

## 「慢性透析症例での心血管疾患をいかに治療するか？」

## 経皮的冠動脈ステント留置術を受けた透析患者において、糖尿病は臨床転帰に影響を及ぼすか

永野 雅英<sup>1,\*</sup> 掃本 誠治<sup>1</sup> 大嶋 秀一<sup>2</sup> 中尾 浩一<sup>3</sup> 藤本 和輝<sup>4</sup> 宮尾 雄治<sup>4</sup> 下村 英紀<sup>5</sup> 角田 隆輔<sup>6</sup>  
丸山 英樹<sup>7</sup> 廣瀬 豊樹<sup>7</sup> 中村 夏樹<sup>8</sup> 境野 成次<sup>9</sup> 岡 秀樹<sup>10</sup> 山本 展誉<sup>11</sup> 森上 靖洋<sup>12</sup> 松村 敏幸<sup>13</sup>  
梶 一郎<sup>14</sup> 小森 顕一<sup>15</sup> 枇杷 剛<sup>15</sup> 小出 俊一<sup>16</sup> 溝部 道生<sup>1</sup> 千年 忠祐<sup>17</sup> 山本 浩一郎<sup>18</sup> 海北 幸一<sup>1</sup>  
杉山 正悟<sup>1</sup> 中村 淳<sup>19</sup> 小川 久雄<sup>1</sup> Kumamoto Intervention Conference Study (KICS) Investigators

Masahide NAGANO, MD<sup>1,\*</sup>, Seiji HOKIMOTO, MD, FJCC<sup>1</sup>, Shuichi OHSHIMA, MD<sup>2</sup>, Koichi NAKAO, MD, FJCC<sup>3</sup>, Kazuki FUJIMOTO, MD<sup>4</sup>, Yuji MIYAO, MD<sup>4</sup>, Hidenori SHIMOMURA, MD<sup>5</sup>, Ryusuke TSUNODA, MD<sup>6</sup>, Hideki MARUYAMA, MD<sup>7</sup>, Toyoki HIROSE, MD<sup>7</sup>, Natsuki NAKAMURA, MD<sup>8</sup>, Naritsugu SAKAINO, MD<sup>9</sup>, Hideki OKA, MD<sup>10</sup>, Nobuyasu YAMAMOTO, MD<sup>11</sup>, Yasuhiro MORIUE, MD<sup>12</sup>, Toshiyuki MATSUMURA, MD<sup>13</sup>, Ichiro KAJIWARA, MD<sup>14</sup>, Kenichi KOMORI, MD<sup>15</sup>, Takeshi BIWA, MD<sup>15</sup>, Shunichi KOIDE, MD<sup>16</sup>, Michio MIZOBE, MD<sup>1</sup>, Tadasuke CHITOSE, MD<sup>17</sup>, Koichiro YAMAMOTO, MD<sup>18</sup>, Koichi KAIKITA, MD, FJCC<sup>1</sup>, Seigo SUGIYAMA, MD, FJCC<sup>1</sup>, Sunao NAKAMURA, MD, FJCC<sup>19</sup>, Hisao OGAWA, MD, FJCC<sup>1</sup>, Kumamoto Intervention Conference Study (KICS) Investigators

<sup>1</sup>熊本大学医学部附属病院, <sup>2</sup>熊本中央病院, <sup>3</sup>済生会熊本病院, <sup>4</sup>国立病院機構熊本医療センター, <sup>5</sup>福岡徳洲会病院, <sup>6</sup>熊本赤十字病院,

<sup>7</sup>水俣市立総合医療センター, <sup>8</sup>新別府病院, <sup>9</sup>天草地域医療センター, <sup>10</sup>人吉総合病院, <sup>11</sup>宮崎県立延岡病院, <sup>12</sup>熊本市立熊本市市民病院,

<sup>13</sup>熊本労災病院, <sup>14</sup>荒尾市民病院, <sup>15</sup>公立玉名中央病院, <sup>16</sup>八代総合病院, <sup>17</sup>社会保険大牟田天領病院, <sup>18</sup>西日本病院, <sup>19</sup>新東京病院

