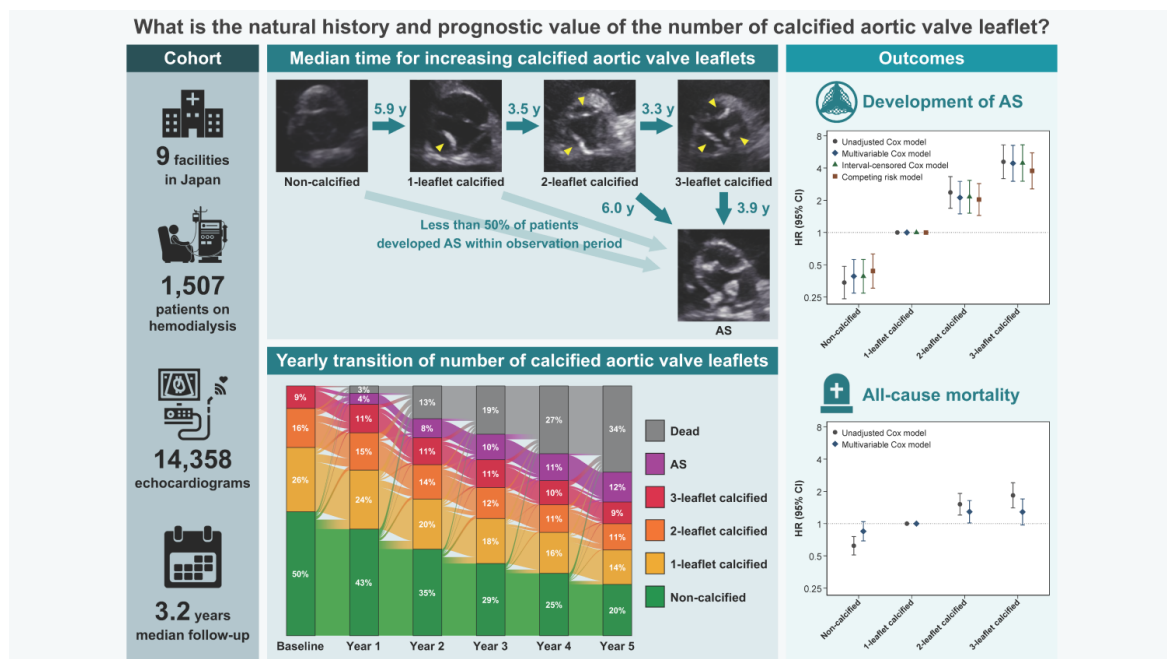




血液透析患者の大動脈弁の石灰化した弁尖の数は、 その後の大動脈弁狭窄症と死亡を予測する ～世界で初めて弁尖単位での石灰化進行の経過を報告～

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学の倉沢史門 助教、今泉貴広 特任助教、丸山彰一 教授らの研究グループは、医療法人偕行会グループ(名古屋共立病院 春日弘毅 副院長)との共同研究により、血液透析を受けている患者さんにおける、大動脈弁の石灰化^{*1}について、世界で初めて3つの弁尖^{*2}を区別して石灰化が時間とともに進行していく様子を解析しました。その結果、大動脈弁の3尖のうち何尖に石灰化が見られるか、すなわち「石灰化弁尖数」は、その後の大動脈弁狭窄症の発症および死亡を予測する、有用な評価指標であることを明らかにしました。

腎不全で血液透析を受けている患者さんは、心臓の大動脈弁に石灰化がでやすく、石灰化が進行すると弁の動きが制限され、大動脈弁狭窄症という重大な病気に至ります。そのため、石灰化の進行を抑える治療法の開発が望まれています。どのような患者さんが進行のリスクが高いか、またどの程度石灰化が進行しているかを見極めるための評価法も十分に確立されておらず、心臓超音波などの患者さんの負担のない方法で繰り返し評価できる方法を確立する必要がありました。

本研究グループは、約1,500名の血液透析患者さんに繰り返し実施された合計約14,000件の心臓超音波検査結果の解析を行い、大動脈弁の3つの弁尖を区別して石灰化の進行を評価しました。典型的には大動脈弁は3～4年に1尖ずつ石灰化が生じていくことが明らかになりました。また、石灰化弁尖数が1尖増えるごとに、大動脈弁狭窄症の発症リスクが2倍以上高くなり、死亡リスクさえも約20%高くなることを発見しました。

