

血液透析患者における頸動脈超音波所見の特徴と心血管予後の検討—脳卒中患者との比較を含めて

仲村 聡子 河野 里佳 松田 昭彦 松村 治
御手洗 哲也

Predictive value of ultrasonographical assessments of carotid artery for cardiovascular events in patients under hemodialysis : add on comparison with stroke patients

Satoko NAKAMURA, Rika KONO, Akihiko MATSUDA, Osamu MATSUMURA, and Tetsuya MITARAI

Department of Nephrology and Hypertension, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Saitama, Japan

要 旨

背景・目的：血液透析患者では、心血管病が生命予後を規定している。頸動脈超音波検査を施行した血液透析患者と非腎不全脳卒中患者の所見を比較検討し、血液透析患者の頸動脈超音波所見の特徴と心血管イベント (CVE) との関係明らかにする。

方 法：1998 年から 2004 年の間に当院で頸動脈超音波検査を施行した血液透析患者 104 例(男性 72 例, 女性 32 例, 平均年齢 63.0 ± 11.2 歳)を対象とした。同時期に脳卒中で頸動脈超音波検査を施行し、 $eGFR 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上の非腎不全患者 48 例(男性 36 例, 女性 12 例, 平均年齢 66.0 ± 7.7 歳)と比較した。総頸動脈の内膜中膜複合体厚(IMT), プラークスコア(PS), レジスタンス・インデックス(RI), 頸動脈狭窄率, プラークの性状などを測定・評価し、予後(平均観察期間 37.5 ± 22.9 月)との関連性を検討した。同時に、血液透析患者を導入期群と維持期群に分け、脳卒中群と比較検討した。

結 果：PS, RI が高値の血液透析患者では有意に CVE の発症が多く ($p < 0.005$, $p < 0.05$), PS 高値例では早期から CVE 発症が観察された。維持期群は脳卒中群に比べて PS と RI が有意に高値で ($p < 0.005$), 導入期群との比較では, PS と頸動脈狭窄率が有意に高値であった ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。また, hard プラークは維持期群で脳卒中群よりも有意に多かった ($p < 0.005$)。多変量解析で soft プラークと頸動脈狭窄率 ($p < 0.05$) および hard プラークと透析期間の間に有意な関連 ($p < 0.05$) を認めた。

結 論：血液透析患者では PS と RI の高値が CVE のリスクとなり, PS 高値例で早期に CVE を発症する危険性が推測された。また, 導入期群は脳卒中群と同等の頸動脈硬化所見であったが, 維持期群は PS, hard プラーク数, 頸動脈狭窄率などの有意な増加を認め, 動脈硬化の進展が示唆された。

Background : The prognosis of patients on hemodialysis (HD) was determined with respect to cardiovascular disease. We analyzed the relationships between several parameters of carotid artery echograms and cardiovascular events (CVE) in patients on HD. We also compared the characteristic findings of carotid artery echography in patients with stroke and patients on HD.

Method : We enrolled 104 patients on HD (male : female, 72 : 32 ; mean age, 63.0 ± 11.2 years) and 48 with stroke (male : female, 36 : 12 ; mean age, 66.0 ± 7.7 years) who were admitted to our hospital between 1998 and 2004. We measured intima media thickness (IMT), plaque score (PS), resistive index (RI), common carotid artery (CCA) stenosis and plaque echogenicity using B-mode ultrasonography. The correlation between carotid

artery echographic findings and CVE were analyzed over a period of 37.5 ± 22.9 months of follow-up. The characteristic findings of carotid artery echography were compared among groups of patients on initial HD (iHD) and maintenance HD (mHD) and with stroke accompanied by $eGFR > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Results : Both PS and RI significantly correlated with CVE ($p < 0.005$ and $p < 0.05$, respectively), and CVE occurred at the early phase of follow up in patients with increased PS. Both PS and RI were also higher in mHD than in stroke ($p < 0.005$). Both PS and CCA stenosis were higher in mHD than in iHD ($p < 0.01$, $p < 0.05$). More hard plaques were identified in patients on mHD than in those with stroke ($p < 0.005$). Multivariate analysis showed that the numbers of soft and hard plaques were significantly associated with CCA stenosis ($p < 0.05$) and the duration of dialysis ($p < 0.05$), respectively.

Conclusions : Increasing PS and RI were powerful predictors of CVE in patients on HD. Atherosclerotic changes were equal in patients on iHD and those with stroke. Plaque score, the numbers of hard plaques and CCA stenosis were increased in mHD, suggesting the development of atherosclerotic changes in patients on HD.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 505-514.

Key words : hemodialysis, cardiovascular event, carotid artery echogram, plaque score, resistive index

緒 言

長期透析患者では心血管イベント (cardiovascular event : CVE) の発症頻度が高く, 心血管病 (cardiovascular disease : CVD) が生命予後を規定している^{1,2)}。また, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者では透析導入前から動脈硬化病変が進展しており, 腎機能障害が進行するほど CVD による死亡が高率となることが明らかとなっている^{3,4)}。したがって, CKD や透析患者では動脈硬化の評価とその対策が重要な課題である。

動脈硬化の評価法として, 超音波検査, コンピュータ断層撮影法, 磁気共鳴血管撮影法, 脈波検査などがあげられるが, なかでも頸動脈超音波検査は非侵襲的であり, 動脈硬化の形態変化として内膜中膜の厚さの測定, プラークの範囲や性状の観察, 総頸動脈の狭窄率などの測定が可能で, これらは CVE の予測因子となることが報告されている^{5~7)}。さらに, パルスドプラー法により血管抵抗の測定も可能で, 多様なパラメーターが提唱されている。

本研究では, 透析患者における頸動脈超音波所見の特徴を明らかにするとともに, どのような所見が CVE の発症予測や予後の推測と関連するか, 過去に頸動脈超音波を施行した症例を集積し, 単一施設の後ろ向き観察研究として調査した。

