慢性腎臓病と動脈硬化所見の特徴

要 旨

日本では慢性腎臓病による末期腎不全患者がなお増加中であり、末期腎不全の抑制、そして、慢性腎臓病に合併する心血管疾患の抑制が大きな課題である。この“心腎連関”リスクは、アルブミン尿・蛋白尿と推算糸球体濾過量（glomerular filtration rate : GFR）によって評価される慢性腎臓病の重症度によって規定される。また、“心腎連関”には体液調節障害と内皮障害に関連する多くの因子が関与しており、特にアルブミン尿は共通の基盤病態としての血管内皮障害を反映し、動脈硬化の評価にも有用である。慢性腎臓病での血管内皮障害には一酸化窒素（NO）産生酵素の異常が関与しており、今後、慢性腎臓病での動脈硬化症に対する血管内皮細胞活性化治療の意義も注目される。

田村 功一

〔日内会誌 105 : 802~810, 2016〕

Key words 心腎連関, ヒートマップ, アルブミン尿・蛋白尿, 一酸化窒素産生酵素, 血管内皮障害, 酸化ストレス

はじめに：日本においてなお増加しつつある末期腎不全患者

慢性腎臓病患者数は海外諸国、そして日本においても依然として増加傾向にあり、国民の健康水準や医療経済の観点からも重要な課題の1つである。最近では、2015年6月に発表された経済協力開発機構（Organisation for Economic Cooperation and Development : OECD）からの報告によると、日本では過去50年間で心血管疾患の死亡率はOECD平均よりも早く減少して、10万人あたり171人となり、OECD内で一番少なく、OECD平均の299人を43%も下回っていた。しかし、透析中の末期腎不全患者数については

OECDの平均患者数は10万人あたり101人であったのに対して、日本では238人と逆に最も多いとされている¹⁾。このため、慢性腎臓病に対するより効果的・効率的な医療のさらなる開発・推進が望まれると考えられる。

慢性腎臓病による腎障害は透析療法が必要な末期腎不全のリスクを増加させることに加えて、動脈硬化を促進し、心血管疾患の発症と死亡率も上昇させることが知られている（心腎連関）。

1. 慢性腎臓病の重症度分類と心血管疾患のリスク

日本動脈硬化学会発行「動脈硬化性疾患予防

横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学

Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. Topics : I. Basic Discussion ; 2. Pathophysiology of atherosclerosis in chronic kidney disease.

Kouichi Tamura : Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Japan.

図1 腎機能別にみた死亡率と末期腎不全発症率（米国の成績）

(Keith DS, et al: Arch Intern Med 164 : 659-663, 2004より改変引用)

(CKD診療ガイド2012 p.12 図8)

ガイドライン2012年版」においても、慢性腎臓病が心血管疾患の「高リスク病態」として位置付けられている²⁾。欧米の慢性腎臓病では、透析導入される末期腎不全患者数よりも心血管疾患により死亡する患者数の方が多いとされる。例えば、米国一般住民の腎機能別にみた死亡と末期腎不全に至った症例との比較では、末期腎不全には至っていない保存期慢性腎臓病であっても、末期腎不全よりも死亡のリスクの方が高いことが示されている（図1）³⁾。欧米に比べて心血管疾患の頻度が低いとされる日本においても、大規模疫学研究の久山町研究では欧米での研究結果と同様に、慢性腎臓病（推算GFR 60 ml/分/1.73 m²未満）群では正常腎機能群に比較して心血管疾患の発症頻度が高いことが報告されている（図2）。

一般住民105,872名を対象とした14コホート研究のメタ解析の結果では、腎機能はGFR 60 ml/分/1.73 m²未満で心血管疾患、全死亡のリスクとなり、さらにGFRが低下すればするほど相対リスクは高くなる（図3）⁴⁾。また、アルブミン尿・蛋白尿も腎機能とは独立した心血管疾患、全死亡の危険因子であり、アルブミン尿・蛋白

