

# 大動脈弁狭窄症を併存する慢性維持透析患者の 予後に関する多施設共同研究

稲熊大城

藤田医科大学医学部腎臓内科

key words : 大動脈弁狭窄症, 維持透析, 大動脈弁石灰化, コホート研究

## 要 旨

透析を含む慢性腎臓病 (CKD) は, 心血管病 (CVD) の独立した危険因子である。その病態の一翼を担っているのが, 異所性石灰化である。その中で, 血管石灰化に注目が集まっているが, 最近では心臓弁膜の石灰化を介した大動脈弁狭窄症 (AS) である。基礎的研究の結果, 大動脈弁石灰化は血管石灰化に類似し, 弁膜間質細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換が認められる。AS は低心拍出量による透析困難症を引き起こすのみならず, 生命予後を脅かす病態である。透析患者における AS 罹患率に関する報告は少なく, 日本におけるデータが不足している。今回, 東海地区における多施設共同コホート研究を開始した。透析導入1年以上の慢性維持透析患者のうち, 年1回の心エコー検査を実施する患者を登録し, 心血管イベントを含むアウトカムを設定し前向きに観察するデザインである。2020年1月時点で2,284例の登録症例があり, 20.3%にあたる464例にASが確認できた。またAS合併に血清リン濃度の関与が示唆された。

## はじめに

透析を含む慢性腎臓病 (CKD) は, 心血管病 (CVD) の独立した危険因子である。CKD のステージによって, CVD 発生に関わる病態は異なっているが, 慢性維持透析患者においては, 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル異常症 (CKD-MBD) の関与は大きいといえる。CKD-MBD は生命予後に関わる全身性の代謝疾患で

あり, リン, カルシウムなどを介する異所性石灰化が中心病態の一つである。最近, 日常診療のなかで, 透析患者の大動脈弁石灰化を伴う大動脈弁狭窄症 (AS) に遭遇する機会が増加した印象を持っている。

AS の発症には, 加齢などの退行性変性が深く関与しており, 年齢とともに増加することが知られ, Lindman BR ら<sup>1)</sup>によると, 70歳を超えると急速に罹患率が上昇し, 80歳を超えると5~10%程度になると報告されている。一般的に透析患者は高齢化が進み, さらに後述する様々な要因により, 大動脈弁石灰化ひいてはASのハイリスクグループと言える。Rattazzi M ら<sup>2)</sup>は, 透析患者における大動脈弁異常の割合を集計しているが, 驚いたことに28~85%の高率を報告している。今後, ますます透析患者の高齢化が進むことで, AS罹患率が上昇し, 今まで以上に透析困難症などの臨床的に問題となることが予想されるため, 今回, 東海地区における観察研究を企画した<sup>3)</sup>。

## 1 透析患者における AS の病態

透析患者における血清リン濃度の上昇は, 血管平滑筋細胞を骨芽細胞様に形質転換を引き起こし, 動脈中膜の石灰化をもたらすCVDの原因となる。その他, 血管石灰化を増悪させる因子として, 高カルシウム血症, 二次性副甲状腺機能亢進症, 炎症性サイトカインならびに尿毒症病態があげられる。一方で血管石灰化を抑制する因子としては, フェチイン, マトリックスグラタンパクならびにKlothoなどがあげられるが<sup>4)</sup>, 透析患者においては, 増悪因子が優位である。線維芽

