

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17424

研究課題名(和文)透析患者心臓関連死における大動脈弁と刺激伝導系の組織学的意義の構築

研究課題名(英文)Histological examination for the aortic valve and the conduction system in cardiac-related death in dialysis patients

研究代表者

岸田 真嗣(Kishida, Masatsugu)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：60738855

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化した透析患者の増加に伴い、大動脈弁狭窄症、致死性不整脈の割合が増加し、法医学において、重要な問題になりつつある。透析患者は心臓関連死の発症頻度が高く、その原因として弁膜症、致死性不整脈、虚血性心疾患、心不全、カリウム濃度異常などが挙げられるが、透析患者の心臓突然死における組織学的検討は不十分である。今回我々は、透析患者の心臓突然死の主要な原因とされる大動脈弁狭窄症及び刺激伝導系について組織学的検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

透析患者の心臓関連死に関与する大動脈弁と刺激伝導系の組織学的評価を行った。透析患者における心臓関連死の組織学的検討を行うことにより、心臓突然死の病態解明が多角的に可能となった。

研究成果の概要(英文)：As the aging of dialysis patients, the prevalence of aortic stenosis and fatal arrhythmias is increasing. Although dialysis patients have high incidence of cardiac-related deaths, including valvular disease, lethal arrhythmia, ischemic heart disease, heart failure, and abnormal potassium concentration, histological characteristics of the aortic valve and the conduction system in dialysis patients with cardiac-related death has not been elucidated. Therefore, we have planned to analyze histological characteristics for the aortic valve and the conduction system in dialysis patients.

研究分野：腎臓内科

キーワード：大動脈弁 刺激伝導系 透析 心臓関連死

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

透析患者の平均年齢は 67.8 歳と高齢化しており、大動脈弁狭窄症や致死性不整脈により心臓関連死を発症する割合が増加している。また、透析中の血圧低下は生命予後規定因子である。

透析低血圧は、平均血圧の 10 mmHg 以上の低下を認め、介入を要するイベントを伴うものと定義され、5~30%の頻度で発症し、死亡率の増加、心血管イベント発症率の増加に関連する。透析低血圧は、全身血管抵抗の低値が関与するが、その機序は不明である。

一般の大動脈弁狭窄症(AS)患者における左室-大動脈圧較差は年間平均 7mmHg、弁口面積は 0.1cm<sup>2</sup> の速度で進行する(J Am Coll Cardiol 2008)。透析患者では健常者と比較してより若年で AS が発症し、石灰化の進行に伴って AS の重症化速度が速い。透析患者における AS の発症率は 1.5~8.0%/年、弁口面積狭窄速度は 0.23cm<sup>2</sup>/年であるとされる(Nephrologie 1999)。この進行速度は非 CKD 患者の 2~5 倍である。弁石灰化の進展要因として、加齢、透析期間、糖尿病、カルシウム・リン積、高血圧、CRP 上昇、カルシウム剤服用が挙げられる(J Am Soc Nephrol 2000, Kidney Int 2005)。しかし、組織学的な機序は検討されていない。

透析患者における心臓突然死や致死性心室不整脈の発症頻度は 5~7%であり(Kidney Int 2005)、一般住民の 25~70 倍と高頻度である(Circulation 1998)。心臓突然死は透析開始後 12 時間と前回の透析から 36~48 時間後に高頻度で発症し(Kidney Int 1999,2006)、致死性不整脈や弁膜症以外に循環血液の増加、除水量の増加に伴う交感神経系の賦活、透析前高カリウム血症、透析後低カリウム血症が関連している可能性が高いとされている。

## 2. 研究の目的

本研究課題の目的は、透析中の心拍出量、全身血管抵抗の経過をモニターし、全身血管抵抗の変化の臨床的意義を解明し、関与する因子を同定すること。さらに、透析患者の心臓突然死の主要な原因となる大動脈弁狭窄症及び刺激伝導系について組織所見の検討を行うことで、心臓突然死に至る組織学的素因を解析し、心臓突然死の組織学的機序の研究基盤を確立することである。

