血液透析患者における大動脈石灰沈着の定量的検討

石川 勲 立石 圭太 杉下 尚康 福田 善裕 尾内 善五郎**
齊藤 靖人** 小西 二三男* 谷 吉雄 栗原 怜 北田 博久
由利 健久 篠田 晤 船木 宏美*** 鈴木 志寿子**** 安里 公****
金沢医科大学腎臓内科 同第1病理* 恵寿総合病院内科** 同胃腸科*** 浅ノ川総合病院
透析センター****

(昭和58年11月10日受付)

key words : 血液透析 (hemodialysis), 石灰沈着 (calcification), 大動脈 (aorta), 動脈硬化 (atherosclerosis), 転移性石灰沈着 (metastatic calcification)

〈要旨〉

血液透析患者に病腎のCTスキャンを施行する機会がふえるにつれ、大動脈の石灰沈着が目につくようになった。我々は透析患者にみられる大動脈の石灰沈着の頻度・部位を正常者と比べ、さらに腎内石灰沈着との関係を検討してみた。我々の施設の透析患者144例および対照者226例について、CTスキャンを施行し臍の4cm上から上方8~10cmの範囲内での大動脈石灰沈着を定量的に評価した。すなわちスライス上の大動脈を12分割し、石灰沈着の広がりをも1分割1点として算出した。その総点数をスライスの枚数で除し、10倍したものをAortic Calcification Index (ACI)とした。その結果、ACIは年齢とともに増加するが、透析患者では正常者に比べ約20歳早く石灰沈着が出現・進行していた。しかし血液透析期間との間には関係が認められなかった。石灰沈着の出現部位は対照と同一であるが透析患者では程度が強く、全周性となる傾向を示した。ACIは血液透析開始5.6カ月前0.83、透析1年目2.50、2年目5.98であった。また20~40代の60例を約3年間にわたって経過を追ってみたが、ACIには有意な増加を認めなかった。腎内石灰沈着は年齢よりも血液透析期間とともに増加した。透析患者の動脈硬化をみる目的で、腎移植受容者20例の腸骨動脈の組織検査を行ったところ、内膜に3例、中膜に1例、両方に1例石灰沈着が認められ、アテロームが4例にみられた。以上より大動脈石灰沈着には粥状硬化の要素が加味されていると考えられる。血液透析患者にみられる大動脈の石灰沈着の発生は、その出現程度が血液透析患者に強く、血液透析期間の長さによらないなどの点から、血液透析前ないし導入直後に主として起こる可能性がある。しかし同一例におけるfollow upが十分でなく結論は出せなかった。本研究より、血液透析患者は正常者に比べ20数年早く大動脈の加齢現象が出現するといえる。

Quantitative analysis of aortic calcification using CT scan in hemodialysis patients

Isao Ishikawa, M. D., Keita Tateishi, M. D., Naoyasu Sugishita, M. D., Yoshihiro Fukuda, M. D., Zengoro Onouchi, M. D., **, Yasuhito Saito, M. D. **, Humio Konishi, M. D. *, Yoshio Tani, M. D., Satoshi Kurihara, M. D., Hirohisa Kitada, M. D., Takehisa Yuri, M. D., Akira Shinoda, M. D., Hiromi Hunaki, M. D. ***, Shizuko Suzuki, M. D. **** and Tadashi Asato, M. D. ****

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, First Department of Pathology*, Kanazawa Medical University, Division of Internal Medicine** and Gastroenterology***, Keiju Hospital and Dialysis Center Asanogawa General Hospital****

The effects of age and duration of dialysis on aortic and intrarenal calcification in dialysis patients were determined by CT scan. Upper abdominal CT scans from 4 cm above the navel to 8-10 cm upward were performed in 144 dialysis patients and 226 controls. The axial cut surface of the aorta on CT scan was divided into 12

portions which were the denominated points for analysis on CT scan, and quantitative analysis of calcification was performed. The total number of points was divided by the number of slices and multiplied by 10. This value was defined as the aortic calcification index (ACI). The first appearance of aortic calcification was in the anterior portion. Generally, hemodialysis patients showed more advanced aortic calcification than the controls. The controls in the seventh and ninth decades and hemodialysis patients in the fourth and fifth decades showed aortic calcification of similar appearance. ACI increased with age and dialysis patients developed aortic calcification about 20 years earlier than the controls. The ACI was not correlated with duration of hemodialysis. The ACI was 0.83 before the beginning of hemodialysis, 2.5 after the first year and 5.98 after the second year. The 60 patients who were 20 to 40 years of age were followed for an average of 3 years. However, the ACI did not increase significantly. The aortic calcification was not related to hypertension. In 20 renal transplant recipients, the internal iliac artery showed the dominant intimal changes which are more compatible with atherosclerotic changes than the medial changes indicating metastatic calcification. As compared to aortic calcification, intrarenal calcification, which was counted as the points of calcification per kidney on CT scan, did not increase with age, but with duration of dialysis. Aortic calcification was not related to intrarenal calcification. These results indicate that upper abdominal aortic calcification in dialysis patients appears 20 years earlier than in controls and that its development is related to atherosclerosis of the abdominal aorta.

