

慢性透析患者の動脈硬化性病変の 進展に關与する要因について

奥本 賢*1 谷口良彦*2 中島 歩*1 土谷晋一郎*3 山下達博*3 浜口直樹*3 頼岡徳在*1

*1 広島大学大学院腎臓病制御学講座 *2 広島国際大学薬学部薬学科病態薬物治療教室 *3 広島県透析連絡協議会

key words : 慢性透析患者, 動脈硬化, C-C chemokine receptor 2, monocyte chemoattractant protein-1

要 旨

慢性透析患者においては、心血管疾患や脳血管障害の発症リスクが高く、かつこれらの疾患は死因の主体を成している。そして、これらの疾患は動脈硬化に起因するため、動脈硬化の進展を抑制することは、慢性透析患者の予後改善に直結する。

そこで今回われわれは、慢性透析患者の動脈硬化性病変の進展機序を明らかにする目的にて、monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) および C-C chemokine receptor 2 (CCR 2) と動脈硬化との関係を検討した。

対象は、慢性透析患者 56 名と対照群としての腎機能正常者 27 名である。血清 MCP-1 濃度を ELISA 法で測定し、単球表面の CCR 2 陽性率をフローサイトメトリーにて測定した。動脈硬化の指標としては、頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) と cardio-ankle vascular index (CAVI) を用いた。

慢性透析患者群では、対照群と比較し血清 MCP-1 濃度と単球表面の CCR 2 陽性率は有意に高かった。また、慢性透析患者群においては、単球表面の CCR 2 陽性率と IMT および CAVI との間に有意な正の相関関係がみられた。一方、血清 MCP-1 濃度と IMT および CAVI との間には有意な相関はみられなかった。

以上より、慢性透析患者の動脈硬化性病変の進展に

は単球表面の CCR 2 陽性率が關与することが示唆された。

はじめに

慢性透析患者においては、心血管疾患や脳血管障害の発症リスクが高く、かつこれらの疾患は透析患者の死因の多くを占めている¹⁾。そしてこれら疾患は動脈硬化に起因しており、動脈硬化の進展を抑制することは慢性透析患者の予後改善に直結すると考えられる。

最近、動脈硬化は慢性的な血管の炎症と捉えられており、単球や T リンパ球の血管壁への遊走が証明されている。その中でも、単球の遊走に關与する因子として monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の役割が重要視され²⁾、動物実験においては動脈壁のプラークに MCP-1 が多く発現していることが報告されている^{3, 4)}。MCP-1 の作用は細胞表面の受容体を介して伝えられるが、単球に存在する最も有力な MCP-1 受容体が C-C chemokine receptor 2 (CCR 2) である。CCR 2 は単球の遊走および炎症反応に必須であり、CCR 2 ノックアウトマウスでは動脈硬化の進展が抑制されたとの報告もある^{5, 6)}。これらの知見から、CCR 2 が動脈硬化病変の進展に重要な役割を果たしていると考えられる。しかし、ヒトを対象とした CCR 2 と動脈硬化との関連はいまだ検討がなされていない。

Factors influencing the progression of atherosclerosis in patients on chronic hemodialysis

Department of Advanced Nephrology, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University

Satoshi Okumoto

Ayumu Nakashima

Division of Clinical Pharmacotherapeutics, Department Pharmaceutical Science, Hiroshima International University

Yoshihiko Taniguchi

そこで今回われわれは、慢性透析患者の動脈硬化性病変の進展機序を明らかにする目的にて、MCP-1およびCCR2と動脈硬化との関係を検討した。

1 対象と方法

対象は、1回4時間・週3回の慢性維持血液透析を受けている患者56名であり、腎機能正常者27名を対照とした。

慢性透析患者群は男性29名、女性27名であり、平均年齢は63.3歳、平均透析期間は83.0カ月である。対照群は男性13名、女性14名であり、平均年齢は60.8歳である。

全例に採血を行い、血清中のMCP-1濃度をELISA法で測定した。また、全血から単核球を分離し、抗CD14抗体と抗CCR2抗体とで二重染色を行い、フローサイトメトリーを行った。(CD14⁺CCR2⁺細胞数/総CD14⁺細胞数)×100(%)により単核球表面のCCR2陽性率を算出した。なお、慢性透析患者群の採血は、透析開始時に行った。表1に対象の背景および検査成績を示す。