## 3. 研究の方法

当センターで 2012 年 11 月から 2018 年 8 月の間に、脳心血管疾患の精査・加療で入院加療し

た透析患者を対象とし、非侵襲心拍出量モニターを用いて透析開始時、10分後、1時間後、2時間後、3時間後の心係数(CI)と全身血管抵抗係数(SVRI)を測定し、血圧低下群と非低下群の比較およびSVRI変化量の関連因子の検討を行った。次に、当センターで2015年1月から2019年12月の間に、大動脈弁狭窄症で入院し、手術を受けたバイオバンク登録のある症例を対象とし、大動脈弁狭窄症の病因別に、動脈硬化性、大動脈二尖弁、リウマチ性、その他に分類するとともに、透析大動脈弁狭窄症症例を抽出した。抽出された透析大動脈弁狭窄症症例を病因別に分類し、病因別の分布を観察した。大動脈弁の組織所見の評価を行った。炎症細胞浸潤、血管新生、石灰沈着、コレステロール沈着、線維化を中心に検討した。非透析大動脈弁狭窄症症例と比較検討した。大動脈弁組織所見と臨床検査項目を比較解析した。

刺激伝導系については、当センターで2001年1月から2019年12月までの透析患者剖検例を対象とした。刺激伝導系の組織に関しては、炎症細胞浸潤、線維化、プルキンエ線維空胞変性を評価項目とした。

#### 4. 研究成果

透析患者101例の透析開始時、10分後、1時間後、2時間後、3時間後のCIとSVRIを測定。3時間で平均血圧が10mmHg以上低下した症例を血圧低下群(n=19)、それ以外を非低下群(n=82)とした。CIの変化量は2群間で有意差を認めなかったが、SVRIは血圧低下群で有意に低下していた(-422.6±635.0 vs 252.2±686.7 dyn・s・cm<sup>-5</sup>・m<sup>2</sup>、p=0.0003)。時間経過をみると、血圧低下群における血圧低下は開始10分後が最も顕著であった(図1)。開始後10分間において、