石灰化弁尖数の評価は心臓超音波により、患者さんの負担なく簡単に実施できるため、実際の診療で大動脈弁硬化症の患者さんのリスク層別化のためにすぐに役立つことができます。さらに、大動脈弁石灰化の進行を抑えるための治療法の開発のための研究が世界中で行われていますが、その効果を見るときに石灰化弁尖数を評価項目にするといった研究面での活用も期待されます。

本研究成果は、2023年2月24日付オンライン版『European Heart Journal - Cardiovascular Imaging』に掲載されました。

ポイント

- 世界で初めて、大動脈弁の3つの弁尖を区別して石灰化が進行する様子を評価し、血液透析患者さんでは典型的には3～4年に1尖ずつ石灰化が生じていくことがわかりました。
- 大動脈弁の3尖のうち何尖に石灰化が見られるか、すなわち「石灰化弁尖数」は、その後の大動脈弁狭窄症の発症および死亡を予測することを明らかにしました。
- 大動脈弁の石灰化弁尖数は、超音波により患者さんの負担なく簡単に評価できることから、診療における大動脈弁に石灰化を有する患者さんのリスク層別化や、臨床試験における評価指標のために活用されることが期待されます。

1. 背景

腎不全のため血液透析療法が必要な患者さんは増加の一途をたどっており、日本全国で30万人を超えています。血液透析患者さんは骨やミネラルの代謝の異常など様々な要因により、石灰化が心臓の弁や血管に生じやすいことが知られています。心臓の大動脈弁の石灰化が進むと弁の動きが制限され、血液が通過しづらくなることで全身に血液が送られにくくなり、心臓にも負担のかかる大動脈弁狭窄症が引き起こされます(図1)。大動脈弁狭窄症は命に関わる重大な病気ですが、その進行を止める治療法は確立されておらず、唯一の治療法である大動脈弁置換術という手術も血液透析患者さんでは成績があまり良くなく、全身の状態が悪いため手術を受けることができない場合も多いのが現状です。そのため、どのような特徴を持つ患者さんで特に石灰化が進みやすいかを明らかにし、そのような患者さんの石灰化の進行を食い止めるための治療法を開発することが望まれています。

本研究グループはこれまでの研究で、血液透析患者さんの半分以上の方に大動脈弁の石灰化があり、10人に1人は石灰化による大動脈弁狭窄症を合併していること、大動脈弁狭窄症に至る前の段階の大動脈弁石灰化(大動脈弁硬化症)であっても死亡に関連することを明らかにしました。同時に、大動脈弁の石灰化がどのように進行し、どのような特徴を持つ患者さんが大動脈弁狭窄症を発症しやすいのかを明らかにするという課題が見つかり、さらなる研究が必要と考えられました。

大動脈弁には通常3つの弁尖(無冠尖、左冠尖、右冠尖)がありますが、石灰化の進行について、3つの弁尖を区別して調べた研究はこれまでにありませんでした。本研究グループはこの点に着目し、3つの弁尖のうち何尖に石灰化が見られるか、すなわち大動脈弁の「石灰化弁尖数」は石灰化の進行度を示す指標になるのではないかと考え、今回の研究を実施しました。

図1. 大動脈弁の構造と石灰化の進行の模式図



2. 研究成果

医療法人偕行会関連の9施設に通院歴のある1,500名を超える血液透析患者さんに最大で約10年余りの期間に繰り返し実施された合計約14,000件の心臓超音波検査の結果を詳しく解析し、大動脈弁の3つのそれぞれの弁尖がどのように石灰化していくか、また石灰化弁尖数が将来の大動脈弁狭窄症の発症や死亡を予測するかを調査しました。

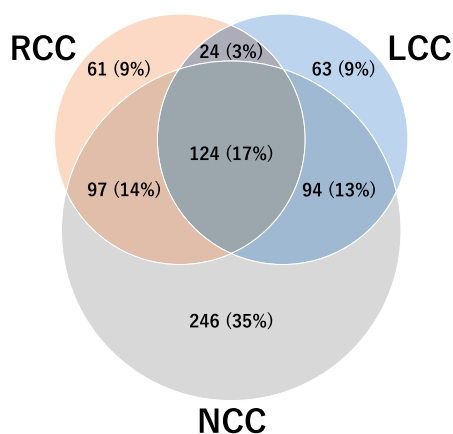
大動脈弁の弁尖毎の石灰化の頻度について(図2)

大動脈弁狭窄症を起こす前の大動脈弁硬化症の患者さんのうち、約半数は大動脈弁1尖のみに石灰化があり、約30%で2尖に石灰化、約20%で3尖全てに石灰化があることがわかりました。部位別に見ると、無冠尖の石灰化が最も多く、左冠尖と右冠尖の石灰化は同じぐらいの頻度で見られました。

