

進行期慢性腎臓病におけるアテローム動脈硬化性心疾患

長谷 弘記

東邦大学医学部腎臓学講座

要約：血液患者を含む慢性腎臓病（CKD）患者において、アテローム動脈硬化性心疾患（ASHD）は主要な合併症であり、死亡原因として最も重要である。薬物負荷心筋血流イメージング（MPI）は進行期 CKD 患者におけるアテローム動脈硬化性心疾患に起因する心イベントのリスクを層別化するのに有用な戦略である。薬物負荷 MPI の結果、左室虚血率が 10% 以上であれば、カテーテルまたは外科的介入治療を要する。

リン酸塩は人間の生活活動に不可欠であるが、高リン酸血症は高 LDL-C や CRP 上昇と同様にアテローム動脈硬化症を進展させる重要な危険因子であると考えられている。腎機能の低下や高リン酸血症は血中線維芽細胞成長因子 23（FGF-23）濃度を増加させ、心筋細胞に直接的な影響をおよぼす。CKD における FGF-23 レベルの増加は、左心室肥大、うっ血性心不全、心房細動、および死亡率に関連する。このように血清リン酸塩の長期的な上昇は、アテローム性動脈硬化症の進行と左室肥大の両方に作用することによって、CKD 患者におけるアテローム動脈硬化性心疾患を促進する。したがって CKD の初期段階からのリン酸塩、LDL-C、および CRP の血漿レベルを制御することは、CKD の進行期の患者におけるアテローム動脈硬化性心疾患を予防するために重要である。

筆者らは、スタチン、エリスロポエチン刺激剤、および LDL-C および CRP の低下作用を有するレニン・アンジオテンシン受容体阻害剤の併用療法が、進行期 CKD 患者における ASHD 合併率を低下させることを報告した。しかしながら、血中リン酸塩低下療法が ASHD を低下させるという報告は未だ報告されていないのが現状である。

東邦医学会誌 66(1)：22-26, 2019

索引用語：アテローム動脈硬化性心疾患、慢性腎臓病、薬物負荷心筋血流イメージング、高リン酸血症

はじめに

「The United States Renal Data System (USRDS) 2017 年」の annual data report によると、66 歳以上の慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）患者における心血管疾患（cardiovascular disease；CVD）の合併率は 65.8% であり、非 CKD 患者の 31.9% に比較して約 2 倍の頻度である。心疾患に限局すると、冠動脈疾患（coronary artery disease；CAD）が 39.4%（非 CKD：15.4%）、急性心筋梗塞（acute myocardial infarction；AMI）が 9.7%（非 CKD：2.2%）、心不全（heart failure；HF）が 27.6%（非 CKD：6.1%）、心臓弁膜症（valvular heart disease；VHD）が 13.6%（非 CKD：5.0%）である。HF の原因として最も多いのが

虚血性心筋症であることを考えると、動脈硬化性心疾患（atherosclerotic heart disease；ASHD）が最も高頻度に合併することが理解できる¹⁾。また、CVD 合併 CKD 患者の 2 年死亡率は stage 1-2 で約 20%、stage 3 で約 22% であるのに比較して stage 4-5 では約 65% にまで上昇する¹⁾。本邦では保存期 CKD 患者の CVD 合併率や死亡率に関する統計は皆無であるが、欧米人に比較して ASHD の合併率や死亡率は低いものと考えられているが、CKD stage 5 で急激に増加することは同様である²⁾。

CKD 患者と ASHD の関連性は 1974 年に Lindner らによって初めて報告された³⁾。しかし、その内容は血液透析（hemodialysis；HD）患者に限定されたもので、39 名の HD 患者（年齢 37±9.5 歳、平均 HD 期間 6.5 年）を平

Table 1 Angiographic features of the 15 patients with coronary artery disease (CAD) and prediction of the presence of CAD present and absent via evaluation of ECG abnormalities or chest symptoms

