

透析患者における心血管系危険因子としての アンジオテンシンIIの意義

石光 俊彦 松本 信子 瀬田 斉 谷仲 肇子 松岡 博昭

要 旨：透析患者では心血管疾患のリスクが高く、心血管系における組織障害の進展には促進因子としてレニン - アンジオテンシン - アルドステロン系の亢進が関与することが推測されている。慢性血液透析患者の追跡調査において、心血管イベントの発症には年齢、糖尿病、血圧のほかに左室肥大(LVH)や血漿アンジオテンシンII(AII)濃度が関係した。透析患者の左室心筋重量係数(LVMI)は、血圧や血漿AII濃度と相関した。透析患者にACE阻害薬を長期投与すると、血圧に有意な変化はなかったが、LVMIが減少した。以上より、AIIは透析患者のLVHを促進するとともに心血管疾患のリスク増加に関係し、ACE阻害薬はこれを改善する効果をもつことが期待される。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 383-389)

Key words: dialysis, angiotensin II, left ventricular hypertrophy, angiotensin converting enzyme inhibitor

はじめに

わが国の透析患者数は年々増加しており、その管理と予後の向上は今世紀の医療において重要な問題の一つとなることが予想される。透析患者における死亡率は一般人口に比べ約10倍高く、その死亡原因としては、感染症とともに、脳卒中、虚血性心疾患、心不全などの心血管疾患が多いのが特徴であり^{1,2)}、不整脈による突然死なども考慮すると、死因の約半分は心血管疾患によるものであると考えられる。したがって、透析患者の予後の改善を図るには、心血管疾患の発症を抑制することが重要である。心血管疾患を予防するうえで、心血管系の危険因子を把握し、リスクの高い症例に重点的な介入を行うことが効果的である。

心血管系の組織障害の進展にはレニン - アンジオテンシン - アルドステロン(RAA)系が関係すると考えられており^{3,4)}、透析患者における心血管疾患のリスクの評価と予防においても、病態におけるRAA系の役割を理解し、これに対する介入を検討することが、有効なアプローチの一つであると推測される。本稿では、著者らがRAA系において中心的な生理活性物質であるア

ンジオテンシンII(AII)に着目し、透析患者における心血管系臓器障害の進展や心血管疾患の発生、および最終的には生命予後の改善との関係について検討した一連の臨床研究成績を系統的に概述する。

透析患者におけるレニン - アンジオテンシン - アルドステロン系の動態

透析患者においては腎機能が廃絶しており、糸球体の硬化、線維化とともに傍糸球体装置にも組織障害が及んでいるとすれば、輸入細動脈壁からのレニン分泌も著しく低下するはずである。そして、循環血液中のRAA系においてはレニン活性がAII産生の律速段階であり、AIIはアルドステロン産生を刺激する主要な因子であるため、全体として透析患者の血中RAA系は抑制されると考えられる。また、傍糸球体装置に障害がないとしても、透析患者では体液量の増加によりレニンやアルドステロンの分泌は低下し、RAA系は抑制された状態になることが予想される。

Fig. 1は人間ドックを受診した健常人男性126名(50 ± 2歳)およびACE(angiotensin-converting enzyme)阻害薬やAII受容体拮抗薬(AII receptor blocker: ARB)を服用し