対象および方法

1. 対 象

1998 年から 2004 年の間に当院で頸動脈超音波を施行した血液透析患者 104 例を本研究の対象とした。また, 透析

患者の頸動脈硬化所見の特徴を検討するために, 同期間に脳卒中で頸動脈超音波を施行した患者のうち, 検査前後の血清クレアチニン値から推算糸球体濾過値 (eGFR) が $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上であった腎機能の保持された脳卒中症例の所見と比較した。なお, 当院では検査対象者に, 検査結果の学術使用について包括的同意を得ており, 本研究は単施設の後ろ向き観察研究であり, 倫理委員会に付議しなくてよいことを倫理委員会に確認した。

血液透析患者群の性別は男性 72 例, 女性 32 例, 平均年齢は 63.2 ± 11.2 歳であった。末期腎不全 (end-stage renal disease : ESRD) の原疾患は, 糖尿病性腎症 44 例, 慢性糸球体腎炎 22 例, 腎硬化症 8 例などであった (Table 1)。また, 平均透析継続期間は 59.1 ± 67.9 カ月であり, 導入期群 (透析期間 6 カ月未満) 59 例と, 維持期群 (透析期間 6 カ月以上) 45 例の 2 群に分けて検討した。

脳卒中群 (非腎不全脳卒中患者) は 48 例で, 性別は男性 36 例, 女性 12 例, 平均年齢は 66.7 ± 7.7 歳, 病型別分類はアテローム血栓性脳梗塞 20 例, ラクナ梗塞 14 例, 心原性脳塞栓症 7 例, 脳出血 3 例, その他 4 例であった。なお, 脳卒中群には 17 例の糖尿病が含まれていた。

2. 方 法

A. 観察項目

1) 血液検査

頸動脈超音波検査施行前後 1 カ月間の血液検査所見を参考にした。なお, 血清クレアチニン値からの eGFR には, 日本腎臓病対策委員会の作成した日本人向け改訂 GFR 推算式 ($eGFR (\text{mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$ (女性には $\times 0.739$)) を用いて計算した⁸⁾。

Table 1. Patient profile

| | iHD (n=59) | mHD (n=45) | total (n=104) | Stroke (n=48) |
|-------------------------------|------------|------------|---------------|---------------|
| Number (male/female) | 39/20 | 33/12 | 72/32 | 36/12 |
| Age (y) | 64.5±10.8 | 61.5±11.7 | 63.2±11.2 | 66.7±7.7 |
| Time on dialysis (mo) | 1.6±1.0 | 70.7±68.8 | 59.1±67.9 | |
| Smoking presence (yes/no) | 17/42 | 15/30 | 32/72 | 14/34 |
| Hypertension | 45 | 38 | 83 | 36 |
| Diabetes mellitus | 29 | 14 | 43 | 17 |
| Previous CVD | 20 | 22 | 32 | 15 |
| Cause of ESRD | | | | |
| Glomerulonephritis | 11 | 11 | 22 | |
| Diabetic nephropathy | 30 | 14 | 44 | |
| Tubulo-interstitial nephritis | 1 | 0 | 1 | |
| Nephrosclerosis | 4 | 4 | 8 | |
| Others | 3 | 8 | 11 | |
| Unknown | 10 | 8 | 18 | |
| Laboratory findings | | | | |
| Hematocrit (%) | 26.7±4.7 | 29.7±4.1 | 27.9±4.7 | 42.3±4.2 |
| Total cholesterol (mg/dL) | 181±47 | 177±38 | 179±43 | 205±34 |
| LDL cholesterol (mg/dL) | 114±37 | 106±32 | 111±35 | 130±33 |
| Triglyceride (mg/dL) | 138±68 | 148±103 | 142±84 | 156±87 |
| HDL cholesterol (mg/dL) | 43±16 | 49±17 | 46±17 | 47±14 |
| Ca (mg/dL) | 8.3±0.8 | 9.5±1.1 | 8.8±1.1 | |
| P (mg/dL) | 5.4±1.7 | 4.9±1.7 | 5.2±1.7 | |
| intPTH (pg/mL) | 270±166 | 157±135 | 225±163 | |

iHD : initial hemodialysis patients, mHD : maintenance hemodialysis patients, Stroke : stroke patients with eGFR > 60 mL/min/1.73 m², ESRD : end-stage renal disease

2) 頸動脈超音波検査とその評価

アロカ社製 SSD-5500 を用い、7.5 MHz プローベを使用して、熟練した臨床検査技師が担当して検査を施行した。技師は B モードにて左右の総頸動脈 (common carotid artery : CCA)、分岐部、内頸動脈 (internal carotid artery : ICA) を観察し、以下の指標を用いて評価した。

① 内膜中膜複合体厚 (intima-media thickness : IMT) : プラークを除く CCA の内膜中膜複合体 (intima-media complex) の厚さを左右の頸動脈で測定し、左右 CCA の IMT 値のうち最大値を用いた。

② プラークスコア (PS) : 左右の CCA と ICA に認められるプラーク長の総和とした。

③ プラークの性状 : 通常の検査通り、soft, intermediate, hard, mixed, ulcer の 5 段階に分類して評価した⁹⁾。

④ 頸動脈狭窄率 : CCA の狭窄率は断面積法にて評価し、左右の平均値を用いた。

⑤ レジスタンス・インデックス (resistive index : RI) : 末梢血管抵抗の指標である RI は、血流速度をもとに、

$$RI = (\text{収縮期ピーク血流速度} - \text{拡張末期血流速度}) / \text{収縮期ピーク血流速度}$$

縮期ピーク血流速度

の式で算出し、左右の平均値を測定値とした。

3) エンドポイントと予後

エンドポイントは致死性的および非致死性的心血管イベント (CVE) の発症とし、心不全、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、末梢動脈疾患を含めた。予後は、診療録および関連施設へのアンケートにて調査を行った。観察期間は 2007 年 5 月までとした。