	CAD present (n = 15; 49 lesions)	ECG		n
		Abnormalities	CAD Present Absent	
Degree of CAD:				
One-vessel disease	4 (26.7%)	Present	12 4	16
Two-vessel disease	5 (33.3%)	Absent	3 5	8
Three-vessel disease	6 (40%)	Total	15 9	24
Multivessel disease	11 (73.3%)	Sensitivity, 75%; specificity, 62.5% (P=0.091).		
Site of stenotic lesions:				
Right coronary artery	18 lesions			
Left anterior descending artery	18 lesions			
Left circumflex artery	13 lesions			
Average no. of stenotic lesions	3.3 per patient			
Lesion morphology:				
Complex lesions	23 lesions (46.9%)			
Simple lesions	26 lesions (53.1%)			

	Chest symptoms	CAD		n
		Present	Absent	
Present		8	3	11
Absent		7	6	13
Total		15	9	24
Sensitivity, 72.7%; specificity, 46.2% (P=0.389).				

均追跡期間13年間の結果、合計23名(59%)、ASHD由来のAMIまたはHFで11名(28%)が死亡し、ASHDがHD患者の長期予後を左右する重要な危険因子であると述べている。また、ASHD進展はHD治療に由来するとも述べている。

以後、約20年以上に渡って、HD治療がASHD進展要因と考えられていたが、筆者らはHD導入後6か月以内に30-40%の患者が重篤な進行性心疾患によって再入院することを経験し、ASHDの進展がHD治療によるのではなく、CKDの進展がASHDの進展要因ではないかとの仮説を立てて臨床研究を開始した。

CKD進展自体がASHDの主たる進展要因

1994年に「ASHDはCKD保存期に既に進展している」との仮説を実証するため、HD導入1か月以内に臨床症状の有無とは無関係に冠動脈造影(coronary angiography; CAG)を連続24名の患者に施行した。その結果、15名(62.5%)CADを認め、内11名(45.8%)が多枝病変を有していた。さらに、CADの有無と心電図異常、CADの有無と胸部症状の有無とは全く無関係であることを報告した(Table 1)⁴⁾。

CAD合併HD患者に対する ステント治療の有益性

HD患者のCADは高度の石灰化を伴っているため通常のバルーン形成術で拡張が不可能な病変や成功しても再狭窄率が高度であるため、カテーテル治療に消極的な時期があった。1990年初期に冠動脈ステント治療が行われ、1990年後期にはダイヤモンドチップを先端に装着した金属を高速回転させることによって石灰化病変を削るrotational

coronary atherectomyが開発された。筆者らは高度石灰化を伴うCAD患者には同手技を用いたステント治療とバルーン治療の有益性をHD患者で比較した。結果、バルーン治療では1年以内に71%の患者が再狭窄を来すのに比較して、ステント治療では20%と有意に再狭窄率が低下することを報告した⁵⁾。

HD患者の予後予測に対する 心筋血流シンチの役割

2000年当時心筋シンチ(radioisotope single photon emission computed tomography; RI-SPECT)検査はCADの補助診断法と見なされていた。筆者はCAGが解剖学的狭窄を診断するが心筋虚血診断は不可能であり、薬物/運動負荷RI-SPECTが機能的な心筋虚血の診断に有用であるとの仮説をたて、HD導入時のCADスクリーニング法をCAGからRI-SPECTに変更した。保存期を無症状で経過したHD導入患者を対象として、導入1か月以内にアデノシン負荷²⁰¹Tl心筋SPECTを実施し、追跡期間24か月間の心事故(急性冠症候群、CAGにて90%以上の狭窄を伴う急性HF)発生頻度を心筋虚血患者と非虚血患者で比較した。非虚血患者(3%)に比較して虚血患者(49%)では有意に心事故発症率が高く、RI-SPECTが予後予測因子となることを初めて見出した(Fig. 1)⁶⁾。

保存期CKDにおけるASHD予防の重要性

CKDステージ4の患者を5年間追跡調査した結果、ASHDを原因として死亡する患者は45.7%であり、透析治療を必要とする患者(17.6%)に比較して有意に高率である⁷⁾。筆者らはHD導入患者167名中CKD保存期にASHDの既往を有する21名(12%)の心事故発症率が75%

