

特集 : CKD-MBD

CKD 患者の血管・弁石灰化

Vascular and valvular calcification in patients with chronic kidney disease

藤井秀毅

Hideki FUJII

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) では、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の頻度が著明に高いことが知られており、主な死亡原因が CVD であることは、透析患者のみならず、非透析 CKD 患者にも当てはまることである。CKD 患者は古典的危険因子を多数有することが多いというだけでなく、CKD 特有の非古典的危険因子が CVD 進展に関与することが知られている^{1,2)}。CKD における CVD で重要な病態が石灰化であり、これには、主に血管石灰化、弁石灰化があげられる。そして、CKD において、石灰化に関与する非古典的危険因子として重要なものが高リン血症を含んだ骨ミネラル代謝異常である。これらと石灰化を含んだ概念が chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) である³⁾。CKD では、腎機能低下に伴い、骨ミネラル代謝異常が起こってくるわけであるが、これを是正するためにさまざまな生体内での反応が起こる。糸球体濾過率 (glomerular filtration rate : GFR) が低下した早期の時点で、まずは線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23 : FGF23) の上昇が起こる。そして、次に副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) が上昇する。これにより、尿中へのリンの排泄を増加させようとする機序が働き、FGF23 の上昇により、活性型ビタミン D の低下をきたすこととなる。活性型ビタミン D が低下することにより腸管および腎臓からのリンの再吸収が低下することとなり、尿中へのリンの排泄増加と相まって、血清リン濃度の上昇を抑えることとなる。しかしながら、CKD の進行に伴い、この血清リン濃度の上昇を抑えるために起こる生体内での変化が増強され、その変化が副次的な生体内への悪影響を

引き起こすこととなる。また、この機構が破綻した後の血清リン値の上昇もさまざまな問題を引き起こすのである。その一つが、本稿のテーマである血管および弁の石灰化である。

CKD-MBD という概念は、単に骨ミネラル代謝異常、石灰化のことを示すのではなく、生命予後も含めた幅広い概念である。血管石灰化の存在は CVD の発症のみならず、生命予後に関係することがメタアナリシスでも示されている⁴⁾。また、弁の石灰化の存在も同様のことが示されており、特に大動脈弁狭窄症は透析患者では重要な問題である。ここでは、血管石灰化、および弁石灰化について、特に CKD-MBD という概念に着目して、それらの進行する機序および臨床的重要性に関して触れたいと思う。

血管石灰化の病態機序

血管石灰化は、大きく分けると、内膜粥状動脈硬化巣の石灰化であるアテローム硬化型石灰化と、血管中膜の石灰化であるメンケベルグ型石灰化の二つの病態に分けることができる⁵⁾。前者は、いわゆるプラークの形成およびその進展の過程でその内部に石灰化が生じてくるものである。後者は、中膜に存在する血管平滑筋細胞が骨芽細胞様細胞に変化し、血管の内部にいわゆる骨化が起こったものと考えられている。また、内膜の石灰化にも血管平滑筋細胞のかかわりが考えられている。非 CKD では内膜の石灰化が問題となるが、CKD ではこれら両方の石灰化が存在することが多く、特に CKD に特徴的であるのが後者の中膜の石灰化である⁶⁾。

前述のように、血管平滑筋細胞が血管石灰化の進展に重要な役割を持つことが知られている。血管平滑筋細胞は、炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6, IL-1 β など)、低酸素刺