B. 血液透析患者における解析

頸動脈超音波検査で得られた各パラメーター (IMT, PS, RI, 頸動脈狭窄率) の値を順に並べて 3 分位に分け、3 群間 (最低位 (A) 群・中間位 (B) 群・最高位 (C) 群) の比較を行った。解析方法は、Kaplan-Meier 法でイベント・フリー分析を行い、Log-rank 試験で有意差を検定した。次に、Cox 比例ハザードモデルを用い、事象を CVE、共変量を頸動脈超音波パラメーターとして多変量解析を行い、相対危険率を求めた。プラーク性状との関連因子を調べるため、多重ロジスティック回帰分析を行った。

C. 血液透析患者と脳卒中群との比較

血液透析患者は導入期群(59例), 維持期群(45例)に分け, IMT, PS, RI, 頸動脈狭窄率, プラークの性状に関して ANOVA, およびカイ 2 乗検定を用いて脳卒中群と比較, 検討した。

D. 統計解析

上記の統計解析には StatView ver 5.0 を用い, 結果は平均±標準偏差で表わし, $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

頸動脈超音波検査施行後の平均観察期間は 37.5 ± 22.9 カ月(0.5~89 カ月)であった。血液透析患者では観察期間中に 42 例が CVE を発症したが, 内訳は心イベントが 17 例(致死性 15 例を含む), 脳卒中 11 例(致死性 2 例を含む), 末梢動脈疾患 14 例であった(Table 2)。また, 観察期間中に 29 例が死亡し, 死因は 17 例が CVD であったが, 感染症 5 例, その他 4 例, 不明 3 例であった。死亡症例の原疾患は糖尿病性腎症が 10 例であり, その内訳は 6 例が CVD, 感染症 2 例, その他 2 例であった。

1. 血液透析患者における頸動脈超音波所見の特徴

血液透析患者の頸動脈超音波検査における各パラメーター別の成績を示す。

1) 内膜中膜複合体厚(IMT)の平均値は 0.90 ± 0.23 mm で, 3 分位点は最低位(A)群 < 0.8 mm, 中間位(B)群 $0.8 \sim 1.0$ mm, 最高位(C)群 ≥ 1.0 mm であった。3 群間での CVE 発症率を Fig. 1 に示したが, IMT では各群間に有意差を認めなかった(Fig. 1a)。

2) プラークスコア(PS)の平均値は 11.04 ± 7.73 で, 3 分位点は A 群 < 7 , B 群 $7 \sim 15$, C 群 ≥ 15 であった。3 群間での CVE 発症率を Fig. 1 に示したが, C 群では他の 2 群に比べ有意に CVE 発症率が高く, また観察開始早期よりイベント発症が増加した(Fig. 1b)。

3) 末梢血管抵抗の指標である RI の平均値は 0.78 ± 0.09 で, 3 分位点は A 群 < 0.75 , B 群 $0.75 \sim 0.80$, C 群 ≥ 0.80 となり, 3 群間での CVE 発症率を Fig. 1 に示したが, C 群は A 群に比し有意に CVE 発症率が高かった(Fig. 1c)。

4) 頸動脈狭窄率の平均値は 39.08 ± 10.06 (%) で, 3 分位点は A 群 < 34 %, B 群 $34 \sim 42$ %, C 群 ≥ 42 % となるが, C 群と B 群の間には有意差を認めたが, C 群と A 群の間には有意差がなく 3 群間に明確な差は認めなかった(Fig. 1d)。

Table 2. Cardiovascular event of hemodialysis patient of follow up

| CVE | n(DM patient) | | |
|-----------------------------|---------------|-------|--------|
| | survivor | dead | total |
| Cardiac event | 2(2) | 15(5) | 17(7) |
| Stroke | | | |
| atherothrombotic infarction | 5(3) | 0 | 5(3) |
| lacunar infarction | 3(1) | 0 | 3(1) |
| cardioembolic infarction | 1(0) | 0 | 1(0) |
| cerebral hemorrhage | 0 | 2(1) | 2(1) |
| PAD | 14(8) | 0 | 14(8) |
| Total | 25(14) | 17(6) | 42(20) |

CVE : cardiovascular event (with drug therapy or operation)
PAD : peripheral arterial disease (with drug therapy or operation)

結果は示していないが, 全死亡においてはすべてのパラメーターで 3 群間に有意な差は認めなかった。さらに, CVE の発症と頸動脈超音波所見の関係を Cox-Hazard モデルを用いて解析した結果, RI との関連性が高かった ($p = 0.099$) が, 統計学的な有意差は認めなかった(Table 3)。

2. 血液透析症例における頸部超音波検査の特徴

導入期群, 維持期群および脳卒中群について, 平均年齢, 糖尿病患者の割合などに 3 群間で差はなかった。維持期群では, 脳卒中群に比べて PS と血管抵抗の指標である RI がともに有意に高値で ($p < 0.005$) あった。

また, 導入期群と維持期群の比較でも, 維持期群で PS と頸動脈狭窄率が有意に高値 ($p < 0.01$, $p < 0.05$) であった。しかし, 導入期群と脳卒中群との間には各パラメーターに有意差を認めなかった。さらに, IMT に関しても 3 群間に差を認めなかった(Fig. 2)。

