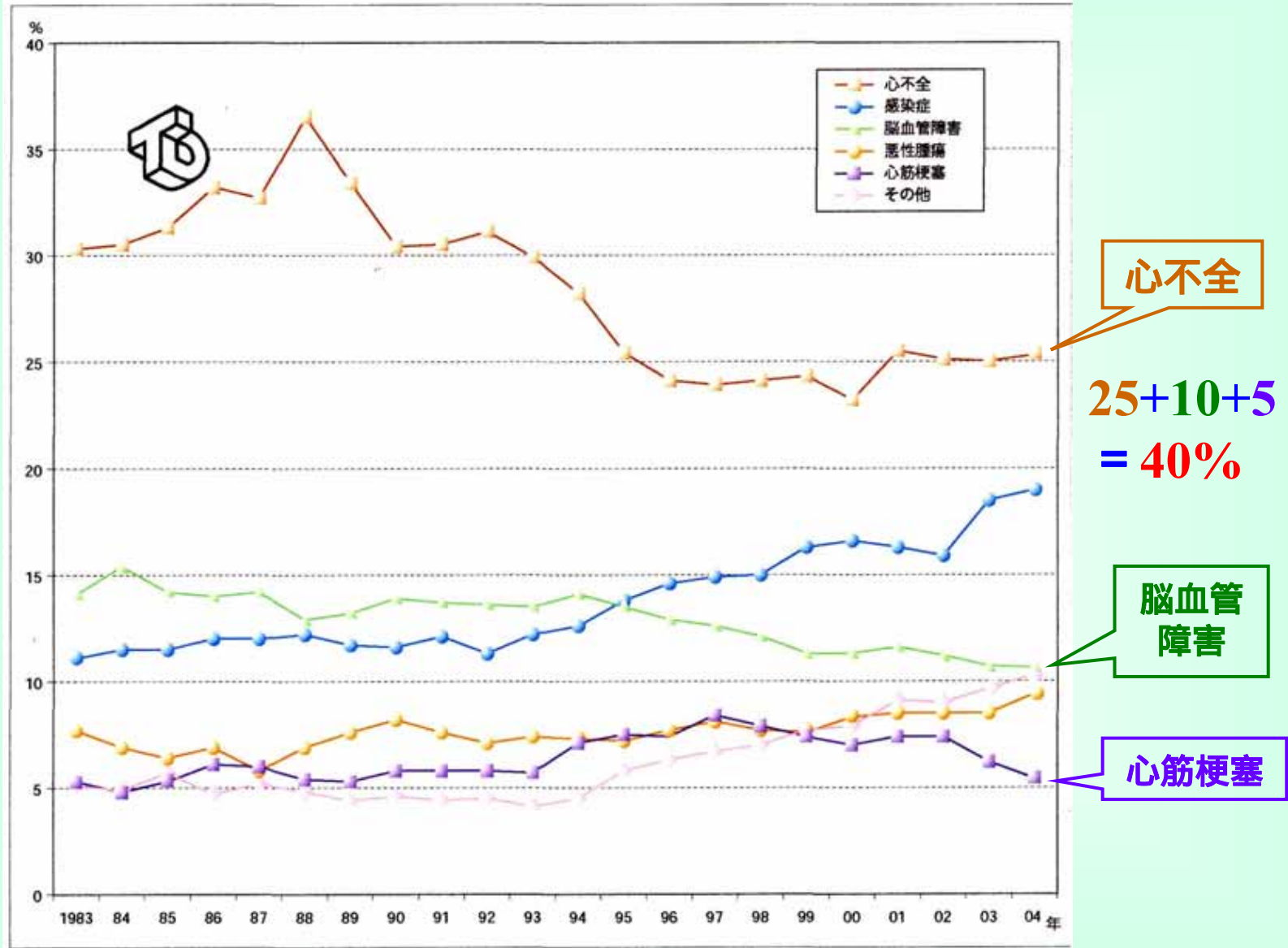


# 血液透析患者の動脈壁硬化と 心臓・血管の形態変化との関連性

渡辺内科クリニック  
前橋広瀬川クリニック  
赤城クリニック  
上毛大橋クリニック  
群馬大学大学院 生体統御内科学

渡辺幸康・斉藤浩次  
矢野新太郎  
清水幸博  
小野久米夫  
野島美久

# 年別死亡原因の推移



日本透析医学会統計調査委員会が毎年発行している「わが国の慢性透析療法の現況(2004年12月31日現在)」より引用

# 研究目的

- 一般に,血液透析患者における動脈硬化の進展は生命予後に影響する重大なリスクファクターである。
- 臨床研究をとおして,クリニックとして,透析患者の生命予後の改善に何ができるのか？
- 1992年, Romanらは本態性高血圧患者の大動脈・頸動脈などの弾性動脈(elastic artery)の肥厚が左室肥大と正の相関関係にあると, Circulation (vol.86:1909-1918, 1992)に報告しているが,この仮説が血液透析患者においてもあてはまるか否かは明らかにされていない。
- そこでわれわれは,血液透析患者における心臓と血管の形態的变化の関連性について,詳細な検討を加えたため報告する。