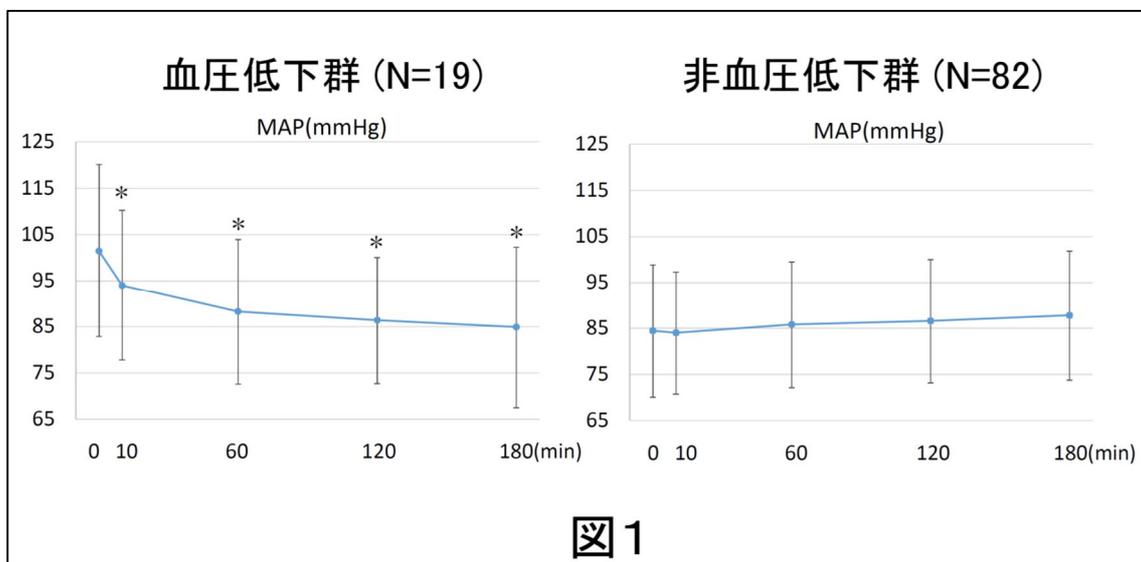
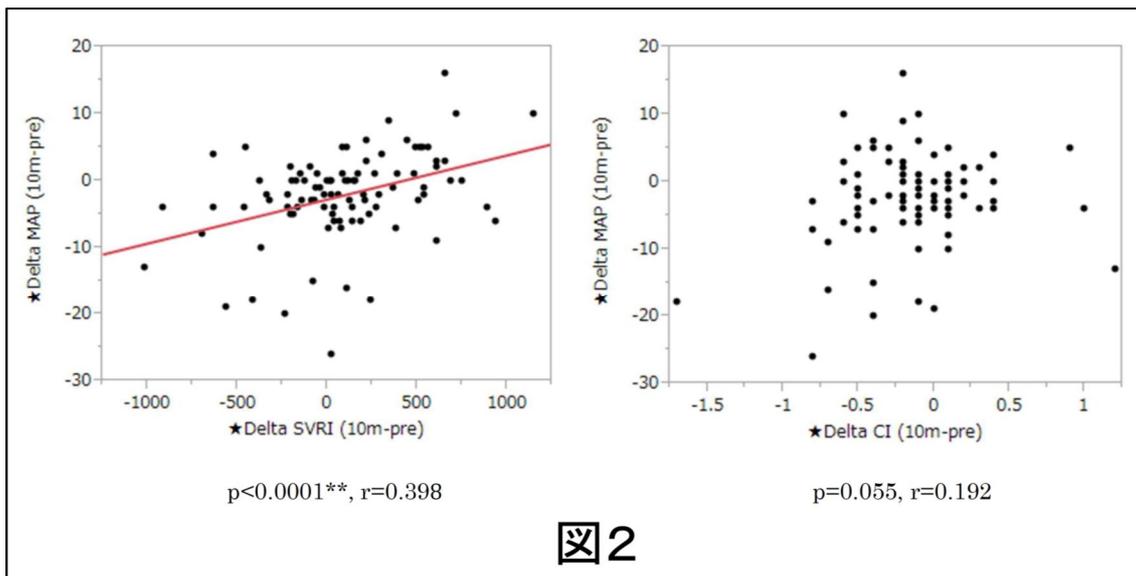


図1

両群ともCIは低下するが、SVRIに関しては血圧非低下群では上昇反応がみられた一方、血圧低

下群では上昇反応がみられなかった。開始後 10 分間における平均血圧の変化量と CI の変化量とにおいては有意な相関はみられなかったが、SVRI の変化量とは有意な正の相関を認めた（図 2）。そこで、開始後 10 分での SVRI の変化量との関連因子を検討したところ、単回帰分析にて



総コレステロール値、LDL コレステロール値、non HDL コレステロール値に正の相関をみとめた（ $p=0.033$  coefficient=0.216、 $p=0.036$  coefficient=0.212、 $p=0.024$  coefficient=0.229）。以上より、透析低血圧には開始早期の全身血管抵抗の変化が関与しており、血清コレステロールが透析中の全身血管抵抗調節に関与している可能性が示唆された。

