

(原 著)

上部消化管出血を来した慢性腎臓病患者の予後

寶意翔太郎 荻原 諒平 山田健太郎 周藤 紀之
山本 宗平 三村 憲一 満田 朱理 田中 久雄

鳥取赤十字病院 内科

Key words : 上部消化管出血, 慢性腎臓病

はじめに

日本において約8人に1人が慢性腎臓病 (Chronic kidney disease ; CKD) とされ¹⁾, 2018年には慢性透析患者数は33.9万人にのぼっている²⁾. 従来, 透析を受けている慢性腎臓病患者は上部消化管出血のリスクがあることが知られており, 近年は保存期CKD患者でも腎機能低下が上部消化管出血のリスクであることが報告されている³⁾. しかしCKD患者における上部消化管出血の内視鏡的特徴や上部消化管出血を来したCKD患者の予後に関する報告は少なく, 検討を行うこととした.

対象と方法

2014年4月から2019年3月までの5年間に上部消化管内視鏡検査を施行され, 上部消化管出血の診断で当院で入院加療を受けた症例のうち, 内視鏡処置後に関連する上部消化管出血例を除外した163例を対象とした. 診療録を参照して, 年齢, 性別, 病歴, 血清クレアチニン値, 上部消化管出血の原因となった内視鏡所見, 内服薬剤 (プロトンポンプ阻害薬 [proton pump inhibitor ; PPI], ヒスタミンH2受容体拮抗薬 [histamine H2 receptor antagonist ; H2RA], 非ステロイド抗炎症薬 [non-steroidal anti-inflammatory drug ; NSAID], 抗血栓薬) に関する情報や, 慢性肝疾患, 糖尿病, 高血圧症, 心疾患, 悪性腫瘍などの併存疾患の有無, 輸血および内視鏡的止血術以外の止血術の有無, *Helicobacter pylori*感染の有無に関する情報を収集した.

患者の予後は全生存率で評価した. 全生存率は初回の上部消化管内視鏡検査の施行日から死因を問わず死亡した日までの期間をKaplan-Meier法で算出した. 全生存率の群間比較にはlog-rank検定ないしBenjamini & Hochberg

法を用いた. さらに全生存率の群間比較検定で $p < 0.1$ の因子についてCox比例ハザードモデルを適用し予後不良因子の検討を行った. その他の解析にはShapiro-Wilk検定, Mann-Whitney U検定, Fisherの直接確立検定を用いた. $p < 0.05$ を有意差ありとした. 統計解析にはR version 3.6.2を使用した.

本論文は, 当院の倫理委員会の承認を得ている.

結 果

1) 患者背景

対象となった163例の臨床的特徴を表1に示す. 年齢は27~105歳 (中央値70歳) で, 男性98例 (60.1%), 女性65例 (39.9%) であった.

非CKD群は推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate ; eGFR) が $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以上, CKD群はeGFRが $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満と定義し, 蛋白尿の程度は考慮しなかった. CKD群は52例 (31.9%) で, うち9例 (5.5%) が慢性透析患者であった. 腎移植患者および腹膜透析患者は含まれておらず, 慢性透析患者はいずれも血液透析患者であった. 図1にCKDの重症度分類¹⁾を示す. 糸球体濾過量 (glomerular filtration rate ; GFR) の程度でG1~G6まで分けられ, 慢性透析を受けている場合はG5DのようにDを付ける. CKDの重症度分類のGFR区分に基づく, 慢性透析患者9例を除く患者の腎機能別の内訳はG1 : 37例 (22.7%), G2 : 74例 (45.4%), G3a : 22例 (13.5%), G3b : 17例 (10.4%), G4とG5がともに2例 (1.2%) であった. その他の併存疾患は高血圧症80例 (40.1%), 慢性心不全33例 (20.2%), 糖尿病および慢性肝疾患が22例 (13.5%), 悪性新生物16例 (9.8%) であった. *Helicobacter pylori*感染の有無は血清抗体, 胃生検組織, 尿中抗体, 尿素

