

## 主論文

### Serum cystatinC levels associated with coronary artery calcification in women without chronic kidney disease

(血清シスタチン C 濃度は、慢性腎臓病を伴わない女性の冠動脈石灰化と関連する)

#### 【緒言】

慢性腎臓病 (CKD) は、心血管疾患や心血管死のリスクを増強させる世界規模の健康問題である。血清クレアチニン濃度は、臨床上で腎機能を測る基本的な項目である。クレアチニンから算出した eGFR は、健康な人と高齢者に用いた場合には不正確な面を含んでいる。過去の研究で、シスタチン C は、腎機能をより信頼できる指標であることが示されている。

シスタチン C は、蛋白分解酵素阻害作用を持っており、人体での血管の病態生理で多面的な働きをする。またシスタチン C は、将来の冠動脈性心疾患(CAD)・虚血性脳卒中・心不全の強い予測因子ともされている。

冠動脈石灰化(CAC)は、動脈硬化における確立したマーカーであり、将来の冠動脈性心疾患の独立した予測因子とされている。過去の研究で CKD と CAC 進行の関連が証明されている。しかしながら、CKD を伴わない集団で、CAC における血清シスタチン C 濃度の影響は定まっていない。

従って、この研究では、CKD が無く、CAD を認めない集団において、シスタチン C 濃度と CAC の関連を評価することを目的とした。我々は、シスタチン C 濃度と CAC との関連において、性別の影響も評価した。

#### 【対象と方法】

##### 〈研究対象〉

多重列 CT にて CAC を評価された患者群の中で、CKD および CAD の存在を認めず、7 日以内に血液検査が行われている患者を対象とした。岡山大学病院にて、2011 年 8 月～2013 年 7 までの間に検査された患者群 (n=1273) からスクリーニングしている。除外対象は、eGFR が 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> (n=398)、冠動脈ステント留置の既往など CAD を有するもの (n=63)、7 日以内にシスタチン C の測定がないもの (n=342)、冠動脈の虚血評価が出来ていない患者(n=14)としている。最終的に、合計 456 症例において解析を行った。

##### 〈CT プロトコール〉

冠動脈石灰化画像は、64 列 CT(Somaton Definition Flash ; Siemens 社)において非造影で得られたものを用いている。冠動脈石灰化は、標準的なアガトストーン石灰化スコアで算出している。石灰化スコアにより 3 群 (0-9、10-399、 $\geq 400$ ) に分けて評価している。造影材(オムニパーク 350)の量は、体重 x 0.07ml/ kgとしている。患者は、CT 検査の 60 分

前にメトプロロールを内服し、またランジオロールの静注 (0.125 mg/ kg) を必要に応じて追加併用し、脈拍を 60 回以下/分になるように投与している。見識と経験を有した循環器内科医と放射線技師により解析を行っている。

#### 〈統計解析〉

連続変数に関して、正規分布のものを、mean±SD で表示し、非正規分布のものは、中央値 (四分位) で表示している。ANOVA もしくは、Kruskal - Wallis テストにて、グループ間の比較評価を行っている。カテゴリ変数のグループ間の比較評価には、カイ 2 乗検定を用いている。高度の石灰化患者 (CAC $\geq$ 400) を区別するための最良値は、ROC 曲線により判定した。P 値 $<$ 0.05 にて、有意差ありとした。統計解析には、SPSS 24.0 を用いて解析した。

#### 【結果】

性別で分けた患者特徴は、table 1 に示している。合計 456 例の連続症例 (平均年齢 61 $\pm$ 13 歳、男性 58%) で調査している。男性で喫煙者の割合が高かった。生化学検査では、女性において、総コレステロール・HDL コレステロール・LDL コレステロールが高かった。血清クレアチニンとシスタチン C は男性の方が、有意に高値であった。Table2 では、CAC スコアの mild 群 (0-9)、moderate 群 (10 - 399)、severe 群 (400 以上) に分けて、患者特徴を示した。年齢、男性の割合、糖尿病の罹患率、および血清シスタチン C 濃度は、CAC スコアの最も高い severe 群において有意に高かった。さらに、CAC スコアと血清シスタチン C 濃度の関連も解析した。女性において、血清シスタチン C 濃度は、CAC の高い群になるにつれて、高くなる傾向があった : 0.87 [0.16]、0.89 [0.21]、1.00 [0.15] mg/l (中央値 [四分位範囲]) ; それぞれに対して p $<$ 0.01 。しかし男性においては、同様の傾向には至らなかった : 0.95 [0.28]、0.96 [0.22]、0.97 [0.17] mg/l ; p=N.S。

次に患者集団をシスタチン C 濃度をもとに三段階の群 (T1-T3) に分けた。全集団において、T1 群のシスタチン濃度は、0.56-0.85 mg/l (n=150)、T2 群は 0.86-0.99 mg/l (n=158)、T3 群は 1.00-1.70 mg/l (n=148)であった(3 群間に有意差なし)。男性に限った評価では、T1 群のシスタチン濃度 0.58-0.89 mg/l (n=97)、T2 群 0.90-1.03 mg/l (n=83)、T3 群 1.04-1.70 mg/l (n=83)であった(3 群間に有意差なし)。女性に限っては、T1 群のシスタチン濃度 0.56-0.82 mg/l (n=61)、T2 群 0.83-0.93 mg/l (n=67)、T3 群 0.94-1.30 mg/l (n=63)であった(T1 群に対して、T2、T3 で有意差あり : p $<$ 0.05)。