## 要約

糖尿病, 慢性腎臓病, 血液透析等は心血管疾患の危険因子であるといわれている。今回われわれは, 冠動脈にステントを留置された連続3,950例について, 血液透析および糖尿病が心血管イベントの発生に影響するかを検討した。血液透析の有無, 糖尿病の有無で対象を4つのグループに分けて各群を比較した。透析患者の心血管イベント発生は, 糖尿病群96例中19例(20.0%), 非糖尿病群101例中11例(10.9%)と, 有意ではないが糖尿病群でやや多い傾向を示した( $p=0.08$ )。非透析患者では, 糖尿病群の有無で心血管イベント発生率に有意差を認めなかった。次に透析施行の有無でイベント発生率を比較すると, 糖尿病群, 非糖尿病群ともに, 透析患者でイベント発生率が有意に高値であった(ともに $p<0.005$ )。以上より冠動脈ステントを留置された透析患者において, 糖尿病の存在は臨床経過に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

<Keywords> PCI  
糖尿病

血液透析

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 263 – 267

## はじめに

糖尿病患者では冠動脈ステント留置後の心血管イベント発症リスクが高いといわれている。しかし, 冠動脈ステント留置後の血液透析患者において糖尿病の有無が予後に影響を及ぼすかどうか不明である。今回われわれは, 冠動脈ステント留置後の血液透析患者において, 糖尿病の存在が心血管イ

ベントの発症に及ぼす影響について検討した。

## 方法

Kumamoto Intervention Conference Study (KICS) は, 日本の20施設で, 冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention: PCI)を施行された患者を連続登録する, 多施設レジストリー試験である。2006年4月から2012年4月までの間に, 計11,735例が登録された。このうち2008年3月から2009年6月までの間に登録された連続3,950例のPCI施行例

\*熊本大学医学部附属病院  
860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1  
E-mail: nagano-m@kumamoto-u.ac.jp

表1 対象患者の背景因子.

	A: 透析患者			B: 非透析患者		
	糖尿病群	非糖尿病群	p 値	糖尿病群	非糖尿病群	p 値
対象	96 (48.7%)	101 (51.3%)		951 (38.0%)	1,549 (62.0%)	
男性	75 (78.1%)	73 (71.9%)	n.s.	690 (72.6%)	1,144 (73.9%)	n.s.
年齢 (歳)	65.4 ± 9.9	69.7 ± 10.2	0.003	68.4 ± 10.7	70.3 ± 11.4	0.00004
ACS	31 (32.3%)	30 (29.7%)	n.s.	417 (43.8%)	838 (54.0%)	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 ± 4.1	21.6 ± 2.9	0.02	24.6 ± 3.6	23.9 ± 4.9	0.0001
HbA1c (NGSP) (%)	6.3 ± 1.2	5.2 ± 0.5	<0.0001	7.1 ± 1.5	5.4 ± 0.4	<0.0001
現在の喫煙	15 (15.6%)	16 (15.8%)	n.s.	275 (28.9%)	357 (23.0%)	n.s.
高血圧症	83 (86.5%)	85 (84.2%)	n.s.	779 (81.9%)	1,159 (74.8%)	n.s.
脂質異常症	43 (44.8%)	31 (30.7%)	0.04	664 (69.8%)	894 (57.7%)	n.s.
心筋梗塞症の既往	29 (30.2%)	32 (31.7%)	n.s.	247 (26.0%)	349 (22.5%)	n.s.
CABGの既往	11 (11.5%)	9 (8.9%)	n.s.	56 (5.9%)	59 (3.8%)	n.s.
末梢動脈疾患	22 (22.9%)	14 (13.9%)	0.01	92 (9.8%)	77 (5.0%)	n.s.
LMT病変	6 (6.3%)	9 (7.0%)	n.s.	64 (6.7%)	87 (5.6%)	n.s.
DES	66 (68.8%)	60 (59.4%)	n.s.	607 (63.8%)	849 (54.8%)	n.s.
腎機能障害	96 (100%)	101 (100%)	n.s.	82 (8.6%)	89 (5.7%)	n.s.
チエノピリジン系抗血小板薬						
Ticlopidine	44 (45.8%)	44 (43.6%)	n.s.	469 (49.3%)	759 (49.0%)	n.s.
Clopidogrel	52 (54.2%)	57 (56.4%)	n.s.	482 (50.7%)	790 (51.0%)	n.s.
スタチン製剤	40 (41.7%)	32 (31.7%)	n.s.	708 (74.4%)	1,081 (69.8%)	n.s.
β遮断薬	46 (47.9%)	37 (36.6%)	n.s.	361 (38.0%)	539 (34.8%)	n.s.
ACE阻害薬/ARB	57 (59.4%)	58 (57.4%)	n.s.	706 (74.2%)	1,088 (70.2%)	n.s.
カルシウム拮抗薬	59 (61.5%)	60 (59.4%)	n.s.	485 (50.1%)	659 (42.5%)	n.s.