3. プラークの性状

プラークの性状に関しては, hard プラークと soft プラークに注目した。関連する因子として性別, 年齢, 透析期間, IMT, PS, RI, 頸動脈狭窄率との関連性を解析したところ, hard プラークは透析期間と有意な関連を認め ($p = 0.047$), soft プラークでは頸動脈狭窄率と有意な関連がみられた ($p = 0.013$) (Table 4)。

soft プラークの保有率は 3 群間で同程度であった(Fig. 3)。intermediate プラークは脳卒中患者で他の 2 群より有意に高かった ($p < 0.005$)。mixed プラークは維持期群で最も高く, 次いで導入期群と続き, 脳卒中群が最も少なく維持期群と有意差を認めた ($p < 0.05$)。石灰化を示唆する hard プラークの頻度は, 維持期群で脳卒中群より有意に高値で

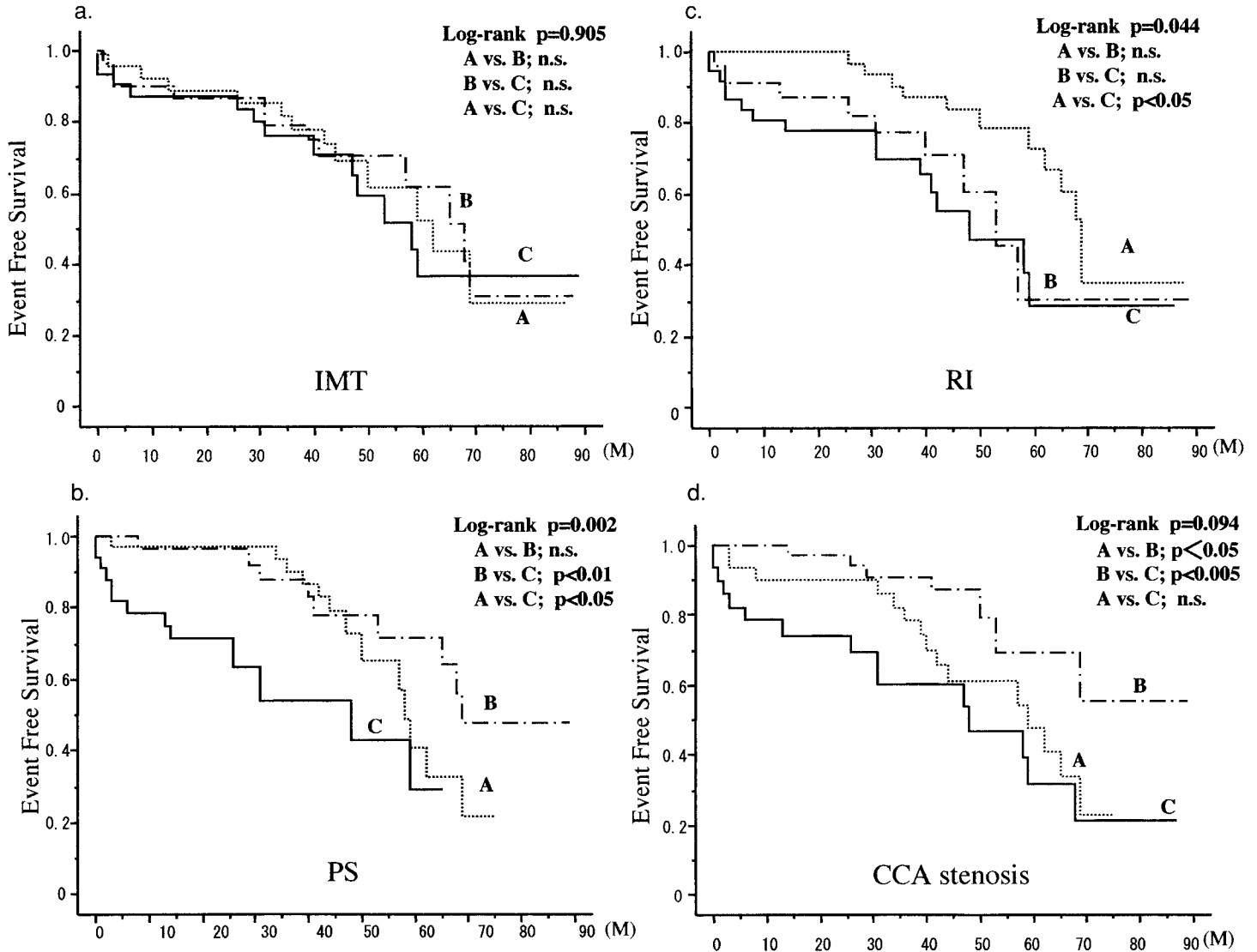


Fig. 1. Kaplan-Meier plots for CVE-free survival

- a : IMT classes for CVD event-free survival (A ; $IMT < 0.8$ mm, B ; $0.8 \text{ mm} \leq IMT < 1.0$ mm, C ; $IMT \geq 1.0$ mm)
 - b : PS classes for CVD event-free survival (A ; $PS < 7$, B ; $7 \leq PS < 15$, C ; $PS \geq 15$)
 - c : RI classes for CVD event-free survival (A ; $RI < 0.75$, B ; $0.75 \leq RI < 0.80$, C ; $RI \geq 0.80$)
 - d : CCA stenosis classes for CVD event-free survival (A ; stenosis < 34 %, B ; $34 \text{ \%} \leq \text{stenosis} < 42$ %, C ; stenosis ≥ 42 %)
- IMT : intima-media thickness, PS : plaque score, RI : resistive index, CCA : common carotid artery

Table 3. Association of parameters of carotid ultrasound and CVE using multiple Cox proportional Hazard regression models

| | Hazard ratio | 95 %CI | p |
|--------------|--------------|------------------|-------|
| IMT | 1.920 | (0.202, 18.259) | 0.570 |
| PS | 1.022 | (0.958, 1.089) | 0.511 |
| RI | 13.582 | (0.608, 303.476) | 0.099 |
| CCA stenosis | 1.029 | (0.983, 1.079) | 0.222 |
| Soft plaque | 1.262 | (0.545, 2.923) | 0.586 |
| Hard plaque | 1.727 | (0.804, 3.713) | 0.161 |

