

一般集団における腎機能と冠動脈石灰化進展との関連：滋賀動脈硬化疫学研究

研究分担者	三浦克之（滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門）
研究協力者	Namuun Ganbaatar（滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門）
研究協力者	門田文（滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門）

研究要旨

滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA に参加した 40-79 歳一般住民男性 760 人を約 5 年間追跡し、血清クレアチニンを用いて算出する eGFR (eGFRcre)、血清シスタチン C を用いて算出される eGFR (eGFRcys)、およびアルブミン尿と、5 年間での冠動脈石灰化進展との関連を検討した。年齢、追跡期間、CT 機種を調整した冠動脈石灰化進展の相対危険は、アルブミン尿の存在で 1.29 (95%CI: 1.09-1.53) (p=0.004)、eGFRcys 低下で 1.27 (95%CI: 1.05-1.53) (p=0.012) と有意な上昇を認めた。eGFRcre は CAC 進展との有意な関連を認めなかった。冠動脈疾患発症予測において、アルブミン尿と eGFRcys が重要である可能性が示された。

A. 研究目的

慢性腎臓病は将来の循環器疾患の発症・死亡リスクを上昇させることが疫学研究により明らかにされている。しかしそのメカニズムが十分に明らかになっていない。

冠動脈石灰化 (coronary artery calcification, CAC) は、将来の冠動脈疾患を予測する潜在性動脈硬化指標として国際的に広く研究されており、わが国では我々が実施している滋賀動脈硬化疫学研究 (Shiga Epidemiological Study on Subclinical Atherosclerosis, SESSA) にて滋賀県の一般住民を対象に調査されている。

一方、慢性腎臓病は、血清クレアチニンを用いて算出する eGFR (eGFRcre) を用いて評価されるのが一般的であるが、筋肉量や加齢の影響を強く受ける。そのため血清シスタチン C を用いて算出される eGFR (eGFRcys) がより正確に腎機能を反映するとされている。また、eGFR と

は独立して尿中微量アルブミン排泄量も慢性腎臓病の評価や予後への影響において重要とされている。

本研究では、滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA に参加した一般住民男性を約 5 年間追跡し、eGFRcre、eGFRcys、アルブミン尿と、冠動脈石灰化の 5 年間での進展との関連を検討した。

B. 研究方法

滋賀県草津市在住の一般住民から無作為抽出された 40-79 歳男性における疫学研究である滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA において研究を実施した。2004-2006 年のベースライン調査および 2010-2014 年の追跡調査の両方を受診した 760 人を対象とした。

両時点の調査において胸部 X 線 CT の撮像を行い、冠動脈石灰化 (CAC) の評価を行った。CAC は Agatston 法により評価した。ベースライ

ンで CAC スコア 0 であった場合は CAC 出現、ベースラインで CAC スコア 1-100 の場合はスコア 10 以上の増加、ベースラインで CAC スコア 100 を超える場合はスコア 10%以上の増加をもって、CAC 進展ありと定義した。

ベースラインの腎機能は eGFRcre、eGFRcys、尿中アルブミン/クレアチニン比 (ACR) で評価した。eGFR 60ml/min/1.73m² 未満またはアルブミン尿 30mg/g 以上をもって腎機能低下と定義した。

腎機能低下による CAC 進展の相対危険 (relative risk, RR) を Poisson 回帰モデルを用いて算出した。

C. 研究結果

対象者の平均年齢は 64.0 歳 (Table 1)、平均追跡期間は 4.9 年で、追跡期間中に 45.8%の対象者において CAC 進展が認められた。

年齢、追跡期間、CT 機種を調整した CAC 進展の RR は、アルブミン尿の存在で 1.29 (95%CI: 1.09-1.53) (p=0.004)、eGFRcys 低下で 1.27 (95%CI: 1.05-1.53) (p=0.012) と有意な上昇を認めた (Model 1)

(Table 2)。高血圧、糖尿病、脂質異常、CRP、生活習慣を調整後の RR は、アルブミン尿の存在で 1.20 (95%CI: 1.01-1.43) (p=0.04) と有意に上昇、eGFRcys 低下で 1.19 (95%CI: 0.99-1.43) (p=0.066) と上昇傾向を示した (Model 3)。eGFRcre は CAC 進展との有意な関連を認めなかった。

D. 考察

日本人一般集団において冠動脈石灰化を大規模に見た研究は、本研究以外にほとんどない。60 歳代男性では 5 年間に半数近い人で冠動脈石灰化進展が認められた。

慢性腎臓病と冠動脈石灰化進展との関連分析では、アルブミン尿が有意にその後の冠動脈石灰化進展と関連しており、この関連は高血圧、糖尿病等の危険因子を調整後も有意であった。