# Basal clinical characteristics

2002.6 ~ 2005.2

Parameters	HD (n=140)	non HD (n=142)	P
<b>Clinical parameters</b>			
Age (years)	65.1±12.0	66.8±12.6	0.2
Duration of hemodialysis (years)	4.9±4.9	—	—
Sex (Male/Female)	88/52	82/60	0.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.4±3.7	23.3±4.4	< 0.0001
Smoking status (smoker/non smoker)	96/44	85/57	0.1
DM/non DM	67/73	58/84	0.3
IHD/non IHD	68/72	53/89	0.1
HT/non HT	131/9	109/33	< 0.0001
SBP (mmHg)	153.6±26.9	138.8±21.1	< 0.0001
DBP (mmHg)	83.5±12.0	81.8±11.5	0.2
Mean BP (mmHg)	115.2±19.1	106.7±15.4	< 0.0001
PP (mmHg)	70.1±19.9	56.9±15.2	< 0.0001
HR (beat/min)	70.5±12.9	67.5±14.4	0.1
CTR (%)	51.1±5.8	49.1±7.5	< 0.01
<b>Blood chemistry</b>			
Creatinine (mg/dL)	10.8±10.2	1.2±1.1	< 0.0001
Total cholesterol (mg/dL)	150.7±40.9	199.0±46.3	< 0.0001
HDL cholesterol (mg/dL)	49.9±14.5	55.2±15.8	< 0.005
Triglyceride (mg/dL)	98.8±45.5	130.0±73.5	< 0.0001
Hematocrit (%)	30.6±5.0	40.9±5.8	< 0.0001
Albumin (g/dL)	3.8±0.5	4.3±0.6	< 0.0001
Corrected Calcium (mEq/L)	4.5±0.6	4.3±0.4	< 0.05
Phosphates (mg/dL)	5.1±1.6	3.3±0.5	< 0.0001
<b>Current antihypertensive treatment</b>			
no medication	24	60	< 0.0001
Ca antagonists (Ca.ant.)	15	39	
ACE inhibitors (ACEi.)	9	15	
Angiotensin receptor blockers (ARB)	13	4	
Ca.ant. + ACEi.	30	18	
Ca.ant. + ARB	41	3	
ACEi. + ARB	2	2	
Ca.ant. + ACEi. + ARB	6	1	
<b>Atherosclerotic parameters</b>			
ABI	1.04±0.21	1.08±0.13	0.1
ba PWV (cm/sec)	2080.2±677.3	1877.4±468.2	< 0.005

mean±SD

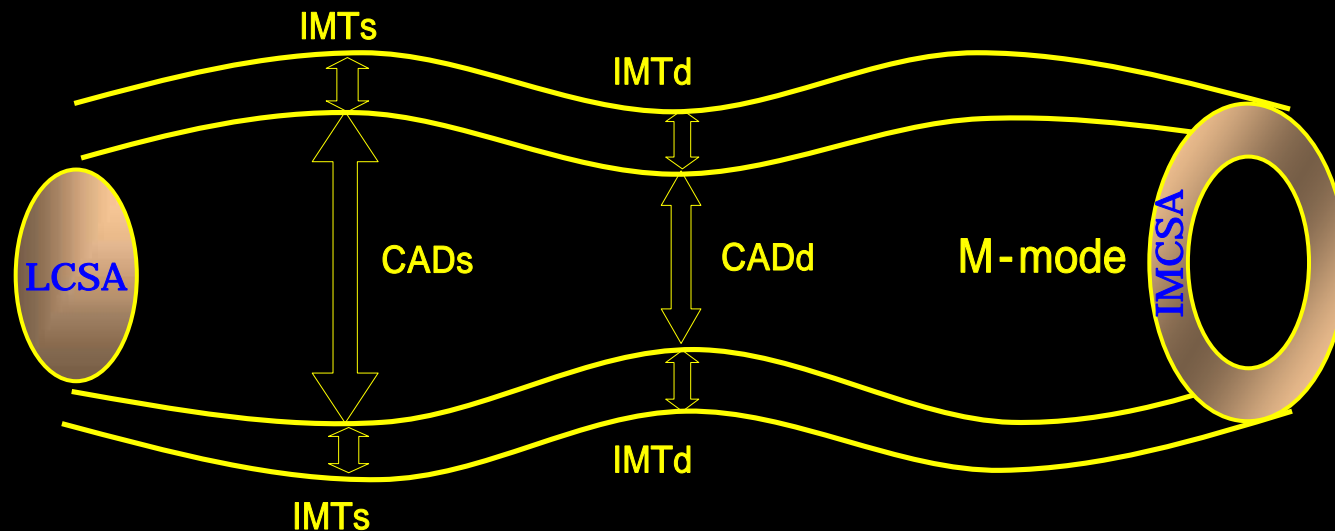
# 方法. 1

- **心エコー検査**：各種左室の一般計測と心機能を評価した。また, Devereuxらの式から, 左室心筋重量係数(LVMI)を求め, 左心室の相対的壁肥厚度(LVRWT)を  $(IVST+PWT)/LVDd$  により計算した。
- **総頸動脈エコー**：6.7MHz高周波プローベにて, SelzerおよびLondonらの方法を参考にして, 頸動脈分岐部から 2 cm近位の総頸動脈において, 各種計測を施行した。CADは血管径の指標, IMTは血管厚の指標, LCSAは血管腔横断面積の指標, IMCSA/BSAは血管壁横断面積の指標とみなすことができる。また, Max-IMTは総頸動脈における最大のIMTをもって定義した。

