

第25回 日本骨代謝学会学術集会ランチオンセミナー

血管石灰化とその制御

血管石灰化は、糖尿病患者や慢性腎不全患者の血管障害を誘発する因子として注目されるが、その発症機序や治療法などについては不明な点も多く残されている。

産業医科大学医学部第一内科学講座講師の岡田洋右氏、大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学准教授の稲葉雅章氏は、基礎的な検討から血管石灰化の形成に迫るとともに、臨床的側面から血管石灰化の関連因子を浮き彫りにしてきた。今回、血管石灰化の制御の可能性に触れつつ、最新の知見を紹介する。

ビスフォスフォネートによる血管石灰化の制御

—— 基礎および臨床的検討から

産業医科大学医学部
第一内科学講座
岡田洋右氏



**エチドロネートは
異所性石灰化の発症・進展抑制に働く**

骨粗鬆症治療薬として広く用いられるビスフォスフォネート (BPs) のなかでも生体内の石灰化抑制物質であるピロリン酸を化学的に安定させたエチドロネート (EHDP) は、低用量でも骨吸収抑制作用を有し、高用量では骨吸収抑制作用に加え骨石灰化抑制作用も示す。その点でアレンドロネートやリセドロネートなど他のBPsとは異なり、異所性石灰化の適応も有している。

異所性石灰化はハイドロキシアパタイトなどの結晶がさまざまな部位で組織沈着することで起こり、患者のQOLや生命予後に大きく関与する。発症機序は十分に解明されておらず、治療法も確立されていないが、EHDPには急速進行性の異所性石灰化の発症・進展抑制が期待されている。岡田氏らは、下肢の筋肉や頸部の脂肪組織などに石灰化をきたし、強い疼痛によって歩行困難や外科手術を繰り返す異所性石灰化例に対してEHDPを投与しており、5例中4例で疼痛が著明に緩和してQOLの改善が認められたという。残る1例では改善は認められなかったものの、進行が抑制された。

**糖尿病患者や末期腎不全患者に認められる
メンケベルグ型の血管石灰化**

このような異所性石灰化の一つに血管の石灰化がある。

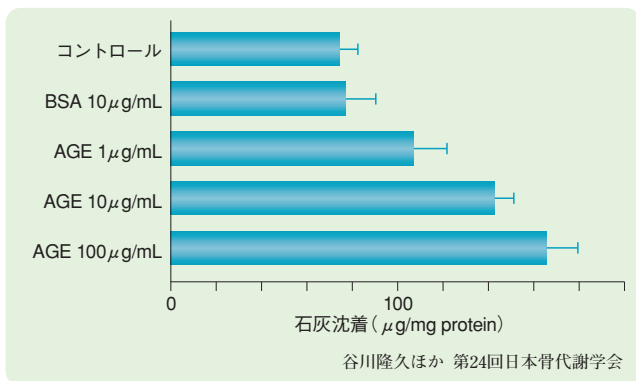
血管石灰化には、動脈硬化を基盤とする内膜の石灰化 (アテローム硬化型) と糖尿病患者や末期腎不全患者で認められる中膜の石灰化 (メンケベルグ型) がある。メンケベルグ型石灰化をきたす糖尿病患者を7年間追跡した検討では、心血管疾患、冠動脈性心疾患、脳卒中などの発症が有意に多くみられており、生命予後の悪化が認められている。

このようなメンケベルグ型石灰化による生命予後の悪化は、増加傾向にあるわが国の透析患者に直結する問題でもある。日本透析医学会統計調査委員会の報告によると、2004年に慢性透析療法を導入した35,000例のうち糖尿病性腎症は40%以上であり、末期腎不全患者の死因には血管障害が関与している。

**AGEは用量依存性に
血管石灰化を進行させる**

糖尿病や糖尿病性腎症などの発症・進展に関与する最終糖化反応生成物 (advanced glycation end products; AGE) は、血管平滑筋細胞の石灰化を誘導することが分かってきた。間葉系幹細胞から骨芽細胞へ分化する際のマスター遺伝子である runt-related gene2 (Runx2) は他のシグナルとクロストークしながら骨形成にかかわっているが、岡田氏の検討からはAGEは用量依存性にRunx2の発現を誘導すること、AGEは血管平滑筋細胞の骨芽細胞分化マーカー誘導を介して血管平滑筋細胞を骨芽様細胞に形質転換させて石灰化をきたすことなどが明らかにされてきた (図1)。

図1 AGEによる血管平滑筋細胞の石灰化誘導



これらAGEによる石灰化はP38/JNKの系を介していたが、EHDPにより抑制されることも明らかになった。血管石灰化の治療法は確立されていないが、このように血管石灰化の病態形成機構が解明されつつあることから、EHDPの血管石灰化に対する有用性が注目されてきた。

