

8 血管石灰化の評価

POINT

- 血管石灰化の存在は，CVD イベント発症や死亡に関係している。
- 血管石灰化のタイプには，動脈硬化性石灰化とメンケベルグ型中膜石灰化の二つの病態によるものがある。
- 胸腹部の単純 X 線による血管石灰化の評価は簡便で多くの施設で施行できる。
- CT は血管石灰化評価においてもっとも有用なツールであり，冠動脈石灰化スコア，大動脈石灰化スコアなどがその評価に用いられる。
- 超音波検査や PWV による評価からも石灰化に関係する有用な情報が得られる。

はじめに

CKD が近年注目されるようになり，その病態解明が進むことによって，適切な管理法が考えられるようになってきた。しかしながら，CKD では依然，心血管疾患（cardiovascular disease；CVD）発症が高頻度に認められ，これらの患者の一番の死亡原因となっている。CKD 患者は，多数の古典的リスクファクターをもっていることが多いだけでなく，腎機能低下に伴うリスクファクターが関係するため，このように CVD が進展しやすいと考えられる。この CKD における特徴的な血管病変が血管石灰化であり，これが CVD イベント発症や死亡に大きく関わるということが報告されている。そのため血管石灰化の評価が重要であるが，簡便かつすぐに行うことができ，安価で多くの医療機関で施行可能であるということからも望ましい評価法であると考えられる。すべてを満たす理想的な評価法を見つけることはなかなか難しいが，ここではこの血管石灰化の評価法について，その特徴を含めていくつかのものを簡単に解説

する。

I. 血管石灰化の病態

血管石灰化は一般的には動脈において認められる変化であり，血管の内膜に認められる場合と中膜に認められる場合がある。内膜の石灰化，いわゆる動脈硬化性石灰化はアテローム性動脈硬化による新生内膜のプラークに起こってくるものであり，CKD がなくともアテローム硬化症を生じる，加齢，高血圧，喫煙，糖尿病，脂質異常などのいわゆる古典的リスクファクターを有する場合に起こりうる。内膜石灰化が起こる病変部位では，プラークの lipid core 周辺の平滑筋細胞のミトコンドリア内にカルシウムが沈着し，徐々にプラーク内のアポトーシスが起り，カルシウム含有結晶が沈着し，これが徐々に蓄積され，その塊のサイズが増していくこととなり，石灰化が進行していく。

一方，中膜の石灰化はメンケベルグ型中膜石灰化と呼ばれ，糖尿病，高齢者，CKD でとくに高頻度に認められる病態である。CKD で多く認められる理由としては，腎機能の低

下に伴い変化する特有のさまざまな因子が強く関与しているためと考えられている。

基本的には、石灰化の進行は、石灰化促進因子と石灰化抑制因子のバランスで決まり、これが崩れたときに血管石灰化が進行していくと考えられている。これらの石灰化の起こる動脈であるが、動脈硬化性石灰化は、プラークが生じうる大動脈および中動脈に認められることがわかっているが、メンケベルグ型中膜石灰化は、アテローム硬化症が認められない小動脈にも認められ、あらゆる動脈に起こりうるということが知られている。これらの二つのタイプの動脈石灰化の存在はともに予後悪化因子であることがわかっているが、とくに内膜の動脈硬化性石灰化の存在が予後不良であることが知られている¹⁾。

Ⅱ. 血管石灰化の評価

1. 単純X線

血管石灰化の評価法のなかで、一番簡便

で、安価かつ非侵襲的に行うことのできる方法が胸腹部の単純X線写真撮影である(図2-8-1)。これは特殊な装置を必要とせず、大病院など限られた施設だけでなく、一般のクリニックでも行うことができる。また、組織学的に証明されたわけではないが、そのほかの画像検査では不可能である内膜と中膜の石灰化をある程度区別することができるのではないかと考えられている。

Londonらの報告では、一般的に血管の陰影に沿って直線的につながる石灰化は中膜の石灰化で、部分的に認められる石灰化は内膜の石灰化であると考えられている¹⁾。よく知られている血管石灰化の評価法は、Kauppilaらによって報告された方法である。腰椎側面像で認められる石灰化病巣の数と程度を評価し、0~24点にスコアリングし、評価する²⁾。この方法を用いて評価された石灰化の程度が心血管死亡の有意な予後予測因子であることがいくつかの研究で報告されている^{3), 4)}。また、このX線による大動脈石灰化スコアが

