

# 血液透析患者における心血管イベントおよび生命予後を予測する因子の検討

山口早織\*<sup>1</sup> 合田朋仁\*<sup>1</sup> 後藤博道\*<sup>1,2,3</sup> 表 敬介\*<sup>1</sup>  
古川雅子\*<sup>1</sup> 石川祐史\*<sup>1</sup> 富野康日己\*<sup>1</sup>

Factors associated with cardiovascular death and events in patients with end stage renal disease

Saori YAMAGUCHI\*<sup>1</sup>, Tomohito GOHDA\*<sup>1</sup>, Hiromichi GOTOH\*<sup>1,2,3</sup>, Keisuke OMOTE\*<sup>1</sup>,  
Masako FURUKAWA\*<sup>1</sup>, Yuji ISHIKAWA\*<sup>1</sup>, and Yasuhiko TOMINO\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo,  
\*<sup>2</sup>Saiyu Clinic, Saitama, \*<sup>3</sup>Saiyusouka Hospital, Saitama, Japan

## 要 旨

**背 景**：心血管(CV)イベントは、血液透析(HD)患者における主な死因の一つであることから、動脈硬化を早期に評価することは重要である。本研究の目的は、1)頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)、足関節上腕血圧比(ABI)、心臓血管足首比(CAVI)のどの指標がHD患者におけるCVイベント発症、CVイベントが原因である死亡(CV死)の最も優れた予測因子となりうるか、また、2)腹部の脂肪蓄積もこれらのイベント発症に関与しているのか、を検討することである。

**患者と方法**：埼玉草加病院の外来に通院している270例のHD患者[平均年齢63.3±12.3歳、男性56.3%、追跡期間(中央値)54カ月]を対象とした。登録時に動脈硬化に関連するパラメーターとして、IMTに加えてABIとCAVIの計測を行った。また、腹部CTで皮下脂肪(SFA)・内臓脂肪面積(VFA)の測定を行い、その後、CVイベントやCV死の発症を前向きに観察した。

**結 果**：中央値54カ月の観察期間内に270例のうち92例(34.1%)がCVイベントを発症あるいはCV死となった。全死亡数は70例(25.9%)であり、そのうち27例(38.6%)がCV死であった。CVイベントあるいはCV死の複合イベントに関連する因子を同定するために行ったCox比例ハザード分析では、年齢、糖尿病罹病の有無、SFAのみが有意な因子であった。この3つの因子に各動脈硬化関連パラメーターであるIMTとABIを加えて再解析を行ったところ、IMTとABIのみが有意な因子であった。一方、CV死に関連する因子を同定するために行ったCox多変量解析では、年齢とSFAのみが有意な関連因子であった。この2つの因子に各種動脈硬化関連パラメーターを加えて再解析を行ったところ、年齢、SFAに加えABIが有意な因子であった。

**結 論**：ABIとIMTは、HD患者におけるCVイベントおよびCV死の複合イベントを予測する有用な指標であった。さらに、ABIはCV死のみを予測する有用な指標であった。また、SFAはCV死のみならずCVイベントを予測できる優れた指標であった。

**Background** : It is very important to evaluate atherosclerosis at an early stage since cardiovascular disease is the main cause of death in patients with end stage renal disease. The purpose of our study was to examine which of the following parameters of atherosclerosis is the best index for the prediction of cardiovascular death or events in hemodialysis patients : intima media thickness (IMT), ankle-brachial index (ABI) and cardio-ankle vascular index (CAVI), and whether visceral fat area (VFA) and subcutaneous fat area (SFA), also predict those

events.

**Methods :** VFA, SFA, IMT, ABI and CAVI were measured using CT or a dedicated device in 270 hemodialysis patients (age : 63.3±12.3 years, male 56.3 %).

**Results :** During a median follow-up period of 54 months, cardiovascular deaths or events occurred in 92 (34.1 %) patients. Seventy (25.9 %) patients died, 27 (38.6 %) of them due to cardiovascular events. Whereas several baseline clinical covariates showed an associated risk for composite cardiovascular events in a univariate Cox proportional hazards analysis, almost all of them became insignificant when analyzed together. Only age, SFA, and a prevalence of diabetes remained significant in multivariate analysis. When both IMT and ABI were included in this model, all other covariates became insignificant, while ABI, but not IMT, was also related to the prediction of cardiovascular death on top of age and SFA.