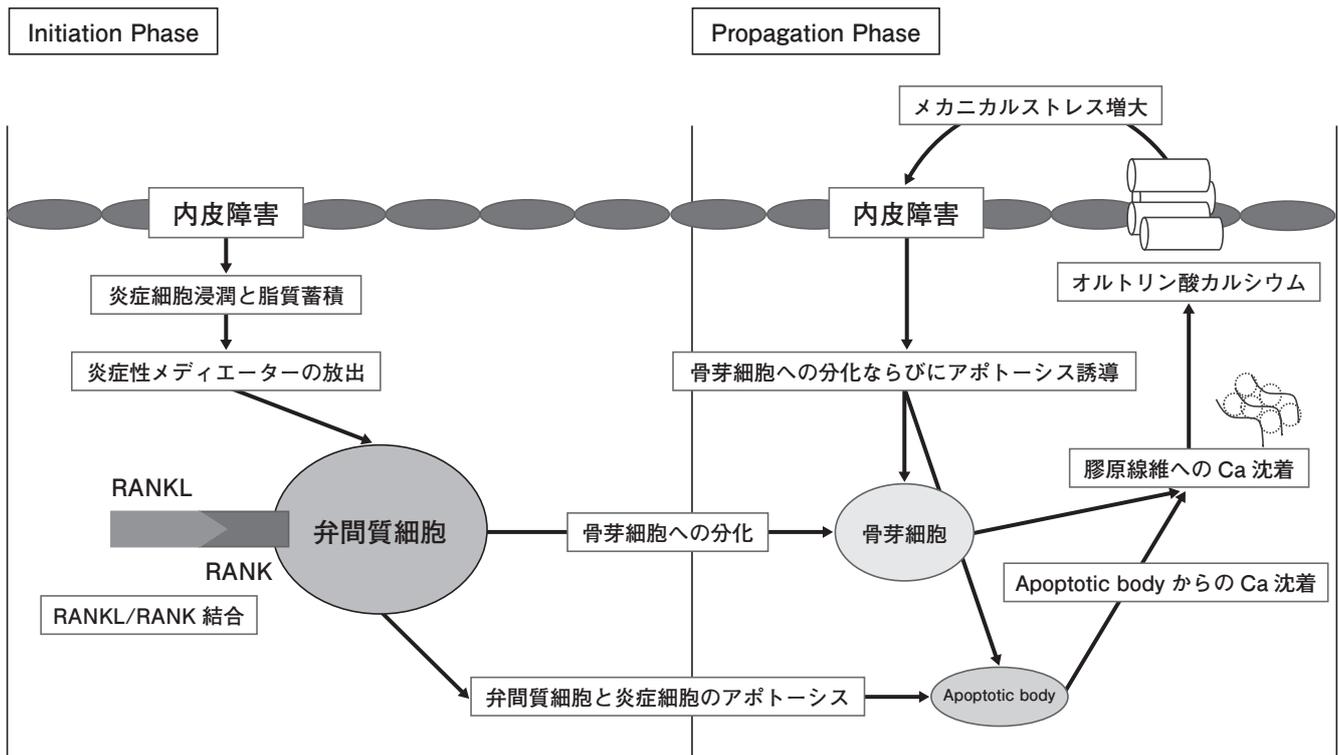


図1 大動脈弁狭窄症発症メカニズム  
(文献5を参考に著者作成)

細胞増殖因子23 (FGF23) も血管平滑筋に作用し、石灰化の促進に一役買っている。また心臓弁膜においても同様の機序が働いていることがわかっている。心臓弁膜は動脈と類似し、内皮細胞が存在し内皮下には弁間質細胞が存在している。一般的な動脈硬化と同様、脂質異常、高血圧、糖尿病あるいは加齢に伴う弁膜の変性に血管石灰化と同様な促進因子が作用すると、弁間質細胞が骨芽細胞様に形質転換することがわかっている<sup>2)</sup>。また、その病態には炎症などの様々な因子が関与している (図1)<sup>5)</sup>。以上のことから、透析を含むCKD患者に発生する弁膜石灰化とそれによるASは、CKD-MBDの一病態であると言える。

最近、スクレロスチンに関して興味深い知見がある。スクレロスチンはWntシグナルを阻害する細胞外可溶性因子であり、骨細胞から生成され、骨組織に特異的に発現している。骨組織でのスクレロスチン発現が亢進することで、骨芽細胞のアポトーシスを介して骨形成が低下する。一方で、スクレロスチン発現が低下することで、骨形成が増加する<sup>6)</sup>。大動脈弁組織におけるスクレロスチンの発現がタンパクならびにmRNAレベルでも亢進していることが報告された。今後、本知見が臨床的にどのような展開をみせるか、研究の進

