

主 論 文

Chronic Kidney Disease Is Positively and Diabetes Mellitus Is Negatively Associated with Abdominal Aortic Aneurysm

(腹部大動脈瘤に慢性腎臓病は正の、糖尿病は負の関連が認められる)

【緒言】

腹部大動脈瘤(AAA)は、大動脈瘤の中で最も頻度が多く、先進国での罹患率は 4-9%と言われている。AAA は破裂するまで無症状であるにもかかわらず、一度破裂すると多くは急速な経過をたどり突然死に至る。AAA 破裂の死亡率は 90%であり、手術室に搬入できた症例でも 50-70%が死亡する。AAA の罹患率は年齢とともに増加し、特に 60 歳を超えると増加する。高齢化が進めば、ますます AAA の患者が増加することが予想される。

AAA の危険因子としては喫煙、男性、年齢、白人、高血圧と AAA の家族歴が挙げられる。これらの危険因子は大部分が、粥状硬化の危険因子と重複している。また最近では、慢性腎臓病(CKD)が粥状硬化から血管疾患(CVD)を引き起こすと考えられるようになってきている。事実糸球体濾過量(GFR)の低下と尿中蛋白質の排泄の増加は CVD の独立した危険因子である。ところが、CKD と AAA の関係ははっきりしないままである。また、糖尿病(DM)も粥状硬化の大きな危険因子の一つと考えられているが、DM は AAA の拡大を妨げるという報告もある。DM の AAA に対する病態生理学的な機序がいくつか報告されている。それは血管外膜、免疫細胞、血糖の上昇と終末糖化産物(AGE)の相互作用に関するものである。ただ、これらの研究はいずれも西洋人を対象としたものであり、アジア人の集団で DM が AAA を防ぐという趣旨の報告はみつからなかった。

この研究の目的は、CKD と DM が AAA にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることであり、日本人の集団を対象にした後向き多施設間患者一対象研究を施行した。

【材料と方法】

この研究の被験者

心血管系の危険因子と AAA との関係を検討するため、2008 年から 2014 年の間に岡山大学病院心臓血管外科および呉共済病院の CT 画像で AAA と診断された 261 人の患者を抽出し、AAA+群とした。同じ期間に心臓血管外科以外の科で腹部 CT を撮影した 10,000 人以上の患者から、年齢と性別をマッチさせた 261 人をコントロール(AAA-)群とした。さらに、AAA 有病率を検討するため、腎臓内科で腹部 CT を撮影した患者 1,126 人を CKD 群、糖尿病内科で腹部 CT を撮影した 400 人の患者を DM 群とした。

評価項目と診断基準

AAA の診断はアメリカ心臓協会(AHA)のガイドラインに従い、CT で腹部大動脈の短径が 3.0cm 以上とした。またカルテの記録から心血管障害の危険因子を評価した: body mass index (BMI), 高血圧 (HTN), 脂質異常症(DLP), DM, CKD, 喫煙習慣, 虚血性心疾患(IHD)と脳卒中である。HTN は血圧 140/90mmHg 以上と定義した。降圧薬を内服中の患者も、HTN と考えた。DLP は血清低比重リポ蛋白質 140mg/dL 以上、血清高比重リポ蛋白質 40mg/dL 未満、またはトリグリセリド 150mg/dL 以上と定義した。高脂血症治療薬を内服している患者も DLP と定義した。DM は HbA1c(NGSP)6.5%以上と定義した。糖尿病治療薬を内服している患者も、DM と定義した。CKD は推定糸球体濾過量 (eGFR)60mL/min/1.73m² 未満と蛋白尿の両方、またはいずれか一方を満たすものと定義した。蛋白尿は尿試験紙法で診断した。現在喫煙中か、過去の喫煙歴があれば、喫煙習慣有りとした。IHD は、症状のある狭心症か、カテーテル治療または冠動脈バイパス術による治療を必要とした心筋梗塞と定義した。脳卒中は、症状のある脳梗塞または脳出血と定義した。

倫理

この研究は、ヘルシンキ宣言(2013 年改訂)に従って行った後向き観察研究である。データは全てカルテから収集したため、参加施設の倫理委員会に従って外来への掲示および Web での該当患者への周知を徹底し、患者側からの参加したくないという希望があれば、除外するという対応をとった。当研究のプロトコールは、岡山大学病院倫理委員会 (ISO9001/2000 合格)および呉共済病院倫理委員会によって承認された。

