

透析患者における血管石灰化の臨床

新田孝作

東京女子医科大学第四内科

key words：リン，骨基質蛋白，MDCT，塩酸セベラマー，エチドロネート

要旨

血管石灰化は、透析患者の生命予後に影響を与える重要な因子と考えられている。動脈内膜に認められる石灰化病変と、中膜にみられるメンケベルグ型中膜石灰化がある。CT スキャンは、血管石灰化の検出に有用である。治療においては、Ca・P 代謝の管理が最も重要である。塩酸セベラマーやビスホスホネートは血管石灰化を抑制する作用を有する。内科的治療に抵抗する場合は、経皮的インターベンションを施行することがある。

はじめに

末期腎不全特に透析患者では、血管石灰化を伴うことが多く、死因の 40% 以上が心血管系合併症によるものである。よって、血管石灰化は透析患者の生命予後に影響を与える重要な因子と考えられている。血管石灰化の進展過程は、基礎的検討により血管平滑筋細胞が骨芽細胞に分化するという機序が推察されており、種々の石灰化調節因子が同定されてきた。透析患者では、若年者であっても血管石灰化が進行しており、カルシウム (Ca)・リン (P) 積の上昇が関連することも報告されている¹⁾。本稿では、血管石灰化の発症・進展に関する病態とその対策について概説する。

1 透析療法に伴う血管石灰化

血管石灰化は動脈硬化病変と密接な関係があり、臨

床的に最も重要なものは粥状動脈硬化である。大動脈を代表とする弾性型動脈、冠状動脈・脳底動脈などの大・中型の筋性動脈に好発する。内膜に脂質の沈着、T 細胞・マクロファージなどの炎症細胞の浸潤、平滑筋細胞の遊走・増殖、細胞外基質の増加など多彩な変化を伴い、プラークと呼ばれる隆起性病変が形成される。冠状動脈は好発部位であり、虚血性心疾患を引き起こす。プラークの石灰化は血管石灰化病変の一つであり、透析患者におけるプラーク病変は高度の石灰化を伴っていることが多い。

メンケベルグ型中膜石灰化硬化は、筋性動脈の中膜組織内に島状あるいは輪状の石灰沈着をきたす病変で、軟骨化生あるいは骨化生を認めることもある。好発部位は大動脈以下の下肢動脈であるが、透析患者では全身の中・小動脈に広範に中膜石灰化が認められる。透析患者の冠動脈においては、内膜のプラーク病変における石灰化に加えて、中膜のメンケベルグ型石灰化が強いのが特徴である (図 1)。London らは、透析患者における中膜石灰化群と内膜石灰化群では、中膜石灰化群のほうが透析歴は長く、死亡率も有意に高率であることを報告している²⁾。

2 血管石灰化の診断と臨床的意義

透析患者では、単純 X 線撮影時に動脈の走行に一致して、石灰化が認められることがある。長期透析患者の動脈硬化病変における最も特徴的な所見は、血管壁の石灰化である。冠動脈の石灰化は、虚血性心疾患

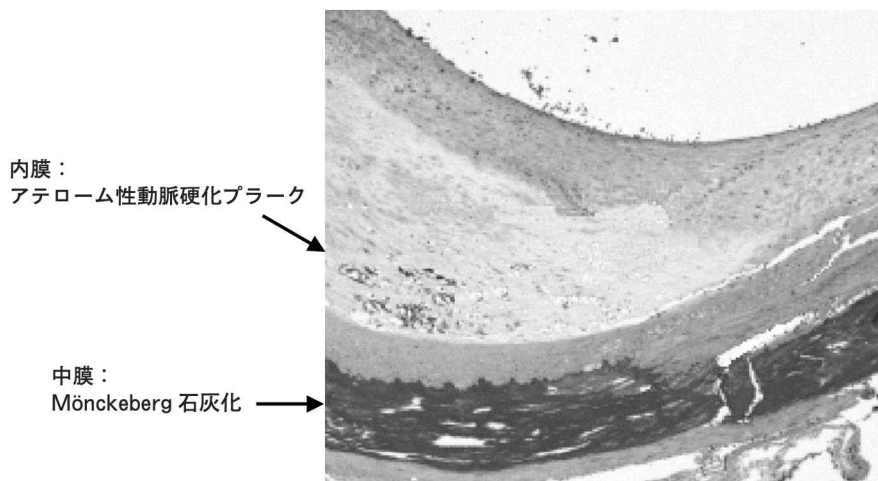


図1 冠動脈石灰化の病理学的特徴

London らは、透析患者における中膜石灰化群と内膜石灰化群では中膜石灰化群のほうが透析歴が長く、死亡率も有意に高率であることを示した。
(London GM, et al.: Nephrol Dial Transplant, 18; 1731-1740, 2003, より)

