

血液透析患者における大動脈弓石灰化と死亡率との関連性

東京女子医科大学医学部内科学（第四）（主任：新田孝作教授）

オガワ テツヤ ニッタ コウサク
小川 哲也・新田 孝作

（受理 平成23年2月21日）

Relationship Between Aortic Arch Calcification and Mortality in Hemodialysis Patients

Tetsuya OGAWA and Kosaku NITTA

Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Vascular calcification (VC) has been reported to be associated with cardiovascular disease (CVD) in hemodialysis (HD) patients. The extent of VC can be measured with computed tomography (CT) but simple in-office techniques are needed to assess VC as a clinical practice. We reported a simple method for evaluating aortic arch calcification score (AoACS) by chest X-ray and confirmed that AoACS was highly correlated with aortic arch calcification volume (AoACV) obtained using multi-detector CT in chronic HD patients. In another cohort study, during a follow-up period of 4.0 years, the presence of AoAC was closely associated with all-cause mortality and CV mortality. In addition, with multivariate adjustment, Kaplan-Meier analysis showed that the incidence was significantly higher in patients with higher AoAC grade (grades 2 and 3) than in those with grade 0 or 1. Moreover, Kaplan-Meier analysis showed that cardiovascular mortality was significantly greater in patients with AoAC compared to those without in another cohort. Finally, we found that non-progressors were significantly younger than the progressors ($p=0.0419$) in changes in AoACS (Δ AoACS). The prescribed dose of 1α -hydroxy vitamin D_3 was significantly higher in the non-progressors than progressors. Multiple regression analysis revealed prescribed dose of 1α -hydroxy vitamin D_3 to be significant independent determinants of Δ AoACS. In conclusion, the evaluation of AoACS on chest radiography is a very simple tool for the detection of AoAC that is associated with incident CVD in HD patients.

Key Words: aortic arch calcification, chest radiography, hemodialysis, mortality, cardiovascular disease

緒 言

心血管疾患（cardiovascular disease：CVD）は、慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）患者における第一位の死因である¹⁾²⁾。最近、冠動脈や大動脈の血管石灰化が、CKD患者のCVDの発症・進展に関与していることが報告されている³⁾。特にCKD stage 5Dの末期腎不全患者において、血管石灰化が顕著である⁴⁾⁵⁾。血管石灰化の病態として、Table 1に示すような危険因子が関与しているが、特にカルシウム（Ca）とリン（P）代謝の異常が注目されている⁶⁾⁷⁾。血管石灰化の病理学的特徴として、動脈内膜の粥状硬化巣に起こる石灰化と動脈中膜の平滑筋層に起こるMönckeberg型石灰化の2種類がある⁸⁾⁹⁾。後

者の場合は、Ca・P代謝異常により、平滑筋細胞が骨芽細胞様に変化することが関係していると報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。血管石灰化は、動脈の弾力性を低下させ、後負荷の増大による左室肥大を惹起し、CVDの発症に関与すると考えられている¹²⁾¹³⁾。

血管石灰化の程度は、電子線CT¹⁴⁾¹⁵⁾やマルチスライスCT¹⁶⁾¹⁷⁾などにより定量化される。透析患者において、胸部単純X線は、至適体重を設定するために、心胸比を測定する目的で、定期的に撮影される。Iribarrenらは、大規模臨床試験の後向き研究で、胸部単純X線から大動脈弓部の石灰化が冠動脈疾患（coronary artery disease：CAD）に関与していることを報告した¹⁸⁾。しかし、CKD患者における検討は

Table 1 Risk factors for vascular calcification

Clinical	Age
	Duration of dialysis
	Kidney Function/Uremia
	Diabetes
	Known coronary artery disease
	Abnormal bone
Biochemical	Hyperphosphatemia
	Hypercalcemia
	High parathyroid hormone
	Low fetuin-A
	Increased aldosterone
	Oxidative stress
	Low pyrophosphate
	Decreased matrix gla protein
	Decreased bone morphogenic protein-7
Medications	Calcium-containing phosphate binders
	High-dose vitamin D
	Coumadin (decreased active MGP)

なかった。そこで、われわれは、維持血液透析患者を対象として、胸部単純 X 線から大動脈弓部の石灰化係数 (aortic arch calcification score : AoACS) を算出する簡便な方法を考案し、予後との関連性を検討したので、自験例を含めて大動脈弓部石灰化の意義について概説する。