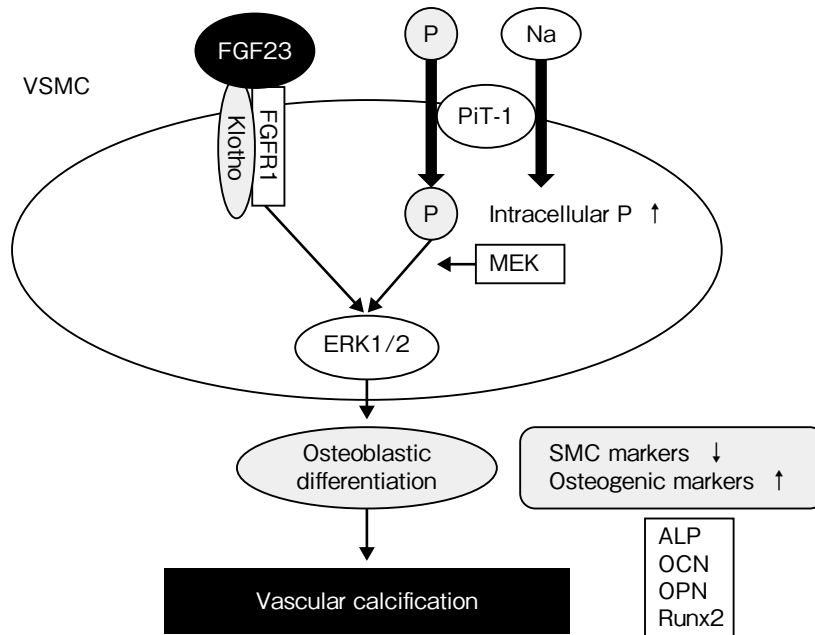


図1 リンおよび FGF23 の血管平滑筋への作用

リンは PiT-1 を介して細胞内へ取り込まれ、それにより ERK シグナルが活性化され、血管平滑筋細胞は骨芽細胞様細胞に形質転換を起こす。また、FGF23 はそのシグナルを増強させる。

激、酸化ストレス (advanced glycation end-products : AGE など) などの複数の刺激により、骨芽細胞への形質転換、つまり血管の中での骨化が起こることが知られている^{7~9)}。これら複数の刺激は、Wnt シグナル経路、bone morphogenetic protein (BMP) 経路、Notch シグナル経路などのシグナル伝達経路を活性化させ、形質転換を促進させることがわかっている^{10,11)}。しかしながら、これらの因子のなかで、CKD において最も重要であると考えられているのがリンである。リンが血管平滑筋細胞の細胞膜に存在する、Na 依存性リン共輸送体 (PiT-1) を介して細胞内に取り込まれる¹²⁾。細胞内の P 濃度が上昇すると血管平滑筋細胞特異的遺伝子の発現が減少し、alkaline phosphatase (ALP)、osteopontin (OPN)、osteocalcin (OCN)、runt-related transcription factor 2 (Runx2) などの骨芽細胞特異的遺伝子の発現が増加することが知られている (図1)。これらの遺伝子発現の変化には、MAPK/ERK kinase (MEK) による ERK1/2 のリン酸化が重要であると考えられている。さらに最近の基礎実験の報告では、FGF23 がこの Erk1/2 のリン酸化を増加させる、つまり、リンによる血管平滑筋細胞から骨芽細胞への形質転換を相乗効果的に促進させることが報告されている¹³⁾。

血管石灰化の臨床的問題点

血管石灰化が臨床的に問題となる理由は、CVD と関係すること、また、生命予後と関係することからである⁴⁾。非 CKD 患者においても、血管石灰化の程度が CVD 発症と関係することや生命予後と関係する¹⁴⁾ことから、血管石灰化の病態機序は非常に複雑であると考えられる。血管石灰化の CVD 進展にかかわる病態として、二つの病態が考えられる。一つはプラークの石灰化による血管イベント発症、もう一つは微小循環障害である。

CKD ステージの進行に伴い、内膜の石灰化が増加することが知られている。われわれの過去の検討でも、冠動脈疾患責任病変では、CKD ステージ進行とともに石灰化および壊死性成分が増加することが示されている¹⁵⁾。興味深いことは、CKD ステージが進行するとともに石灰化成分が有意になることである (図2)。石灰化の程度がプラークの安定に関係することが考えられており、高度な石灰化となるとプラークは安定化するが、軽度から中程度の石灰化は力学的にもプラークを不安定化させることが知られている^{16,17)}。実際に冠動脈疾患の病型で分けた場合、急性心筋梗塞、不安定狭心症、安定性狭心症の順で石灰化が高度となり、spotty calcification と呼ばれる散在性の少量の石灰化

