

主論文の要旨

Assessment of abdominal aortic calcification by computed tomography for prediction of latent left ventricular stiffness and future cardiovascular risk in pre-dialysis patients with chronic kidney disease: A single center cross-sectional study

非透析慢性腎臓病患者における潜在的な左室スティフネスと
将来の心血管リスク予測のためのコンピューター断層撮影による
腹部大動脈石灰化の評価：単一施設横断研究

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 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

古澤 健司

【緒言】

慢性腎臓病 (CKD) 患者の心血管疾患において心不全は主因となっており、その予測と予防が重要である。CKD 合併の心不全の多くは、左室駆出率 (LVEF) が保たれている。LVEF の保たれた心不全 (LVEF 50%以上) は、Heart Failure preserved EF (HFpEF) と呼ばれる。HFpEF のメカニズムの主因は、左室拡張障害 ; left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) であると考えられている。LVDD は、能動的弛緩能と受動的スティフネスのいずれかまたは両者の要素からなる。CKD を起因として心血管疾患が生じる病態 (心不全も含まれる) を心腎症候群 (Type4) と呼び、その主因の一つに LVDD が挙げられる。病期によらず、CKD は LVDD と密接に関連していると言われている。CKD 患者の LVDD の診断ために、単純かつ正確なツールがもとめられている。

維持透析患者においては、腹部大動脈石灰化 (AAC) と動脈スティフネスは関連しており、死亡や非致死性心血管 (CV) イベントの独立した予測因子である。また AAC と左室肥大と LVDD の関連が報告されている。しかしながら、無症候性非透析 CKD においては、AAC の臨床的意義、病態については明らかではない。

今回我々は、無症候性非透析慢性腎臓病における腹部大動脈石灰化と左室拡張障害、心血管イベントの関連性について検討した。

【方法】

2009 年 11 月から 2011 年 10 月に CKD 外来に通院した連続 347 名のうち、除外基準に該当しない 218 名を対象に後ろ向きに解析した。CKD は、eGFR 60 ml/min/1.73m² 未満または蛋白尿ありと定義した。維持透析、心不全入院歴、侵襲的治療歴のある虚血性心疾患、腹部大動脈手術またステント治療歴、左室収縮機能障害 (LVEF 50%未満)、左室拡大 (左室拡張末期容積 97ml/m² 以上)、中等度以上の弁膜症、心房細動を除外対象とした。すべての患者には血液検査、心エコー図検査、心臓手首血管係数 (CAVI)、単純 CT 検査がおこなわれた。心エコー図検査はアメリカ心エコー図学会の測定項目に従い、拡張脳評価としてはパルスドプラ法、組織ドプラ法を用いて僧帽弁左室流入血流波形 (E 波、A 波、DcT)、僧帽弁輪運動速度 (e') を測定した。LVDD は、心エコー指標と脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) を組み合わせて定義した (図 1)。CT 検査では、腎動脈分岐部レベルから総腸骨動脈分岐部までの 5mm スライスで撮像した部位を解析対象とした。各スライスの腹部大動脈の断面は、放射状に 12 のセグメントに分割し、腹部大動脈石灰化係数 (ACI) を以下の式を用いて計測した。ACI = (すべてのスライスの石灰化の合計スコア) / 12 × 1 / (スライス) × 100 (%)。ROC 解析を用いて LVDD の有無を予測するカットオフ値を求め、ACI 高値、低値の二群にわけて各パラメーターおよび CV イベントの臨床転帰を解析した。

【結果】

登録された 218 名の平均年齢は 68±12 歳、152 名が男 (70%)、中央値 eGFR 40.9 ml/min/1.73m² であった。AAC は 193 名 (89%) に認め、ACI の分布は 0-76 で、中央値

