

石灰化予防に対するリン厳格管理の重要性

九州大学医学研究院病態機能内科学 中野敏昭

I. はじめに

これまでに多くの臨床研究の結果から、透析患者における血管石灰化は生命予後不良と関連することが示されている。血管石灰化を来す原因の1つである高リン血症は、透析患者において心血管病発症の危険因子であることが報告されている。近年の研究から、高リン血症による血管石灰化の機序に Calciprotein particle (CPP) が関与していることが明らかになってきた。また、高リン血症に対する介入研究である Episode Study が発表され、リン吸着薬による厳格なリン管理は血管石灰化の進行抑制に重要であることが報告された。現在における血管石灰化の予防戦略において、リン厳格管理の重要性について概要する。

II. 慢性腎臓病 (CKD) 患者における高リン血症と血管石灰化および心血管病

血液透析患者を含む CKD 患者は心血管病の罹患率が高いことが知られており、その主な原因は、高血圧、糖尿病、脂質異常症の罹患率が高いことが影響していると考えられる¹⁾。それ以外にも CKD 患者の特徴的な心血管病の危険因子として血管石灰化

があげられる。久山町研究剖検症例での検討では、eGFR 30 ml/分/1.73 m² 未満の CKD 患者の冠動脈石灰化のリスクは eGFR 60 ml/分/1.73 m² 以上の対象者と比べて 4.71 倍高値であり、CKD の進行に伴い血管石灰化の頻度は増加する²⁾。近年、冠動脈における石灰化がプラーク破裂と関連することが報告されている³⁾。冠動脈造影検査の際に OCT (光干渉断層撮影) を使用し責任病変の評価をした研究において、プラーク破裂をした冠動脈では破裂のない冠動脈と比べ、内膜内の斑状石灰化 (spotty calcification) を有意に認めたと報告されている⁴⁾。また、冠状動脈の動脈硬化病変には時間の経過とともに内腔に突出する石灰化結節 (calcified nodule) を形成することがあり (図 1)、血栓症をきたし冠動脈閉塞のリスクとなる可能性が示されている⁵⁾。このように、血管石灰化は動脈硬化性疾患の直接的なリスク因子になることが示唆されている。さらに、冠動脈の石灰化の程度と冠血流予備能の相関を検討した研究では、冠動脈石灰化の程度と冠血流予備能が逆相関することが報告されている⁶⁾。このように、血管石灰化は、心筋の循環障害にも影響している可能性がある。

CKD 患者にこのような血管石灰化が起りやすい原因として、血中のリン濃度、カルシウム濃度、副甲状腺ホルモン濃度が影響していると考えられる。

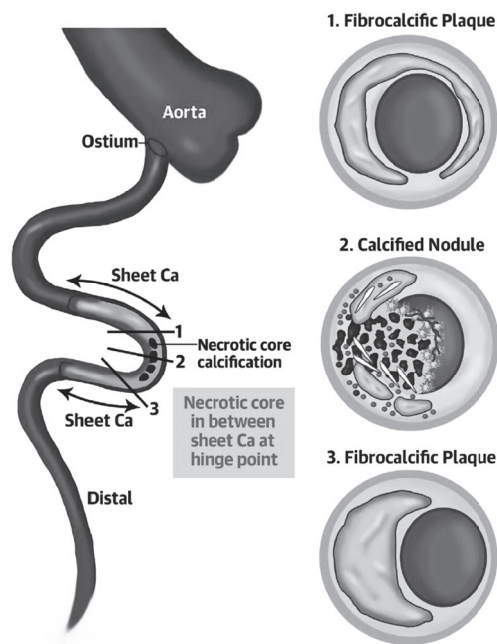


図1 冠動脈に生じる石灰化結節 (calcified nodule)

動脈硬化巣における壊死性コア (necrotic core) は、時間経過とともに広範囲な石灰化病変 (sheet calcification) となり、機械的ストレスによって石灰化が破壊され、calcification の断片により石灰化結節が形成される (文献5より引用改変)

日本透析医学会の統計調査研究において、高リン血症は生命予後を不良にする要因であることが示されており⁷⁾、血清リン濃度の管理が血管石灰化予防のために最も重要である。