の発症に関与するだけでなく、冠動脈形成術後の動脈壁解離のリスクを増加させ、患者の生命予後に影響を与える重要な因子と考えられている。CT スキャンは、血管石灰化の検出および定量化に有用である。腹部単純 CT では、総腸骨動脈分岐部から上方に 1 cm 間隔の 10 スライスを用い、大動脈石灰沈着の面積を、大動脈石灰化指数 (aortic calcification index; ACI) で表して評価することが可能である。electron beam computed tomography (EBCT) は、時間分解能に優れ、心臓や大血管に特化した検査法である。Agatston 法を用いて算出した冠動脈石灰化指数 (coronary artery calcification score; CAC score) が用いられる。最近では、汎用性に優れた multi-detector CT (MDCT) による検出感度が向上し、空間分解能が改善して心臓の拍動や呼吸によるブレを軽減できるようになり、信頼度は EBCT に匹敵するといわれている。冠動脈や大動脈の石灰化の評価だけでなく、プラークの CT 値を調べることでプラークの性状診断も行うことができる可能性がある。

近年、冠動脈血管石灰化 (coronary artery calcification; CAC) の定量が可能になり、冠動脈石灰化指数 (CAC score) と組織学的な動脈硬化病変との間に有意な相関関係があることが示された³⁾。さらに、冠動脈石灰化量が心血管イベントの予測因子として有用であることも明らかになり、血管石灰化は動脈硬化症の有用なマーカーとして認識されるようになってきた。

最近、維持透析患者における冠動脈石灰化を規定す

表1 血管石灰化の危険因子

- | |
|--------------------|
| • 年齢 |
| • 糖尿病 |
| • 透析期間 |
| • 重度の高血圧 |
| • Ca・P 積 |
| • 血中 P 濃度 |
| • Ca 含有 P 吸着薬の経口投与 |

る因子に関して報告されるようになってきた。血管石灰化に関与する危険因子を表1に示す。Goodman ら¹⁾は、若年成人 (小児を含む) の透析患者で CAC が高頻度であることを報告している。冠動脈石灰化量は、年齢、男性、糖尿病、透析期間に加え Ca・P レベルとの間にも有意な相関関係があることが示された⁴⁾。さらに、高 P 血症を呈するグループは、死亡リスクが高いことも明らかになった⁵⁾。CACs が高いほど心血管系障害による死亡率が高いと考えられる。Matsuoka ら⁶⁾の検討でも、CACs 200 以上の群で有意に生命予後が不良であった。よって、維持透析患者における血管石灰化の進展には、一般的な動脈硬化の危険因子に加え、末期腎不全に特有な Ca・P 代謝が関与している可能性が示唆される。

3 血管石灰化の病態

透析患者において、血管の石灰化病変をきたした部位に osteopontin (OPN), osteocalcin (OC), osteoprotegerin (OPG), matrix Gla protein (MGP), bone morphogenic protein-2 (BMP-2) など、骨芽

