

主論文の要旨

**Impact of abdominal aortic calcification on
long-term cardiovascular outcomes in patients
with chronic kidney disease**

慢性腎臓病患者における腹部大動脈石灰化と
心血管イベントに関する検討

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)

豊 陽祐

【緒言】

慢性腎臓病（CKD: chronic kidney disease）は心血管イベントの独立した危険因子であり、それには血管石灰化が強く関連している。CKD 患者における骨ミネラル代謝異常（CKD-MBD: mineral bone disorders）は血管石灰化に大きく関与し心血管イベント発症リスクの一因となる。そのため、血管石灰化を評価することは心血管イベントハイリスク患者の層別化に非常に重要である。過去の腹部大動脈石灰化と心血管イベントとの関連についての報告はほとんどが腰椎単純レントゲンにて定性的に評価したものであったが、腹部単純 CT では腹部大動脈石灰化をより詳細に半定量的に評価することが可能である。そこで本研究では、無症候性非透析 CKD 患者において、腹部単純 CT を用いて腹部大動脈石灰化の心血管イベントに対する予測能について検討した。

【対象及び方法】

名古屋大学医学部附属病院 CKD 外来に通院されている 347 人の無症候性非透析 CKD 患者を対象とした。CKD の定義は eGFR60ml/min/1.73 m² 未満または蛋白尿もしくは腎合併症の存在とした。CKD 患者では腎形態を評価する目的で腹部単純 CT が行われており、その画像を用いて腹部大動脈石灰化を評価した。その評価法として腹部大動脈石灰化指数（ACI: abdominal aortic calcification index）を使用した。ACI は先行研究に基づいて算出し（Figure 1A-C）、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。ACI の数値にて三分位でグループ分けをして比較検討した（低、中および高 ACI 群: tertile 1, ACI < 3.7%; tertile 2, 3.7% ≤ ACI < 23.5%; tertile 3, ACI ≥ 23.5%）。それぞれの代表例の画像を Figure 1-D に示す。観察期間の中央値は 41.5 ヶ月で、主要エンドポイントは cardiovascular outcomes（CV outcomes: 心血管死、心筋梗塞、心不全、脳卒中、冠動脈再血行再建の複合イベント）とした。

【結果】

平均年齢は 67.4 歳、eGFR 中央値は 43.2 mL/min/1.73 m² であった。全患者のうち 296 例（85.3%）で腹部大動脈石灰化は存在し、ACI の中央値は 11.4% であった。高 ACI 群ほど高齢で糖尿病、高血圧罹患率が高く、eGFR が低く intact PTH が高値であった（Table 1）。カルシウムやリン値は 3 群間で差がなかった。

観察期間中、33 例で CV outcomes は生じた。カプランマイヤー法を用いた解析では、腹部大動脈石灰化を有する群（ACI > 0）は有しない群（ACI = 0）と比べて CV outcomes の発生率が高い傾向にあった（Log-rank test: P = 0.12, Figure 2A）。三分位での比較では高 ACI 群は他の 2 群と比較して有意に CV outcomes の発生率が高かった（Log-rank test: p < 0.001, Figure 2B）。その内訳は、心血管死、心筋梗塞、冠

動脈再血行再建については有意に高 ACI 群で発生率が高く、心不全と脳卒中については高 ACI 群で発生率が高い傾向にあった。一方で全死亡ならびに非心血管死の発症率に関しては 3 群間で差を認めなかった (Table 2)。Cox 回帰分析では ACI と eGFR はそれぞれ CV outcomes の独立した予測因子であった (ACI, ハザード比: 1.36, 95%信頼区間: 1.17–1.60, $P < 0.001$; eGFR, ハザード比: 0.75, 95%信頼区間: 0.60–0.93, $P = 0.009$, Table 3)。