CKD 患者において、血清リン濃度の上昇は、平滑筋細胞が骨芽細胞様細胞に形質変換することを誘導し、さらに細胞外小胞の放出を促すことにより、異所性石灰化の原因となることが示唆されている⁸⁾。このように血清リン濃度の上昇は、平滑筋細胞に作用し血管石灰化の原因となる。さらに培養培地のリン濃度の上昇は内皮細胞のアポトーシスを誘導することが示された⁹⁾。さらに、培地にリン酸カルシウム血症を加えれば、培地中のリン濃度を上げなくても細胞毒性が誘導されることが示され¹⁰⁾、リンの細胞毒性の真の原因は、リン酸カルシウムであることが示された。

Ⅲ. CPP(Calcioprotein particle)と血管石灰化

CKD 患者において高リン血症により血中にリン酸カルシウムが析出しても、これを血中に存在する Fetuin-A が結合し、リン酸カルシウムが大きな結晶に成長するのを防いでいる。このコロイド粒子のことを primary CPP (CPP-I) と呼んでいる。このコロイド粒子内にさらに Ca と Pi が取り込まれると、

針状のハイドロキシアパタイト結晶が形成され、secondary CPP (CPP-II) と呼ばれる (図2)。この CPP-II になると細胞障害性が増すことが示唆されており、CPP-II は血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に取り込まれた後、細胞内 Ca 濃度を上昇させ、酸化ストレス、炎症性サイトカイン、アポトーシスを誘導し、石灰化を惹起すると考えられている¹¹⁾ (図3)。この CPP-I から CPP-II に型変換される時間を T50 と呼び、患者血清において石灰化を来たす指標として注目されている¹²⁾。米国で行われた保存期 CKD 患者を対象とした CRIC Study において、1274 名の患者に関して T50 の値を4分位に分けて冠動脈石灰化の進行を CT にて評価したところ、T50 が短いほど3年間の冠動脈石灰化の進行が速いことが示された¹³⁾。さらに、CKD stage 3, 4 を対象とした研究で、T50 が短いことは、その後の総死亡のリスクとなることも示されている¹⁴⁾。このように CPP のモニターは血管石灰化の進行および生命予後を予測するサロゲートマーカーとなることが期待される。

Ⅳ. 観察研究からみたリン管理による血管石灰化予防

先に述べた日本透析医学会の統計調査の結果のように、透析患者において血清リン高値がその後の生命予後不良に影響することが示されている。我々は、

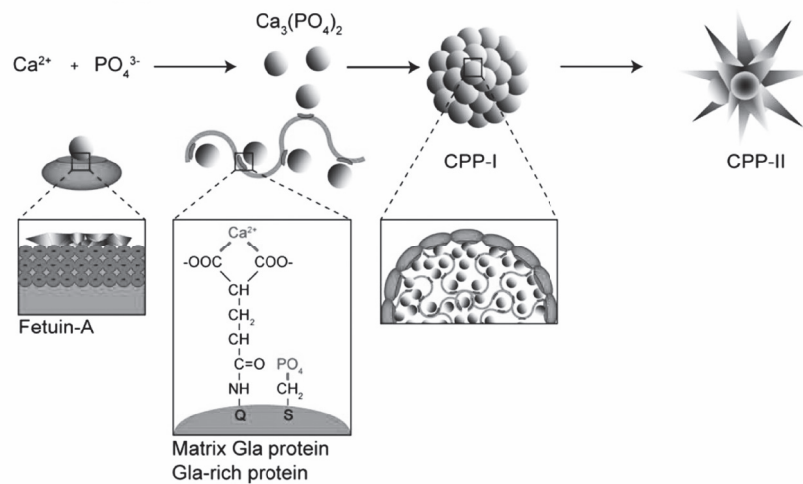


図2 CPP (Calciprotein particle) の形成

血中の Ca イオンとリン酸イオン (PO_4^{3-}) によりリン酸カルシウムが形成し、これに Fetuin A や Matrix Gla protein と結合することにより CPP-I が形成される。CPP-I は Fetuin A に取り囲まれており、大きな結晶になることを阻害されている。さらに Ca イオンとリン酸イオンが結合し針状の結晶を形成すると CPP-II と呼ばれ、炎症惹起性が高くなる (文献 11 より引用改変)