IMT : intima-media thickness, PS : plaque score, RI : resistive index, CCA : common carotid artery

あった ($p < 0.005$)。今回の検討では、ulcer プラークを認めた症例はいずれの群にもいなかった。

また、soft, intermediate, hard, mixed すべてを保有している患者はいなかったが、3 種類のプラークを保有している率は、各々 23.7 %, 28.9 %, 20.8 %, 2 種類は 42.4 %, 42.2 %, 45.8 %, 1 種類のみは 22.0 %, 24.4 %, 43.8 % であった (Table 5)。各群とも 2 種類のプラークを保有する割合が高かったが、脳卒中群では導入期群、維持期群と比較し単独プラーク中でも intermediate プラークの患者が 31.3 % と有意に高かった ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。組み合わせで

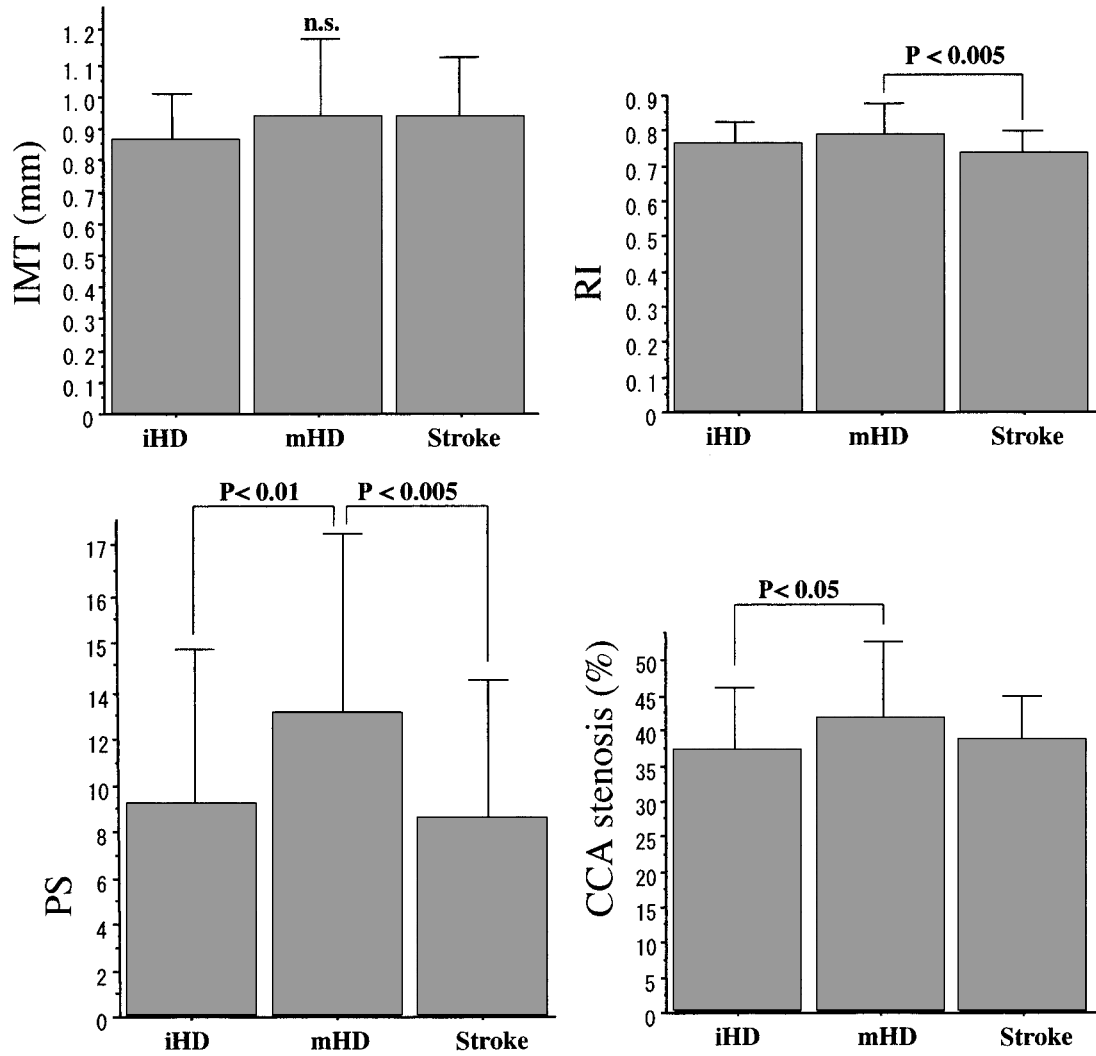


Fig. 2. Carotid artery echogram parameters in three groups

iHD : initial hemodialysis patients, mHD : maintenance hemodialysis patients, Stroke : stroke patients with eGFR > 60 mL/min/1.73 m², IMT : intima-media thickness, PS : plaque score, RI : resistive index, CCA : common carotid artery

Table 4. Multiple regression analysis of factors affecting plaque echogenicity

| | Soft plaque p | Hard plaque p |
|--------------|------------------|------------------|
| Sex | 0.365 | 0.890 |
| Year | 0.802 | 0.389 |
| DM | 0.185 | 0.114 |
| HD duration | 0.125 | 0.047 |
| IMT | 0.679 | 0.508 |
| PS | 0.913 | 0.256 |
| RI | 0.641 | 0.957 |
| CCA stenosis | 0.013 | 0.234 |

DM : diabetes mellitus, HD : hemodialysis, IMT : intima-media thickness, PS : plaque score, RI : resistive index, CCA : common carotid artery

は、soft と intermeditate と mixed の 3 種類の組み合わせは、導入期群に比べて脳卒中群で有意に高く ($p < 0.05$)、逆に intermeditate と hard と mixed の組み合わせは導入期群で有意に多かった ($p < 0.05$)。