**Conclusions :** Both ABI and IMT were useful predictors for composite cardiovascular events, with ABI being also associated with a risk for cardiovascular deaths. In addition, SFA was a useful predictor for both cardiovascular events and cardiovascular deaths.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 159-166.

**Key words :** CV イベント、動脈硬化マーカー、腹部脂肪

## はじめに

慢性腎臓病 (CKD) 患者では透析導入前の保存期から動脈硬化性病変が進行しており、腎機能障害が進行するほど心血管 (CV) イベントによる死亡が高率になることが明らかにされている<sup>1)</sup>。血液透析 (HD) 患者では、心血管イベントで死亡するリスクは健康人に比べて約 10 倍高いと報告されている<sup>2)</sup>。このことより、HD 患者の動脈硬化を評価し、ハイリスク患者を早期に診断し治療や対策を行うことは、CV イベントの発症を予防するうえでも重要である。

現在、動脈硬化や動脈スティフネスの臨床的指標はいくつかあるが、頸動脈超音波検査 [内膜中膜複合体肥厚度 (intima media thickness : IMT)], 足関節上腕血圧比 (ankle-brachial blood pressure index : ABI), 心臓足首血管指数 (cardio-ankle vascular index : CAVI) が、一般臨床で広く用いられている。実際、HD 患者を対象に行われた多くの研究で IMT や ABI が生命予後や CV イベントの発症を予測する指標であると報告されている<sup>3~8)</sup>。しかしながら、どの指標が最も優れた予測因子であるのかについては、十分には検討されていない。

また、これまでの研究の多くは、腹部脂肪蓄積、特に内臓脂肪蓄積 (visceral fat area : VFA) が動脈硬化とより強く関連していると報告されている<sup>9~11)</sup>が、われわれは、HD 患者において VFA よりむしろ皮下脂肪蓄積 (subcutaneous fat area : SFA) が IMT の肥厚度と関連していることを報告してきた<sup>12)</sup>。

本研究の目的は、1) IMT, ABI, CAVI のどの指標が HD 患者における CV イベント発症あるいは CV 死の最も優れた予測因子となりうるのか、また、2) われわれがこれまでに

報告してきた SFA あるいは VFA も、これらのイベント発症に關与しているのか否かを検討することである。

## 対象と方法

### 1. 対象患者および臨床検査値の測定・経過観察

埼玉草加病院で HD を受けている 339 例の対象患者のうち、書面により同意が得られた 270 例 [男性 152 例 (56.3 %), 女性 118 例 (43.7 %)] が本研究に登録された。中央値 54 カ月間前向きに追跡調査した。平均年齢は 63±12 歳、平均透析歴は 5.8±6.1 年であった。2 型糖尿病患者は約半数にあたる 136 例 (50.4 %) が含まれていた。本研究のプロトコールは埼玉草加病院の倫理委員会で承認されている。

過去の CV イベント発症の有無に関しては、登録時に診療録記録と患者からの問診での聴取により詳細に確認した。このほか、登録時に年齢、性別、透析開始時の収縮期・拡張期血圧のほかに血液検査データを測定した。血液サンプルは、透析開始時にシャントの動脈側から採取し、脂質 (総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール)、高感度 CRP、血清アルブミンを測定した。また、高感度 CRP は、デイドベーリング株式会社の BN システム用 hsCRP 測定試薬「N Latex CRP II」を使用し、比濁法 (粒子活性免疫学的測定法) によって測定した。

その後、観察期間中に新たに CV イベントを発症したか否かを追跡調査した。また、死亡した場合は、その死因を調査した。CV イベントの定義は、「心筋梗塞、脳卒中 (脳梗塞・脳出血)、うっ血性心不全による入院、狭心症あるいは末梢閉塞動脈疾患のため血行再建術 (PCI, PTA, ステント

