

血液透析患者における Agatston score を用いた 腹部大動脈壁石灰化の検討

山之内和広・藤井直子¹・岡本直樹²・長谷川みどり²
外山 宏

(藤田保健衛生大学医学部・放射線医学教室)

(¹藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院・放射線科)

(²藤田保健衛生大学医学部・腎内科学教室)

1. 緒 言

大動脈の石灰化は生命予後に影響を与える因子として考えられており、大動脈に石灰化を認める群は認めない群に対して生命予後が不良とされている^{1,2}。血液透析患者における死因の約40%は心血管系合併症であり³、石灰化を伴う動脈硬化は重要な病態として注目されている。

動脈壁の石灰化について、冠動脈では多くの研究がなされており、CTを用いた石灰化の定量法が確立され、Agatston score法が臨床的に利用されている⁴⁻⁶。一方、胸腹部大動脈石灰化の評価は、動脈硬化の重症度評価や変化量測定への利用が期待されるが、方法が確立されるに至っていない。胸腹部大動脈石灰化の定量法として、大動脈弓部や腹部大動脈の石灰化を胸部X線で評価する方法や、腹部大動脈の石灰化をCTで評価する方法が提唱されている。近年は、CTの空間分解能の向上やワークステーションの自動解析により、より正確で客観的な定量が可能となった。

我々は、CT画像解析ワークステーションで冠動脈石灰化の定量法に一般的に利用されるAgatston score法を用いた石灰化計測ソフトウェアを用いて、腹部大動脈石灰化の定量化を試みた。さらに、血液透析患者の腹部大動脈石灰化の変化を定量化した石灰化スコアを用いて比較し、経時的变化量との相関を解析し、定量法の再現性について検討した。

2. 対象と方法

対象は腎臓スクリーニング目的で2回以上のCT検査を施行した血液透析患者74名(男性55名,女性19名)、初回CT検査時の平均年齢は58.3±11.5歳(34~85歳)である。初回CT検査時の平均透析歴は10.7

±7.9年(1年~31年)である。CTの平均検査間隔は30.4±8.7か月(9か月~47か月)である。本研究は藤田保健衛生大学医学研究倫理審査委員会の承認を得て行われた。

CT撮影装置は4列多列検出器型CT(Asteon, 東芝メディカルシステムズ株式会社, 日本)、撮影条件は管電圧120kV, 設定AEC SD8.5, 回転時間0.75sec/rot, 画像再構成厚は5mm, 腹部用画像再構成関数(FC10)を使用した。画像解析ワークステーション(VINCENT, 富士フィルムメディカル株式会社, 日本)に搭載された石灰化スコア解析ソフトウェアを使用し、Agatston scoreを測定して石灰化を定量化した。これを腹部大動脈石灰化スコア abdominal aortic calcification score (以下ACS)とした。

Agatston score法とは一般的に利用される冠動脈の石灰化を定量的に評価する方法の一つである。各スライスでCT値が130HU以上で2ピクセル以上の面積を有するものを有意な石灰化と定義し、その石灰化部分の中で最高のCT値によって重み付けを行う。すなわち、130HU以上200HU未満を1,200HU以上300未満を2,300HU以上400HU未満を3,400HU以上を4という重み付けをし、これを石灰化の面積に乗じた数値化を全てのスライスで行った総和がAgatston scoreである。

計測は、まず石灰化スコア解析ソフトウェアで自動選択された有意な石灰化のうち、腹部大動脈壁の石灰化を手動で関心領域を囲み選択し、計測範囲は腹腔動脈分岐部から下腸間膜動脈分岐部までとした。5mm厚の各スライスで腹部大動脈壁の石灰化を選択し、自動的に計算された数値を加算した。

この際、腹部大動脈から分岐する動脈の処理が必要

であった。すなわち腹腔動脈、上腸間膜動脈、両側腎動脈、精巣動脈、卵巣動脈、下腸間膜動脈の分岐部の石灰化を選択しないために、大動脈を一つの円に見立て、円の内部に入る石灰化のみを選択した(図1)。

