

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17747

研究課題名（和文）血液透析患者の心血管イベントの実態を明らかにする地域密着型コホート研究

研究課題名（英文）A community-based cohort study to clarify reality of cardiovascular events in hemodialysis patients

研究代表者

北村 峰昭 (Kitamura, Mineaki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・客員研究員

研究者番号：70646835

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：長崎市内で血液透析を施行している症例で、急性期病院で心血管合併症の入院治療を行った症例の追跡調査を施行した。脳出血後の症例では、退院時の日常生活動作（ADL）が低下している症例ほど生命予後が悪い傾向が認められた。また、長崎市内で最大の透析施設である長崎腎病院でのコホート研究では、血清リン値が高値である症例ほど大動脈弁狭窄症の発症リスクが高いことが明らかになった。同コホートにて、スタチンを服用している症例では生命予後が良好であることが明らかになり、同薬に加えて降圧薬や糖尿病薬を除いた薬剤数と生命予後の間に負の相関があることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

透析患者における心血管合併症の発症率は、健常人に比べて極めて高いことが知られているが、発症後の経過についてはあまり知られていない。今回の検討では、透析症例における脳出血と血清カルシウムの関連について明らかにした。脳出血後の寝たきりとなった症例では、著しく生命予後が損なわれていた。また、一施設のコホート研究により心血管イベントや生命予後に関連するリスク因子の特定や、発症予防に貢献すると思われる薬剤の特定を行った。心血管合併症の発症予防と、発症後の課題を明らかにしたという点で、今回の研究は透析医療への貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We conducted a follow-up survey of patients undergoing hemodialysis in Nagasaki City who were hospitalized for cardiovascular complications at acute care facilities. In cases with cerebral hemorrhage, the prognosis of life was negatively correlated with ADL at discharge. In addition, a cohort study at Nagasaki Renal Center, which is the largest hemodialysis center in Nagasaki City, revealed that cases with higher serum phosphorus levels have a higher risk of developing aortic stenosis. In the same cohort, patients taking statins had a good prognosis, and there was a negative correlation between the number of drugs excluding statins, antihypertensive drugs and diabetes drugs and life prognosis.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：心血管合併症 血液透析 脳出血 大動脈弁狭窄症 スタチン ポリファーマシー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心血管イベントは血液透析患者の死因の3分の1以上を占めるとともに、致死的でない場合であっても大幅な日常生活動作(ADL)の低下を来す。これまでいくつかの心血管イベントの発症リスク因子が明らかになっているが、詳細な患者背景や治療内容、発症後の転帰については不明なことが多い。

長崎県は地理的な条件から患者の移動が少なく、重症例の治療は少数の基幹病院に集約化され、医療者間の情報共有がしやすいという特徴がある。この中で長崎地域医療圏では血液透析患者数は約1400例で、心臓血管外科と脳神経外科の治療が可能な重要拠点病院が2施設に集約化されている。また、長期療養加療可能な施設が3施設に限られ、ADLの低下した患者の転帰についての情報収集が可能と考えられる。

本研究では長崎地域医療圏で血液透析患者の過去起点の観察研究を行い、心血管イベントについて発症のリスクを同定し、発症時の状況を明らかにし、発症後の患者の転帰・状況を追跡する。さらにこの一連の流れでADLの低下と生命予後への影響を検討する。

2. 研究の目的

血液透析患者の心血管イベントに着目し、患者背景と疾患の発症を検討しつつ、急性期治療時の状況・治療内容と、発症した後の生命予後・転帰を症例ベースで追跡することである。

また心血管合併症の発症リスクとなる因子の検討を、維持透析施設のコホート研究により行う。

3. 研究の方法

長崎市内で維持血液透析中の患者を対象とし、心血管合併症を発症し、急性期病院にて加療を受けた症例のその後の経過を観察した。なお、発症後の経過については長崎市内の維持透析施設と連携し情報収集を行った。長崎市において長期療養が可能な施設は限られており、それらの施設での最終的な転帰を明らかにした。本研究では、長崎大学病院を中心とした観察研究を行うこととした。

