

表題：頸動脈肥厚[maximum-carotid intima-media thickness (maximum-IMT)]
の冠動脈狭窄予測サロゲートマーカーとしての有用性に関する臨床的検討

論文の区分：論文博士

著者名：平井 啓之

所属：自治医科大学総合医学第1講座（腎臓内科）

担当指導教員氏名：森下 義幸

（自治医科大学大学院医学研究科 地域医療学系 専攻 内科系総合医学 教授）

平成30年10月1日申請の学位論文

目次

1. 緒言

2. 方法

- (1) 対象患者
- (2) 試験デザイン
- (3) 臨床検査手法
- (4) 冠動脈 CT 血管造影による冠動脈狭窄の評価
- (5) 超音波検査による頸動脈肥厚（maximum-IMT）の評価
- (6) 統計解析

3. 結果

- (1) 患者背景
- (2) 重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）のリスク因子
- (3) 腎障害と糖尿病の有無により層別した maximum-IMT と重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の相関
- (4) 重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）に対する頸動脈肥厚の診断精度

4. 考察

5. 結論

6. 引用文献

1. 緒言

冠動脈狭窄による冠動脈疾患は、本邦を含む世界各国において成人の主要死亡原因の1つである¹⁾。冠動脈狭窄の重症度は心血管疾患による死亡および心筋梗塞や不安定狭心症などの心イベントの発症率と相関することが明らかにされている²⁾。それゆえ冠動脈狭窄の早期発見と適切な治療は、冠動脈疾患の発症および進展を抑制するために重要である。

心臓カテーテル検査は、高い感度と特異度から、冠動脈狭窄診断のゴールドスタンダードと考えられている³⁾。さらに心臓カテーテル検査では、必要に応じて冠動脈血管治療を施行することも利点である。しかし、心臓カテーテル検査は侵襲的であり、合併症として脳梗塞、心筋梗塞、腸間膜動脈閉塞を含む血栓症、出血、カテーテル操作による心タンポナーデなどの重大な有害事象を引き起こす可能性がある⁴⁾。したがって冠動脈狭窄を診断するための非侵襲的な検査が必要とされている。

冠動脈 Computed Tomography (CT) 血管造影は近年開発された冠動脈狭窄診断の非侵襲的検査である。最近のメタ解析で冠動脈 CT 血管造影は、冠動脈カテーテル検査とほぼ同等の感度と特異度で冠動脈狭窄を診断できることが報告されている⁵⁾。しかし冠動脈 CT 血管造影は造影剤や放射線の曝露を伴うため、その適応は、胸痛や胸部絞扼感など冠動脈疾患を疑う症状を有する患者、冠動脈疾患を疑う心電図異常を呈する患者、冠動脈疾患の高リスク患者に限定されている。

超音波検査で測定された頸動脈肥厚[頸動脈最大内膜中膜複合体厚: maximum-carotid intima-media thickness (maximum-IMT)]は、粥状動脈硬化および冠動脈疾患と相関することが複数の研究で報告されている^{9, 10)}。Maximum-IMT は、糖尿病患者で、冠動脈 CT 血管造影で評価された冠動脈狭窄と相関することが報告されている¹¹⁻¹³⁾。超音波検査による maximum-IMT の測定は簡便で非侵襲的であり、繰り返し施行することが可能である。しかし糖尿病、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病など多様な病態を呈する外来患者において、maximum-IMT と冠動脈狭窄の関連性を検討した報告はほとんどない。

本研究では、まず冠動脈 CT 血管造影を実施された外来患者を対象に冠動脈狭窄のリスク因子について解析し、さらに冠動脈狭窄のリスク因子で層別化した患者群において maximum-IMT の冠動脈狭窄予測サロゲートマーカーとしての有用性を後ろ向きに検討した。

2. 方法

(1) 対象患者

千葉県立東金病院（現：千葉県循環器病センター）を定期外来受診していた患者のうち、2006年4月から2012年3月までの間に冠動脈CT血管造影を実施された患者601名（男性338名、女性263名、平均年齢 69.8 ± 10.0 歳）の臨床および検査パラメーターを後ろ向きに解析した。冠動脈CT血管造影は胸部症状、心電図上の虚血性変化、運動負荷試験陽性、心臓超音波検査での左室壁運動異常、頸動脈プラークを有する患者に対して冠動脈精査目的で施行された。全601例で頸動脈超音波検査により maximum-IMT が測定されていた。明らかな心血管疾患を有している患者および腎代替療法を受けている患者は除外した。

