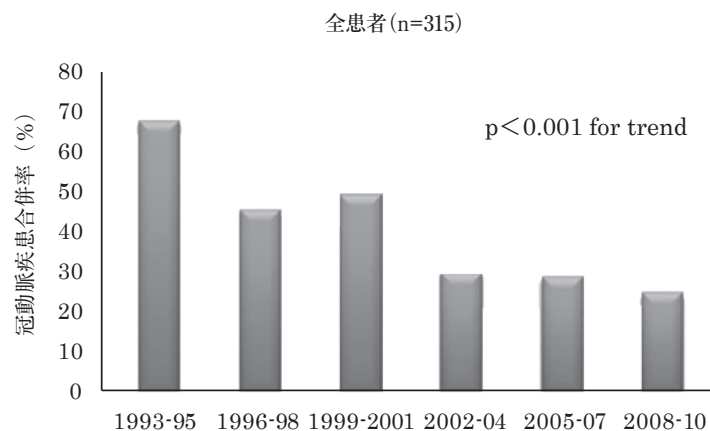


Fig. 1 スクリーニングの結果, 冠動脈疾患に罹患していた患者割合の推移時代とともに有意な減少傾向がみられる.

Table 2 ロジスティック回帰分析によって冠動脈疾患の独立した寄与因子を同定した

	単変量解析			多変量解析モデル		
	オッズ比	95% CI	p	オッズ比	95% CI	p
BMI (per kg/m ²)	0.894	0.827-0.967	0.005	0.911	0.833-0.996	0.04
喫煙 (vs. 非喫煙)	1.873	1.153-3.042	0.011	1.192	0.666-2.133	0.555
eGFR (per ml/min/1.73 ²)	1.156	1.035-1.291	0.010	1.045	0.889-1.230	0.593
HDL-C (per mg/dl)	0.968	0.951-0.987	0.001	0.976	0.955-0.997	0.029
CRP (per mg/dl)	1.434	1.073-1.915	0.015	1.921	1.045-3.532	0.036
ESA 使用 (vs. 非使用)	0.565	0.355-0.899	0.016	0.675	0.412-1.106	0.119
RAS 阻害薬使用 (vs. 非使用)	0.501	0.314-0.800	0.004	0.536	0.325-0.882	0.014
スタチン使用 (vs. 非使用)	1.455	0.846-2.503	0.176	1.644	0.939-2.877	0.082

BMI : body mass index, eGFR : estimated glomerular filtration rate, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, CRP : C-reactive protein, ESA : erythropoietin-stimulating agent, RAS : renin-angiotensin system

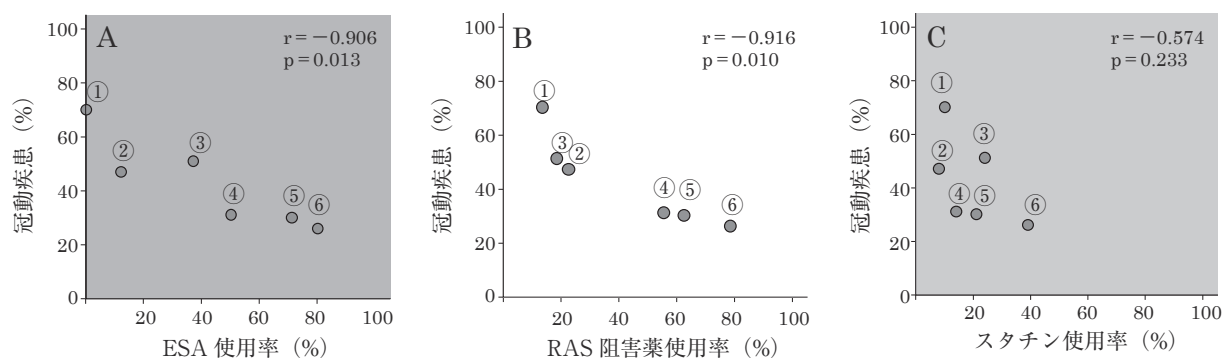


Fig. 2 虚血性心疾患と薬物治療の変遷

①～⑥は3年ずつに区切った6つの時代に対応した番号である.

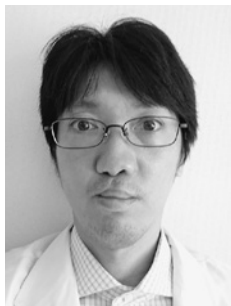
縦軸が冠動脈疾患罹患率, 横軸がエリスロポエチン製剤 (ESA), RAS 阻害薬, スタチン各薬剤の使用率である. 時代ごとの ESA, RAS 阻害薬の処方率と冠動脈疾患罹患率の間には負の線形相関が認められた.

ESA : erythropoietin-stimulating agent, RAS : renin-angiotensin system

た. 過去 20 年の診療内容の変化が, 透析導入患者における冠動脈疾患の合併率減少に寄与したことが示唆され, 腎臓病特有の動脈硬化対策の一助になりうる結果が得られた.

本講演の要旨は, *J Atheroscler Thromb* 21 : 593-604, 2014 に掲載された内容である.

岩崎昌樹先生 略歴



- 2007年3月 東邦大学医学部卒業
4月 第101回医師国家試験合格
東邦大学医療センター大橋病院にて初期研修
2009年4月 東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科レジデント
2013年6月 国立病院機構東京医療センター 腎臓内科医員（出向）
2014年4月 東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科シニア・レジデント
2015年6月 東邦大学同シニア・レジデント（再任用）
10月 東邦大学医学部腎臓学講座（大橋）助教

DOI : 10.14994/tohoigaku.2016.r020