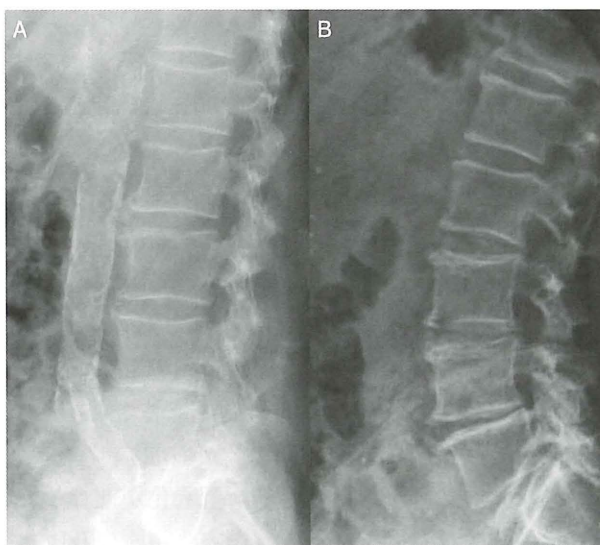


図2-8-1 単純X線写真での動脈石灰化

A: 石灰化あり B: 石灰化なし

[Honkanen E, et al: Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 4009-4015]

後で述べる CT によって評価した冠動脈石灰化スコアと有意な相関関係を示すことも報告されている⁵⁾。

2. CT

CT は短い時間で全身の石灰化を評価することのできるもっとも有用なツールで、臨床の現場でもしばしば用いられる。石灰化の評価として、冠動脈、弁、大動脈を対象とした評価が行われることが多いが、この評価手段として、electron beam computed tomography (EBCT) と multi-detector CT (MDCT) が用いられる。EBCT は臨床的適応がやや狭く、購入費用や維持費用がかかるため、わが国では後者がとくに冠動脈 CT の評価法の中心となり、多くの施設で施行されている。

冠動脈石灰化の評価法として、もっとも一般的に行われているのは Agatston らにより確立された定量法である Agatston 法である。これは、冠動脈石灰化の面積と CT 値より冠動脈石灰化指数 (coronary artery calcification score ; CACS) を算出したものであり、これが予後や心血管合併症の発症と関係することが数々の研究で報告されてい

る⁶⁾ (図 2-8-2)。

また、大動脈石灰化に関しては (図 2-8-3)、腹部単純 CT から算出される大動脈石灰化指数 (aortic calcification index ; ACI) での定量的評価が一般的に行われている。この方法は、腹部大動脈の総腸骨動脈分岐部直上、4 cm の部位より上の大動脈を 1 cm 間隔で撮影し、10 スライス进行评估する。各スライス断面で大動脈周囲を 12 分割し、石灰化の広がりをも 12 点満点で評価し、1 スライスごとの石灰化が占める割合を求め、10 スライス分の平均を求めたものである (図 2-8-4)。この ACI に関しても CACS と同様に予後や CVD イベント発症との関係がいくつかの研究で報告されている⁷⁾。しかしながら、CT の大きな問題として内膜と中膜の石灰化の分離ができないということが挙げられるため、石灰化の CVD への影響を調べるためには限界があるのではないと思われる。

3. 超音波検査

超音波検査は比較的簡便で非侵襲的な検査であり、血管疾患の評価においては有用な手法であるため、臨床の現場ではよく用いられ

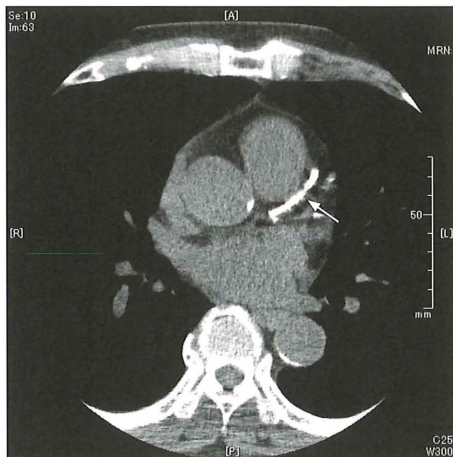


図 2-8-2 CT での冠動脈石灰化
矢印：冠動脈に著明な石灰化を認める。
(冠動脈石灰化スコア：4033.85)



図 2-8-3 CT での大動脈石灰化
矢印：上行大動脈から大動脈弓部に著明な石灰化を認める。

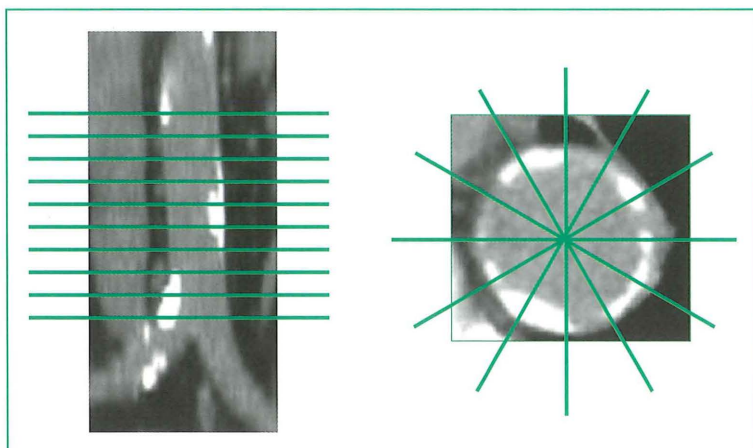


図2-8-4 大動脈石灰化指数(aortic calcification index; ACI)の評価法
右：大動脈長軸像 1 cm ごとに 10 スライス，左：大動脈短軸像 12 分割