(2) 試験デザイン

本研究は単施設後ろ向き横断的研究である。本研究はヘルシンキ宣言に含まれる倫理原則に従って実施され、千葉県循環器病センターの倫理委員会によって承認された。後ろ向き観察研究のため千葉県循環器病センターの倫理委員会により研究参加患者からの同意書の取得は不要と判定されたが、オプトアウトを含む本研究に関する情報は千葉県循環器病センターのホームページに掲載した。臨床検査データは冠動脈CT血管造影の前後1ヶ月以内に実施されたものを、頸動脈超音波検査による maximum-IMT 値は冠動脈CT血管造影の前後3ヶ月以内に実施されたものを解析に用いた。冠動脈狭窄のリスク因子を解析するため、冠動脈CT血管造影で判定された冠動脈狭窄と関連する臨床、検査因子を多変量ロジスティック回帰分析で解析した。さらに Maximum-IMT の冠動脈CT血管造影で判定された冠動脈狭窄に対する診断精度を受診者動作特性 (ROC) 曲線分析で評価した。

(3) 臨床検査

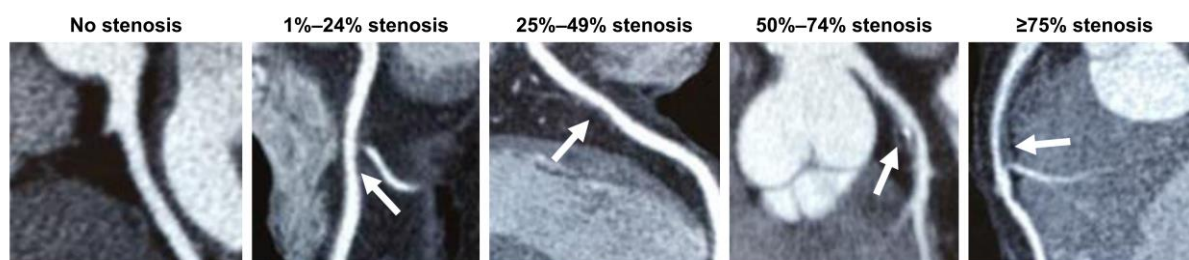
血液検査および尿検査は千葉県立東金病院臨床検査部（現：千葉県循環器病センター臨床検査部）にて測定した。血清ヘモグロビン A1c [serum glycated hemoglobin (HbA1c)] 値は国際標準値 (NGSP 値) で表示した。推定糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] は日本腎臓学会から提唱されている推算式： $eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 \times age^{-0.287} \times serum\ creatinine^{-1.094}$ （女性では0.739倍¹⁴⁾）を用いて算出した。高血圧は収縮期血圧 ≥ 140 mmHg および/または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg または現在の降圧剤の使用と定義した。糖尿病は HbA1c

値 $\geq 6.5\%$ 、または血糖降下剤やインスリン製剤の使用と定義した。

(4) 冠動脈 CT 血管造影による冠動脈狭窄の評価

冠動脈狭窄の程度は千葉西総合病院にてマルチスライス CT スキャナ（Brilliance iCT; Phillips Healthcare, Cleveland, OH, USA; slice collimation, $2 \times 128 \times 0.625$ mm; gantry rotation time, 270 ms）を用いて評価した。冠動脈 CT 血管造影の画像は、経験豊富な 2 名以上の心臓専門医によって読影された。各医師間で判定が異なる場合、カンファレンスで冠動脈狭窄の程度が決定された。冠動脈狭窄の重症度は図 1 に示すように、狭窄なし、1-24%の狭窄、25-49%の狭窄、50-74%の狭窄、および 75%以上の狭窄に分類した。75%以上の冠動脈狭窄病変を早期介入が必要と考えられる重度冠動脈狭窄とした¹⁶⁾。