一般住民における大動脈弓部石灰化

Iribarren らは、30~89 歳の 60,393 例 (男性 55,916 例, 女性 60,393 例) のコホート研究から、AoAC の予後への影響を検討した¹⁸⁾。平均観察期間は、28 年間と長期である。CAD, 脳卒中および末梢動脈疾患による入院あるいは死亡をエンドポイントとした。AoAC は男性の 1.9%, 女性の 2.6% に認められた。AoAC に関与する因子として、男女とも加齢, 喫煙および高血圧が関与していた。女性の場合, AoAC は黒人, 高コレステロール血症と関与していた。年齢, 人種, 喫煙, 飲酒歴, BMI, 血清コレステロール値, 高血圧, 糖尿病, 心筋梗塞の家族歴などで補正した場合, AoAC は CAD の危険因子であることが判明した。AoAC を認める女性の場合, 認めない例に比し, 脳卒中をきたす頻度は 1.46 倍であった。これらの結果から, AoAC は男女で CAD の独立した危険因子であり, 女性の場合は脳卒中の独立した危険因子であると結論づけた。

最近, Hashimoto らは, 胸部 X 線で AoAC を半定量化し, その程度に関与する臨床的因子の検討を行った¹⁹⁾。239 例の外来患者で, AoAC の程度を 0~3 の 4 段階に分類した。AoAC の程度は, 脈圧や頸動

脈の内膜中膜厚と相関していた。また, 糖尿病や CKD を有する患者では, AoAC が増強していた。さらに, 同じグループは, AoAC の程度は, 血管内皮機能障害と相関しており, 古典的危険因子よりも心血管イベントを予測する因子となりうることを報告した²⁰⁾。

血液透析患者における大動脈弓部石灰化

われわれは, 維持血液透析患者の AoAC を計測する簡便な方法を考案した²¹⁾。大動脈弓部に焦点を合わせた胸部 X 線に, 16 分割のスケールをあて, 石灰化を認める部位のポイントを調べた。7 ポイントあれば, $7/16 \times 100 = 43.75\%$ というように AoACS を算出した (Fig. 1)。同時にマルチスライス CT で大動脈弓部の石灰化体積 (aortic arch calcification volume : AoACV) を測定し, AoACS との相関を検討したところ, figure 2 に示すように正の相関を認めた ($r = 0.635, p < 0.001$)。AoACV は東芝製の Aquilon TSX-101A (8 スライス) を用いて, 120~140kVp, 85~150mA, 500-ms exposure, 0.5 秒の gantry rotation time の条件下で, 1.25mm の厚さで大動脈弓部を 5cm 間隔で撮影した。データ解析は zio M900 QADRA work station (AMIN Inc, 東京) で行った。63 例の血液透析患者の平均 AoACS は $5.0 \pm 4.5\%$ (0~15%) であった。AoAC を認める症例は, 高齢で透析期間が長い傾向にあった (Table 2)。年齢と透析期間は, AoACS の増強因子であった。AoACS の程度を 4 段階 (0% ; grade 0, 1~4% ; grade 1, 5~9% ; grade 2, 10% 以上 ; grade 3) に分けて, 5 年間における心血管イベント (狭心症, 心筋梗塞, 心不全, 脳卒中および末梢閉塞性動脈疾患などによる入院) の頻度を比較したところ, figure 3 に示すように, grade 2+3 のグループは grade 0+1 のグループに比し, 有意に心血管イベントが多かった。

血液透析患者における大動脈弓部石灰化と心機能

左室拡張能障害は, 高血圧や動脈硬化あるいは弁膜症に伴って認められるが, 左室収縮能が保たれている症例も存在する。実験的には, 後負荷の増加に伴って出現する²²⁾。糖尿病や本態性高血圧において, 動脈の弾力性が低下し, 左室拡張能が障害されることが多い²³⁾²⁴⁾。血液透析患者では, 血圧に依存せず, 血管石灰化が大動脈の弾性低下に関与すると報告されている^{25)~27)}。腎機能が廃絶した血液透析患者には, 容量負荷に加えて, 血管石灰化を伴う動脈硬化による後負荷が加わり, 左室拡張能障害をきたす可能性がある。