展に期待したい。

## 2 東海地区におけるASコホートの背景の概要

維持透析患者におけるASの罹患率調査ならびに関連する因子を抽出する目的で、東海地区において、多施設(74施設)共同前向き観察研究を開始した(UMIN 000026756)。なお、本研究は藤田医科大学倫理委員会で承認(HM16-373)が得られ、藤田医科大学腎臓内科ホームページに情報公開されている。

対象患者は透析導入後1年以上経過した外来維持血液透析療法中の20歳以上の患者で、登録期間中(2017年7月~2018年6月)に経胸壁心エコー検査を施行した全患者とした。ただし、過去に心臓弁膜症手術を受けた患者ならびに情報公開文書にて不同意の患者は除外とした。2017年7月から2018年6月末までを症例登録期間として、経胸壁心エコー検査を施行した症例の登録を行った。ASの診断に関しては、2014AHA/ACC Valvular Heart Disease Guidelineを参照に、①大動脈弁血流最高速度(Vmax)≥2.0 m/秒以上、②大動脈弁口面積(AVA)≤1.0 cm<sup>2</sup>、③平均圧較差(mPG)≥20 mmHgのいずれかを満たす場合とした。

本研究に関しては、藤田医科大学倫理委員会の承認

を得ており、研究内容は病院ホームページ上に公開されており、対象者に対して、参加希望がない場合、対象から外れる機会を保障している。

### 3 東海地区における AS コホートの結果の概要

2020年1月時点で2,284例の登録症例があり、20.3%にあたる464例にASが確認できた。比較的大きな透析患者を対象としたコホートにより、AS罹患率を示したものはこれまでほとんどないことから、重要なデータと考えられる。

AS群と非AS群との患者背景、既往歴ならびに併存疾患の比較を表1に示す。AS群は非AS群と比較して、

高齢で透析歴が長く、大動脈疾患併存あるいは既往ならびに coronary artery bypass grafting (CABG) 歴が多いことが示された。

また心エコー施行時（ベースライン）の各種検査所見を表2に示す。血液検査所見上、AS群は非AS群と比較して、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値ならびに血清アルブミン値が有意に低値であった。また、胸部X線所見上、AS群は非AS群と比較して、心胸郭比が大きく、大動脈弓部の石灰化率が有意に高かった。心エコー所見上、AS群は非AS群と比較して、有意に左房径が大きかったが、左室拡張末期径ならびに左室駆出率には差はなかった。

表1 AS群と非AS群との背景、既往歴ならびに併存疾患の比較

項目	AS群 N=464	非AS群 N=1,820	p値
男性 (%)	64.7	66.9	0.38
年齢 (歳) <sup>†</sup>	75 (68, 81)	68 (59, 75)	<0.001
透析歴 (年) <sup>†</sup>	7.4 (3.7, 14.6)	6.0 (3.0, 12.1)	<0.001
糖尿病 (%)	38.4	47.1	<0.001
1年以内の心不全入院 (%)	6.0	1.9	<0.001
大動脈解離あるいは大動脈瘤の既往・併存 (%)	11.2	5.2	<0.001
PCI 歴 (%)	14.2	11.1	0.08
CABG 歴 (%)	6.7	4.7	0.01
四肢切断歴 (%)	2.6	2.8	0.88
PTx 歴 (%)	6.9	5.7	0.32
悪性腫瘍 既往/併存 (%)	9.7/5.0	10.3/2.9	0.12

<sup>†</sup> 中央値 (四分位範囲)

AS; aortic stenosis, PCI; percutaneous coronary intervention, CABG; coronary artery bypass grafting, PTx; parathyroidectomy

