

主論文の要旨

**Predictors of abdominal aortic calcification
progression in patients with chronic kidney disease
without hemodialysis**

〔 非透析慢性腎臓病患者における
腹部大動脈石灰化の進展予測因子に関する検討 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

山本 大

【緒言】

慢性腎臓病 (CKD: chronic kidney disease) は腎代替療法の予備軍としてだけでなく心血管疾患の重要な危険因子として広く認識されている。CKD 中期以降で多く認められる石灰化の病態である骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD: CKD-mineral bone disorder) は、従来は骨病変を主体に捉えられていたが、現在では、血管をはじめとする全身の石灰化を介して、CKD 患者の生命予後に大きく影響していることが明らかにされている。近年のガイドラインでは初期の CKD 患者においても、血管の石灰化を評価することを推奨しており、腹部大動脈石灰化 (AAC: abdominal aortic calcification) は CKD 患者における心血管死亡についての重要な予測因子と位置づけられている。しかし、慢性腎臓病患者における血管石灰化の進展度・そのリスク因子についての知見は少なく、今回の研究では、CKD の各ステージにおける AAC の進展に寄与する因子を検討した。CKD ステージは、日本腎臓病学会の定義を使用した。

【対象及び方法】

2008 年 1 月から 2010 年 12 月に名古屋大学医学部附属病院慢性腎臓病 (CKD) 外来に通院中の患者で、推定糸球体濾過量 (eGFR: estimated glomerular filtration rate) が $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満、あるいは蛋白尿を呈する患者 141 名を対象とした。維持透析患者、担癌症例、腹部大動脈術後の患者は除外とした。腹部大動脈石灰化は CKD 患者で腎形態評価目的に施行される腹部単純 CT を用いて経時的に測定を行った。AAC の定量評価には、先行研究に基づき大動脈石灰化係数 (ACI: Abdominal aortic calcification index) を用いた。ACI は先行研究に基づいて算出し、腹部大動脈の腎動脈分岐部から総腸骨動脈分岐部までの範囲で 5mm 間隔ごとの大動脈水平断面をそれぞれ 12 分割して石灰化を含む区域の数をカウントし、それを該当範囲内全てのスライス分を総和したものを、分割数の 12 とスライス数で除して百分率で表した。また ACI の年間変化率 ($\Delta\text{ACI}/\text{year}$) は 2 回目の ACI から 1 回目の ACI を減じたものを検査期間 (年数) で除したものとした。 $\Delta\text{ACI}/\text{year}$ の 75 パーセンタイル値である $3\%/\text{year}$ を超えるものを ACI 高進展群 (Figure 1 A-1, A-2)、それ以下のものを ACI 低進展群 (Figure 1 B-1, B-2) と定義した。CKD 各ステージにおける腹部大動脈の石灰化進展速度、および、その予測因子について検討を行った。いずれの解析も、 $p < 0.05$ を統計学的な有意差とした。

【結果】

全体集団の平均年齢は 69.5 歳、平均 eGFR は $40.3\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ で、糖尿病合併が 38.3%、高血圧合併が 86.5%であった。ACI 高進展群では、低進展群に比較し、高齢、高血圧有病率、血圧値、血清クレアチニン値、Intact-PTH、CRP 値が高値で、ヘモグロビン値およびアルブミン値が低値であった。糖尿病有病率、脂質プロファイル、喫煙率および補正カルシウム値、血清リン値に関しては両群間で有意差を認めなかった (Table 1) 初回から 2 回目の CT 撮像までの間隔は平均 3.7 年間で、全体集団での、初回 ACI 中央値は、16.8%で、腎機能別の検討では、CKD ステージが進むにつれて高値

