

9 心病変の評価

POINT

- 心病変評価には、その簡便性、非侵襲性、情報量の多さから、まず心臓超音波検査による評価が推奨される。
- CKD-MBD が関与する心病変の評価として、二つの考え方が成立する。
- 大血管や末梢血管石灰化に伴って起こる、心負荷、心リモデリングを評価する場合。
- 弁石灰化や心筋石灰化といった、心臓への石灰化を評価する場合。

はじめに

KDIGO ガイドラインでは腎臓病患者のカルシウム (Ca) /リン (P) 代謝異常は予後を意識した全身疾患として捉えていくことが強調されている。いうまでもなく腎臓病患者の予後を左右しているのは心血管疾患である。米国、欧州、わが国のデータをみても維持透析患者の 30~40% は心臓病で命を落とす。いずれの地域、人種、国においても、ほぼ同じ傾向が観察されるといっても過言ではない。Ca/P 代謝異常の終末像として心臓や血管疾患を結びつけるとき、その介在する病態として異所性 (血管) 石灰化は避けては通れない。本稿では CKD-MBD を意識したときの、すなわち血管や心臓への石灰化がもたらす心血管病変の評価について概説する。

I. 心病変の評価の ゴールドスタンダード

心疾患の診断を意識したとき、もっとも簡便な方法は安静心電図である。しかしながら非侵襲性、簡便性、情報量の多さから、心疾

患のスクリーニング、診断、評価にもっとも適している検査法は心臓超音波検査である。心臓超音波検査では左心機能を収縮能と拡張能に分けて評価することができ、また左室の壁運動異常が、部分的なものか、全体に及ぶものか、あるいはその壁の厚みから虚血性心筋症や各種心筋症の診断が可能となる。左室径や心筋壁厚からは肥大心の鑑別、カラードプラを用いた解析からは、各種弁膜症の重症度評価も可能となる。心血管病変の評価には欠かせない検査といってよい。また、CKD、透析症例の心疾患フォローには欠かせない検査といってよい。以下に CKD-MBD に関わる各種病態における詳細について述べる。

II. 血管石灰化と心疾患

1. 左室肥大

1) 病 態

血管石灰化の合併が予後に大きく影響することは多くの報告から明らかである¹⁾。健常人では Framingham 研究成果として、腹部大動脈の血管石灰化の度合いが強ければ強いほど長期予後が悪くなることが報告されている²⁾。硬くなった血管は必然的に末梢血管抵

抗の上昇を生み、血圧は上昇する。高血圧が予後に強く影響を及ぼすことは周知の事実である。また、細動脈石灰化、すなわち末梢血管抵抗の上昇から引き起こされる後負荷の増大は、左室への圧負荷を生み代償機転として求心性心筋肥大を誘発する¹⁾。

肥大心は適切な対処がなされないかぎり心リモデリングが進み、最終的には拡張型心筋症様の状態となり心不全死に至る。また、肥大心は致死的な不整脈を誘発する危険因子の一つであることはいうまでもない。常に電解質や体水分量の急激な変化、交感神経系の過剰興奮にさらされている透析患者では、肥大心ではより不整脈が誘発されやすいことは容易に想像される。

2) 評価

左室肥大はその肥大形態から求心性肥大と遠心性肥大に分類することができる。多くの臨床研究では便宜的に左室肥大の指標として左室の心筋重量係数 (LVMI) を用いているが、残念ながらこの LVMI ではその患者の

左室肥大が求心性か遠心性かの区別をすることはできない。LVMI が高い値を示す原因を知るには、求心性か遠心性かの区別をつける必要がある。一般的には左室の圧負荷による代償の場合には、心筋は求心性に肥大し、容量負荷の場合には遠心性の拡大を示す。LVMI の算出も含め、左室肥大の評価にもっとも適した方法は心臓超音波検査である。非侵襲的であるうえ、心臓に関する多くの形態的、機能的異常を評価することができる。LVMI の算出は通常、次の式を用いることが多い³⁾。

