

学位論文題名

baPWV を指標とした動脈硬化度と
腎機能指標としての eGFR の関連

ー一般集団における2008年推算式を用いた検討ー

学位論文内容の要旨

【背景と目的】2002年に米国 K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) が出したガイドラインにより CKD(Chronic Kidney Disease) という疾患概念が初めて提唱され広く普及した。近年 CKD が増加し、かつ心血管イベントの危険因子であることが報告され注目されている (Alan ら, 2004)。CKD は腎機能により stage I~stage V に分類される。腎機能は GFR (Glomerular Filtration Rate: 糸球体濾過率) を用いて評価されるがその推算方式は本邦において2008年まで統一されたものはなかった。一方、心血管疾患の危険因子である動脈硬化を測定する方法として baPWV(brachial - ankle Pulse Wave Velocity: 上腕一足首間脈波伝播速度 PWV) 法があり、eGFR(estimated GFR: 推算糸球体濾過率) との関連は病院ベースや地域ベースで報告されているがいずれも対象者は数百人規模に過ぎず、十分な検討がされていない。そこで本研究の目的は日本人に合わせた eGFR 推算式を用い、健康で大規模な男女の集団を対象に eGFR と baPWV の関連を明らかにすることである。

【対象と方法】対象者は2003年4月から2004年3月までの間に健康診断を受けた35歳以上の地方公務員で男性3518名、女性863名、計4381名である。健康診断時に病歴、家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、教育歴、職種、職位、閉経の状態とホルモン補充療法、職業性ストレスについて自記式調査票を使用して測定した。自記式調査票は健康診断に先立って対象者に配布されて健診時に直接回収された。自記式調査票への記入漏れなどデータ不完全により最終的に対象者は男性3518人、女性863人となった。

eGFR は2008年日本腎臓学会から発表された以下の式を用いて算出した。血清 Cr (クレアチニン) 値 と age (年齢) を使用した。

$$\text{男性: } eGFR = 194 \times sCr^{-0.1094} \times age^{-0.287}$$

$$\text{女性: } eGFR = 194 \times sCr^{-0.1094} \times age^{-0.287} \times 0.742$$

baPWV はオムロンコーリン社製 BP-203RPEII を用いて測定し左右の平均を用いた。同時に足首関節収縮期血圧と上腕収縮期血圧の比である ABI(Ankle - Brachial Index) を測定し、ABI 0.9 未満の参加者はこの分析から除外した。

職業性ストレス指標は広く利用されている Karasek (1979) による要求度自由裁量度モデル(DCM) に加えて Siegrist (1996) の努力報酬不均衡モデル(ERI)を使用した。

解析は Pearson 相関分析、重回帰分析を実施し交絡要因を明らかにした。共分散分析(ANCOVA)で三分位に分けた baPWV 三群間の比較を行い、さらに交絡要因を調整するために eGFR を説明変数とし、三分位に分けた baPWV を従属変数としてロジスティック回帰分析を

実施した。p 値<0.05 (両側) を統計的に有意であるとした。

【結果】男性では平均 baPWV は 1372cm/s (SD 208)、eGFR は 82.4ml/min/1.73m² (SD 13.6) だった。女性では平均 baPWV は 1252cm/s (SD 181)、eGFR は 88.0ml/min/1.73m² (SD 15.2) だった。CKD stage III 以上となる eGFR < 60ml/min/1.73m² は 128 名 (2.9%) だった。eGFR と baPWV のロジスティック回帰分析では eGFR が増加すると baPWV が有意に低下し負の相関を認めた。男性ではオッズ比 0.76 (p < 0.001)、女性では 0.80 (p < 0.001) であった。

【考察】腎機能である GFR を推算する方法はこれまでもいくつかの計算式が示され、かつ民族に応じた換算式の必要性が指摘されていた。本研究では 2008 年に日本腎臓学会より発表された eGFR 推算式を用いて baPWV との関連を検討した。Imai ら (2009) は 30~59 歳の日本人で GFR < 60ml/min/1.73m² を 4.8% と推定したが本研究では 2.9% とより低かった。その理由として公務員の集団は民間企業労働者と比較し健康的であると思われる (Nishi ら, 2004)。一方、職業性ストレスが健康に悪影響を与え心血管疾患のリスクを高めていることが報告されている。そのメカニズムは副腎皮質系や交感神経系刺激を介しているという報告 (Fujiwara ら, 2004) や、職業ストレスが凝固線溶系アンバランスに関連があったとする報告 (Tsutsumi ら, 2001) などがあるが詳細は明らかになっていない。そこで本研究では血圧など古典的な危険因子に加えて職業性ストレスを含む交絡要因で調整した結果、eGFR が増加すると baPWV が有意に低下しており、日本人により適した推算式を用いたことで eGFR と baPWV で表される動脈硬化度との負の関係があることが、健康な集団においても明らかになった。女性に比べ男性でより強い関連を認めた理由として、高血圧、高脂血症、糖尿病など動脈硬化を促進する疾患の有病率が男性の方が高かったことが考えられる。

透析患者は年間 1 万人の割合で増加し、Imai ら (2009) によれば成人日本人の約 13% が CKD と推定されている。腎機能悪化を抑制するのみならず CVD 発症を予防することが公衆衛生的に重要である。特に本研究の強みは第一は 4381 名という大規模な集団を対象としていることである。第二に日本人に合った 2008 年度の換算式を用いて検討していることである。第三に一般の集団を対象としていることである。その結果得られた知見はより日本人に一般化しやすく有益なものと考ええる。