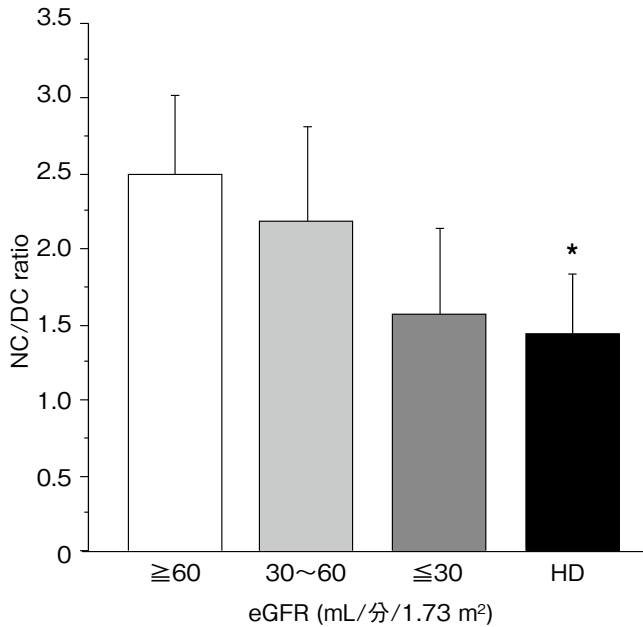


図2 腎機能によるプラークの壊死性成分(NC)、石灰化成分(DC)の割合の変化

CKD ステージが進行するにしたがって、冠動脈プラークの性状は石灰化成分が有意になる。つまり、NC/DC比が低下する。HD：透析 (文献15より引用)

がいわゆる急性冠症候群では多く認められることが臨床のデータでも示されている^{15,18)}。

また、腎機能の低下とともに冠動脈の血流が低下しやすくなることが考えられている。この理由としては、必要時に冠動脈血流を増加させる能力、冠血流予備能(coronary flow reserve：CFR)が低下するためと考えられている¹⁹⁾。CFRの低下にはさまざまな病態機序がかかわるが、NO産生低下、さまざまな血管収縮因子の増加、そして血管石灰化による血管機能の低下が考えられている。実際、CFRと冠動脈石灰化の程度が有意な負の関係を示すことも報告されている²⁰⁾。また、冠動脈血流は主に拡張期に多く流れるが、これは大動脈の弾性力に依存する。したがって、血管石灰化が進行すると大動脈の弾性力が低下し、末梢循環が低下することとなる。CKD ステージが進むにつれて大動脈の弾性力低下と冠動脈石灰化が同時に進行すると考えられる(図3)²¹⁾、これら両方の要素で心臓への血流供給が低下すると考えられる。

弁石灰化の病態機序

弁の石灰化の病態は複雑で、まだ不明な点も多い。しかしながら、血管と同様に弁においても骨芽細胞様の細胞が出

現し、石灰化が起こっていくことが考えられている^{22~24)}。弁を構成する細胞は弁の両面に内皮細胞が、その間に間質細胞が層状に存在し、さらにその間にコラーゲン、グリコサミノグリカン、エラスチンが交互に存在する。大動脈弁を例にあげると、大動脈側より、内皮細胞の内側は線維層、海綿層、心室層と呼ばれ、そして再び心室側に内皮細胞が存在する(図4)。弁においては間質細胞が重要な働きを担っており、細胞外マトリックスを合成し、そして、心筋線維芽細胞や骨芽細胞に形質転換する性質を持っている^{25,26)}。そして弁での骨芽細胞は、骨における骨芽細胞と異なる細胞シグナルに対する応答を示す。いくつかの因子が弁の石灰化進行には寄与すると考えられているが、脂質異常もこれに関与することがわかっている²⁷⁾。病理学的にも、石灰化をきたした弁には酸化LDLが存在することが示されている。その他、高血圧、進展力の増加、ずり応力の増加などの生体力学的な異常、酸化ストレス、炎症、レニン・アンジオテンシン系、ミネラル代謝異常などが弁の石灰化にかかわることが考えられている^{26,28)}。

