

維持透析患者剖検例の血管病変の病理学的検討 心筋梗塞患者との比較

中村 敏子¹ 植田 初江² 鈴木ちぐれ³ 新妻晋一郎¹
中田 裕人¹ 吉原 史樹¹ 中濱 肇¹ 河野 雄平¹

要 旨：透析患者の生命予後には動脈硬化性疾患の関与が大である。透析患者の動脈硬化病変の特徴には、内膜の石灰化が挙げられる。そこで、大動脈と冠動脈について石灰化病変の有無と広がり、臨床的に腎機能低下のない心筋梗塞患者と比較検討した。内膜石灰化に関連する因子には、年齢、喫煙、Ca × P積、狭窄率などがあるが、透析療法自体が大きな危険因子であった。今後、石灰化に関連する因子の詳細な検討が必要である。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 675-679)

Key words: hemodialysis, myocardial infarction, aorta, coronary artery, calcification

序 言

腎不全患者では、内膜の粥状硬化症に伴う石灰化や中膜石灰化の頻度が多いことが知られている¹⁻⁴⁾。動脈硬化や血管石灰化は循環器疾患の危険因子であり⁵⁾、石灰化については、近年では骨形成と同様に複雑な機序が考えられている⁶⁾。末期腎不全患者での血管石灰化の状態から、石灰化に関与する因子が明らかになりつつあり、予防や治療の可能性も示唆されている。

高速CTやヘリカルCTを用いた検討で、透析患者の冠動脈の石灰化は、年齢をマッチさせたコントロール群や腎不全のない循環器疾患患者と比較して、高値であると報告されている^{2,7)}。透析患者の大動脈の石灰化は著明であるが、腎機能障害のない循環器疾患患者と比較して、より重症かどうかは明らかではない。そこで、維持透析患者と臨床的に腎機能障害のない心筋梗塞患者の剖検例において、血管病変の病理所見を比較検討した。

対象と方法

対象患者は、1979年から2003年にかけて当院にて剖

検を行った維持透析患者46例(以下、HD群)と、年齢をマッチさせた血清クレアチニン1.5mg/dl以下の臨床的に腎機能障害の認められない心筋梗塞患者23例(以下、MI群)である。死亡時の年齢、身長、体重、高血圧、糖尿病、高脂血症、虚血性心疾患の既往、脳血管障害の既往、末梢血管疾患の既往、血液検査結果を調査した。

大動脈病理所見は大動脈を上行大動脈、弓部下大動脈、腹部大動脈(腎動脈上部)、腹部大動脈(腎動脈下部)に4分割して、1995年のAHA(American Heart Association)分類⁸⁾に基づき動脈硬化の進行度と病変占有度を検討した。石灰化病変占有度は、石灰化病変の認められない場合を0、石灰化病変の占める割合が1/3未満を1、1/3以上2/3未満を2、2/3以上を3とし、半定量的に表した。

冠動脈病理所見は、冠動脈の各部位(右冠動脈主幹部・末梢部、左冠動脈本幹、左冠動脈前下行枝主幹部・末梢部、左冠動脈回旋枝主幹部・末梢部)について狭窄度(%)を測定し、1995年のAHA分類に基づき動脈硬化の進行度と病変占有度を検討した。石灰化病変占有度(石灰化スコア)は、石灰化病変の認められない場合を0、石灰化病変の占める割合が1/4未満を1、1/4以上1/2未満を2、1/2以上3/4未満を3、3/4以上を4とし、

¹国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門

²国立循環器病センター病理部門

³大阪大学医学部老年・腎臓病内科学

2005年12月23日受付 2006年7月14日受理

Table 1 Logistic regression analysis with the extent of aortic calcification as dependent variable