## 方法 . 2

- **ba PWV・ABIの測定**：日本コーリン社製フォルムを用いて測定した。同時に収縮期血圧(SBP),拡張期血圧(DBP),平均血圧(Mean BP),脈圧(PP; pulse pressure),心拍数(HR)を測定した。
- **胸部レントゲン・心電図**：胸部レントゲンから心胸郭比(CTR),心電図からST・Tの変化,異常Q波の有無を測定した。
- **統計解析**：“Stat View” version 5.0で, 2指標間の相関はピアソンの相関係数を用いて検討し,各群間の有意差検定は2群間ではカイ2乗検定・t検定を行った。次に, LVMIを従属変数とした重回帰分析を行った。また,生存分析にカプラン-マイヤー法・Cox比例ハザードモデルを用いた。いずれの検定においても $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

# Common carotid artery measurements



$$\underline{\text{LCSA}} = \left( \frac{\text{CADd}}{2} \right)^2 = \frac{1}{4} (\text{CADd})^2 \quad (\text{mm}^2)$$

$$\underline{\text{IMCSA}} = \left[ \left( \frac{\text{CADd}}{2} + \text{IMTd} \right)^2 - \left( \frac{\text{CADd}}{2} \right)^2 \right] \quad (\text{mm}^2)$$

$$\underline{\text{intima-media cross-sectional area/BSA}} = \text{IMCSA/BSA} \quad (\text{mm}^2/\text{m}^2)$$

Abbreviations are: IMTs, intimal-medial thickness at systole; IMTd, intimal-medial thickness at diastole; CADs, Internal end-systolic common carotid artery dimension; CADd, Internal end-diastolic common carotid artery dimension; LCSA, lumen cross-sectional area; IMCSA, intima-media cross-sectional area; BSA, body surface area

# Results of cardiac echogram

Parameters	HD (n=140)	non HD (n=142)	P
<b>Echocardiography</b>			
LV mass index (LVMI) (g/m <sup>2</sup> )	163.5±55.2	109.7±39.0	< 0.0001
LV relative wall thickness (LVRWT)	0.45±0.13	0.44±0.14	0.5
LV end-systolic diameter (LVDs) (mm)	32.2±8.1	28.2±6.5	< 0.0001
LV end-diastolic diameter (LVDd) (mm)	50.3±7.5	45.4±6.4	< 0.0001
LV end-systolic volume (LVESV) (ml)	45.6±28.9	32.3±18.5	< 0.0001
LV end-diastolic volume (LVEDV) (ml)	131.4±102.3	96.9±30.5	0.0001
Ejection fraction (EF) (%)	64.8±13.2	67.9±11.2	< 0.05