尿の増加に従って心血管疾患、全死亡のリスクが高くなることが明らかにされている（図3）。

このように、慢性腎臓病では腎機能（GFR）の低下とアルブミン尿・蛋白尿はお互いに独立した機序により、末期腎不全のみならず心血管疾患の危険因子となる。アルブミン尿・蛋白尿が高度なほど、またGFRが低下しているほどリスクが高くなり、そして両者が合併するとリスクは相加的に高くなる。そのために、国際腎臓病予後改善委員会（Kidney Disease Improving Global Outcome : KDIGO）による慢性腎臓病ガイドライン、続いて日本腎臓学会の「CKD診療ガイド2012」、そして「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」では、原因（Cause : C）、腎機能（GFR : G）、タンパク尿（アルブミン尿 : A）の組み合わせにより、末期腎不全のみならず心血管疾患の相対リスクを評価するヒートマップ（慢性腎臓病CGA重症度分類）を作成している^{5~7)}。慢性腎臓病CGA重症度分類は色分け表示により末期腎不全、心血管死亡、全死亡のリスクを表し、緑はリスクが最も低い状態で、黄、オレンジ、赤となるほどこれらの相対リスクが高くなる（図4）。

図2 腎機能低下と心血管系疾患リスクとの関連性 (国内コホート久山町研究)

図3 アルブミン尿、腎機能と死亡リスクとの関連性 (コホート研究のメタ解析)

(Modified from Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet 375 : 2073-2081, 2010)

2. 慢性腎臓病における動脈硬化を促進する因子と血管内皮障害

慢性腎臓病の病態が重症化するということが (蛋白尿増加, GFR低下) は, 末期腎不全のリス

クが高くなるだけではなく, 動脈硬化合併症 (心血管疾患) のリスクも高くなる “心腎連関” が作動することも意味する。また, 糖尿病や高血圧を原因とする慢性腎臓病患者では, 腎炎を原疾患とする慢性腎臓病患者よりも心血管疾患発

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		30 未満	30～299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	≥90			
	G2	正常または 軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～ 中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～ 高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

図4 慢性腎臓病のCGA重症度分類

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■，オレンジ■，赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

(CKD診療ガイド2012 p.3 表2)

症のリスクが高い(図5)。そのため、慢性腎臓病では糖尿病、高血圧、脂質異常症などと共通の機序と、慢性腎臓病においてさらに増幅される機序の両方の因子が動脈硬化の病態生理に関与していると考えられる⁸⁾。

心血管疾患は、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの危険因子の存在による酸化ストレス、炎症、血管内皮細胞障害から動脈硬化性血管病変が進展して発症する。また、慢性腎臓病の病態と関連した腎臓内血管の血行動態異常、糸球体硬化病変などにも血管内皮細胞障害による動脈硬化性血管病変が関与する。したがって、慢性腎臓病と心血管疾患との“心腎連関”の関係においては、慢性腎臓病と心血管疾患に共通する病態として血管内皮細胞障害があると考えられ

る。それ故、慢性腎臓病と心血管疾患では共通する病態として、血管内皮細胞障害とそれに基づく血管機能障害が進行していると理解できる(図6)。

3. 慢性腎臓病と心血管疾患に共通した基盤病態としてのアルブミン尿

一般的に血管機能の評価する検査法として、

- 1) 血管内皮機能検査として血流依存性血管拡張反応(flow mediated dilation:FMD)など、
- 2) 血管のstiffness検査として血管脈波伝播速度(pulse wave velocity:PWV)、心臓足首血管指数(cardio ankle vascular index:CAVI)などが挙げられる。また、超音波検査による血管壁の観察

