



Relationship between cardiac calcification and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease at hemodialysis initiation

Kitamura, Ken

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6983号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006983>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Relationship between cardiac calcification and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease at hemodialysis initiation

透析導入期の慢性腎臓病患者における心臓石灰化と左室肥大の関連

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
腎臓内科学
(指導教員：西慎一教授)

北村 謙

Introduction

心血管病は末期腎不全 (ESRD) 患者の主な死因として知られており、一般人口における死亡割合の 30 倍とも報告されている。透析導入期には心血管病による死亡リスクは高く、2013 年 USRDS では透析導入 2 か月以内に 1000 人あたり 164 人が何らかの心血管病にて死亡している。

血管、心臓弁の石灰化は保存期の慢性腎臓病 (CKD) より認め、透析導入後進行する。石灰化は全死亡、心血管病による死亡の独立した予後予測因子であり、糖尿病・高血圧・高脂血症・炎症・加齢・腎臓病に伴う Ca/P 代謝異常・尿毒素物質・酸化ストレスなど様々な要因が CKD 患者における石灰化に関与している。

また、左室肥大も ESRD 患者における予後規定因子であり、約 75% の ESRD 患者に左室肥大を認める。維持透析患者において、血管、心臓弁の石灰化と左室肥大の関連が過去に報告されている。

冠動脈石灰化、心臓弁の石灰化を含む血管石灰化と左室肥大は透析導入前より進行を認め、透析導入期の時点で両者に関連を認めるかは明らかではない。導入期の患者において、心血管病のリスク及び病態生理を評価することは重要であると考え、血液透析導入期の患者における冠動脈、心臓弁の石灰化を含む血管石灰化と左室肥大の関連に関し評価を行った。

Method

対象患者

2011 年 12 月から 2014 年 6 月に当院もしくは当院関連施設にて血液透析導入にて入院となった患者を対象とし、急性腎不全・うっ血性心不全・感染症・悪性腫瘍・慢性炎症性疾患・心筋症の患者、インフォームドコンセントに同意が得られなかった患者は除外とした。対象患者 96 名において、Multi-detector computed tomography (MDCT) 及び経胸壁心臓超音波検査を実施した。

本研究は、施設審査委員会の認可の上、人間を対象とする生物医学研究に関するヘルシンキ宣言に基づいて実施された。

データ収集

全患者の病歴・検査結果をカルテより収集、血液検体に関しては血液透析導入 2 週間前から導入の間で得られた検体を使用した。

MDCT による冠動脈石灰化の評価

盲検化された放射線科専門医が、MDCTにより得られる冠動脈石灰化指数 (Coronary artery calcium scoring; CACS) を Agatston 法により算出し、CACS>0 を冠動脈石灰化あり (coronary artery calcification; CAC) とし、CACS=0、0-400、>400 で no, mild to moderate, severe coronary calcification (SCAC) と定義した。

経胸壁超音波検査による心臓弁の石灰化及び左室肥大の評価

盲検化された超音波技師が経胸壁超音波検査 (iE33; PHILIPS, ViVidE97; GE healthcare) を施行し、大動脈弁、僧帽弁、僧帽弁輪の石灰化、傍胸骨左室長軸像での M モード法にて左室拡張末期径、左室収縮末期径、心室中隔厚、左室後壁厚を評価した。心臓弁の石灰化 (cardiac valve calcification; CVC) の有無に関しては、各弁尖・僧帽弁輪につき評価を行い、1mm 以上の高輝度エコー領域があれば石灰化ありと定義した。我々は心臓弁の石灰化の重症度について大動脈弁、僧帽弁の各弁尖の石灰化、僧帽弁輪石灰化を加え、右記の通り CVC score (CVCS) として半定量化を行った。CVCS (0-6 点) = 大動脈弁尖石灰化 (0-3 点) + 僧帽弁尖石灰化 (0-2 点) + 僧帽弁輪石灰化 (0-1 点)。左室肥大様式に関して、相対的左室肥厚 (relative wall thickness; RWT) は (心室中隔厚 + 左室後壁厚) / 左室拡張末期径から算出し、左室心筋重量については Devereux 法を使用し左室重量係数 (left ventricular mass index; LVMI) を算出した。男性で $LVMI > 125 \text{g/m}^2$ 、女性で $LVMI > 110 \text{g/m}^2$ を左室肥大 (left ventricular hypertrophy; LVH) と定義し、左室肥大様式は、相対的左室肥厚と左室心筋重量係数より 4 群に分類した (Concentric LVH; LVH かつ $RWT > 0.45$, Eccentric LVH; LVH かつ $RWT \leq 0.45$, Concentric remodelling; LVH (-) かつ $RWT > 0.45$, Normal Geometry; LVH (-) かつ $RWT \leq 0.45$)。

脈波伝播速度 (pulse wave velocity; PWV) 測定と解析

VaSera VS-1500, 3000 (フクダ電子) を用いて、71 名が brachial-ankle (ba) PWV の測定を実施し、左右測定値の平均値を統計解析に使用した。