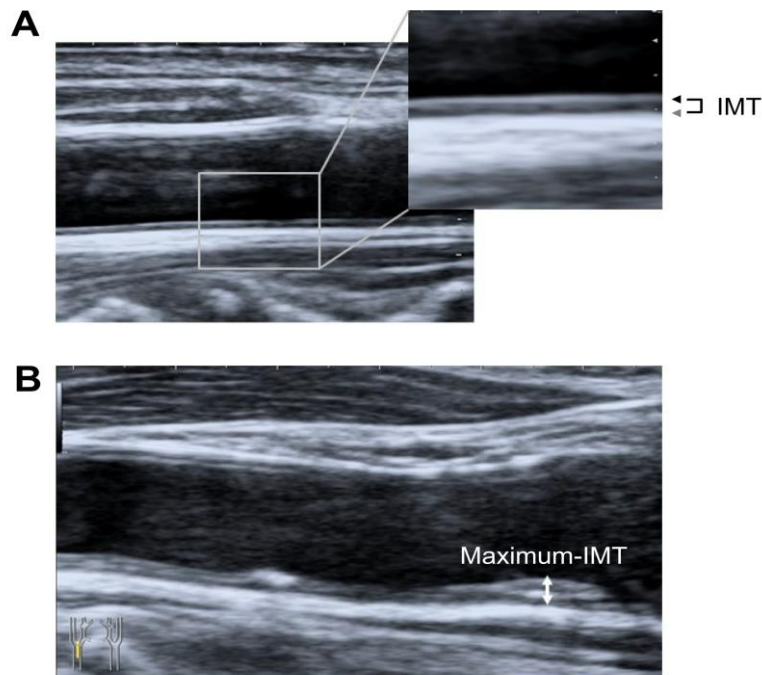
図 1. 冠動脈 CT 血管造影による冠動脈狭窄の重症度分類



(5) 評価超音波検査による頸動脈肥厚（maximum-IMT）

Maximum-IMT は千葉県立東金病院（現：千葉県循環器病センター）にて 12MHz のリニア型超音波プローブ（Aplio TA700; Toshiba, Tokyo, Japan）を用いて評価した。頸動脈 IMT は頸動脈の後壁における内腔と内膜の界面および中膜と外膜の界面を表す 2 つの平行なエコーライン間の距離として測定した（図 2A）¹⁷⁾。Maximum-IMT は両側の総頸動脈、頸動脈洞および内頸動脈の領域における観察可能な最大の頸動脈 IMT と定義した（図 2B）。すべての頸動脈超音波検査は経験豊富な臨床検査技師により施行された。健常な日本人では maximum-IMT は 1.1mm 未満であるという報告¹⁸⁾に基づき、maximum-IMT と冠動脈狭窄の有病率との関連性を解析する際に、maximum-IMT を <1.1 mm、1.1~2.0mm、2.1~3.0mm、3.1~4.0mm、および ≥ 4.1 mm の 5 つのカテゴリーに分類した。

図 2. 超音波検査による頸動脈肥厚の評価



A. IMT (maximum-carotid intima-media thickness) の測定方法

B. Maximum-IM の定義

(6) 統計学的解析

統計解析は JMP11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。連続変数は平均±標準偏差、カテゴリ変数は度数とパーセントで表示した。2 群間の比率の比較は Fisher の正確検定を用いて行った。2 群間の臨床パラメーターの比較は Mann-Whitney U 検定を用いて行った。ロジスティック回帰分析を用いて重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) と関連する因子を同定した。単変量ロジスティック回帰分析で重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) と有意な関連が見られた変数を用いて多重ロジスティック回帰分析を行った。Maximum-IMT のカテゴリと重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) の有病率の関連性は、Fisher の正確検定を用いて評価した。Maximum-IMT の重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) 予測能を ROC 曲線分析によって評価し、ROC 曲線下面積、感度、特異度をそれぞれ算出した。全ての解析において、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

3. 結果

(1) 患者背景

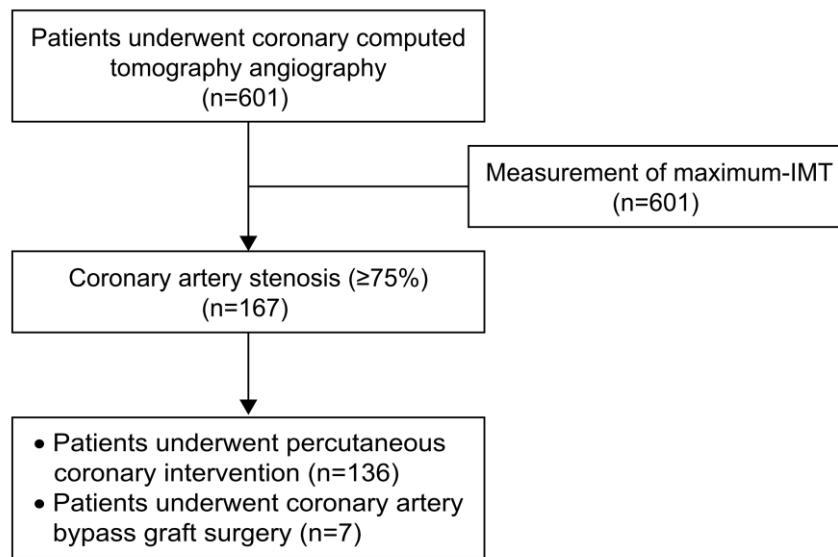
解析対象とした冠動脈 CT 血管造影を実施された患者 601 名（男性 338 名、女性 263 名、平均年齢 69.8 ± 10.0 歳）の患者背景を表 1 に、フローダイアグラムを図 3 に示す。対象患者は 601 名（男性 338 名、女性 263 名、平均年齢 69.8 ± 10.0 歳）であった。冠動脈 CT 血管造影を施行した理由の内訳は、胸部症状 80 名（13.3%）、心電図異常 49 名（8.2%）、心臓壁運動異常 169 名（28.1%）、頸動脈プラーク 303 名（50.4%）であった。冠動脈 CT 血管造影では、167 名（27.8%）の患者に 75% 以上の重度冠動脈狭窄を認め、これらの患者のうち 158 名（94.6%）が冠動脈造影を受けた。最終的に、136 名（81.4%）の患者が経皮的冠動脈インターベンションを受け、7 名（4.2%）が冠動脈バイパス手術を受けた（図 3）。