11.4 であった(図 1)。ROC 解析で得られた LVDD を推定するカットオフ値の ACI は 20.0 であった(感度 52.0%、特異度 62.8%、AUC = 0.664、 $p < 0.001$) (図 2)。高 ACI 群には LVDD と関連する高齢、高血圧、糖尿病、進行した CKD が多くみられた。LVDD は 75 名(34%)に診断され、高 ACI 群に多く[39 名(50%)]みとめた。(表 1)。多変量解析により、ACI は E/A ($\beta = -0.993$, $p = 0.003$)、E/e' ($\beta = 0.077$, $p < 0.001$)、CAVI ($\beta = 0.209$, $p = 0.001$) と有意に独立して相関することが示された(表 2)。また、E/e' は logBNP ($\beta = 1.107$, $p < 0.001$) および log(ACI+1) ($\beta = 0.538$, $p = 0.042$) と独立して相関した(表 3)。ACI 値の四分位数に応じて E/e' は増加した(図 4)。臨床転帰では、高 ACI 群において全 CV イベント(18%)、虚血性心疾患(PCI/CABG) (9.0%)、心不全(5.1%)発症が多くみられた(表 5)。 Kaplan-Meier 曲線より高 ACI 群で心血管イベント発症が多い傾向をみとめた(Log Rank test $p < 0.001$) (図 5)。Cox 比例ハザードモデルにより、ACI は CV イベントの独立した予測因子であった(ハザード比 1.03、95%信頼区間 1.00-1.06、 $p = 0.029$)。

【考察】

本研究では、非透析 CKD 患者において AAC の重症度と LVDD、CV イベントの発生に関連性を認めた。

LVDD には様々な因子が関与すると言われているが、大動脈ステイフネスも LVDD に影響を与えうる。通常、大動脈壁にぶつかった血流は反射波を生ずるが、左室前方駆出には影響をあたえない。しかしながら、石灰化により増加した大動脈ステイフネスにより大動脈反射波の速度は亢進し収縮末期のタイミングと重なるため、左室前方駆出を妨害し、左室収縮末期圧は増加し、収縮時間は延長する。その結果、左室の後負荷は増大し、収縮時間の鏡面である弛緩時間は延長し、冠動脈灌流は低下する。本研究では ACI と、大動脈ステイフネスを反映する CAVI、左室拡張能を反映する E/A、E/e' との有意な相関をみとめた。LVDD を反映する E/e' と、BNP、ACI は有意な相関をみとめた。ACI が増加するにつれて、E/e' は増加した。以上より CKD 患者においてルーチンで撮像することが多い CT で AAC を評価し LVDD の診断補助として用いることは適していると考えられた。

一般的に AAC の重症度は、心血管疾患の発症や心筋梗塞や脳卒中などの心血管虚血性イベントによる死亡の高い危険因子とされている。維持透析患者においても同様に臨床的意義について報告されている。しかしながら、非透析慢性腎臓病患者において AAC の臨床的意義やその病態についてはいまだ明らかでない。本研究では高 ACI 群において、虚血性心疾患、心不全イベントにおいて有意差をみとめた。動脈硬化に起因する虚血性心疾患だけでなく、拡張障害や血管-左室間の負荷や不整合を誘引とする左室収縮の保持された心不全(HFpEF)発症に、AAC が関与している可能性が示唆された。多変量解析の結果、AAC は心血管イベントの独立した予測因であった。以上より AAC は複合的に CV イベントを予測しうる可能性が示唆された。

【結語】

無症候性非透析慢性腎臓病患者において、腹部大動脈石灰化の重症度は潜在的な左室拡張障害および心血管イベントの発生に有意な相関をみとめた。本研究より動脈石灰化の評価や心腎症候群の発症予測において、CTが有用である可能性が示唆された。

