

特集：腎硬化症

CKD における動脈硬化とその危険因子

Epidemiology and clinical significance of nephrosclerosis

中山昌明 田中健一 旭 浩一

Masaaki NAKAYAMA, Kenichi TANAKA, and Koichi ASAHI

はじめに

慢性腎臓病(CKD)は末期腎不全, 心脳血管病, 総死亡の重大な危険因子であるが, この原因には動脈硬化が深く関与していると考えられている。動脈硬化は発症機序, 発症部位の観点からアテローム性(粥状)硬化(atherosclerosis), 中膜硬化(石灰化), 細動脈硬化(arteriolosclerosis: ヒアリン化)と大きく3つのタイプに分類されるが, これらは相互に関連しながら動脈硬化病変を形成している。CKDにおいてはこれらの病態が増幅され, その原因には古典的危険因子とともにCKDに特有な因子が関与していると想定されている。一方で, 動脈硬化はそれ自身がCKDの進展・増悪因子となっていることから, CKDと動脈硬化は相互に増悪要因となり病態の悪循環を形成している。この意味で, 動脈硬化はCKDの中心的な課題の一つといえる(図1)。

本稿では, CKDにおける動脈硬化の病態と, これによるCKD進展へのかかわりを整理し, CKD関連の動脈硬化危険因子についての最近の知見をまとめた。

CKDと動脈硬化

CKDにおける動脈硬化には, 古典的危険因子による典型的病変としての粥状硬化, 腎不全で比較的特徴的といわれていた中膜硬化, 高血圧性臓器障害の指標としての細動脈硬化があげられる。CKDではこれらの病態が促進され, これが心臓血管病発症とCKD進行増悪の原因に深く関与していると考えられている。このなかで, 全身の炎症性血管病変である粥状硬化が注目されてきた。この背景には, 欧米で粥状動脈硬化による冠動脈疾患が死亡の主因を占めるこ

とや, CKDの基礎疾患においても腎動脈狭窄による虚血性腎症が増加しているという疫学的事実がある¹⁾。しかし, 人種や生活習慣によりこの影響は大きく異なる。本邦では新規透析患者の基礎疾患として粥状硬化関連の腎疾患は少なく²⁾, また糖尿病, 肥満といった生活習慣病由来のCKDと腎炎では心臓血管病罹患への影響は異なっている³⁾。よって, 粥状硬化をCKDの動脈硬化の普遍的な基本病態と捉えることは必ずしもできない⁴⁾。一方, 大中血管の動脈壁の硬化stiffening(arteriosclerosis)は末期腎不全, CKDステージG5Dのリン代謝異常, 血管石灰化との関連のなかで臨床的に重視されるようになったが, 現在では末期腎不全, CKDステージG5Dばかりでなく, 加齢やCKD全般に共通した病態であることが明らかにされている。高齢CKD例が世界的に増加しているなかで, 動脈壁硬化はCKDの動脈硬化の中心的課題になっている⁵⁾。

1. 粥状硬化とCKD

腎機能低下と粥状硬化の成因との関連については, Isekiらの研究⁶⁾をはじめ, 透析患者で冠動脈疾患関連死亡が著増しているという事実から強く示唆されてきた。保存期CKD例において粥状硬化の頻度はCKDステージG3と比べてG4で有意に高いこと⁷⁾, 末期腎不全例では未症候性の

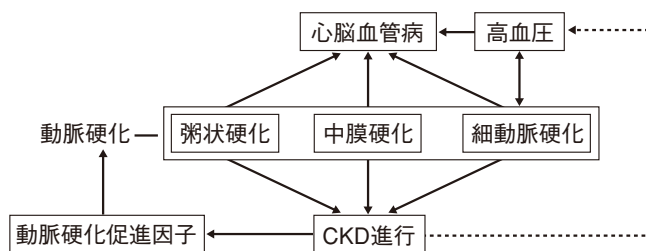


図1 動脈硬化とCKD

例であっても透析導入時においてすでに 50% で冠動脈撮影にて冠動脈病変が存在するという報告⁸⁾など、現在まで蓄積された多くの疫学的知見から、CKD は粥状硬化の促進要因になっている可能性は高いといえる。しかし、CKD が粥状硬化の発症にかかわっているかについては、いわゆるコレステロールと生命予後の関連で観察される reverse epidemiology や、透析患者の新規冠動脈病変発症は共通した現象ではないことなど議論がある点である⁴⁾。