はじめに

透析患者に病腎の CT scan を施行する機会¹⁾が増えるにつれ、大動脈の石灰沈着が目につくようになった。そこで我々は大動脈の石灰沈着をより定量的に評価し、年齢、透析期間との関係、follow-up による変化を検討し、透析患者の大動脈石灰沈着の現況把握を試みた。また加齢とともに出現する大動脈石灰沈着と透析患者にみられる大動脈石灰沈着が同一かどうかをみるために、両者の発生部位に差があるかどうかを検討し、さらに腎内石灰沈着²⁾との関係も検討してみた。

方法

1979 年 1 月より 1983 年 1 月までの間における金沢医科大学および関連病院の血液透析患者のうち糖尿病、多発性嚢胞腎を除く 144 名を対象とした。年齢は 20～69 歳、平均 42.7 ± 12.8 歳 (平均 $\pm$ 標準偏差)、男 91・女 53 例で、透析期間は 0.3～96 カ月、平均 35.5 ± 27.0 カ月であった。これらの症例は、ほぼ一定の基準で血液透析に導入し、大部分は週 3 回 5～6 時間、おもに follow fiber 型 dialyzer、一部 coil 型や plate 型 dialyzer による血液透析を受けていた。活性型ビタミン D およびアルミニウムハイドロキシゲルをほぼ全例が服用しており、Ca 濃度 $3.25 \sim 3.5$ mEq/l の透析液を使用した。control として恵寿病院胃腸科の肝・脾・胆嚢などの疾患患者 (21～83 歳、平均 53.8 ± 15.3 歳) を選んだ。

CT scan は、Delta 2020 を主として使用し、一部 Somatom II を使い、臍の 4 cm 上よりさらに上方 8～10 cm の間の大動脈の石灰沈着を観察した。このスライスの範囲は透析患者の腎 CT scan に使用したものである。control としては、上腹部 CT scan を行った例のうち臍

の 4 cm 上よりさらに上方 8～10 cm までの大動脈を含んだ例を選び、その石灰沈着を観察した。

大動脈石灰沈着係数 (aortic calcification index : ACI) の算出 : CT スライス上の大動脈を 12 分割し、石灰沈着の広がりをも 1 分割 1 点とした。その総点数をスライス枚数で除し、10 倍したものを ACI とした (図 1)。10 倍は便宜上数値を大きくするために使用した。腎内石灰沈着は、一側腎の石灰沈着を CT scan 上の個数として読み取った。

また大動脈の組織病変を推定する目的で当院での腎移植受腎者について、内腸骨動脈を組織学的に検討し、石灰沈着、動脈硬化性病変の程度を調べた。これらの年齢は、18～40 歳、平均 29 ± 6 歳、透析期間は 5～103 カ月、平均 42 ± 33 カ月であった。血圧 150/90 mmHg 以上ないし降圧剤服用者を高血圧ありとした。推計学的有意差の検討は paired あるいは nonpaired t 検定、Fisher 直接確率計算を用いた。

図1 大動脈石灰沈着係数 (ACI)

図2 CT scan 上の大動脈石灰沈着（左）と同じ部の組織像（右），
内膜に石灰沈着が認められる

図3 透析患者と control における年齢と ACI との
関係

図4 透析期間と ACI の関係

図5 大動脈石灰沈着の存在部位

結果

図2は40歳男性，慢性糸球体腎炎にて58カ月の血液透析を施行した患者を示す。CT上の大動脈石灰沈着と同じ部位の組織像で，内膜の石灰沈着とアテローム病変が認められる。図3に示すようにACIは，年齢とともに増加するが，透析患者ではcontrolに比べ約20～30歳早く石灰沈着が出現していた。男女間で差は認めなかった。透析期間とACIとの間には相関は認められなかった（図4）。石灰沈着の出現部位は，30～40歳の血液透析患者と60～80歳のcontrolを比べると2群とも大動脈の前面に最も強く出現し，後面，左・右面の区画に差はなく，2群間で発生部位に差がないことが判明した。しかし透析患者全例とcontrolを比べてみると透析患者では，石灰沈着が強いので，より全周性となる傾向を示した（図5）。20～40歳の60例を平均 2.7 ± 0.4 年経過観察したところ，ACIは 3.1 ± 5.8 から 4.5 ± 10.8 と変化した。統計学上有意差はなかった（図6）。