表 1. 患者背景

	全患者 (601 名)
年齢 (歳)	69.8 ± 10.0
男性 (number, %)	338 (56.2)
Body mass index (kg/m^2)	23.5 ± 3.4
収縮期血圧 (mmHg)	132.2 ± 16.8
拡張期血圧 (mmHg)	75.3 ± 10.3
LDL-コレステロール(mg/dL)	81.4 ± 29.8
中性脂肪 (mg/dL)	112.7 ± 64.4
尿酸 (mg/dL)	5.2 ± 1.5
HbA1c (%)	6.4 ± 1.5
eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$)	72.3 ± 21.5
尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/gCr)	137.4 ± 411.5
高血圧 (number, %)	339 (56.4)
糖尿病 (number, %)	357 (59.4)
喫煙歴 (number, %)	215 (35.8)
スタチン (number, %)	433 (72.0)
EPA 製剤 (number, %)	228 (37.9)
レニンアンジオテンシン系阻害薬 (number, %)	198 (32.9)
インスリン (number, %)	143 (23.8)
Maximum-IMT of carotid artery (mm)	2.2 ± 0.6

略語：eGFR, estimated glomerular filtration rate; EPA, eicosapentaenoic acid; HbA1c, glycated hemoglobin, IMT, intima-media thickness; LDL, low-density lipoprotein.

図 3. フローダイアグラム



略語：IMT, intima-media thickness.

(2) 重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）のリスク因子

冠動脈 CT 血管造影を実施された全患者 601 名において、多変量ロジスティック回帰分析の結果、eGFR（オッズ比（OR）0.985, 95%信頼区間[CI] 0.975-0.996; $p < 0.01$ ）、糖尿病（OR 1.98, 95%CI 1.14-3.53; $p < 0.05$ ）、maximum-IMT（OR 1.76, 95%CI 1.30-2.40; $p < 0.05$ ）が重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）と有意に関連する独立したリスク因子として同定された（表 2）。Maximum-IMT が 1mm 増加するごとに重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の OR は 1.76 倍増加することが示された。

表 2. 重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）と関連する因子の多変量解析（601 例）

変数	単変量解析	p 値	多変量解析	p 値
	オッズ比 (95% CI)		オッズ比(95% CI)	
年齢	1.015 (0.997–1.034)	0.09		
男性	2.34 (1.61–3.46)	<0.001	1.41 (0.88–2.27)	0.15
Body mass index	1.04 (0.98–1.10)	0.18		
収縮期血圧	0.99 (0.98–1.01)	0.39		
拡張期血圧	0.98 (0.96–1.02)	0.17		
LDL- コレステロール	1.005 (0.999–1.011)	0.1		
中性脂肪	1.000 (0.996–1.004)	0.97		
尿酸	1.22 (1.08–1.38)	<0.01	0.99 (0.85–1.16)	0.91
HbA1c	1.24 (1.09–1.42)	<0.001	1.14 (0.98–1.34)	0.09
eGFR	0.985 (0.976–0.994)	<0.001	0.985 (0.975–0.996)	<0.01
尿中アルブミン／ クレアチニン比	1.0000 (0.9995–1.0005)	0.95		
高血圧	1.45 (1.01–2.10)	0.046	0.97 (0.63–1.49)	0.88
糖尿病	3.07 (2.06–4.66)	<0.001	1.98 (1.14–3.53)	<0.05
喫煙歴	1.25 (0.86–1.80)	0.24		
スタチン	0.76 (0.51–1.12)	0.16		
EPA 製剤	1.05 (0.72–1.51)	0.8		
レニンアンジオテ ンシン系阻害薬	1.44 (0.99–2.09)	0.055		
インスリン	1.21 (0.80–1.82)	0.37		
Maximum-IMT of carotid artery	1.84 (1.40–2.43)	<0.001	1.76 (1.30–2.40)	<0.001

略語：CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EPA, eicosapentaenoic acid; HbA1c, glycated hemoglobin; IMT, intima-media thickness; LDL, low-density lipoprotein.

(3) 腎障害と糖尿病の有無により層別した maximum-IMT と重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の相関

冠動脈 CT 血管造影を実施された全患者 601 名における maximum-IMT の分布を表 3 に示す。(2)の解析により重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の独立したリスク因子として腎障害（eGFR）、糖尿病、maximum-IMT が同定されたため、maximum-IMT

の冠動脈狭窄のサロゲートマーカーとしての有用性を腎障害の有無（カットオフ値：eGFR、60mL/分/1.73m²）および糖尿病の有無によって層別化した4群[糖尿病（-）/腎障害（-）群、糖尿病（+）/腎障害（-）群、糖尿病（-）/腎障害（+）群、糖尿病（+）/腎障害（+）群]で検討した。各群の患者背景を表4に示す。糖尿病（+）/腎障害（-）群における maximum-IMT の程度は重度冠動脈狭窄（≧75%）と有意な関連を認めた（p<0.001）が、他の群では関連を認めなかった（図4）。糖尿病（+）/腎障害（+）群では、maximum-IMT が軽度肥厚でも重度冠動脈狭窄（≧75%）が高頻度（50%前後）に認められた（図4）。

表3. 全患者（601例）の maximum-IMT の分布

Maximum-IMT	<1.1 mm	1.1–2.0 mm	2.1–3.0 mm	3.1–4.0 mm	≥4.1 mm
患者数	0	322	227	40	12

略語：IMT, intima-media thickness.