一方、この粥状動脈硬化を惹起する病態が、腎動脈のみならず腎糸球体や尿細管間質に影響を与えるのかどうかは臨床的に重要な問題である。粥状硬化と腎実質病変との関連について、粥状動脈硬化を有する例では、直接的に腎血管狭窄がない例でも腎臓の萎縮と腎機能低下が進行する事実⁹⁾や、糸球体と血管壁との解剖学的共通性から、糸球体硬化と粥状硬化の進展機序には相同性があると指摘されている^{10,11)}。ただし、動物実験では粥状硬化の程度は腎障害の有無により影響を受け、腎障害群では粥状硬化形成が促進されること¹⁰⁾、また、高コレステロール負荷にて腎臓間質の炎症・線維化が惹起されること¹⁰⁾から、CKD 進行に対する粥状硬化病態の影響に関しては、間接的影響など複合的な機序が関与すると考えられる。

2. メンケベルグ型中膜硬化(石灰化)と CKD

血管壁における老化の特徴ともいえる大血管の動脈壁硬化の進行は CKD の特徴の一つとされる¹²⁾。血管中膜の石灰化は CKD 患者の血管硬度上昇の重要な要因になっている。

また、CKD 患者の心血管イベントに対して動脈壁硬化は重大な独立危険因子であることが確認されている^{5,12)}。この基本的病態には、大動脈(中心血圧)の著明な収縮期血圧の上昇(脈圧上昇)が関与している。大動脈の壁硬化により脈波の伝播速度(pulse wave velocity: PWV)と末梢からの反射波速度がともに速くなることが原因であり、このために心臓に対する後負荷が増大、左室肥大、左室の拡張機能不全が惹起され、心血管病罹患のリスクを増加させると考えられる。

動脈血管壁の硬化は透析患者において高度に亢進している事実が知られていたが、この硬化は保存期 CKD の時点から進行している。血管壁硬化は CKD ステージの進行に伴い段階的に増大し、CKD ステージの進行は収縮期血圧とともに独立した寄与因子であると報告されている^{13,14)}。一方、PWV や脈圧の検討から、動脈壁硬化は腎機能低下に対する独立危険因子であることも確認されている¹⁴⁾。この機序については不明な点が多いが、最近、中心血圧と腎血行動態に注目した興味深い仮説が横断的観察を基に Hashi-

moto らにより提唱されている¹⁵⁾。大動脈の硬化により中心血圧が上昇するが、その際、拡張期における大動脈内血液の逆流(下行胸部大動脈から大動脈弓への方向)が増大するために腎血流が低下し、これが腎機能低下の増悪因子になっているという可能性である。提唱された病態仮説は、降圧薬の影響など臨床的に重要な課題を内包するものであり、検証を進める必要がある。

3. 細動脈硬化と CKD

高血圧に伴う臓器障害—ラクナ梗塞、腎硬化症の組織学的特徴の一つとしてあげられるのが細動脈硬化である¹⁶⁾。高圧環境と低圧環境の毛細血管の間に位置する細動脈は、strain vessel として高血圧の影響を最も受けやすい状況を反映していると考えられる。Ito らはアルブミン尿と心脳血管病との関連について、strain vessel 障害が根本に存在している^{17,18)}。Strain vessel の一つである傍髄質糸球体輸入細動脈の硬化に伴い筋原反射(myogenic reflex)が障害され、動脈血圧が糸球体に直接伝播し、糸球体高血圧とアルブミン尿が惹起される。尿中アルブミン量が腎障害のみならず心脳血管病罹患の危険因子となるのは、これが脳血管穿通枝などの他の全身 strain vessel の障害程度を反映しているためと考えられる(strain vessel theory)。

腎細動脈硬化は CKD の高危険病態である糖尿病、脂質異常、高尿酸血症、肥満、喫煙など広範な代謝障害や加齢でも認められる。しかし、これらに罹患している症例はいずれも高頻度に高血圧を合併しており、腎細動脈硬化と高血圧との密接な関連が想定される。Rodriguez-Iturbe らは¹⁹⁾、輸入細動脈を中心にした細動脈硬化による尿細管・糸球体フィードバック反応を介した微小循環障害により糸球体・尿細管間質の虚血が惹起され、免疫担当細胞が賦活化され、圧利尿曲線の変化を誘導することが高血圧の成立に重要な役割を果たすとしている。したがって、腎細動脈硬化と高血圧は相互に増悪因子として作用し、CKD 進展、全身血管病罹患の危険性を増幅させているとも考えられる。