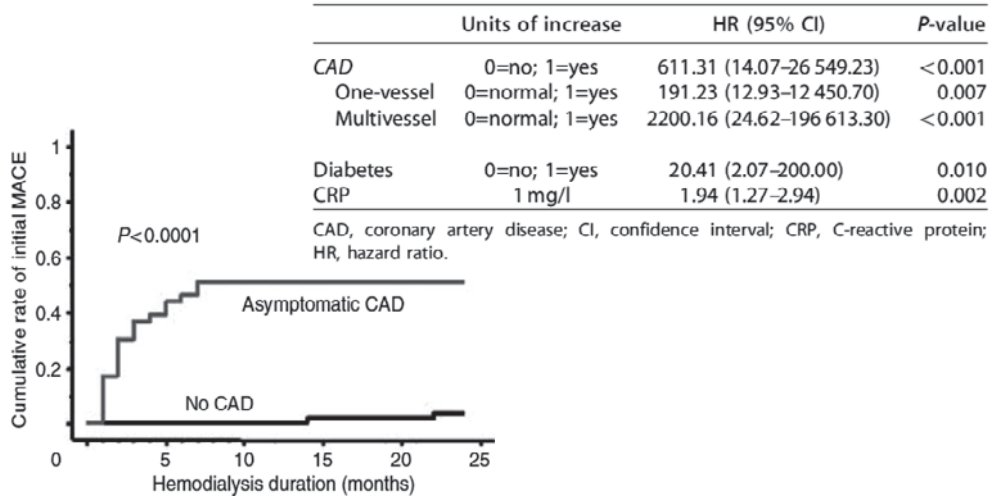


Fig. 1 Comparison of the cumulative rate of initial MACE and all-cause mortality between patients with asymptomatic CAD and without CAD and unadjusted stepwise multivariate HRs for the first MACE
MACE: (1) ST-elevation AML, (2) no ST elevation, (3) unstable angina, (4) acute HF with coronary stenosis exceeding 90% by CAG.