**エチドロネートは
腹部大動脈の石灰化を抑制**

岡田氏は、腰椎側面のX線所見で第3腰椎前方の腹部大動脈に石灰化を認め、骨量が減少している慢性期血液透析患者83例を対象に血管石灰化の関連因子を検討しており、CT画像から計算した腹部の大動脈石灰化面積（ACA）と年齢との間に正の相関が認められている。ここで興味深い点は、ACAと透析歴との間に有意な相関はみられなかったが、透析期間を15年以内に限ると正の相関が認められたことである。このようなACAと透析歴との関係から、岡田氏は「血管石灰化の高度進行例は長期生存が困難であることを示唆している」と指摘する。

さらに岡田氏は、EHDP 400mg/dayを2週間連日投与後、10週間休薬とする間歇的周期投与群（EHDP投与群）39例と対照群（EHDP非投与群）44例との比較検討を行っ

図2 血液透析症例におけるEHDPによる石灰化抑制作用

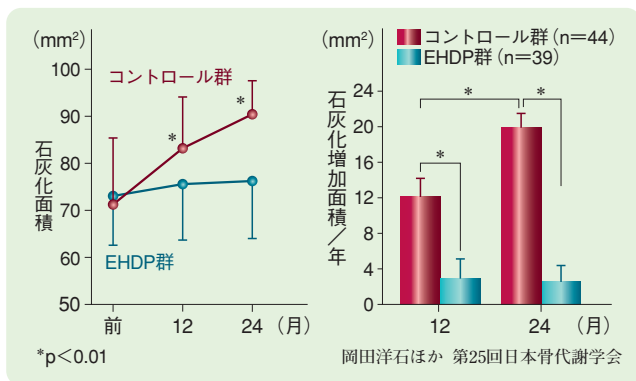
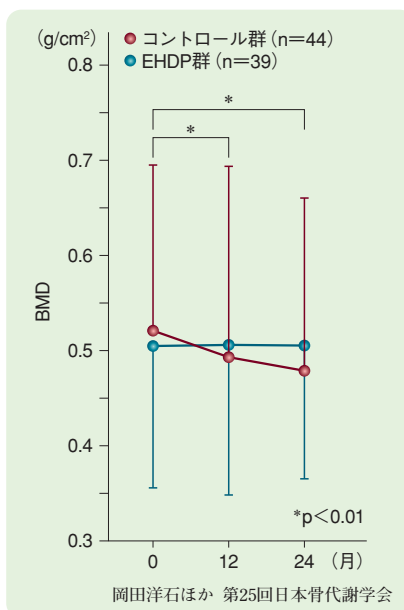


図3 骨密度の変化



ており、EHDP投与群では投与開始2年後でもACAの有意な増加は認められず、ACAが経時的に増加するEHDP非投与群と対照的な結果が得られている（図2）。また、EHDP投与群では骨密度（BMD）も減少することなく維持されていた（図3）。

以上の結果から、岡田氏は「平滑筋細胞への直接作用を介して血管石灰化に抑制的に働き、糖尿病や透析の症例の生命予後の改善が期待できる有効な治療法」とEHDPを評価している。

血管石灰化の分子機構と血液透析患者におけるその臨床的意義

大阪市立大学大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学
稲葉雅章氏



**血管石灰化とは、
いわば骨形成のような能動的な現象**

高度に進行した血管石灰化は、いわば「骨が血管のなかに存在する状態」と稲葉氏は評する。通常、血管平滑筋細胞の形質転換は細胞外基質蛋白のmatrix Gla protein (MGP) や分泌蛋白のOsteoprotegerin (OPG) などによっ

て抑制されているが、透析患者に多くみられる高リン血症では、高濃度のリンがPit-1を介して細胞中のリンを上昇させ、骨特異的運写因子および骨・軟骨形成に必須の遺伝子であるOsf2/cbfa-1や、骨芽細胞により合成されるカルシウム結合蛋白のオステオカルシンを誘導して血管石灰化を惹起する。まさに、骨芽細胞様の石灰化過程をとる。

また、Matrix-vesicleにPit-1がついた状態では、そこに

リンが関与することで石灰沈着を起こし、炎症性サイトカインによって活性化されたALPは石灰化した細胞周囲のリン濃度をさらに上昇させ、石灰化の増悪につながる事が明らかになってきた。つまり、血管石灰化は従来考えられていたように「壊死した細胞にカルシウムが沈着する受動的な過程」ではなく、「骨が形成されるような能動的な過程」をとる点を稲葉氏は強調する。

糖尿病患者と非糖尿病患者の血管石灰化の関連因子は異なる

血管石灰化がみられる血液透析患者では血管石灰化の要因となる高リン血症が高頻度に出現していると考えられるが、糖尿病患者では必ずしも高リン血症が認められない。そこで稲葉氏は、維持血液透析患者421例を対象に手末梢血管のメンケベルグ型石灰化を検討した。血管石灰化の発症は、非糖尿病患者332例中では45例(13.6%)であったが、糖尿病患者89例中では42例(47.1%)に認め、さらに血管石灰化がみられた糖尿病患者のHbA1c値は約7%なのに対し、血管石灰化がない糖尿病患者群のHbA1c値は約6%であった。