挿入などを施行したもの」とした。糖尿病の診断は、血液透析導入以前に糖尿病と診断されている場合、インスリンの使用歴あるいは経口血糖降下薬の内服歴がある場合、あるいは血液透析中の定期検査で随時血糖が 200 mg/dL 以上あるいは HbA1c(NGSP)6.5 % 以上の場合とした。

## 2. IMT・ABI・CAVI の測定

いずれの計測も 5～10 分間、仰臥位で安静にした後に測定した。

### 1) IMT

IMT は、GE ヘルスケア・ジャパン株式会社の高分解リアルタイム B モードエコー(G. ELOGIQ)を使用して行った。総頸動脈を縦方向に描出し、総頸動脈球の直下の総頸動脈の 2～3 cm を含む部分を両側で測定した。Salonen らの報告<sup>13)</sup>で定義されているように、「IMT は一番最初に音波を発生する線の先端(内膜腔の境界面)と二番目のエコーライン(中膜外膜の境界面)の間の距離」とし、両側の 4 カ所の測定値を IMT の平均値として算出した。

### 2) ABI・CAVI

ABI と CAVI は、フクダ電子株式会社(東京)の VaSera VS-1000 を使用して測定した。具体的には、シャント肢以外の四肢にカフを装着し、心電図の電極を上肢に装着し、心音マイクを胸骨の上に置いた。ABI は、血圧を振動測定法により測定し、足首の収縮期血圧とシャント肢の反対側の上腕の収縮期血圧の比を計測することにより算出した。

CAVI は、Bramwell-Hill 方程式<sup>14)</sup>とステイフネスパラメーター<sup>15)</sup>によって算出される次の方程式から計測した。

$$a\{(2p/\Delta P) \times \ln(Ps/Pd)PWV^2\} + b$$

(Ps: 収縮期血圧, Pd: 拡張期血圧, PWV: 心臓から足首までの脈波速度,  $\Delta P$ : Ps-Pd(収縮期血圧-拡張期血圧),  $p$ : 血液密度で,  $a$  と  $b$ : 定数)

### 3. 腹部脂肪の測定

腹部の脂肪分布は、患者を仰臥位の状態とし、臍部の位置で腹部 CT(SOMATOM Emotion Duo: シーメンスジャパン株式会社・ドイツ)を使用して行った<sup>16)</sup>。皮膚と筋肉の間の腹膜腔外の脂肪を SFA とし、SFA と同じ CT 輝度の腹膜腔内の組織を VFA と定義した。

### 4. 統計学的解析

すべてのデータは、平均±標準偏差で表わした。カテゴリ変数の比較には、 $\chi^2$ 独立性検定を使用し、連続変数の比較には Student の  $t$  検定を使用した。血液検査項目と IMT・ABI・CAVI の相関は、スピアマンの相関係数で検討した。生命予後あるいは CV イベント発症に対する危険因子の解析には、Cox 比例ハザード分析を用いた。統計処理

は、SPSS ver. 20 for Windows(SPSS, Chicago, IL, USA)を使用し、 $p$  値 0.05 未満を統計学的に有意差ありとした。

## 結 果

### 1. 患者背景

観察された 270 例中、58 例(21.5%)の患者が本研究前に何らかの CV イベントを発症していた。観察期間中に新たに CV イベントを発症あるいは CV 死したものは 92 例(34.1%)であった。また、死亡は 70 例(25.9%)であり、そのうち CV イベントによる死亡は 27 例(38.6%)であった。非心血管疾患による死亡は 43 例であり、その内訳は、悪性腫瘍(9 例)、感染症(11 例)、消化管出血(3 例)、肺梗塞(1 例)、その他(19 例)であった。

### 2. 心血管イベント発症群と非発症群との比較

観察期間中に新たに CV イベントを発症した 65 例、CV 死した 27 例と観察期間中イベントを発症しなかった 178 例の背景・検査結果を比較した(Table 1)。CV イベント発症した群あるいは CV 死した群では、何らかのイベントを発症しなかった群と比較して高齢であり IMT は厚く ABI は低かった。また、CV イベントを発症した群は、イベントを発症しなかった群と比較して糖尿病の有病率と過去に何らかの CV イベントを発症した割合が高かった。また、CV 死群では、イベントを発症しなかった群と比較して SFA は多く、高感度 CRP は高値であった。