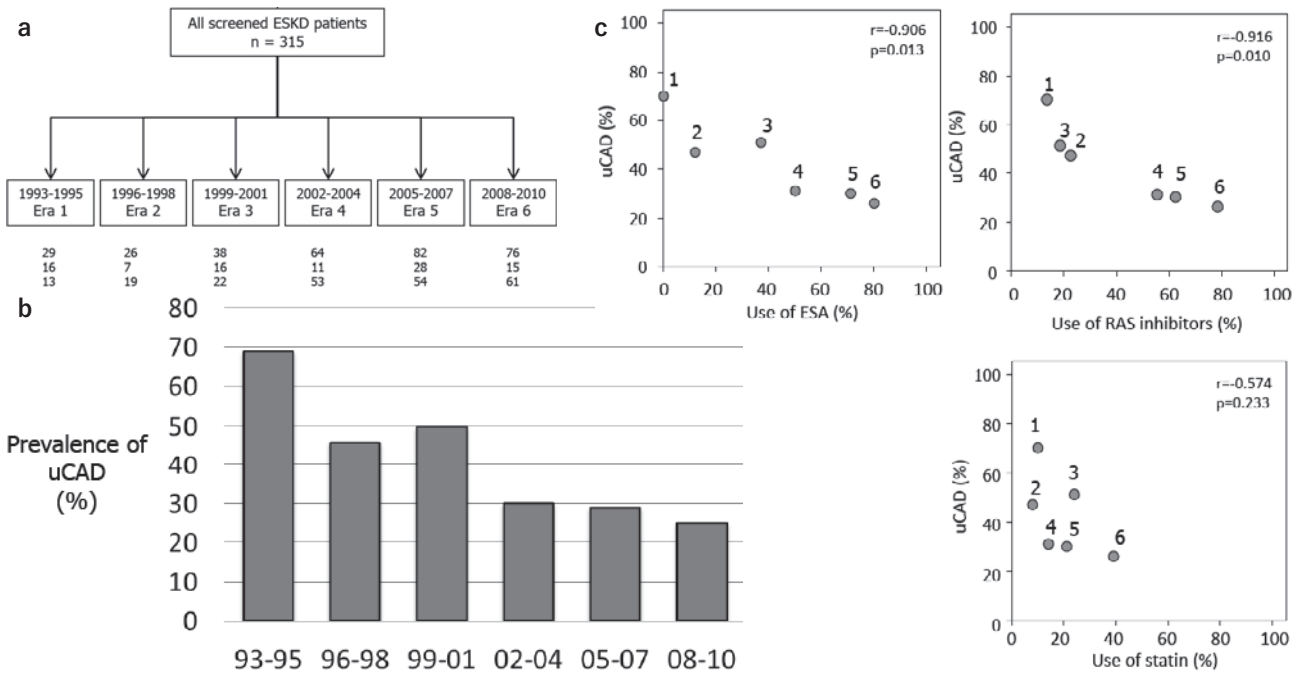


Fig. 2 Annual trend of the prevalence of atherosclerotic coronary disease (CAD) over six eras
(a) Flow of the subjects. (b) The prevalence of CAD gradually declined from 69% to 25% over 18 years ($p < 0.001$) as a trend.
(c) Correlations between the prevalence of CAD and the rate of medication use in each of the six eras.

と、既往を有さない患者の19%に比較して有意に高率である、ハザード比が4.19 (90%CI: 1.61-8.13)であることを報告し、保存期CKDにおけるASHD予防的治療の重要性を指摘した⁸⁾。ASHDの予防的治療は主に降圧剤としてのRAS阻害薬、腎性貧血治療薬としてのESA製剤、抗炎症作用・高コレステロール治療薬としてのスタチンを

用いて行った。その結果、CKD患者におけるASHDの合併率は18年間で69%から25%にまで有意に減少し、RAS阻害薬とESA製剤の使用が合併率減少に関連していることを認めた (Fig. 2)⁹⁾。本研究でスタチン治療がASHD予防因子に選択されなかった理由は、全研究期間を通じて使用頻度が低かったことが反映された結果であるため、2005

年から2013年に限定して頸動脈プラーク進展抑制効果を検討した結果、スタチン治療もプラーク進展抑制効果を有することを認めた¹⁰⁾。

CKDにおけるASHD促進要因としてのリン(酸)

多くの研究で酸化ストレス、LDL-C、CRP上昇を含めた炎症性マーカーがASHDの促進因子であることが報告されている。糖尿病性腎症や慢性糸球体腎炎症候群ではCKD早期にLDL-Cが増加することがASHDのリスクとなる。しかし、経過中に蛋白尿を伴わないCKDにおいても高率でASHDが発症する原因に関しては未だ不明な点が多い。メタボリック症候群や早期糖尿病患者では低リン血症を特徴とするが、これは細胞内へのリン取り込みが増加していることによる。また、推算糸球体ろ過量(estimated glomerular filtration rate; eGFR)が70 mL/min/1.73 m²程度の非CKD患者において、血中リン濃度>4.0 mg/dLでAMIや新規HF発症頻度が30%以上増加することが知られている¹¹⁾。高リン血症は血管内皮障害を惹起すること¹²⁾、ICAM1やE-selectionなどの接着因子を増加させること¹³⁾などが報告され、ASHD進展過程に強く関与するものと考えられている。

一方、持続性高リン血症は骨に作用して線維芽細胞成長因子(fibroblast growth factor; FGF) 23分泌を促進する¹⁴⁾。FGF23は直接左室肥大を進展させて心筋酸素需要量の増大をもたらす¹⁵⁾のみならず、血中FDF23濃度はCADと独立した関連性および有意狭窄枝数を増加させるとの報告もある¹⁶⁾。

おわりに

リンは太古の原核細胞において細胞膜やDNAの原料として重要な物質である。さらに、好気性細菌やミトコンドリアと共生することによって細胞核とTCAサイクルおよび電子伝達系を獲得することによって膨大なエネルギーを産生することが可能となった。このエネルギー産生においてもアデノシン3リン酸が主要な働きをしている。生物がリンを利用することによって進化してきた半面、腎機能低下によるリン排泄障害による高リン血症はCAD進展による心筋酸素供給量減少と左室肥大進展による心筋酸素需要量増加の2方向から、ASHDの主要な原因となったことに如何なる意義があるのか興味深いことである。