アルブミン尿の存在が、将来の冠動脈疾患発症と強く関連する可能性が示唆された。

一方、eGFR 低下とその後の冠動脈石灰化進展との関連においては、シスタチン C を用いた eGFRcys では有意な関連が認められたが、クレアチニンを用いた eGFRcre との関連は認めなかった。腎機能低下の指標として eGFRcys がより重要である可能性が示唆された。関連は高血圧、糖尿病を調整後は減弱したものの、高血圧、糖尿病の結果としての eGFR 低下の動脈硬化予測能は調整前の Model 1 で評価されるべきと考える。

E. 結論

一般男性集団において、5 年間の冠動脈石灰化進展は、ベースラインのアルブミン尿およびシスタチン C による eGFR 低下と強く関連した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table 1. Characteristics of participants in the SESSA study men aged 40-79, n=760, in 2006-2008.

Variables	Overall
Age, years	64.0 (9.4)
Systolic blood pressure, mmHg	135.6 (18.1)
Body mass index, kg/m ²	23.6 (2.9)
Daily step counts	8497.7 (3640.2)
HDL-cholesterol, mg/dl	59.4 (17.0)
LDL-cholesterol, mg/dl	126.2 (30.5)
Triglycerides, mg/dl	102.0 (76.0 - 146.5)
HbA1C, (%)	5.6 (0.7)
High sensitive C-reactive protein, µg/ml	0.4 (0.2 - 0.9)
Urinary albumin per creatinine, mg/g [†]	7.4 (4.4 - 17.8)
eGFR cystatin, ml/min/1.73m ²	75.4 (15.0)
eGFR creatinine, ml/min/1.73m ²	72.9 (13.7)
Albuminuria, n (%)	133 (17.5)
eGFR cystatin <60 ml, n (%)	109 (14.4)
eGFR creatinine <60 ml, n (%)	118 (15.5)
CAC = 0 at baseline, n (%)	281 (37.0)

CAC 0 – 100 at baseline, n (%)	314 (41.3)
CAC >100 at baseline, n (%)	165 (21.7)
CAC progression, n (%)	348 (45.8)
Current smoker, n (%)	234 (30.8)
Current drinker, n (%)	599 (78.8)
Medication for hypertension, n (%)	227 (29.9)
Medication for diabetes mellitus, n (%)	75 (9.9)
Medication for dyslipidemia, n (%)	99 (13.0)
Hypertension, n (%)	402 (52.9)
Diabetes mellitus, n (%)	164 (21.6)
Dyslipidemia, n (%)	413 (54.3)

Continuous variables expressed as mean (SD), median (IQR). Categorical variables expressed as a number (percentage).

CAC, coronary artery calcification. eGFR, estimated glomerular filtration rate; TG, triglyceride; Albuminuria described as > 30mg/g; Diabetes mellitus defined as either fasting glucose \geq 126 mg/dL, or HbA1c \geq 6.5%, or medication use.

Hypertension was defined use of systolic blood pressure (SBP) \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg or medication use; Dyslipidemia defined as TG \geq 150 mg/dl, HDL-C < 40 mg/dl, LDL-C \geq 140 mg/dl or use medication use.

† Urinary albumin was collected using spot urine.

Table 2. Relationship between CAC progression and kidney function according to albuminuria or low eGFR men aged 40-79, n=760, mean follow up 4.9 years.

	Unadjusted	Model 1	Model 2	Model 3
	RR	RR	RR	RR
	p	p	p	p
	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Albuminuria	1.32 (1.11;1.56)	1.29 (1.09;1.53)	1.27 (1.07;1.51)	1.20 (1.01;1.43)
	0.002	0.004	0.01	0.04
Low eGFR _{cys}	1.42 (1.20;1.69)	1.27 (1.05;1.53)	1.21 (1.01;1.46)	1.19 (0.99;1.43)
	<0.001	0.01	0.04	0.07
Low eGFR _{cre}	1.13 (0.93;1.38)	1.03 (0.85;1.25)	1.02 (0.83;1.23)	0.99 (0.82;1.21)
	0.2	0.8	0.9	0.9

RR, relative risk; 95% CI, 95% confidence interval; Albuminuria described as >30mg/g. Low eGFR by cystatin C described as <60 ml/min/1.73m². Low eGFR by creatinine described as <60 ml/min/1.73m².

A robust Poisson regression model was used to estimate RR and 95% CI; Model 1: Age, follow up period, CT type; Model 2: Model 1 + BMI, step counts, current-smoker, current-drinker; Model 3: Model 2 + hypertension, diabetes, dyslipidemia, log-CRP