統計

全てのデータは平均±標準偏差という形で記載した。群間比較は対応のない t 検定または、カイ二乗検定で行った。AAA の危険因子の評価にはオッズ比を使用し、多変量解析で危険因子間の相互作用を調整した。 $P < 0.05$ を有意差ありと評価した。全てのデータは統計ソフト Sigma Stat で解析した。

【結果】

患者背景

AAA+群は 203 人の男性と 58 人の女性を含んでおり、平均年齢は 77.0 ± 8.3 歳であった。AAA-群は人数、男女比、年齢を完全にマッチさせた。2 群間で BMI と血清クレアチニン値に差はなかったが、eGFR は AAA+群で AAA-群より有意に低かった (AAA+; $54.4 \pm 21.2 \text{ mL/min/1.73m}^2$, AAA-; $61.4 \pm 26.2 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $P < 0.001$)。逆に、HbA1c は AAA-群で AAA+群より有意に高かった (AAA+; $5.7 \pm 0.6\%$, AAA-; $5.9 \pm 0.9\%$, $P = 0.034$)。

AAA の危険因子について

HTN, DLP や CKD などの危険因子を持っている患者の割合は、AAA+群で AAA-群より有意に高かった。一方、DM は、AAA+群で AAA-群よりも有意に低かった (AAA+; 17%, AAA-; 35%, $P < 0.001$)。喫煙習慣については 2 群間で差がなかった。IHD 患者の割合は、AAA+群で AAA-群よりも 21% も高かった ($P < 0.001$)。

回帰分析

HTN, DLP, CKD, 喫煙習慣と IHD が単変量解析で AAA と正の関連があった。DM のみが、AAA と負の相関があった (オッズ比; 0.381, 95%信頼区間; 0.252-0.575, $P < 0.001$)。脳卒中中は、AAA と有意な相関はなかった。さらに多変量解析を行ったところ、HTN, CKD と IHD は AAA の独立した危険因子だったが、DM は唯一負の相関をもった因子であった。

CKD 患者および DM 患者の AAA 有病率

さらに CKD 患者および DM 患者の AAA 有病率を調査した。まず、1,126 人の CKD 患者 (男性/女性: 612/524 人) を調べた。平均年齢は 56.4 ± 19.0 歳で、内訳は 55-64 歳が 670 (男性/女性: 380/290) 人、65-74 歳が 468 (男性/女性: 277/191) 人、75 歳以上が 207 (男性/女性: 116/91) 人。CKD 患者の AAA 有病率は 2.5% で、55-64 歳では 3.9%、65-74 歳では 5.1%、75 歳以上では 7.2% であった。

次に、400 人の DM 患者 (男性/女性: 202/198 人) を調査した。平均年齢は 58.5 ± 15.9 歳で、内訳は 55-64 歳が 271 (男性/女性: 137/134) 人、65-74 歳が 167 (男性/女性: 88/79) 人、75 歳以上が 56 (男性/女性: 29/27) 人。DM 患者の AAA 有病率はたった 0.5% で、55-64 歳では 0.6%、65-74 歳では 0.6%、75 歳以上では 0% であった。