Variables	Ascending aorta		Arch-descending aorta		Abdominal aort (suprarenal)		Abdominal aorta (infrarenal)	
	RR (95%CI)	p value	RR (95%CI)	p value	RR (95%CI)	p value	RR (95%CI)	p value
Hemodialysis, yes	8.2 (0.7–10.2)	0.10	21.0 (1.1–410)	< 0.05	8.4 (1.0–74)	< 0.05	0.6 (0.1–3.7)	0.61
Smoking, yes	17.3 (1.0–342)	< 0.05	64.8 (1.1–402)	< 0.05	13.9 (1.0–204)	< 0.05	7.4 (1.2–47)	< 0.05
Diabetes, yes	0.5 (0.1–8.4)	0.60	0.2 (0.1–4.7)	0.29	0.1 (0.01–1.6)	0.1	0.7 (0.1–6.5)	0.74
Age, year-old	1.2 (1.0–1.5)	< 0.05	1.4 (1.1–1.9)	< 0.05	1.2 (1.1–1.5)	< 0.01	1.2 (1.1–1.4)	< 0.01
Ca × P product, (mg/dl) ²	1.02 (0.9–1.1)	0.35	1.1 (1.0–1.2)	< 0.05	1.0 (0.9–1.1)	0.11	1.1 (1.0–1.2)	< 0.05

半定量的に表した。

統計解析には、StatView(version 5.0, SAS Institute社製)を用いた。結果は平均値 ± 標準偏差(SD)で表した。2群間の平均値の比較はStudent-*t* testを用いた。石灰化に関する因子の解析には、ロジスティック回帰分析を用いた。p < 0.05をもって、有意差ありと判定した。

結 果

(1) 患者背景

患者の年齢は、HD群58 ± 13歳、MI群55 ± 7歳と有意差がなかった。MI群の剖検時クレアチニンは1.0 ± 0.3mg/dlで、臨床的に腎機能障害は認められないと考えられた。HD群では、高血圧、脳血管障害、末梢血管疾患などの循環器疾患を20%から70%に合併していたが、MI群と有意差はなかった。2群間で糖尿病の有病率や、喫煙歴にも有意差がなかった。血液検査結果では、HD群では血清アルブミン値は低く、貧血があり、リンが高値で、CRPが高値であった。

(2) 大動脈の病理学的検討

HD群で大動脈の各部位に石灰化病変の認められた割合は、上行大動脈、弓部下行大動脈、腹部大動脈(腎動脈上部)、腹部大動脈(腎動脈下部)で、それぞれ42%、46%、49%、71%とMI群の6%、22%、22%、63%と比較して、上行大動脈、弓部下行大動脈で多かった。上行大動脈から弓部大動脈にかけて、HD群では動脈硬化病変がより広汎であった(p < 0.0005)。ロジスティッ

ク回帰分析から、各部位の石灰化には、年齢、透析、喫煙、カルシウム・リン積が関与していた(Table 1)。

(3) 冠動脈の病理学的検討

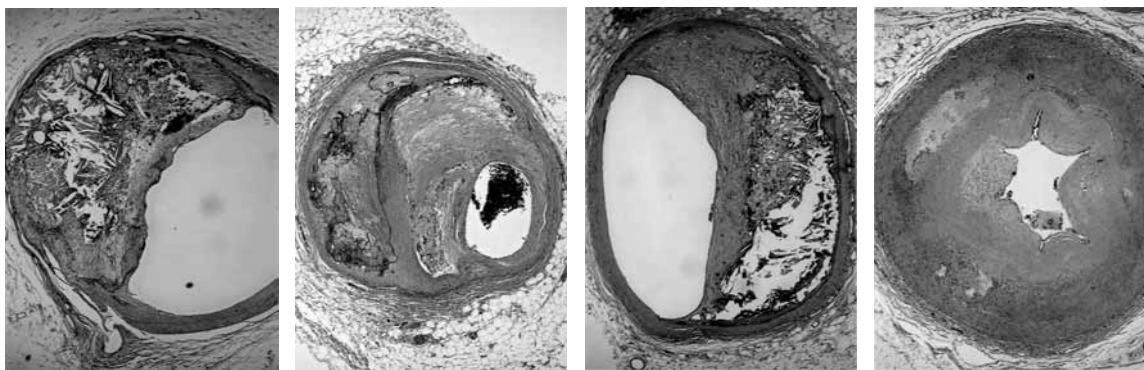
冠動脈各部位の石灰化病変は、HD群でほぼすべての部位でMI群に比較して高頻度に認められた。石灰化病変の占有度(石灰化スコア)も、HD群で高度であった。右冠動脈主幹部の石灰化病変には、透析療法と動脈狭窄率が関与していたが、末梢部には透析が関与していた(Table 2)。左冠動脈についても同様であった。Fig. 1には、HD群とMI群の右冠動脈主幹部と末梢部の病変を提示しているが、主幹部には両群で石灰化病変を認めるが、MI群の末梢部の石灰化病変はごく僅かであった。透析期間と石灰化スコアの関係を検討したところ、左冠動脈主幹部には有意な相関が認められたが、他の部位では明かではなかった。