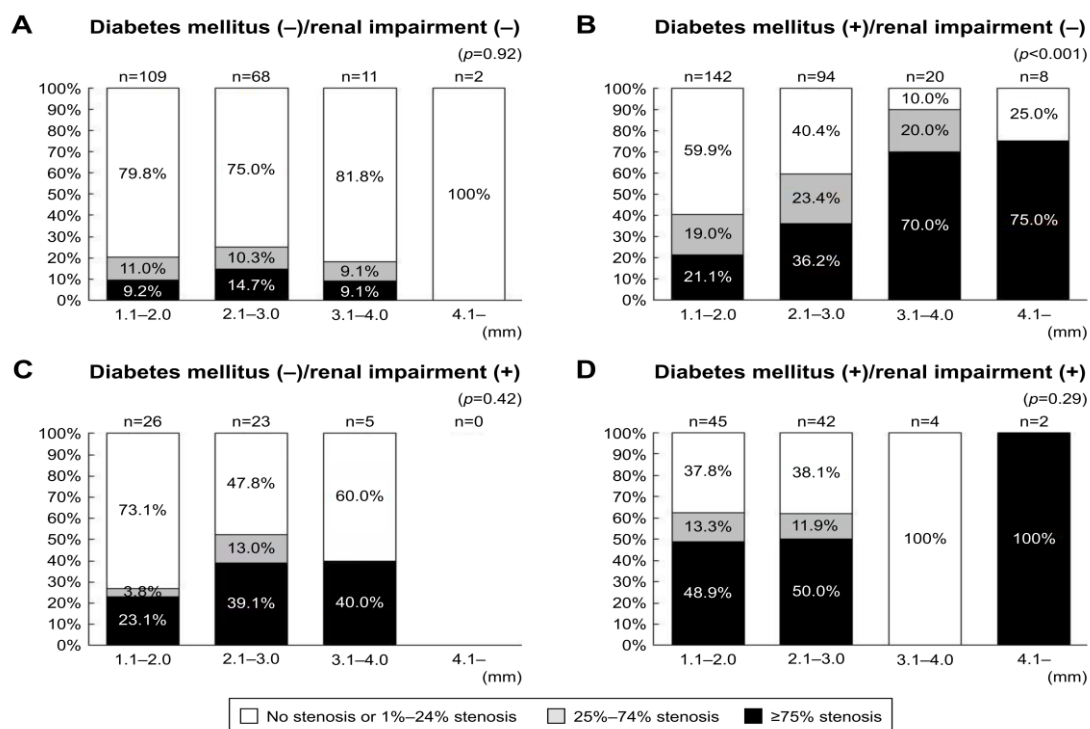
表4. 糖尿病と腎障害(カットオフ値：eGFR、60mL/分/1.73m²)の有無により層別した患者背景

	全患者 (n = 601)	糖尿病(-) 腎障害(-) (n=190)	糖尿病(+) 腎障害(-) (n=264)	糖尿病(-) 腎障害(+) (n=54)	糖尿病(+) 腎障害(+) (n=93)	p 値
年齢 (歳)	69.8±10.0	70.3±10.1	67.0±9.8	75.6±8.7	73.1±8.4	<0.001
男性 (患者数, %)	338 (56.2)	77 (40.5)	175 (66.3)	30 (55.6)	56 (60.2)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.5±3.4	22.7±2.7	24.0±3.8	23.4±3.0	24.3±3.6	<0.01
収縮期血圧 (mmHg)	132.2±16.8	132.8±17.2	132.3±16.4	127.1±15.0	133.3±18.4	0.55
拡張期血圧 (mmHg)	75.3±10.3	75.0±11.2	76.4±8.8	73.1±9.0	73.8±12.6	0.33
LDL-コレステロール (mg/dL)	81.4±29.8	84.0±26.5	81.5±32.9	73.7±22.8	80.5±29.7	0.04
中性脂肪(mg/dL)	112.7±64.4	112.7±66.5	111.6±62.1	115.4±88.3	114.0±51.0	0.68
尿酸 (mg/dL)	5.2±1.5	4.9±1.2	5.1±1.3	5.9±1.6	6.1±1.9	<0.001
HbA1c (%)	6.4±1.5	5.5±0.4	6.8±1.6	5.4±0.4	6.6±1.3	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	72.3±21.5	78.4±13.0	82.8±17.7	48.1±12.2	45.0±12.9	<0.001
尿中アルブミン／クレ アチニン比 (mg/gCr)	137.4±411.5	63.2±249.2	110.4±274.1	80.8±139.2	310.9±765.5	<0.001
高血圧 (患者数, %)	339 (56.4)	82 (43.2)	161 (61.0)	25 (46.3)	71 (76.3)	<0.001
糖尿病 (number, %)	357 (59.4)	0 (0.0)	264 (100)	0 (0.0)	93 (100.0)	<0.001