Abbreviation is: LV, left ventricular

mean±SD



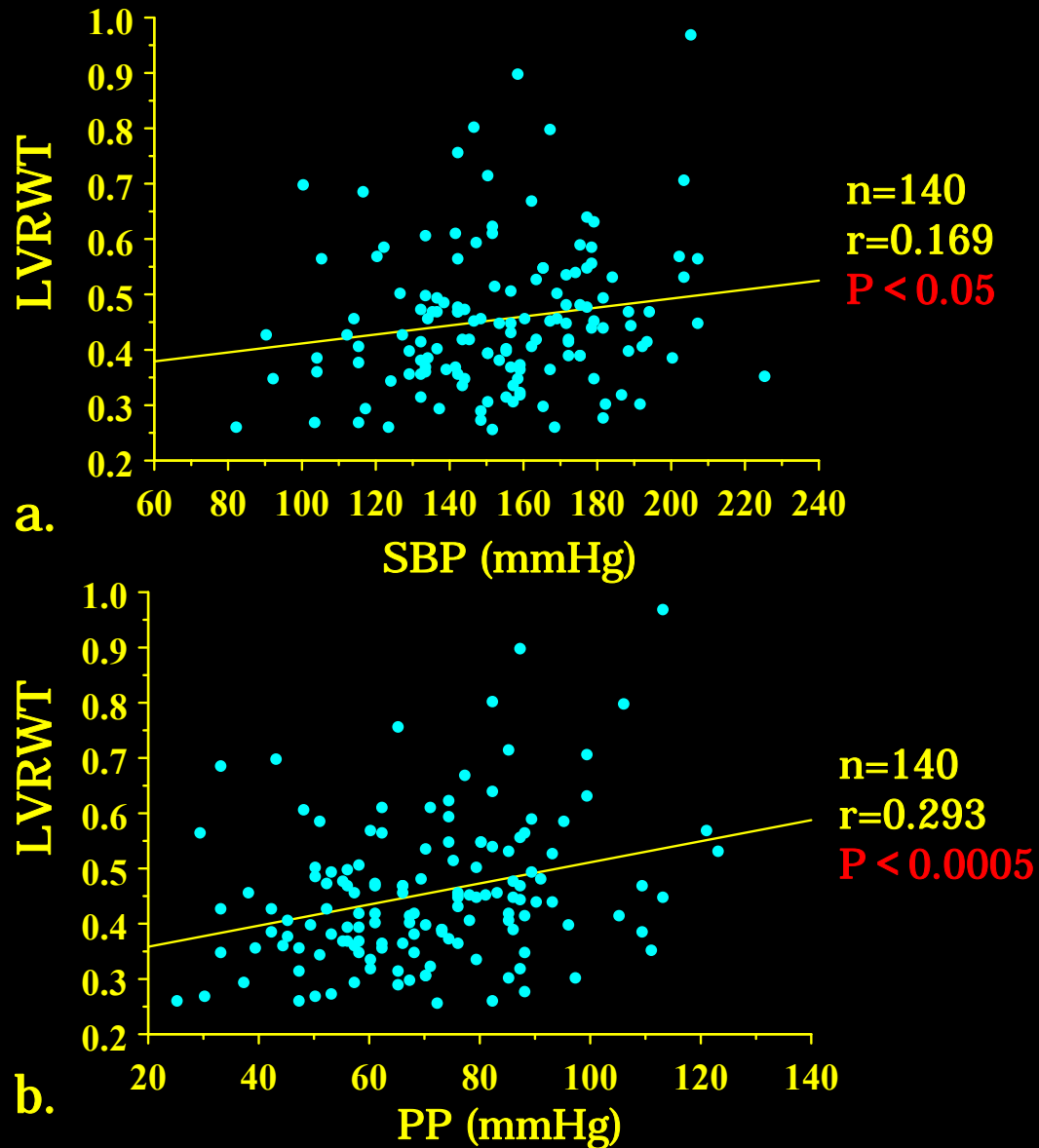
# Results of carotid artery echogram

Parameters	HD (n=140)	nonHD (n=142)	P
CCA internal end-systolic dimension (CADs) (mm)	8.07±0.80	7.36±1.10	< 0.0001
CCA internal end-diastolic dimension (CADd) (mm)	7.33±0.74	6.73±1.06	< 0.0001
CCA lumen cross-sectional area (LCSA) (mm <sup>2</sup> )	50.2±9.9	44.8±15.5	0.0005
CCA intima-media cross-sectional area/BSA (IMCSA/BSA) (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	12.3±3.7	11.6±4.0	0.09
CCA intima-media thickness at systole (IMTs) (mm)	0.65±0.15	0.64±0.18	0.5
CCA intima-media thickness at diastole (IMTd) (mm)	0.76±0.16	0.75±0.19	0.6
CCA Max-intima-media thickness (Max-IMT) (mm)	2.01±1.08	1.69±1.14	< 0.05