ACS : acute coronary syndrome, BMI : body mass index, CABG : coronary artery bypass graft surgery, LMT : left main trunk, DES : drug eluting stent, ARB : angiotensin receptor blocker, CCB : calcium channel blocker. ( ) 内は対象内での割合 (%) .

について、検討した。すべての対象に対し当試験について説明し、文書で同意を得た。このうち、バルーン拡張術 (percutaneous old balloon angioplasty:POBA) のみ施行された例、院内死亡例を除外した。最終的に、冠動脈にステントを留置された計2,697例を対象として検討した。これらに対して18~31カ月間後に追跡予後調査を行った。

対象を、①透析施行している糖尿病患者 (HD-DM群) 96例、②透析施行している非糖尿病患者 (HD-non DM群) 101例、③透析施行していない糖尿病患者 (non HD-DM群)、

951例、④透析していない非糖尿病患者 (non HD-non DM群) 1,549例の4つのグループに分け、それぞれの予後について検討した。endpointは全死亡、非致死性心筋梗塞症、虚血性脳卒中とした。心筋梗塞症の診断には国際基準が用いられた。脳卒中の診断には、臨床症状または画像診断が用いられた。糖尿病の診断には、国際標準化HbA1c (HbA1c (NGSP)) >6.4%, または糖尿病加療中 (内服薬かつ/またはインスリン療法) が用いられた。

連続変数 (年齢, body mass index (BMI)) は平均±SD

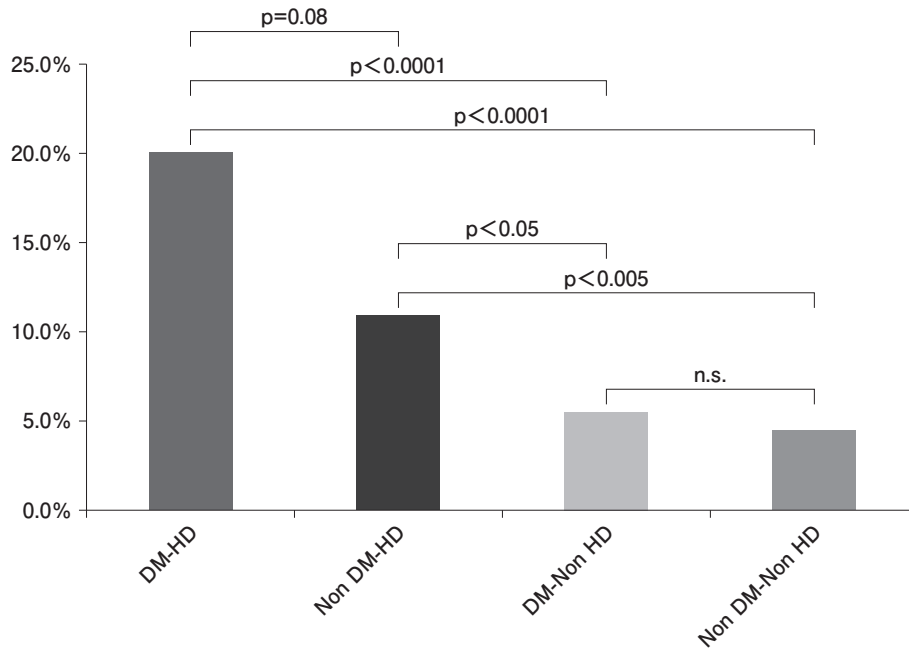


図1 心血管イベント発生率の比較。

DM-HD群：透析施行している糖尿病患者群，non DM-HD群：透析施行している非糖尿病患者群，DM-non HD群：透析施行していない糖尿病患者群，non DM-non HD群：透析していない非糖尿病患者群。

で表した。カテゴリー変数は対象中の割合で表した。連続変数，カテゴリー変数の各群間での比較には，独立したサンプルのt検定， $\chi^2$ 検定をそれぞれ用いた。透析患者の経時的イベント発生率に関してはKaplan-Meier法を用い，糖尿病患者，非糖尿病患者の比較には31カ月のlog-rankテストを用いた。Coxの比例ハザードモデルを用いてhazard ratio (HR) および95% confidence interval (CI) を計測した。解析はすべてSPSS 19 (Chicago, IL, USA) で行った。