### 3. 心血管イベント発症および心血管イベントが原因による死亡を合わせた複合イベントにおける Cox 比例ハザード分析

経過観察中に発症した新たな CV イベントあるいは CV 死を発症した 92 例に関連する因子を同定するために、Cox 比例ハザード分析を行った(Table 2-1)。単変量解析では、動脈硬化関連パラメーターである IMT, ABI のほかに、年齢, SFA, 糖尿病罹病の有無, CV イベントの既往歴および高感度 CRP が有意な因子であった。動脈硬化関連パラメーターである IMT と ABI を除き、単変量解析で有意であった臨床予測因子のみで多変量解析を行ったところ、年齢, 糖尿病罹病の有無に加え SFA が独立した規定因子であった。これらの因子に IMT または ABI を加えて多変量解析(Table 2-2)を行ったところ(Model 1・2), IMT の場合には IMT のみが有意な予測因子で、それ以外の因子は予測因子にはならなかった。一方、ABI の場合には、ABI に加え年齢と SFA も有意な因子であった。さらに、IMT と ABI の両者を同時にモデルに加えた場合(Model 3)には、IMT

**Table 1. Baseline characteristics of hemodialysis patients according to outcome during 54 months of follow-up**

Variable	Outcome			p*	p**
	Cardiovascular event (n=65)	Cardiovascular death (n=27)	Others (n=178)		
Age(yr)	66±10	72±8	62±13	0.01	<0.0001
Male(%)	61.5 %	59.3 %	53.7 %	0.28	0.74
Duration of dialysis(yr)	4.9±5.3	4.7±3.3	4.6±4.6	0.31	0.45
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.0±3.1	23.1±3.2	21.6±2.9	0.82	0.26
SFA(cm <sup>2</sup> )	131±38	156±36	125±37	0.55	0.001
VFA(cm <sup>2</sup> )	98±36	109±38	95±32	0.86	0.18
Diabetes mellitus (%)	67.7 %	55.6 %	45.9 %	0.001	0.57
Cardiovascular events (%)	30.8 %	29.6 %	16.9 %	0.01	0.28
Systolic BP(mmHg)	151±21	147±22	145±20	0.07	0.85
Diastolic BP(mmHg)	78±11	82±13	77±10	0.72	0.07
Albumin(mg/dL)	3.7±0.5	3.5±0.3	3.6±0.4	0.91	0.23
Cholesterol(mg/dL)	157±45	152±33	152±37	0.81	0.99
LDL-cholesterol(mg/dL)	92±41	88±34	92±36	1.00	0.87
HDL-cholesterol(mg/dL)	45±13	46±16	48±15	0.35	0.71
Triglyceride(mg/dL)	121±66	131±98	117±73	0.94	0.68
hsCRP(ng/mL)	100(90, 178)	140(90, 215)	90(70, 130)	0.33	0.02
IMT(mm)	1.05(0.88, 1.25)	1.20(1.04, 1.30)	0.87(0.65, 1.08)	<0.0001	<0.0001
ABI	0.99(0.82, 1.10)	0.92(0.67, 1.09)	1.09(0.99, 1.16)	<0.0001	<0.0001
CAVI	9.4(8.3, 10.3)	9.1(7.3, 10.3)	8.9(8.0, 9.8)	0.17	0.83

Data are expressed as means±SD or as the median (25th, 75th percentiles).

p\* : Cardiovascular events or death vs. Others, p\*\* : Cardiovascular death vs. Others

SFA : subcutaneous fat area, VFA : visceral fat area, BP : blood pressure, IMT : intima-media thickness,