しかし本研究にいくつかの限界がある。第一は横断研究であることである。本研究は単年度での研究であり Cr はベースライン時での採血のみを採用した。第二に公務員の単一集団であることである。最後に本研究ではベースライン時に測定した Cr から GFR を推定したため一回の eGFR 測定により CKD と診断することは出来ない。検尿検査は行っていたが今回は eGFR と baPWV の相関を見ており CKD と baPWV との相関は検討していない。この点は今後の課題である。いずれも今後このコホート集団を前向きに追跡することにより明らかにできると考える。また CKD のリスク要因を前向き研究で明らかにすることも今後の検討課題である。

【結論】日本人に合わせた新たな eGFR 推算式を用い、高血圧、脂質、BMI など古典的な動脈硬化因子で調整しても eGFR と baPWV 間に有意な負の関連を認めた。2008 年推算式で算出される eGFR は動脈硬化の指標となる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 池 隆 夫

副 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 玉 城 英 彦

副 査 特任教授 岸 玲 子

学 位 論 文 題 名

baPWV を指標とした動脈硬化度と 腎機能指標としての eGFR の関連

— 一般集団における2008年推算式を用いた検討 —

2002年に米国K/DOQI(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ガイドラインによりCKD (Chronic Kidney Disease) という疾患概念が初めて提唱された。近年CKD は増加し、かつ心血管イベントの危険因子であることで注目されている。腎機能は一般に血清Cr値を基にした推算式にて推定糸球体濾過量 (eGFR: estimated Glomerular Filtration Rates) として算出される。CKD は腎機能によりstage I ~ V に分類されるがその推算方式は本邦において2008年まで統一されたものはなかった。一方、CVD(Cardiovascular Disease)の危険因子である動脈硬化を測定する方法としてbaPWV(brachial - ankle Pulse Wave Velocity) 法がある。PWV とGFR の関係は先行研究でいくつか報告されているが、関連を認めなかったとする報告や、サンプルサイズが小さく、病院受診者を対象としたものであり、一般集団で十分な検討がなされていない。

本研究の目的は 2008年に日本腎臓学会より発表された新しいeGFR 推算式を用い、大規模な男女の集団を対象にeGFR とbaPWV との関連を明らかにすることである。

対象者は2003年4月から2004年3月までの間に健康診断を受けた35歳以上の地方公務員で男性3518人、女性863人である。健診時には一般的な測定項目の他に高感度CRP、baPWV、心血管疾患既往の有無を測定した。同時に自記式調査票を用いて病歴、家族歴、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、教育歴、職種、職位、閉経の状態とホルモン補充療法、職業性ストレスを測定した。eGFR は血清Cr 値とage を用いて以下の式により推定した。

男性: $eGFR = 194 \times sCr^{-0.1094} \times age^{-0.287}$

女性: $eGFR = 194 \times sCr^{-0.1094} \times age^{-0.287} \times 0.739$ 。

baPWVは左右測定し平均を用いABI (Ankle - Brachial Index) 0.9未満の参加者はこの解析から除外した。職業性ストレス指標は広く利用されている要求度自由裁量度モデル(DCM)、及び努力報酬不均衡モデル(ERI)を使用した。解析は男女別に行い単変量解析、重回帰分析を実施し交絡要因を明らかにした後、三分位に分けたbaPWV三群間の比較を共分散分析(ANCOVA)で行った。p 値<0.05 (両側)を統計的有意とした。解析の結果男性ではbaPWV 1372cm/s、eGFR 82.4ml/min/1.73m²、女性ではbaPWV 1252、 eGFR 88.0 だった。eGFR < 60 は128名 (2.9%) だった。baPWV が増加するとeGFR が有意に低下しており、日本人により適した推算式を用いたことでeGFR とbaPWVで表される動脈硬化度との負の関係があることが

大規模な集団においても明らかとなった。先行研究では30～59歳の日本人でGFR < 60 を4.8%と推定されており、本研究で割合が少なかった理由として公務員の集団は民間企業労働者と比較し健康的であることが考えられる。また職業性ストレスがCVD のリスクを高めていることが報告されているが詳細は明らかになっておらず、本研究ではbaPWV で表される動脈硬化とストレス因子との関連は認めなかった。

申請者は、平成 22 年 5 月 17 日午前 11 時 20 分から 15 分間、上記の学位論文内容の発表を行った。その後副査の玉城教授から喫煙が baPWV と単変量解析では有意な関連を認めたが、多変量解析では有意ではなかったことに対しその理由や生物学的な機序や経路についての質問があった。次いで副査の筒井教授から CVD 既往のある対象者を解析に含めなかった場合の結果について、また含めることの妥当性についての質問があった。最後に小池主査から baPWV 測定法の妥当性についての質問、頸動脈エコー法による動脈硬化度判定の有無についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究結果および文献的知識を引用し、誠実にかつ概ね適切に回答した。質疑応答の時間は 15 分であった。

この論文は、日本人に合わせた新たな eGFR 推算式を用い、一般集団で eGFR と baPWV 間に有意な負の関連を認めた点で高く評価された。eGFR は動脈硬化の指標となることが示唆されたので、今後 CVD 発症を予防する一助として期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。