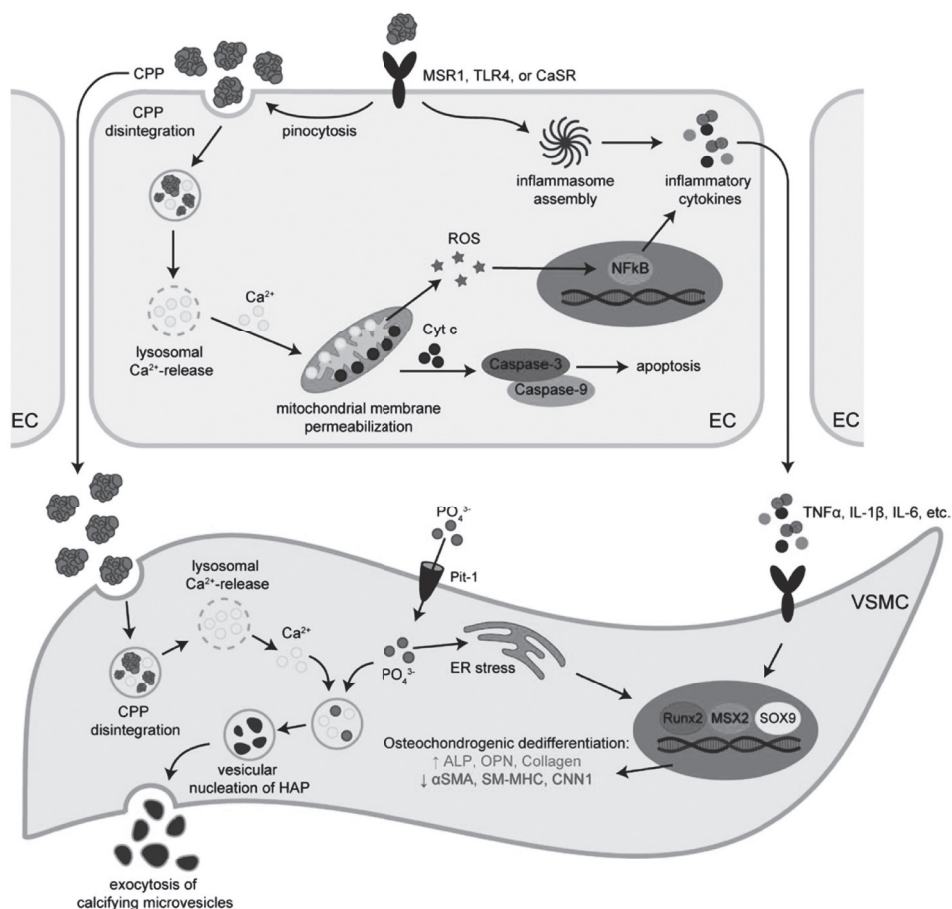


図3 CPP による炎症惹起、石灰化誘導の機序

CPP は内皮細胞 (EC) や血管平滑筋細胞 (VSMC) に取り込まれ、細胞内カルシウムレベルを上昇し、EC における酸化ストレス (ROS) や炎症性サイトカインを上昇させる。VSMC において CPP による細胞内カルシウム濃度の上昇やリン酸イオンは、骨芽細胞様形質変換を来し、石灰化小胞を放出する (文献 11 より引用改変)