考 察

非侵襲的に施行できる頸動脈超音波検査は、動脈硬化病変の評価法として有用とされ、脳血管障害の患者では再発リスクの評価を目的に実施されている。また、非腎不全患者では血管壁の厚さである IMT や、プラークの大きさを反映する PS などの頸動脈病変のパラメーターが CVE と関連することが多数報告されている^{5~7)}。血液透析患者にお

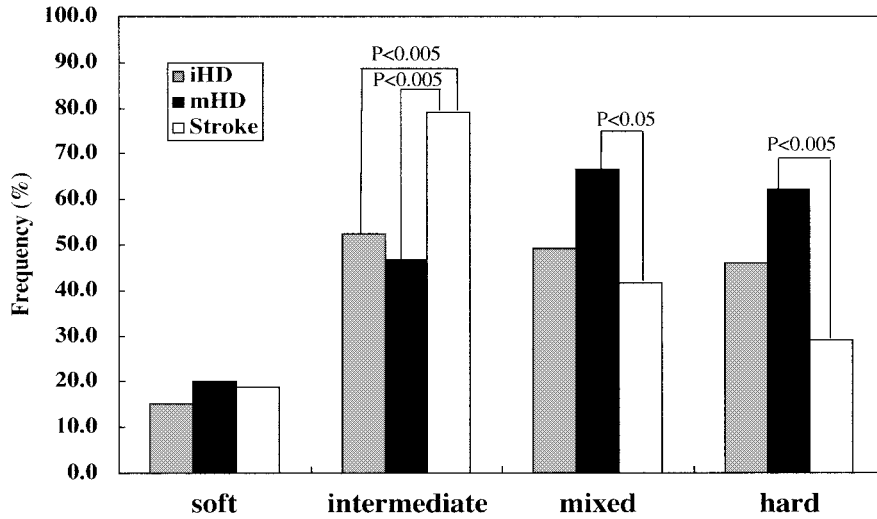


Fig. 3. Carotid artery plaque findings for echogram in three groups

Each plaque findings divided for plaque echogenicities.

iHD : initial hemodialysis patients, mHD : maintenance hemodialysis patients, Stroke : stroke patients with eGFR>60 mL/min/1.73 m²

Table 5. Classification of plaques in three groups

| Plaque echogenicity | iHD % (n) n=59 | mHD % (n) n=45 | Stroke % (n) n=48 | p |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| soft & intermediate & hard & mixed | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | n. s. |
| 3 class were possessed | | | | |
| soft & intermediate & hard | 0.00(0) | 2.22(1) | 2.08(1) | n. s. |
| soft & intermediate & mixed | 1.69(1) | 4.44(2) | 12.50(6) | 0.025* |
| soft & hard & mixed | 0.00(0) | 6.67(3) | 0.00(0) | n. s. |
| intermediate & hard & mixed | 22.03(13) | 15.56(7) | 6.25(3) | 0.023* |
| total | 23.72(14) | 28.89(13) | 20.83(10) | n. s. |
| 2 class were possessed | | | | |
| soft & intermediate | 5.08(3) | 0.00(0) | 8.33(4) | n. s. |
| soft & hard | 5.08(3) | 4.44(2) | 0.00(0) | n. s. |
| soft & mixed | 3.39(2) | 2.22(1) | 0.00(0) | n. s. |
| intermediate & hard | 5.08(3) | 4.44(2) | 16.67(8) | n. s. |
| intermediate & mixed | 10.17(6) | 11.1(5) | 14.58(7) | n. s. |
| hard & mixed | 13.56(8) | 20.0(9) | 6.25(3) | 0.048** |
| total | 42.37(25) | 42.2(19) | 45.83(22) | n. s. |
| 1 class were possessed | | | | |
| soft | 1.69(1) | 0.00(0) | 0.00(0) | n. s. |
| intermediate | 15.25(9) | 8.89(4) | 31.25(15) | 0.049*, 0.0075** |
| mixed | 5.08(3) | 8.89(4) | 8.33(4) | n. s. |
| hard | 0.00(0) | 6.67(3) | 2.08(1) | n. s. |
| total | 22.03(13) | 24.44(11) | 41.67(20) | 0.029* |

iHD : initial hemodialysis patients, mHD : maintenance hemodialysis patients, Stroke : stroke patients with eGFR>60 mL/min/1.73 m². *iHD vs Stroke, **mHD vs Stroke

いても同様の報告^{10~12)}が散見されるが、どのパラメーターが CVE の発症予測や予後の予測に有用か、統一した見解には至っていない。

血液透析患者の頸動脈病変に関して、本研究では2つの問題を検討した。第1の問題は、頸動脈病変のパラメーターと経過観察中の CVE との関連性から、血液透析患者で CVE 発症予測や予後の予測に使用できるパラメーターを明らかにすることである。本研究では末期腎不全で頸動脈超音波検査を施行した症例を集積し、各種パラメーターの成績から症例を3等分して、予後との関連性を調べることにした。その結果、従来は、血管壁の肥厚を示す IMT が早期の動脈硬化病変と関連するマーカーとされていたが¹³⁾、血液透析患者では IMT と CVE との間に関連性を認めなかった。今回対象とした血液透析症例の平均 IMT は 0.90 ± 0.23 mm と厚く、透析導入時にすでに IMT が増大し、導入後の増加は必ずしも大きくないと推測された。このことは、すでに動脈硬化病変の進展している血液透析患者では、CVE 発症予測や予後の予測に IMT の有用性は乏しい可能性を示している。