次に、透析患者における大動脈弁の検討という研究課題名で、当センター研究倫理審査委員会から研究許可(研究課題番号: R19116)を得て、研究開始した。大動脈弁についての組織検討を行った。当センターで 2015 年 1 月から 2019 年 12 月の間に、大動脈弁狭窄症で入院し、手術を受けたバイオバンク登録のある症例 251 例を対象とした。大動脈弁狭窄症の病因別では、動脈硬化性が 105 例、大動脈二尖弁が 87 例、リウマチ性が 39 例、その他の症例が 20 例となった。透析大動脈弁狭窄症症例は 16 例あり、動脈硬化性が 13 例、大動脈二尖弁が 1 例、リウマチ性が 2 例であった。一方、非透析大動脈弁狭窄症例は 235 例あり、動脈硬化性が 92 例、大動脈二尖弁が 86 例、リウマチ性が 37 例、その他が 20 例であった。透析症例の大動脈弁狭窄症の病因として、全体に占める動脈硬化性の割合が多い傾向にあった。

透析患者における刺激伝導系の検討については、当センターで 2001 年 1 月から 2019 年 12 月までの透析患者剖検例を対象とした。当センターでの透析患者剖検症例で、バイオバンク登録がある症例 2 例と病理解剖についての遺族の同意がある症例 6 例、計 8 例で検討を行った。刺激

伝導系の組織評価項目として、炎症細胞浸潤、線維化、プルキンエ線維空胞変性を評価した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kishida M, Yamada Y, Inayama E, Kitamura M, Nishino T, Ota K, Shintani A, Ikenoue T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Effectiveness of music therapy for alleviating pain during haemodialysis access cannulation for patients undergoing haemodialysis: a multi-facility, single-blind, randomised controlled trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 631
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13063-019-3773-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kusunoki H, Iwashima Y, Kawano Y, Hayashi SI, Kishida M, Horio T, Shinmura K, Yoshihara F.	4. 巻 32
2. 論文標題 Association Between Circadian Hemodynamic Characteristics and Target Organ Damage in Patients With Essential Hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Hypertens	6. 最初と最後の頁 742-751
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ajh/hpz088.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kusunoki H, Iwashima Y, Kawano Y, Hayashi SI, Kishida M, Horio T, Shinmura K, Yoshihara F.	4. 巻 36
2. 論文標題 Circadian hemodynamic characteristics in hypertensive patients with primary aldosteronism.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hypertens	6. 最初と最後の頁 2260-2268
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/HJH.0000000000001800.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岸田真嗣 中村敏子 松尾実紀 肥塚諒 林真一郎 岩嶋義雄 上田仁 福井重文 辻明宏 大郷剛 吉原史樹
2. 発表標題 非侵襲性心拍出量モニターを用いた末期腎不全慢性血栓栓性肺高血圧症合併患者2例における検討
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾実紀 肥塚諒 岸田真嗣 林真一郎 岩嶋義雄 吉原史樹 小川浩司 林輝行 中村敏子
2. 発表標題 透析低血圧と末梢血管抵抗との関連について
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉原史樹 岸田真嗣 松尾実紀 肥塚諒 林真一郎 岩嶋義雄 中村敏子
2. 発表標題 脳心血管疾患合併患者の透析実施時の血圧管理
3. 学会等名 第7回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有里哲哉 岸田真嗣 吉原史樹
2. 発表標題 Fontan術後CKD患者における腎病理学的検討
3. 学会等名 第49回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸田真嗣 木村祐樹 黒田健輔 有里哲哉 松尾実紀 肥塚諒 松原正樹 森川貴 小西啓夫 松本学 武田朝美 植田初江 福嶋教偉 吉原史樹
2. 発表標題 心移植免疫抑制剤内服下で発症した膜性増殖性糸球体腎炎の1例
3. 学会等名 第49回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuyoshi Ikenoue Masatsugu Kishida Yosuke Yamada Emi Inayama Mineaki Kitamura Kanae Takahashi Ayumi Shintani
2. 発表標題 Effectiveness of music for alleviating pain during haemodialysis access cannulation: A multi-facility, single-blind, randomised controlled trial
3. 学会等名 57th ERA-EDTA congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	植田 初江  (Ishibashi-Ueda Hatsue)		
研究協力者	吉原 史樹  (Yoshihara Fumiki)		