それぞれの対象において初回検査と最新検査のACSの差を求め、経過年数で除した値を1年換算ACS変化量(以下、 $\Delta ACS/year$)とした。統計学的

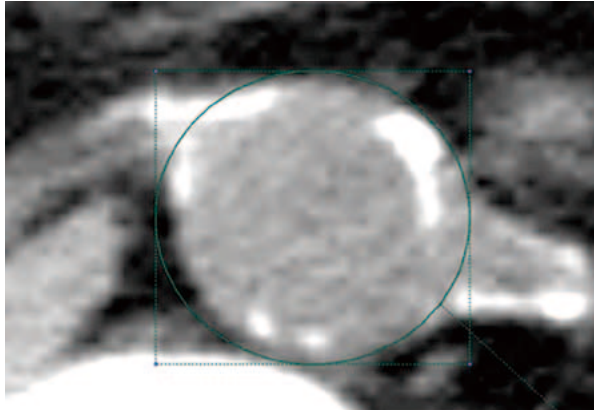


図1 腹部大動脈から分岐する動脈が石灰化を有する場合の石灰化選択法。分岐動脈の石灰化を選択しないために大動脈を一つの円に見立て、円の内部に入る石灰化のみを選択した。

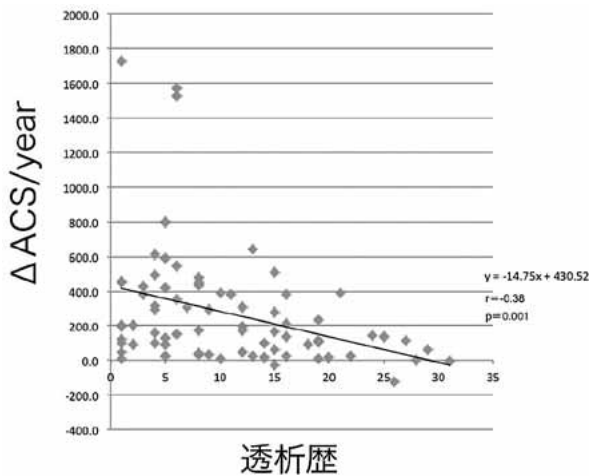


図2 1年換算ACS変化量と透析歴。有意な負の相関を示した。

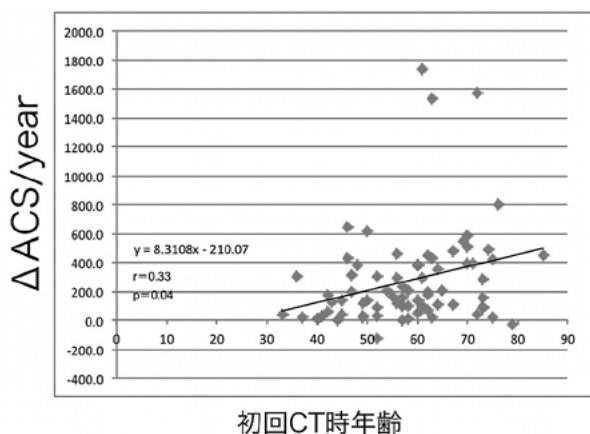


図3 1年換算ACS変化量と初回CT時の年齢。有意な正の相関を示した。

評価はノンパラメトリック解析である Spearman の順位相関係数を算出し評価した (IBM SPSS)。

また、結果の再現性を検証するため、放射線科医1名、腎臓内科医1名が計測した23症例、初回と最新の46データのACSを比較した。さらに、放射線科医1名により同一の23症例、46データを6か月後に再測定し比較した。評価はいずれもノンパラメトリック解析である Spearman の順位相関係数を算出し評価した。

3. 結果

腹部大動脈の計測長は最短7cm、最長14cm(5mm厚×14~28スライス)、平均 9.65 ± 1.37 cm(19.3 ± 2.73 スライス)、中央値9.5cm(19スライス)であった。初回ACSは最小値0、最大値16040.7、平均 2793.5 ± 3156.0 、中央値1444.6であった。最新ACS(経過期間