## 結 果

透析患者は197例(7.3%)，非透析患者は2,500例(92.7%)であった。糖尿病例は1,047例(38.8%)，非糖尿病例は1,650例(61.2%)であった。各群の臨床的特徴を表1に示した。透析患者(表1A)では，年齢は非糖尿病患者で有意に高かった( $p=0.003$ )。糖尿病患者で有意に多かったのはBMI( $p=0.02$ )，脂質異常症( $p=0.04$ )，末梢動脈疾患( $p=0.01$ )であった。内服薬は両群間で有意差を認めなかった。非透析患者(表1B)では，年齢は非糖尿病患者で有意に高かった( $p<0.0001$ )。BMIは糖尿病患者で有意に高値を示した( $p=$

0.0001)。透析患者，非透析患者ともに，内服薬は糖尿病・非糖尿病患者間で有意差を認めなかった。

図1は心血管イベントの発生率を各群間で比較したものである。透析患者197例中30例(15.2%)で心血管イベントの発生を認めた。うち，全死亡24例(12.2%)，心血管死亡8例(4.1%)，非心血管死亡16例(8.1%)，心筋梗塞症4例(2.0%)，虚血性脳卒中2例(1.0%)であった。心血管イベント発生率は，糖尿病患者(DM-HD群)で96例中19例(20.0%)，非糖尿病患者(non DM-HD群)で101例中11例(10.9%)であった。心血管イベントの発生率はDM-HD群，non DM-HD群の間で有意差を認めなかったが，DM-HD群でやや多い傾向を示した( $p=0.08$ )。非透析患者では，糖尿病患者(DM-non HD群)，非糖尿病患者(non DM-non HD群)でイベント発生率に有意差を認めなかった。次に透析施行の有無でイベント発生率を比較すると，糖尿病患者では，透析患者(DM-HD)のほうが非透析患者(DM-non HD群)よりもイベント発生率が有意に高値であった( $p<0.0001$ )。非糖尿病患者でも同様であった( $p<0.005$ )。図2にKaplan-Meier曲線を示した。各イベントの発生率については，非致死性心筋梗塞症2例

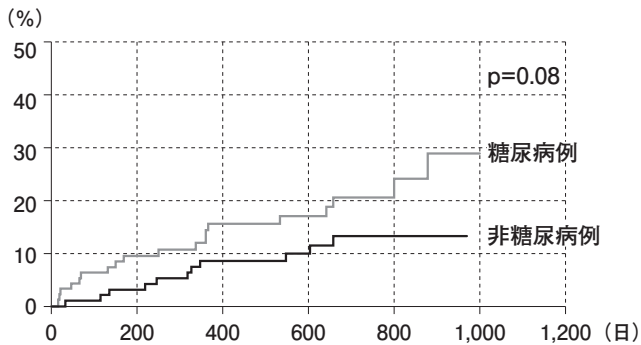


図2 透析患者での累積心血管イベント発生率.

(2.1%) 対2例 (2.0%) ( $p = 0.95$ ), 虚血性脳卒中1例 (1.0%) 対1例 (1.0%) ( $p = 0.97$ ) と、いずれも有意差を認めなかった。しかし全死亡に関しては、16例 (16.7%) 対8例 (6.9%) ( $p = 0.06$ ) と有意差は認めなかったものの、DM-HD群で多い傾向を示した。透析患者の心血管イベントについてCoxの比例ハザードモデルを用いて検討すると、心血管イベント発症を有意に増加させる因子は同定できなかったが(糖尿病, 喫煙, 高血圧症), 多枝病変は、有意ではないものの心血管イベント発症に影響を与える傾向があった(HR 2.01,  $p = 0.05$ )。