大動脈弁石灰化進行の自然経過について(図3)

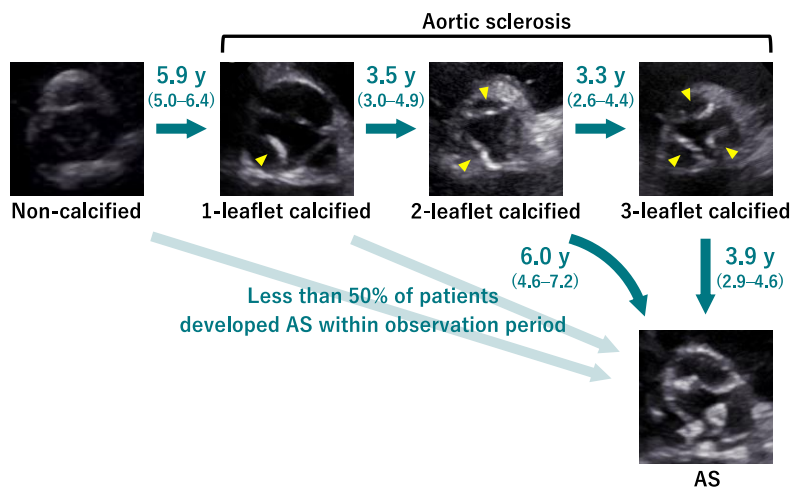
大動脈弁に石灰化のない状態から初めて石灰化が生じるまでの期間は平均で約6年でした。1尖石灰化→2尖石灰化、2尖石灰化→3尖石灰化と進行するまでの期間は3~4年であることがわかりました。また、3尖石灰化から大動脈弁狭窄症を発症するまでの期間は約4年でした。一方で、3尖全てが石灰化していない患者さんでは、大動脈弁狭窄症を発症することは稀でした。

図2. 大動脈弁の各弁尖の石灰化の割合



RCC : 右冠尖、LCC : 左冠尖、
NCC : 無冠尖

図3. 大動脈弁石灰化の進行に要する期間(中央値と四分位範囲)



Non-calcified : 石灰化なし、1-, 2-, 3-leaflet calcified : 1, 2, 3 尖石灰化、
Aortic sclerosis : 大動脈弁硬化症、AS : 大動脈弁狭窄症

石灰化弁尖数と将来の大動脈弁狭窄症や死亡との関連について(図4、5)

観察期間中に251名(17%)の方に大動脈弁狭窄症が発生しました。発生率(100人年あたり)は大動脈弁石灰化なし、1尖石灰化、2尖石灰化、3尖石灰化の患者さんそれぞれ1.7、4.8、10.7、19.1で(図4A)、多変量解析の結果、石灰化弁尖数が1尖増えるごとに、大動脈弁狭窄症の発症リスクが2倍以上高くなることがわかりました(図5A)。

死亡率(100人年あたり)は石灰化なし、1尖石灰化、2尖石灰化、3尖石灰化の患者さんそれぞれ4.8、7.8、11.6、13.7で(図4B)、多変量解析の結果、石灰化弁尖数が1つ増えるごとに、死亡リスクが

約 20%高くなることがわかりました(図 5B)。

まとめると、大動脈弁の石灰化弁尖数が多いほど、大動脈弁狭窄症、死亡ともにリスクが高くなるということが明らかになりました。また、これらの関連について、石灰化の弁尖の部位(無冠尖、左冠尖、右冠尖)の違いによって大きな違いはありませんでした。