図5 慢性腎臓病における高血圧，糖尿病合併の心血管疾患発症のリスクに与える影響
(宮城良陵CKDコホート研究)：狭心症，心筋梗塞，うっ血性心不全，脳卒中，死亡の相対リスク
腎炎(N=1,306)：糸球体腎炎と間質性腎炎，高血圧(N=462)：高血圧性腎障害，腎硬化症，糖尿病(N=283)：糖尿病を合併する腎障害，その他(N=643)：その他の腎疾患．腎炎患者のリスクを1としてハザード比を示す．
(Nakayama M, et al: Hypertens Res 34: 1106-1110, 2011より改変引用)
(CKD診療ガイド2012 p.7 図3)

図6 慢性腎臓病と心血管疾患との病態の連鎖

(Dzau VJ, Braunwald E: Am Heart J 121: 1244-1263, 1991; Dzau VJ, et al: Circulation 114: 2850-2870, 2006; Brosius RC 3rd, et al: Circulation 114: 1083-1087, 2006; McCullough PA, et al: Arch Intern Med 167: 1122-1129, 2007; Elsayed EF, et al: Arch Intern Med 167: 1130-1136, 2007)

やプラーク検出などもあるが，いずれの検査法もある程度動脈硬化が進展した状態において血管機能異常の検出が可能であり，早期検出にはあまり向いていないとされている。

一方，微量アルブミンは腎機能（GFR）の低下に依存せず，独立して早期に慢性腎臓病の存

在を診断できる．アルブミンは糸球体の障害によって尿中に漏れるが，腎臓全体の糸球体から一様に漏れるのではなく，障害を受けやすい糸球体である傍髄質糸球体から最初に漏れ出すことが明らかにされている．傍髄質糸球体は腎糸球体全体の数％に過ぎないので，たとえ障害が

あってもGFRには反映されない。しかし、微量アルブミン尿が検出される段階では、すでに腎臓の糸球体と血管系に内皮細胞障害が生じている。慢性腎臓病と心血管疾患は糸球体および血管の内皮細胞障害という共有するリスクを持ち、アルブミン尿を検査することで間接的に血管機能も評価することが可能であるために、心血管疾患のリスクを推測することができる。

4. 慢性腎臓病における動脈硬化の促進因子としての血管内皮障害とその機序

一酸化窒素（nitric oxide：NO）は血管内皮細胞の主要な機能（血管拡張，抗凝固，血小板凝集抑制，単球接着抑制など）を担っており，血管内皮障害の本態は血管壁におけるNOバイオアベイラビリティの障害であるとされている。慢性腎臓病では，bioavailable NOが減少し，NO欠乏状態（NO deficiency）になるとされている。

慢性腎臓病ではNO産生酵素（nitric oxide synthase：NOS）の機能が複数の要因により障害され，NO欠乏状態（NO deficiency）となる。主なものは，以下の要因である。

1) NOSの基質であるL-アルギニンの利用障害によるNO産生低下

近位尿細管障害によるL-アルギニンの産生・再吸収の障害によるNO産生の低下が生じる。

2) NOSの機能・発現異常によるNO産生低下

補酵素（tetrahydrobiopterin, BH4）はNOSによるNO産生に必須であり，補酵素（tetrahydrobiopterin, BH4）の欠乏状態では，同じ酵素からNOではなくsuperoxide anion（O₂⁻）が生成される（uncoupling）。慢性腎臓病における酸化ストレス亢進が補酵素（tetrahydrobiopterin, BH4）を低下させ，uncouplingを引き起こすことが報告されている。

3) NOSへの阻害物質の蓄積

慢性腎臓病では，（1）protein arginine methyltransferase（PRMT）の活性亢進による，内因性NOS阻害物質であるasymmetric dimethylarginine（ADMA），N-monomethylarginine（L-NMMA）の産生増加，（2）Dimethylarginine dimethylaminohydrolase（DDAH）の発現・活性の抑制によるADMA，L-NMMAの分解抑制，の両者の機序によってADMA，L-NMMAの体内への蓄積が生じる。