ABI : ankle-brachial blood pressure index, CAVI : cardio-ankle vascular index

と ABI のみが有意な因子であった。

#### 4. 心血管イベントが原因による死亡における Cox 比例ハザード分析

経過観察中に CV 死を発症した 27 例に関連する因子を同定するために, Cox 比例ハザード分析を行った (Table 3)。単変量解析では, 動脈硬化関連パラメーターである IMT, ABI のほかに, 年齢, BMI, SFA, 拡張期血圧, アルブミン, 高感度 CRP が有意な因子であった。動脈硬化関連パラメーターである IMT と ABI を除き, 単変量解析で有意であった臨床予測因子のみで多変量解析を行ったところ, 年齢と SFA のみが独立した規定因子であった。これらの因子に IMT または ABI を加えて多変量解析を行ったところ, ABI のみがさらに独立した規定因子であった。

また, 非 CV 死以外を加えた全死因死亡 70 例に対して行った解析でも, 単変量解析では, ABI と IMT のほかに年齢, アルブミン, コレステロール, 高感度 CRP, 心血管イベントの既往歴は有意な規定因子であった (data not shown)。また, ABI と IMT を除いた多変量解析では, 年齢, アルブミン, 総コレステロールが独立した因子であった。

これらの因子に IMT または ABI を加えた多変量解析では, CV 死のときと同様, ABI のみが独立した規定因子であった。

## 考 察

本研究の結果から, IMT と ABI の測定, 特に ABI の測定は, HD 患者における CV イベント発症あるいは CV 死を予測する有用な指標であることが示された。しかし, われわれのコホートをを用いた研究では, CAVI は心血管イベントを予測する指標としては十分ではなかった。また, SFA の増加も CV イベント・CV 死を予測する有用な指標になると考えられた。

動脈硬化関連パラメーターである IMT, ABI, CAVI と血液透析 (HD) 患者における生命予後や CV イベントの発症には, さまざまな報告がある。Kato ら<sup>6)</sup>は, 219 例の HD 患者を 5 年間追跡観察し, IMT は全死因死亡の予測因子になることを報告している。一方 Nishizawa ら<sup>8)</sup>は, 438 例の血液透析患者を 30 カ月間追跡観察し, CV イベントの発症

**Table 2-1. Cox proportional hazards analysis of risk for cardiovascular deaths and events in hemodialysis patients according to clinical characteristics and atherosclerotic parameters of IMT, ABI and CAVI in univariate and multivariate models**

Baseline characteristic	Univariate model			Multivariate model		
	OR	(95 %CI)	p	OR	(95 %CI)	p
<u>Clinical predictor</u>						
Age (increase per 10 yr)	1.60	(1.32~1.95)	<0.0001	1.62	(1.30~2.00)	<0.0001
Male	0.84	(0.55~1.28)	0.42			
Duration of dialysis	0.96	(0.93~1.00)	0.07			
Body mass index	1.05	(0.98~1.13)	0.15			
SFA (increase per 10 cm <sup>2</sup> )	1.08	(1.02~1.15)	0.01	1.09	(1.03~1.16)	0.005
VFA (increase per 10 cm <sup>2</sup> )	1.04	(0.98~1.10)	0.23			
Diabetes mellitus	1.98	(1.29~3.04)	0.002	1.71	(1.06~2.78)	0.03
Cardiovascular events	1.85	(1.18~2.88)	0.007			
Systolic BP (increase per 10 mmHg)	1.11	(1.00~1.22)	0.07			
Diastolic BP (increase per 10 mmHg)	1.15	(0.95~1.40)	0.15			
Albumin (decrease per 1 g/dL)	1.38	(0.85~2.26)	0.19			
Cholesterol (increase per 10 mg/dL)	1.01	(0.95~1.07)	0.76			
LDL-cholesterol (increase per 10 mg/dL)	0.99	(0.93~1.05)	0.65			
HDL-cholesterol (decrease per 1 mg/dL)	1.00	(0.98~1.02)	0.73			
Triglyceride (increase per 10 mg/dL)	1.13	(0.96~1.32)	0.14			
hsCRP (increase per 10 ng/mL)	1.04	(1.02~1.06)	0.01			
<u>Atherosclerotic parameters</u>						
IMT (increase per 0.1 mm)	1.32	(1.21~1.44)	<0.0001			
ABI (decrease per 0.1)	1.37	(1.25~1.50)	<0.0001			
CAVI	1.06	(0.93~1.22)	0.38			