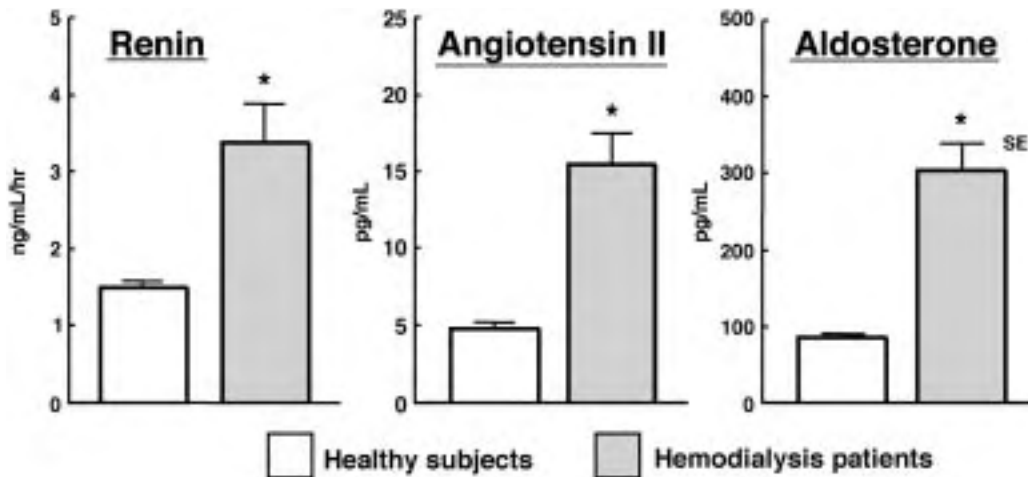


Figure 1 Circulating components of renin-angiotensin-aldosterone system in healthy subjects (n = 126) and chronic hemodialysis patients (n = 95).

* p < 0.001 vs healthy subjects

ていない男性慢性血液透析患者95例(52 ± 2歳)において血中のRAA系の因子を測定した結果であるが、透析患者においてレニン、AII、アルドステロンのいずれも低下しておらず、むしろ明らかに高値を呈している。このように透析患者の血中RAA系が亢進することには、高度な腎組織障害が腎血管病変を伴い局所的な虚血が起こり、残存する腎組織によるレニンの産生、分泌が増加する機序が考えられる。また、近年、心血管組織や結合組織、脂肪組織などにおいてもRAA系因子の遺伝子発現が認められることが注目されており^{3,4)}、透析患者ではそのような腎外におけるRAA系因子の産生が増加し血中レベルの上昇に寄与する可能性も推測される。

生体内において、特に循環器系で、RAA系は、自律神経系とともに、血圧や体液量などの調節に与る重要な調節因子である。RAA系の中ではAIIが血管収縮、アルドステロン分泌刺激など著明な生理活性をもち、ACEは最終的に直接AIIを産生する段階で働く酵素である。また、AIIは、血管収縮やアルドステロン分泌のほか、交感神経活性の増加、心血管組織の肥大・増殖、炎症や酸化ストレスの増加、インスリン抵抗性の増大、血液凝固促進などの作用をもち、アルドステロンも尿細管におけるNa再吸収のほか、心血管組織の線維化・肥大の促進、血管内皮障害、炎症性サイトカインの産生促進、血液凝固促進因子であるPAI-1の増加などの作用をもつことが示されている^{5,6)}。このように

多彩なAIIおよびアルドステロンの作用は、心血管系臓器において組織障害の進展や心血管疾患の発症を促進する方向に働くと考えられ、さまざまな心血管疾患の予防や治療を行ううえで、心血管組織のRAA系の抑制を考慮することが重要であることが認識されるようになっている。

透析患者における左室肥大と血漿アンジオテンシンII濃度の関係

このように透析患者の循環血液中においてRAA系が亢進していることは、透析患者における心血管系の臓器障害や心血管疾患のリスクや病態と関係することが推測される。そこで、慢性血液透析患者において左室心筋重量の増加と関係する因子を検討した。安定した維持血液透析下にあり、虚血性心疾患や心臓弁膜症を合併しない166例(男80例、女86例、年齢56 ± 1歳)を対象として心エコー図を記録し、左室心筋重量係数(left ventricular mass index: LVMI)を算出した⁷⁾。身体所見や背景因子のなかでは血圧がLVMIと相関し(収縮期血圧: $r = 0.254$, $p = 0.001$, 拡張期血圧: $r = 0.261$, $p < 0.001$)、検査所見では血漿AII濃度($r = 0.184$, $p = 0.020$)が有意な相関を示した(Fig. 2)。一方、人間ドックを受診した健常人126例(49 ± 1歳)を対象に同様の検討を行った場合には、LVMIは平均血圧($r = 0.249$, $p < 0.006$)および体重指数($r = 0.279$, $p < 0.002$)と正