卒業後40年間、世界でただ一人の「clinical cardiorenephrologist」を育てて頂いた東邦大学に感謝して稿を終える。

文 献

1) Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-

- Gresham J, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71: A7, doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002.
- 2) Joki N, Hase H, Kawano Y, Nakamura S, Nakajima K, Hatta T, et al. Myocardial perfusion imaging for predicting cardiac events in Japanese patients with advanced chronic kidney disease: 1-year interim report of the J-ACCESS 3 investigation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41: 1701-9.
- 3) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974; 290: 697-701.
- 4) Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 718-23.
- 5) Hase H, Nakamura M, Joki N, Tsunoda T, Nakamura R, Saijyo T, et al. Independent predictors of restenosis after percutaneous coronary revascularization in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 2372-7.
- 6) Hase H, Tsunoda T, Tanaka Y, Takahashi Y, Imamura Y, Ishikawa H, et al. Risk factors for de novo acute cardiac events in patients initiating hemodialysis with no previous cardiac symptom. *Kidney Int.* 2006; 70: 1142-8.
- 7) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 659-63.
- 8) Tanaka Y, Joki N, Hase H. History of acute coronary events during the predialysis phase of chronic kidney disease is a strong risk factor for major adverse cardiac events in patients initiating haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 2917-23.
- 9) Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, Hayashi T, Kubo S, Asakawa T, et al. Declining prevalence of coronary artery disease in incident dialysis patients over the past two decades. *J Atheroscler Thromb.* 2014; 21: 593-604.
- 10) Asakawa T, Hayashi T, Tanaka Y, Joki N, Hase H. Changes over the last decade in carotid atherosclerosis in patients with end-stage kidney disease. *Atherosclerosis.* 2015; 240: 535-43.
- 11) Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005; 112: 2627-33.
- 12) Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1504-12.
- 13) Arici M, Kahraman S, Gençtoyg G, Altun B, Kalyoncu U, Oto A, et al. Association of mineral metabolism with an increase in cellular adhesion molecules: another link to cardiovascular risk in maintenance haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 999-1005.
- 14) Komaba H, Fukagawa M. The role of FGF23 in CKD—with or without Klotho. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 484-90.
- 15) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011; 121: 4393-408.
- 16) Hu X, Ma X, Pan X, Hao Y, Luo Y, Lu Z, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with the presence of coronary artery disease and the number of stenotic vessels. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015; 42: 1152-7.

Atherosclerotic Heart Disease in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease

Hiroki Hase

Department of Nephrology, Toho University School of Medicine

ABSTRACT: Atherosclerotic heart disease (ASHD) is a major contributor to morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD), including hemodialysis. Pharmacological stress myocardial perfusion imaging (MPI) is a useful strategy for risk stratification of cardiac events due to ASHD in patients with advanced stage of CKD. More than 10% area of ischemic left ventricular mass by MPI is a sign for recommending catheter or surgical interventional treatment.

Phosphate is essential for human activities, but hyperphosphatemia is considered to be an important risk factor for the development of atherosclerosis, as well as increased LCL-C and CRP. The decline in renal function and hyperphosphatemia lead to increased levels of circulating fibroblast growth factor-23 (FGF-23), which may have a direct impact on cardiac hypertrophy. Increased FGF-23 levels in CKD are associated with left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, atrial fibrillation, and mortality. Thus, a long-term elevated serum phosphate promotes ASHD in patients with CKD by acting on both progression of atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. Therefore, controlling plasma levels of phosphate, LDL-C, and CRP from early stages of CKD is important to prevent ASHD in patients with advanced stage of CKD.

We reported that combination therapy with statins, erythropoiesis stimulating agents, and renin-angiotensin receptor inhibitors, which had lowering effects of LDL-C and CRP, reduced morbidity of ASHD in patients with advanced CKD. However, no report has shown that circulating phosphate lowering treatment decreases ASHD.

J Med Soc Toho 66 (1): 22–26, 2019

KEYWORDS: atherosclerotic heart disease, chronic kidney disease, pharmacological stress myocardial perfusion imaging, hyperphosphatemia