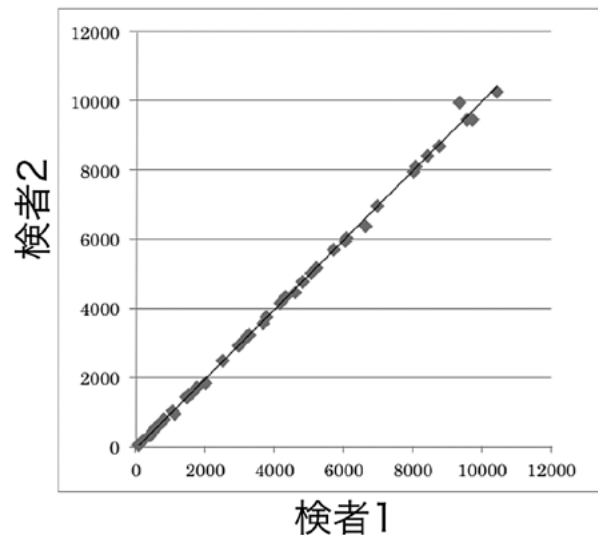


図4 2検者によるACS再現性検証。相関係数が1に近似し($r = 0.9994$)、高度な再現性を示した。

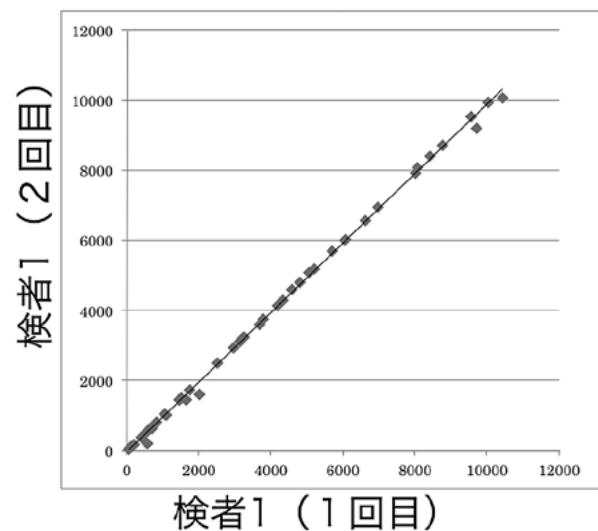


図5 1検者によるACS再現性検証。相関係数が1に近似し($r = 0.9984$)、高度な再現性を示した。

は最小 9 か月、最大 47 か月) は最小値 0、最大値 15774.3、平均 3494.5 ± 3453.0 、中央値 2008.8 であった。 Δ ACS/year と透析歴をグラフに示すと有意な負の相関を示した ($r = -0.38$ $y = -14.8x + 430.1$, $p = 0.001$)。

視覚的な外れ値を示すデータとして、透析歴、 Δ ACS/year がそれぞれ(4年, 1731.9), (9年, 1530.2), (9年, 1570)であった。その他のデータはおおよそ回帰直線に沿った分布であった。3例において Δ ACS/year が負の値を示した(-3.5, -27.8, -63.0)(図2)。

また、 Δ ACS/year と初回 CT 時の年齢をグラフに示すと、有意な正の相関を示した(図3) ($r = 0.33$, $y = 8.3x - 210.0$, $p = 0.004$)。

2名の異なる検者間の再現性の検証においては相関係数が 1 に近似し ($r = 0.9994$, $p < 0.0001$)、良好な再現性を示した(図4)。また、同一検者での再現性の検証においても相関係数が 1 に近似し ($r = 0.9984$, $p < 0.0001$)、良好な再現性を示した(図5)。

4. 考 察

CT 画像解析ワークステーションで冠動脈石灰化の定量法に一般的に利用される Agatston score 法を用いた石灰化計測ソフトウェアを用いて、腹部大動脈石灰化の定量化を新たに試みた。血液透析患者の腹部大動脈石灰化の変化を定量化した石灰化スコアの比較では、透析歴と有意な負の相関を示した。2名の異なる検者間の比較、同一検者での比較では、再現性は良好であった。