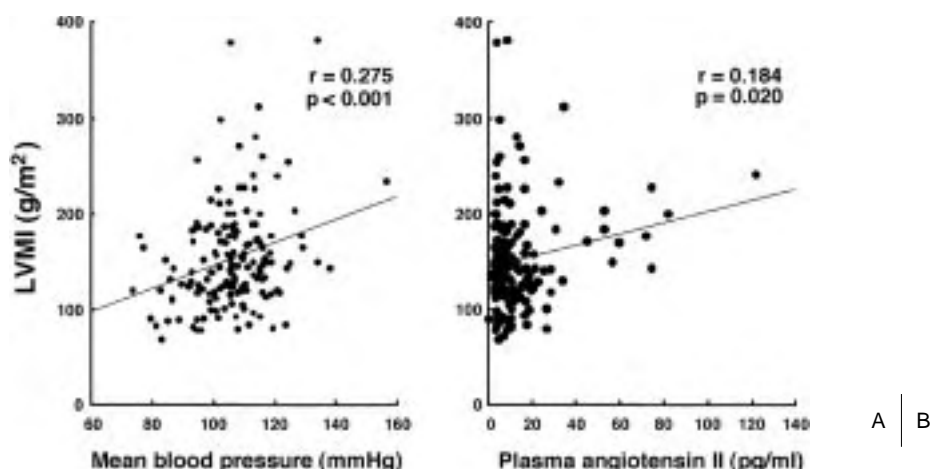


Figure 2 Correlations of echo cardiographic left ventricular mass index (LVMI) with mean blood pressure (A) and plasma angiotensin II concentration (B).

の相関を示したが、血漿AII濃度とLVMIの間には有意な関係は認められなかった⁸⁾。

したがって、透析患者の血中において増加しているAIIは、血圧とともに、左室心筋重量の増加すなわち左室肥大の進展に関係することが推測される。透析患者においては左室肥大が起こる頻度が高く、血圧が正常であっても左室肥大を呈する症例があることが示されており^{9,10)}、これにはRAA系の亢進による心筋細胞肥大の促進が関係することが推測される。健常人においても、血漿AII濃度と左室心筋重量の間に有意な相関を認めた成績が報告されているが¹¹⁾、われわれが対象とした人間ドック受診者においては有意な関係がなく、血中のRAA系が亢進していない健常人では、血中におけるRAA系の因子が左室心筋重量の増加に及ぼす影響は小さいと思われる。

左室肥大の進展には圧負荷と容量負荷が大きな影響を及ぼすため、透析患者においても血圧と体重増加をコントロールすることが左室心筋重量の増加を抑制するうえで重要であると思われる¹²⁻¹⁶⁾。これらに加え、透析患者ではRAA系が亢進しており、また、増加した血漿AII濃度と左室心筋重量の間に正相関が認められることから、上述したような非機械的なメカニズムによっても、左室肥大の進展が促進されることが推測される。したがって、非透析高血圧患者ではACE阻害薬やARBなどのRAA系阻害薬が左室肥大の退縮効果に優

れると考えられているが¹⁷⁾、透析患者においても同様にRAA系阻害薬が、降圧効果に加え、左室肥大の抑制や退縮に優れた効果を示すことが期待される。

透析患者の予後予測因子としての 血漿アンジオテンシンII濃度

透析患者においては心血管疾患の発症が多く、生命予後も一般人口に比べ著しく不良であることは前述した。慢性血液透析患者556例を5年間追跡調査し、身体所見、背景因子およびRAA系も含めた検査所見のなかで、どのような因子が心血管疾患発症のリスクに関係するのかを検討した^{18,19)}。5年間で205例に致死性および非致死性の心血管疾患が発生した。心血管イベントの発症には、年齢、糖尿病、血圧のほか心電図上の左室肥大や血漿AII濃度が有意な関係を示した。すなわち、心電図上左室高電位($SV_1 + RV_{5,6} > 3.5\text{mV}$)を呈する154例では52.3%で心血管イベントが発生したのに対し、左室肥大の認められない1402例における発生は31.1%であった($\chi^2 = 21.3, p < 0.001$)。一方、Cox比例ハザード解析では、血漿AII濃度が1pg/mL上昇することに心血管イベントのリスクが3%増加するという関係が示された($p = 0.001$)。そして、血漿AII濃度が10pg/mL以上の群では10pg/mL未満の群に比べ、5年間で心血管イベントの発生が23.1%多かった(Fig. 3A)。ACE阻害薬やARBを投与されている症例の割合は、10pg/mL以