となる傾向が認められた (G1-2:13.5%, G3:13.2%, G4-5:25.4%; $p=0.27$)。また大動脈石灰化進展度である Δ ACI/year の中央値は、1.08%/year で、腎機能別の検討では、CKD ステージが進むにつれて、進展速度は有意に増加を認めた (G1-2:0.73%/year, G3:0.87%/year, G4-5:2.24%/year; $p=0.041$, Figure 2)。重回帰分析を用いた腹部大動脈石灰化の進展速度に対する単変量・多変量解析では、全集団においては、Intact-PTH と CRP 値が独立した予測因子であった (Intact PTH; $\beta =0.206$, $p=0.016$, CRP; $\beta =0.185$, $p=0.030$)。さらに腎機能別に予測因子に対する検討を行った結果、軽度中等度腎機能障害 (G1-3: $eGFR \geq 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) の患者群においては、脈圧 ($\beta =0.258$, $p=0.012$) が独立した予測因子となり、重度腎機能障害 (G4-5: $eGFR < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) の患者群においては、Intact-PTH ($\beta =0.426$, $p=0.007$) が独立した予測因子であった。(Table 2,3)

【考察】

本研究では以下のことが示された。

- ・無症候性非透析 CKD 患者において、大動脈石灰化進展度である Δ ACI/year の中央値は、1.08%/year で、CKD ステージが進むにつれ、その進展速度は増加していたが、特に重度腎機能障害の段階ではその進展速度は大きかった。
- ・無症候性非透析 CKD 患者において、軽度中等度腎機能障害患者では脈圧値が、重度腎機能障害患者では、Intact-PTH 値が血管石灰化進展の独立した予測因子であった。

血管石灰化は、CKD-MBD の構成因子の 1 つであり、CKD 患者の心血管予後に強い影響を与えることが明らかにされている。なかでも大動脈石灰化は、動脈壁のコンプライアンス低下や心臓の後負荷の増大との関連、および冠動脈石灰化と強い相関があることから、その評価は国際腎臓病ガイドライン (KDIGO) でも推奨されている。今回の研究では、腹部大動脈石灰化の進行度を腎機能別に検討し、CKD ステージが進むにつれて石灰化進行速度が速いこと、特に重度腎機能障害 (G4-5: $eGFR < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 症例では加速度的に石灰化が進展することが示された。これは、CKD は加齢とともに、カルシウム、リンからなるヒドロキシアパタイトの沈着である血管中膜石灰化 (メンケベルグ硬化) に深く関与することが知られており、その代謝バランスの不均衡が生じ始める時期と一致していた。本研究のデータは、骨ミネラル代謝バランスとともに血管石灰化にも注視して診療にあたるべきとするガイドライン推奨事項を裏付ける結果と考えられた。

CKD 患者における心血管イベント発症リスクは、ステージ 3 以降で増加することが明らかにされている。本研究では、その病態解明のため腎機能別に石灰化進展速度を規定する予測因子を検討した。結果、軽度中等度腎機能障害 (G1-3: $eGFR \geq 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) の段階までは脈圧値が、重度腎機能障害の段階では、Intact-PTH が独立した予測因子であることが示された。本研究集団は、生活習慣病を背景とした慢性腎臓病症例が多く、軽度中等度腎機能障害までは粥状硬化・内膜石灰化の古典的リスク因子である血圧の管理が石灰化進展抑制に重要であることが示唆された。また重度腎機能症例では、

補正カルシウム値やリン値は予測因子ではなかったが、より早期のカルシウム・リン代謝制御因子である副甲状腺ホルモン値が石灰化進展の独立した予測因子であることが示され、より早期からのミネラル代謝異常への治療介入が血管石灰化抑制、しいては心血管イベントの抑制に有用である可能性が示唆された。

今回の研究では、サンプルサイズが少ないこと、高血圧、糖尿病など生活習慣病の罹患期間・程度の正確な把握が困難なこと、FGF-23 (Fibroblast growth factor-23) や Klotho など早期の骨ミネラル代謝制御因子が未測定なことが、今後の検討課題として挙げられる。

【結語】

非透析 CKD 患者において、大動脈石灰化の進展速度は CKD ステージが進むにつれて大きくなり、軽中等度腎機能障害では、脈圧値が、重度腎機能障害では、Intact-PTH 値が石灰化進展の独立した予測因子であった。日常診療において骨ミネラル代謝の評価は CKD 患者の血管石灰化の進展予測に有用である可能性が示唆された。