SFA : subcutaneous fat area, VFA : visceral fat area, BP : blood pressure, IMT : intima-media thickness, ABI : ankle-brachial blood pressure index, CAVI : cardio-ankle vascular index

**Table 2-2. Cox proportional hazards analysis of risk for cardiovascular deaths or events in hemodialysis patients according to clinical predictors with atherosclerotic parameters of IMT and ABI in multivariate models**

	Model 1			Model 2			Model 3		
	OR	(95 %CI)	p	OR	(95 %CI)	p	OR	(95 %CI)	p
Age (increase per 10 yr)	—	—	—	1.43	(1.16~1.78)	0.001	—	—	—
Diabetes mellitus	—	—	—	—	—	—	—	—	—
SFA (increase per 10 cm <sup>2</sup> )	—	—	—	1.09	(1.03~1.16)	0.008	—	—	—
IMT (increase per 0.1 mm)	1.33	(1.20~1.47)	<0.0001				1.26	(1.14~1.40)	<0.0001
ABI (decrease per 0.1)				1.31	(1.18~1.44)	<0.0001	1.26	(1.14~1.40)	<0.0001

Model 1 : Three clinical predictors examined together with IMT

Model 2 : Three clinical predictors examined together with ABI

Model 3 (best fit model) : Four clinical predictors examined together with IMT and ABI

に関連する因子を検討したところ、年齢に加え IMT が独立した規定因子であったが、非 CV イベントによる死亡とは関連がなかったことを報告している。CV イベントの定義は各研究者によって多少異なるため、一概には言えないが、IMT は HD 患者における CV イベントの発症に少なからず関与している可能性があると考えられる。

慢性閉塞性動脈硬化症 (ASO) の診断と治療に関する TASC II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II) では、慢性腎不全は末梢動脈疾患 (PAD) の独立した危険因子であると記載されており、ABI の軽度低下が PAD 以外の他の心血管障害につながる事が報告されている<sup>17)</sup>。本研究では、ABI の低下は CV イベントのみならず、CV 死を予測する

**Table 3. Cox proportional hazards analysis of risk for cardiovascular deaths in hemodialysis patients according to clinical characteristics and atherosclerotic parameters of IMT, ABI and CAVI in univariate and multivariate models**

Baseline characteristic	Univariate model			Multivariate model			Multivariate model		
	OR	(95 %CI)	p	OR	(95 %CI)	p	OR	(95 %CI)	p
				Clinical predictor only			Clinical predictor and atherosclerotic parameters		
<u>Clinical predictor</u>									
Age (increase per 10 yr)	2.27	(1.53~3.36)	<0.0001	2.8	(1.78~4.40)	<0.0001	2.53	(1.58~4.06)	<0.0001
Male	0.92	(0.43~1.98)	0.82						
Duration of dialysis	0.97	(0.90~1.04)	0.35						
Body mass index	1.13	(1.00~1.27)	0.046						
SFA (increase per 10 cm <sup>2</sup> )	1.23	(1.10~1.39)	0.001	1.28	(1.14~1.44)	<0.0001	1.27	(1.13~1.43)	<0.0001
VFA (increase per 10 cm <sup>2</sup> )	1.11	(0.98~1.24)	0.10						
Diabetes mellitus	1.22	(0.57~2.60)	0.62						
Cardiovascular events	1.67	(0.73~3.81)	0.23						
Systolic BP (increase per 10 mmHg)	1.00	(0.82~1.22)	1.00						
Diastolic BP (increase per 10 mmHg)	1.44	(1.04~2.02)	0.03	—	—	—			
Albumin (decrease per 1 g/dL)	2.59	(1.13~5.94)	0.02						
Cholesterol (increase per 10 mg/dL)	0.98	(0.89~1.08)	0.73						
LDL-cholesterol (increase per 10 mg/dL)	0.96	(0.85~1.08)	0.46						
HDL-cholesterol (decrease per 1 mg/dL)	1.07	(0.80~1.44)	0.63						
Triglyceride (increase per 10 mg/dL)	1.02	(0.98~1.06)	0.47						
hsCRP (increase per 10 ng/mL)	1.06	(1.02~1.10)	0.02	—	—	—			
<u>Atherosclerotic parameters</u>									
IMT (increase per 0.1 mm)	1.42	(1.20~1.67)	<0.0001				—	—	—
ABI (decrease per 0.1)	1.37	(1.18~1.59)	<0.0001				1.18	(1.00~1.41)	0.046
CAVI	0.88	(0.70~1.12)	0.29						