Abbreviation is: CCA, common carotid artery

mean±SD

# Univariate relations of blood pressure to cardiac structure in hemodialysis patients



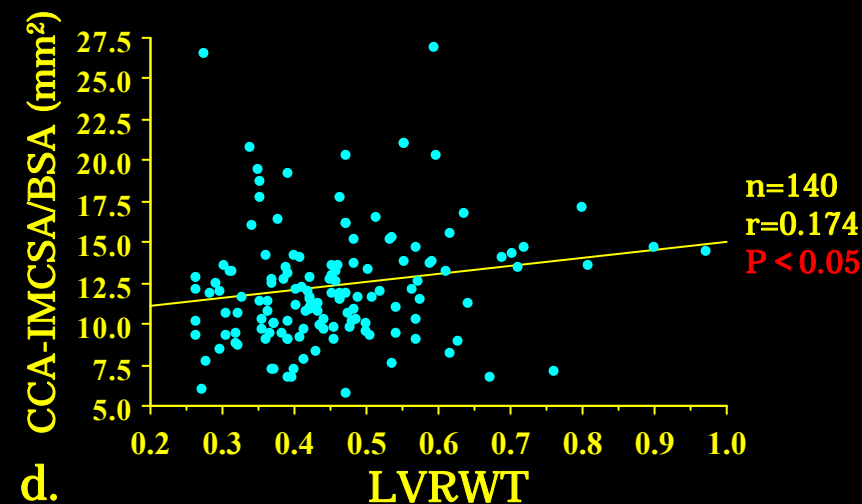
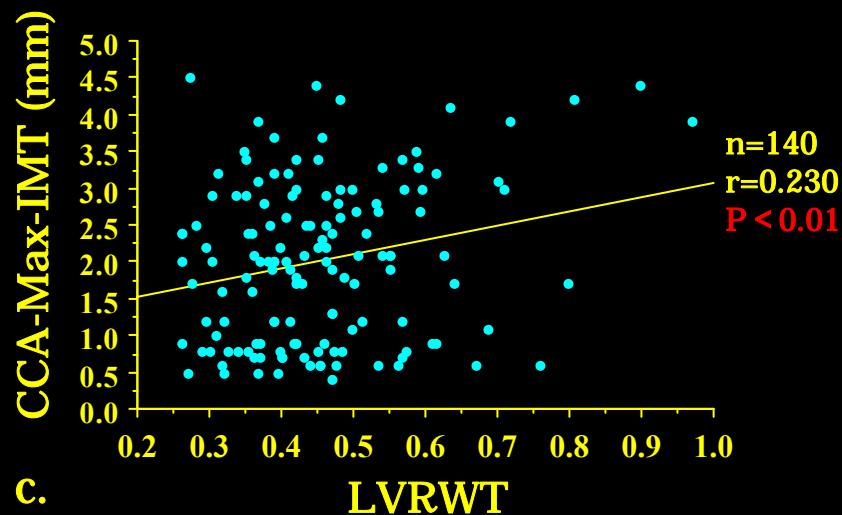
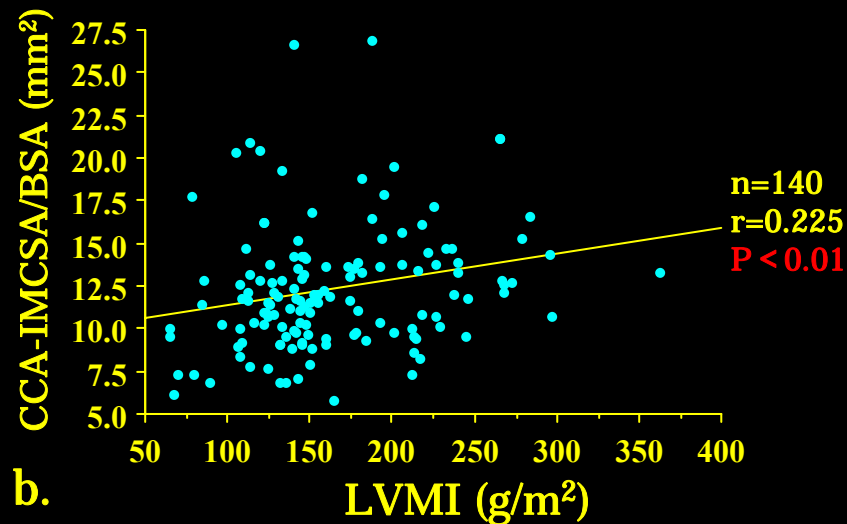
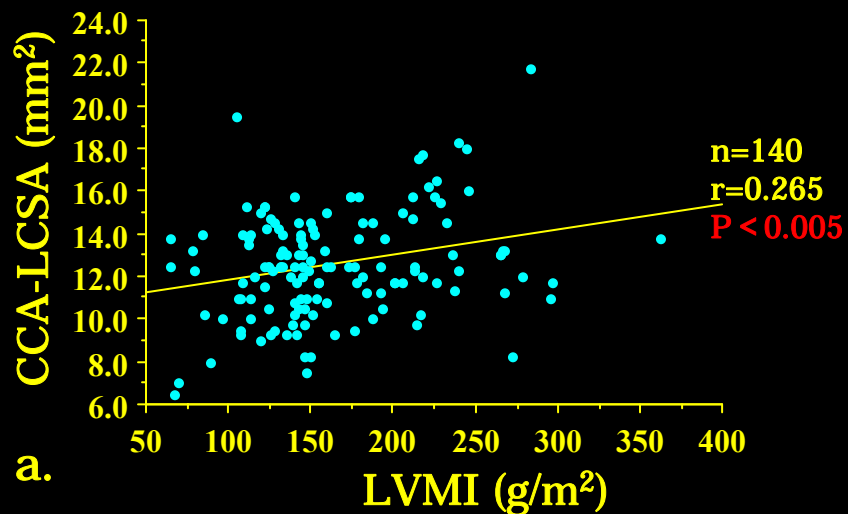
## Simple regression analysis between blood pressure and factors of common carotid, ba PWV, and ABI in hemodialysis patients

	SBP		DBP		PP	
	<i>r</i>	P	<i>r</i>	P	<i>r</i>	P
CCA Max-IMT (mm)	0.013	0.8768	-0.272	< 0.005	0.182	< 0.05
CCA CADs (mm)	0.139	0.1019	0.134	0.1154	0.107	0.2081
CCA CADd (mm)	0.152	0.0739	0.165	0.0510	0.105	0.2159
CCA LCSA (mm <sup>2</sup> )	0.150	0.0775	0.135	0.1114	0.121	0.1550
CCA IMCSA/BSA (mm <sup>2</sup> )	-0.039	0.6488	-0.208	< 0.05	0.073	0.3924
CCA IMTs (mm)	-0.165	0.0519	-0.228	< 0.01	-0.085	0.3166
CCA IMTd (mm)	-0.151	0.0752	-0.235	< 0.01	-0.062	0.4639
ba PWV (cm/sec)	0.442	< 0.0001	0.262	< 0.005	0.437	< 0.0001
ABI	-0.023	0.7883	0.125	0.1402	-0.106	0.2113