CKD・動脈硬化の危険因子

CKD の動脈硬化危険因子として、古典的危険因子に加え、非古典的因子として腎機能低下に伴って出現する CKD に特有な因子であるミネラル代謝異常、酸化の尿毒素蓄積、カルバミル化反応などがあげられる⁴⁾(表 1)。これらが微小炎症、酸化ストレスを亢進させ、粥状硬化、血管硬化・石灰化の病態形成に多面的に関与し動脈硬化病変が促進されると考えられる。誌面の関係上、古典的危険因子に

表1 CKD患者の動脈硬化危険因子

古典的危険因子	非古典的CKD関連危険因子
<ul style="list-style-type: none"> ・加齢 ・性差(男性) ・糖尿病 ・喫煙 ・高血圧 ・脂質代謝異常 ・高ホモシステイン血症 ・炎症 ・酸化ストレス ・家族歴 	<ul style="list-style-type: none"> ・貧血 ・交感神経系活動亢進 ・微小炎症 ・酸化ストレス亢進 ・蛋白糖化反応(AGE化) ・蛋白カルバミル化反応 ・血管内皮細胞機能障害 ・凝固能異常 ・カルシウム・リン代謝異常 ・尿毒素 ・単球・マクロファージ機能異常

(文献4, 10, 20より引用)

については割愛し、以下、最近注目されているCKD関連の危険因子を中心にまとめた。

1. 粥状硬化とカルバミル化反応

動脈粥状硬化の病態には装飾LDL, 単球, マクロファージが重要な役割を担っている。CKDではマクロファージの機能異常を基礎に、酸化LDL, カルバミルLDLの増加, 蛋白糖化反応(AGE化)促進などにより粥状硬化が促進されると考えられている²⁰⁾。このなかで、カルバミル化反応はCKDにおけるユニークな病態である。蛋白のカルバミル化は、LDLに対するスカベンジャー受容体の機能活性化, 泡沫細胞形成の促進, 内皮機能障害, 血管平滑筋の増殖促進などを介して粥状硬化を進行させる²⁰⁾。カルバミル

化蛋白の体内生成は、炎症により増加するチオシアン酸から生成される高反応性化学種であるシアン酸が、蛋白質のリジン残基をカルバミル化してカルバミルリジン(ホモシトルリン)を形成することで産生される²¹⁾。尿毒症例においては尿素窒素が上昇し尿素と平衡状態にあるシアン酸が増加し、好中球の酸化的障害により血中ミエロペルオキシダーゼが増加するため、カルバミル化蛋白の生成が常に促進されている状態にある(図2)。血中カルバミル化蛋白の増加は、CKDステージG5Dで独立した死亡リスクであることが報告されている²²⁾。

2. 血管の石灰化・粥状硬化とFGF23

高リン血症は心血管病に対する重大な危険因子である。腎機能低下とともに増加するリン調整ホルモンであるFGF23は、リン負荷による血管平滑筋の骨芽細胞形質転換と石灰化現象をKlotho非依存性に促進することから²³⁾、FGF23とCKDにおける石灰化血管病変との関連に大きな関心が寄せられている²⁴⁾。ただしこれを否定する報告²⁵⁾もあり、FGF23のCKD血管病変に対する病因的役割については現時点で明確に結論づけることは難しい。一方、最近では、非CKD例を含めてFGF23と粥状硬化病変との関連性についても報告されている。表2に最近のFGF23と血管病変との関連についての報告をまとめた。

3. 酸化ストレス亢進と蛋白結合性尿毒素, インドール硫酸

腎機能の低下とともに増加する尿毒素のなかで、インドール硫酸(IS), p-クレシル硫酸(PCS), メチルグリオキサール(MGO)などは酸化ストレス惹起性分子という点で

