

## 総説 (第20回徳島医学会賞受賞論文)

### 高リン血症と心血管疾患

首藤 恵 泉<sup>1,2)</sup>, 竹谷 豊<sup>1)</sup>, 酒井 徹<sup>2)</sup>, 武田 英 二<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座臨床栄養学分野

<sup>2)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部社会環境衛生学講座実践栄養学分野

(平成20年6月5日受付)

(平成20年6月18日受理)

#### 1. はじめに

慢性腎不全患者、特に長期透析患者において、動脈硬化による心血管系疾患は、生命予後を規定する最も重要な因子である<sup>1-4)</sup>。これらの患者において、動脈硬化による冠動脈疾患が死因の50%以上を占めており、末期腎不全患者の死因の第1位となっている。この動脈硬化による死亡率は、一般人に比べてはるかに高いことが報告されている<sup>5)</sup>。動脈硬化は、単球・マクロファージの泡沫化による内膜の肥厚を特徴とするアテローム型動脈硬化、中膜の血管平滑筋の石灰化を伴う Mönkeberg 型動脈硬化、細動脈あるいは細小動脈の中膜の変性を特徴とする細小動脈硬化の3つの型に分けられる。慢性腎不全患者では、全身の骨・ミネラル代謝異常に伴う異所性石灰化が高頻度に見られることから、近年では石灰化に伴う Mönkeberg 型動脈硬化の発症機序が注目されている。しかしながら、慢性腎不全患者では、糖尿病・高血圧・高脂血症なども併発することが多く、動脈硬化症や心血管イベントの発症リスクがなぜ高くなるのかについては、まだ不明な点が多い。従って、個々の危険因子の動脈硬化発症・促進作用を明らかにし、病態への関与を明らかにすることが必要である。

#### 2. 疫学調査による高リン血症の臨床的意義

近年、腎不全などの病態に伴う高リン血症が、動脈硬化や心血管疾患の発症と死亡率に密接に関連していることが知られている。数多くの疫学調査からは、リンおよびCa×P積が、慢性腎不全患者において生命予後に影響する独立した心血管疾患の危険因子であることが示されている<sup>1-4)</sup>。このリン代謝障害が、冠動脈への異所

性石灰化を引き起こし、慢性腎不全患者の心血管疾患による死亡率を高めていると推測されている。

#### 3. 高リン血症による血管石灰化の発症機序

高リン血症は、粥状動脈硬化病巣でのカルシウム・リン積の増加によるリン酸カルシウム塩の沈着による石灰化を亢進することが知られている<sup>6,7)</sup>。さらに、Jonoらは血清リン濃度の上昇が直接血管平滑筋細胞に作用し、血管平滑筋細胞を骨芽細胞様細胞に分化させ中膜の石灰化を誘導することにより動脈硬化を引き起こすと報告している<sup>6)</sup>。これは、中膜の肥厚・石灰化を伴ういわゆる Mönkeberg 型動脈硬化の発症の重要なメカニズムであり、多くの研究者の間で理解が得られている。

#### 4. 高リン血症による血管内皮障害

一方、粥状動脈硬化の発症機序として最も広く受け入れられているのが、Rossが提唱した「response to injury説」である。これは、血管内皮の機能障害を契機に、そこで生じる炎症反応に加えて、単球が内膜に進入してマクロファージに分化し中膜の血管平滑筋細胞が内膜へ遊走しマクロファージとともに泡沫化することが粥状動脈硬化発症に重要であるという説である<sup>8)</sup>。このメカニズムを理解する上で重要なものが、酸化ストレスと一酸化窒素(NO)である。血管内皮機能障害の初期には、さまざまな外的因子の刺激により血管内皮細胞内において活性酸素の産生が増加する。活性酸素は、酸化ストレスとしてさまざまなストレス応答遺伝子を発現するだけでなく、MCP-1やTNF- $\alpha$ など炎症性のケモカインやサイトカインなどの産生を増加させ動脈硬化病変を進展させ

る。さらに、活性酸素は、血管トーンを維持する上で重要な NO と結合することで有効な細胞内 NO 量を低下させ、血管内皮依存性の血管弛緩反応が抑制される<sup>9)</sup>。これらが複合的に生じることで動脈硬化が進展すると考えられている。われわれは、血管内皮細胞の細胞外リン濃度を増加させると、PKC を活性化し NAD(P)H オキシダーゼの活性化を介した ROS の産生が増加すると同時に、カベオラにおける eNOS-Thr<sup>495</sup> のリン酸化促進と NO 産生の抑制が見られることを明らかにした<sup>10,11)</sup>。さらには、ラット胸部大動脈リングを高リンメディアウム中で 1 時間インキュベートすることにより血管内皮依存性の血管弛緩反応が抑制することを見出した<sup>11)</sup>。興味深いことに、これらの反応は、これまでのリン負荷による血管障害試験で報告されてきた濃度よりも低い濃度で、しかも短時間で見られた。したがって、血清リン濃度の上昇は、早期から血管内皮機能を障害することにより動脈硬化や心血管疾患の発症と進展に関与し、新たな血管内皮細胞機能障害惹起因子となることが示唆された。

## 5. 血清リン濃度上昇による生体への臨床的意義

最近の報告では、非透析患者<sup>12)</sup>や健常者<sup>13)</sup>において、血清リン濃度が正常範囲内であっても、血清リン濃度と心血管障害の発症、動脈硬化性疾患発症頻度ならびに死亡率との間に、それぞれ正の相関があることが報告された。さらに、動脈硬化の高発部位である頸動脈壁の肥厚と血清リン濃度が相関することも報告された<sup>14)</sup>。このことは、軽度のリン負荷であっても長期に持続するような環境が続くと血管障害を引き起こし、動脈硬化の危険因子となりうることを示唆している。われわれが明らかにした血清リン濃度上昇による血管内皮機能障害のメカニズムは、これらの疫学調査結果で示されたリンと心血管疾患発症の関係の説明できる新たな経路を示しているのかもしれない (図 1)。

