

主 論 文

Arterial Stiffness Is an Independent Risk Factor for Anemia After Percutaneous Native Kidney Biopsy

(動脈スティフネスは経皮的腎生検後の貧血進行を予測する独立したリスク因子である)

[緒言]

腎生検後の出血は、最も多い合併症である。出血合併症に関するリスク因子は過去に多数報告されているが、動脈硬化症との関係を調べた研究は過去にない。動脈硬化の進行した萎縮腎は、診断意義や出血合併症のリスクからも腎生検の適応となり難いが、その明確な評価方法や基準は設定されていない。

動脈硬化はふたつの成分(壁肥厚とスティフネス)から成り立つが、そのうち動脈スティフネスの指標として pulse wave velocity (PWV)の有用性が臨床的に確立している。大動脈の PWV 値は左室肥大や脈圧の増大と関連があり、脳卒中や心血管疾患の独立したリスク因子として報告されている。大動脈のスティフネスの進行により心負荷は増大し、その動脈圧の伝導が結果的に微小循環系や脳・腎といった臓器障害につながる。上腕-足首間 PWV (baPWV) 値の上昇が脳の潜在性微小出血やアルブミン尿に影響することが報告されており、baPWV 値の上昇が腎生検後の出血合併症にも影響する可能性がある。本研究の目的は、baPWV 値で評価する動脈スティフネスと、出血合併症(特にヘモグロビン (Hb) 低下率)との関係について調べることである。

[対象と方法]

対象患者と情報収集

2010年5月～2016年5月に岡山大学病院 腎臓内科で経皮的腎生検を行った患者462人を対象とした。カルテ診療録から後ろ向きに必要な情報を収集した。入院時の患者背景、血圧や凝固系、腎機能、血糖や脂質に関わるデータを抽出した。本研究は、岡山大学研究倫理委員会 (KEN1608-01, 2016) によって承認された。対象患者に対しては、外来掲示板やホームページに研究内容を掲載し周知した。また、臨床試験レジストリー (UMIN000026270) に登録している。

出血合併症の評価方法

主要アウトカムを、生検後の貧血進行 [翌日のHb値の10%以上の低下] と設定し、貧血進行群とコントロール(貧血非進行)群に2分した。また、腎生検に関わる主要合併症 [輸血や侵襲的な止血術(インターベンションや腎摘出術)を要したもの、また結果的に急性腎不全、敗血症や死亡に至ったもの]と、軽微な合併症 [肉眼的血尿や腎周囲血腫など自然に止血されたもの] を評価した。

腎生検の方法

患者全員から紙文書で腎生検について同意を得た。生検前検査として、血球数・凝固系・腎機能を含めた臓器障害の有無、画像による腎サイズや腎形態異常の有無を確認し、出血のリスクとなる内服薬は中止あるいはヘパリン化して対応した。エコーガイド下に 18G または 16G のディスプレイザブル針 (MONOPTY; BARD, Tempe, USA) を使用し、2 回または 3 回経皮的に穿刺して検体を採取した。生検時・生検後に血圧が高い際には、持続点滴や静注ニカルジピンで血圧コントロールをした。生検後は 15 分間圧迫止血を行い、翌朝までベッド上安静のうえ、定期的なバイタルチェックや超音波による血腫サイズを確認した。翌朝、血腫の拡大や貧血の進行がなければ、平坦歩行へ安静解除した。

baPWV の測定

動脈スティフネスの評価に baPWV を使用した。自動測定器 (form PWV/ABI BP-203RPE II; Colin, Komaki, Japan) を利用し、腎生検前に測定した。

[結果]

462 人 (男性 244 人、女性 218 人) がエントリーし、患者背景は Table 1. に示した。臨床症候群別にみると、慢性腎炎症候群 (58.1%)、ネフローゼ症候群 (25.5%) であり、大規模スタディである Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) の登録症例の分布と差はみられなかった。また、全体 462 人と baPWV 測定者 187 人の患者背景に大差はなかった。

出血合併症については、輸血を要したのが 2 人 (0.43 %) で、止血術を要する重症出血はみられなかった。肉眼的血尿は 5 人 (1.0 %)、血腫形成は、ごく小血腫まで含めると 386 人 (85.0 %) にみられた。迷走神経反射による一過性の血圧低下は 35 人 (11.7 %) であった。Hb 値の低下は、平均 0.33 ± 0.87 g/dl ($2.5 \pm 7.4\%$) で、翌日に Hb 値が 10% 以上低下したのは 54 人 (11.7%) であった。