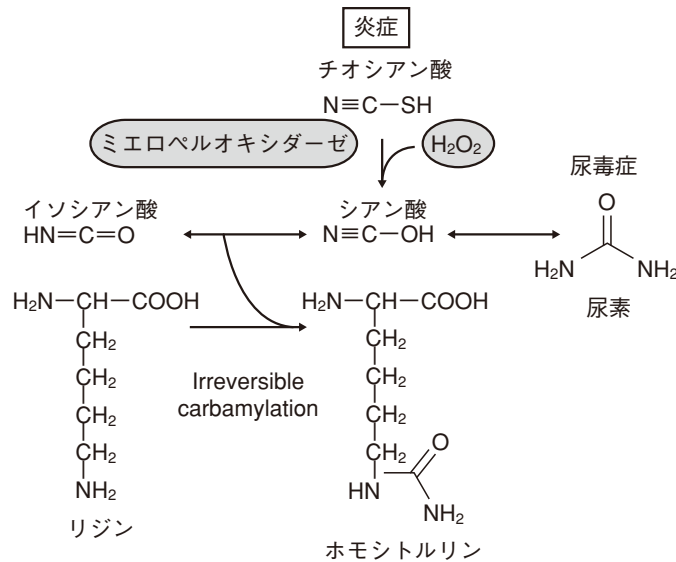


図3 カルバミル化蛋白の生成経路 (文献22を基に作成)

表2 FGF23の血管病変、心血管病発症への影響

対象	症例数	血管病変・ エンドポイント	関連性 交絡因子補正	文献
地域住民	1,512	頸動脈プラーク	あり (CKDとは独立)	Art Thromb Vasc Biol 2015 ; 35 : 2048
冠動脈撮影例	2,076	冠動脈狭窄重症度	あり	PlosOne 2013 : 8(8) : e72545
高齢・地域住民	306	全身動脈粥状硬化	あり	Nephrol Dial Transplant 2009 : 24 : 3125
2型糖尿病黒人(非CKD)	545	冠動脈石灰化プラーク	あり	Am J Nephrol 2015 ; 42 : 391
CRIC study CKD ステージ2~4	1,501	冠動脈カルシウム分布重症度	なし	Kidney Int 2013 ; 83 : 1159
CKD ステージ2~5D	142	冠動脈と大動脈石灰化 PWV	あり なし	Osteoporosis Int 2012 ; 23 : 2017
男性コホート	1,130	腹部大動脈石灰化	あり (高齢者)	J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97 : E575
高齢・地域住民	3,143	新規PAD発症(9.8年観察)	なし	Atherosclerosis 2014 ; 233 : 91
高齢・地域住民	973	心血管病イベント(心筋梗塞・脳 卒中・死亡)(5.1年観察)	あり	Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 781
外来保存期CKDコホート 平均eGFR 35mL/分/1.73m ²	738	心血管病発症(4.4年観察)	あり	Bone 2012 ; 50 : 1266
冠疾患患者コホート	833	心血管病発症・死亡(6.0年観察)	あり (CKDとは独立)	Ann Intern Med 2010 ; 152 : 640

ユニークな尿毒素である。ISによるNF-κB発現増強とNrf-2抑制²⁶⁾、PCSのNADPH oxidase活性増強²⁷⁾、MGOと過酸化水素との特異的ラジカル発生反応^{28,29)}などが報告されており、これらの分子の蓄積により炎症や酸化ストレスは亢進に傾く。これにより動脈硬化病変の進展が促進されることが想定される。また、ISは非腎不全Dahl食塩感受性ラットの血管中膜石灰化と骨芽細胞形質転換を惹起することが報告されている³⁰⁾。保存期CKD例での検討では、血中IS濃度は大動脈石灰化やPWVと相関し、心血管病死亡に対する独立危険因子であると報告され³¹⁾、また、IS濃度を低下させるAST120内服例で腹部大動脈石灰化が軽度であること³²⁾から、ISがCKDの血管硬化、石灰化を促進する可能性が示唆される。

おわりに

CKDの動脈硬化とその危険因子についてまとめた。現在、脂質異常をはじめ、高血糖、高尿酸血症、高リン血症、さらには炎症や酸化ストレス亢進といったCKD動脈硬化危険因子に対する新規治療薬が開発され、病態への介入は着実に展開している。これにより、CKD患者の動脈硬化がどのような影響を受けるのかは大変興味深い重要な点である。今後の検討成果が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Collins AJ, Foley RN. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. *Circulation* 2007 ; 115 : 50-58.
2. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2014年12月31日現在). *透析会誌* 2016 ; 49 : 1-34.
3. Nakayama M, Sato T, Sato H, Yamaguchi Y, Obara K, Kurihara I, Sato K, Hotta O, Seino J, Miyata M, Takeuchi K, Nakayama K, Matsushima M, Otaka T, Kinoshita Y, Taguma Y, Ito S. Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease : the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 333-339.
4. Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD : differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 723-735.
5. London G, Covic A, Goldsmith D, Wiecek A, Suleymanlar G, Ortiz A, Massy Z, Lindholm B, Martinez-Castelao A, Fliser D, Agarwal R, Jager KJ, Dekker FW, Blankestijn PJ, Zoccali C ; for European REnal and Cardiovascular Medicine working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Arterial aging and arterial disease : interplay between central hemodynamics, cardiac work, and organ flow-implications for CKD and cardiovascular