統計解析

正規分布した結果は平均±標準偏差、正規分布していない結果は中央値±四分位範囲にて表記した。統計解析は JMP version 9.0 (SAS Institute) を用いて行い、連続変数は t 検定もしくは Wilcoxon 順位検定及び多重比較に Kruskal-Wallis 法を用い、カテゴリー変数に関しては χ^2 検定を用いて差を比較した。また、相関解析は Spearman の順位相関係数を使用した。CACS と左室肥大様式の関連に関し分散分析を、LVH の要因解析は重回帰分析を行った。すべての解析に関し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

Results

対象患者 96 名の中で、78 名 (81.3%) が CAC を認め、36 名 (37.5%) は SCAC を認めた。CVC に関しては、62 名 (64.6%) でいずれかの弁尖もしくは僧帽弁輪部で石灰化を認め、大動脈弁に最も高頻度 (54 名、56.3%) に認められた。CAC の重症度と加齢には有意に関連が認められ、CACS は CVCS 及び PWV と有意な正相関を認めた ($r = 0.45$; $p < 0.0001$, $r = 0.44$; $p < 0.01$)。大動脈弁、僧帽弁、僧帽弁輪に石灰化の有する群において有意に CACS は高値であり、大動脈弁の CVCS と最も相関が認められた (大動脈弁: $r = 0.37$, $p < 0.001$, 僧帽弁: $r = 0.28$, $p < 0.01$, 僧帽弁輪石灰化 $r = 0.29$, $p < 0.001$)。

左室肥大に関しては、80 名 (83.3%) において認められ、SCAC の有無かつ CVC の有無により 3 群に分けたところ (group 1; SCAC- かつ CVC-, group 2; SCAC+ または CVC+, group 3; SCAC+ かつ CVC+)、group 3 において最も LVH を有する割合が高かった (group 1; 71.4%, group 2; 82.5% and group 3; 96.4%, $p < 0.05$)。また左室肥大様式と CACS との関連をみたところ、Normal Geometry 群と比較し Concentric LVH 群において有意に CACS は高値を認めた。LVH の要因に関して重回帰分析を施行したところ、全患者での解析では CACS 高値が、PWV 施行した 71 名での解析では CACS 高値、CVCS 高値が有意に関連していた。

Discussion

本研究は、CAC, CVC, LVH が透析導入期において高頻度に認められること、CAC と CVC には正の相関が認められること、CAC と CVC の存在が LVH (特に concentric LVH) と有意に関連することを示した。これまで透析導入期に冠動脈、心臓弁を含む心臓石灰化及び左室肥大が高頻度に認められることは報告されているが、心臓石灰化の重症度と左室肥大の関連の報告はない。

透析導入前より CKD が進行するに従い血管石灰化が進行することは報告されているが、驚くべきことに今回 37.5% の患者において高度の冠動脈石灰化を認めていた。血管石灰化の発症機序については、血管平滑筋細胞の骨芽細胞への形質転換・リンを介した血管平滑筋細胞のアポトーシスに由来する基質小胞の石灰化・プラークへのマクロファージの侵入が近年報告されている。多くの臨床研究にて、加齢・糖尿病・高血圧・CKD・Ca/P 代謝異常・炎症が血管石灰化を増悪させることが報告されている。今回は石灰化に関与する因子の中で、加齢以外の古典的・非古典的因子と CACS との関連はなく、透析導入期という変動しやすい時期での単回評価であったことが関連を見出せなかった理由の一つと考える。

心臓弁の石灰化も生命予後の独立した予測因子と知られており、透析患者においては大動脈弁・僧帽弁にて 32-59% に石灰化を認めると報告されている。MAC に関して評価している報告は少ないが、Leskinen らが大動脈弁石灰化かつ MAC、僧帽弁石灰化かつ MAC が保存期 CKD において 17%、27%、透析患者において 31%、50% 認められたと報告している。本研究では、僧帽弁輪、僧帽弁、大動脈弁の順で石灰化の増加を認めた。透析患者において

CACと大動脈弁・僧帽弁の石灰化の関連を示した報告があるが、今回の検討では透析導入期においてもMACを含めた弁の石灰化とCACには強い関連を認められた。

左室肥大はCKD患者において最も高頻度に認められる心臓の異常であり、心血管イベント・生命予後に有意に関連することが知られている。CKD患者におけるLVH進展の機序は、1)後負荷に関連した機序、2)前負荷に関連した機序、3)前負荷・後負荷いずれにも関連しない機序の3つに大別される。血管石灰化はCKD患者の後負荷増加に影響する最も重要な要因であり求心性の左室リモデリングにつながる。また、CKD患者に多く認められる体液過剰は、心筋細胞伸展を引き起こし遠心性の左室リモデリングにつながる。

さらに、貧血、酸化ストレス、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化、尿毒症物質、血清リン・副甲状腺ホルモン・FGF23の上昇がLVH進行に関与するとされている。Parkらの研究によると、CKDステージの進行とともにLVHの割合は増加し、eGFR<30ml/min/1.73m²の患者では75%に上り、中でもconcentric LVHの割合がCKDの進行につれ顕著に増加していた。本研究でもconcentric LVHが全患者の53.1%、SCACかつCVCを認める患者群において71.4%に認められた。また、CAC・CVCを含む心臓石灰化の重症度とLVHは有意な関連を示していた。