心血管合併症は、透析患者における予後規定因子として重要である。2013年度末の透析患者全体の死亡原因分類によると、心不全が26.8%と最も多く、脳血管障害7.2%、心筋梗塞4.3%と合わせると、約40%が心血管合併症による死亡であった³。このため心血管障害への対策は重要な臨床課題である。心血管リスク評価として動脈壁肥厚度、動脈壁硬化度、血管石灰化などの側面から定量評価することができる。高度な大動脈石灰化を伴う群は、石灰化を伴わない群と比較して生命予後が不良とされ^{1,2}、動脈の石灰化は重要な臨床情報と考えられる。本研究では血管石灰化の側面から定量評価することを目的とした。

従来の血管石灰化を定量化する方法として、単純写真を用いた大動脈弓石灰化^{8,9}、単純写真を用いた腹部大動脈石灰化²、電子ビーム CT (EBCT) を用いた冠動脈石灰化測定法¹⁰、多列検出器 CT を用いた冠動脈石灰化測定法¹¹などが報告されているが、ゴールドスタンダードとなる方法は確立されていない¹²。腹部 CT を用いた腹部大動脈石灰化の定量法には、腹部大動脈石灰化係数 (ACI : aortic calcification index)¹³⁻²⁰、大動脈石灰化面

積指数 (ACAI : aortic calcification area index)²¹⁻²³、三次元 CT から求めた石灰化指数 (CS : calcification index)²⁴ が報告されている。これらの腹部大動脈石灰化の定量化は Ca²⁺・Pi 代謝関連因子、心血管イベント、予後、糖尿病などの疾患との相関解析に利用されている。

単純写真を用いた測定法ではグレーディングシステムを使用し、石灰化が全く見られない所見から全周性の石灰化が連続する所見を数値化した定量法が多く認められた^{2, 8, 9, 12}。ACI は腹部大動脈壁に石灰化が何パーセントあるか、横隔膜から総腸骨動脈分岐部までの範囲で、腹部大動脈の 1 断面を 12 分割して石灰化を有する分割数を数え、断面毎の石灰化率を断面数で除して平均化した百分率を算出するものである¹³。ACAI は ACI に石灰化の面積を反映させた測定方法であり、石灰化の面積が大動脈の面積に占める割合をパーセント表示し、平均化したものである²¹⁻²³。CS は三次元 CT から胸部大動脈と動脈壁石灰化の体積比を求めたものである²⁴。これらの方法は、血管壁石灰化の分割数、面積比、体積比を求めたものであり、厳密には半定量的な評価法である。

我々は石灰化の経時的変化量を検討するために、さらに詳細な定量評価法が必要であると考えた。そこで、冠動脈で使用される Agatston score を利用した。Agatston score を用いる利点は、近年 CT 画像解析ワークステーションで使用されるようになった汎用ソフトであり、操作が簡便であり、これまでの方法と比較し、客観性に優れる事である。大動脈の石灰化測定に Agatston score を用いた報告は散見されるが、検索し得た範囲では、未だ多数例で再現性も含めて十分に検証された報告は無い。

今回の研究では透析患者に対し腎臓スクリーニング目的で撮られた 5 mm 厚 CT 像を使用した。これらのデータは三次元画像診断のための最新のマルチスライス CT や面検出器型 CT と比べて容量が小さく、市中病院において長期保存がなされており、後ろ向き研究を行なう事ができた。Agatston score のオリジナル法は 3 mm 厚データを用いるが、腹部 CT ルーチン検査で撮影された 5 mm 厚画像のデータでも計測が可能であった。

我々の研究の長期的な目的は、血管石灰化の定量化による重症度判定、その背景因子の解析、経時的変化の解析、バイオマーカーとの関係、薬剤治療効果判定などを行なうことである。今回はまず第 1 段階として、ACS 計測法の確立を目指した。既製のソフトウェアを利用することで ACS の測定が可能であり、異なった検者間、同一検者間の再現性も確認された。また、経時的変化の解析に利用する事ができた。

しかしながら、 Δ ACS/year が 3 例において異常高

値、4例において負の値となり、計測エラーと考えられた。これは、再構成画像が5mm厚であるため、初回検査と最新検査で計測部位に位置ズレが生じたことが原因と推測された。これに対し今後、スライス位置のズレによるACS値の変化を検証し、ズレの補正法を考案する必要がある。