表1 患者背景

| | 全患者 | 非CKD群 | CKD群 |
|-------------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| 患者数, n | 163 | 111 | 52 |
| 年齢 中央値 (範囲, 歳) | 70 (27-105) | 66 (27-98) | 80.5 (51-105)** |
| 男性, n (%) | 98 (60.1) | 73 (65.8) | 25 (48.1)* |
| 併存疾患, n (%) | | | |
| CKD | 52 (31.9) | | |
| 慢性透析 | 9 (5.5) | | 9 (17.3) |
| 高血圧症 | 80 (40.1) | 42 (37.8) | 38 (73.1)** |
| 糖尿病 | 22 (13.5) | 13 (11.7) | 9 (17.3) |
| 慢性心不全 | 33 (20.2) | 12 (10.8) | 21 (40.4)** |
| 慢性肝疾患 | 22 (13.5) | 19 (17.1) | 3 (5.8) |
| 悪性新生物 | 16 (9.8) | 10 (9.0) | 6 (11.5) |
| <i>Helicobacter pylori</i> 感染 | | | |
| 陽性者/検索患者数 (%) | 56/89 (62.9) | 45/69 (65.2) | 11/20 (55.0) |
| 内服薬, n (%) | | | |
| 抗血栓薬 | 36 (22.1) | 16 (14.4) | 20 (38.5)** |
| NSAID | 21 (12.9) | 11 (9.9) | 10 (19.2) |
| PPIまたはH2RA | 32 (19.6) | 20 (18.0) | 12 (23.1) |
| 治療, n (%) | | | |
| 輸血 | 90 (55.2) | 56 (50.5) | 34 (65.4) |
| interventional radiology | 1 (0.61) | 1 (0.9) | 0 |
| 外科手術 | 1 (0.61) | 0 | 1 (1.9) |
| 予後, n (%) | | | |
| 死亡 | 33 (20.2) | 16 (14.4) | 17 (32.7)* |

CKD ; chronic kidney disease, NSAID ; non-steroidal anti-inflammatory drug, PPI ; proton pump inhibitor, H2RA ; histamine H2 receptor antagonist. * : p<0.05, ** : p<0.001.

| 原疾患 | 蛋白尿区分 | | A1 | A2 | A3 |
|---|---------------------|--------------|--------|-----------|----------|
| 糖尿病 | 尿アルブミン定量 (mg/日) | | 正常 | 微量アルブミン尿 | 顕性アルブミン尿 |
| | 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) | | 30未満 | 30~299 | 300以上 |
| 高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他 | 尿蛋白定量 (g/日) | | 正常 | 軽度蛋白尿 | 高度蛋白尿 |
| | 尿蛋白/Cr比 (g/gCr) | | 0.15未満 | 0.15~0.49 | 0.50以上 |
| GFR区分 (ml/分/1.73m ²) | G1 | 正常または高値 | ≥90 | | |
| | G2 | 正常または軽度低下 | 60~89 | | |
| | G3a | 軽度~中等度低下 | 45~59 | | |
| | G3b | 中等度~高度低下 | 30~44 | | |
| | G4 | 高度低下 | 15~29 | | |
| | G5 | 末期腎不全 (ESKD) | <15 | | |

※重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死発症のリスクを■のステージを基準に、■、■、■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

図1 CKDの重症度分類¹⁾

呼吸試験により89例で検索され56例 (62.9%) が陽性であった。抗血栓薬は36例 (22.1%)、NSAIDは21例 (12.9%)、PPIまたはH2RAは32例 (19.6%) で用いら

れていた。治療として90例 (55.2%) が輸血を実施され、interventional radiologyと外科手術がそれぞれ1例ずつ施行されていた。

非CKD群とCKD群の比較では、年齢、男性の人数、高血圧症の併存、慢性心不全の併存、抗血栓薬の服用および死亡人数がCKD群で有意に多かった(表1)。

2) 上部消化管出血の原因

出血源は胃潰瘍が96例(58.9%)と最も多く、次いで十二指腸潰瘍22例(13.5%)、胃癌11例(6.7%)、食道・胃静脈瘤10例(6.1%)、Mallory-Weiss症候群6例(3.7%)、逆流性食道炎4例(2.5%)、食道潰瘍および胃前庭部毛細血管拡張症(GAVE)が3例(1.8%)、胃悪性リンパ腫、胃ポリープ、胃血管拡張症および胃びらんがそれぞれ1例(0.6%)ずつであった。非CKD群とCKD群に分けた上部消化管出血の原因疾患を図2に示す。どちらの群も胃潰瘍が最も多く、胃癌の割合も概ね同等であるが、CKD群ではびらん性胃炎による出血が有意に多いという結果であった($p < 0.05$)。