また、当初予定していた心血管合併症発症後の追跡調査に加えて、長崎市内の維持透析施設でのコホート研究を行い、心血管合併症の発症のリスクとなるような因子の同定を合わせて行った。本研究では、長崎市内で最大規模の長崎腎病院でのコホート集団を中心に検討を行った。

4. 研究成果

(1) 透析症例と脳出血について

長崎市内で脳出血を発症した場合は、ほとんどのすべての透析症例が長崎大学病院に搬送されることから、脳出血を重点的に検討することとした。

脳出血の重症化ならびに脳出血の発症と関連する患者背景

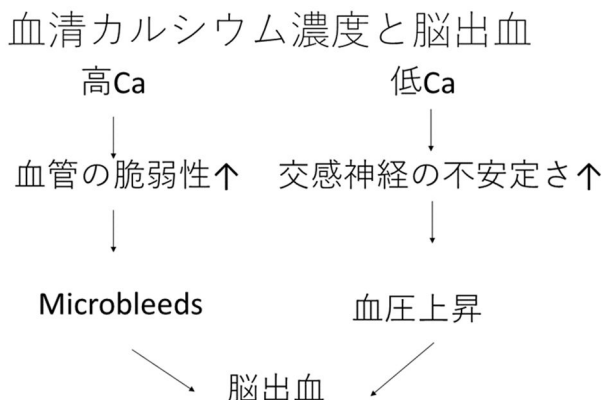
2007年～2017年に長崎大学病院で脳出血の治療を行った透析患者99例に着目した。1/3に相当する32例が死亡退院し、67例が生存して退院した。これらの2群を比較したところ、死亡退院した症例では、抗血小板薬を服用している割合が高く、血清カルシウム値が高値であることが明らかになった。なお多変量ロジスティック回帰で血清カルシウム濃度1mg/dLあたり、オッズ比(OR):2.91, 95%信頼区間(CI):1.58-5.35, $p<0.001$ の関与が明らかとなった。2011年～2012年に長崎腎病院で血液透析を施行していた339例を対照群として、脳出血を発症した症例と比較をしたところ、血清カルシウムが脳出血例に関連する独立した因子であることが明らかになった(OR:1.52, 95%CI:1.05-2.20, $p=0.03$)。一般的に血清カルシウム高値の場合は心血管合併症の発症リスク因子とされるため、他の心血管系合併症に関する既報と矛盾がない結果であると考えられた。

一般集団と透析症例における血清カルシウムの影響の違い

一般集団における脳出血の場合、低カルシウム血症の方が生命予後に悪影響を及ぼすことが知られている。上記の研究で得られた結果は、この関連とは真逆であった。そこで、上記患者集団において、血清カルシウムと負の相関を認め、脳出血の発症に関連すると思われる因子について追加検討した。脳出血発症前3回の透析記録から、透析前の血圧の推移を観察したところ、血清カルシウムが低い症例ほど、普段の血圧レベルよりも発症直前に有意な血圧上昇が引き起こされやすいことが明らかになった(発症直前の血圧上昇に対する血清カルシウム値の重回帰分析: $=-0.243$, 標準誤差:1.44, $p=0.01$)。なお、対照群の透析症例では、エントリー前3回透析記録を観察したが、血圧の変動傾向は認めなかった。

上記2つの研究をまとめると血清カルシウム高値の場合は、血管の石灰化が起こりやすくなり、血管の脆弱性が上昇して脳出血を発症しやすく、さらに重症化しやすいと考えられた。一方で、血清カルシウム低値の場合は、交感神経系に作用することにより、循環動態の不安定性をもたらし、血圧上昇を惹起して脳出血の発症に関与するものと考えられた。