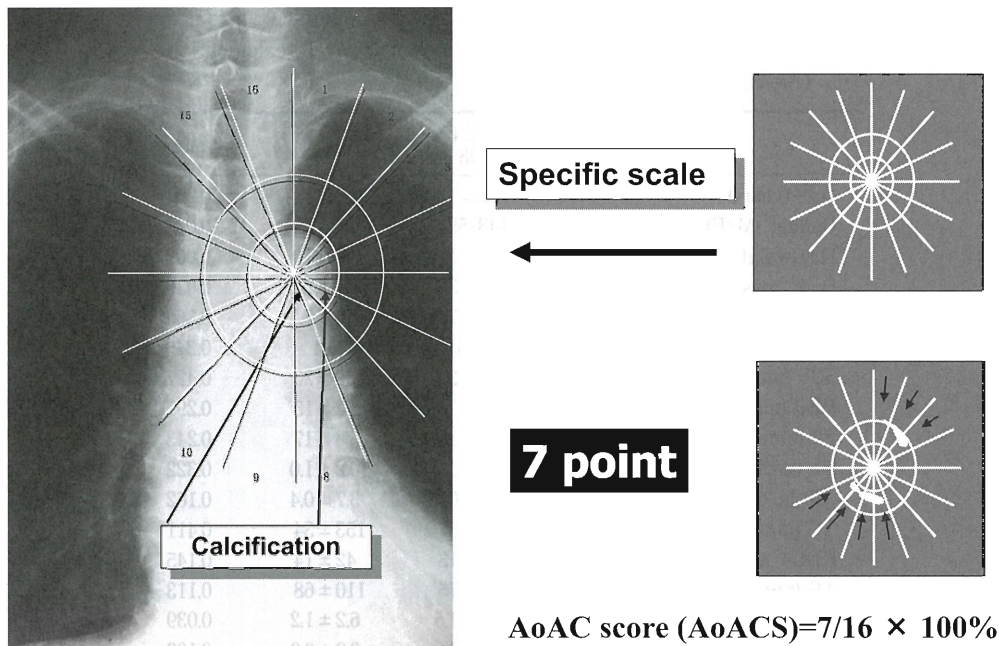


Fig. 1 Measurement of the aortic arch calcification score (AoACS) by plain chest radiography

The scale, which divided into 16 circumferences, was attached to the aortic arch on chest radiography and then the number of the sectors with was divided by 16. The AoACS was calculated after multiplying by 100 to express the results as a percentage.

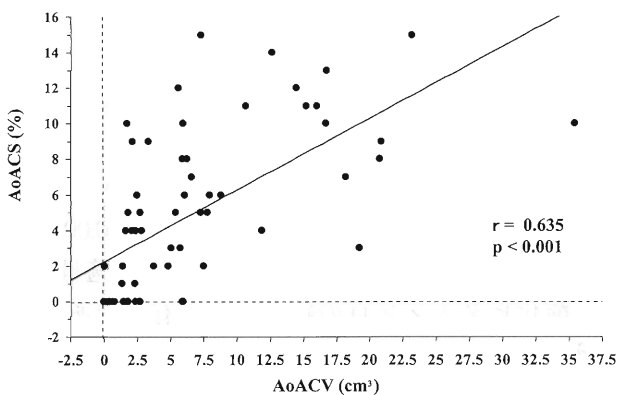


Fig. 2 Correlation between aortic arch calcification score (AoACS) by plain chest radiography and aortic arch calcification volume (AoACV) by computed tomography

われわれは、パルスドップラー法により血液透析患者の左室拡張能(E/E')を評価し、AoACとの関連性を検討した²⁸⁾。心エコーは、透析条件の影響を少なくするため、透析後に東芝製のAplio XVを用いて施行した。また、弁膜症や弁石灰化の程度が強くないことを確認してから計測した。単変量解析では、E/E'に関与する因子として、年齢、透析期間、収縮期血圧、AoACV、脈波伝播速度 (pulse wave veloc-

ity : PWV)および左室重量が抽出された。また、年齢、性別および透析期間などで補正した多変量解析では、AoACVとPWVがE/E'を規定する独立した因子であった。よって、血液透析患者では、血管石灰化を伴う動脈硬化による後負荷が、左室拡張能障害に関与する病態であることが判明した。

