血液透析患者の動脈硬化に及ぼす諸因子の検討： 血清 MCP-1 の重要性

草野 研吾 中村 一文 中村 陽一 大江 透

草野 仁* 草野 功*

岡山大学医学部循環器内科 福島内科医院*

key words : 動脈硬化, 頸動脈エコー, 内膜中膜複合壁厚, MCP-1

〈要旨〉

近年、動脈硬化の発症に monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) が関連していることが報告されている。さらに透析患者においては MCP-1 を含む種々の chemokine が上昇していることが報告されている。今回、透析患者における動脈硬化進展因子の解析を行い、血中 MCP-1 の関与を検討した。対象は透析導入前からの動脈硬化の進展を除外するため糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症を除いた維持透析患者 52 例(男性 29 例, 女性 23 例, 年齢 56 ± 10 歳, 透析期間 10.1 ± 7.4 年)である。動脈硬化度は頸部エコーでの左右頸動脈 8 点(計 16 点)から得られた内膜中膜複合壁厚 (IMT) の平均値を用いた。動脈硬化の進展因子として年齢, 透析期間, 左室肥大の有無, 高血圧歴, 喫煙歴, 血清脂質, アポ蛋白分画, ホモシステイン, Lp(a), 尿酸, フィブリノーゲン, 血清 MCP-1 濃度を用い検討した。その結果, 単変量解析では IMT の平均値は年齢($r=0.45, p<0.001$), 血清 MCP-1 濃度($r=0.45, p<0.001$), 左室肥大の程度 ($\rho=0.59, p<0.001$), 喫煙歴 ($\rho=0.41, p<0.05$) と相関が認められたが, 他の因子には相関は認められなかった。重回帰分析 (多重 $R=0.78$) では, 左室肥大の程度, MCP-1 濃度, 年齢, アポ蛋白 A-1 が独立した頸動脈硬化の進展因子として示された。以上から透析患者において血清 MCP-1 濃度は頸動脈硬化の進展に関連した重要な因子であることが示された。

Evaluation of atherosclerosis in hemodialysis patients : Significance of monocyte chemoattractant protein-1 for carotid arterial sclerosis

Kengo Fukushima Kusano, Kazufumi Nakamura, Yoichi Nakamura, Tohru Ohe, Hitoshi Kusano*, Isao Kusano*

Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Medical School ; Fukushima Naika Clinic*

Recently, monocyte infiltration into the vessel wall mediated by monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a key initial step in the process of atherosclerosis. We investigated factors that affect atherosclerosis in chronic hemodialysis patients and examined the effect of MCP-1 on atherosclerosis. Ultrasonic carotid arteriography was performed to evaluate the degree of atherosclerosis. To exclude the influence of the cause of the disease, patients with diabetic nephropathy and hypertensive nephrosclerosis were excluded. A total of 52 patients (29 men and 23 women ; age, 56 ± 10 years ; mean duration of hemodialysis, 10.1 ± 7.4 years) were entered in this study. The degree of arterial sclerosis was evaluated by the degree of intimal-medial thickness (IMT) in the carotid arteries. Age, duration of hemodialysis, left ventricular hypertrophy (LVH), smoking, lipid profiles, lipoprotein(a), uric acid, fibrinogen, homocystein, and MCP-1 were investigated as possible factors affecting atherosclerosis. They were compared with the mean value of IMT. A 12-lead ECG was used to evaluate three degrees of LVH : normal range, only high voltage, and high voltage with ST change. Age, LVH, smoking and MCP-1 were found to be significantly correlated with the mean value of IMT. However, the correlation of other variables was insignificant. Multiple linear regression analysis revealed age, LVH, MCP-1 and apolipo-

protein A-1 to be the independent factors affecting the mean value of IMT. These findings suggest that MCP-1 is a sensitive marker for atherosclerosis in patients with chronic hemodialysis.

結 言

長期維持透析患者の死因として、動脈硬化に関連すると考えられる心不全、脳血管障害、心筋梗塞が最も重要であることが報告されている¹⁾。一般に維持透析患者ではこの動脈硬化が健常人に比し強いことが知られており²⁾、その進展因子として加齢、高血圧が知られている^{3~8)}。一方、喫煙、透析歴、コレステロール値などの他の因子については一致した見解は得られていない。

近年、動脈硬化発生の重要な因子として chemokine の一種である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) が重要な役割を果たしていることが報告されている⁹⁾。この MCP-1 は動脈硬化の初期段階において、単球の走化性を亢進させ、酸化脂質の貪食を促進させることによって動脈硬化層の形成に密接に関係しているといわれている。さらに維持透析患者においては、種々の chemokine が上昇していることが報告されており¹⁰⁾、血清 MCP-1 の上昇が動脈硬化の進展に関与していることが示唆される。そこで今回我々は維持透析患者の動脈硬化を頸部エコーを用いた動脈硬化度で評価し、動脈硬化進展に関連する因子を解析し、動脈硬化進展に対する血清 MCP-1 の関与を検討した。