$$0.00083 \times [(LVEDD + IVS + PW)^3 - (LVEDD)^3] + 0.6 / \text{体表面積}^3$$

LVEDD：左室拡張末期径

IVS：心室中隔壁厚

PW：左室後壁厚

また、求心性か遠心性の区別には、次の式

$$(\text{中隔壁厚} + \text{後壁厚}) / (\text{中隔壁厚} + \text{後壁厚} + \text{拡張末期径})$$

から、左室径に占める心筋径を算出する相対

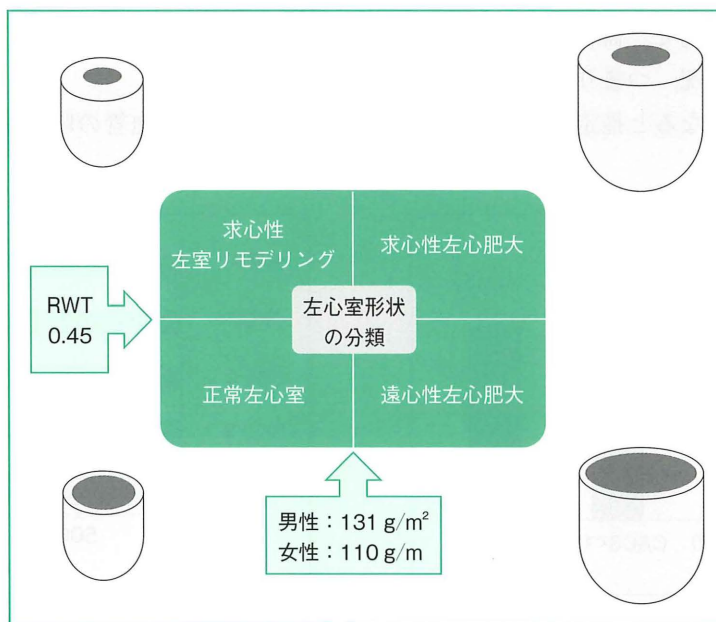


図 2-9-1 左室リモデリングの分類
(定義に基づき自己作成)

的壁厚 (relative wall thickness ; RWT) を用いることが一般的である。この数値が0.45以上か未満かで求心性、遠心性の区別を行う (図2-9-1)⁴⁾。

なお、LVMIでは男性で131 g/m²、女性で110 g/m²以上で左室肥大とする定義があるが、前述のRWT 0.45も含めて、日本人の透析患者に当てはめてよい定義かの結論は出ていない。一方、心臓超音波で算出するLVMIは正確ではなくMRIを用いることを推奨する意見もあるが⁵⁾、簡便性や情報量の多さを鑑みれば、心臓超音波がもっとも適しているといえる。

2. 冠血流量、冠血流予備能

1) 病 態

大動脈に重度の石灰化が合併すると、大動脈のしなやかさが奪われ、心拡張期の大動脈収縮能を奪うことにつながる。この機能は拡張期の冠血流維持に重要とされており、大血管の石灰化はこの機能の破綻から冠血流低下を招き、並存する心肥大により上昇している心筋酸素需要との間で、需要と供給のバランスが崩れやすい状況、つまり虚血性心疾患に陥りやすい状況になると推定される。

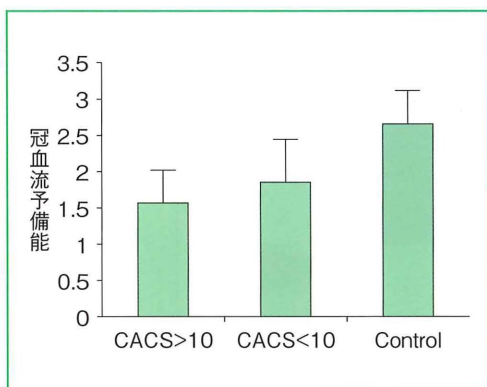


図2-9-2 冠動脈石灰化と冠血流予備能
[Caliskan Y, et al: Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 2685-2690⁶⁾ の結果を参考に作図]

また近年、冠動脈の石灰化が強いほど冠血流予備能が低下することが報告された⁶⁾。冠血流予備能とは、基礎的冠動脈血流量からアデノシンやジピリダモールの注入により、最大冠血管拡張させたときに到達できる冠動脈血流量増加の程度のことであり、その流量は冠動脈微小血管の抵抗により決定される。冠微小循環障害時には、たとえ冠動脈に有意な狭窄病変がなくとも冠血流予備能が低下する。Caliskan ら⁶⁾は、64例の維持透析患者の冠血流予備能を検証し、EBCT (electron beam CT) で計測した冠動脈石灰化が強いほど、冠血流予備能が悪いことを報告した (図2-9-2)。さらに観察期間18カ月の間の心事故と冠血流予備能低下、冠動脈石灰化が密接に結びつくことも確認している。この病態は、前述の冠血流低下の現象とも併せて、たとえ冠動脈に有意な狭窄病変がなくとも、虚血性心筋症が惹起されることを意味している。実際に、狭心症症状を有する透析患者の冠動脈造影所見を検証したところ、約半分には有意冠動脈狭窄病変が存在しないことがわかっていく。