3) 死因と予後

初回上部消化管内視鏡検査後の観察期間は0~69か月(中央値7.0か月)であった。観察期間中に33例(20.0%)が死亡した。死因は悪性新生物10例、肝不全6例、感染症5例、急性心不全5例、脳血管疾患2例、消化管出血2例、急性呼吸不全2例、不明1例であった。CKD群の死亡は非CKD群より有意に多く($p < 0.05$, 表1)、その死因は急性心不全5例、悪性新生物4例、感染症3例、脳血管疾患2例、消化管出血2例、肝不全1例で、非CKD群よりも急性心不全、脳血管疾患および消化管出血での死亡が多かった。

全163例の1年生存率は81.7%、3年生存率は69.2%であった。表2に示すような各因子について単変量解析を行うと、年齢(>70歳)、CKDステージG5D(慢性

透析患者)、慢性肝疾患、輸血が有意な予後不良因子であった。さらにCox比例ハザードモデルによる多変量解析では、CKD(慢性透析患者を含む)、慢性肝疾患および輸血が独立した全生存率不良因子であることが示された。CKDステージG1~G2(非CKD群)、G3a~G5(保存期CKD群)、G5D(慢性透析群)の3つに層別化すると、3群間では慢性透析群で有意に生存率が低かった($p < 0.001$)。非CKD群、保存期CKD群および慢性透析群の3年生存率はそれぞれ、80.7%、56.7%および16.7%であった(図3)。

考 察

CKDは、心血管疾患のリスクであることが知られており、CKD患者の予後に影響を与えている。一方で、CKD患者において上部消化管出血は頻度の高い合併症であり⁴⁾、その予後に影響を与える可能性がある。Soodらは米国の大規模なデータベースを用い、上部消化管出血で入院した慢性透析患者を含むCKD患者の院内の全死亡のリスクが3倍となることを報告している⁵⁾が、上部消化管出血を来したCKD患者の予後に関しては日本を含むアジアからの報告は少ない。われわれの検討により、CKDは上部消化管出血を来した患者の独立した全生存率不良因子であることが示された。また腎機能別の比較においては、特に慢性透析患者で有意に予後不良であった。

一般的にCKDは加齢とともに増加することが知られている。CKDの合併症としては心血管疾患が多く、またそれらに関連する治療として抗血栓薬を要す場合が多い。われわれの検討においてもCKD群で有意に高齢で

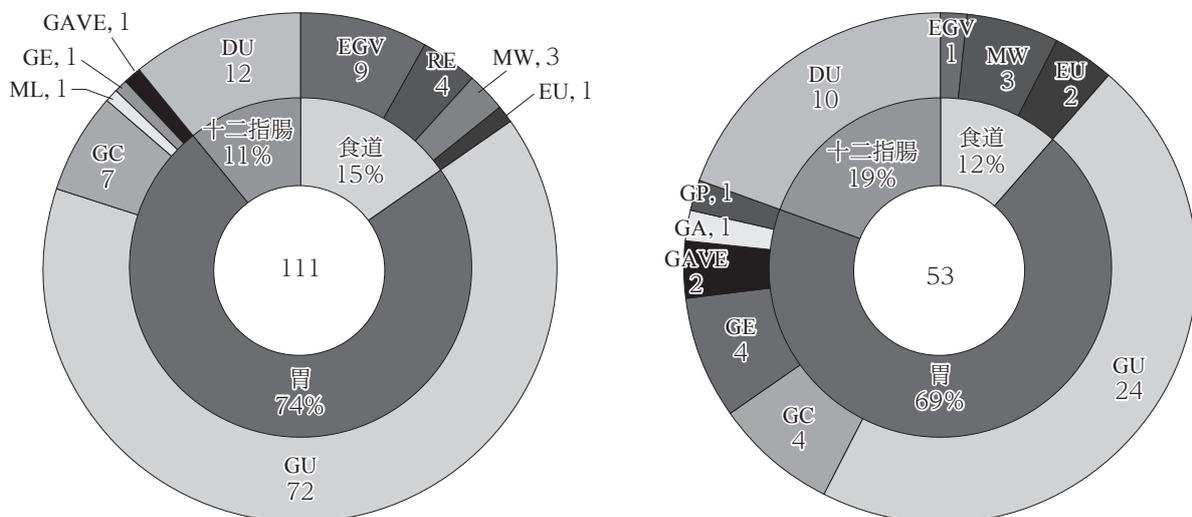


図2 腎機能別の上部消化管出血の原因疾患

左: 非CKD群, 右: CKD群. EGV; 食道胃静脈瘤, RE; 逆流性食道炎, MW; Mallory-Weiss症候群, EU; 食道潰瘍, GU; 胃潰瘍, GC; 胃癌, ML; 胃悪性リンパ腫, GE; びらん性胃炎, GAVE; 胃前庭部毛細血管拡張症, GA; 胃血管拡張症, GP; 胃ポリープ, DU; 十二指腸潰瘍