また図4に示すように血液透析開始5.6カ月前のACIは0.83で，透析1年後は2.50，2年目は5.98と増加が認められた。高血圧ありの患者（ $n=75$ ）のACIは 4.1 ± 8.2 ，高血圧なしの患者は 5.2 ± 11.2 と有意の変化

図6 2.7年間の follow-up 期間における ACI の変化

図7 透析患者の腎内石灰沈着と透析期間ならびに年齢との関係

を認めなかった。腎内石灰沈着は年齢よりも血液透析期間とともに増加を示した(図7)。

また20例の受腎者における内腸骨動脈の組織像では、石灰沈着が内膜に3例、中膜に1例、両者に1例認められ、アテロームも4例認められた(表1)。これらは動脈硬化の所見と一致していた。

考案

血液透析患者にみられる動脈の石灰沈着には、2つの type がある³⁾。1つは大動脈・大血管にみられるもので動脈硬化に観察される内膜の石灰沈着であり、もう1つは中・大動脈にみられるもので、動脈硬化より尿毒症に特徴的な中膜の石灰沈着である。

これまで大動脈における石灰沈着の臨床的研究としては、X線写真による腰椎側面像を使用したもの⁴⁾がみられる。また一部 CT scan を使用したもの⁵⁾もあるが、いずれも定量的な評価が十分行われていない。そこでわれわれは、より正確に大動脈の石灰沈着の実態を把握するため CT scan を用い、鋭敏かつ正確に定量的評価を行い、しかも多数例において検討した。その結果、透析患者の年齢についての ACI 曲線は control の ACI 曲線を20~30年左へ移動させた曲線となり、30~40歳代の透析患者と60~80歳の control のものとで大動脈石灰沈着

Intima		
thickening	—	2 cases
	mild	1 case
	severe	7 cases
atheroma	—	13 cases
	atheromatous change	3 cases
	atheroma	4 cases
interruption or multilayer structure of internal elastic membrane		
—	—	1 case
	mild	12 cases
	severe	7 cases
Media		
thickening	—	1 case
	mild	16 cases
	severe	3 cases
Calcification		
—	intima	15 cases
	media	3 cases
	intima & media	1 case
	intima & media	1 case

(Age 18~40, mean 29±6 y/o)

(Duration of hemodialysis 5~103 mos, mean 42±33 mos)

表1 腎移植受腎者(20名)の内腸骨動脈の組織変化

の出現の仕方が同一であった。それゆえ control と血液透析患者の上腹部大動脈の石灰沈着には質的な差はないように思えた。また大動脈の末梢である内腸骨動脈の組織学的所見では、中膜より内膜の変化が認められ、Ibels⁶⁾、Vincenti⁷⁾も組織学的検討から腸骨動脈の変化を動脈硬化病変としている。Schnyder⁸⁾の大動脈弓の石灰沈着に関する成績も大動脈石灰沈着が動脈硬化性病変であるということを強く支持するものであり、移植後大動脈石灰沈着が消失しない⁹⁾点はどちらかという動脈硬化との関係を支持するものである。以上の結果より、透析患者では動脈硬化ないし老化が20数年早く出現するものと思われる。つまり少なくとも、大動脈の老化が20数年早く出現すると考えてもまちがいないであろう。3年間の follow-up では、石灰沈着が有意に増加しない、言いかえれば大動脈の動脈硬化は其间著しい進行を示さなかったと考えてよいのかもしれない。しかし大動脈石灰沈着と高血圧との間に関係は認められなかった。この点は Vincenti⁷⁾の成績と一致しないが我々の症例では高血圧の持続期間を考慮していないことによるのかもしれない。

大動脈石灰沈着が血液透析期間と関係なく、年齢と関係したこと、また逆に腎内石灰沈着が血液透析期間と関

係し、年齢と関係しないことは、むしろ腎内石灰沈着の方が転移性石灰沈着と関係が強いと考えられる。一般に転移性石灰沈着は透析期間とともに増加するといわれている¹⁰⁾。さらに、腎内石灰沈着と大動脈の石灰沈着では、石灰沈着の成分が多少異なる¹¹⁾ことから、両者の発生機序のちがいを示しているようで興味あるものである。