4) 酸化ストレス

慢性腎臓病は酸化ストレス亢進の代表的な状態であり，活性酸素種（NADPH oxidase, advanced glycation end-products（AGEs）, uncoupled NOS, xanthine oxidase, etc）はNOと反応してperoxynitrite（ONOO⁻）の産生などを介して血管内皮機能障害の原因となり，慢性腎臓病の増悪とともに増大する酸化ストレスと血管内皮機能との間には逆相関関係が認められる。

5. 慢性腎臓病における治療抵抗性動脈硬化症に対する血管内皮細胞活性化療法としてのアフレルシス治療の試み

慢性腎臓病を合併した動脈硬化症患者では，動脈壁を含め組織局所での炎症や酸化ストレスの持続的な亢進状態が生じるために，高コレステロール血症を認めない（正コレステロール血症の場合でも，治療抵抗性の重症閉塞性動脈硬化症がみられる。また，慢性腎臓病における脂質異常症の特徴として，LDLコレステロールの上昇がみられない場合でも酸化ストレス亢進による酸化型LDLの割合増加や，non-HDLコレステロール（VLDL, IDL, small-dense LDL）の増加など，動脈硬化性病変の増悪をもたらすようなリポ蛋白代謝の質の悪化が生じている⁹⁾。そのために，種々の薬物療法が無効であり，血

管内治療や血管外科的治療も困難なため、症状が悪化して下肢切断術を施行せざるを得なくなり、患者のQOL (quality of life) と予後が著しく阻害されることが少なくなく、また、医療費も高額化するという現状がある¹⁰⁾。

一方、家族性高コレステロール血症など重症の高コレステロール血症の治療として施行されるlow-density lipoprotein apheresis (LDLアフェレシス療法) に用いる医療機器「LA-15」は、LDL, VLDL, LP (a) などのリポ蛋白を選択的に吸着する性能が高く、難治性高コレステロール血症を適応症としている。その保険適用は、現況では家族性高コレステロール血症、閉塞性動脈硬化症、巣状系球体硬化症となっており、閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシス療法の保険適用には高コレステロール血症の存在が必要条件となっている。したがって、現在、LDLアフェレシス療法の治療抵抗性の重症閉塞性動脈硬化症に対する保険適用は、高コレステロール血症を呈する場合には認められているが、正コレステロール血症の場合には認められていない。しかしながら、近年、各種脂質異常症治療薬の開発が進んでいるにもかかわらず、重症動脈硬化症患者は増加傾向にあり、現在においても、治療抵抗性動脈硬化症患者への治療効果の向上は重要な課題である。

正コレステロール血症を呈する治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシス療法は、以前からその有効性が示唆される報告がなされているにもかかわらず、保険適応が認められていない状況である。しかし、正コレステロール血症の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対してLDLアフェレシス療法を施行した場合の治療効果に関して複数の小規模臨床研究において有効性が示唆され、また、臨床的にもLDLアフェレシス療法が試験的に施行されている。本療法の代替となるような治療法の欠如を鑑みるに、その適応拡大は強く望まれる。

筆者らは、正コレステロール血症の治療抵抗

性閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシス療法の臨床的有効性と作用機序の科学的検討を行う目的で、臨床研究を施行した。その結果、維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシス療法の効果が治療開始前の血中LDLコレステロール値に依存せず、正コレステロール血症の場合においてもLDLアフェレシス療法が維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対して長期的治療効果（歩行距離、ABIの改善）をもたらすことを明らかにした。さらに、LDLアフェレシス療法治療前後の患者血清を用いたヒト血管内皮細胞培養系での検討を行い、LDLアフェレシス療法が酸化ストレス・血液凝固・炎症の持続的改善効果による血管内皮細胞のNO産生酵素の活性化を介して、ヒト血管内皮細胞機能回復をもたらし、治療抵抗性閉塞性動脈硬化症を長期的に改善することを明らかにし、また、LDLアフェレシス療法の作用機序についても報告してきた(図7)^{11, 12)}。今回、これらの成果をもとに厚生労働省の先進医療Bへの申請を行い、新規作用機序の探索も含めた形で承認された。したがって、今後、「正コレステロール血症を呈する従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するデキストラン硫酸カラムを用いたLDLアフェレシス療法試験」として正コレステロール血症を呈し治療抵抗性の重症動脈硬化症患者に対するLDLアフェレシスによる血管内皮細胞活性化治療の動脈硬化改善効果の有効性の検証を行っていく予定である。