表 1. 調査対象母集団の患者特性

	全数(n=218)	Low ACI (n=140)	High ACI (n=78)	P
年齢 (歳)	68 ± 12	65 ± 12	72 ± 10	<0.001
男性, n (%)	152 (70%)	95 (68%)	57 (73%)	0.421
体表面積 (m ²)	1.68 ± 0.21	1.69 ± 0.22	1.66 ± 0.18	0.229
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 3.7	24.0 ± 4.1	23.7 ± 2.9	0.656
高血圧症, n (%)	187 (86%)	110 (79%)	77 (99%)	<0.001
脂質異常症, n (%)	164 (75%)	100 (71%)	64 (82%)	0.082
糖尿病, n (%)	81 (37%)	43 (31%)	38 (49%)	0.008
喫煙				0.016
現在, n (%)	15 (7%)	9 (7%)	6 (8%)	
過去, n (%)	80 (37%)	42 (31%)	38 (49%)	
冠動脈疾患, n (%)	9 (4%)	1 (1%)	8 (10%)	<0.001
心拍数 (回/分)	67±12	68±11	66±12	0.495
収縮期血圧 (mmHg)	132±18	129±18	137±18	0.002
拡張期血圧(mmHg)	76±11	77±11	74±12	0.060
脈圧(mmHg)	56±16	52±14	63±17	<0.001
ヘモグロビン (g/dl)	12.5±1.9	12.9±1.9	11.8±1.7	<0.001
アルブミン (g/dl)	3.8±0.5	3.9±0.5	3.7±0.5	<0.001
LDL (mg/dl)	106±31	110±32	99±29	0.012
HDL (mg/dl)	50±17	51±17	48±17	0.183
中性脂肪 (mg/dl)	150±84	150±84	149±83	0.922
補正カルシウム (mg/dl)	9.5±0.4	9.5±0.4	9.5±0.4	0.547
リン (mg/dl)	3.4±0.6	3.4±0.6	3.5±0.7	0.197
クレアチニン (mg/dl)	1.27 (0.95-1.78)	1.22 (0.90-1.62)	1.53 (1.11-2.01)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	40.9 (28.3-55.5)	44.2 (30.7-60.1)	34.5 (25.1-50.2)	<0.001
HbA1c (%)	6.0±0.9	5.9±0.8	6.1±0.9	0.113
BNP (pg/ml)	21.1 (10.4-49.4)	15.7 (8.3-36.4)	39.3 (14.8-73.3)	<0.001
CKD (eGFR)				0.036
G1 (≥90), n (%)	11 (5%)	10 (7%)	1 (1%)	
G2 (≥60 to <90), n (%)	31 (14%)	25 (18%)	6 (8%)	
G3a (≥45 to <60), n (%)	52 (24%)	31 (22%)	21 (27%)	
G3b (≥30 to <45), n (%)	61 (28%)	41 (29%)	20 (26%)	
G4 (≥15 to <30), n (%)	52 (24%)	28 (20%)	24 (31%)	
G5 (<15), n (%)	11 (5%)	5 (4%)	6 (8%)	
LVEF (%)	68.0±5.8	68.0±5.7	68.1±5.9	0.923
LVDd (mm)	47.7±5.1	47.3±5.0	48.4±5.3	0.109
LVDs (mm)	29.5±4.0	29.2±3.8	30.0±4.4	0.214
EDVI (ml/m ²)	64.3±14.5	62.5±13.7	67.5±15.5	0.014
ESVI (ml/m ²)	20.7±6.5	20.0±5.9	21.8±7.3	0.055
SVI (ml/m ²)	43.7±10.1	42.6±10.0	45.5±10.0	0.046
RWT	0.40±0.09	0.40±0.08	0.42±0.08	0.920
LVMI (g/m ²)	117.6±32.5	113.3±29.5	125.2±36.3	<0.001
LAD (mm)	35.9±5.0	35.1±5.0	37.4±4.6	0.001
E (cm/sec)	66.4±17.4	63.3±14.9	71.8±20.1	<0.001
A (cm/sec)	81.5±20.2	76.3±18.6	91.0±19.6	<0.001
DcT (msec)	248±64	245±63	255±65	0.238
E/A	0.8±0.3	0.9±0.3	0.8±0.3	0.261
e' (cm/sec)	5.8±1.8	6.0±1.9	5.4±1.7	0.020
E/e'	12.4±4.6	11.4±3.8	14.3±5.3	<0.001
CAVI	9.1±1.3	8.8±1.4	9.5±1.2	<0.001
ACI (%)	11.4 (1.8-26.6)	3.7 (0.5-10.6)	33.1 (25.4-40.4)	<0.001
ACI > 0	193 (89%)	115 (82%)	78 (100%)	<0.001
LVDD	75 (34%)	36 (26%)	39 (50%)	<0.001