強い規定因子であった。このことより、ABI の測定は死亡リスクの高い患者を予測する検査法としても有用なツールであると考えられる。一方、ABI 異常高値 (ABI $\geq$ 1.3) も HD 患者における死亡の予測因子であるとの報告がある<sup>3)</sup>。本研究でも本来なら層別して解析を行うべきであったが、今回の登録患者ではベースラインで ABI が 1.3 を超える患者はわずか 2 例 (うち 1 例は観察期間中に CV イベントが原因ではなく死亡) だったため、ABI を層別化した解析を行わなかった。

本研究では、IMT, ABI に加えて動脈硬化関連パラメータとして CAVI も測定した。Takaki ら<sup>18)</sup> は、頸動脈や冠動脈の動脈硬化との関連については CAVI が PWV より優れているとの報告をしているが、本研究では CV イベント

の発症や CV 死とは明らかな関連性を認めなかった。Shirai ら<sup>19)</sup> は、ABI が 0.9 未満では CAVI は明らかな低値を示すことを報告している。また Takenaka ら<sup>20)</sup> は、ABI が 0.9 以上の患者においては年齢と心血管疾患の有無が CAVI 値を規定する独立した因子であることを報告している。本研究の対象は HD 患者であったこともあり、約 20% が ABI 0.9 未満であったため、CAVI の有用性が十分に発揮できなかった可能性も否定できない。さらに Takenaka ら<sup>20)</sup> は、心血管疾患を心筋梗塞あるいは冠動脈インターベンションの既往、冠動脈造影で 75% 以上の狭窄を伴う狭心症と定義しているが、われわれは、心筋梗塞、脳卒中 (脳梗塞・脳出血)、うっ血性心不全による入院、狭心症あるいは末梢閉塞動脈疾患のため血行再建術を施行したものとした CV イ

ベントの定義の違いも、CAVI が有意な因子にならなかった原因の一つかもしれない。

腹部肥満は、一般集団のみならず HD 患者においても死亡や CV イベント罹病の重要な要因であると考えられている<sup>21)</sup>。本研究の対象患者は平均 BMI は 21.9 であり、わずか 14.5 %のみが BMI 25 以上であった。一方、VFA で 100 cm<sup>2</sup>以上を示す症例は 37.7 %あり、BMI で評価する場合と VFA で評価する場合では肥満の頻度はかなり乖離していた。また、健康診断を受診した腎機能が保たれている日本人 (BMI 24.0±3.1, VFA 81±40 cm<sup>2</sup>, SFA 123±55 cm<sup>2</sup>) と比較しても、VFA, SFA はともに高い傾向にあった<sup>22)</sup>。つまり、HD 患者の肥満を BMI のみで評価すると潜在的な隠れ肥満を多く見過ごす可能性のあることが示唆される。

これまでに、HD 患者における IMT と VFA あるいは SFA の関連についてはさまざまな報告がある。Yamauchi ら<sup>23)</sup>は、非糖尿病の HD 患者では VFA が蓄積するに従い IMT が上昇することを報告している。また Kato ら<sup>24)</sup>は、非糖尿病の血液透析患者では、SFA と IMT には相関は認められなかったが、VFA との間では弱い相関がみられることを報告している。一方、糖尿病の HD 患者では、VFA, SFA とともに IMT の肥厚度と相関しており、特に SFA と相関が強いことを報告している。われわれも、HD 患者において、腹部の脂肪蓄積、特に VFA よりも SFA の蓄積が IMT の肥厚度と強く相関していることを報告<sup>12)</sup>してきており、本研究では、腹部脂肪の蓄積が将来の CV イベント発症あるいは CV 死につながっていくのか否かも検討した。その結果、糖尿病、非糖尿病にかかわらず SFA は IMT の肥厚度と相関していた (非糖尿病  $r=0.23$ ,  $p=0.02$ , 糖尿病  $r=0.26$ ,  $p=0.006$ , data not shown)。さらに興味深いことに、SFA の増加は将来の CV イベント発症あるいは CV 死のいずれにも関連していたことより、動脈硬化病変の進展に何らかの影響を与えている可能性が示唆される。