弁石灰化の臨床的問題点

弁の石灰化が進行すると、その可動性が低下し、弁の機能不全に陥る。CKDで特に石灰化が起こりやすい弁は大動脈弁であることが知られている。われわれの検討では、透析導入時のCKD患者では、大動脈弁、僧帽弁、僧帽弁輪の石灰化の頻度は、それぞれ、51.5%、30.3%、18.0%であった²¹⁾。弁の石灰化の存在は、総死亡およびCVD死亡の独立した危険因子であることが知られている^{29,30)}。また、弁の石灰化に注目されがちだが、僧帽弁輪の石灰化も有意に死亡と関係することが報告されている³¹⁾。この理由としては、僧帽弁輪石灰化の存在が全身の動脈硬化のリスクを反映しているということや、刺激伝道系に影響を及ぼすことが推測されている。

CKDの進行とともにミネラル代謝異常が出現してき、これが弁の石灰化に関係することは前述の通りだが、一般人を対象とした、血清カルシウム、リン、副甲状腺ホルモン、25(OH)Vit.D濃度と弁の石灰化の関係を調べた興味深い研究がある³²⁾。この結果では、血清カルシウム、副甲状腺ホルモン、25(OH)Vit.D濃度と弁の石灰化は関係を認めず、血清リン濃度のみが弁の石灰化と関係するという結果であった。そして、血清リン濃度は大動脈弁、僧帽弁、僧帽弁輪いずれの石灰化にも関係していた。また、脂質異常に対する介入が、動脈硬化進展、そして弁の石灰化進展を抑

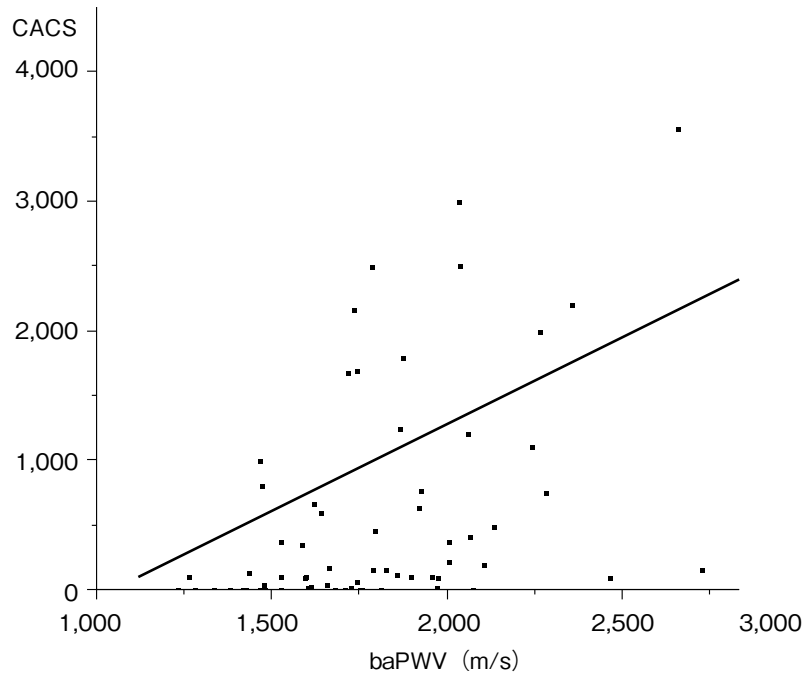


図3 脈波伝播速度(baPWV)と冠動脈石灰化スコア(CACS)の関係
冠動脈石灰化スコアが高値になるとPWVも上昇する。このことから、冠動脈の石灰化が強い症例では、大動脈の石灰化も進行していることが推測される。
(文献21より引用)