2) 評 価

心拡張期の大血管の収縮能を的確に評価す

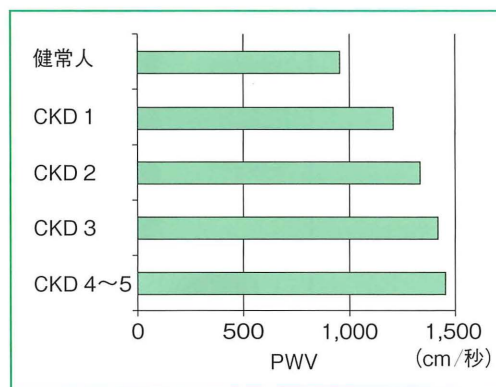


図2-9-3 腎障害の進行とPWV
[Kimoto E, et al: J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2245-2252⁷⁾ の結果より改変作図]

る方法は未だない。血管 stiffness の指標として脈波伝搬速度 (pulse wave velocity ; PWV) を計測し代用しているのが一般的である。具体的に PWV の数値がいくつ以上になると冠血流量が何%低下するというデータはなく、高い値ほど心拡張期の冠血流量は低下しやすいと考えるにとどまっている。参考までに腎障害の進行とともに stiffness が悪化することが報告されている⁷⁾ (図 2-9-3)。

一方、冠動脈微小循環の指標となる冠血流予備能を正確に評価するには、いまだに侵襲的手法をとらざるをえない。プレッシャーワイヤーを冠動脈に挿入し、先端の温度センサーを使い熱希釈法を用いて、

冠血流予備能 (CFR) = 安静時の熱希釈曲線の平均通過時間 ÷ 最大充血時の熱希釈曲線の平均通過時間

によって計算される。この数値が低ければ低いほど冠血流予備能が低いとされる。透析患者では、有意な冠動脈狭窄病変がなくともこの値が低くなる。

近年、MRI や経胸壁の心臓超音波検査でも冠血流予備能を計測できることが報告されている。藤井らは、CKD 患者を対象に経胸壁心エコーで CFR を測定した結果を報告しており、腎機能の悪化と並行して CFR が低下することを報告している⁸⁾。非侵襲的方法であり、今後、透析患者の冠動脈微小循環障

害の把握方法として発展するかもしれない。

Ⅲ. 血管以外の石灰化と心疾患

1. 大動脈弁石灰化

1) 病 態

異所性石灰化はとかく血管に注目が集まりがちであるが、もっとも予後に直結する異所性石灰化は心臓弁の石灰化である。とくに大動脈弁石灰化が招く大動脈弁狭窄症は透析困難症の原因にもなり、予後の期待できない疾患の一つであり⁸⁾、ここでは大動脈弁石灰化について詳述する。

近年、健常人の大動脈弁狭窄症患者と比較して、大動脈弁狭窄を合併した透析患者の予後が劣悪であることが報告されている⁹⁾。大動脈弁狭窄症は、その進行が健常人のそれと比較してはるかに速いことが報告されている¹⁰⁾ (表 2-9-1)。弁開放制限から弁口面積の狭小化、大動脈弁前後の圧較差の拡大は、体液量が増えたときには容易に急性肺水腫を惹起し、体液量が減少したときには心拍出量を維持できず血行動態が破綻しやすい。すなわち血液透析患者の透析直前、透析中、透析後にもっとも急変しやすい疾患であるといつてよい。心臓突然死の原因としても最近注目されている。

表 2-9-1 大動脈弁狭窄症の進行速度比較

	透析患者	健常人	健常人との比較	p
弁口面積 (cm ² /year)	-0.19	-0.07	2.7 倍	<0.001
平均圧較差 (mmHg/year)	4.9 (-4.9~50)	2.5 (-7.4~17)	2.0 倍	0.052
最高圧較差 (mmHg/year)	6.5 (-2.9~76)	3.9 (-13~33)	1.7 倍	0.04

[Perkovic V, et al : Nephron Clin Pract 2003 ; 94 : c40-c45¹⁰⁾ の結果を参考に作表]

2) 評価

もっとも簡便な診断・評価方法は聴診である。胸骨右縁第2肋間を最強点とする収縮期駆出性雑音を聴取する。Levine分類で雑音強度が強くなれば重症の大動脈弁狭窄症と評価する。

