

令和元年6月11日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26461117

研究課題名(和文)腎臓病特有の肺動脈圧上昇とその機序の解明

研究課題名(英文) Mechanism for developing uremic specific pulmonary hypertension

研究代表者

常喜 信彦 (JOKI, Nobuhiko)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：40349882

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：末期腎臓病患者17例を登録した前向き観察研究を行った。登録時の平均肺動脈圧は 26.6 ± 7.8 mmHgであった。肺高血圧合併率は23.5%であり既報通り高率であった。肺動脈圧との回帰分析では、-Klothoとの間に有意な負の関連が認められた($r=-0.886$, $p=0.019$)。その他のマーカー(FGF23、IL6、PTX3、ET1)には有意な関連は認められなかった。一方、縦断面研究では肺動脈圧は、動静脈吻合の作成前後でも、透析開始前後でも有意な変化は認められなかった。慢性腎臓病進行過程での-Klothoの低下が末期腎臓病患者特有の肺高血圧症発症に寄与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高率に合併する末期腎臓病患者の肺高血圧症は依然としてその病態は解明されていない。近年、末期腎臓病患者の死因の主因が心臓突然死であることが報告され始め、肺高血圧症との関連が指摘され始めている。本研究では、動静脈吻合の影響や血液透析療法自体の肺動脈圧への影響は、予想に反して認められなかった。一方で、慢性腎臓病の退化、早老現象と深くかかわる事が知られている。-Klothoと肺動脈圧が負の関連を示したことは非常に興味深い。保存期腎臓病からの-Klothoを減少させない加療に、肺高血圧予防の道が開けるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：The prospective longitudinal observational study planned and conducted to clarify the prevalence of pulmonary hypertension (PH) in end-stage kidney disease (ESKD) patients, and to identify the potential contributor to uremic specific PH. On the baseline data, about 25% of 17 ESKD patients was suffered from PH which is defined as the patients with mean pulmonary artery pressure (PAP) over 30mmHg by echocardiogram at the creation of arteriovenous (AV) fistula. Interestingly significant inverse association was found between PAP and serum alfa-klotho which is one of the factors for underlying the degenerative processes seen in chronic kidney disease. There were no good correlation between PAP and the other factors such as serum endothelin, pentraxin3, and FGF23. In the longitudinal study, PAP did not show any remarkable change after creation of AV fistula and starting hemodialysis (HD). However, decreasing of alfa-klotho may play at least in part for developing uremic specific PH.

研究分野：腎臓内科

キーワード：肺高血圧 末期腎臓病 -Klotho

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

・ 心臓突然死が主因の可能性

わが国の透析患者数は約 30 万人超にのぼる[日本透析医学会 統計調査委員会 : 17-20, 2012]。その死因の約 35%は心臓合併症に由来する。なかでも心不全死が約 25%と最も高率である。一方、我が国の血液透析患者約 700 例を対象とした多施設共同研究では、興味深いことに、死因分布が異なり心臓死の中でも心臓突然死が最も高率(16%)であることが報告されている[Am J Kidney Dis. 61(3):466-475]。また心臓突然死の定義を統一して米国、欧州諸国の心臓突然死と我が国のその率を比較したとき、いずれも約 20%前後となることも報告[Clin J Am Soc Nephrol 7: 765-774, 2012]されている。我が国の末期腎臓病患者の予後改善には心不全対策に加え心臓突然死対策が急務であることを示している。

・ 肺高血圧症と心臓突然死

非腎不全患者では、肺高血圧症が心臓突然死の原因病態として深く認知されている。原発性、続発性を問わず、右心不全を伴う肺高血圧症患者の死因の主因は心臓突然死であることが清書にも報告されている[Braunwald's HEART DISEASE, 5th Edition, Chapter 73 Pulmonary Hypertension]。末期腎臓病患者に好発する心臓突然死にも肺高血圧症が深くかかわる可能性がある。

・ 肺高血圧症が高率に潜在

左心系や肺に異常を認めない血液透析患者を対象とした右心系カテーテル検査を用いた研究[PLoS One. 2012;7(4):e35310]において、約 75%に post-capillary の、また約 5%に pre-capillary の肺高血圧症を合併することが報告されている。さらに、Agarwal は心臓超音波による肺高血圧の診断を行い、肺高血圧症を合併する末期腎臓病患者の方が、非合併患者に比し予後が不良であることを報告している[Nephrol Dial Transplant. 2012 ;27(10):3908-14]。末期腎臓病患者には潜在する肺高血圧症患者が高率に存在し、予後(心臓突然死)との関連がきわめて密接であることをうかがわせる。

・ 末期腎臓病と原因不明の肺高血圧

2008 年 WHO は肺高血圧症分類の見直しを行っている。その中には 2003 年には表記されていなかった大項目として、“多岐にわたる不明要因による肺高血圧症”が新規に掲載され、その一つとして末期腎臓病患者があげられている[Circulation 2009; 54 suppl S; S43-S54]。末期腎臓病は肺高血圧症の中でも未だ病態解明の進んでいない分野である。