あり、高血圧症の併存、慢性心不全の併存、抗血栓薬の服用がCKD群で有意に多かった。

CKD患者における上部消化管出血の内視鏡所見としては、胃・十二指腸潰瘍によるものが最も多く⁶⁾、びらん性食道炎^{7, 8)}、びらん性胃炎⁸⁾ および血管拡張症^{7, 9)}

による出血の頻度が高くなると報告されており、われわれの検討でも同様の傾向があった。

保存期CKD患者（慢性透析を受けていないCKD患者）における上部消化管出血の発生率は、CKDステージ3で3.7/100人年、CKDステージ4で5.0/100人年、CKD

表2 全生存率に対する予後不良因子

| 因子 | Kaplan-Meier法 | Cox比例ハザードモデル | |
|-------------------------------|---------------|------------------|-------|
| | p | ハザード比 (95%CI) | p |
| 年齢 (>70) | 0.009 | 2.20 (0.96-5.07) | 0.064 |
| 男性 | 0.4 | NE | |
| CKD | | 2.03 (1.20-3.41) | 0.008 |
| ステージG3a~G5 | 0.08 | | |
| ステージG5D | <0.001 | | |
| 高血圧症 | 0.2 | NE | |
| 糖尿病 | 0.8 | NE | |
| 慢性心不全 | 0.4 | NE | |
| 慢性肝疾患 | 0.02 | 3.67 (1.54-8.73) | 0.003 |
| 悪性新生物 | 0.08 | 1.80 (0.80-4.07) | 0.16 |
| <i>Helicobacter pylori</i> 感染 | 0.7 | NE | |
| 抗血栓薬 | 0.7 | NE | |
| NSAID | 0.6 | NE | |
| PPIまたはH2RA | 0.1 | NE | |
| 輸血 | <0.001 | 2.64 (1.10-6.32) | 0.029 |

CI ; confidence interval, NE ; not evaluated, CKD ; chronic kidney disease, NSAID ; non-steroidal anti-inflammatory drug, PPI ; proton pump inhibitor, H2RA ; histamine H2 receptor antagonist.