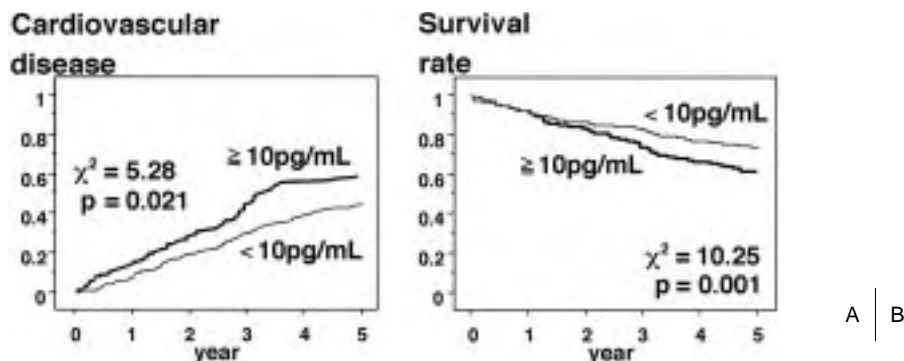


Figure 3 Cumulative incidence of cardiovascular events (A) and survival rate (B) in chronic hemodialysis patients grouped by plasma angiotensin II concentration.

上の群では29.4%，10pg/mL未満の群では24.5%と有意な違いはなかった。また，血漿AII濃度は，年齢，糖尿病，左室肥大などの因子とともに，慢性血液透析患者の生命予後とも有意な関係が認められた（ハザード比1.012， $p = 0.004$ ）。すなわち，血漿AII濃度10pg/mL以上の群では10pg/mL未満の群に比べ，5年間で死亡が50.6%多かった（Fig. 3B）。

非透析高血圧患者のみならず透析患者でも左室肥大が存在すると心血管疾患発症のリスクが高く，予後に影響する重要な因子の一つであることが示されている^{20, 21)}。われわれが行った追跡調査でも左室肥大は心血管疾患の発症とともに生命予後とも強い関係を示した^{18, 19)}。したがって，透析患者において心血管疾患を抑制し予後の改善を図るうえで左室肥大の進展を抑制することが重要であると考えられる。一方，われわれの追跡調査では血漿AII濃度と心血管疾患の発症および生命予後の間にも有意な関係が認められ，また，血漿AII濃度と左室心筋重量が有意な相関を示したことから，透析患者において左室肥大を抑制，改善するためには降圧薬としてRAA系抑制薬の有効性が高いことが推測される。

透析患者の左室心筋重量に及ぼす ACE阻害薬の効果

以上のことから，慢性血液透析患者においては，血中のRAA系が亢進しており，左室肥大など心血管系臓器障害の進展や心血管疾患発症のリスク，さらには生命予後にも影響を及ぼすことが推測される。そこで，

次に，透析患者における心血管系臓器障害の進展に対するRAA系抑制薬の治療効果を検討した²²⁾。

すなわち，慢性血液透析患者30例にプラセボあるいはACE阻害薬としてイミダプリル2.5mg/日を6カ月間投与し，前後で心エコー図所見を比較した。プラセボ群およびイミダプリル投与群においても血圧や透析間の体重増加の推移に有意な違いは認められなかったが，6カ月後，LVMIはイミダプリル群で有意に減少したが（前 132 ± 10 ，後 $109 \pm 6 \text{ g/m}^2$ ， $p < 0.05$ ），プラセボ群では有意な変化は認められなかった（Fig. 4）。また，左室収縮機能の指標である駆出分画には有意な変化はなかったが，左室拡張能の指標である僧帽弁口血流速度波形のE/A（peak early velocity to peak late velocity ratio）比はイミダプリル投与群においてのみ有意な改善が観察された（前 0.81 ± 0.06 ，後 1.04 ± 0.09 ， $p < 0.05$ ）。

透析患者においてACE阻害薬やARBが左室肥大を軽減した成績が報告されているが，多くは血圧の低下に伴う改善であり²³⁻²⁶⁾，われわれの検討ではイミダプリル投与群とプラセボ投与群の間に有意な血圧の違いは認められなかったため，透析患者においてACE阻害薬は，著明な降圧効果は期待し難いものの，血圧低下とは独立した機序により心血管系の肥大を改善する効果をもつことが推測される。さらに，イミダプリルにより体液量の変化や血圧に影響することなく，左室肥大の抑制とともに左室拡張能が改善したため，透析患者における心筋細胞の肥大や心室壁組織の線維化など心血管組織のリモデリングにRAA系が関与することが推測される。この点に関しイミダプリルはカプトプリル