喫煙歴 (number, %)	215 (35.8)	46 (24.2)	116 (43.9)	18 (33.3)	35 (37.6)	<0.001
スタチン (number, %)	433 (72.0)	136 (71.6)	197 (74.6)	33 (61.1)	67 (72.0)	0.25
EPA 製剤 (number, %)	228 (37.9)	71 (37.4)	110 (41.7)	18 (33.3)	29 (31.2)	0.28
レニンアンジオテンシン系阻害薬 (number, %)	198 (32.9)	33 (17.4)	100 (37.9)	17 (31.5)	48 (51.6)	<0.001
インスリン (number, %)	143 (23.8)	0 (0.0)	98 (37.1)	0 (0.0)	45 (48.4)	<0.001
Maximum-IMT (mm)	2.2±0.6	2.1±0.6	2.2±0.7	2.3±0.6	2.2±0.6	0.36
冠動脈狭窄 (患者数, %)						
≧75%	167 (27.8)	21 (11.1)	84 (31.8)	17 (31.5)	45 (48.4)	<0.001
25-74%	88 (14.6)	20 (10.5)	53 (20.1)	4 (7.4)	11 (11.8)	
狭窄なし または 1-24%の狭窄	346 (57.6)	149 (78.4)	127 (48.1)	33 (61.1)	37 (39.8)	

略語：eGFR, estimated glomerular filtration rate; EPA, eicosapentaenoic acid; HbA1c, glycated hemoglobin; IMT, intima-media thickness; LDL, low-density lipoprotein.

図4. 糖尿病と腎障害(カットオフ値：eGFR、60mL/分/1.73m²)の有無により層別した4群における Maximum-IMT と重度冠動脈狭窄（≧75%）有病率の相関