表2 AS群と非AS群との各種検査所見の比較

項目	AS群 N=464	非AS群 N=1,820	p値
血液検査所見			
ヘモグロビン (g/dL)	10.9, 1.2	11.1, 1.1	<0.001
補正カルシウム (mg/dL)	9.1, 0.6	9.1, 0.6	0.85
リン (mg/dL)	5.3, 1.3	5.2, 1.3	0.20
インタクトPTH (pg/mL)	154, 134	150, 105	0.27
BUN (mg/dL)	60, 14	60, 14	0.34
クレアチニン (mg/dL)	9.7, 2.3	10.3, 2.6	<0.001
アルブミン (g/dL)	3.5, 0.4	3.6, 0.4	<0.001
CRP (mg/dL) <sup>†</sup>	0.13 (0.06, 0.45)	0.12 (0.05, 0.38)	0.13
胸部X線所見			
心胸郭比 (%)	52.1, 4.9	50.2, 5.1	<0.001
大動脈弓部石灰化 (%)	68.5	57.2	<0.001
心エコー			
左房径 (mm)	39.2±6.3	37.2±6.4	<0.001
左室拡張末期径 (mm)	47.0±6.3	46.7±6.8	0.22
左室駆出率 (%)	63.8±10.1	63.6±9.8	0.33

平均, 標準偏差

<sup>†</sup> 中央値 (四分位範囲)

AS; aortic stenosis, PTH; parathyroid hormone, BUN; blood urea nitrogen, CRP; C-reactive protein

表3 AS群と非AS群との薬剤使用状況の比較

項目	AS群 N=464	非AS群 N=1,820	p値
リン吸着薬 (%)	79.3	84.9	<0.001
カルシウム含有リン吸着薬 (%)	38.1	44.4	0.02
カルシウム非含有リン吸着薬 (%)	41.2	40.5	0.79
VDRA (%)	77.4	79.8	0.25
経口 (%)	39.4	35.3	0.10
静注 (%)	39.2	45.7	0.01
カルシミメテイクス (%)	34.7	35.3	0.83
経口 (%)	29.1	28.1	0.69
静注 (%)	5.8	7.3	0.31
ACEI・ARB (%)	39.2	39.5	0.92
カルシウム拮抗薬 (%)	46.1	43.5	0.34
$\beta$ 遮断薬 (%)	27.0	29.6	0.30
ESA (%)	75.1	76.8	0.57
抗血小板薬 (%)	46.2	40.2	0.03
昇圧薬 (%)	14.1	11.4	0.14

VDRA; vitamin D receptor activator, ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB; angiotensin receptor blocker, ESA; erythropoietin stimulating agent

表4 AS合併に対する各種因子の関与 (ロジスティック回帰分析)

項目	オッズ比	95% CI	p値
年齢	1.05	1.03-1.07	<0.001
男性	1.07	0.78-1.47	0.67
透析歴	1.04	1.02-1.05	<0.001
糖尿病	0.77	0.57-1.04	0.09
1年以内の心不全	3.34	1.74-6.42	<0.001
大動脈疾患	2.66	1.66-4.24	<0.001
心胸郭比	1.03	1.00-1.07	0.03
左房径	1.05	1.03-1.08	<0.001
左室拡張末期径	0.99	0.97-1.02	0.64
左室駆出率	1.01	0.99-1.02	0.31
カルシミメテイクス	1.13	0.83-1.53	0.45
リン吸着薬数	0.94	0.66-1.32	0.70
リン吸着薬	0.66	0.37-1.17	0.16
カルシウム含有リン吸着薬	1.03	0.64-1.66	0.89
カルシウム非含有リン吸着薬	1.05	0.59-1.89	0.87
ESA	0.83	0.56-1.25	0.38
ヘモグロビン	0.88	0.77-1.02	0.09
補正カルシウム	1.00	0.78-1.27	0.98
リン	1.16	1.03-1.31	0.01
インタクトPTH	1.00	1.00-1.00	0.80
アルブミン	1.39	0.88-2.19	0.16
CRP	0.96	0.85-1.09	0.54

CI; confidence interval, ESA; erythropoiesis stimulating agent, PTH; parathyroid hormone, CRP; C-reactive protein

心エコー施行時 (ベースライン) の薬剤使用状況を表3に示す。AS群において、抗血小板薬の使用割合が高かったが、CVDの既往あるいは併存が多いことが原因と考えられた。MBDに関連する薬剤としては、活性型ビタミンDの静脈内使用ならびにカルシウム含有リン吸着薬の使用率がASでむしろ少ないことが