おわりに：慢性腎臓病と心血管疾患において動脈硬化を促進する因子のまとめ（体液調節障害と内皮障害を来たす因子からの分類）

日本腎臓学会の「CKD診療ガイド2012」では、慢性腎臓病と心血管疾患に共通する危険因子を、体液調節障害と内皮障害を来たす因子から分類して総括的に示している(図8)⁶⁾。慢性

図7 LDLアフェレシス療法の作用機序：酸化ストレス・血液凝固・炎症の改善と血管内皮細胞の活性化による治療抵抗性閉塞性動脈硬化症の長期的改善

(Tsurumi-Ikeya Y, et al : Arterioscler Thromb Vasc Biol 30 : 1058-1065, 2010 ; Tamura K, et al : Ther Apher Dial 17 : 185-192, 2013)

ADMA : 非対称性ジメチルアルギニン

図8 心腎連関：体液調節障害、内皮障害による動脈硬化、貧血が悪循環をきたす (CKD診療ガイド2012 p.14 図11)

腎臓病に関連する多くの危険因子がいずれも動脈硬化を促進し、また、細胞外液過剰による心血管系への負荷増大を介して心血管疾患の合併をもたらすという“心腎連関”を促進していることが理解できる。また、慢性腎臓病に合併す

る腎性貧血は心血管系疾患の独立した危険因子となる。したがって、慢性腎臓病患者に対しては、できるだけ多くの介入可能な危険因子の治療を行うことが必要であり、慢性腎臓病の進行を抑制し、かつ心血管疾患の発症・進展を予防

すべく，包括的な管理が重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：田村功一；講演料（協和発酵キリン，第一三共，大日本住友製薬，日本ベーリンガーインゲルハイム，持田製薬），研究費・助成金（アストラゼネカ，小野薬品工業，カネカメディックス），寄附金（協和発酵キリン，第一三共，大日本住友製薬，武田薬品工業，ノバルティスファーマ，持田製薬）

文献

- 1) OECD : Cardiovascular Disease and Diabetes : Policies for Better Health and Quality of Care, OECD Health Policy Studies. OECD Health Policy Studies, 2015, 1-182.
- 2) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版。2012.
- 3) Keith DS, et al : Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med 164 : 659-663, 2004.
- 4) Matsushita K, et al : Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. Lancet 375 : 2073-2081, 2010.
- 5) Kidney Disease ; Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Definition Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 3 : 1-150, 2013.
- 6) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012. 東京医学社，東京，2012, 1-145.
- 7) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社，東京，2013, 1-259.
- 8) Muntner P, et al : Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease : results from the atherosclerosis risk in communities study. J Am Soc Nephrol 16 : 529-538, 2005.
- 9) Vaziri ND : Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 18 : 265-268, 2014.
- 10) Garimella PS, et al : Peripheral artery disease and CKD : a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. Am J Kidney Dis 60 : 641-654, 2012.
- 11) Tsurumi-Ikeya Y, et al : Sustained inhibition of oxidized low-density lipoprotein is involved in the long-term therapeutic effects of apheresis in dialysis patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 30 : 1058-1065, 2010.
- 12) Tamura K, et al : Therapeutic potential of low-density lipoprotein apheresis in the management of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease. Ther Apher Dial 17 : 185-192, 2013.