CKD 群では高齢になるに従って AAA の有病率が上がっているのに対し、DM 群ではどの年代でも非常に低かった。

【考察】

この研究は、CKD が AAA に正の関連があることを初めて示した。一方、日本人の集団においても DM は AAA と負の相関があった。

先行する研究は、西洋での AAA の有病率を 4-9% と報告しており、アジアより高い。合衆国のコホート研究でも、アジア系アメリカ人は白人と比較して AAA の危険は低い (オッズ比 0.72) と言われている。日本の剖検データに基づいた AAA 有病率は約 2.7% であり、AAA Japan study で AAA の有病率は 60 歳以上の HTN 患者で 4.1% と報告されている。今回の研究では、65 歳以上の CKD 患者の AAA の有病率は 5.1% であり高い。CKD が AAA と相関があることを裏付ける研究はいくつかあり、北カリフォルニアのコホート研究は、腎機能の低下が AAA のリスクと有意に関連していたと報告している。アメリカ在郷軍人健康組織の研究でも eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ だと有意に AAA と相関する (36.7% 対 24.3%; $P < 0.001$) と報告されている。ヨーロッパでは、AAA を手術した群と対照群との間で CKD の病期に有意差があり、さらに 563 人の手術に至った AAA 患者群に病期 III-V の CKD が 35.4% も含まれていたとの報告がある。さらに、動物でも人間でも、動脈瘤では大動脈の MMP 値が上昇するとの報告がある。動物モデルではホモシステイン血症 (HHcy) と AAA の相関 (オッズ比 7.39) をメタ解析で報告され、さらに HHcy が血管外膜の繊維芽細胞の NADPH 酸化酵素 4 を活性化することで AAA の形成を促進するとの結果が脂質異常マウスモデルで報告されている。CKD が粥状硬化と CVD の危険因子であることを考えても、CKD と AAA との関連は大いに考えられる。ほとんどの症例で、AAA は HTN と粥状硬化を伴っているが、HTN と粥状形成の環境はしばしば腎硬化症を誘発する。従って AAA は腎機能不全すなわち CKD と関連している。また、AAA は通常腎動脈近傍に発生するため、腎動脈血流の異常を招き、腎機能の低

下を来す。それゆえ AAA が CKD と関連すると考えることもできる。また一方で、レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬が AAA 患者に投与されることが多く、腎保護的作用によって CKD の進展を防いでいる可能性がある。今回の研究では、AAA+群で RAS 阻害薬が多く使われていたにも関わらず、CKD の患者が多かった。これらの知見は AAA と CKD の正の関連をさらに強調することになるであろう。

DM は CVD の危険因子であり、動脈疾患による死亡と関連している。しかし、DM が AAA を防ぐという報告がいくつかある。日本では冠動脈病変のある 351 人を対象とした研究で DM が大動脈の拡大を妨げたという報告がある。さらに、DM 患者では AAA の壁が有意に厚かったとのドイツの研究がある。今回の研究では、65 歳以上の DM 患者の AAA 有病率は 0.6%であり、日本人の一般的な有病率 2.7%と比較して明らかに低かった。DM が AAA を防ぐ機序については、次のように考えられている。血中ブドウ糖の上昇が結果的に AGE の産生を増加させる。AGE は大動脈壁のコラーゲンやエラスチンの結合を強固にして壁を硬化させ、MMP によるタンパク分解を阻害し、さらにプロテインキナーゼ C と TGF- β 1 の活性を上げてコラーゲンの合成を促進する。AGE はまた平滑筋の増殖を促し、瘤の拡大と破裂を防ぐと言われている。さらに、DM 患者ではもともと MMP-2 と MMP-9 の活性が下がっており、大動脈壁の細胞外マトリックス蛋白質の崩壊が防がれているという報告もある。DM が AAA を防ぐさらに詳細な機序の解明が望まれる。

AAA の危険因子は粥状硬化のものといくつか重複している。実際、AAA 患者の大動脈壁では粥状硬化を頻繁に認める。ノルウェーの大規模研究では、粥状硬化の危険因子が AAA のリスクを増大させたと報告された。高脂血症、HTN、喫煙習慣が AAA の独立した危険因子であったという報告もある。CVD が AAA と正の相関があるという研究はいくつかあり、北カリフォルニアのコホート研究では、IHD と閉塞性動脈硬化症が AAA に関連していると報告されている。今回の研究でも HTN と IHD は AAA と正の相関があると示すことができた。

今回の研究の制約

今回の研究には以下のような制約がある。まず、他の研究には AAA を中枢側の正常径の 50%増以上または、短径 3.0cm 以上と定義しているものがあるが、AHA のガイドラインに準じて今回は CT で 3.0cm 以上としている。次に、家族歴、社会的経済的背景、病理や遺伝的情報は研究の性格上吟味できていない。3 つ目に、病院で CT を撮った患者から抽出したというバイアスがあり、どちらの群にも DM 患者が一般的な集団よりも多く含まれている。4 つ目に、DM の定義がカルテの病名の記載や HbA1c のみに依存しており、血糖値の情報は含まれていない。さらに、糖尿病性腎症の患者はほとんど含まれていなかったため、十分検討できていない。5 つ目に、日本人のみを対象としているので人種間の比較ができていない。6 つ目に、この研究は 2 施設の患者しか含まれておらず、比較的少人数の解析になっている。

【結論】

日本人の集団で、CKD は独立した AAA との関連因子であり、DM は独立して AAA と負の相関があることがわかった。