表記データは平均±標準偏差、n=数(%)または中央値(四分位)。

略語：LDL,LDL コレステロール；HDL,HDL コレステロール；eGFR, 推算糸球体ろ過量；HbA1c, ヘモグロビン A1c；BNP,脳性ナトリウム利尿ペプチド；CKD, 慢性腎臓病；LVEF,左室駆出率；LVDd, 左室拡張末期径；LVDs, 左室収縮末期径；EDVI, 拡張末期容積係数；ESVI, 収縮末期容積係数；SVI, 一回拍出量係数；RWT, 相対的壁肥厚；LVMI, 左室重量係数；LAD, 左房径；E, 拡張早期僧帽弁左室流入波；A, 拡張後期僧帽弁左室流入波；DcT, 減衰時間；e', 拡張早期僧帽弁輪速度；CAVI, 心臓手首血管係数；ACI, 腹部大動脈石灰化係数；LVDD, 左室拡張障害。

表 2. ACI に対する単変量、多変量解析

変量	単変量		多変量	
	β	P	β	P
LVDd	0.042	0.539	-	-
LVDs	0.051	0.45	-	-
LVEF	-0.031	0.652	-	-
EDVI	0.161	0.018	0.009	0.354
ESVI	0.138	0.041	0.005	0.804
SVI	0.108	0.111	-	-
RWT	0.011	0.871	-	-
LVMI	0.197	0.004	-0.001	0.909
LAD	0.188	0.005	0.027	0.120
DcT	0.122	0.072	-	-
E/A	-0.251	<0.001	-0.993	0.003
E/e'	0.337	<0.001	0.077	<0.001
CAVI	0.327	<0.001	0.209	0.001

表記データは平均±標準偏差、n=数(%)または中央値(四分位)。

略語：LDL,LDL コレステロール；HDL,HDL コレステロール；eGFR, 推算糸球体ろ過量；HbA1c, ヘモグロビン A1c；BNP,脳性ナトリウム利尿ペプチド；CKD, 慢性腎臓病；LVEF,左室駆出率；LVDd, 左室拡張末期径；LVDs, 左室収縮末期径；EDVI, 拡張末期容積係数；ESVI, 収縮末期容積係数；SVI, 一回拍出量係数；RWT, 相対的壁肥厚；LVMI, 左室重量係数；LAD, 左房径；E, 拡張早期僧帽弁左室流入波；A, 拡張後期僧帽弁左室流入波；DcT, 減衰時間；e', 拡張早期僧帽弁輪速度；CAVI, 心臓手首血管係数；ACI, 腹部大動脈石灰化係数；LVDD, 左室拡張障害。

表 3. E/e'に対する単変量、多変量解析

変量	単変量		多変量	
	β	P	β	P
男性	0.113	<0.001	0.036	0.276
体表面積	-5.042	0.001	0.230	0.899
BMI	-0.079	0.342	-	-
男性	0.704	0.036	0.100	0.889
収縮期血圧	0.814	<0.001	-0.006	0.949
拡張期血圧	-0.031	0.248	-	-
脈圧	0.097	<0.001	0.065	0.066
心拍数	0.007	0.790	-	-
冠動脈疾患	-1.016	0.191	-	-
ヘモグロビン	-0.523	0.001	0.381	0.144
アルブミン	-2.150	<0.001	0.139	0.604
補正カルシウム	2.511	0.078		
リン	1.398	0.005	0.721	0.163
HbA1c	0.901	0.013	0.415	0.279
中性脂肪	<0.001	0.911	-	-
HDL	-0.006	0.733	-	-
LDL	-0.004	0.715	-	-
eGFR	-0.036	0.009	-0.014	0.523
CAVI	0.624	0.006	-0.071	0.726
log BNP	1.572	<0.001	1.107	<0.001
log(ACI+1)	1.182	<0.001	0.538	0.042