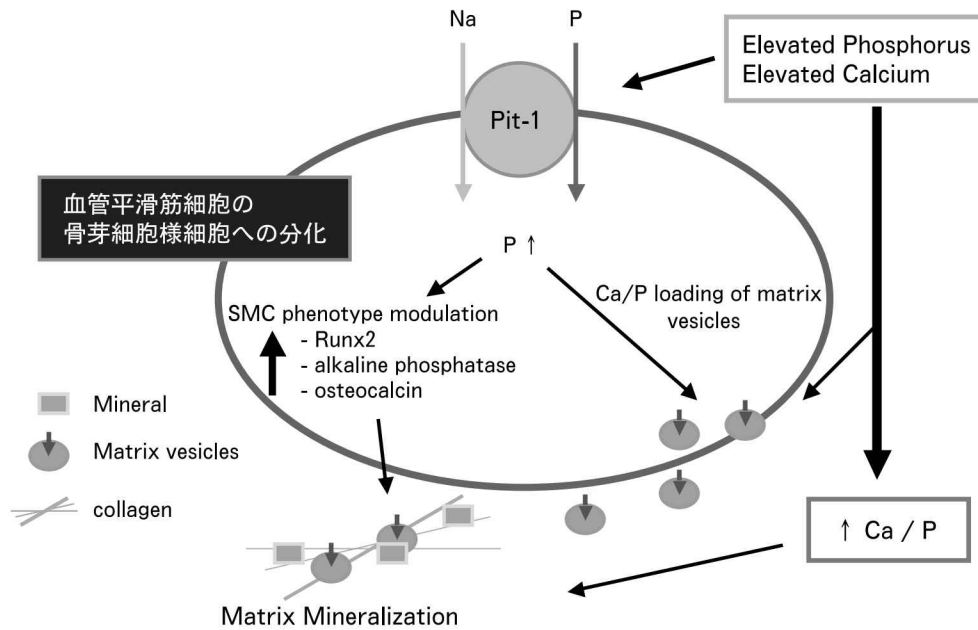


図2 血管石灰化におけるリン・カルシウムの関与
(Chertow GM, et al.: J Am Soc Nephrol, 14(9); S 310-S 314, 2003, より)

細胞および軟骨細胞で産生される種々の骨関連蛋白の存在が証明されている⁷⁾。われわれの検討では、Von Kossa で染色される中膜石灰化部位には、OPG の発現が強く、OPN の発現は少なく、CD 68 で染色されるマクロファージはほとんど認められないことが判明している。中膜の石灰化は、骨・骨組織の石灰化過程と同様に能動的に調整されていることが示唆される(図2)。

さらに、ノックアウトマウスを用いた研究から、MGP、OPN、OPG および α 2-HS-glycoprotein (AHSG/fetuin-A) が血管石灰化の抑制因子であることが明らかにされている^{8~11)}。臨床的にも、これらの骨関連蛋白と動脈硬化および血管石灰化との関係が報告されるようになってきた。MGP の血清濃度は重症の動脈硬化症で上昇し、EBCT (electron beam computed tomography) で計測した CAC の程度が強い群で低下していることが報告されている^{12, 13)}。また、血中 OPG レベルは、大動脈石灰化の程度¹⁴⁾や冠動脈患者の重症度¹⁵⁾と相関することも報告されており、石灰化の進行にも関与していると考えられる¹⁶⁾。透析患者の検討では、血漿 OPN レベルは健常と比べて高値を示しており、さらに血漿 OPN レベルと大動脈石灰化の程度との間に有意な正相があることが示された¹⁷⁾。また、AHSG/fetuin-A の血清濃度が透析患者において有意に低下し、心血管合併の頻度および死亡率に影響

を与えることが示されている¹⁸⁾。したがって、血管石灰化抑制骨関連蛋白の機能低下が石灰化を促進する可能性が示唆される。

4 血管石灰化の予防と治療

まず、K/DOQI ガイドラインを参考にして、Ca・P 代謝バランスを適正化することが第一である。P 摂取制限(蛋白摂取量は 1.2 g/kg/日を超えない)に加え、ハイフラックス膜などを使用して十分な透析により P を除去し、Ca を含まない P 吸着薬として塩酸セベラマー¹⁹⁾を服用することが勧められる。

Chertow らは、すべての P 吸着薬を 2 週間休薬後、血清 P 値が 5.5 mg/dl 以上の透析患者 200 名に対して、無作為にセベラマー投与群と Ca 化合物投与群の 2 群に分け、52 週後の血液検査と EBCT による冠動脈および大動脈の石灰化スコアの変化を比較している¹⁹⁾。その結果、セベラマー群の冠動脈および大動脈の石灰化スコアは 6% および 5% の増加であるのに対して、Ca 群ではそれぞれ 25% および 28% と著明な増加を認めた。