## Simple regression analysis between cardiac parameters and carotid parameters in hemodialysis patients

	LVMI		LVRWT		LVDs		LVDd		LVESV		LVEDV	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CCA Max-IMT (mm)	0.164	0.0532	0.230	< 0.01	-0.030	0.7254	-0.099	0.2426	-0.022	0.8004	-0.091	0.2848
CCA CADs (mm)	0.283	< 0.001	0.109	0.2015	0.114	0.1784	0.197	< 0.05	0.116	0.1729	0.195	< 0.05
CCA CADd (mm)	0.294	< 0.0005	0.138	0.1030	0.150	0.0764	0.200	< 0.05	0.165	0.0521	0.206	< 0.05
CCA LCSA (mm <sup>2</sup> )	0.265	< 0.005	0.144	0.0892	0.115	0.1774	0.153	0.0709	0.127	0.1358	0.169	< 0.05
CCA IMCSA/BSA (mm <sup>2</sup> )	0.225	< 0.01	0.174	< 0.05	0.056	0.5129	-0.040	0.6366	0.044	0.6045	-0.037	0.6638
CCA IMTs (mm)	0.102	0.2286	0.063	0.4608	0.105	0.2180	0.004	0.9645	0.089	0.2950	0.001	0.9875
CCA IMTd (mm)	0.103	0.2278	0.076	0.3695	0.099	0.2433	-0.009	0.9184	0.079	0.3557	-0.013	0.8805

# Relations between cardiac structure and arterial structure in hemodialysis patients

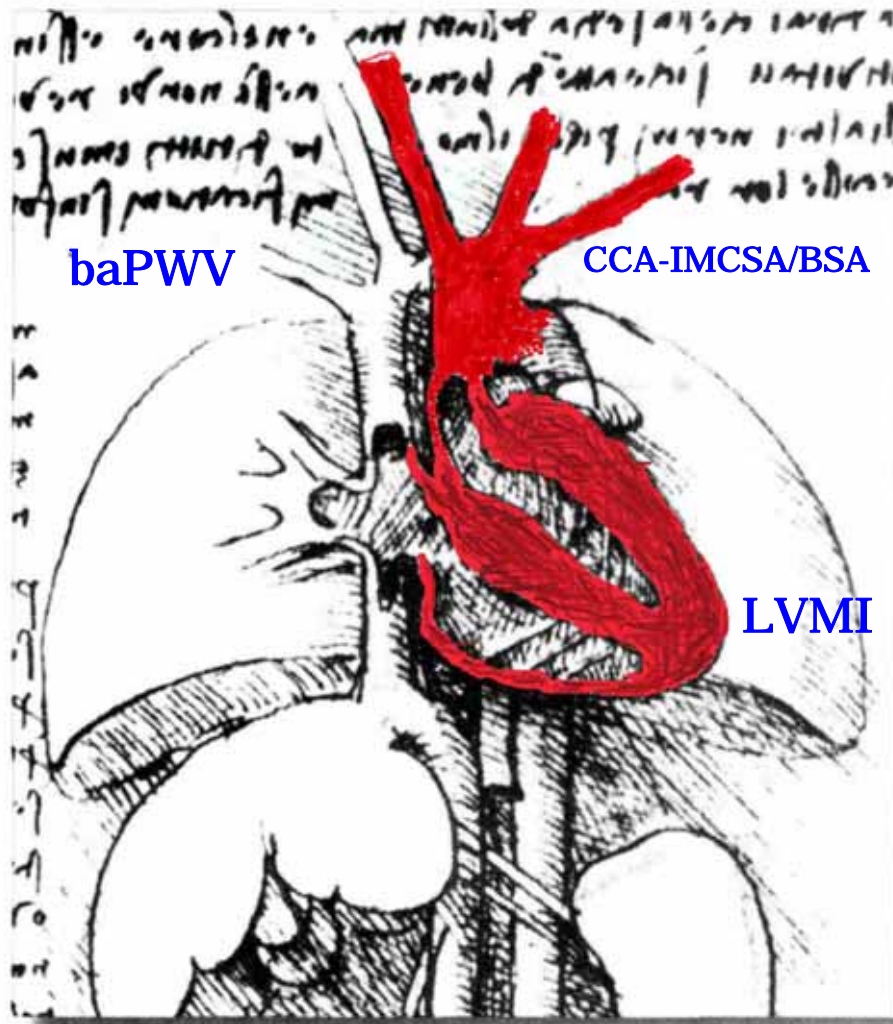


# Simple regression analysis between ba PWV, ABI and cardiac, carotid parameters in hemodialysis patients

	ba PWV		ABI	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	-0.085	0.3253	-0.023	0.7900
LVRWT	0.054	0.5327	-0.267	< 0.005
LVDs (mm)	0.015	0.8609	0.101	0.2384
LVDd (mm)	-0.098	0.2523	-0.193	< 0.05
LVESV (mL)	0.012	0.8903	0.062	0.4710
LVEDV (mL)	-0.097	0.2590	0.164	0.0534
EF (%)	-0.158	0.0658	-0.007	0.9337
CCA Max-IMT (mm)	0.235	< 0.01	-0.290	0.0005
CCA CADs (mm)	0.195	< 0.05	-0.036	0.6772
CCA CADd (mm)	0.258	< 0.005	-0.054	0.5250
CCA LCSA (mm <sup>2</sup> )	0.171	< 0.05	-0.042	0.6254
CCA IMCSA/BSA (mm <sup>2</sup> )	0.121	0.1603	-0.395	< 0.0001
CCA IMTs (mm)	0.037	0.6709	-0.366	< 0.0001
CCA IMTd (mm)	0.048	0.5739	-0.355	< 0.0001