・ 想定される肺高血圧症寄与因子

末期腎臓病患者において肺高血圧症をきたしやすい背景として、いくつかの要因が想定されている。肺高血圧は右心系の拍出量と肺血管抵抗により規定される。慢性腎障害は進行とともに利尿不全が生じ体液量が過剰になることに加え、血液浄化アクセスのための動静脈シャントは心前負荷増大を招く。この 2 者は右心系の拍出量増加から肺動脈圧の上昇につながる可能性がある。一方、慢性腎臓病は古典的、非古典的な動脈硬化危険因子の集積状態を招き、血管内皮障害ならびに中膜石灰化から動脈硬化の促進的進行を惹起する。肺動脈硬化の進展は、肺血管抵抗の増大につながり、肺動脈圧の上昇につながると想定される。健常人では肺血管抵抗増大の原因物質として endothelin が着目されている[Circ Res 1991;69:157-64.]。腎臓病患者では血中 Endothelin が高値を示す事が報告[Nephrol Dial Transplant 1994;9:650-4.]されているものの、肺動脈圧との関連を検証した報告はない。さらに血液浄化開始による尿毒症環境の改善が肺動脈圧に与える影響についても十分に言及されていない。

2. 研究の目的

以下の 5 項目について検討することを目的とする。

透析導入前末期腎臓病患者における肺高血圧症合併頻度

心臓超音波検査により肺高血圧症合併頻度を解明する。特に左心系の異常、肺疾患などによらない、原因の特定できない肺高血圧症の我が国における合併頻度を明らかにする。

動静脈シャント(以降、内シャント)の血流量が肺動脈圧に与える影響

内シャント作成前後の肺動脈圧を測定しその短期的影響、作成後からの長期的影響の検証する。

尿毒症環境が肺動脈圧に与える影響

血液透析導入直前直後の肺動脈圧の変化を検証する。

血液浄化(血液透析)が肺動脈圧に与える影響

血液透析導入 1 年後の肺動脈圧と透析導入時の肺動脈圧の比較検討により、血液浄化の肺動脈圧に与える長期的影響を解明する。

腎不全特有の動脈硬化危険因子(Ca/P 代謝異常関連マーカー、慢性炎症関連マーカー)古典的、非古典的動脈硬化危険因子と肺動脈圧の関連を見出す。特に肺高血圧症の発症と深くかかわるとされる血中 Endothelin 濃度との関連、また健常人において肺高血圧症の診断特異性が高いと言われる pentraxin3 [PLoS One 2012;7(9):e45834]の診断有用性についても検証する。

3. 研究の方法

1. デザイン: 縦断的観察研究

登録後 2 年間の観察を行う縦列研究を行う。

2. 対象症例

東邦大学医療センター大橋病院に通院中の慢性腎臓病患者で以下の要件を満たす患者とする。

腎臓病原疾患は問わない。

通常診療の血清 Cr 値と年齢から算出した推定 GFR 値 15/mL/min/1.73m² 未満、すなわち慢性腎臓病 5 期の患者。

1 年以内に透析導入に至ると想定される患者。

透析導入前内シャント作成に同意が得られる患者。

3. 除外基準

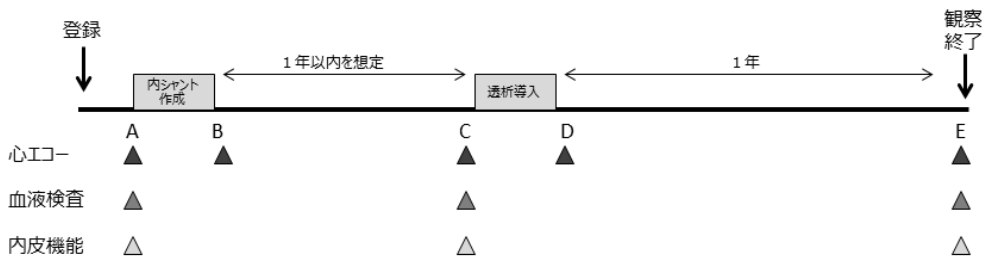
冠動脈バイパス術、心臓弁膜症など心臓手術歴のある患者。

先天性心疾患を合併する患者。

慢性肺疾患、肺を含む悪性腫瘍を合併する患者。

4. 方法(図参照)

被対象患者を縦断的に観察し、以下に示す各時点で肺動脈圧を測定し、各目的に応じた検証を行う。なお肺動脈圧は経胸壁心臓超音波検査法(以後、心エコーと記載)を用いて行う。検査者は本研究分担者に限定することで、検査者間の誤差をなくす。



透析導入前末期腎臓病患者における肺高血圧症合併頻度

研究同意取得後、内シャント作成前の通常診療で行われる心エコー(A)により肺動脈圧を測定。平均肺動脈圧で 30mmHg 以上を肺高血圧症と定義し肺高血圧症の合併頻度を明らかにする。肺高血圧症と診断された対象者は心疾患、肺疾患の精査を施行し、原因の特定を行い、WHO の新分類別合併頻度を検証する。