さらに CKD stage (G1–3 か G4–5 で分割) および ACI (ROC 解析で算出した CV outcomes の予測カットオフ値である 16.2%で分割) で 4 グループに分類し、古典的心血管リスク因子 (年齢、性別、BMI、糖尿病、収縮期血圧、喫煙) で調整した上で各グループにおける CV outcomes 発症リスクについて比較検討した。CKD stage G1–3+低 ACI 群に対する CV outcomes のハザード比はそれぞれ CKD stage G1–3+高 ACI 群で 7.25 ($P = 0.001$)、CKD stage G4–5+低 ACI 群で 2.51 ($P = 0.3$)、CKD stage G4–5+高 ACI 群で 7.44 ($P = 0.003$) の結果で比較的腎機能が保たれている群においても ACI 高値の症例では CV outcomes 発生リスクが高い結果であった (Figure 3)。また、C-index 解析の結果、先述の古典的心血管リスク因子に eGFR と ACI を付加することで有意に心血管イベントの予測能向上を認めた (0.66 versus 0.79, $p = 0.043$)。

【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 患者において高 ACI 群では心血管イベント発症リスクが高く、ACI は心血管イベントの独立した予測因子であった。
- ・軽度、中等度の CKD 患者群においても、高 ACI 群は低 ACI 群と比較して 7.25 倍の心血管イベント発症リスクがあった。
- ・古典的心血管リスク因子に腎機能だけでなく ACI を加えることで、心血管イベント発症の予測精度が向上した。

CKD 患者における心血管イベント発症リスクは stage3 以降で加速度的に増加する。その一因として CKD-MBD と関連する血管石灰化が大きく関わっており、これらの患者群ではより注意深くリスク評価をするように国際腎臓病ガイドライン (KDIGO) でも推奨されている。CKD 患者では腎形態を評価するために腹部単純 CT を撮影するため、同じ CT を用いて大動脈石灰化を評価し心血管リスク層別化を行うことは理に適っているといえる。

腹部大動脈石灰化が心血管イベントを引き起こす機序としては、大動脈石灰化による動脈壁のコンプライアンス低下、脈波速度の上昇にて冠動脈灌流圧の低下・心筋虚血を引き起こすことや、また脈圧の上昇にて心臓の後負荷を増加させ心肥大・心不全を起こすことが挙げられる。また、冠動脈疾患の存在ならびに冠動脈石灰化との関連についても報告されている。今回、心血管死、心筋梗塞、冠動脈再血行再建については ACI と有意な関連があり、心不全と脳卒中では有意ではないものの傾向を認めてお

り、上述の機序とは矛盾しないと考えられる。

CKD は高齢や糖尿病と同様に、主に血管の中膜石灰化（メンケベルグ硬化）に関わっている。その一方で古典的リスク因子である高齢、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙は一般的に粥状硬化、内膜石灰化と関連している。実際には CKD 患者は様々な背景因子を有しており両者を明確に区別することは困難であるが、その中で今回の研究では腹部大動脈石灰化の重症度自体が心血管イベント発症ハイリスク患者の層別化に非常に有用であることを示し、より早期かつ適切なイベント予防への介入につながるものであると考える。

今回の患者群ではカルシウムやリンは ACI 三分位グループいずれでも正常範囲内であり有意差を認めなかったが、それは今回の研究に早期の CKD 患者も含んでいたためと考える。その一方で CKD 早期の段階から変動する FGF23 や Klotho といった新規 CKD-MBD マーカーも血管石灰化進行との関与が言われており、心血管イベント発症の一因となっている可能性がある。しかし、今回の研究では FGF23 や Klotho 等は測定しておらず、これらのマーカーを用いた更なる検討は今後の課題である。

【結語】

非透析 CKD 患者において、腹部大動脈石灰化は心血管イベントと強く関連していた。日常臨床において、ACI を用いた腹部大動脈石灰化の評価は、心血管イベントハイリスク患者の層別化を行うのに非常に有用なスクリーニングツールである。