# Multiple regression analysis of factors affecting LVMI in hemodialysis patients

Independent variable	Dependent variable		
	LVMI		
		<i>T</i>	<i>P</i>
CCA intima-media cross-sectional area/BSA (mm <sup>2</sup> )	<b>0.854</b>	<b>2.093</b>	<b>&lt; 0.05</b>
Age (years)	0.050	0.385	0.7007
Sex	0.221	1.823	0.0709
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.089	0.770	0.4430
Duration of hemodialysis (years)	0.126	1.240	0.2174
Smoking	0.019	0.203	0.8397
DM	-0.062	-0.610	0.5434
<b>IHD</b>	<b>0.305</b>	<b>2.976</b>	<b>&lt; 0.005</b>
SBP (mmHg)	0.138	0.573	0.5677
PP (mmHg)	-0.143	-0.531	0.5965
HR (beat/min)	-0.011	-0.094	0.9256
ALB (g/dL)	-0.022	-0.226	0.8214
<b>Ht (%)</b>	<b>-0.206</b>	<b>-2.274</b>	<b>&lt; 0.05</b>
T-CHOL (mg/dL)	0.017	0.185	0.8538
Max-IMT (mm)	0.041	0.390	0.6969
IMTs (mm)	0.220	0.350	0.7269
IMTd (mm)	-0.929	-1.204	0.2311
CADs (mm)	-0.223	-0.778	0.4381
CADd (mm)	0.307	1.147	0.2536
<b>ba PWV (cm/sec)</b>	<b>0.225</b>	<b>2.242</b>	<b>&lt; 0.05</b>
ABI	0.095	1.025	0.3076
<b>Multiple <i>R</i><sup>2</sup></b>	<b>0.333</b>		
<b>Multiple <i>P</i></b>	<b>0.0003</b>		



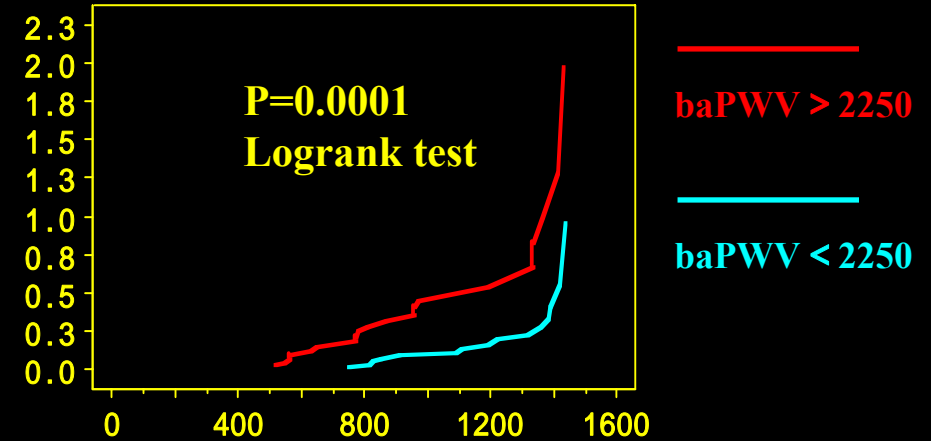
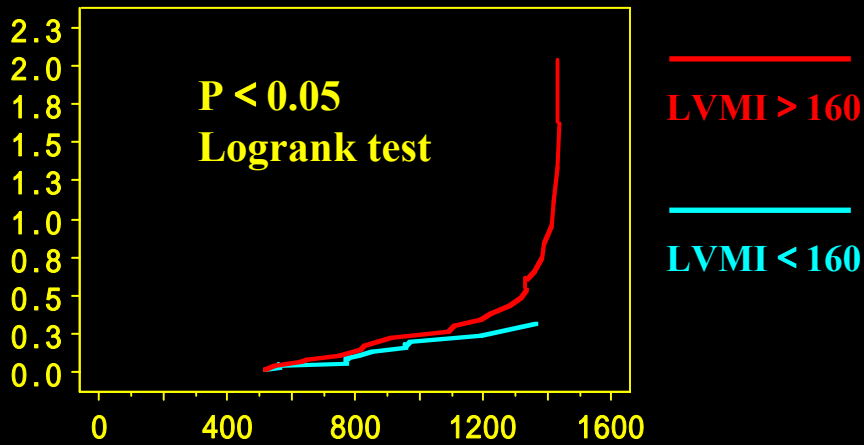
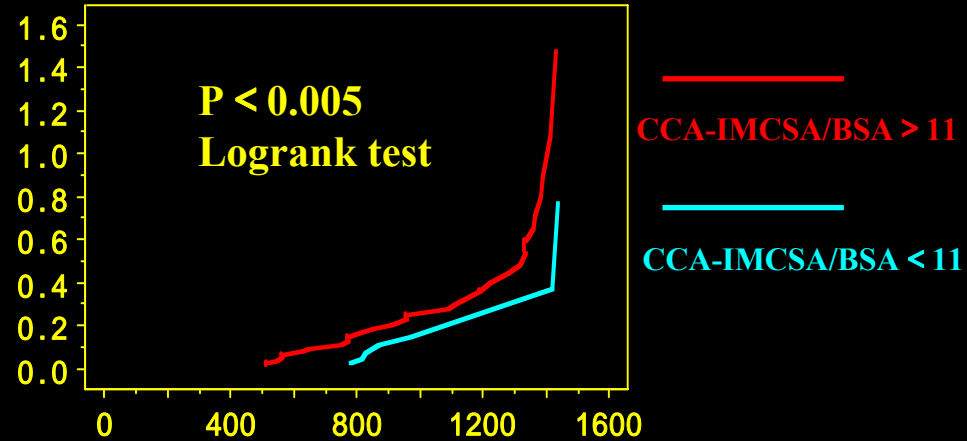
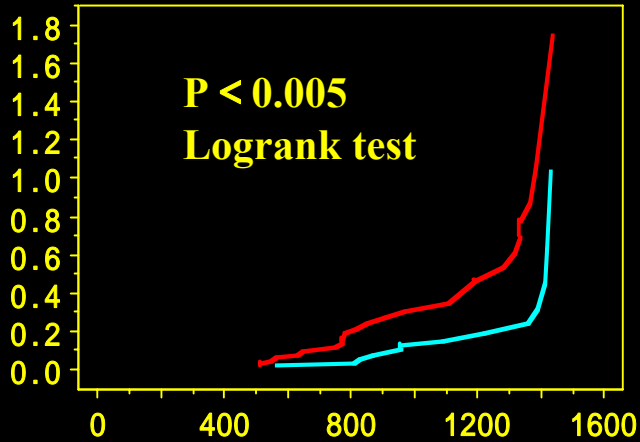
Valentin Fuster  
R.Wayne Alexander  
Robert A. O'Rourke  
HURST'S  
THE HEART  
11th edition  
より引用