## 6. おわりに

従来、腎不全患者において問題とされてきた高リン血症による中膜の石灰化による動脈硬化は、長期に血清リン濃度が上昇したときの血管障害を反映していると考えている。一方、健常者において、より軽度の血清リン濃度上昇あるいはリンを多く含むような食後の血清リン濃度上昇なども、一時的に酸化ストレスを惹起したり、NO

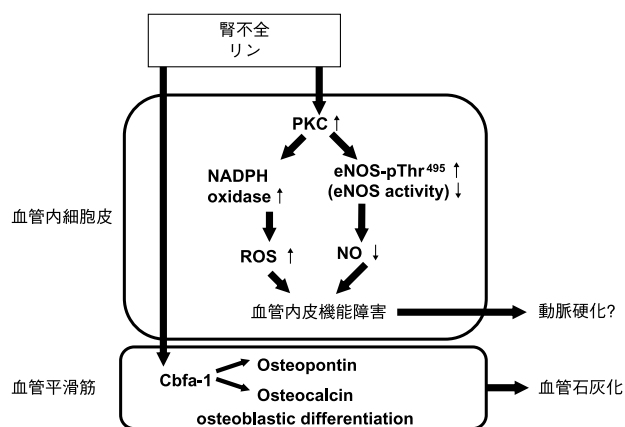


図 1

産生を抑制することで血管内皮機能を傷害し、動脈硬化のリスクとなりうると考えられる。この血清リン濃度上昇による血管内皮機能障害は、従来の中膜の石灰化に加えて新たな心血管疾患のリスクファクターであると考えられる。今後、高リン負荷による血管内皮機能障害の詳細な分子メカニズムを明らかにすると共に、食事からのリン摂取と血管内皮機能障害との関係などについて明らかにすることが必要である。

## 文 献

1. Poduval, R. D., Wolgemuth, C., Ferrell, J., Hammes, M. S.: Hyperphosphatemia in Dialysis Patients: Is There a role for focused Counseling? *J. Renal Nutrition*, 13(3): 219-223, 2003
2. Moe, S. M., Chen, N. X.: Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ. Res.*, 95: 560-567, 2004
3. Ganesh, S. K., Stack, A. G., Levin, N. W., Hulbert-Shearon, T., Port, F. K.: Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca×PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12: 2131-2138, 2001
4. Block, G. A., Klassen, P. S., Lazarus, J. M., Ofsthun, N., *et al.*: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15: 2208-2218, 2004
5. Foley, R., Parfrey, P. S., Sarnak, M. J.: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal

- disease. *Am. J. Kidney. Dis.*, **32**(Suppl):S112-119, 1998
6. Jono, S., Mckee, M. D., Murry, C. E., Shioi, A., *et al.* : Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res.*, **87** : e10-e17, 2000
  7. Giachelli, C. M. : Vascular calcification : *in vitro* evidence for the role of inorganic phosphate. *J. Am. Soc. Nephrol*, **14** : S300-S304, 2003
  8. Ross, R. : Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med*, **340** : 115-126, 1999
  9. Förstermann, U., Münzel, T. : Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease from marvel to menace. *Circulation*, **113** : 1708-1714, 2006
  10. Takeda, E., Taketani, Y., Nashiki, K., Nomoto, M., *et al.* : A novel function of phosphate-mediated intracellular signal transduction pathways. *Adv. Enzyme. Regul.*, **46** : 154-161, 2006
  11. Shuto, E., Taketani, Y., Tanaka, R., Harada, N., *et al.* : (unpublished observation)
  12. 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*, **112** : 2627-2633, 2005
  13. Dhingra, R., Sullivan, L. M., Fox, C. S., Wang, T. J., *et al.* : Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arc. Intern. Med.*, **167** : 879-885, 2007
  14. Onufrak, S. J., Bellasi, A., Shaw, L. J., Herzog, C. A., *et al.* : Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis* (in press, 2008)

## *Hyperphosphatemia and cardiovascular disease*

*Emi Shuto*<sup>1)</sup>, *Yutaka Taketani*<sup>1)</sup>, *Tohru Sakai*<sup>2)</sup>, and *Eiji Takeda*<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Nutrition ; and <sup>2)</sup>Department of Public Health and Applied Nutrition, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

### SUMMARY

Hyperphosphatemia has been known as a risk factor for cardiovascular disease particularly in chronic kidney disease patients. Hyperphosphatemia can be involved in the calcification of vascular smooth muscle cells, resulting in Mönkeberg medial calcific sclerosis which is a type of arteriosclerosis. However, it has not been clarified whether hyperphosphatemia can deteriorate endothelial function and can be a risk factor of atherosclerosis. Our recent study demonstrated that hyperphosphatemia increased oxidative stress and decreased nitric oxide production in endothelial cells. In addition, hyperphosphatemia attenuated endothelium-dependent vasodilation reaction. These observations suggest that hyperphosphatemia may cause endothelial dysfunction, and be an important factor for progression of atherosclerosis as well as vascular calcification. Positive association between hyperphosphatemia and cardiovascular disease may be explained by the dual harmful effects of phosphorus on the vessels.

Key words : hyperphosphatemia, cardiovascular disease, endothelial cell, oxidative stress, vascular calcification