HD 患者における CV イベント発症および CV 死、あるいは CV 死のみに関与する因子としては、SFA 増加と ABI 低下が共通したリスク因子であった。さらに、CV イベント発症および CV 死には IMT の上昇も優れた予測因子になることが示されたことより、HD 患者においては、早期に ABI や IMT の検査を行うとともに、SFA を確認し、将来の CV イベントや CV 死の発症のリスクの高い患者を予測し、早期診断や治療に結びつけることが重要である。

利益相反自己申告：開示すべきものなし

## 文 献

1. Go AS, Chestow 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.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : S112-S119.
3. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, Yano S, Kawada T, Nojima Y. Ankle brachial blood pressure index predicts all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1591-1598.
4. Fishbane S, Youn S, Flaster E, Adam G, Maesaka JK. Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 668-672.
5. Itaya H, Shiba M, Joki N, Nakamura M. Combined assessment of chronic kidney disease and subclinical peripheral artery disease used to predict future cardiac events. *Nephrology* 2010 ; 15 : 230-235.
6. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1472-1479.
7. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Kumagai H, Hishida A. A small reduction in the Ankle-Brachial Index is associated with increased mortality in patients on chronic hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2010 ; 114 : c29-37.
8. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, Emoto M, Ishimura E, Nakatani T, Miki T, Inaba M. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : S76-79.
9. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994 ; 107 : 239-246.
10. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, Poehlman ET. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 925-932.
11. Nagaretani H, Nakamura T, Funahashi T, Kotani K, Miyanaga M, Tokunaga K, Takahashi M, Nishizawa H, Kishida K, Kuriyama H, Hotta K, Yamashita S, Matsuzawa Y. Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 2127-2133.
12. Gotoh H, Gohda T, Tanimoto M, Gotoh Y, Horikoshi S, Tomino Y. Contribution of subcutaneous fat accumulation to insulin resistance and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3474-3480.
13. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid

- morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991 ; 11 : 1245-1249.
14. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of the pulse wave in man. *Proc Roy Soc* 1922 ; B : 298-306.
  15. 林 紘三郎, 佐藤正明, 新見英幸, 半田 肇, 森竹浩三, 奥村 厚. 血管壁の構成法則の有限変形理論による解析. *医用と生体工学* 1975 ; 13 : 293-297.
  16. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction : the Rotterdam Study. *Circulation* 1997 ; 96 : 1432-1437.
  17. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group, TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000 ; 31 : S1-S296.
  18. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, Matsuda S, Miyazaki Y, Matsuda T, Hiratsuka A, Matsuzaki M. Cardio-ankle vascular index is a new non-invasive parameter of arterial stiffness. *Circ J* 2007 ; 71 : 1710-1714.
  19. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter ; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 2006 ; 13 : 101-107.
  20. Takenaka T, Hoshi H, Kato N, Kobayashi K, Takane H, Shoda J, Suzuki H. Cardio-ankle vascular index to screen cardiovascular diseases in patients with end-stage renal diseases. *J Atheroscler Thromb* 2008 ; 15 : 339-344.
  21. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 : 1265-1272.
  22. Koh H, Hayashi T, Sato KK, Harita N, Maeda I, Nishizawa Y, Endo G, Fujimoto WY, Boyko EJ, Hikita Y. Visceral adiposity, not abdominal subcutaneous fat area, is associated with high blood pressure in Japanese men : the Ohtori study. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 565-572.
  23. Yamauchi T, Kuno T, Takeda H, Nagura Y, Kanmatsuse K, Takahashi S. The impact of visceral fat on multiple risk factors and carotid arteriosclerosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1842-1847.
  24. Kato A, Ishida J, Endo Y, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Odamaki M. Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1967-1976.