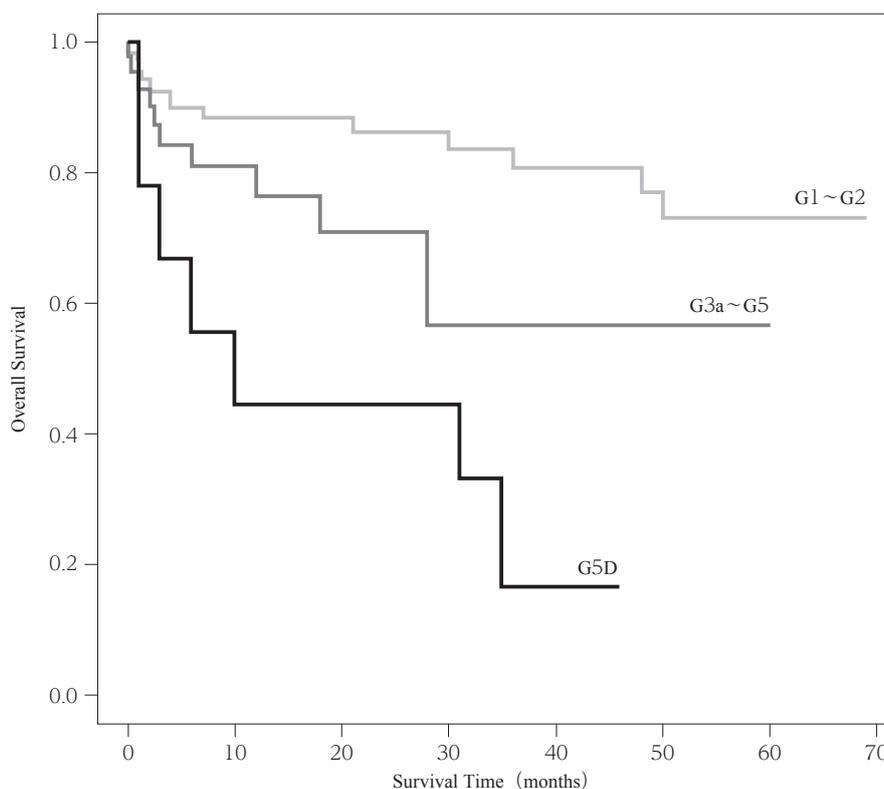


図3 CKDステージごとに層別化した全生存曲線

G1~G2；非CKD群，G3a~G5；保存期CKD群，G5D；慢性透析群．3群間では慢性透析群で有意に生存率が低かった (p<0.001)．

ステージ5で13.9/100人年と、腎機能が悪いほど上部消化管出血のリスクが高くなると報告されている³⁾。また、慢性透析患者における上部消化管出血の発生率は、年間1,000人あたり22.8と報告されている¹⁰⁾。

CKD患者に上部消化管出血が多い理由として、腎機能が悪化するほど血清ガストリン値が高くなること¹¹⁾、CKD患者において血管拡張症が多いこと^{7, 9)}、血小板機能不全、NSAIDs等の消化性潰瘍のリスクとなる薬剤、抗血栓薬などが関連していると考えられている¹²⁾。

上部消化管出血のイベントがCKD患者において末期腎不全のリスクとなることも報告されており¹³⁾、CKD患者の上部消化管出血の予防と上部消化管出血が生じた後のフォローアップは重要課題である。CKD患者の上部消化管出血の原因として最も多いのは胃・十二指腸潰瘍である。*Helicobacter pylori*感染はわれわれの検討においては全生存率の不良因子とはならなかったが、*Helicobacter pylori*感染があると上部消化管出血のリスクは2.3倍となるとされる³⁾。CKD患者における*Helicobacter pylori*感染症の有病率は非CKD患者よりも低いとする報告¹⁴⁾はあるが、CKD患者においても*Helicobacter pylori*感染の可能性があれば感染の有無を確認し、感染があれば除菌療法を行っていくのが望ましいと思われる。*Helicobacter pylori*除菌療法は、腎機能障害がある場合、投与量と有害事象に注意を払うことを忘れてはならない。

本研究は後ろ向き研究であり選択バイアスが生じている可能性があること、症例数は必ずしも多くないこと、CKDの重症度に蛋白尿を加味できていない点が研究の限界として挙がる。GFRのみならず蛋白尿を考慮した検討は今後の課題である。

結 語

CKD患者の上部消化管出血の原因として、胃・十二指腸潰瘍が最も多く、びらん性胃炎は非CKD患者よりも有意に多い。上部消化管出血を来したCKD患者の予後は悪いため、CKD患者の上部消化管出血の予防は重要であり、上部消化管出血後はより注意深い管理を要す。

文 献

1) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガ

イドライン2018。東京医学社，東京，2018。

- 2) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況。
<https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
- 3) Liang C. C. et al : Upper gastrointestinal bleeding in patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 9 (8) : 1354–1359, 2014.
- 4) Yang J. Y. et al : Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 23 (3) : 495–506, 2012.
- 5) Sood P. et al: Chronic kidney disease and end-stage renal disease predict higher risk of mortality in patients with primary upper gastrointestinal bleeding. Am J Nephrol 35 (3) : 216–24, 2012.
- 6) Boyle J. M. et al : Acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal disease. Am J Med 75 (3) : 409–412, 1983.
- 7) Zuckerman G. R. et al : Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. Ann Intern Med 102 (5) : 588–592, 1985.
- 8) Tsai C. J. et al : Investigation of upper gastrointestinal hemorrhage in chronic renal failure. J Clin Gastroenterol 22 (1) : 2–5, 1996.
- 9) Chalasani N. et al : Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. Am J Gastroenterol 91 (11) : 2329–2332, 1996.
- 10) H Wasse. et al : Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients. Kidney Int 64 (4) : 1455–1461, 2003.
- 11) Korman M. G. et al : Hypergastrinaemia in chronic renal failure. Br Med J 1 (5794) : 209–210, 1972.
- 12) Galbusera M. et al : Treatment of bleeding in dialysis patients. Semin Dial 22 (3) : 279–286, 2009.
- 13) Liang C. C. et al : Upper gastrointestinal bleeding as a risk factor for dialysis and all-cause mortality: a cohort study of chronic kidney disease patients in Taiwan. BMJ Open 6 (5) : e010439, 2016.
- 14) Shin S. P. et al : *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Gut Liver 13 (6) : 628–641, 2019.