また、末梢血管抵抗の指標である RI も動脈硬化病変の指標として重要なパラメーターとされている^{14,15)}。総頸動脈での RI の上昇は内頸動脈における末梢血管抵抗の増大を意味すると考えられ、Nakatou ら¹⁶⁾は脳卒中の既往と関連することを報告している。血液透析患者を対象にした今回の検討では、RI の最高位群は最低位群に比べ CVE の発症率が有意に高かった。また、総頸動脈の狭窄率は脳梗塞の最も重要な危険因子であり、70%以上の高度狭窄では脳梗塞発症リスクが21倍になることが報告されている¹⁷⁾。しかし、血液透析患者を対象にした今回の検討では、高度狭窄例は含まれておらず、頸動脈狭窄率の程度と CVE の発症頻度には明確な関連性を認めなかった。

CVE の発症と最も関連性が高かったパラメーターはプラークの大きさの指標である PS であり、3分位の最高位群で CVE の発症率が有意に高く ($p < 0.005$, 中間位群 vs 最高位群; $p < 0.01$, 最低位群 vs 最高位群; $p < 0.05$), かつ観察開始の比較的早期から発症していることが明らかとなった。

第2の問題は、血液透析患者における頸動脈超音波検査所見の質的ならびに量的特徴が必ずしも明らかにされていないことである。保存期腎不全において、GFR が低下するほど CVD のリスクが上昇することが明らかとなり^{3,4)}、CKD における動脈硬化の進展様式が注目されている。また、脳卒中患者における頸動脈超音波所見は多数報告され

ている^{5,7,18)}。Nakatou ら¹⁶⁾は、糖尿病を有する脳梗塞患者における IMT (0.88 ± 0.22 mm) と RI (0.77 ± 0.07) は動脈硬化の危険因子を持たない群 (IMT: 0.65 ± 0.16 mm, RI: 0.73 ± 0.06) よりも高値であることを報告している。

PS は Nagai ら¹⁸⁾の報告によれば、特にアテローム血栓性脳梗塞では 11.7 ± 7.0 、ラクナ梗塞では 7.9 ± 6.7 と非脳卒中群 4.9 ± 5.9 よりも有意に高値であり、脳卒中患者の頸動脈硬化は進展していることが示されている。そこで、CKD の影響がほとんどないと考えられる eGFR が 60 mL/min/ 1.73 m² 以上の脳卒中患者と、導入期と維持期の2群に分けた血液透析症例の間で比較・検討を行った。われわれの検討では、血液透析患者群のなかで観察期間中11例が脳卒中を発症し、アテローム血栓性脳梗塞患者が5例、ラクナ梗塞が3例と、脳梗塞が症例のほとんどを占めた。脳卒中群も同様に48例中、アテローム血栓性脳梗塞20例、ラクナ梗塞14例と脳梗塞が大多数であり、Nagai らの報告にあるように、脳卒中のうち IMT, PS が高値とされる患者群であった。この検討においても、血管壁の肥厚を示す IMT は3群間に差を認めなかった。Shoji ら¹⁹⁾は健康人、保存期腎不全患者および透析患者における IMT の比較検討において、健常人と比較し保存期腎不全患者では維持透析患者と同様の肥厚が認められたと報告している。以上より、IMT は CKD の比較的早期から肥厚しており、透析による影響を反映する指標とはならないと考えられた。これに対して、プラークの大きさを示す PS は、維持期群で他の2群よりも有意に高値 ($p < 0.01$, $p < 0.005$) であり、透析導入後もプラークの大きさが増加することが明らかにされた。

また、維持期群では、末梢血管抵抗の指標である RI が脳卒中群より有意に高く ($p < 0.005$)、頸動脈狭窄率は導入期群より有意に高値 ($p < 0.05$) であった。これらの成績から、透析導入後もプラークが増大し、狭窄病変が進展していくことが示唆された。また、RI は導入期群と脳卒中群とで同等であるが、維持期群では脳卒中群よりも有意に高値であったことより、透析維持期に脳動脈硬化も進展する可能性が推測された。頸動脈狭窄率は維持期群と脳卒中群とも比較的軽度であり、有意差を認めていないため、維持透析期での RI の上昇は CVD の危険因子のマーカーとして有用であると思われた。Karaman ら²⁰⁾は、若年透析患者では健康人と比較し RI が低値であると報告している。その理由として、慢性貧血による hypoxia により血管拡張が生じると推測しているが、今回の対象患者は平均年齢が63歳であり、すでに動脈硬化病変が進行した例が多く、RI が

高値となったと推測された。また、今回の検討では頸動脈の高度狭窄例はなく、頸動脈狭窄率の程度と CVE の発症頻度には明確な差異を認めなかった。しかし、導入期群に比べると維持期群の頸動脈狭窄率が有意に高い ($p < 0.05$) ことから、透析環境が持続すると頸動脈狭窄率が増加する可能性がある。Schwaiger ら¹¹⁾は、頸動脈超音波所見が CVE の予測のみならず、死亡予測にも有用であることを報告している。今回の検討では各頸動脈パラメーターと全死亡との間には有意差を認めなかったが、今後、症例数を増やして検討する必要があると考える。

近年、CVE の発症にはプラークの大きさや数だけでなく、その性状がより重要であることが報告されている^{21,22)}。プラークの性状として、輝度、均一性、表面性状から超音波による分類が行われ、日常の臨床でも用いられている⁹⁾。今回の検討では、透析患者の多くの症例は複数のプラーク性状を示すと考えられ、プラーク性状が単一の症例は 20 数%にすぎなかった。また、急性脳梗塞の患者で認められる ulcer 型のプラークを認めた症例はなかったが、20%程度の患者に soft プラークを認めており、その頻度は脳卒中群と導入期群・維持期群との間に有意差を認めなかった。一方、多重ロジスティック回帰分析では soft プラークと総頸動脈狭窄率には有意な関連 ($p < 0.05$) を認めた。このことは、透析患者では不安定な soft プラークが常に一定の割合で存在し、透析患者は CVE の発症リスクが高い状況が持続していると考えられた。逆に、hard プラークの増加も動脈壁の柔軟性を低下させ、CVE の発症に関与すると考えられている。維持期群ではプラークの大きさと hard プラークが増加することが明らかになり、hard プラークと透析期間との間には有意な関連 ($p < 0.05$) を認めた。このことから、維持透析におけるプラーク形成には、カルシウム・リン代謝異常の関与が推察された。また、intermediate プラークに石灰化を伴う mixed プラークも、各群 hard プラークと同様の保有率を示しプラーク進展過程を表わしていると考えられた。この点は、Leskinen ら²³⁾らが慢性腎不全患者の頸動脈超音波所見の特徴として、プラークおよび動脈 stiffness の増加をあげている報告に合致する成績と考えられた。