表記データは平均±標準偏差、n=数(%)または中央値(四分位)。

略語：LDL,LDL コレステロール; HDL,HDL コレステロール; eGFR, 推算糸球体ろ過量; HbA1c, ヘモグロビン A1c; BNP,脳性ナトリウム利尿ペプチド; CKD, 慢性腎臓病; LVEF,左室駆出率; LVDd, 左室拡張末期径; LVDs, 左室収縮末期径; EDVI, 拡張末期容積係数; ESVI, 収縮末期容積係数; SVI, 一回拍出量係数; RWT, 相対的壁肥厚; LVMI, 左室重量係数; LAD, 左房径; E, 拡張早期僧帽弁左室流入波; A, 拡張後期僧帽弁左室流入波 ; DcT, 減衰時間; e', 拡張早期僧帽弁輪速度; CAVI, 心臓手首血管係数; ACI, 腹部大動脈石灰化係数; LVDD, 左室拡張障害。

表 4. 臨床転帰

事象, n (%)	全数 (n=218)	Low ACI (n=140)	High ACI (n=78)	P
全臨床転帰	19 (8.7%)	5 (3.6%)	14 (18%)	<0.001
心血管死	2 (0.9%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0.673
心筋梗塞	4 (1.8%)	1 (0.7%)	3 (3.9%)	0.501
虚血性心疾患(PCI/CABG)	10 (4.6%)	3 (2.1%)	7 (9.0%)	0.021
心不全	4 (1.8%)	0	4 (5.1%)	0.007
脳梗塞	5 (2.3%)	2 (1.4%)	3 (3.9%)	0.790
追跡期間 (日)	1236±485	1260±462	1192±526	0.323

PCI, 経皮的冠動脈インターベンション; CABG, 冠動脈バイパス術

表 5. 心血管イベント予測のための Cox 回帰分析

変量	単変量			多変量		
	HR	95% CI	P Values	HR	95% CI	P Values
年齢	1.05	1.01-1.10	0.023	1.04	0.99-1.10	0.111
男性	3.77	1.08-23.8	0.036	4.63	1.29-29.6	0.016
BMI	1.07	0.95-1.19	0.286	-	-	-
喫煙習慣	1.71	0.27-5.96	0.505	-	-	-
収縮期血圧	1.01	0.99-1.04	0.220	-	-	-
糖尿病	1.31	0.51-3.25	0.561	-	-	-
脂質異常症	0.57	0.23-1.55	0.259	-	-	-
eGFR	0.99	0.97-1.01	0.574	-	-	-
ヘモグロビン	1.01	0.60-1.28	0.919	-	-	-
アルブミン	0.70	0.32-1.84	0.440	-	-	-
CAVI	1.18	0.84-1.63	0.337	-	-	-
LVDD	1.33	0.52-3.30	0.539	-	-	-
ACI	1.03	1.01-1.06	0.003	1.03	1.00-1.06	0.029

BMI, ボディ・マス・インデックス; eGFR, 推算糸球体ろ過量; CAVI, 心臓足首血管指数; LVDD, 左室拡張障害; ACI, 腹部大動脈石灰化係数