I. 対象と方法

1. 対 象

対象は、当施設において外来維持透析を受けている患者でインフォームドコンセントが得られた 52 例である。原疾患は慢性糸球体腎炎 47 例、多発性嚢胞腎 5 例で、透析導入前からの動脈硬化の進展を考慮し、糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症を原疾患とするものは除外した。降圧薬の服用は 21 例で内訳は Ca 拮抗薬 18 例、 α 遮断薬 5 例、 β 遮断薬 1 例、中枢性降圧薬 4 例、ACE 阻害薬 1 例であった。多剤併用例は 8 例であった。また、HMG-CoA 阻害薬の服用は 6 例であった。使用した透析膜は、人工膜 (Eval 膜) 34 例、再生セルロース膜 18 例 (キュプラアンモニウムレーヨン 5 例、Bioflux 11 例、トリアセテート 2 例) であった。

2. 方 法

1) 頸動脈超音波法

頸動脈エコーは Toshiba 社製 SSA 260 ACE を用

い、プローベは 8 MHz リニア探触子を使用した。患者を仰臥位として、左右総頸動脈から内頸動脈起始部までの長軸像、短軸像を描出し総頸動脈の球部手前 15 mm およびさらにその 15 mm 近位、球部、内頸動脈近位 10 mm の 4 分節に分割し、近位壁、遠位壁の 8 箇所、左右合計 16 箇所の内膜中膜複合壁厚 (intimal-medial thickness: IMT) のうち原則として各分節の最も肥厚している部位を測定した。これらの測定値をもとに平均値を算出した。

2) 動脈硬化進展因子

動脈硬化を進展させる因子として検討を加えたものは、年齢、透析期間、喫煙、心肥大、血清総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、中性脂肪値、リポ蛋白(a)値 [Lp(a)]、尿酸値、フィブリノーゲン値、ホモシスチン値、アポ蛋白 (Apo A-1, B, E)、血清 MCP-1 値である。採血は透析前の早朝空腹時に行った。心肥大は、12 誘導心電図によって正常範囲、高電位だが ST 変化を伴わない、高電位にストレイン型の ST 変化を伴うものの、の 3 つに分類し検討を行った。高電位の基準は V1 誘導の S 波 $\pm$ V5 誘導の R 波 > 3.5 mV、あるいは II, III, aVF 誘導のいずれかで 2.0 mV 以上であるものとした。血清 MCP-1 の測定はヒト MCP-1 ELISA システム (アマシャム ファルマシア バイオテック) で測定した。

3) 統計解析

測定値は平均 $\pm$ 標準偏差 (mean $\pm$ SD) で表した。IMT 値は正規分布するため、等尺性変数と仮定して統計学的処理を行った。単変量解析では連続変数である危険因子と IMT 値の関係を検討するために Pearson の相関係数を用いて行った。名義変数である危険因子の場合は Spearman の相関係数を用いた。さらに、IMT 値を説明する因子の規定には重回帰分析を用いた。いずれの検定においても $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

II. 結 果

1. 血液検査成績 (表 1)

患者の背景因子、血液検査成績を示す。52 例の内訳は、男性 29 例、女性 23 例、年齢 56 ± 10 歳、透析期間 10.4 ± 7.5 年、喫煙は 14 例であった。また、12 誘導心電図での心肥大の程度は、正常が 26 例 (50%)、高電位のみのものが 15 例 (29%)、高電位にストレイン型

表 1 患者背景および血液検査成績 (n=52)

年齢	56±10 歳
透析年数	10.4±7.5 年
喫煙—	
喫煙なし	32 人 (62%)
過去に喫煙	6 人 (12%)
喫煙あり	14 人 (27%)
—12 誘導心電図—	
正常範囲	26 人 (50%)
高電位のみ	15 人 (29%)
高電位+ストレイン型 ST 変化	11 人 (21%)
ヘマトクリット	27.2±3.8%
クレアチニン	11.4±2.4 mg/dl
BUN	59.4±10.5 mg/dl
カルシウム	9.2±0.9 mg/dl
リン	6.4±1.3 mg/dl
総コレステロール	189.4±37.6 mg/dl
HDL コレステロール	48.6±13.1 mg/dl
LDL コレステロール	118.4±30.9 mg/dl
中性脂肪	112.1±58.3 mg/dl
Lp(a)	20.2±16.3 mg/dl
尿酸	6.4±1.8 mg/dl
フィブリノーゲン	371.7±80.3 mg/dl
ホモシスチン	38.8±35.9 μmol/l
Apo A-1	119.7±15.6 mg/dl
Apo B	94.2±18.1 mg/dl
Apo E	4.3±1.8 mg/dl
Apo B/A-1	0.8±0.2
血清 MCP-1 濃度	457.3±152.8 pg/ml