図 4. (A) 大動脈弁狭窄症の発症、(B) 全ての死亡 についてのカプラン・マイヤー曲線

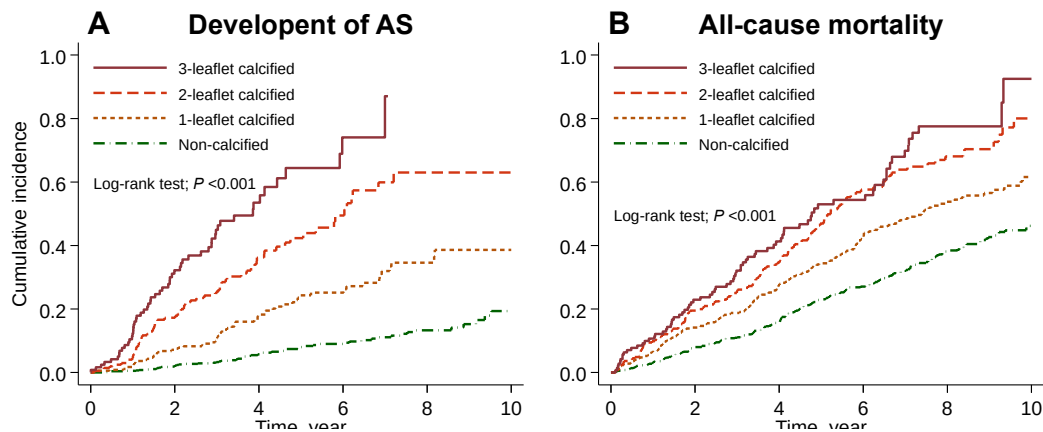
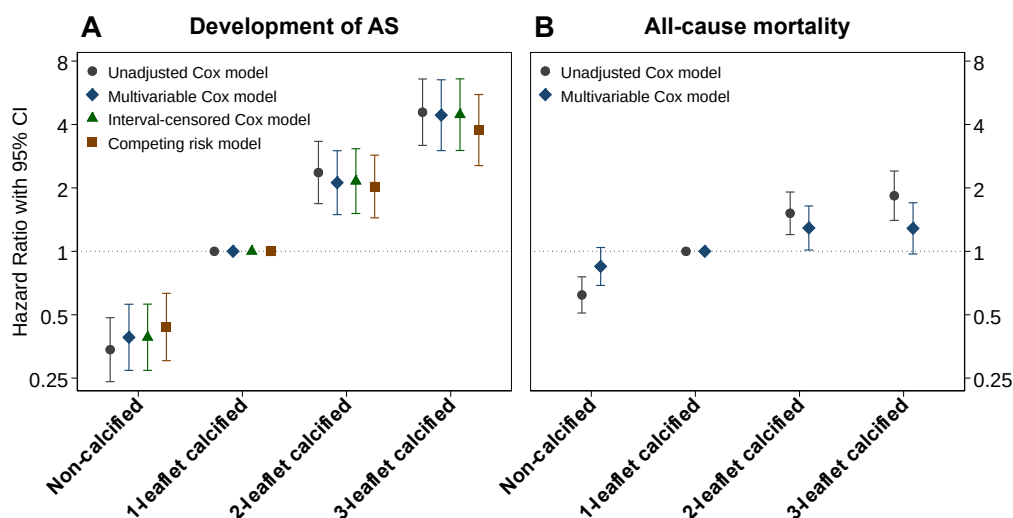


図 5. (A) 大動脈弁狭窄症の発症、(B) 全ての死亡 についてハザード比



3. 今後の展開

本研究結果により、大動脈弁の石灰化の評価においては各弁尖を区別し、何尖に石灰化しているかを評価することが有用であることが明らかになりました。この評価法は、心臓超音波により患者さんの負担なく簡単に実施できるため、実際の診療で大動脈弁硬化症の患者さんのリスク層別化のためにすぐに役立てることができそうです。

また、大動脈弁石灰化の進行を抑えるための治療法の開発のための研究が世界中で行われていますが、その効果を見るときに石灰化弁尖数を評価項目にするといった研究面での活用も期待されます。

4. 用語説明

*1 石灰化:カルシウムが体の組織のどこかに沈着した状態です。

*2 弁尖:心臓の血流を制御する弁を構成する 1 枚ずつの薄い組織で、大動脈弁には無冠尖、左冠

尖、右冠尖の 3 つの弁尖があります(図 1 参照)。

5. 発表雑誌

掲載誌: European Heart Journal - Cardiovascular Imaging

論文タイトル: Number of calcified aortic valve leaflets: natural history and prognostic value in patients undergoing haemodialysis

著者名・所属名:

Shimon Kurasawa,^{a,b} Masaki Okazaki,^{a,c} Takahiro Imaizumi,^{a,d} Toru Kondo,^e Manabu Hishida,^f Nobuhiro Nishibori,^a Yuki Takeda,^a Hirotake Kasuga,^g Shoichi Maruyama^a

^a Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

^b Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

^c Harold Simmons Center for Kidney Disease Research and Epidemiology, Division of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation, University of California Irvine School of Medicine, Orange, California, USA

^d Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

^e Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

^f Department of Nephrology, Kaikoukai Josai Hospital, Nagoya, Japan

^g Department of Nephrology, Nagoya Kyoritsu Hospital, Nagoya, Japan

DOI:10.1093/ehjci/jead020

English ver.

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Eur 230224en.pdf>