ROC 曲線での解析評価もしている。全患者では、シスタチン C 濃度でカットオフ値を 0.88 mg/l とすると、高度の冠動脈石灰化患者を識別することに、感度 76%、特異度 44% (AUC 0.60 ; 95% CI : 0.53-0.66、p=0.02)。男性に限った評価では、シスタチン C 濃度でカットオフ値 0.78 mg/l として、感度 96%、特異度 17% (AUC 0.51 ; 95% CI : 0.43-0.59、p=0.58)。女性に限った評価では、シスタチン濃度でカットオフ値 0.97 mg/l として、感度

71%、特異度 77% (AUC 0.74 ; 95% CI : 0.62–0.86、 $p < 0.01$ )。

シスタチン C レベルと冠動脈石灰化 (CAC) の関連を確認するために、ロジスティック解析を施行した (Table 3)。全患者および男性に限った集団では、シスタチン C 濃度は、高度の CAC と関連は認めなかった。女性に限った集団では、シスタチン C 濃度  $> 0.97$  mg/l は、高度の CAC と関連する独立因子であった。併存因子を補正した後でも有意な関連を認めた (odds ratio : 7.80 、 95%CI : 1.76–34.6、 $p < 0.01$ )。

### 【考察】

この研究では、シスタチン C 濃度が高くなると、冠動脈石灰化 (CAC) の程度も強くなることが CKD を伴わない女性において示された。血清シスタチン C 濃度を測定することが、CKD を伴わない女性において、心血管疾患のリスクをもつ患者を同定することに有用であるといえる。

この研究では、シスタチン C レベルと冠動脈石灰化との関連性の結果には性別による影響が示された。この所見の一つの説明として、女性よりも男性において古典的なリスクファクターが CAC に影響を及ぼした可能性がある。この研究では、男性において、 $CAC \geq 400$  に関連する独立因子として、糖尿病が示されている (女性では関連が示されなかった)。故に、男性の CAC における糖尿病の影響が女性よりも強く出ているのかもしれない、それが CAC へのシスタチン C の影響の違いとなったのかもしれない。

他の説明として、シスタチン C は、早期の段階で動脈硬化の進展に関わっているかもしれない。女性ホルモンであるエストロゲンにより、女性の CAC の上昇は、男性よりも緩やかとされている。その中で、シスタチン C が動脈硬化の進展に直接的に関わっていることを示唆しているのかもしれない。冠動脈 CT を施行した CKD を伴わない患者で、シスタチン C 濃度が高いと早期の冠動脈プラーク形成と関連していることを Imai 等は報告している。

喫煙は、冠動脈石灰化の進展への危険因子になるとされている。しかしながら、我々の研究では、男女とも喫煙に関しては、冠動脈石灰化と有意な関連は認めなかった。今回、シスタチン C 濃度に関しては、喫煙者と非喫煙者の間で差が見られなかった (0.96 [0.24]mg/l 対 0.96[0.22]mg/l)。

過去のいくつかの研究では、シスタチン C 濃度は、心血管疾患の悪化や新規発症の有用なマーカーであるとされている。しかしながら、シスタチン C が、心血管疾患の病因となる働きがあるのかどうかは、不明確のままである。近年、van der Laan 等の報告からも、シスタチン C が心血管疾患の病因となる働きをしていることを支持するには至らない結果であった。介入するための目標物となるものではなく、指標となるものとされた。

臨床において、ハイリスク患者を予測することは、とても重要なことである。心血管疾患のリスク評価のために、シスタチン C の役割の重要性は残されている。

今回の研究では、いくつかの制限がある。第一に、血清シスタチン C 濃度は、甲状腺機能に伴い変動するとされている。しかしながら、この研究では、患者の甲状腺機能の測定

を行っていない。故に、この研究において、甲状腺機能の影響が否定できない。第二に、この研究は、冠動脈疾患が疑われて冠動脈 CT を施行した患者群が対象となっている。そのため、我々の結果は一般集団には当てはまらない可能性もある。第三に、今回の CKD の定義としては、蛋白尿や微量アルブミン尿の項目は評価しておらず、eGFR のみから定義している。そのため  $eGFR \geq 60 \text{ml/min/1.73m}^2$  と保たれていてもアルブミン尿を認めるような CKD 患者においては、我々の結果は注意をしておく必要がある。

#### 【結論】

血清シスタチン C 濃度は、女性において、動脈硬化の指標となる冠動脈石灰化と関連する独立した因子であった。しかし、男性においてはそうではなかった。血清シスタチン C 濃度は CKD を伴わない心血管疾患の高リスクの女性患者を識別するために有用と考えられる。