血管石灰化は動脈の膜と中膜の2つの部位に生じるとされている。内膜の石灰化は、アテローム性動脈硬化疾患のマーカーであり内腔狭窄やプラークの安定性と関連している。中膜の石灰化は動脈の硬さに影響し、LVH進展や冠動脈灌流の変化につながる。MDCTによるCACSは双方の石灰化を評価しており、CACSと大動脈の石灰化はPWVと強い関連があることが示されている。Di Lorioらは、冠動脈石灰化の増加は大血管のコンプライアンス低下と強い相関があることを報告しており、透析患者では弁と大動脈の石灰化にも関連があることが示されている。今回我々は動脈の石灰化については評価できていないが、後負荷に相応するPWVとCACの重症度の関連を検討しておりPWVとCACSには正の相関を認めた。従って我々は、血管石灰化による血管抵抗の上昇が過剰な後負荷を引き起こし左室肥大形成につながったと推測する。さらに、CACと冠微小循環の関連も報告されており、繰り返す冠微小循環障害が左室リモデリングの要因となった可能性もあると考える。

Conclusion

本研究結果は、透析導入期のCKD患者においてCACとCVCは密接な関連をもち、LVHと関連することを提示している。心臓石灰化進展抑制のための有効な治療を探索するために、さらなる実験的・臨床的研究が今後必要である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2711 号	氏 名	北村 謙
論文題目 Title of Dissertation	Relationship between cardiac calcification and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease at hemodialysis initiation 透析導入期の慢性腎臓病患者における心臓石灰化と左室肥大の関連		
審査委員 Examiner	主 査 宇田 健一 Chief Examiner 副 査 伊藤 智雄 Vice-examiner 副 査 文部 邦三 Vice-examiner		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【背景】

心血管病は末期腎不全 (ESRD) 患者の主な死因として知られており、一般人口における死亡割合の 30 倍とも報告されており、透析導入期には心血管病による死亡リスクは高い。

血管、心臓弁の石灰化は保存期の慢性腎臓病 (CKD) より認め、透析導入後進行する。石灰化は全死亡、心血管病による死亡の独立した予後予測因子であり、糖尿病・高血圧・高脂血症・炎症・加齢・腎臓病に伴う Ca/P 代謝異常・尿毒物質・酸化ストレスなど様々な要因が CKD 患者における石灰化に関与している。また、左室肥大も ESRD 患者における予後規定因子であり、約 75% の ESRD 患者に左室肥大を認める。維持透析患者において、血管、心臓弁の石灰化と左室肥大の関連が過去に報告されている。申請者らは、血液透析導入期の患者における冠動脈、心臓弁の石灰化を含む血管石灰化と左室肥大の関連について検討した。

【方法】

2011 年 12 月から 2014 年 6 月に血液透析導入にて入院となった患者 96 名を対象とし、Multi-detector computed tomography (MDCT) 及び経胸壁心臓超音波検査を実施した。MDCT による冠動脈石灰化の評価は、MDCT により得られる冠動脈石灰化指数 (Coronary artery calcium scoring; CACS) を Agatston 法により算出し、CACS=0、0-400、>400 で no, mild to moderate, severe coronary calcification (SCAC) と定義した。

経胸壁超音波検査による心臓弁の石灰化及び左室肥大の評価は、大動脈弁、僧帽弁、僧帽弁輪の石灰化、左室拡張末期径、左室収縮末期径、心室中隔厚、左室後壁厚を評価した。心臓弁の石灰化 (cardiac valve calcification; CVC) の有無、重症度について CVC score (CVCS) として半定量化を行った。

脈波伝播速度 (pulse wave velocity; PWV) は VaSera VS-1500, 3000 (フクダ電子) を用いて測定した。

【結果】

対象患者 96 名の中で、78 名 (81.3%) が CAC を認め、36 名 (37.5%) は SCAC を認めた。CVC に関しては、62 名 (64.6%) でいずれかの弁尖もしくは僧帽弁輪部で石灰化を認め、大動脈弁に最も高頻度 (54 名、56.3%) に認められた。CAC の重症度と加齢には有意に関連が認められ、CACS は CVCS 及び PWV と有意な正相関を認めた。大動脈弁、僧帽弁、僧帽弁輪に石灰化の有する群において有意に CACS は高値であり、大動脈弁の CVCS と最も相関が認められた。

左室肥大に関しては、80 名 (83.3%) において認められ、SCAC の有無かつ CVC の有無により 3 群に分けたところ (group 1; SCAC- かつ CVC-, group 2; SCAC+ または CVC+, group 3; SCAC+ かつ CVC+)、group 3 において最も LVH を有する割合が高かった。

【結論】

本研究は、透析導入期のCKD患者において冠動脈石灰化指数と心臓弁の石灰化指数が密接な関連し、さらに、冠動脈、心臓弁の石灰化と左室肥大が関連することを示したものであり、心臓石灰化進展抑制のための有効な治療を探索する上で重要な成果であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。