- disease. *Kidney Int* 2011 ; 1 (Suppl 2011) : 10-12.
6. Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 820-825.
 7. Rigatto C1, Levin A, House AA, Barrett B, Carlisle E, Fine A. Atheroma progression in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 291-298.
 8. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, Saito S. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy : an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1141-1148.
 9. Bax L, van der Graaf Y, Rabelink AJ, Algra A, Beutler JJ, Mali WP ; SMART Study Group. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. *Eur J Clin Invest* 2003 ; 33 : 34-40.
 10. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005 ; 45 : 1042-1049.
 11. Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004 ; 24 : 46-53.
 12. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 388-400.
 13. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 494-501.
 14. Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA5, Franco OH, Dehghan A. Arterial stiffness and decline in kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 2190-2197.
 15. Hashimoto J, Ito S. Aortic blood flow reversal determines renal function : potential explanation for renal dysfunction caused by aortic stiffening in hypertension. *Hypertension* 2015 ; 66 : 61-67.
 16. Meyrier A. Nephrosclerosis : update on a centenarian. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 1833-1841.
 17. Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T. Strain vessel hypothesis : a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 115-121.
 18. Nagasawa T, Mori T, Ohsaki Y, Yoneki Y, Guo Q, Sato E, Oba I, Ito S. Albuminuria indicates the pressure-associated injury of juxtamedullary nephrons and cerebral strain vessels in spontaneously hypertensive stroke-prone rats. *Hypertens Res* 2012 ; 35 : 1024-1031.
 19. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of renal microvascular disease and interstitial inflammation in salt-sensitive hypertension. *Hypertens Res* 2010 ; 33 : 975-980.
 20. Kon V, Linton MF, Fazio S. Atherosclerosis in chronic kidney disease : the role of macrophages. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7 : 45-54.
 21. Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kummu O, Hökkö S, Bar-nard J, Reynolds WF, Topol EJ, DiDonato JA, Hazen SL. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med* 2007 ; 13 : 1176-1184.
 22. Koeth RA, Kalantar-Zadeh K, Wang Z, Fu X, Tang WH, Hazen SL. Protein carbamylation predicts mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 853-861.
 23. Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, Hirohama D, Majtan B, Shimizu Y, Yatomi Y, Fukumoto S, Fujita T, Shimosawa T. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 1103-1111.
 24. Moe OW, Kuro-o M. Fibroblast growth factor 23 and uremic vascular calcification : is it time to escalate from biomarker status to pathogenic agent? *Kidney Int* 2014 ; 85 : 1022-1033. doi : 10.1038/ki.2013.471.
 25. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, Chavkin NW, Rahman M, Wahl P, Amaral AP, Hamano T, Master SR, Nessel L, Chai B, Xie D, Kallem RR, Chen J, Lash JP, Kusek JW, Budoff MJ, Giachelli CM, Wolf M ; Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1159-1168.
 26. Bolati D, Shimizu H, Yisireyli M, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, downregulates renal expression of Nrf2 through activation of NF- κ B. *BMC Nephrol* 2013 ; 14 : 56.
 27. Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D, Tanaka H, Wu Q, Endo M, Noguchi T, Kadowaki D, Ishima Y, Kotani S, Nakajima M, Kataoka K, Kim-Mitsuyama S, Tanaka M, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 582-592.
 28. Nakayama M, Saito K, Sato E, Nakayama K, Terawaki H, Ito S, Kohno M. Radical generation by the non-enzymatic reaction of methylglyoxal and hydrogen peroxide. *Redox Rep* 2007 ; 12 : 125-133.
 29. Miyazawa N, Abe M, Souma T, Tanemoto M, Abe T, Nakayama M, Ito S. Methylglyoxal augments intracellular oxidative stress in human aortic endothelial cells. *Free Radic Res* 2010 ; 44 : 101-107.
 30. Adijiang A, Goto S, Uramoto S, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulphate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1892-1901.
 31. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA ; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1551-1558.
 32. Goto S, Kitamura K, Kono K, Nakai K, Fujii H, Nishi S. Association between AST-120 and abdominal aortic calcification in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 365-371.