考 察

透析患者は導入後の生命予後が不良であり、循環器疾患による死亡が多い。透析導入期にすでに冠動脈疾患を多数有しているとの報告もある^{9,10)}。動脈硬化には種々の因子が関連しているが、透析患者の動脈硬化の成り立ちには、年齢や糖尿病、高血圧、高脂血症などのtraditional risk factorのみならず、腎不全・透析に関連する因子(貧血、カルシウム・リン代謝など)が複雑に関連し合っていると考えられる¹¹⁻¹⁴⁾。われわれの症例でも、透析患者では著明な貧血、栄養不良、慢性炎症やカルシウム・リン代謝異常が認められるのみならず、心筋梗塞患者と同様に高血圧、糖尿病や喫煙歴な

Table 2 Logistic regression analysis with the extent of coronary calcification as dependent variable

Variables	Right coronary artery, proximal		Right coronary artery, distal	
	RR (95%CI)	p value	RR (95%CI)	p value
Hemodialysis, yes	20.6 (1.1–394)	< 0.05	23.5 (81.6–341)	< 0.05
Stenosis, %	1.06 (1.01–1.13)	< 0.05	1.01 (0.96–1.06)	0.74
Smoking, yes	5.3 (0.6–42.8)	0.12	1.55 (0.1–10.0)	0.69
Diabetes, yes	1.8 (0.2–14.7)	0.58	1.87 (0.1–11.2)	0.91
Age, year-old	1.07 (0.94–1.21)	0.30	1.06 (0.94–1.19)	0.37
Ca × P product, (mg/dl) ²	1.01 (0.94–1.07)	0.93	1.02 (0.94–11.1)	0.70

**Figure 1** Atherosclerotic lesions of right coronary artery, proximal lesion and distal lesion, of HD group and MI group.

A: Right coronary artery of HD group. Proximal lesion.

B: Right coronary artery of MI group. Proximal lesion.

C: Right coronary artery of HD group. Distal lesion.

D: Right coronary artery of MI group. Distal lesion.

A | B | C | D

どを有していた。

今回、われわれは透析患者剖検症例を用いて、大動脈と冠動脈の石灰化に着目して、臨床的に腎機能障害のない動脈硬化症(心筋梗塞)と比較検討した。本来、透析患者の対照としては、非透析剖検例であれば良いわけである。しかし、当院の剖検例のほとんどに、何らかの循環器疾患を有していたため、今回の検討では心筋梗塞を有した剖検例を用いた。冠動脈に病変を有する患者を対照とすることにより、かえって透析患者の冠動脈障害度が際立つと考えた。

石灰化病変は上行大動脈から弓部下行大動脈にかけて、有意差をもって、透析患者で石灰化の進行と広がりが観察された。一般の動脈硬化症の分布は、腹部大動脈では胸部大動脈よりも著明であることが知られている。透析患者での胸部にまでみられる著明な動脈硬化症は、喫煙やカルシウム・リン代謝とも関連してお

り、透析導入後の生活習慣や食事管理の重要性を示すものと考えられる。血管石灰化に伴う、大動脈の伸展制限は体液貯留に伴う高血圧を助長し、生命予後にも関連するかも知れない。今回は詳細に検討していないが、大動脈の石灰化病変は内膜と中膜の病変が混在していることが知られている。

一方、冠動脈病変の詳細を検討したところ、主幹部と末梢部で血管狭窄度と石灰化病変占有度の関係が異なることが示唆された。主幹部では、狭窄に応じて石灰化が起っているが、末梢部では狭窄が軽度な部位にも石灰化がみられた。高速CTなどの検討から、冠動脈の石灰化病変とその後の心血管事故に相関があることがわかっている。石灰化病変イコール血管狭窄と考えられている感もあるが、今回のわれわれの検討では、少なくとも末梢部についてはその関係性は認められなかった。また、石灰化病変は主に内膜に認められ、中膜