これらの結果を受け、さらに糖尿病の有無で関連因子を検討したところ、非糖尿病患者では年齢、透析期間、血清リン濃度の上昇、血圧、性差(男性)、糖尿病患者ではHbA1c、透析期間が血管石灰化に関連することが示唆され、この検討結果でも糖尿病患者の血管石灰化には血清リン濃度の関与は認められなかった。

最近、リン代謝に大きく関与するFibroblast Growth Factor (FGF)-23が発見され、注目されているが、FGF-23は糖尿病の有無にかかわらず血管石灰化を抑制する因子であることも明らかとなった。

腹部大動脈の石灰化は、生命予後の独立した危険因子

稲葉氏は大動脈のアテローム硬化型の血管石灰化についても検討を行い、非糖尿病患者のAortic calcification index (ACI) が約40%であるのに対し、糖尿病患者では50%以上と有意に高いことから「糖尿病患者では大動脈の血管石灰化が進行している」と指摘する。

稲葉氏は、「大動脈のアテローム硬化型では年齢、透析期間、炎症の存在などに加え、糖尿病と血清リン濃度の上昇が独立した危険因子」と推測し、糖尿病の有無でさらに検討したところ、非糖尿病患者では腹部大動脈の石灰化に

表1 対象患者の臨床指標

	AAC (+) (n=291)	AAC (-) (n=224)	p値
ヘマトクリット	30.7±3.6	30.2±3.2	0.155
アルブミン(g/dL)	4.0±0.3	4.1±0.3	<0.001
BUN(mg/dL)	71.3±12.4	71.4±11.5	0.911
クレアチニン(mg/dL)	10.7±2.1	11.5±2.8	<0.001
カルシウム(mg/dL)	9.3±0.6	9.3±0.6	0.820
リン酸(mg/dL)	5.7±1.3	5.7±1.3	0.921
インタクトPTH(pg/mL)	142±155	122±117	0.098
CRP(mg/dL)	0.2(0.0~2.7)	0.1(0.0~2.5)	<0.001
死亡	81(27.8%)	22(9.8%)	<0.001
心血管疾患死	34(11.6%)	7(3.1%)	<0.001

Okuno S et al. Am J Kidney Dis 49: 417-425, 2007

表2 多変量Cox比例ハザード解析

	全原因死亡率			心血管疾患死亡率		
	ハザード比	95%CI	p値	ハザード比	95%CI	p値
年齢(/年)	1.05	1.03~1.08	<0.001	1.07	1.03~1.11	<0.001
透析期間(/月)	0.99	0.95~1.03	0.471	0.96	0.89~1.03	0.218
糖尿病(糖尿病 vs 非糖尿病)	1.73	1.07~2.80	0.026	2.42	1.24~4.71	0.009
BMI(/kg/m ²)	0.95	0.88~1.04	0.276	—	—	—
アルブミン(/1g/dL)	0.60	0.20~1.36	0.223	0.70	0.20~2.42	0.573
クレアチニン(/1mg/dL)	0.87	0.77~0.98	0.024	0.91	0.76~1.08	0.273
リン酸(/1mg/dL)	1.07	0.89~1.29	0.478	—	—	—
CRP上昇(あり vs なし)	1.65	1.06~2.55	0.025	2.15	1.11~4.15	0.023
AAC(あり vs なし)	2.07	1.21~3.56	0.008	2.39	1.0~5.66	0.048

Okuno S et al. Am J Kidney Dis 49: 417-425, 2007

リンが関与したが、糖尿病患者では手末梢血管の石灰化の検討とは異なりHbA1cの関与は認められなかった。ただし、HbA1cは一時点の測定であるため、長期推移の検討を要すると考えられた。

透析期間3か月以上の維持透析患者515例を対象にした稲葉氏らのコホート研究では、5年1か月の追跡期間中の死亡例は非糖尿病患者群66例(16.9%)、糖尿病患者群37例(29.8%)であった。死亡例を腹部大動脈の血管石灰化の有無でみると、血管石灰化がない症例22例(9.8%)に比べて血管石灰化がある症例では81例(27.8%)と有意に多く、また死因を心血管疾患41例に限ってみても血管石灰化がある症例で34例(11.6%)と、血管石灰化がない症例7例(3.1%)に比べて有意に多かった(表1)。

さらに、これらの結果を多変量Cox比例ハザード解析した結果、腹部大動脈の石灰化は全死亡率および心血管死亡率の有意な予測因子であることが示唆された(表2)。正常の動脈では動脈壁の柔軟性は保持されることにより収縮期には壁進展し、拡張期には収縮が起こるが、石灰化した血管では柔軟性が低下して心臓への負担が長期的に蓄積されて心血管死亡率が上昇すると考えられる。

稲葉氏は「大動脈の血管石灰化は非糖尿病、糖尿病ともに生命予後および心血管死の有意な独立した危険因子」とし、大動脈の血管石灰化を制御することは透析患者のQOL向上につながるだけでなく、死亡率の低下に有用と指摘している。