Block らの報告²⁰⁾でも、Ca 群に比しセベラマー群では冠動脈石灰化スコアの進展(30%以上の増加)を認めた例が有意に少なかった(図2)。

また、非 Ca 性 P 吸着薬として、炭酸ランタン(lanthanum carbonate)の適応も検討されつつある。

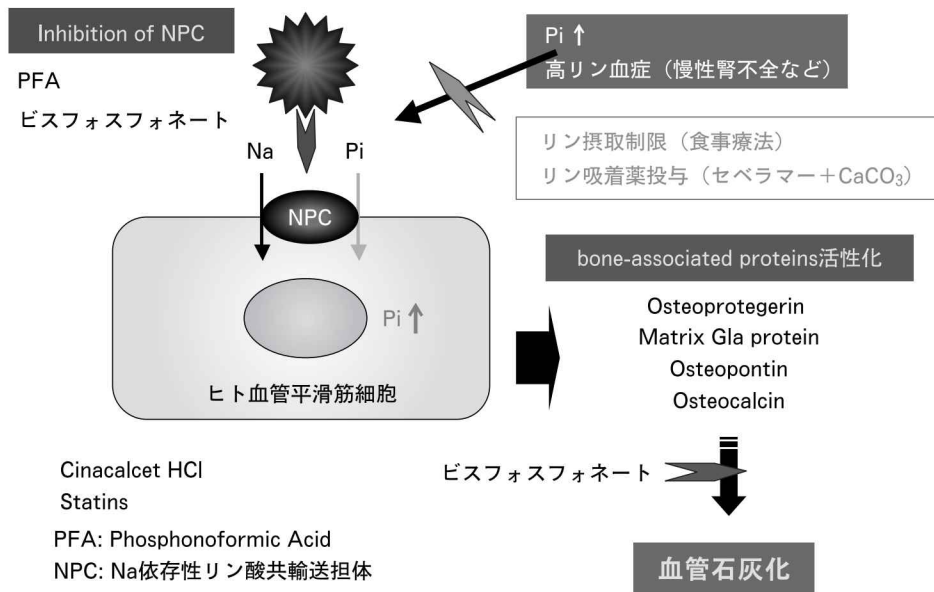


図3 血管石灰化の発症機序からみた治療

炭酸ランタンの血清P濃度とCa・P積に対する臨床効果については、短期(4~6週)および長期(~2年間)の成績が報告され、比較的少ない用量で炭酸Caなどの標準治療に匹敵する有効性が報告されている²¹⁾。わが国においても炭酸ランタン(BAY 77-1931)の臨床試験が進んでいる。本邦における治験の結果では、炭酸Caや塩酸セベラマーをはるかに凌ぎ、アルミニウム製剤に匹敵する血清P低下作用を有すると報告されている²²⁾。

目標となる血清P値は、3.5~5.5 mg/dlである。高Ca血症のコントロールも大切である。食事のCaあるいはCa含有製剤の制限、活性型ビタミンDを適量とする、低Ca透析液にするなどの工夫が必要である。目標となる血清Ca値は、8.4~9.5 mg/dlであり、Ca・P積を55以下に維持するのが望ましい。血清intact PTH値は、150~300 pg/mlを目標にする。高P血症の是正、活性型ビタミンD投与を主体にコントロールする。それらの治療でも難治性で、副甲状腺の腫大を伴う例に対しては、副甲状腺エタノール注入(PEIT)や副甲状腺摘出術が適応になる。

CRP値を参考にして、慢性炎症をできるだけ排除する。動脈硬化を抑制するためには、体液過剰の抑制とアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬などによる血圧管理、ビタミンEの服用に加え、スタチンなどによりLDLコレステロールを100 mg/dl以下にすることが重要であるが、透析患者における血管石灰化の進行を予防できるかどうか

かに関してはエビデンスがない。

ビスホスホネートは、原発性および続発性骨粗鬆症に有効性が確立している骨吸収阻害薬である。消化管での吸収率が低いために投与法に工夫を要するが、いったん吸収されると骨基質のハイドロキシアパタイト構造に選択的に沈着する。一方、ビスホスホネートは骨吸収のみならず、動脈や皮膚などの異所性石灰化を抑制する作用を有する。特に、動脈においては、ミネラルの沈着のみならず、コレステロールの沈着も減少させることが判明し、血管石灰化の治療薬として臨床応用されるようになった^{23, 24)}。しかし、有効なビスホスホネートの種類、投与法および副作用の評価などに関して、今後のエビデンスの蓄積が必要である。図3に透析療法に伴う血管石灰化に対する対策を示す。