の ST 変化を伴うものが 11 例 (21%) であった。

2. 頸動脈エコーによる IMT 値と動脈硬化関連因子

単変量解析では IMT の平均値と有意な相関が認められたものは年齢 ($r=0.45$, $p<0.001$), 血清 MCP-1 濃度 ($r=0.45$, $p<0.001$), 心電図上の左室肥大 ($\rho=0.59$, $p<0.001$), 喫煙歴 ($\rho=0.41$, $p<0.05$) であった (図)。また, IMT の平均値に関する重回帰分析 (多重 $R=0.78$) では心電図上の左室肥大, 血清 MCP-1 濃度, 年齢, Apo A-1 の順で独立した頸動脈硬化の進展因子として示された (表 2)。

III. 考 察

これまでの IMT 値を用いた臨床研究では頸動脈エコーは信頼性が高く再現性の高い非侵襲的な動脈硬化の評価法であることが知られている^{11,12)}。一般に維持透析患者における動脈硬化は正常人に比し強いことが知られており²⁾, その動脈硬化が関連すると考えられる心不全, 脳血管障害, 心筋梗塞などの心血管系イベントの発生は長期維持透析患者の死因として最も重要である¹⁾。頸部エコーで検出された動脈硬化の程度は冠状動脈硬化とも有意な相関があることが知られている¹³⁾。従って, 動脈硬化進展の程度を簡便に評価できる頸部エコーは, 心血管系の危険性を診断するにあたっ

図 IMT と各指標の関係。単変量解析で平均 IMT と相関が認められた年齢, 血清 MCP-1 濃度, 左室肥大, 喫煙を示す。

表 2 IMT 平均値に対する重回帰分析の結果

従属変数：IMT 平均値

独立変数：年齢、透析歴、喫煙、左室肥大、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、アポ蛋白 A-1, B, E, Lp(a), フィブリノーゲン、ホモシステイン、尿酸、血清 MCP-1 濃度

多重 R=0.78, $p<0.001$

	回帰係数	標準誤差	t 値	F 値	p 値
心肥大	0.395	0.111	3.564	21.584	<0.001
血清 MCP-1 濃度	0.224	0.106	2.120	12.056	0.040
年齢	0.323	0.103	3.147	7.552	0.003
Apo A-1	-0.291	0.112	-2.607	3.009	0.012
喫煙	0.122	0.122	1.052	2.480	0.299
LDL コレステロール	0.155	0.116	1.332	1.773	0.190

て臨床的に簡便で有用な検査であると考えられる。IMT の評価としては平均化したもの、最大の厚さ、およびその和を用いているものが多い。今回用いた IMT 値の平均値と最大値には良好な相関 ($r=0.84$) があり信頼性の高い検査法であると考えられた。透析患者における動脈硬化の進展を健常人 11 名 (平均年齢 52 ± 18 歳) と比較したところ透析患者における IMT の平均値は 0.89 ± 0.20 mm と健常人の 0.65 ± 0.14 mm に比べ明らかに厚く、従来報告されているように透析患者において強い動脈硬化が存在していることが窺えた。

一般に動脈硬化の危険因子として年齢、高血圧、糖尿病、喫煙、総コレステロール、血清 Lp(a)、ホモシステイン値、アポ蛋白分画、尿酸値、フィブリノーゲン値などが知られている。しかし、維持透析患者においては動脈硬化の進展因子として加齢、高血圧に関しては一致した見解が得られているが喫煙、コレステロール値などに関しては一致した結論をみていない^{3~8)}。実際、我々の検討でも IMT の進展に影響を与える因子として加齢と高血圧に伴うと考えられる心肥大が独立した因子として導き出されたがその他の因子には相関性が認められなかった。この相違の原因として透析患者の原疾患の不均一性や服薬している薬物の差などが考えられるが、この点に関しては今後の検討が必要であると考えられた。

近年、動脈硬化発生の重要な因子として chemokine の一種である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) が重要な役割を果たしていることが報告されている⁹⁾。この報告では、MCP-1 が結合するケモカイン receptor (CCR 2) を作れないマウスを作成し、重症の動脈硬化を引き起こすことが知られているアポリポタンパク-E (アポ E) 欠損マウスと交配させた結果、CCR 2 とアポ E を持たない子孫マウスは血漿中の脂質やリポタンパクの濃度に差がないのに動脈硬化を