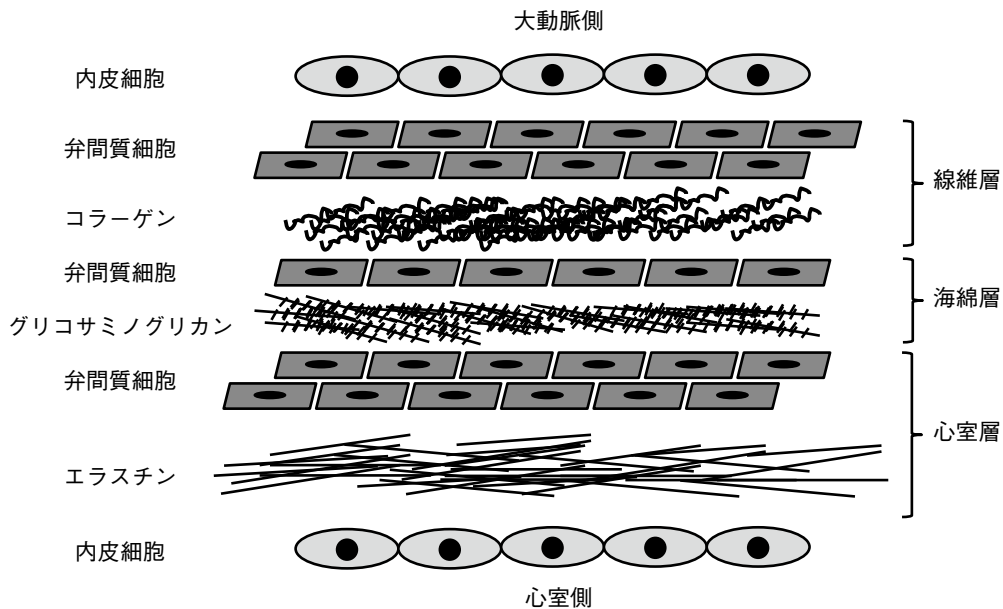


図4 心臓弁の組織学的構造(大動脈弁)

内皮細胞が弁の両面に存在し、弁間質細胞、コラーゲン、弁間質細胞、グリコサミノグリカン、弁間質細胞、エラスチンの順に組織構造が存在する。また、大動脈側より、内皮細胞内側は線維層(弁間質細胞、コラーゲン)、海綿層(弁間質細胞、グリコサミノグリカン)、心室層(弁間質細胞、エラスチン)に分類されている。

制するのではないかと推測され、過去にいくつかの研究がなされている。後ろ向きの観察研究やコホート研究では、スタチンの大動脈弁狭窄症の進展抑制効果の有用性が示されているが^{33~36)}、残念ながらランダム化比較試験ではその有用性は示されていない^{37~39)}。これらの結果からも、ミネラル代謝異常は弁石灰化進行に関係する重要な因子であり、CKDでは早期の段階からこれらの異常が出現することから特に重要であることが推測される。

おわりに

わが国のガイドラインでも述べられているように、CKD患者において血管および弁の石灰化は臨床上、重要な問題であり、進行抑制を考慮することが必要である。さまざまな因子がそれにはかかわるが、CKDでは特にミネラル代謝異常が重要な危険因子であり、リンのコントロールを中心としたCKD-MBDのコントロールが重要であると考えられる。