血液透析患者における

大動脈弓部石灰化とビタミンD

CKDが進行すると、ビタミンDの活性化が障害され、その結果としてCa・P代謝異常を伴う骨病変をきたし、CVDの合併や免疫能低下に関与することが知られている。実際、CKD患者に活性型ビタミンDを投与することで、これらの異常が改善する²⁹⁾³⁰⁾。一方、活性型ビタミンDの過剰投与は、Ca・P積の増加をきたし、血管石灰化を促進する可能性がある³¹⁾。Tengらは、カルシトリオールとパリカルシトリオールという活性型ビタミンDを別々に投与した2群の血液透析患者の予後が異なることを報告した³²⁾。活性型ビタミンDの種類によって、心血管系への作用が異なる可能性は否定できない。

われわれは、1 α -水酸化ビタミンDの経口投与量とAoACの程度との関連性を検討した³³⁾。最初のAoACS測定から2年後のAoACSを計測し、石灰

Table 2 Comparison of clinical and biochemical profiles between presence and absence of aortic arch calcification (AoAC)

n	AoAC (-) 198	AoAC (+) 203	p-value
Age (years)	58 ± 13	65 ± 11	<0.001
Gender (M/F)	143/55	127/76	0.019
Dry weight (kg)	55 ± 12	52 ± 10	0.002
Body mass index (kg/m ²)	21.1 ± 3.4	20.5 ± 2.9	0.030
Hemodialysis duration (year)	8.4 ± 7.9	8.8 ± 7.7	0.360
DM (%)	34.8	31.4	0.240
SBP (mmHg)	150 ± 22	150 ± 20	0.427
DBP (mmHg)	73 ± 14	72 ± 15	0.297
PP (mmHg)	77 ± 16	78 ± 17	0.243
Hb (g/dl)	10.2 ± 1.2	10.2 ± 1.0	0.322
Alb (g/dl)	3.7 ± 0.4	3.7 ± 0.4	0.162
TC (mg/dl)	154 ± 37	153 ± 34	0.411
HDL-C (mg/dl)	43 ± 13	42 ± 14	0.145
TG (mg/dl)	119 ± 75	110 ± 68	0.113
HbA1c (%)	6.6 ± 1.5	6.2 ± 1.2	0.039
Ca (mg/dl)	8.8 ± 0.9	8.9 ± 0.9	0.103
P (mg/dl)	5.8 ± 1.4	5.8 ± 1.2	0.476
Intact PTH (pg/ml)	272 ± 325	277 ± 211	0.435
CRP (mg/dl)	0.7 ± 2.2	0.8 ± 1.6	0.342
Death	41 (20.7)	31 (15.2)	0.079
Cardiovascular death	13 (6.6)	23 (11.3)	0.047

Value expressed as mean ± SD, number (percent), SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, PP: pulse pressure, PTH: parathyroid hormone, CRP: c-reactive protein.

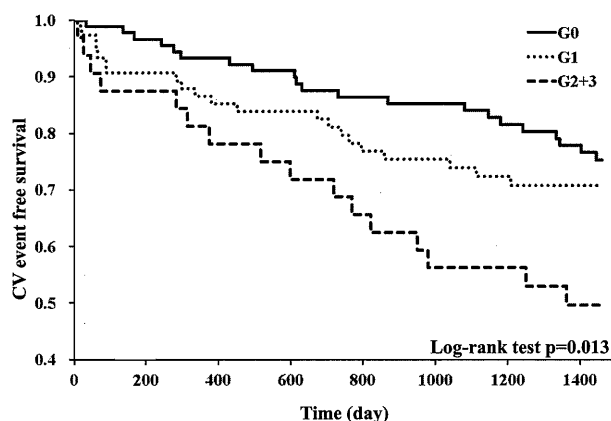


Fig. 3 Kaplan-Meier event-free survival analysis of all cardiovascular events according to AoAC grade. Kaplan-Meier analysis showed that the incidence of all new cardiovascular events was significantly higher in patients with AoAC grade 2+3 than in those with AoAC grade 0+1.