動脈硬化の指標として、頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)とcardio-ankle vascular index(CAVI)を測定した。ankle-brachial pressure index(ABI)が低値の場合には、CAVIが見かけ上小さくなること

が知られているため^{7,8)}、ABIが0.9未満の例はCAVIに関する解析から除外した。

統計解析には、Mann-Whitney検定、 χ^2 検定、Spearman's rank correlation analysisとstepwise multiple regression analysisを用い、 $p < 0.05$ を統計的有意差とした。

2 結果

慢性透析患者群においては、対照群と比較し、血清MCP-1濃度と単核球表面のCCR2陽性率が有意に高かった($p < 0.0001$, $p = 0.0003$) (表1)。頸動脈IMTも透析患者群で有意に高かった (図1)。一方、CAVI

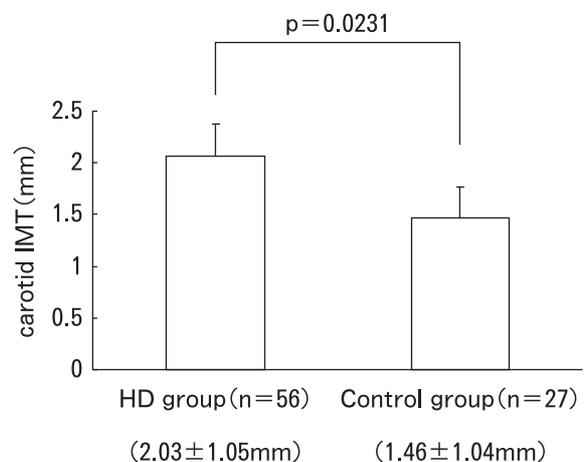


図1 慢性透析患者群と対照群の頸動脈IMT

表1 慢性透析患者群と対照群の背景および血液検査成績

	HD group (n=56)	Control group (n=27)	p
Age (years)	63.3±13.3	60.8±17.7	p=0.4834
Gender (M:F)	29:27	13:14	p=0.7561
Systolic BP (mmHg)	146.4±21.5	130.7±15.8	p=0.0011
Diastolic BP (mmHg)	76.7±14.8	76.9±7.8	p=0.9498
WBC counts (/mm ³)	5,980±1,347	6,093±1,190	p=0.7305
Monocytes (%)	9.4±2.7	9.3±2.5	p=0.9441
BUN (mg/dL)	59.5±22.5	16.1±1.2	p<0.0001
Creatinine (mg/dL)	8.65±3.56	0.72±0.09	p<0.0001
Uric acid (mg/dL)	7.3±1.1	5.4±0.6	p<0.0001
Albumin (g/dL)	3.8±0.3	4.1±0.2	p=0.0033
Total cholesterol (mg/dL)	166.3±35.0	159.7±30.0	p=0.3787
Triglycerides (mg/dL)	125.5±64.2	112.0±57.4	p=0.3812
HDL cholesterol (mg/dL)	43.6±14.2	44.1±10.9	p=0.8624
LDL cholesterol (mg/dL)	97.9±30.1	93.2±26.2	p=0.4829
hsCRP (mg/dL)	0.230±0.198	0.131±0.167	p=0.0234
MCP-1 (pg/mL)	539.4±137.3	384.5±89.7	p<0.0001
CCR2 expression (%)	6.94±6.58	2.14±1.29	p=0.0003

HD: hemodialysis BP: blood pressure WBC: white blood cell BUN: blood urea nitrogen HDL: high density lipoprotein LDL: low density lipoprotein hsCRP: high sensitivity C-reactive protein MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1 CCR2: C-C chemokine receptor