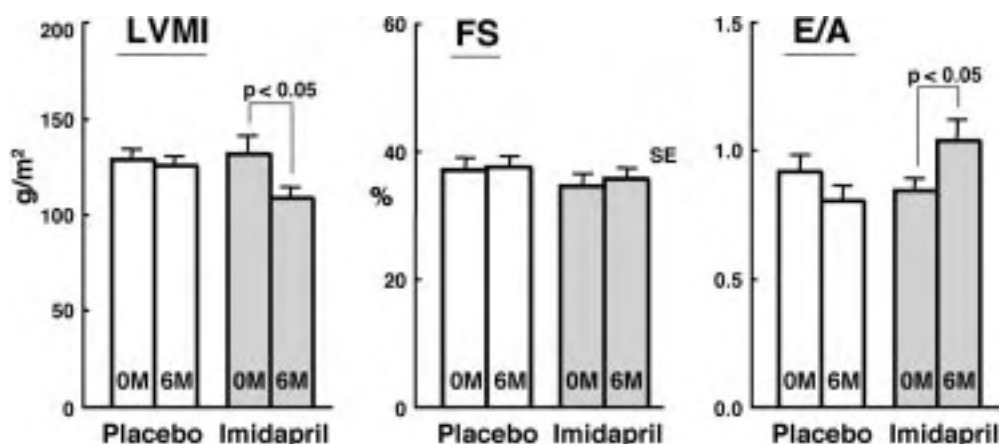


Figure 4 Changes in echocardiographic measurements of chronic hemodialysis patients given placebo or imidapril for 6 months.

LVMI: left ventricular mass index, FS: fractional shortening, E/A: ratio of peak early velocity to peak late velocity of transmitral flow

やエナラプリルなどに比べて心血管組織のACE活性を抑制する効果が強いことが示されている²⁷⁾。われわれが用いたイミダプリルの投与量は少量であるがACE阻害薬は腎排泄性の薬剤であるため、透析患者においてはより高用量に相当する薬効がもたらされたと思われる。しかし、血圧には有意な影響が認められず、腎不全患者の血圧調節においてはRAA系の役割は少なく、交感神経系や体液量の変化などの因子が血圧により大きな影響を与える可能性が考えられる。

おわりに

近年、RAA系は循環血液中における体液量や血圧の調節因子であるとともに、心血管系において血管壁細胞や間質組織の細胞もアンジオテンシノーゲン、レニン、ACE、キマーゼなどAII産生に与る遺伝子が発現しており、心血管組織局所におけるAII濃度は血中以上に達しうると推定されている^{28,29)}。そして、心血管組織障害の進展には、血中のみならず組織におけるオートクリン、パラクリン物質としてのAIIが重要な役割をもつと考えられている。したがって、心血管疾患のリスクが高い透析患者においては、血中とともに心血管系組織におけるRAA系を制御することが循環器疾患の発症や心血管系臓器障害の進展を抑制し長期予後を改善するうえで重要であると考えられる³⁰⁾。

以上、AIIは透析患者の左室肥大を促進するとともに

心血管疾患のリスク増加や生命予後に関係し、ACE阻害薬はこれを改善する効果をもつことが期待される。

文 献

- 1) Collins AJ, Kasiske B, Herzog C et al: Excerpts from the United States Renal Data System 2006 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*, 2007, **49** (Suppl 1): S1–S296.
- 2) Nakai S, Masakane S, Akiba T et al: An overview of dialysis treatment in Japan (as of Dec. 31, 2005). *J Jpn Soc Dial Ther*, **40**: 1–30, 2007.
- 3) Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA: The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci*, 2003, **326**: 15–24.
- 4) Struthers AD, MacDonald TM: Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res*, 2004, **61**: 663–670.
- 5) Luft FC: Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, **11**: 59–66.
- 6) Hostetter TH, Ibrahim HN: Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**: 2395–2401.
- 7) 谷仲肇子, 石光俊彦, 高橋正樹 他: 慢性血液透析患者の左室心筋重量に關係する因子の検討. *日本透析医学会雑誌*, 2002, **35**: 1211–1217.
- 8) 瀬田 育, 石光俊彦, 玉野宏一 他: 正常血圧男性にお

