

山下 裕 論文内容の要旨

主 論 文

Association between cystatin C and arteriosclerosis in the absence of chronic kidney disease
(慢性腎臓病を有さない健診受診者におけるシスタチン C と動脈硬化の関連)

Hiroshi Yamashita, Tomoya Nishino, Yoko Obata, Mio Nakazato, Keita Inoue
Akira Furusu, Noboru Takamura, Takahiro Maeda, Yoshiyuki Ozono, Shigeru Kohno

(Journal of Atherosclerosis and Thrombosis)
[in press]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野茂教授)

※主任指導教員が不在の場合は、教室主任代理を記入すること。

緒 言

近年、慢性腎臓病 (CKD) 患者の増加が世界的な問題となっており、日本においても成人人口の約 13% である 1330 万人が CKD 患者と推測されている。CKD は、末期腎不全のみならず心血管疾患 (CVD) の危険因子としても知られており、早期発見治療介入が望まれる。シスタチン C (CysC) は、全身の有核細胞で産生される分子量 13kDa の蛋白であり、糸球体から自由に濾過され、近位尿細管でほぼ全て再吸収を受け、代謝される。このような体内動態から、CysC はクレアチニンと比較し筋肉量などの影響を受けにくく、より早期から腎機能低下を鋭敏に反映するマーカーとして用いられている。また、これまでの報告から、CysC は CVD 発症やその背景にある動脈硬化との関連も明らかとなっている。

しかし、CKD を有さない集団における CysC と動脈硬化の関連はいまだ不明であり、今回我々は CKD を有さない健診受診者における CysC と動脈硬化の関連を検討した。

対象と方法

本研究への同意が得られた五島地区健診受診者 637 人 (男 264 人、女 373 人) のうち、推算糸球体濾過量 (eGFR) が $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 未満もしくは尿アルブミン/クレアチニン比が 300 mg/gCr 以上の蛋白尿を有する CKD 患者と問診にて心血管疾患 (脳梗塞、脳出血、虚血性心疾患) を有する患者を除外した 446 人 (男性 177 人、女性 269 人) を本研究の対象とした。CysC は患者血清を用いてラテックス免疫比濁法で測定し、動脈硬化の指標として心臓足首血管指数 (CAVI)、頸動脈内膜中膜複合体厚

(CIMT)を測定した。基本項目として身長、体重、ウエスト径、Body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、HbA1c、血清クレアチニン、尿酸を測定した。また、問診にて、既往歴、喫煙歴、現在の受診状況を調査した。eGFR は日本腎臓学会から発表されている日本人の GFR 推算式を用いて算出した。

結 果

全対象者の平均年齢は 67.0 ± 10.0 歳であった。糖尿病、脂質異常症、高血圧を有する割合はそれぞれ 6.7%、35.7%、65.2%であり、喫煙率は 11.0% (男性 23.2%、女性 3.0%) であった。単回帰分析において、男女ともに CysC は CAVI と有意な相関を認め、男性では CysC と CIMT にも有意な相関を認めたものの女性では認めなかった。重回帰分析で年齢、尿酸、BMI、糖尿病、脂質異常症、高血圧、喫煙の影響を除外しても、女性において CysC と CAVI との間に有意な相関を認めたが、全対象者と男性では有意な相関を認めなかった。一方、重回帰分析では、全対象者、男性、女性ともに CysC と CIMT に、有意な相関を認めなかった。eGFR と CAVI、CIMT との関連も検討したが、いずれも有意な相関は認めなかった。

考 察

本研究では CKD を有さない成人の健診受診者において CysC と動脈硬化の関連を検討した結果、女性の健診受診者において CysC と CAVI との間に有意な相関を認めた。この結果より、CKD を有さない集団においても早期の腎機能低下と動脈硬化に関連がある可能性が示唆された。CysC と CAVI との関連に男女差を認めた理由として、喫煙率の差や女性ホルモンの影響が考えられる。これまでの報告で、CysC の上昇と喫煙との間には有意な相関があるとされ、その機序として早期の腎機能低下によるものだけでなく、喫煙に対する生体反応として CysC の産生が亢進する可能性も示唆されており、本研究の男性においても喫煙の影響で CysC が高値を示した可能性がある。また、本研究対象の女性の平均年齢は 67.4 歳と比較的高齢であり、閉経後の女性ホルモンの減少により動脈硬化が急速に進展することから、CAVI の結果に年齢が影響を与えた可能性も否定できない。CysC と CIMT の関連については、我々の報告と同様に相関は認めないとする報告がある一方、高血圧の患者を対象とした研究では正の相関が認められたとの報告もあり、今後のさらなる検討が望まれる。

今回、CKD を有さない集団においても CysC と CAVI との間に有意な相関を認めたことから、CysC の上昇を認めた場合には将来的に CKD や CVD へ進行する可能性も念頭に置き、腎機能や動脈硬化の程度について厳重に経過観察をしていくことが重要と考えられた。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。