石灰化の経時的変化について、大動脈石灰化の定量化を利用した報告の中で石灰化の経時的変化を検討した報告は少ない。ACIを用いた検討として、湯川、永吉らは3～4年の観察で石灰化変化率が年齢に相関すると報告した。^{13,14} Yamadaらは3年間の観察で $\Delta ACS/year$ が進行し、Ca上昇率と相関すると報告した。¹⁹ 柳井らはAgatston scoreを用いて5年間の変化を検討し、約94%でスコアの増加があり、スコア増加率の多い群は年齢が高く、透析歴が浅いと報告している。²⁸ これらの結果を我々の解析結果と比較すると、Ca上昇率に関しては今回データがなく評価できないが、他はいずれも一致していると考えられる。

石灰化変化量と予後との関連を検討したものに、腹膜透析患者を対象に、胸部単純X線写真で大動脈弓部の石灰化を検討したLeeらの報告があり、12か月間に石灰化が進行した患者群では非進行患者群に比して有意に全死亡率および心血管死亡率が高かったことが報告されている。²⁹ これは透析導入後早期における治療介入が重要であることを示唆している。今回の検討は1年から40年までの $\Delta ACS/year$ と透析歴を検討したものであり、結果は負の相関であった。今後は透析歴10年未満と10年以上を分けた検討を行なう予定である。

また今回の検討では観察年数が患者ごとに異なり、石灰化変化量を観察年数で割った1年換算変化量として評価したが($\Delta ACS/year$)、このことは、観察期間中一定の速度で石灰化が進展しているという前提がある。今後は患者数を増やし、全ての患者において観察年数を揃えた解析を行い、同様の結果が得られるか否かを検証する必要がある。

本方法は透析患者の腎癌スクリーニング目的で行うCT検査のデータをワークステーションで自動解析することにより大動脈石灰化の評価が可能であり、今後動脈硬化の重症度評価や変化量測定の客観的な評価方法として広く利用されることが期待される。

総括

動脈硬化による石灰化の経時的変化を評価するために、Agatston scoreを用いて腹部大動脈壁石灰化を再現性良く定量化することができた。石灰化の変化量を計測し、長期透析歴と負の相関がある事がわかった。本法を用いた腹部大動脈石灰化の定量化は、透析

患者の動脈硬化の指標として種々の研究に利用できると考えられた。

謝辞

本研究を進めるにあたり、多大な御協力をいただいた藤田保健衛生大学医学部腎臓内科の湯澤由紀夫先生、医療法人名古屋記念財団・金山クリニック院長の杉山敏先生、放射線技師の伊藤靖先生、藤田保健衛生大学学術研究支援科の高橋宏先生にこの場を借りて厚くお礼申し上げます。

文献

- 1) Witteman JC, Kok FJ, van Saase JL, et al : Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality. *Lancet*. 1986 ; 2 : 1120 – 1122.
- 2) 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(3) : 417 – 425.
- 3) 政金生人, 中井 滋, 尾形 聡, 他. わが国の慢性透析療法の現況 (2013年12月31日現在). 日透析医学会誌. 2015 ; 48(1) : 1 – 32.
- 4) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al : Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990 ; 15(4) : 827 – 832.
- 5) 吉岡邦浩 : 石灰化スコアと冠動脈疾患. 児玉和久・栗林幸夫監修. 平山篤志・小室一成・上田恭敬・小松誠編集. 心臓CTを活かす新しい冠動脈疾患診断戦略. メジカルビュー社, 東京. 2010 : pp.77 – 80.
- 6) 山本秀也 : CT冠動脈造影画像が示すもの, Plain撮影とカルシウムスコア. 木原康樹・栗林幸夫編集. CT冠動脈造影実践学. 中外医学社, 東京. 2010 : pp.91 – 98.
- 7) 秋澤忠男, 平方秀樹, 友 雅司, 他 : 社団法人日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン第7章血管石灰化. 日透析医学会誌. 2012 ; 45(4) : 323 – 325.
- 8) Shigematsu T, Kono T, Satoh K, et al : Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003 ; 18 Suppl 3 : iii86 – 89.
- 9) Ogawa T, Ishida H, Matsuda N, et al : Simple

- evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* 2009 ; 13(3) : 301 – 306.
- 10) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al : Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000 ; 342(20) : 1478 – 1483.
 - 11) Itani Y, Sone S, Nakayama T, et al : Coronary artery calcification detected by a mobile helical computed tomography unit and future cardiovascular death : 4-year follow-up of 6120 asymptomatic Japanese. *Heart Vessels.* 2004 ; 19(4) : 161 – 163.
 - 12) Jayalath RW, Mangan SH, and Golledge J : Aortic Calcification. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005 ; 30(5) : 476 – 488.
 - 13) 湯川 進, 西川 治, 日比野彰, 他 : 透析患者における心・血管系の問題. 動脈硬化症. 臨透析. 1988 ; 4(2) : 233 – 238.
 - 14) 永吉純一, 山田 一, 大山信雄, 他 : 維持透析患者での腹部大動脈石灰化係数の有用性 Ca・Pi 代謝関連因子との関係について. 日透析医学会誌. 1988 ; 31(11) : 1399 – 1404.
 - 15) 永吉純一, 丸山良夫, 本宮善恢, 他 : 維持透析患者での腹部大動脈石灰化係数の有用性. 脂質代謝関連因子との関係について. 日透析医学会誌. 1999 ; 32(9) : 1233 – 1238.
 - 16) Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al : The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term haemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2003 ; 42(2) : 303 – 309.
 - 17) Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al : Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004 ; 19(7) : 1886 – 1889.
 - 18) Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T, et al : Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005 ; 20(11) : 2472 – 2478.
 - 19) Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, et al : Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007 ; 22(7) : 2032 – 2037.
 - 20) Hanada S, Ando R, Naito S, et al : Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010 ; 25(6) : 1888 – 1895.
 - 21) Kimura K, Saika Y, Otani H, et al : Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney. Int. Suppl.* 1999 ; 71 : S238 – 241.
 - 22) Ohya M, Otani H, Kimura K, et al : Improved Assessment of Aortic Calcification in Japanese Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis-vascular mortality in hemodialysis patients. *Inter. Med.* 2010 ; 49(19) : 2071 – 2075.
 - 23) Ohya M, Otani H, Kimura K, et al : Vascular calcification estimated by aortic calcification area index is a significant predictive parameter of cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011 ; 15(6) : 877 – 883.
 - 24) 岡本聡子, 藤森 明, 岡田志緒子, 他 : 3D-CT で定量した血液透析患者の大動脈石灰化指数の変化に関与する因子. 日透析医学会誌. 2010 ; 43(7) : 575 – 579.
 - 25) Pencak P, Czerwieńska B, Ficek R, et al : Calcification of coronary arteries and abdominal aorta in relation to traditional and novel risk factors of atherosclerosis in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2013 ; 14 : 2 – 9.
 - 26) 一居 充, 石村栄治, 嶋 英昭, 他 : 保存期腎不全患者における Agatston Score を用いた腹部大動脈石灰化の定量的評価について. 日腎会誌. 2014 ; 56(3) : 381.
 - 27) 小坂浩之, 鈴木真由美, 栄谷 勝, 他 : CT による腹部大動脈石灰化の定量的評価 冠動脈カルシウムスコアリングソフトの腹部大動脈への応用. 日透析医学会誌. 2007 ; 40(Suppl.1) : 709.
 - 28) 柳井英男, 田畑 勉, 森本 章, 他 : 腹部 CT スクリーニング検査における腹部大動脈石灰化の定量的評価. 大阪透析研究会誌. 2012 ; 30(1) : 83.
 - 29) Lee MJ, Shin DH, Kim SJ, et al : Progression of aortic arch calcification over 1 year is an independent predictor of mortality in incident peritoneal dialysis patients. *PLoS One.* 2012 ; 7(11) : e48793.

(平成 27 年 8 月 9 日受理)