## 考 察

最近、心腎連関 (cardio-renal syndrome: CRS) という概念が提唱された<sup>1)</sup>。心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) と慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) の間には相互作用的な関係があるとするもので、原疾患、経過 (急性, 慢性) などにより5つに分類されている。以前より心臓と腎臓には病態生理学的に深い関連があるといわれていた<sup>2)</sup>。CKD患者は内皮機能障害を介して心血管疾患のハイリスク群となる可能性が高い<sup>3,4)</sup>。Brantsmaらは、CKD患者では早期 (stage 1または2) より心血管イベントの発症率が高いことを示した<sup>5)</sup>。Yokoyamaらは2型糖尿病患者を対象とした前向き研究で、アルブミン尿の進行が心血管イベントの発症に影響を及ぼすことを示した<sup>6)</sup>。また、estimated glomerular filtration rate (eGFR) が低いほど心血管イベント発症率が高いという報告も多い<sup>7-9)</sup>。今回の研究では、透析患者は非透析患者に比し、心血管イベント発症のリスクが高いことが示された (図1)。日本透析医学会統計調査委員会<sup>10)</sup>によると、2010年の透析患者の死亡原因として多いものは、心不全27.0%、感

染症20.3%、悪性腫瘍9.8%、脳血管障害8.1%、心筋梗塞症4.7%であり、心血管疾患 (心不全, 脳血管障害, 心筋梗塞症) による死亡が全体の39.3%を占めていた。今回の研究でも、透析患者の心血管死亡例は全死亡例の33.3%とほぼ同様の結果であった。

さらに透析患者のなかでも糖尿病群 (DM-HD) では、非糖尿病群 (non DM-HD) に比し、全死亡のリスクが高い傾向にあった。1998年以降、透析導入原疾患の第1位は糖尿病であり、毎年増加傾向にある (2010年総透析導入患者の43.6%)。

以前より、糖尿病患者は非糖尿病患者に比し心血管イベント発生率が高いことが報告されている<sup>11)</sup>。さらに糖尿病性腎症患者では透析導入時の合併症、特に心血管系疾患の合併が多いため、導入後の予後が他原疾患と比し不良とされている。Haseらは、心血管疾患既往のない新規透析導入患者112名に冠動脈造影またはタリウム-201心筋シンチグラフィを施行し、うち47名 (42%) が無症候性冠動脈疾患であったと報告している。また多変量解析では無症候性冠動脈疾患 ( $p < 0.001$ ), C-reactive protein (CRP) ( $p = 0.002$ ), 糖尿病 ( $p = 0.01$ ) が、major adverse cardiac event (MACE) を予測する独立因子であったとしている<sup>12)</sup>。今回われわれは、透析患者においても、糖尿病患者は非糖尿病患者に比し、心血管イベント発生率が高い傾向にあることを示した。

## 結 語

冠動脈ステントを留置された透析患者において、糖尿病の存在は臨床経過に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

謝辞: 本研究は多施設共同研究であり、ご協力いただいた各施設の先生および関係者の方々に深く感謝いたします。またデータ解析にあたりご尽力いただいた医療秘書の高橋尚子様 (済生会熊本病院), 富田有子様 (福岡徳洲会病院), 岡崎加代子様 (熊本中央病院), 岩崎ユリ様 (人吉総合病院), 田中 陸様 (宮崎県立延岡病院), 山中紀子様, 宮崎 彩様, 渡邊恭子様 (熊本大学附属病院) に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H,

- House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. 2010; 31: 703-711.
- 2) Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850-2870.
  - 3) Moody WE, Edwards NC, Madhani M, Chue CD, Steeds RP, Ferro CJ, Townsend JN. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: Cause or association? *Atherosclerosis* 2012; 223: 86-94.
  - 4) Perticone F, Maio R, Perticone M, Sciacqua A, Shehaj E, Naccarato P, Sesti G. Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation* 2010; 122: 379-384.
  - 5) Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT; PREVEND Study Group. Division of Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3851-3858.
  - 6) Yokoyama H, Araki S, Haneda M, Matsushima M, Kawai K, Hirao K, Oishi M, Sugimoto K, Sone H, Maegawa H, Kashiwagi A; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Chronic kidney disease categories and renal-cardiovascular outcomes in type 2 diabetes without prevalent cardiovascular disease: a prospective cohort study (JDDM25). *Diabetologia* 2012; 55: 1911-1918.
  - 7) Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation* 2008; 118: 2694-2701
  - 8) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
  - 9) Matsushita K, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081.
  - 10) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の実況 (2010年12月31日現在). *日透析医学会誌* 2012; 45: 1-47.
  - 11) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2010; 41: 203-209.
  - 12) Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y, Takahashi Y, Imamura Y, Ishikawa H, Inishi Y, Joki N. Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int* 2006; 70: 1142-1148.