内シャント作成が肺動脈圧に与える影響

内シャント作成前(A)と透析導入時(C)の肺動脈を評価しシャント作成との関連を検証する。

尿毒症環境・血液浄化(血液透析)が肺動脈圧に与える影響

血液透析導入 1 年後の肺動脈圧(E)と透析導入時の肺動脈圧(C)の比較検討により、血液浄化の肺動脈圧に与える長期的影響を解明。

危険因子の検証

腎不全特有の動脈硬化危険因子(Ca/P 代謝異常関連マーカー、慢性炎症関連マーカー)、血管内皮機能との関連を検証する。(A)(C)(E)の3点において以下の項目の血液特殊検査を実施する。

- Ca/P 代謝特殊マーカー: FGF23、25(OH)D3、可溶性 Klotho
- 慢性炎症マーカー: IL-6
- 血管内皮機能マーカー: Endothelin-1、Endothelin-2、pentraxin3

4. 研究成果

1. 登録者の背景および肺高血圧合併率

平均年齢 71 歳、男性 15 例(88%)、糖尿病 11 例(65%)、登録時の平均肺動脈圧は 26.6 ± 7.8 mmHg であった。また肺動脈圧 30mmHg 以上を肺高血圧患者と定義した時 4 例が該当し、合併率は 23.5% であった。

2. 動静脈シャント影響

透析導入時の平均肺動脈圧は 25.4 ± 7.8 mmHg であった。肺高血圧患者は 3 例に認め、合併率は 17.7% であった。いずれも登録時と有意な変化は認めなかった。この間の変化は内シャント作成による肺動脈圧への影響を反映しているとも考えられるが、本研究では有意な変化はなく、動静脈吻合形成による影響は認められなかった。

3. 尿毒症環境・血液浄化(血液透析)の影響

透析導入 1 年後の平均肺動脈圧は 18.0 ± 13.5 mmHg であった。肺高血圧患者は 5 例に認め、合併率は 29.4% であった。いずれも登録時と有意な変化は認めなかった。透析導入時から開始 1 年後までの変化は血液透析による肺動脈圧への影響を観察できる可能性があるが、本研究では有意な変化は認められなかった。一方で、ほぼすべての患者において透析後に体液管理の適正化が行われており、この補正が肺動脈圧の是正に至った可能性がある。

4. 肺動脈圧関連因子(横断面検討)

登録時、透析導入時、開始 1 年後、それぞれの時点での特殊バイオマーカーと肺動脈圧の関連について検討した。登録時の各種マーカーの平均値は FGF23 1116 pg/mL、IL6 10.3 pg/mL、PTX3 5.0 ng/mL、-Klotho 616 pg/mL、ET1 2.7pg/mL であった。登録時の肺動脈圧との回帰分析では、-Klotho との間に有意な負の関連が認められた ($r=-0.886$, $p=0.019$)。その他の

マーカーには有意な関連は認められなかった。この関連は、透析導入時および開始1年後には消失していた。また新たに透析導入時および開始1年後に有意な関連が出現したマーカーもなかった。

5. 肺動脈圧の変化（縦断面検討）

登録時、透析導入時、透析導入1年後の経時的な肺動脈圧の変化は、導入時に平均 -1.7 ± 2.1 mmHg 低下し、導入1年後に 7.2 ± 9.9 mmHg 再上昇していたが、統計学的に有意な変化ではなかった（ $p=0.459$ ）。有意な変化を示したバイオマーカーは認められなかったが、FGF23 は導入時に平均 345 ± 778 pg/mL 上昇し、導入1年後にはさらに 12577 ± 22682 pg/mL まで上昇していたが、統計学的には有意なレベルに達していなかった（ $p=0.091$ ）。興味深いことに、心エコー所見で得られた左室心筋重量は経時的に有意な変化は認められないものの、左室相対的壁厚（RWT: relative wall thickness）は導入時に平均 -0.05 ± 0.08 と大きな変化なく、導入1年後に $+0.09 \pm 0.15$ と登録時に比し10%ほど増加していた（ $p=0.015$ ）。登録時に肺動脈圧との負の関連が認められた $-Klotho$ にも統計学的に有意な変化は認められなかった。

6. 考察

末期腎臓病経過中の内シャント造設、透析導入による肺動脈圧へに影響は見いだせなかった。一方で、一部の新規バイオマーカー、 $-Klotho$ と肺動脈圧との間に有意な負の関連が認められた。 $-Klotho$ の低下と老化が強く関連することは既に確立された事実であり、肺動脈圧と負に関連することは興味深い。今回の検討では、症例数が少ないこともあり、腎不全患者特有の肺動脈圧上昇の病態解明に至る因子の抽出には物足りない結果であったが、いくつかの興味深いデータも得られ、今後引き続き検討を継続する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

第24回日本腹膜透析医学会学術集会 糖尿病腹膜透析患者の心血管病対策 2018.10.6 徳島 常喜信彦

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：長谷 弘記
ローマ字氏名：(HASE, Hiroki)
所属研究機関名：東邦大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号(8桁)：90180851

研究分担者氏名：田中 友里
ローマ字氏名：(TANAKA, Yuri)
所属研究機関名：東邦大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号(8桁)：30385794

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。