内科的治療に抵抗する血管石灰化に対しては、インターベンションの適応を検討する。経皮的インターベンション(PCI)は、局所麻酔で施行することができ、侵襲が少ないのが利点である。しかし、石灰化が著明な病変ではカテーテルが通らず、バルーンによる血管内腔拡張、ステント留置が不可能な例が多く、開通しても高率に再狭窄をきたす。全周性石灰化の強い場合は、ローターブレードを用いて石灰化部分を除去後、ステント留置を行うことによって開存率の向上が期待できる²⁵⁾。現在、ローターブレードは冠動脈のみの使用に限られている。冠動脈バイパス術は、高度の石灰化や多枝病変を合併しており、PCIの適応がない場合に施行される。PCIに比べて侵襲が大であり、透析

患者における成績は不良であったが、最近ではグラフに内胸動脈を用い、人工心肺を用いない off-pump 血管バイパス術を選択することで術後成績が向上している。

おわりに

透析患者における血管石灰化は、非常に多くの要因と関連し、未解明の病態がまだ存在する。異所性石灰化の予防に関しては、Ca・P代謝の管理が重要である。Ca sensing receptor の agonist である calcimimetics が開発され、市販された。血管石灰化の予防および治療に期待されている²⁶⁾。高度に進展した石灰化病変に対する治療は困難であり、予後不良である。今後は、さらなる病態の解明と治療法の開発を進め、より早期腎障害の段階で進展を予防する対策を立てることが重要と考えられる。

文 献

- 1) 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*, 342; 1478-1483, 2000.
- 2) London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al.: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 18; 1731-1740, 2003.
- 3) Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al.: Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*, 92; 2157-2162, 1995.
- 4) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al.: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*, 39; 695-701, 2002.
- 5) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al.: Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*, 31; 607-617, 1998.
- 6) Matsuoka M, Iseki K, Fujimoto N, et al.: Significance of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*, 8; 54-58, 2004.
- 7) Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, et al.: Medial localization of mineralization-regulating proteins

- in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation*, 100; 2168-2176, 1999.
- 8) Speer MY, McKee MD, Gulberg RE, et al.: Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med*, 196; 1047-1055, 2002.
 - 9) Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al.: Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*, 12; 1260-1268, 1998.
 - 10) Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al.: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest*, 112; 357-366, 2003.
 - 11) Luo G, Ducy P, McKee MD, et al.: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*, 386; 78-81, 1997.
 - 12) Braam LA, Dissel P, Gijsbers BL, et al.: Assay for human matrix Gla protein in serum: potential applications in the cardiovascular field. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20; 1257-1261, 2000.
 - 13) Jono S, Ikari Y, Vermeer C, et al.: Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography. *Thromb Haemost*, 91; 790-794, 2004.
 - 14) Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al.: Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 19; 1886-1889, 2004.
 - 15) Jono S, Ikari M, Shioi A, et al.: Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation*, 106; 1192-1194, 2002.
 - 16) Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al.: The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 42; 303-309, 2003.
 - 17) Nitta K, Ishizuka T, Horita S, et al.: Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron*, 89; 455-458, 2001.
 - 18) Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al.: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*, 361; 827-833, 2003.
 - 19) Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62; 245-252, 2002.
 - 20) Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al.: Effects of

- sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 68; 1815-1824, 2005.
- 21) Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al.: Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract*, 100; c 9-19, 2005.
- 22) 重松 隆, 坂口俊文, 織田ひかり: リン吸着薬. *Clinical Calcium*, 17; 772-778, 2007.
- 23) Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, et al.: Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 85; 2793-2796, 2000.
- 24) Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al.: Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 44; 680-688, 2004.
- 25) Aoki J, Ikari Y, Sugimoto T, et al.: Clinical outcome of percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy in patients with end-stage renal disease. Coronary revascularization improves long-term prognosis in diabetic and nondiabetic end-stage renal disease. *Circ J*, 67; 617-621, 2003.
- 26) de Francisco AL, Pinera C, Palomar R, et al.: Impact of treatment with calcimimetics on hyperparathyroidism and vascular calcification. *J Am Soc Nephrol*, 12(Suppl 3); S 281-285, 2006.