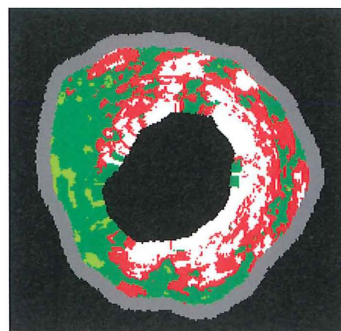


図2-8-5 VH-IVUSを用いた冠動脈病変のプラーク性状イメージング

白：石灰化病変，赤：壊死性病変，黄緑：脂肪性病変，緑：線維脂肪性病変

る。大腿動脈や頸動脈などの表層の動脈の評価にはとくに有用で、そのほか、大動脈、心臓の弁の石灰化の評価にも用いられる。定量的な評価は困難であるが、石灰化の存在や程度を半定量的に評価するのには有用である。一般的な対象部位として、総頸動脈、腹部大動脈、腸骨大腿動脈などが挙げられる。血管石灰化の存在や程度が動脈スティッフネスに関係することが知られており、これらのデータも心血管死亡や総死亡と関係することが報告されている。

また、心臓超音波検査による弁の石灰化の評価も行われることがあるが、これは質的な評価であり、軽度、中等度、重度といったような主観的な評価となる。透析患者においては、10～40%に僧帽弁の石灰化が認められ、25～55%に大動脈弁の石灰化が認められると報告されており、これらの弁の石灰化の存在が、動脈硬化性血管疾患の既往と独立してCVD発症および予後と関係することも報告されている。

さらに近年では血管内超音波 (intra-vascular ultrasound; IVUS) の性能が向上しており、integrated backscatter IVUS (IB-

IVUS) や virtual histology IVUS (VH-IVUS) など、カラーマッピングでプラークの性状を表示できるものが存在する。これにより、冠動脈プラークにおける石灰化の分布や形態、またその他のプラークの性状を評価することが可能となった (図2-8-5)⁸⁾。CKD患者における冠動脈責任病変のプラークでは、CKDステージの進行とともに壊死性成分および石灰化成分が増加し、とくに石灰化成分の比率が増してくることがわかった。石灰化成分が少ないプラークは不安定プラークであることが多く、急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) などを引き起こしやすいことが推測されている⁹⁾。このように、これらを用いた臨床に役立つデータが今後出されてくると思われる。

4. 脈波伝播速度 (pulse wave velocity; PWV)

加齢、糖尿病、高血圧、CKDは血管の形態および弾性を変化させる因子である。石灰化が進行するとさらに血管の弾性が低下し、しなやかさのない硬い血管となっていく。このような硬い血管の中を血液が流れる場合、

進んでいく脈波と跳ね返ってくる脈波の速度が増すこととなる。したがって血管石灰化が進行するとPWVは増していくと考えられ、実際にPWVも血管石灰化の程度に関連するというデータが出されている。また、このPWVが心血管事故の予測因子になることも報告されている¹⁰⁾。

おわりに

血管石灰化はCKD患者、とくに透析患者において高頻度に認められ、これらの患者で重要な問題となっているCVDに関係することがわかっている。それゆえにこの血管石灰化の進行を防ぐことが、CKD患者の予後を改善するうえで非常に重要であると思われる。血管石灰化の評価については、Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)のガイドライン¹¹⁾では、グレード2Cとエビデンスは弱く、弱い推奨となっている¹¹⁾が、ただ傍観するのではなく、血管石灰化の存在を認識し、これに対する対応策を考えることは重要であると考え。各検査で血管石灰化の存在が認められる患者においては、とくに血管石灰化進行予防が重要であり、古典的リスクファクターだけでなく、現時点でのさまざまなエビデンスからわかるようにCKD-MBDの厳格なコントロールを行うことが重要であると考え。

文 献

- 1) London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al : Arterial media calcification in end-stage renal disease : impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1731-1740
- 2) Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, et al : New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta : a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997 ; 132 : 245-250
- 3) Blacher J, Guérin AP, Pannier B, et al : Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001 ; 38 : 938-942
- 4) Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al : Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 417-425
- 5) Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, et al : Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1623-1628
- 6) Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al : Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1336-1345
- 7) Hanada S, Ando R, Naito S, et al : Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 1888-1895
- 8) Kono K, Fujii H, Kawamori H, et al : Coronary plaque morphology using virtual histology-intravascular ultrasound (VH-IVUS) analysis in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 44-50
- 9) Kono K, Fujii H, Nakai K, et al : Compositional plaque pattern of coronary culprit lesion and clinical characteristics in chronic kidney disease patients : a virtual histology-intravascular ultrasound (VH-IVUS) analysis. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 344-351
- 10) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al : Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2117-2124
- 11) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group : KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009 ; 113 (Suppl) : S1-S130

(藤井秀毅)