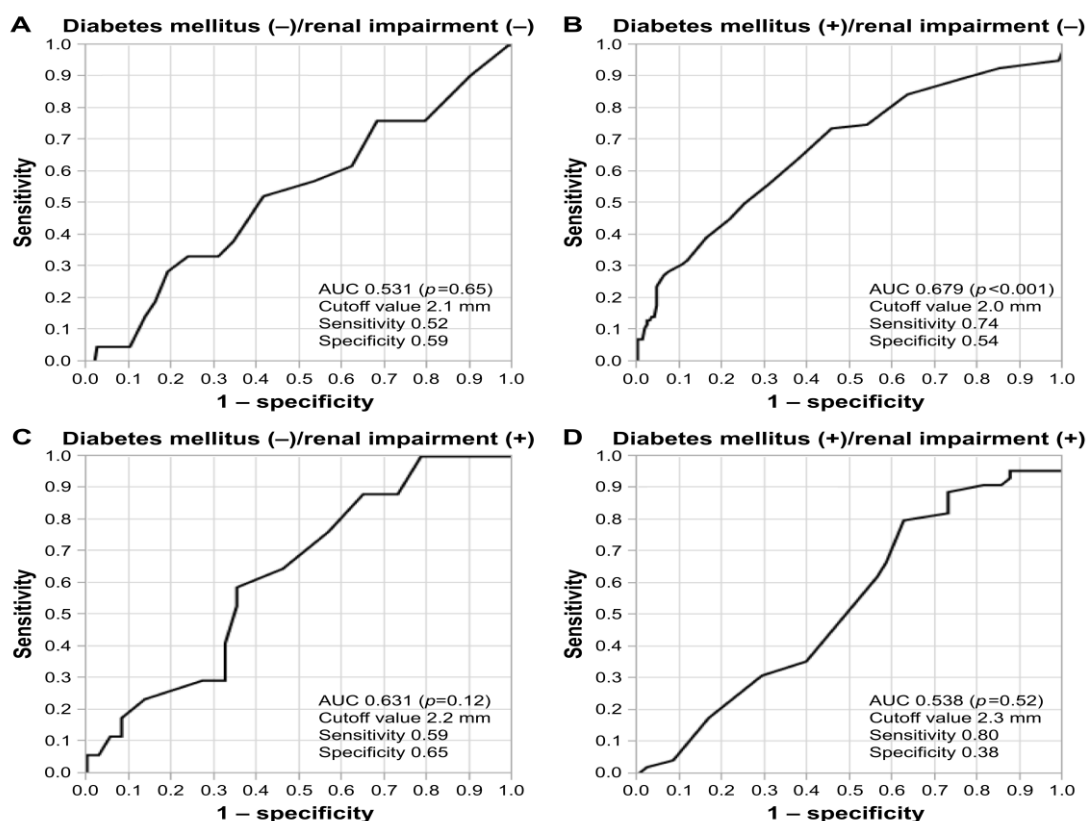


A. 糖尿病（-）/腎障害（-）群, B. 糖尿病（+）/腎障害（-）群, C. 糖尿病（-）/腎障害（+）群, D. 糖尿病（+）/腎障害（+）群

(4) 重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) に対する頸動脈肥厚の診断精度

ROC 解析では maximum-IMT の冠動脈狭窄に対する ROC 曲線は糖尿病 (+) /腎障害 (-) 群で有意であった ($p < 0.001$) (図 5B)。同群では重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) の診断における maximum-IMT の曲線下面積 (AUC) は 0.679 (95%CI 0.607-0.750) であり、最大の感度および特異度を有するカットオフ値は 2.0mm (感度 0.74; 特異度 0.54) (図 5B) であった。糖尿病 (-) /腎障害 (-)、糖尿病 (-) /腎障害 (+)、糖尿病 (+) /腎障害 (+) の他患者群では、maximum-IMT の重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) に対する ROC 曲線は有意ではなかった (図 5)。

図 5. Maximum-IMT の重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) 診断における ROC 解析



A. 糖尿病 (-) /腎障害 (-) 群, B. 糖尿病 (+) /腎障害 (-) 群, C. 糖尿病 (-) /腎障害 (+) 群, D. 糖尿病 (+) /腎障害 (+) 群

4. 考察

本研究で我々は冠動脈 CT 血管造影を実施された外来患者を対象に重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) のリスク因子について解析し、さらに重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) のリスク因子で層別化した患者群において maximum-IMT の重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) サロゲートマーカーとしての有用性を検討した。その結果、腎障害、糖尿病、maximum-IMT が重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) のリスク因子であること、腎障害のない糖尿病患者で、maximum-IMT は重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) と有意相関するが、他の患者群では maximum-IMT と重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) に相関がないことを明らかにした。これらの結果から、maximum-IMT は、腎障害のない糖尿病患者において、重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) の予測サロゲートマーカーとなりうることが示唆された。

腎障害と糖尿病は冠動脈疾患の強力なリスク因子であることが複数の研究で報告されている。糖尿病は一般住民と比較し心血管疾患のリスクを 3 倍に増加させる¹⁹⁾。腎障害の程度は心血管疾患の有病率と相関する^{20, 21)}。さらに糖尿病と腎障害は、相乗的に冠動脈疾患のリスクを増加させる²²⁾。本研究において、糖尿病と腎障害は重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) の有意なリスク因子であった。本研究の結果は過去の研究の結果¹⁹⁻²²⁾と一致しており、糖尿病や腎障害を有する患者は冠動脈狭窄進行を念頭におき、注意深く経過観察していく必要があると考えられた。本研究では冠動脈 CT 血管造影で高度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$ 以上) を指摘された患者の 85.6% (143 例/156 例) に冠血行再建術が施行されていた。この結果から冠動脈 CT 血管造影は冠動脈狭窄のスクリーニングにおいて、過去に報告されているように高い感度と特異度を有することが示された。

Maximum-IMT は粥状動脈硬化の確立されたサロゲートマーカーである^{7, 8)}。Maximum-IMT は糖尿病患者において、冠動脈狭窄の有病率と相関することが複数報告されている¹¹⁻¹³⁾。これらの研究では冠動脈狭窄の診断における maximum-IMT の AUC は 0.71-0.73 であると報告されている¹¹⁻¹³⁾。本研究において腎障害のない糖尿病患者での maximum-IMT の重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) 診断における AUC は 0.68 で、過去の報告¹¹⁻¹³⁾と同等であり、腎障害のない糖尿病患者では、maximum-IMT は重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) の有用なサロゲートマーカーであることが本研究でも確認された。しかし maximum-IMT は糖尿病(-)/腎障害(-)、糖尿病(-)/腎障害(+)、糖尿病(+)/腎障害(+)の患者群において、冠動脈狭窄との相関を認めなかった。また糖尿病(+)/腎障害(+)の患者群では

maximum-IMT が軽度肥厚であっても重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$ 以上) が高頻度 (50%前後) に認められた。これらの結果から糖尿病と腎障害を有する患者では maximum-IMT が軽度肥厚であっても重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) を否定できず、日常診療上注意を要すると考えられた。

本研究では腎障害患者では糖尿病合併の有無に関わらず、maximum-IMT と冠動脈狭窄予測に相関は認めなかった。この結果から腎障害患者では、maximum-IMT は冠動脈狭窄予測のサロゲートマーカーとして有用でないことが示唆された。慢性腎臓病患者では酸化ストレス亢進による内皮細胞障害の結果として生じる粥状動脈硬化に加えて²³⁾、中膜硬化や中膜石灰化によって特徴付けられるメンケベルグ型動脈硬化が合併することが知られている²⁴⁾。また推定糸球体濾過量の低下は maximum-IMT や頸動脈プラークではなく、頸動脈壁の硬化と関連することが報告されている²⁵⁾。さらに心血管疾患のリスク因子で補正すると、推定糸球体濾過量の低下と maximum-IMT の関連性がないことが過去に報告されている^{26,27)}。これらの機序が腎障害患者で、maximum-IMT と冠動脈狭窄予測の相関が認められなかったことに関与している可能性が考えられた。また糖尿病と腎障害を有する患者では maximum-IMT が軽度肥厚であっても重度冠動脈狭窄 ($\geq 75\%$) が高頻度 (50%前後) に認められたことから、糖尿病と腎障害合併患者では糖尿病と腎障害がそれぞれ冠動脈狭窄のリスクを相乗的に増加させている可能性も示唆され、糖尿病と腎障害における maximum-IMT や冠動脈狭窄の進展機序の解明にはさらなる検討が必要である。