起こしにくくなったことが報告されている。従って、この MCP-1 が動脈硬化の初期段階に関与しており、それは血中の存在する脂質やリポタンパクの血管壁への沈着を仲介するためであることが考えられ動脈硬化層の形成に密接に関係していると考えられている。しかし、これらの研究は *in vitro* あるいは *in vivo* の動脈硬化で報告されているのみで、ヒトの動脈硬化の重症度にどのように関わっているかについては今まで報告はない。そこで今回我々は維持透析患者の動脈硬化を頸部エコーを用いた動脈硬化度で評価し、動脈硬化進展に対する血清 MCP-1 の関与を検討した結果、この血清 MCP-1 濃度が他の因子と独立して IMT の肥厚の進展因子になることが示された。すでに、透析患者において MCP-1 を含めた種々の chemokine が上昇することが報告されている¹⁰⁾。今回健常人の血清 MCP-1 濃度との比較を行ったところ、透析患者の血清 MCP-1 濃度 (457.3 ± 152.8 pg/ml) は健常人のそれ (214.1 ± 79.3 pg/ml) に比べ明らかに高く、透析患者における強い動脈硬化発生にはこの血清 MCP-1 濃度の上昇が密接に関与していることが示唆された。血液透析患者における血清 MCP-1 濃度の上昇の機序については、腎不全自体の影響や透析膜による血液透析自体の影響が考えられる。今回用いた 52 例の患者のうち透析前後で採血を行い得た 40 例の検討では透析前後の血清 MCP-1 濃度に有意差を認めなかった (前： 482.8 ± 122.6 pg/ml, 後： 525.7 ± 165.6 pg/ml, $p=N.S.$)。従って腎不全自体が血清 MCP-1 濃度の上昇に強く関与していることが示唆された。しかし、透析年数 (腎不全の罹患期間) と血清 MCP-1 濃度に相関を認めなかった (figure not shown) ことから血清 MCP-1 濃度の上昇は腎不全だけでなく、高血圧、喫煙など他の因子が複雑に絡んだ結果であると考えられた。

今回の検討では、動脈硬化進展に対する透析自体の影響を検討することが目的であったため、糖尿病性腎

症、あるいは高血圧性腎硬化症は除外して検討を行ったが、今後はこれらが原因となる慢性腎不全においても同様の検討が必要であると考えられた。また、今回頸動脈での動脈硬化度を血清 MCP-1 濃度と比較したが、本来は頸動脈における動脈硬化は局所の MCP-1 濃度で論じられるべきである。今回は動脈硬化は全身の動脈に生じる変化であるため、頸動脈に特異的に生じた変化とは考えがたいこと、MCP-1 は全身の血管平滑筋、マクロファージで産生され、全身を循環していることから末梢血のそれは頸動脈付近のそれとほぼ等しいことなどが考えられ検討を行ったがこの点については今後の検討が必要であると考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご協力いただいた福島内科医院の職員の方々、岡山大学医学部循環器内科教室、小林薫さんに深謝します。

文献

- 1) 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 (1996 年 12 月 31 日現在)。日本透析医学会、名古屋, 1997
- 2) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH : Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290 : 697-701, 1974
- 3) Kudoh Y, Iimura O : Study on the atherosclerosis mechanism in chronic hemodialysis. *Jpn Circ J* 51 : 631-641, 1987
- 4) Burdick L, Periti M, Salvaggio A, Bertoli S, Mangiarotti R, Castagnone D, Anguissola G : Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study in vivo. *Clin Nephrol* 42 : 121-126, 1994
- 5) Schnyder PA, Gamsu G, Klein DL, Savoca CJ : Accelerated atherosclerosis during maintenance hemodialysis : detection from chest radiographs. *Invest Radiol* 14 : 406-409, 1979
- 6) London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM : Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 37 : 137-142, 1990
- 7) Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H : High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 48 : 820-826, 1995
- 8) 滝沢英毅, 浦 信行, 米倉修二, 吉田茂夫, 渡井幾男, 島本和明 : 透析患者の動脈硬化評価法—頸動脈硬化度と大動脈石灰化係数の比較—. *透析会誌* 31 : 1431-1435, 1998
- 9) Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF : Decreased lesion formation in CCR 2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 394 : 894-897, 1998
- 10) Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, Monno R, Schena FP : Interleukin-6, interleukin-8 and monocyte chemotactic peptide-1 gene expression and protein synthesis are independently modulated by hemodialysis membranes. *Kidney Int* 54 : 570-579, 1998
- 11) O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr, Bond MG, Bommer W, Sheth S, Psaty BM, Sharrett AR, Manolio TA, on behalf of the CHS Collaborative Research Group : use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly : The Cardiovascular health study. *Stroke* 22 : 1155-1163, 1991
- 12) Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD : Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. *Stroke* 23 : 1062-1068, 1992
- 13) Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR III : Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation* 82 : 1230-1242, 1990