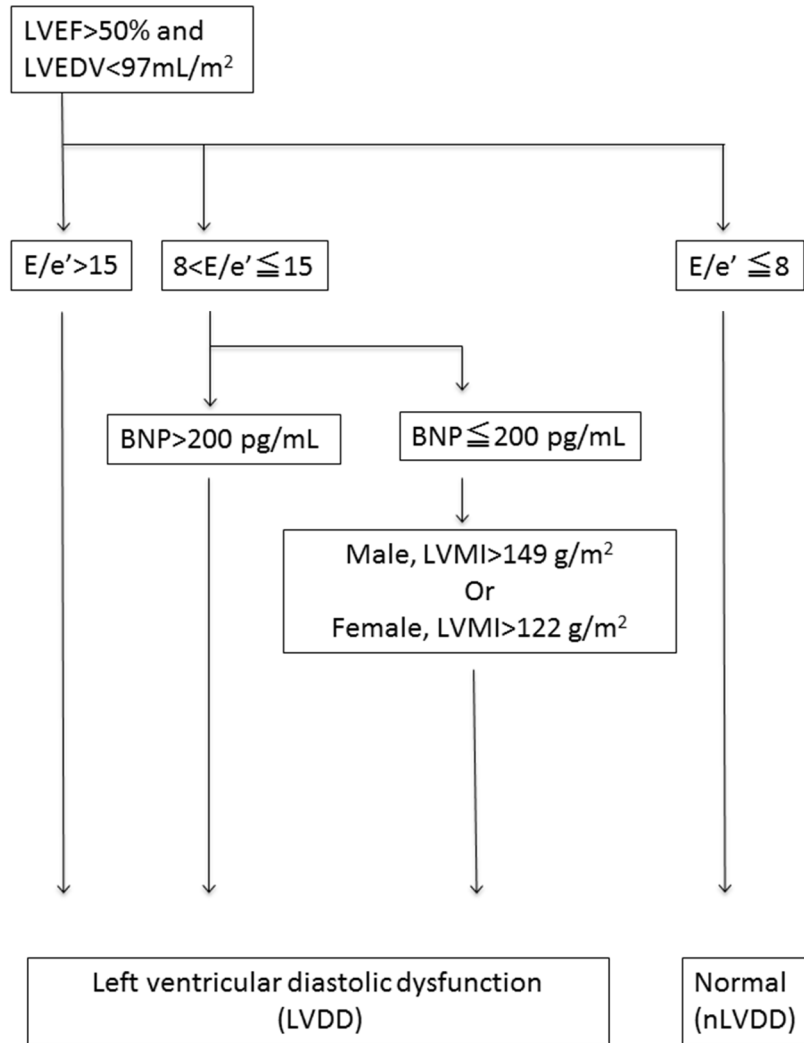


図 1. 拡張障害を定義するためのフローチャート

左室拡張障害はエコー計測値と脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を組み合わせで定義した。

[拡張早期僧帽弁流入波と拡張早期僧帽弁輪速度ピーク値の比(E/e') >15, または 15 > E/e' > 8 かつ BNP > 200 pg/ml または左室重量係数(LVMI) {LVMI >122g/m² (女性); >149 g/m² (男性)}]。

