

主論文の要旨

**All-cause and cardiovascular mortality in patients
undergoing hemodialysis with aortic sclerosis and
mild-to-moderate aortic stenosis: A cohort study**

血液透析患者における大動脈弁硬化症と
軽度～中等度大動脈弁狭窄症の全死亡及び
心血管死のリスク：コホート研究

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 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

倉沢 史門

【緒言】

血液透析 (HD) 患者では、骨代謝異常等の要因のため石灰化が生じやすい。実際、HD 患者において大動脈弁狭窄症 (AS) は健常者より有病率、死亡率が高く、透析困難症の原因にもなり臨床上的大きな問題となっている。血流障害を伴わない大動脈弁石灰化は大動脈弁硬化症 (ASc) と呼ばれ、AS の at risk の状態である。ASc から AS までの一連の病態は Calcific aortic valve disease (CAVD) とも総称される。一般集団において ASc であっても死亡リスクとなり、AS ステージの進行とともに死亡リスクが上昇するとの報告があるが、HD 患者でも ASc や早期の AS が死亡リスクとなるかは分かっていない。また、HD 患者における CAVD の重症度の分布も十分に分かっていない。さらに、関連因子に関する研究は比較的サンプル数の少ないものに限られ、また、関連因子は CAVD の重症度によって変化するのか一貫しているのかも明らかになっていない。

我々は本研究において、HD 患者における CAVD の有病率、死亡リスク、関連因子を評価した。

【対象及び方法】

偕行会グループの 9 施設の HD 患者の後ろ向きコホート研究を行った。患者組み入れ基準は、各施設の電子カルテ導入以後、HD 導入 90 日以降、2019 年 12 月 31 日までの間にスクリーニングの心エコーを受けている 18 歳以上の維持 HD 患者とした。組み入れられた患者は、条件を満たす初回の心エコー検査により大動脈弁正常、ASc、AS (軽度・中等度・重度)、大動脈人工弁の 6 群に分類された。このうち、大動脈弁正常、ASc、軽度～中等度 AS の 3 群について、以下の分析を行った。

3 群について全死亡、心血管死について、イベント発生またはセンサーとなるイベント (他施設への転院や、腹膜透析移行、腎移植、腎機能改善による HD 離脱) が生じるまで、または 2019 年 12 月 31 日まで追跡し、生存解析を行った。 Kaplan-Meier 曲線とログランク検定により群間の差を評価し、Cox 比例ハザードモデルを用いて、患者の人口統計学的特徴、病歴、血液検査データ、薬剤使用の有無を調整因子、大動脈弁正常を対照として ASc、軽度～中等度 AS の調整ハザード比を算出した。欠測値については連鎖方程式による多重補完法により補完した。

より進行した CAVD に関連する因子を明らかにするために、CAVD 重症度を従属変数とした順序ロジスティック回帰分析を行った。加えて大動脈弁石灰化が生じるまでの初期のフェーズに焦点を当て、ASc vs. 大動脈弁正常を従属変数としたロジスティック回帰分析も行った。逆に、大動脈弁石灰化が生じてからの進行期のフェーズに焦点を当て、ASc、AS のサブグループで大動脈弁口通過最高血流速度を従属変数とした重回帰分析を行った。

【結果】

各施設での患者登録期間中の全 HD 患者 2692 例中、基準を満たす 1878 名について、大動脈弁正常、ASc、軽度 AS、中等度 AS、重度 AS、人工大動脈弁の患者数はそれぞれ

れ 844 (45%)、793 (42%)、161 (8.6%)、38 (2.0%)、11 (0.6%)、31 (1.7%) だった。年齢、透析歴のカテゴリー別に見ると、高齢になるほど、また透析歴が長くなるほど、より進行した AS の割合が増加した (図 1)。

これらの患者のうち、大動脈弁正常、ASc、軽度～中等度 AS は 1836 名で、各群の平均年齢 (標準偏差) はそれぞれ 62 (13)、71 (10)、74 (9) 歳、男性はそれぞれ 67%、66%、63%、透析歴中央値はそれぞれ 1.4、2.8、3.6 年だった。

観察期間中央値は 3.6 年 (四分位範囲：1.7–6.2 年) だった。粗死亡率 (/100 人年) は大動脈弁正常、ASc、軽度～中等度 AS でそれぞれ 5.2、10.6、13.0 だった。 Kaplan-Meier 曲線では CAVD 重症度が進行するほど生存率、心血管死のイベントフリー生存率ともに低下していた ($P < 0.001$ 、図 2)。全死亡についての調整ハザード比 (95%信頼区間) は ASc で 1.36 (1.13–1.65)、軽度～中等度 AS で 1.36 (1.02–1.80) で、いずれも高い死亡率に関連していた。同様に、心血管死のハザード比は ASc で 1.50 (1.03–2.18)、軽度～中等度 AS で 1.92 (1.11–3.32) で、心血管死の増加にも関連していた。

CAVD 重症度を従属変数とした順序ロジスティック回帰、大動脈弁石灰化が生じるまでの初期フェーズに注目したロジスティック回帰、大動脈弁石灰化が生じてからの増殖期フェーズに着目した重回帰分析では、全ての解析において年齢と透析歴、順序ロジスティック回帰とロジスティック回帰において糖尿病性腎症と虚血性心疾患の既往歴、順序ロジスティック回帰と重回帰分析においてカルシウム、リン、3 クラス以上の降圧薬使用、重回帰分析のみにおいて β 遮断薬使用は、より進行した CAVD と関連していた。

【考察】

本研究では主に 3 つ注目すべき発見があった。第 1 に、HD 患者における年代別の CAVD の重症度の分布を報告した全体の半数以上で大動脈弁石灰化を認め、その有病率は高齢、長期透析歴になるほど高かった。第 2 に、HD 患者において ASc と軽度～中等度 AS は、全死亡、心血管死の独立したリスク因子であった。第 3 に、CAVD の関連因子に関する解析で初期フェーズと進行期フェーズで一部の関連因子が異なることが明らかになった。

HD 患者では CAVD の有病率が非常に高いため、本研究の結果は臨床上的の意味が大きく、CAVD の早期発見と治療法の確立の重要性が示唆される。ASc、AS が心血管死のみならず全死亡にも関連した結果は、動脈弁石灰化が冠動脈疾患や炎症のサロゲートマーカーとして様々な死亡に関連していることを示しているのかもしれない。あるいは、心不全のような有害イベントが増加することで炎症が惹起された可能性や、有害イベントによる全身状態悪化を介して様々な原因の死亡が増えた可能性もある。

糖尿病性腎症、心血管病の既往は、主に石灰化が生じるまでの初期フェーズに関連することが示唆される。一方で、カルシウム、リン、降圧薬クラス数は、主に石灰化進行期のフェーズに関連することが示唆される。この結果は CAVD の進行は 2 つのフェーズ、すなわち脂質沈着、炎症、石灰化を特徴とし、アテローム性動脈硬化と多くの

類似点を持つ開始期と、線維化と石灰化促進を特徴とし、カルシウムやリンを成分とするヒドロキシアパタイトの沈着が生じる増殖期にはっきりと分かれるという病態生理学的な理論により説明可能かもしれない。過去のランダム化比較試験においてスタチンは AS 発症後の進行抑制には効果を示さなかったが、CAVD が二相性に進行するという見地からは、過去の観察研究でも示唆されているように初期フェーズには有効な可能性は残る。

【結語】

HD 患者では半数以上に大動脈弁石灰化を有する。AS の前段階である ASc であっても死亡に関連し、その死亡リスクは軽度～中等度 AS と同程度に高い。