化率の差 (Δ AoACS) を求めた。非進行群 (63.2 ± 14.5 歳) は、進行群 (68.2 ± 10.8 歳) に比し、若年であった ($p = 0.0419$)。また、経口の 1α -水酸化ビタミン D 投与量は、進行群 ($84.8 \pm 81.1 \mu\text{g}$) に比し非進行群

($125.5 \pm 109.1 \mu\text{g}$) で有意に多かった ($p = 0.0371$)。この結果は、Shoji らの報告³⁴⁾ と類似していた。多変量解析では、 1α -水酸化ビタミン D 投与量は、 Δ AoACS の規定因子であった (β value = -0.324 , $p = 0.0051$)。よって、AoAC の進行を抑制するために、適量の 1α -水酸化ビタミン D の経口投与が有効であると考えられた³⁴⁾。

血液透析患者における大動脈弓部石灰化と予後

一般住民において、AoAC は予後規定因子であるが、血液透析患者における AoAC と死亡率に関して検討した報告はなかった。われわれは、401 例の血液透析患者を対象に予後解析を行った³⁵⁾。4 年間の観察期間において、72 例が死亡したが、そのうち 41 例が CVD によるものであった。AoAC を認めた群と認めない群の比較では、それぞれの死亡率は 15.2% と 20.7% であった (CVD による死亡率は、11.3% と 6.6%)。Kaplan-Meier 解析では、AoAC を認めない群に比し、AoAC を認めた群で、全死亡率 (Fig. 4) および CVD (Fig. 5) による死亡率が有意に高かった ($p = 0.0396$, log-rank test)。Cox proportional hazards 多変量解析では、年齢、糖尿病、BMI、拡張期

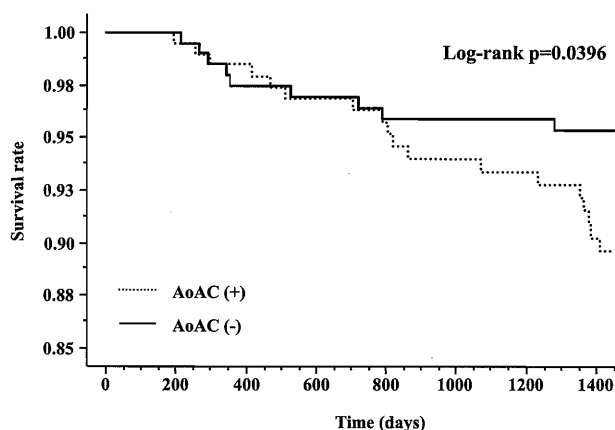


Fig. 4 Kaplan-Meier analysis of all-cause mortality of 401 hemodialysis patients
All-cause mortality is significantly greater in patients with AoAC compared to those without AoAC.

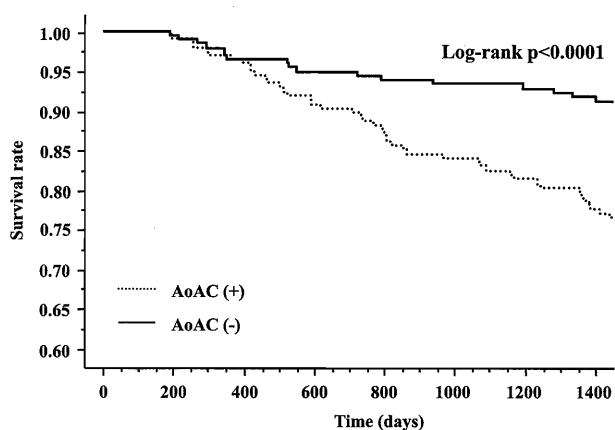


Fig. 5 Kaplan-Meier analysis of cardiovascular mortality of 401 hemodialysis patients
Cardiovascular mortality is significantly greater in patients with AoAC compared to those without AoAC.

血圧および血清アルブミン値で補正した場合、AoACはCVDによる死亡と有意な相関を認めた (hazard ratio 2.556, 95% confidence interval 1.006 to 6.490, $p < 0.05$).