今回の結果から、血液透析患者では導入期から進行した頸動脈硬化病変が存在し、さらに維持透析期に頸動脈硬化病変が進行することが示唆された。CKD における CVE の危険因子として、血圧、脂質、糖代謝といった古典的な危険因子に加え、アルブミン尿、ホモシステイン、リポプロテイン(a)、レムナント、酸化ストレス、一酸化窒素(NO)、尿毒症毒素、体液過剰、貧血、鉄剤の静脈内投与、カルシ

ウム・リン代謝障害などがあげられる^{24~26)}。また、透析患者では MIA (malnutrition inflammation and atherosclerosis) 症候群なども提唱されている。本研究は後ろ向きの横断的研究であり、血液透析期間中に進展する動脈硬化病変に関与する因子の検討は行っていない。また、単一施設の検討で症例数も少なく、本研究の結果を明確するためには、今後、症例数を増やした多施設での前向き観察研究が必要と考える。

CKD ステージ 5D の血液透析患者は CVD の最もハイリスクな一群であり、非侵襲的に施行できる頸動脈超音波検査は、血液透析患者の動脈硬化病変の程度や CVE のリスク評価に有用な方法である。特にプラークが増大し soft プラークが存在する血液透析患者では、CVE の発症を抑制するための厳格な管理が必要と考えられた。

結 論

- 1) 血液透析患者では、頸部超音波検査でプラークの大きさを示す PS と RI が高い場合、CVE の発症率が有意に高く、かつ PS 高値例については観察開始から比較的早期に発症していた。
- 2) 頸動脈壁の肥厚を示す IMT は、透析患者ではすでに増大しており、CVE 発症予測や予後の予測についての有用性は確認できなかった。
- 3) 維持期群では脳卒中群と導入期群に比べてプラークの大きさが増加しており、血管抵抗の指標や狭窄率も透析導入後に増大することから、血液透析患者では動脈硬化が進行していることが示唆された。
- 4) プラークの質という観点から、多変量解析で soft プラークと頸動脈狭窄率、および hard プラークと透析期間の間に有意な関連を認め、血液透析患者では不安定プラークである soft プラークが常に一定の割合で存在し、CVE の発症リスクが持続していると考えられた。
- 5) プラークが増大し soft プラークが存在する患者は、CVE 発症を抑制するための厳格な管理が必要と考えられた。

文 献

1. 日本透析医学会統計調査委員会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況. 2007.
2. Kuhlmann MK, Yoshino M, Levin NW. Differences in cardiovascular mortality rates among hemodialysis patients in the

- United States and Japan : The importance of background cardiovascular mortality. *Hemodialysis Int* 2004 ; 8 : 394-399.
3. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1285-1295.
 4. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease : A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : S117-131.
 5. O'Leary DH, Polack JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 14-22.
 6. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991 ; 11 : 1245-1249.
 7. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis : Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke* 1995 ; 26 : 1781-1786.
 8. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A ; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982-992.
 9. 佐野道孝, 久保田義則, 住田善之. 各血管別の正常像および画像のみかた 1) 頸動脈. *Medical Technology* 1997 ; 25 : 405-427.
 10. Ekart R, Hojs R, Hojs-Fabjan T, Balon BP. Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artificial Organs* 2005 ; 29 : 615-619.
 11. Schwaiger JP, Lamina C, Neyer U, König P, Kathrein H, Sturm W, Lhotta K, Gröchenig E, Dieplinger H, Kronenberg F. Carotid plaques and their predictive value for cardiovascular disease and all-cause mortality in hemodialysis patients considering renal transplantation : a decade follow-up. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 888-897.
 12. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 820-826.
 13. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness : indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation* 1999 ; 100 : 951-957.
 14. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S, Maekawa K, Hosoi M, Inaba M, Emoto M, Morii H. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1920-1927.
 15. Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C, Moosmann P, Staub D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 2001 ; 32 : 836-841.
 16. Nakatou T, Nakata K, Nakamura A, Itoshima T. Carotid haemodynamic parameters as risk factors for cerebral infarction in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2004 ; 21 : 223-229.
 17. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 445-453.
 18. Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, Kondo K, Hougaku H, Hori M, Matsumoto M. Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. *Ultrasound in Med & Biol* 2002 ; 28 : 1239-1243.
 19. Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K, Kawagishi T, Tahara H, Ishimura E, Nishizawa Y. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 2187-2192.
 20. Karaman O, Albayrak R, Colbay M, Yuksel S, Usulan I, Acarturk G, Saglam H. Carotid hemodynamic parameters in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2008 ; 40 : 779-784.
 21. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001 ; 104 : 68-73.
 22. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis : the tromsø study. *Circulation* 2001 ; 103 : 2171-2175.
 23. Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, Lautamatti V, Kallio T, Huhtala H, Salenius JP, Saha H. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure—the central role of increased plaque burden. *Atherosclerosis* 2003 ; 171 : 295-302.
 24. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 (Suppl) : V59-66.
 25. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinoza DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003 ; 108 : 2154-2169.
 26. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1296-1305.