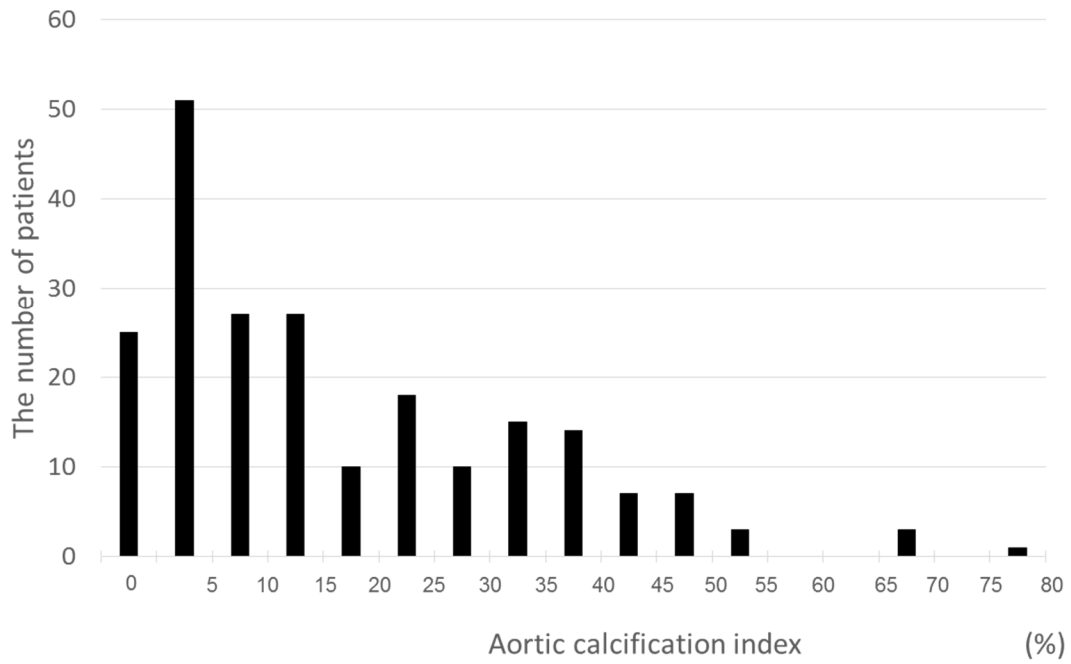


図 2. 腹部大動脈石灰化係数(ACI)の分布

ACIの最小値、中央値、最大値はそれぞれ 0, 11.4, 76.6 であった。

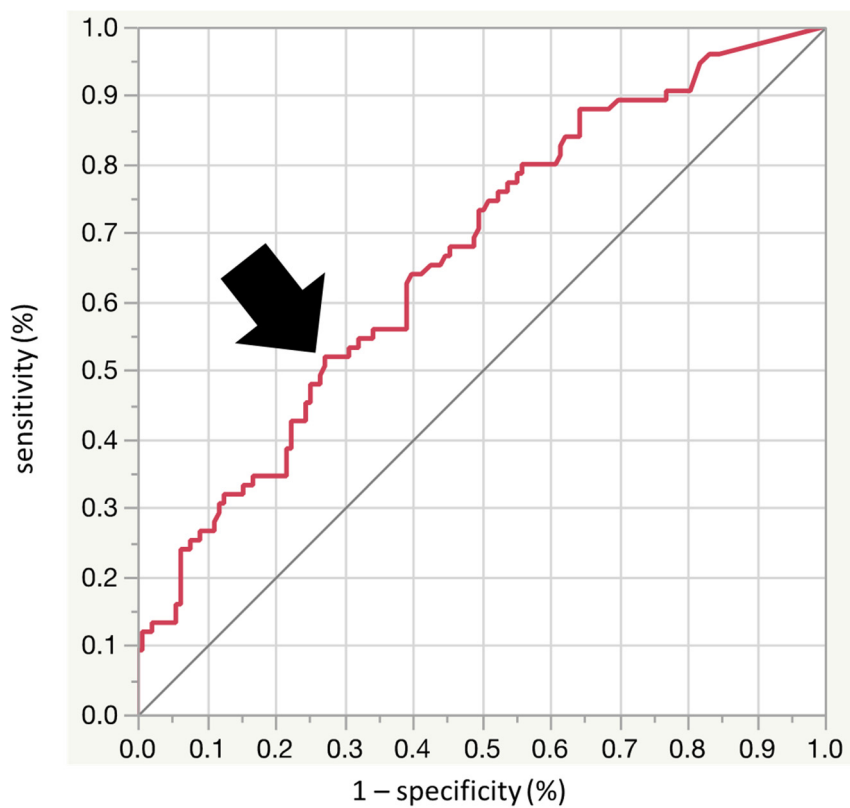


図 3. 左室拡張障害の検出のための腹部大動脈石灰化係数を用いた受信者動作特性(ROC)解析
 左室拡張障害の検出のための最適なカットオフ値は20.0であった。(感度 52.0%, 特異度 62.8%,
 AUC = 0.664; 95%CI [0.586 to 0.735], $p < 0.001$). AUC: 曲線下面積、CI: 信頼区間