すなわち、血液透析の管理上は、低カルシウムも高カルシウムも避けることが望ましいと考えられた（下図）。



高Caも低Caも脳出血には影響を及ぼしうると考えられ、極端な治療は避けた方がよいと思われる。

脳出血後にADLが低下している症例の追跡調査

脳出血後にすべての透析症例で、ADLの低下が明らかとなったが、その中でも脳出血を治療し退院した症例の約半数が、ほぼ寝たきりの状態であった。透析症例の脳出血後の経過の詳細について調べた報告は皆無であったため、長崎市内の透析施設と連携して退院後の症例の予後調査を行った。寝たきりでない症例ではADL毎の予後の差は認めなかったが、寝たきりの状態で転院となった症例では、生命予後が特に悪いことが明らかとなった。年齢と抗血小板薬の服用で調整した比例ハザードモデルでは、寝たきり状態は寝たきりではない症例と比較してハザード比(HR)13.7, 95%CI:3.88-63.7, $p<0.001$ という結果が得られた。また寝たきり症例16例中、3/4に該当する12例での死因が、肺炎といった感染症によるものであった。脳出血後の合併症として、嚥下機能の低下などが予想され、誤嚥性肺炎を引き起こしている可能性が考えられた。発症後の感染症予防や栄養状態の改善が課題であると考えられた。

(2) 長崎腎病院のコホート研究より

先述の長崎腎病院で2011年～2012年に血液透析を施行していた339例については、約10年間にわたる経過を追跡することができたため、生存解析を中心とするコホート研究を行った。

血液透析患者における大動脈弁狭窄症の発症因子について

血液透析患者の心血管合併症の中で、大動脈弁狭窄症は重要な疾患の一つである。長崎腎病院では最低年に一回の心エコー検査を施行しているため、大動脈弁狭窄症の発症について調査が可能であった。コホートのエントリー時に大動脈弁狭窄症をすでに発症している症例と追跡調査が不可能であった症例を除外した302例において、約10年間のうちに60例で大動脈弁狭窄症を発症していた。発症に関連する因子を探索したところ、年齢と血清リン値が高い症例ほど、同疾患の発症が高いことが明らかになった。多変量Cox回帰分析にて血清リン値1mg/dLあたり、HR:1.40, 95%CI:1.16-1.67, $p<0.001$ とリスク上昇が認められた。血液透析患者では血清リン値が高値であるほど、狭心症や心筋梗塞の発症が高いことが知られており、一般的な傾向と矛盾しないものであった。なお、重度の大動脈弁狭窄症と診断され、大動脈弁置換術を施行された症例の10例と手術を行わなかった50例を比較したところ、手術を施行した症例では有意に生命予後が良好であった(ログランク検定 $P<0.001$)。透析患者におけるフォローアップの心エコー検査が有用であること、さらに専門医との緊密な連携を行い手術適応症例の治療を計画的に行うことが重要であると考えられた。

心血管イベントを抑制する可能性がある因子についての調査

透析患者における心血管系合併症の抑制は急務である。一般集団では、適切な薬物治療により心血管イベントのリスクを減少させることが知られている。そこで、心血管イベントの発症抑制に有用と思われるような薬剤について検討をした。339例中51例で、スタチンの一種であるピタバスタチンが処方されていた。ピタバスタチンを服用している症例では、循環器専門医受診歴や糖尿病の罹患割合が有意に高かったが、非服用群と傾向スコアマッチングを行い(各群44例ずつ)、ピタバスタチン服用群では約10年の観察期間において有意に生命予後が良好であることが明らかとなった(ログランク検定 $P=0.049$)。なお、この検討において、降圧剤の総薬剤数も生命予後と正の相関があることが明らかになった。