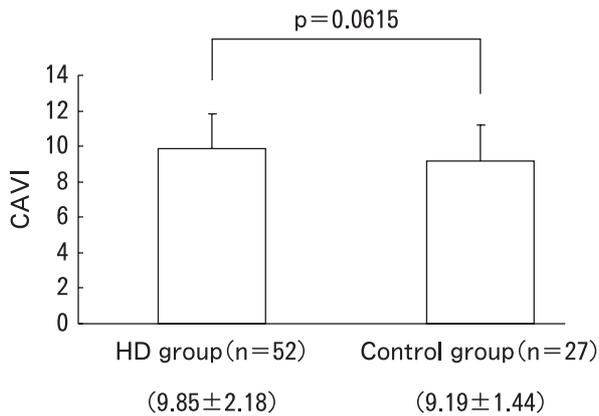


図2 慢性透析患者群と対照群の CAVI

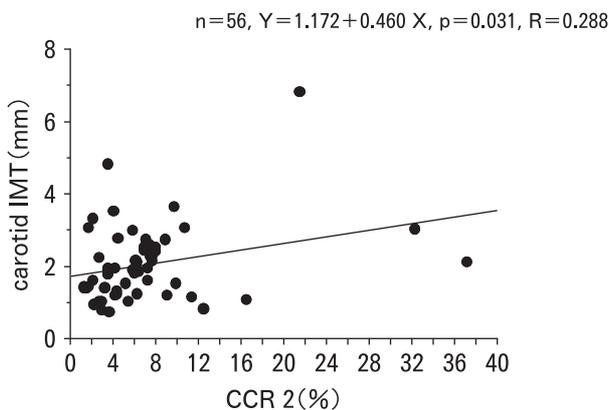


図3 慢性透析患者群における単球表面の CCR 2 陽性率と頸動脈 IMT との関係

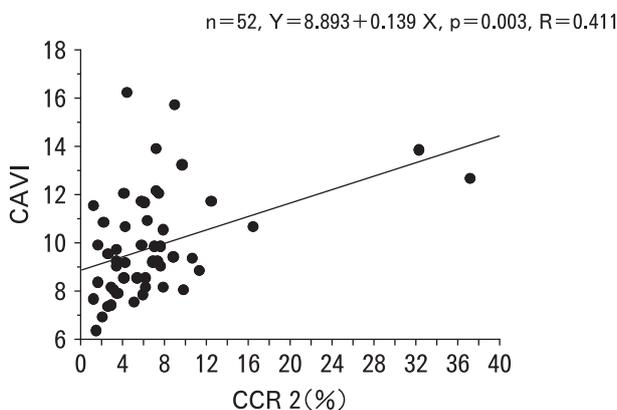


図4 慢性透析患者群における単球表面の CCR 2 陽性率と CAVI との関係

も透析患者群で高値を示したが、有意ではなかった(図 2)。

頸動脈 IMT, および CAVI と単球表面の CCR 2 陽性率との間には正の相関関係がみられた(図 3, 4)。

Spearman's rank correlation analysis を用いた検討では、年齢と単球表面の CCR 2 陽性率が IMT と正の相関を示し ($p=0.021, p=10.045$), 拡張期血圧と

血清リン濃度が IMT と負の相関を示した ($p=0.008, p=0.002$)。同様に CAVI と相関を示す因子の検討では、糖尿病の有無と単球表面の CCR 2 陽性率が正の相関を示し ($p=0.021, P=0.002$), 拡張期血圧と血清リン濃度が負の相関を示した ($p=0.018, p=0.037$)。

慢性透析患者群において、頸動脈 IMT に影響を与える因子を stepwise multiple regression analysis で検討したところ、単球表面の CCR 2 陽性率のみが有意な因子としてあげられた ($F=4.898, p=0.031$)。同様に CAVI に影響を与える因子の検討では、単球表面の CCR 2 陽性率と糖尿病の有無の二つの因子があげられた ($F=9.535, F=5.169, p<0.001$)。