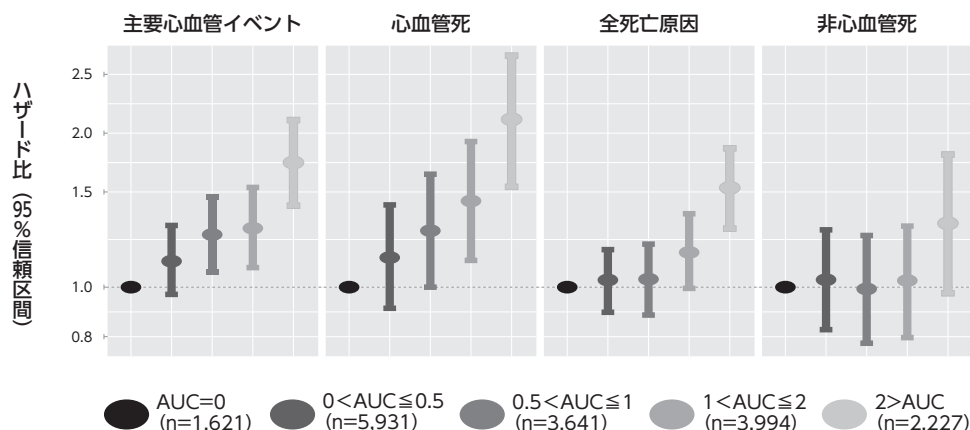


図4 平均血清リン濃度 AUC と主要心血管イベント，死亡との関係

DOPPS 研究に登録された血液透析患者 1 万 7414 例を対象に，Cox 回帰分析を用いて，導入期間 6 カ月の平均血清リン濃度 AUC とフォローアップ期間（中央値 17 カ月）の心血管死亡率との関係の評価した。血清リン濃度 AUC は，導入期間 6 カ月間の血清リン濃度の時間経過をあらわす線および閾値（4.5mg/dL）によって囲まれた面積を算出した。血清リン濃度 AUC を 6 で割った，導入期間 6 カ月の平均血清リン濃度 AUC を，血清リン濃度の管理の指標とした（文献 17 より引用改変）

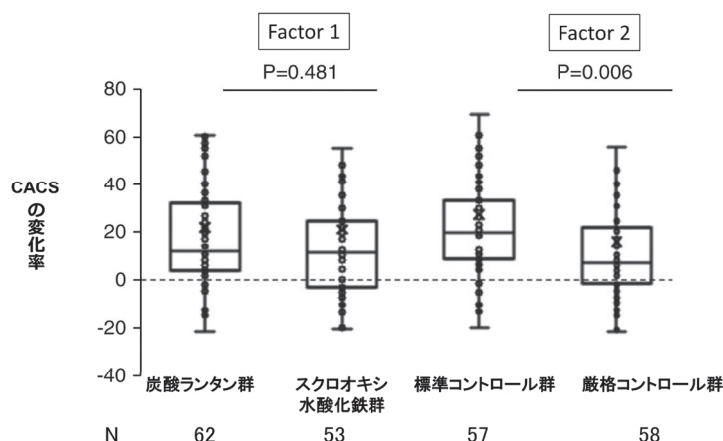


図5 Episode Study における主要評価項目である CACS の変化率

CT による冠動脈石灰化スコア（CACS）が 30 以上の透析患者に対して、炭酸ランタン群とスクロオキシ水酸化鉄群の比較（Factor 1）および標準コントロール群と厳格コントロール群の比較（Factor 2）を行い、12 カ月後の CACS の変化率を評価した（文献 18 より引用改変）

北部九州地域の透析施設において 3600 名の透析患者について観察研究である Q コホート研究を行っており，多くの研究で血清リン値高値とその後の心血管病の発症との関連性を検討してきた。脳血管障害発症に関する研究において，4 年間の観察期間に，血清リン値で患者を 4 群に（Q1-Q4）に分け，脳出血の発症リスクを多変量調整 Cox 比例ハザードモデルで推定した場合，血清リン値が 5.6mg/dL 以上の患者は，血清リン値が 4mg/dL 未満の患者を基準として，脳出血のリスクが有意に高値であった（HR, 2.75, 95%CI (1.27-6.47), P=0.009）¹⁵⁾。維持血液

透析患者において，高リン血症は脳出血のリスクである可能性が示唆された。

さらに，透析患者において高リン血症が末梢動脈疾患（PAD）の発症と関連するかについて検討した。10 年間の観察期間中に 257 人が PAD に対する治療を要した。血清リン値で患者を 4 群に（Q1-Q4）に分け，PAD に対する治療介入のリスクを多変量調整 Cox 比例ハザードモデルしたところ，血清リン値が最も高い群（Q4）は最も低い群（Q1）と比べて，PAD 発症のリスクが有意に高値であった（HR, 1.81, 95%CI, 1.25-2.63）¹⁶⁾。高リン血症は，維持血液透析

患者の PAD の進展を促進する可能性が示唆された。

また、国際研究で行われた DOPPS 研究に登録された血液透析患者 1 万 7414 例について、リン濃度 4.5mg/dL 以上の 6 カ月間の期間を面積として測定したところ、リン濃度高値の期間が長いと、その後の主要心血管イベント、心血管死、全死亡は有意に高値であった¹⁷⁾ (図 4)。

これらのように、多くの観察研究において、透析患者における血清リン高値は其後の心血管イベントおよび死亡のリスクになることが報告されており、先に示した CPP を介した血管石灰化がその心血管イベントに影響していることが推測される。