血液透析患者におけるポリファーマシーの調査

血液透析患者においては、内服薬剤数が多いこと、いわゆるポリファーマシーが問題視されている。一般にポリファーマシーは薬剤の副作用により生命予後に悪影響を及ぼすと考えられているが、これまで透析患者の症例において薬剤数と生命予後の関連について明らかにした研究はなかった。この背景としては、上記研究で明らかになったように、血液透析患者において生命予後の改善に有用と思われる薬剤が存在するためであると考えられた。そこで、透析症例において重要と思われる薬剤と考えられる降圧薬や抗糖尿病薬、スタチンを除外した総薬剤数と生命予後について検討をしたところ、負の相関が認められた。一例として、必要性の高い薬剤の数を除いた他の薬剤の総数が4剤未満の集団に比べて、11剤以上の薬剤を服用している集団では、年齢や透析歴などで調整した死亡リスクが2.01倍に上昇していた ($p=0.004$)。なお、降圧薬においては、カルシウム拮抗薬を服用している症例では、服用していない症例と比較して有意に生命予後が良好であることが明らかとなり (ログラंक検定 $p=0.02$)、狭心症や心筋梗塞などに対して抑制的に働いているのではないかと想定された。心血管イベント抑制だけに限定されないと思われるが、薬剤の処方内容等を再検討することにより、生命予後を改善することが可能なのではないかと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kitamura M, Tateishi Y, Sato S, Kitamura S, Ota Y, Muta K, Yamashita H, Uramatsu T, Obata Y, Mochizuki Y, Nishikido M, Izumo T, Harada T, Funakoshi S, Matsuo T, Tsujino A, Sakai H, Mukae H, Nishino T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Association between serum calcium levels and prognosis, hematoma volume, and onset of cerebral hemorrhage in patients undergoing hemodialysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Nephrol	6. 最初と最後の頁 210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12882-019-1400-4.	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 Ota Y, Kitamura M, Muta K, Yamashita H, Uramatsu T, Obata Y, Harada T, Funakoshi S, Mukae H, Nishino T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Effect of statin on life prognosis in Japanese patients undergoing hemodialysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0224111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0224111.	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 Kitamura M, Tateishi Y, Sato S, Ota Y, Muta K, Uramatsu T, Izumo T, Mochizuki Y, Harada T, Funakoshi S, Matsuo T, Tsujino A, Sakai H, Mukae H, Nishino T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Lower serum calcium and pre-onset blood pressure elevation in cerebral hemorrhage patients undergoing hemodialysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 465-473
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-020-01846-3.	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 Kitamura M, Yamaguchi K, Ota Y, Notomi S, Komine M, Etoh R, Harada T, Funakoshi S, Mukae H, Nishino T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognostic impact of polypharmacy by drug essentiality in patients on hemodialysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 24238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-03772-0	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 Torigoe M, Kitamura M, Yamaguchi K, Uchino T, Torigoe K, Harada T, Funakoshi S, Yamamoto K, Maemura K, Eishi K, Mukae H, Nishino T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Association between Serum Phosphate Levels and the Development of Aortic Stenosis in Patients Undergoing Hemodialysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 4385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10194385.	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 Yamashita A, Kitamura M, Tateishi Y, Torigoe K, Muta K, Mochizuki Y, Izumo T, Matsuo T, Tsujino A, Sakai H, Mukae H, Nishino T.	4. 巻 61
2. 論文標題 Correlation between a Bedridden Status and the Long-term Outcome in Hemodialysis Patients after Intracerebral Hemorrhaging.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1133-1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8006-21.	査読の有無 無
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4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 鳥越 未来、北村 峰昭、鳥越 健太、太田 祐樹、原田 孝司、船越 哲、西野 友哉
2. 発表標題 血液透析患者における大動脈弁狭窄症(AS)に関連する因子の検討
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田 洋輔、稲山 えみ、岸田 真嗣、北村 峰昭、高橋 佳苗、新谷 歩、池之上 辰義
2. 発表標題 血液透析患者における音楽の聴取による血管穿刺痛緩和効果の検証
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mineaki Kitamura
2. 発表標題 Blood pressure elevation just before cerebral hemorrhage in patients undergoing hemodialysis
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mineaki Kitamura
2. 発表標題 ASSOCIATION BETWEEN SERUM CALCIUM LEVELS AND THE PROGNOSIS, HEMATOMA VOLUME, AND THE ONSET OF CEREBRAL HEMORRHAGE IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS
3. 学会等名 International Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関