詳細な病態評価には心臓超音波検査は必須である。二つの点に着目し評価を行う。1点目は狭窄症の進行である。進行の重症度評価には、①弁口面積、②大動脈弁圧較差、③大動脈弁血流速度の三つの項目を用いることが一般的である。弁口面積 1 cm^2 未満、大動脈弁圧較差 40 mmHg 以上、大動脈弁血流速度 4 m/sec 以上は重症大動脈弁狭窄症と診断され、外科的手術を考慮する状態である。2点目は狭窄症による左室のリモデリングの進行状況である。左室の流出路が狭窄する本疾患では、左室への圧負荷から一連のリモデリングが進行する。すなわち前述した求心性心肥大が代償機転として起こり、心筋線維化の進行、心収縮能低下、心遠心性肥大も併発、末期心臓病へと移行する。心収縮能が低下しリモデリングが完全に完成してから手術を行っても、弁膜症性心筋症からの離脱は困難であり予後も期待できないといわれている。手術時期の判断には、リモデリングの進行状況も十分に加味する必要がある。

一方、心臓超音波検査では石灰化の定量評価は困難である。弁の石灰化のvolumeなどを定量評価するためにはCTに頼らざるをえない¹¹⁾。

2. 心筋石灰化

1) 病態

心筋細胞自体も石灰化することがわかっている。2007年に報告された症例報告¹²⁾では“a stone heart”と題され、解剖症例の病理学的検討で心筋細胞の石灰化を確認してい

る。われわれの施設でも、急性心筋梗塞による心原性ショックで死亡した維持透析症例の病理解剖所見から、心筋細胞の石灰化を確認している。梗塞領域ないし心筋炎後といった障害心筋が石灰化する報告は珍しくはないが、本症例も梗塞領域とはまったく異なる健康心筋領域に石灰化を認めた。腎障害患者、維持透析患者のCa/P代謝異常から引き起こされる一つの特徴的病態と考えてよいのかもしれない。致死性不整脈による心臓突然死が高率である理由や、冠動脈血行再建をいくら繰り返しても心機能が悪化してしまう症例の原因として、この心筋細胞自体の石灰化がかわるのかもしれない¹³⁾。

2) 評価

過去の報告は、いずれもautopsyによる組織所見により確定診断を得ている。上記の2007年の報告¹¹⁾では、非造影CT画像所見も診断の一助になっているが、その具体的な撮影方法についての記載はなく、実臨床現場で使用するにはもう少し時間を要すると思われる。

おわりに

CKD-MBD診療の最終目標は予後を改善することにある。一方、実診療現場ではP, Ca, 副甲状腺ホルモン(PTH)値の数字をガイドライン推奨値に収めることが最終目標としている感が否めない。もちろんガイドラインは多くのデータの証拠に基づき、予後を意識し目標値を設定していることはいうまでもない。しかしながら、心血管系に重度の石灰化がある、あるいはそれによりなんらかの機能異常が発生している患者と、石灰化のまったくない患者とで目標値が同一であることには違和感を感じる。今後は、より個々の合併疾患を意識したテーラーメイド診療が主体

になると思われる。本項では、心血管系の石灰化がもたらす構造的、機能的な異常の評価法について概説した。まだまだ、十分に浸透しているものではないが、今後はこういった項目も評価したうえでCKD-MBDの診療を行う必要性が高まると考えられる。

文 献

- 1) Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H, et al : Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 760-767 観察研究 (前向き)
- 2) Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, et al : Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001 ; 103 : 1529-1534 観察研究 (前向き)
- 3) Parfrey PS, Collingwood P, Foley RN, et al : Images in nephrology. Left ventricular disorders detected by m-mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1328-1331
- 4) Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN : Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1079-1084
- 5) Mark PB, Patel RK, Jardine AG : Are we overestimating left ventricular abnormalities in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1815-1819
- 6) Caliskan Y, Demirturk M, Ozkok A, et al : Coronary artery calcification and coronary flow velocity in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 2685-2690
- 7) Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al : Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2245-2252
- 8) Fujii H, Takiuchi S, Kawano Y, et al : Putative role of asymmetric dimethylarginine in microvascular disease of kidney and heart in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008 ; 21 : 650-656
- 9) Zentner D, Hunt D, Chan W, et al : Prospective evaluation of aortic stenosis in end-stage kidney disease : A more fulminant process? *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1651-1655 観察研究 (前向き)
- 10) Perkovic V, Hunt D, Griffin SV, et al : Accelerated progression of calcific aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2003 ; 94 : c40-c45 観察研究 (前向き)
- 11) Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al : The advance study : A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1327-1339 RCT
- 12) Lee CJ, Ramirez C, Thomson LE : A stone heart : Fatal cardiac microcalcification. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 2312
- 13) Henderson RR, Santiago LM, Spring DA, et al : Metastatic myocardial calcification in chronic renal failure presenting as atrioventricular block. *N Engl J Med* 1971 ; 284 : 1252-1253

(常喜信彦, 田中友里)