- ける左室心筋重量および左室拡張能に關与する因子の検討. *J Cardiol*, 2001, **37**: 249–256.
- 9) Hüting J, Kramer W, Schütterle G et al: Analysis of left-ventricular changes associated with chronic hemodialysis. A noninvasive follow-up study. *Nephron*, 1988, **49**: 284–290.
- 10) Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM et al: The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron*, 1990, **55**: 114–120.
- 11) Harrap SB, Dominiczak AF, Fraser R et al: Plasma angiotensin II, predisposition to hypertension, and left ventricular size in healthy young adults. *Circulation*, 1996, **93**: 1148–1154.
- 12) Harnett JD, Kent GM, Barre PE et al: Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1994, **4**: 1486–1490.
- 13) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1996, **49**: 1379–1385.
- 14) Washio M, Okuda S, Mizoue T et al: Risk factors for left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 1997, **47**: 362–366.
- 15) Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G et al: Prediction of left ventricular geometry by clinic, pre-dialysis and 24-h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients: CREED investigators. *J Hypertens*, 1999, **17**: 1751–1758.
- 16) Assanelli D, Cannella G, Guerra UP et al: Effects of intra-vascular volume loading and unloading on atrial sizes and left ventricular function in dialyzed uremic man. *Am J Noninvas Cardiol*, 1990, **4**: 53–59.
- 17) Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*, 2003, **115**: 41–46.
- 18) Ishimitsu T, Tsukada K, Ohta S et al: Increased cardiovascular risk in long-term hemodialysis patients carrying deletion allele of ACE gene polymorphism. *Am J Kidney Dis*, 2004, **44**: 466–475.
- 19) 石光俊彦, 太尾泰雄, 細谷和良 他: 慢性血液透析患者における心血管疾患の発生とACE遺伝子型の関係について. *日本透析医学会雑誌*, 2001, **34**: 41–47.
- 20) Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS et al: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1989, **36**: 286–290.
- 21) Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD et al: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, **11**: 1277–1285.
- 22) Matsumoto N, Ishimitsu T, Okamura A et al: Effects of imidapril on left ventricular mass in chronic hemodialysis patients. *Hypertens Res*, 2006, **29**: 253–260.
- 23) London GM, Pannier B, Guerin AP et al: Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation*, 1994, **90**: 2786–2796.
- 24) Paoletti E, Cassottana P, Bellino D et al: Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE inhibitors. *Am J Kidney Dis*, 2002, **40**: 728–736.
- 25) Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T et al: Angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron*, 2002, **90**: 256–261.
- 26) Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M et al: Angiotensin receptor antagonist regresses left ventricular hypertrophy associated with diabetic nephropathy in dialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, **43**: 380–386.
- 27) Kubo M, Ochiai T, Kato J et al: Pharmacological studies on TA-6366, a new ACE inhibitor: II. Effect of long-term administration from the pre-hypertensive stage on blood pressure, relative heart weight and ACE activity of various tissues in spontaneously hypertensive rats (SHRs). *Jpn J Pharmacol*, 1991, **57**: 517–526.
- 28) Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R: Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*, 2006, **86**: 747–803.
- 29) Re RN: Mechanisms of disease: local renin-angiotensin-aldosterone systems and the pathogenesis and treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2004, **1**: 42–47.
- 30) Shah AD, Arora RR: Tissue angiotensin-converting enzyme inhibitors: are they more effective than serum angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Clin Cardiol*, 2005, **28**: 551–555.

Implication of Angiotensin II as a Cardiovascular Risk Factor in Hemodialysis Patients

Toshihiko Ishimitsu, Nobuko Matsumoto, Hitoshi Seta, Hatsuko Yanaka, and Hiroaki Matsuoka

Department of Hypertension and Cardiorenal Medicine, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

Key words: dialysis, angiotensin II, left ventricular hypertrophy, angiotensin converting enzyme inhibitor

Patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy are at increased risk of cardiovascular disease. It is speculated that the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in the progression of cardiovascular tissue injuries. This article focuses on the cardiovascular implications of angiotensin II in hemodialysis patients. First, it was noted that circulating components of RAAS markedly increased in chronic hemodialysis patients compared with healthy subjects. Second, in hemodialysis patients, plasma angiotensin II positively correlated with left ventricular mass index (LVMI) independently of blood pressure. Third, in the follow-up study of hemodialysis patients, the incidences of death and cardiovascular disease are much higher in patients with left ventricular hypertrophy (LVH) than those without LVH. Fourth, the long-term therapy with an ACE inhibitor reduced LVMI without affecting blood pressure in hemodialysis patients. It is suggested that LVH is a predictor for the incidence of death and cardiovascular events and the activation of RAAS is related to the development of LVH in hemodialysis patients. In addition, an ACE inhibitor is thought to reduce LVM by the mechanism independent of blood pressure changes in hemodialysis patients.

(J Jpn Coll Angiol, 2007, **47**: 383–389)