FIGURE 3-1 Four-chamber tomographic section of the heart as illustrated by Leonardo da Vinci. Note the thin-walled right ventricle and thick-walled left ventricle and detailed anatomic connections. (From O'Malley and Saunders,<sup>2</sup> with permission.)



# 各種血管・心臓マーカー別累積ハザード曲線

平均観察期間1001日



Cumulative overall mortality during a 1541 days period of the HD patients by Kaplan-Meier survival analysis

# Cox比例ハザードモデルによる総死亡多変量生存分析

背景因子	ハザード比 (95% 信頼区間)	P value
年齢 (才)	1.04 (0.97-1.12)	0.238
性別 (男)	2.15 (0.31-14.7)	0.434
透析歴 (年)	1.06 (0.91-1.24)	0.451
喫煙歴	11.9 (2.72-51.8)	0.001
糖尿病	2.49 (0.49-12.7)	0.275
虚血性心疾患	5.91 (0.83-42.1)	0.076
脳血管障害	6.78 (2.03-22.7)	0.002
平均血圧 (mmHg)	0.98 (0.93-1.02)	0.300
脈圧 (mmHg)	0.99 (0.94-1.05)	0.752
ヘマトクリット (%)	0.80 (0.69-0.94)	0.007
アルブミン (g/dL)	0.11 (0.03-0.43)	0.001
クレアチニン (mg/dL)	1.15 (1.07-1.23)	< 0.0001
総コレステロール (mg/dL)	1.02 (1.00-1.04)	0.019
補正Ca × P積 (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	1.01 (0.97-1.04)	0.682
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	1.00 (0.99-1.01)	0.792
LVRWT	5.85 × 10 <sup>-5</sup> (1.52 × 10 <sup>-7</sup> -0.02)	0.001
IMTs (mm)	40.2 (1.77 × 10 <sup>-9</sup> -9.13 × 10 <sup>11</sup> )	0.761
IMTd (mm)	8.93 × 10 <sup>-10</sup> (1.81 × 10 <sup>-20</sup> -44.2)	0.097
Max-IMT (mm)	1.26 (0.75-2.12)	0.377
CCA-LCSA (mm <sup>2</sup> )	0.92 (0.71-1.21)	0.558
CCA-IMCSA/BSA (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	2.78 (1.53-5.04)	0.0008
baPWV (cm/sec)	1.00 (0.99-1.00)	0.991
ABI	2.93 (0.17-49.4)	0.456

## 結語

1. HD群においてはnonHD群に比べて、心臓の肥大・血管の壁肥厚が著明であることが判明した。
2. また、心臓の形態的变化と血管の形態的变化の関係は正の相関関係であり、elastic arteryの肥厚が左室肥大と正の相関関係で進展して行くとしたRomanらの仮説が血液透析患者においても適応できることが判明した。
3. 今後、スタチン・ACEi・ARBなどの治療的介入によって、どのように心臓と血管の形態的变化がもたらされ、生命予後にどのような影響をもたらすかを観察していきたい。

# 【謝辞】

1. 今後とも、臨床の立場から、血液透析患者の動脈硬化に起因する疾患を検討し、心臓病・動脈硬化の病態解明・治療に貢献していくことが、われわれ小さなクリニックにおいてもできる最大限の努力と責務であることを強調して講演を終わりたい。
2. この研究に協力して頂きました群馬大学第3内科の各先生方および関連病院・クリニックの各スタッフの方々、また、このような素晴らしい賞を頂けるチャンスを与えてくださった日本透析医学会の方々に深く感謝いたします。