3 考 察

慢性透析患者に動脈硬化に起因する心血管疾患や脳血管障害が多いことは良く知られている。したがって、動脈硬化の程度を把握することは透析患者の管理を行う上で非常に重要である。臨床では一般に、動脈硬化の検査として頸動脈 IMT と pulse wave velocity (PWV) の測定が用いられる。PWV は血管壁の硬さを反映するが、血圧に伴って変動する性質があり、同一の被検者でも血圧の上下によって PWV も上下してしまうのが欠点である。CAVI は PWV と同じく血管壁の硬さの指標であるが、PWV と異なり、血圧による変動がないという特徴を持つ新しい検査法である⁹⁾。すなわち、頸動脈 IMT は動脈硬化による血管壁の形態的变化を捉え、PWV/CAVI は血管壁の機能的変化を捉えるものと言える。従来報告と同様に、本研究でも透析患者の頸動脈 IMT は対照群よりも大きく、CAVI も有意差こそないものの高い傾向を示した。

動脈硬化病変の発生過程において、流血中の単球が各種サイトカインの作用により動脈壁に遊走・浸潤し、脂質を貪食して泡沫細胞になることが知られている^{10, 11)}。MCP-1 は、これらのサイトカインの中でも最も重要な働きをしていることが報告されている¹²⁾。CCR 2 は MCP-1 の受容体であり、CCR 2 の活性化が動脈硬化の進展に関与すると考えられる。

本研究では、血清 MCP-1 濃度と単球表面の CCR 2 陽性率は慢性透析患者において有意に高く、単球表面の CCR 2 陽性率は、頸動脈 IMT と CAVI 双方と正の相関を示し、かつ独立した危険因子であることが示された。

ところで、本研究では拡張期血圧と頸動脈 IMT・CAVI との間に負の相関がみられた。これは動脈硬化による動脈壁の弾性低下が脈圧の増加、すなわち収縮期血圧の上昇と拡張期血圧の低下をもたらしたことによるものと推測される。また、血清リン濃度と頸動脈 IMT・CAVI との間にも負の相関がみられた。これは一見すると矛盾する結果のように思える。なぜなら、カルシウム・リン積の高値は慢性透析患者の血管石灰化の危険因子として知られているからである¹³⁾。一方で、血清リン濃度の低値は低栄養状態の時にしばしばみられ、最近では、低栄養と慢性炎症・動脈硬化の密接な関係が MIA 症候群として知られるようになっている¹⁴⁾。すなわち、今回みられた血清リン濃度と IMT・CAVI の負の相関は、低栄養と動脈硬化との関係を反映したものと考えられる。

結論として、慢性透析患者において、単球表面の CCR 2 陽性率は動脈硬化性病変の進展に参与することが示された。CCR 2 をターゲットとした治療は動脈硬化の進展を抑制して慢性透析患者の予後を改善できる可能性があり、非常に有益と考えられる。

この研究は、日本透析医会平成 18 年度学術研究助成事業による。

文 献

- 1) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al.: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med*, 290; 690-701, 1974.
- 2) Navab M, Imes SS, Hama SY, et al.: Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest*, 88; 2039-2046, 1991.
- 3) Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, et al.: Monocyte chemoattractant protein 1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest*, 88; 1121-1127, 1991.
- 4) Ylä-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, et al.: Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88; 5252-5256, 1991.
- 5) Boring L, Gosling J, Cleary M, et al.: Decreased lesion formation in CCR 2^{-/-} mice reveals a role for Chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*, 394; 894-897, 1998.
- 6) Dawson TC, Kuziel WA, Osahar TA, et al.: Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 143; 205-211, 1999.
- 7) Shirai K, Utino J, Otsuka K, et al.: A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*, 13; 101-107, 2006.
- 8) Motobe K, Tomiyama H, Koji Y, et al.: Cut-off value of the ankle-brachial pressure index at which the accuracy of brachial-ankle pulse wave velocity measurement is diminished. *Circ J*, 69; 55-60, 2005.
- 9) Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, et al.: Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. *Circ J*, 71; 89-94, 2007.
- 10) Gerrity RG, Naito HK: Ultrastructural identification of monocyte-derived foam cells in fatty streak lesions. *Artery*, 8; 208-214, 1980.
- 11) Faggiotto A, Ross R, Harker L: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis*, 4; 323-340, 1984.
- 12) Egashira K: Molecular mechanisms mediating inflammation in vascular disease: Special reference to monocyte chemoattractant protein-1. *Hypertension*, 41; 834-841, 2003.
- 13) Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E: Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2511-2516, 2001.
- 14) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al.: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 55; 1899-1911, 1999.