本研究は過去の同様の研究と比較して、症例数が多いこと、糖尿病や腎障害の有無に関わらず多様な外来患者集団を解析対象としたことが新規な点である。過去の maximum-IMT と冠動脈狭窄との関連を検討した研究では腎障害のない糖尿病患者しか含まれていないため¹¹⁻¹³⁾、本研究の結果は実臨床においてより有用であると考えられる。

本研究の限界点として、単施設の後向き観察研究であり患者選択バイアスが生じる可能性があること、対象者全員が単施設からの日本人患者であり本研究結果を広く世界で一般化するのは難しいかもしれないこと、年齢、性別、喫煙歴、レニンアンジオテンシン系阻害薬など患者背景因子の多くが腎障害および糖尿病の有無で層別化した4群間で異なっていたこと、糖尿病(-)/腎障害(+)の患者群は症例数が少なく統計学的な検出力が不足していた可能性があること、maximum-IMT の測定は手動計測であり測定誤差が結果に影響を与えた可能性が

あることがある。本研究結果を実臨床で実用化するためには、多人種を含む多施設前向き研究が必要である。

5. 結論

腎障害、糖尿病、maximum-IMT は、重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の独立したリスク因子である。Maximum-IMT は腎障害のない糖尿病患者では重度冠動脈狭窄（ $\geq 75\%$ ）の予測サロゲートマーカーとして有用であるが、他の患者群（腎障害も糖尿病もない患者、糖尿病のない腎障害患者、糖尿病と腎障害のある患者）では有用でない。

6. 引用文献

- 1) Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256.
- 2) Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(10):1237-1247.
- 3) Jiangping S, Zhe Z, Wei W, et al. Assessment of coronary artery stenosis by coronary angiography: a head-to-head comparison with pathological coronary artery anatomy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):262-268.
- 4) Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci.* 2012;4(1):65-93.
- 5) Ollendorf DA, Kuba M, Pearson SD. The diagnostic performance of multi-slice coronary computed tomographic angiography: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2011;26(3):307-316.
- 6) Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J.* 2008;29(4):531-556.
- 7) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-467.
- 8) Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012;379(9831):2053-2062.
- 9) Polak JF, Szklo M, O'Leary DH. Associations of Coronary Heart Disease with Common Carotid Artery Near and Far Wall Intima-Media Thickness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(9):1114-1121.
- 10) Polak JF, O'Leary DH. Edge-detected common carotid artery intima-media thickness and incident coronary heart disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e001492.
- 11) Irie Y, Sakamoto K, Kubo F, et al. Association of coronary artery stenosis with carotid atherosclerosis in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(4):337-344.
- 12) Irie Y, Katakami N, Kaneto H, et al. Maximum carotid intima-media thickness

improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):438-444.

13) Fujihara K, Suzuki H, Sato A, et al. Carotid artery plaque and LDL-to-HDL cholesterol ratio predict atherosclerotic status in coronary arteries in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(5):452-464.

14) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):982-992.

15) Kasami R, Kaneto H, Katakami N, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and the presence and extent of coronary stenosis in type 2 diabetic patients with carotid atherosclerosis but without history of coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2011;34(2):468-470.

16) Chang HJ, Chung N. Clinical perspective of coronary computed tomographic angiography in diagnosis of coronary artery disease. *Circ J*. 2011;75(2):246-252.

17) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-1406.

18) Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care*. 1992;15(10):1290-1294.

19) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes*. 1996;45 Suppl 3:S14-16.

20) Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(1):21-30.

21) Cho I, Min HS, Chun EJ, et al. Coronary atherosclerosis detected by coronary CT angiography in asymptomatic subjects with early chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):406-411.

22) Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380(9844):807-814.

23) Tamura K. Pathophysiology of atherosclerosis in chronic kidney disease. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2016;105(5):802-810.

24) McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1585-1598.

- 25) Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Chronic kidney disease is associated with increased carotid artery stiffness without morphological changes in participants of health check-up programs. *Atherosclerosis*. 2010;213(1):306-310.
- 26) Zhang L, Zhao F, Yang Y, et al. Association between carotid artery intima-media thickness and early-stage CKD in a Chinese population. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(6):786-792.
- 27) Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, et al. Relationship between albuminuria, low eGFR, and carotid atherosclerosis in Japanese women. *Kidney Blood Press Res*. 2008;31(3):164-170.