貧血進行群はコントロール (貧血非進行) 群に比較して、女性、高齢が多く、血清アルブミン (Alb) 低値、eGFR 低値と生検直後の拡張期血圧低値がみられた。多変量解析では、女性、低 Alb 血症と生検直後の拡張期血圧低値が独立したリスク因子であった。次に baPWV の測定者 187 人を解析した。baPWV 高値は、貧血進行の有意なリスク因子であった。前述のリスク因子に baPWV を加えた多変量解析では、baPWV が貧血進行の最も有意なリスク因子であった。貧血進行を予測する ROC 曲線では、baPWV 1839 cm/sec がカットオフ値であった (AUC 0.689)。

[考察]

出血は腎生検後の最も多い合併症である。出血合併症の定義や評価方法は異なるが、2012 年報告のメタアナリシスでは、輸血を要したのが 0.9%、肉眼的血尿が 3.5% であり、当院の発症頻度はそれより少なかった。血腫形成の報告は、CT 画像で 57%-91% (エコーで 70%) であり、当院では、ごく小血腫を含めて 85% みられた。腎生検後の貧血進行もよくみられる現象であり、評価者間でのばらつきが少ないことから、今回主要アウトカムに設定した。

出血合併症のリスク因子は過去に多く報告があり、女性、高齢、高血圧、貧血、腎機能低下、凝固時間

の延長などである。本研究でも、高年齢、女性と腎機能低下は、貧血進行と相関関係がみられた。高年齢と腎機能低下は独立したリスク因子ではなかったことから、動脈スティフネスと関連した因子と考えた。女性が出血のリスク因子となるのは、他臓器の生検でも報告があり、体格が小さいため穿刺針がより深く入りやすいこと、また内臓脂肪量が少ないため生検後の圧迫効果が弱いことが原因ではないかと考えられた。

本研究の主な結果では、baPWV 高値が出血合併症の独立したリスク因子であった。baPWV は動脈スティフネスを非侵襲的に評価するもので、上腕動脈と下肢動脈間の大動脈スティフネスを見たものである。一方、腎生検の出血リスクは腎の微小血管の変化を反映するものである。大動脈と微小血管の変化を関連させる機序について次のように考察をした。すなわち、動脈硬化が進行するほど脈圧は増大し、脳・腎などの末梢血管に到達するまでに、吸収されず更に増幅される。増幅した脈圧は、末梢の微小血管において過剰な血圧と血液量となり、内皮細胞や平滑筋細胞を障害することが、高血圧ラットモデルの実験で証明されている。脳血管においては、PWV 高値が、内頸動脈のプラーク内出血や潜在性微小出血のリスク因子になることが報告されている。腎の微小循環においても、伸縮性のない微小血管壁に増幅した脈圧がかかることで出血リスクが高くなる可能性が考えられた。

動脈硬化は、高血圧・高血糖・高脂血症や腎臓病などの病態合併の結果であるとも考えられる。高血圧患者の脳・腎血管における内皮障害は、高血圧などの負荷が減弱した際に、大部分は可逆的に改善することが明らかとなっている。ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体阻害薬を含む降圧薬、スタチンなどの脂質改善薬や終末糖化産物 (AGE) をターゲットとした治療は、動脈スティフネスを改善する効果を有することが過去の研究で示唆されている。腎生検前にこれらのコントロールを行い、PWV 値の改善を確認することで、腎生検後の出血合併症を予防できる可能性がある。

この研究における限界として、まず単施設の後向き研究であることから、交絡因子の脱落や出血合併症の過小評価の可能性が挙げられる。二つ目に、baPWV が出血を予測する血管機能指標として最も優れたものかどうか、他の血管機能検査と比較できていない点がある。三つ目に、今回主要アウトカムとして設定した、生検後の 10%以上の Hb 値の低下が、より重症な出血合併症を予測しうるかどうか不明である点がある。本研究では重症合併症の症例が少なかったためこの点を評価できなかった。Hb 値の低下は腎生検時の輸液などによる血液希釈でも起こりうるが、10%以上の Hb 値の低下は、実際の出血を反映するものとしてアウトカムに採用している論文が過去にも散見される。従って出血合併症を予測する意義のあるアウトカムとして本研究でも採用した。

[結論]

baPWV 高値は、腎生検後の貧血進行を予測する独立したリスク因子であることを初めて報告した。今後 baPWV を含む新規リスク評価スコアを開発し、生検後の貧血を予測・予防する前向き研究での検討が必要である。