に及ぶ例は少なかったが、今回は詳細な検討を行っていないため、今後の検討課題と考えている。透析期間と石灰化スコアの解析からは、両者に相関が認められる部位もあるものの、そうでない部位も認められた。冠動脈石灰化は、腎不全期にも進展する場合があり、透析導入後にさらに進展する例もあると考えられる。

結 論

透析剖検症例では腹部大動脈で石灰化を含む複合病変が著明に認められたが、胸部大動脈にも約半数で複合病変が認められ、石灰化が広範であった。中膜石灰化硬化症も認められた。末期腎不全患者での動脈硬病変は大動脈を広範に障害し、複合病変も多く、重症であった。また、冠動脈病変の石灰化は透析患者では、主幹部・末梢部ともに高率に認められ、主幹部では狭窄率とも相関していたが、必ずしも透析期間とは相関しなかった。

このように透析患者では、大動脈と冠動脈の石灰化が、臨床的に腎機能障害の認められない動脈硬化疾患(心筋梗塞)と比較しても著明であることがわかった。今後は、動脈硬化に関与する因子について、腎不全の影響も含めて検討することが必要と考えられる。

文 献

- 1) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 2000, **342**: 1478–1483.
- 2) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**: 695–701.
- 3) Tomson C: Vascular calcification in chronic renal failure. *Nephron Clin Pract*, 2003, **93**: c124–c130.
- 4) Chen NX, Moe SM: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*, 2004, **24**: 61–68.
- 5) London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**: 1731–1740.
- 6) Moe SM, O'Neil KD, Duan D et al: Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int*, 2002, **61**: 638–647.
- 7) Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O et al: Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2001, **38**: 64–69.
- 8) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1512–1531.
- 9) Joki N, Hase H, Saijyo T et al: Combined assessment of cardiac systolic dysfunction and coronary atherosclerosis used to predict future cardiac deaths after starting hemodialysis. *Am J Nephrol*, 2003, **23**: 458–465.
- 10) Parfrey PS, Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**: 1606–1615.
- 11) Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S et al: Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**: 1489–1496.
- 12) Stompor T, Pasowicz M, Sutowicz W et al: An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2003, **41**: 203–211.
- 13) Nitta K, Akiba T, Uchida K et al: The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2003, **42**: 303–309.
- 14) Barreto DV, Barreto FC, Calvalho AB et al: Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int*, 2005, **67**: 1576–1582.

Evaluation of Pathological Findings of Aorta and Coronary Artery in Patients with Hemodialysis

Satoko Nakamura,¹ Hatsue Ishibashi-Ueda,² Chigure Suzuki,³ Shin-ichiro Niizuma,¹
Hiroto Nakata,¹ Fumiki Yoshihara,¹ Hajime Nakahama,¹ and Yuhei Kawano¹

¹Division of Hypertension and Nephrology, Department Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

²Department of Pathology, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

³Department of Nephrology, Osaka University, Osaka Japan

Key words: hemodialysis, myocardial infarction, aorta, coronary artery, calcification

Cardiovascular disease is responsible for the staggering 50% or more deaths among the patients with end-stage renal disease (ESRD). Arterial calcification frequently occurs in ESRD patients, is associated with traditional and uremic risk factors, and may pose risk of cardiovascular mortality. The aim of the present study was to evaluate the prevalence and degree of calcification of aorta and coronary artery by performing an autopsy on ESRD patients, in comparison with those in patients with myocardial infarction without renal dysfunction, and to address the association with traditional or uremic risk factors for atherosclerosis. Aortic calcifications were more evident in ascending aorta, arch, and descending aorta of ESRD patients. The factors associated with the aortic calcification were identified as aging, smoking, $\text{Ca} \times \text{P}$ product and hemodialysis. Coronary calcifications were also more marked in all parts of coronary arteries of ESRD patients. The factors associated with the coronary calcification were identified as the degree of artery stenosis and hemodialysis. On the basis of our results, calcification of artery commonly occurs in ESRD patients, who tend to develop the severe case. Moreover, calcification of artery is associated with aging, smoking, derangements of mineral metabolism and hemodialysis. Further studies are needed to evaluate the factors associated calcification of artery of ESRD patients.

(J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 675–679)