

主論文の要旨

**Impact of non-invasive cardiovascular screening programs as a predictor of cardiovascular events among asymptomatic chronic kidney disease patients**

無症候性の慢性腎臓病患者における心血管イベントの予測因子としての  
非侵襲的心血管スクリーニング検査の効果

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)

澤井 昭宏

## 【背景】

慢性腎臓病（CKD）は全国で 1330 万人にも達する国民病である。

CKD は末期腎不全進行の危険因子であるのみならず、心血管病(CVD)の危険因子であることが示されている。CKD 患者では末期腎不全による死亡よりも心血管疾患による死亡が多く、急性心筋梗塞発症症例の約半数が CKD 患者であり、CKD 併存症例群の予後は不良である。さらに無症候の CKD 患者でも HD 導入時に冠動脈造影検査を施行すると約 5 割に狭窄を認めると報告されている。

よって CKD 患者の予後改善には CVD の予防が必須である。

しかし日本において CKD 患者の CVD の実態は明確ではない。

また、CKD 患者では造影剤使用や侵襲的検査に伴う血管合併症のリスクが高い。さらに、高リスク患者における CGA 分類の有用性は明らかではない。

## 【目的】

名古屋大学附属病院における CKD 外来患者の前向きコホート研究を作成し、各種 CVD スクリーニング検査を実施し、CVD イベント発症との関連を検討することを本研究の目的とした。

## 【対象及び方法】

2009 年 9 月から 2011 年 9 月までに名古屋大学附属病院慢性腎臓病外来に紹介を受けた無症候の CKD 患者の連続 177 名のうち、26 名を検査不十分、4 名を維持透析中、6 名を活動性の悪性腫瘍、2 名を慢性炎症性疾患合併のため除外し、残り 139 名の CKD 患者コホートを作成した。

主要評価項目は 1. 心血管死亡 2. 血行再建を要する心筋梗塞、狭心症 3. 入院を要する心不全 4. 脳梗塞 の複合心血管イベントとした。

全患者において一般血液検査、既往歴、内服薬剤を聴取し、CVD 評価検査とした、頸動脈エコー、冠動脈石灰化スコア(CACS)、Cardio Ankle Vascular Index (CAVI)、足関節上腕血圧比 (ABI)、血管内皮機能検査 (FMD) を行った。

## 【結果】

全 139 名は平均年齢 70.7 歳、74.8%が男性であった。42.4%に糖尿病を、84.9%に高血圧症の合併を認めた。eGFR は  $36.0 \pm 13.8$  であった。観察期間の中央値は 32.3 ヶ月であった。抗血小板薬を 41%、RAS 系降圧薬を 69.1%、50.4%がスタチンを内服していた。抗血小板薬およびスタチンはイベント群で内服率が高い傾向があった。

(Table 1)

観察期間中に 13 例（心血管死 1 名、非致死性脳血管障害 4 名、非致死性心筋梗塞 1 名、血行再建を要する狭心症 5 名、入院を要する心不全 2 名）が複合心血管イベントを発症した。

イベント群では非イベント群と比べ、有意に年齢が高く、血清アルブミン値が低値で

あった。

イベント発症を eGFR、尿蛋白 (CGA 分類) で評価したが、有意差を認めなかった。また、腎機能のみで検討しても腎機能とイベントに有意な相関は認めなかった。(Fig.1 B)

次に、CKD 患者における動脈硬化性病変合併の実態を調べた。CACs の中央値は 83 で CACS が 400 以上の高度の石灰化を 25.2%で認めた。最大中膜内膜複合体(max-IMT) は  $2.06 \pm 1.04$ 、頸動脈プラークスコア(PS)は  $6.6 \pm 5.5$  であり、PS が 10 以上の高度肥厚を 23.0%で認めた。(Table 2)

今回のスクリーニングで新規に頸動脈狭窄が 10%、末梢血管障害が 4%で判明した。イベント群では非イベント群と比べて、有意に CACS、PS は高値であった。

そこで、さらに頸動脈プラークスコア(PS)、CACs の組み合わせにより 3 群に区分し、Kaplan-Meier 法で検討すると、高度 PS(>10)/高 CACS(>400)群では両低値群に比較し、有意に CVD 発症率が高かった。(Fig.1 A)(発症率は両高値で 29.9%、片方 11.9%、両低値 3.6%、Log-rank  $p < 0.001$ )

### 【考察】

CKD 患者では高度の動脈硬化性変化を伴うことが判明した。

従来から動脈石灰化の機序としてプラーク形成とその後の内膜の粥状硬化が広く知られている。透析患者においては、冠動脈石灰化は冠動脈疾患がなくても高率に認められており、また石灰化が高度であると、CVD のリスクが上昇するとの報告がある。

CKD 患者では血清リン、カルシウム値が変動する以前から、FGF23 などが上昇し中膜の石灰化 (メンケベルグ型動脈硬化) が進行するといわれる。

内膜石灰化は CGA 分類とよく相関するとされているが、中膜石灰化は必ずしも腎機能低下と相関しないため、今回 CGA 分類では CVD イベント発症の層別化ができなかったと推測された。

よって CKD 患者においては、プラーク評価のみならず、石灰化の評価を組み合わせることでイベント予測能が高まったと思われる。

その後の共同研究によって、より簡便の検査である大動脈石灰化が CACS と相関することが明らかになった。

今後、石灰化の機序の詳細を解明するために、様々なステージや原疾患の CKD 患者において、FGF23 や Klotho、CPP の測定している。

将来的には、高リスクの CKD 患者においてリン吸着薬による CVD 予防効果を検証する治験につなげたいと考えている。

本研究の限界として、比較的小規模の単施設研究であること以外に、検査の結果イベントや治療介入が増えている可能性が考えられるが、イベントにカウントされる、待機的 PCI や CABG、CAS はコホートへのエントリーから時間が経過して行われており影響は大きくないと推測した。一方で頸動脈エコーや ABI の結果から抗血小板薬の内服の追加が行われたケースがあった。この介入はイベント発症の群間差を縮小する

介入であると考えられるため、今回の結果は変わらないと推測した。

**【結語】**

CKD 患者における CVD スクリーニングとして PS と CACS の評価は有効であると  
考えられた。