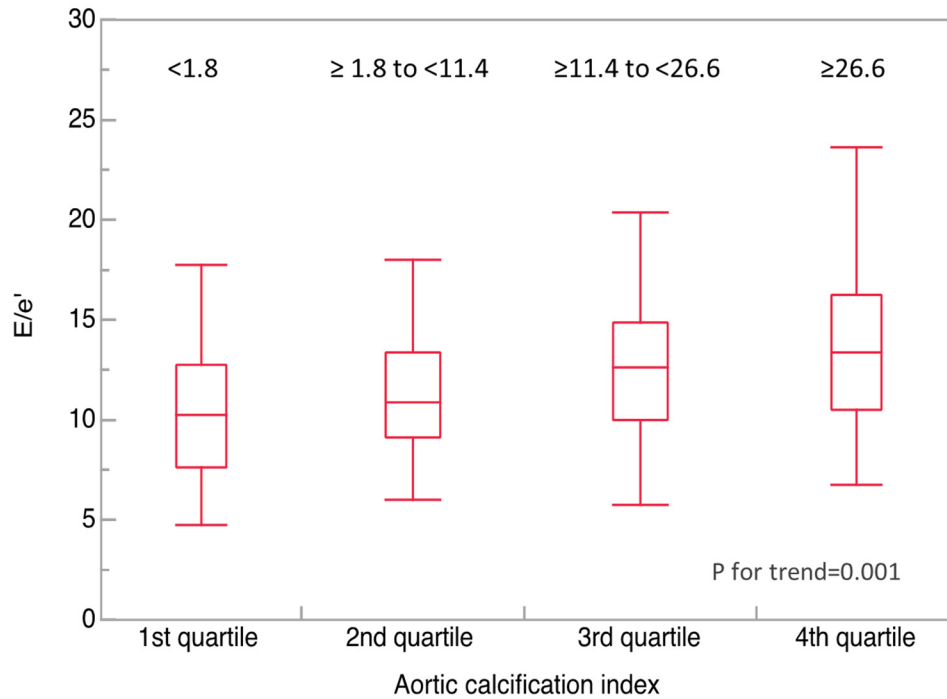
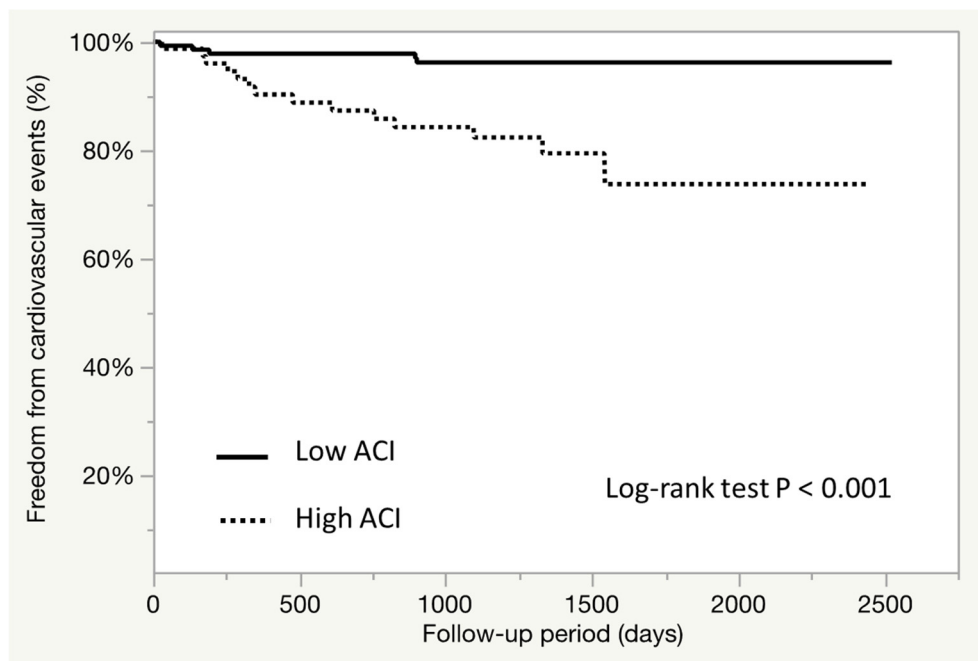


図 4. 腹部大動脈石灰係数(ACI)と E/e'との 対比

ACI の四分位値に応じて E/e'は有意に増加した。(それぞれ.10.5, 11.2, 12.5,13.2; P for trend=0.001)。
太字横線、中央値; 箱の上下部、四分位; ひげ、最大値と最小値。



Number at risk		0	500	1000	1500	2000	2500
Low ACI		140	132	104	40	5	2
High ACI		78	61	48	17	3	1

図 5. 腹部大動脈石灰化係数(ACI)に応じた心血管転帰のイベントフリー生存曲線
最適なカットオフ値 ACI 20.0 で 2 群にわけた Kaplan-Meier 生存曲線