これらの結果から、血液透析患者の心胸比を測定するために、定期的に撮影する胸部単純X線を用いて、AoACSを算出することは、血液透析患者の血管石灰化の進行を評価するために低侵襲で簡便な方法であると考えられた。AoACSの変化から、心血管イベントの発症を予測し、予後を改善するための適切な対応を考える必要がある。

文 献

1) **Foley RN, Murray AM, Li S et al:** Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, re-

nal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998-1999. *J Am Soc Nephrol* **16**: 489-495, 2005

- 2) **Covic A, Kothawala P, Bernal M et al:** Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* **24**: 1506-1523, 2009
- 3) **Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M, Carrillo-Lopez N et al:** Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* **17** (12 Suppl 3): S267-S273, 2006
- 4) **Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al:** Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* **39**: 695-701, 2002
- 5) **Goodman WG, London G, Amann K et al:** Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **43**: 572-579, 2004
- 6) **Jono S, McKee MD, Murray CE et al:** Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* **87**: E10-E17, 2000
- 7) **Giachelli CM, Jono S, Shioi A et al:** Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* **38** (4 Suppl 1): S34-S37, 2001
- 8) **London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al:** Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* **18**: 1731-1740, 2003
- 9) **Block GA, Raggi P, Bellasi A et al:** Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* **71**: 438-441, 2007
- 10) **Moe SM, Chen NX:** Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* **95**: 560-567, 2004
- 11) **El-Abbadi M, Giachelli CM:** Mechanisms of vascular calcification. *Adv Chronic Kidney Dis* **14**: 54-66, 2007
- 12) **Guerin AP, London GM, Marchais SJ et al:** Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **15**: 1014-1021, 2000
- 13) **Blacher J, Demuth K, Guerin AP et al:** Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **18**: 535-541, 1998
- 14) **Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al:** Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* **15**: 827-832, 1990
- 15) **Sharples E, Pereira D, Summers S et al:** Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* **43**: 313-319, 2004
- 16) **Moe SM, O'Neil KD, Fineberg N et al:** Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* **18**: 1152-1158, 2003
- 17) **Nitta K, Akiba T, Suzuki K et al:** Assessment of

- coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res* **27**: 527–533, 2004
- 18) **Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B et al**: Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* **283**: 2810–2815, 2000
 - 19) **Hashimoto H, Iijima K, Hashimoto M et al**: Validity and usefulness of aortic arch calcification in chest. *J Atheroscler Thromb* **16**: 256–264, 2009
 - 20) **Iijima K, Hashimoto H, Hashimoto M et al**: Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis* **210**: 137–144, 2010
 - 21) **Ogawa T, Ishida H, Matsuda N et al**: Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int* **13**: 301–306, 2009
 - 22) **Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC**: Afterload induced changes in myocardial relaxation: A mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* **43**: 344–353, 1999
 - 23) **Ito S, Murai S, Sugiura M et al**: Predictors of congestive heart failure in patients on maintenance hemodialysis. *Circ J* **71**: 1424–1429, 2007
 - 24) **Tsioufis C, Chatzis D, Dimitriadis K et al**: Left ventricular diastolic dysfunction is accompanied by increased aortic stiffness in the early stages of essential hypertension: a TDI approach. *J Hypertens* **23**: 1745–1750, 2005
 - 25) **Nitta K, Akiba T, Uchida K et al**: Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* **27**: 47–52, 2004
 - 26) **Aoki A, Kojima F, Uchida K et al**: Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. *Geriatr Gerontol Int* **9**: 246–252, 2009
 - 27) **Temmar M, Liabeuf S, Renard C et al**: Pulse wave velocity and vascular calcification at different stage of chronic kidney disease. *J Hypertens* **28**: 163–169, 2010
 - 28) **Fujiu A, Ogawa T, Matsuda N et al**: Aortic arch calcification and arterial stiffness are independent factors for diastolic left ventricular dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Circ J* **72**: 1768–1772, 2008
 - 29) **Raine AE, Bedford L, Simpson AW et al**: Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* **43**: 700–705, 1993
 - 30) **Tabata T, Suzuki R, Kikunami K et al**: The effect of 1 α -hydroxyvitamin D₃ on cell-mediated immunity in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* **63**: 1218–1221, 1986
 - 31) **Ribeiro S, Ramos A, Brandao A et al**: Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* **13**: 2037–2040, 1998
 - 32) **Teng M, Wolf M, Lowrie E et al**: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* **349**: 446–456, 2003
 - 33) **Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M et al**: Relation of oral 1 α -hydroxy Vitamin D₃ to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *Heart Vessels* **25**: 1–6, 2010
 - 34) **Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al**: Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 α -hydroxy vitamin D₃ users in a hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* **19**: 179–184, 2004
 - 35) **Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M et al**: Progression of aortic arch calcification and all cause-mortality and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* **42**: 187–194, 2010