血液透析患者で大動脈石灰沈着が強く、血液透析期間でACIが不変であるなら、いつ石灰沈着が透析患者に増加するであろうか。これは、血液透析導入直前のuremiaの時期や、透析導入直後の時期に増加する可能性があるが、同一例におけるfollow-upが十分でなく結論が出せなかった。最後に長期血液透析患者の死因となる心筋梗塞や脳血管障害と大動脈石灰沈着との関係は十分解明されておらず、今後これらの点についての検討が必要であろう。

以上のように、透析患者の大動脈壁への石灰沈着は、controlに比べ20数年早く加齢現象が来ている可能性があるとともに、CT scan上観察される大動脈壁の石灰沈着は、動脈硬化の進行を示す1つの指標と言ってもよいと思われる。

結論

1) 血液透析患者144名、control 226名における上腹部大動脈のCT scanを検討した結果、血液透析患者では大動脈の石灰沈着が20数年早く出現した。透析期間とは関係がみられなかった。

2) 発生部位は、大動脈横断面で前部より始まり、次第に全周性となる傾向が認められた。透析患者もcontrolも大動脈石灰沈着の程度が同じなら、同じ部位より発生がみられた。

3) 腸骨動脈の組織像が動脈硬化病変を示したので、大動脈の石灰沈着は転移性石灰沈着の影響より動脈硬化の影響が大きいと推定された。

4) 大動脈石灰沈着と腎内石灰沈着とは相関せず、腎内石灰沈着は年齢より血液透析期間とよく相関した。

5) 以上より、透析患者の大動脈には正常人に比し20数年早く加齢現象が現われる可能性を示唆するとともに、CT scanで観察される大動脈石灰沈着は、血管障害の指標と考えてよいと思われた。

文献

1) Ishikawa, I., Saito, Y., Onouchi, Z., Kitada, H., Suzuki, S., Kurihara, S., Yuri, T., Shinoda, A.: Development of acquired cystic disease and

adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. Clin. Nephrol, 14: 1-6, 1980.

- 2) 石川 勲：腎疾患のCT診断。p.55-57, 南江堂, 1982.
- 3) Coburn, J. W., Llach, F.: Renal osteodystrophy and maintenance dialysis. In: Replacement of renal function. Drukker, W., Parsons, F. M., Maher, J. F. eds. 2nd ed. p. 679-711, Martinus Nijhoff, Pub. 1983.
- 4) 渡辺俊一, 水上哲太郎：人工透析を受けている慢性腎不全患者の腹大動脈壁の石灰沈着について。信州医誌, 27: 37-40, 1979.
- 5) 宅田 弘, 奥田林三郎, 永栄政好, 近藤一美, 宮井利彦, 松丘トヨ子, 堂領ムツ, 長田幸子, 坂尾政子, 七里江美子, 本田喜代香, 石橋広一, 西かおる, 西出 巖, 宗 正敏, 前田孝夫, 宇野英明, 川野恵造, 湯川 進：透析患者の腹部CT所見一腹部大動脈の石灰化について一。透析会誌, 15: 767-768, 1982.
- 6) Ibels, L. S., Alfrey, A. C., Huffer, W. E., Craswell, P. W., Anderson, J. I., Weil, R. III: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. Amer. J. Med., 66: 790-796, 1979.
- 7) Vincenti, F., Amend, W. J., Abele, J., Feduska, N. J., Salvatierra, O. Jr.: The role of hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. Amer. J. Med., 68: 363-369, 1980.
- 8) Schnyder, P. A., Gamsu, G., Klein, D. L., Savoca, C. J.: Accelerated atherosclerosis during maintenance hemodialysis: Detection from chest radiographs. Invest. Radiol., 14: 406-409, 1979.
- 9) 石川 勲：慢性腎不全の合併症と腎移植一尿毒症末梢神経症・骨異栄養症, 甲状腺機能などの改善について一。日腎誌, 22: 153-161, 1980.
- 10) Lehman, C. A., Schreiber, M. H.: Autonomous hyperparathyroidism in patients on maintenance home dialysis. Amer. J. Roentgenol., 127: 377-380, 1976.
- 11) Goligorsky, M. S., Chaimovitz, C., Rapoport, J., Zerlin, L., Kiryati, A., Lach, S.: X-ray microanalysis of uremic nephrocalcinosis. Nephron, 35: 89-93, 1983.