わかった。

次にAS合併に関連する因子を抽出する目的で、ロジスティック回帰分析を行った。結果を表4に示す。AS合併に関与する因子として、年齢、透析歴、1年以内の心不全入院歴、大動脈疾患、心胸郭比、左房径に加え、血清リン濃度が抽出され、血清リン濃度の

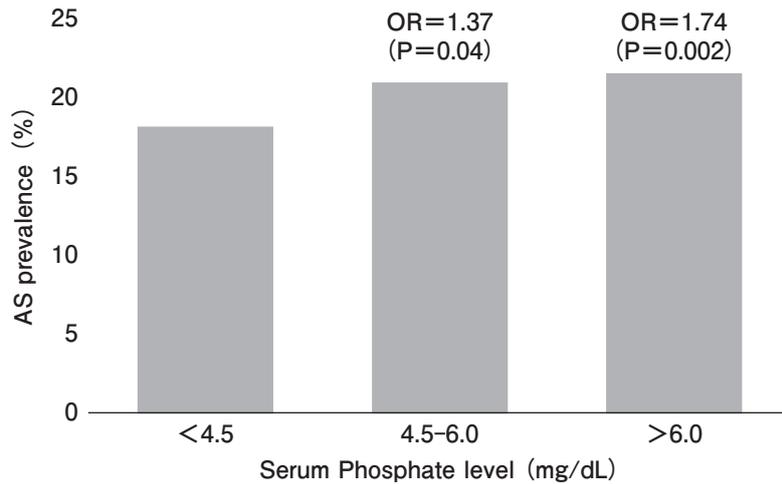


図2 血清リン値とAS合併

昇がAS合併のリスクであることが示唆された。さらに我々は、血清リン濃度を4.5 mg/dL未満、4.5以上6.0 mg/dL未満、ならびに6.0 mg/dL以上にわけ、表3に示す因子を加え、多変量ロジスティック回帰分析を行った。結果を図2に示す。血清リン濃度が4.5 mg/dL未満の患者群と比較して、4.5以上6.0 mg/dL未満ならびに6.0 mg/dL以上の患者群のオッズ比はそれぞれ、1.37と1.74と有意であり、リンの管理がAS発症に重要であることが示唆された。

#### 4 東海地区におけるASコホートの結果の今後の展望

ベースラインデータから、透析歴1年以上の維持透析患者において、約20%にASの合併が認められた。これは予想以上の罹患率である。本研究は今後、定点で予後調査を実施していく予定である。これにより、①新規AS患者発生率、②AS合併患者のイベント発生率、③大動脈弁パラメータ ( $V_{max} \cdot AVA \cdot mPG$ ) に影響を与える因子の抽出が可能となる。

#### おわりに

透析症例に合併するASは、今後増加してくることが懸念される。ASは透析困難症の原因となるばかりか、それ以上に生命予後を脅かす重篤な病態である。本病態にはMBDが深く関わっており、今回の結果からも血清リンとの関与が示唆された。今後は特にMBDマーカーならびに治療とASとの関連について詳細に検討していく予定である。

#### 謝辞

本コホート研究の趣旨に賛同いただき、症例登録ならびに情報提供いただいた東海地区74施設に心より感謝いたします。

この研究は平成29年度日本透析医学会公募研究助成によって行われた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文献

- 1) Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. : Calcific aortic stenosis. Nature reviews Disease primers 2016; 2 : 16006.
- 2) Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, et al. : Aortic valve calcification in chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013; 28 : 2968-2976.
- 3) Inaguma D, Sasakawa Y, Suzuki N, et al. : Aortic stenosis is a risk factor for all-cause mortality in patients on dialysis : a multicenter prospective cohort analysis. BMC nephrology 2018; 19 : 80.
- 4) Razzaque MS : The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. Kidney Int 2011; 79 : 708-714.
- 5) Pawade TA, Newby DE, Dweck MR : Calcification in Aortic Stenosis : The Skeleton Key. Journal of the American College of Cardiology 2015; 66 : 561-577.
- 6) Compton JT, Lee FY : A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. The Journal of bone and joint surgery American volume 2014; 96 : 1659-1668.