利益相反自己申告：講演費，研究費；バイエル薬品，中外製薬，小野薬品
研究費；協和発酵キリン，アステラス製薬；研究費

文 献

- Schiffrin E, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease : effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007 ; 116 : 85-97.
- Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol* 2017 ; 21 (Suppl 1) : 53-63.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G ; Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945-1953.
- Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk : a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2009 ; 5 (1) : 185-197.
- 藤井秀毅. 異所性石灰化とリン代謝異常. *腎と透析* 2017 ; 83 (1) : 59-64.
- Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, Pellikka PA, Sidhu MS, Boden WE, Asif A. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease : a review. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 797-807.
- Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification : pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008 ; 117 : 2938-2948.
- Rusanescu G, Weissleder R, Aikawa E. Notch signaling in cardiovascular disease and calcification. *Curr Cardiol Rev* 2008 ; 4 (3) : 148-156.
- Martínez-Moreno JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Oca AM, Estepa JC, Canalejo R, Rodríguez-Ortiz ME, Pérez-Martínez P, Aguilera-Tejero E, Canalejo A, Rodríguez M, Almadén Y. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/ β -catenin activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012 ; 303 (8) : F1136-1144.
- Liu Y, Wang T, Yan J, Jiagbogu N, Heideman DA, Canfield AE, Alexander MY. HGF/c-Met signaling promotes Notch3 activation and human vascular smooth muscle cell osteogenic differentiation *in vitro*. *Atherosclerosis* 2011 ; 219 (2) : 440-447.
- Iso T, Hamamori Y, Kedes L. Notch signaling in vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 (4) : 543-553.
- Jono S, McKee MD, Murray CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000 ; 87 (7) : E10-17.
- 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 (5) : 1103-1111.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1336-1345.
- Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Shite J, Hirata K, Fukagawa M, Nishi S. Compositional plaque pattern of coronary culprit lesion and clinical characteristics in chronic kidney disease patients : a Virtual Histology-Intravascular Ultrasound (VH-IVUS) Analysis. *Kidney Int* 2012 ; 82 (3) : 344-351.
- Schoenhagen P, Tuzcu EM. Coronary artery calcification and end-stage renal disease : vascular biology and clinical implications. *Cleve Clin J Med* 2002 ; 69 (Suppl 3) : S12-S20.
- Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, Cardoso L, Ganatos P, Virmani R, Einav S, Gilchrist L, Weinbaum S. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 (40) : 14678-14683.
- Ehara S, Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction : an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004 ; 110 : 3424-3429.
- Fujii H, Takiuchi S, Kawano Y, Fukagawa M. Putative role of asymmetric dimethylarginine in microvascular disease of kidney and heart in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008 ; 21 (6) : 650-656.
- Caliskan Y, Demirturk M, Ozkok A, Yelken B, Sakaci T, Ofiaz H, Unsal A, Yildiz A, et al. Coronary artery calcification and coronary flow velocity in haemodialysis patients. *Nephrol Dial*

- Transplant 2010 ; 25 : 2685-2690.
21. Kitamura K, Fujii H, Kono K, Nakai K, Goto S, Nishi S. Relationship between cardiac calcification and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease at hemodialysis initiation. *Heart and Vessels*. 2017. [Epub ahead of print]
 22. Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res* 2013 ; 113 : 198-208.
 23. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, et al. Calcific aortic valve disease : not simply a degenerative process : A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary : Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation* 2011 ; 124 : 1783-1791.
 24. Rattazzi M, Bertacco E, Vecchio AD, Puato M, Faggini E, Pualetto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2968-2976.
 25. Rattazzi M, Bertacco E, Iop L, D'Andrea S, Puato M, Buso G, Causin V, Gerosa G, Faggini E, Pualetto P. Extracellular pyrophosphate is reduced in aortic interstitial valve cells acquiring a calcifying profile : implications for aortic valve calcification. *Atherosclerosis* 2014 ; 237 : 568-776.
 26. Pathogenesis of calcific aortic valve disease : a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 ; 26 : 1721-1728.
 27. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19(5) : 1218-1222.
 28. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1395-1397.
 29. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 142-147.
 30. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, Ferramosca E, Ratti C, Block GA, Muntner P. All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1990-1995.
 31. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, Brecker SJ. Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis* 2007 ; 191 : 348-354.
 32. Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, de Boer IH, Barasch E, Jenny NS, Siscovick DS, Kestenbaum B. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification : the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 58 : 291-297.
 33. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001 ; 104 : 2205-2209.
 34. Bellamy MF, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1723-1730.
 35. Rosenhek R, et al. Statins but not angiotensin converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004 ; 110 : 1291-1295.
 36. Moura LM, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 554-561.
 37. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA ; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005 ; 352(23) : 2389-2397.
 38. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R ; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008 ; 359(13) : 1343-1356.
 39. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J ; ASTRONOMER Investigators. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis results of the aortic stenosis progression observation : measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010 ; 121(2) : 306-314.