V. 介入研究からみたリン管理による血管石灰化予防

これまで多くの観察研究でリン高値が心血管病発症に影響することが示唆されているが、血清リン濃度低下により透析患者の生命予後改善を示した介入研究はほとんどない。そこで、国内で発表された Episode Study は、血液透析患者の冠動脈の石灰化を CT にて測定することにより冠動脈石灰化スコア (Coronary Artery calcification Score; CACS) を測定し、スクロオキシ水酸化鉄または炭酸ランタンによる CACS の進行抑制効果について、標準コントロール群 (血清リンの目標値 5.0~6.0 mg/dL) と厳

格コントロール群 (血清リンの目標値 3.5~4.5 mg/dL) を比較した介入試験である¹⁸⁾。主要評価項目は、1 年間の CACS の変化率であり、スクロオキシ水酸化鉄群と炭酸ランタン群との間に明らかな差は認めなかったが、標準コントロール群と厳格コントロール群の比較では、厳格コントロール群が有意に CACS の変化率が低いことが示された (図 5)。この結果から、血清リン濃度を厳格に低く保つことは、冠動脈の石灰化の進行を抑制することにつながり、動脈硬化性イベントを抑制する可能性があるため、リン吸着薬を使用して血清リン値を厳格にコントロールすることは重要であると考えられる。

VI. おわりに

高リン血症を厳格にコントロールすることは、CPP の増加を抑制し、血管石灰化の進行を抑制することにつながり、さらに動脈硬化巣のプラーク破裂のリスクを減らすことが期待される。食事療法におけるリン制限の強化は、低蛋白血症などの栄養障害につながる恐れがあるため、栄養状態が悪くなりやすい透析患者においては、食事制限よりも積極的なリン吸着薬の投与により厳密なリンのコントロールを行うことにより血管石灰化を予防することは、心血管病の発症抑制や生命予後の改善に有効であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Tanaka S, Nakano T, Hiyamuta H, et al. Association between Multimorbidity and Kidney Function among Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: The Fukuoka Kidney Disease Registry Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022 Aug 1;29(8):1249-1264.
- 2) Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jan;55(1):21-30.
- 3) Jinnouchi H, Sato Y, Sakamoto A, et al. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability. *Atherosclerosis*. 2020 Aug;306:85-95.
- 4) Sakaguchi M, Hasegawa T, Ehara S, et al. New insights into spotty calcification and plaque rupture in acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Heart Vessels*. 2016 Dec;31(12):1915-1922.
- 5) Torii S, Sato Y, Otsuka F, et al. Eruptive Calcified Nodules as a Potential Mechanism of Acute Coronary Thrombosis and Sudden Death. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 6;77(13):1599-1611.
- 6) Caliskan Y, Demirturk M, Ozkok A, et al. Coronary artery calcification and coronary flow velocity in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2685-90.
- 7) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2013 Apr;17(2):221-8.

- 8) Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone*. 2017 Jul;100:87–93.
- 9) Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Jun;294(6):F1381–7.
- 10) Ewence AE, Bootman M, Roderick HL, et al. Calcium phosphate crystals induce cell death in human vascular smooth muscle cells: a potential mechanism in atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res*. 2008 Aug 29;103(5):e28–34.
- 11) Kutikhin AG, Feenstra L, Kostyunin AE, et al. Calciprotein Particles: Balancing Mineral Homeostasis and Vascular Pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 May 5;41(5):1607–1624
- 12) Pasch A, Farese S, Gräber S, et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;23(10):1744–52.
- 13) Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, et al. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jun;73(6):806–814.
- 14) Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;25(2):339–48.
- 15) Yamada S, Tsuruya K, Taniguchi M, et al. Association Between Serum Phosphate Levels and Stroke Risk in Patients Undergoing Hemodialysis: The Q-Cohort Study. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2189–96.
- 16) Shimamoto S, Yamada S, Hiyamuta H, et al. Association of serum phosphate concentration with the incidence of intervention for peripheral artery disease in patients undergoing hemodialysis: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2020 Jul;304:22–29.
- 17) Lopes MB, Karaboyas A, Bieber B, Impact of longer term phosphorus control on cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Oct 1;35(10):1794–1801.
- 18) Isaka Y, Hamano T, Fujii H, et al. Optimal Phosphate Control Related to Coronary Artery Calcification in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Mar;32(3):723–735.