

## 主論文

### Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease

(血清シスタチン C 値は慢性腎臓病において腎葉間動脈 Resistive Index を規定する独立した因子である)

#### 【緒言】

シスタチン C は全身の有核細胞で産生されるシステインプロテアーゼインヒビターである。血清シスタチン C 値は年齢や性別、筋肉量に左右されないため、血清クレアチニン値に比し糸球体濾過量の優れた指標ではないかと考えられている。更に、心血管系イベントリスクの強い予測因子であると報告されている。

超音波検査による腎葉間動脈 Resistive Index (RI) は腎血管抵抗の指標と考えられており、腎機能予後や pulse wave velocity (PWV)、intima media thickness (IMT)、血圧などの動脈硬化の指標と相関しているとの報告がある。

しかしながら、慢性腎臓病 (CKD) 患者において血清シスタチン C 値と腎葉間動脈 RI のような血管障害マーカーとの関係は明らかではない。従って、血清シスタチン C 値が CKD 患者において腎葉間動脈 RI と関連し、腎葉間動脈 RI を規定する因子になり得るといふ仮説を立て、この仮説を検証する目的で以下の検討を行った。なお、血管障害マーカーとして本研究では腎葉間動脈 RI の他に PWV、IMT の測定、心臓超音波検査を行った。

#### 【対象と方法】

##### 対象患者と臨床検査測定

岡山大学病院腎臓内科、高知医療センターに入院していた患者を対象とした。入院時に腎機能 (eGFR、血清シスタチン C)、血糖、脂質、骨ミネラル代謝、BNP、尿検査などの各種臨床血液検査、尿検査を行った。本研究は岡山大学倫理委員会 (No.1063, 1585) によって承認され、臨床研究レジストリー (UMIN 000014329) に登録した。

##### 腎葉間動脈 Resistive Index (RI) 測定

腎臓ドップラー超音波検査で仰臥位にて左右の腎臓長径、皮髄境界にある腎葉間動脈の RI を左右各 2 ヶ所測定し平均値を求めた。なお、RI は葉間動脈の (収縮期最高血流速度 - 拡張末期血流速度) / 収縮期最高血流速度で計算される。過去の報告より腎予後を規定するとされる RI 中央値を、本研究における CKD 進行の RI 値として参考にした。

##### 上腕・足首脈波伝播速度 (baPWV) 測定

5 分安静後に仰臥位で自動測定器 (form PWV/ABI; Colin, Komaki, Japan) を用いて測定した。同時に拡張期・収縮期血圧の測定も行った。過去の報告より baPWV  $\geq 1400$  cm/s を本研究における動脈硬化の基準として設定した。

##### 最大頸動脈内膜中膜肥厚 (max IMT) 測定

仰臥位にて左右総頸動脈の超音波検査を行い、頸動脈長軸像において最大の内膜中膜厚の地点を max IMT として測定した。過去の報告より max IMT  $\geq 1.1$  mm を本研究における動脈硬化の基準として設定した。

##### 心臓超音波検査

心臓超音波技師により米国心エコー学会ガイドラインに基づいてドップラー超音波検査が行われ、左室駆出率 (EF)、僧房弁拡張早期波 (e') を測定した。

#### 【結果】

101 名 (男性 71 名、女性 30 名) の CKD 患者を登録した。年齢の中央値は 57.0 歳、RI の中央値は 0.66 であった。基礎疾患は慢性糸球体腎炎 47.5%、腎硬化症 24.8%、糖尿病性腎症 11.9%、その他 15.8% であった。詳細な患者背景は Table1 に提示した。また、原疾患別で検討すると糖尿

病性腎症患者群の RI 値が有意に高値であった。

腎葉間動脈 RI と各種指標との単相関についての検討においては年齢、アルブミン尿、血清シスタチン C 値、baPWV、max IMT とは有意な正相関、eGFR とは有意な負相関を認めていた。

次に腎葉間動脈 RI について、年齢、性別、血圧、eGFR で調整した後の多変量解析（重回帰分析の強制投入法）を行なった。CVD model (baPWV、maxIMT、e') では max IMT と e' が、Biomarker model (BNP、シスタチン C) では血清シスタチン C 値が有意な因子として抽出され、これらが RI 高値に与える有意な因子であった。腎葉間動脈 RI の中央値 0.66 に対する血清シスタチン C 値のオッズ比を算出した所、2.92 mg/L (95%CI:1.47-7.60) と高値であったが、baPWV 1400 cm/s、max IMT 1.1 mm に対する血清シスタチン C 値のオッズ比は低値であり有意ではなかった。

また、腎葉間動脈 RI の中央値 0.66 を基準とした Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析では血清シスタチン C 値の Area Under the Curve (AUC) は 0.882 (p<0.0001)、アルブミン尿では AUC 0.705 (p=0.0012)、BNP では AUC 0.865 (p<0.0001)、e' では AUC 0.722 (p=0.0007) となっており、血清シスタチン C 値の AUC が最も高値であった。maxIMT 1.1 mm、baPWV 1400cm/s を基準とした ROC 解析で血清シスタチン C 値の AUC を算出したが、いずれも低値であった。

### 【考察】

本研究では腎葉間動脈 RI に加え PWV、IMT、心臓超音波検査などの各種血管障害マーカーを測定し、血清シスタチン C 値と各指標について検討を行った。血清シスタチン C と腎葉間動脈 RI は多変量解析において baPWV や maxIMT に比し、最も有意な相関関係を認めていた。本研究は CKD 患者において血清シスタチン C 値が腎葉間動脈 RI を規定する独立した因子であると報告する最初の研究である。

過去の様々な報告と同様に本研究においても腎葉間動脈 RI は年齢、eGFR、血圧、baPWV、max IMT と有意な相関を認めていた。また、血清シスタチン C 値とも有意な相関を認めていた。血清シスタチン C 値と腎葉間動脈 RI 間の交絡を考慮し、年齢、性別、eGFR、血圧で調整した多変量解析で検討しても有意な相関関係を認めていた。腎葉間動脈 RI の中央値 0.66 を基準として、ROC 解析では血清シスタチン C 値の AUC は 0.882 と最も高値であり、血清シスタチン C 値 (0.5 mg/L の上昇) のオッズ比においても、2.92 と最も高値であった。それ以外の血管障害マーカーである max IMT 1.1 mm、baPWV 1400 cm/s を基準とした血清シスタチン C 値の ROC 解析における AUC は 0.675、0.753 とより低値であった。Max IMT 1.1 mm、baPWV 1400 cm/s に対する血清シスタチン C 値のオッズ比は、1.09、1.13 と低く、どちらも有意ではなかった。

腎代替療法を受ける患者数は年々増加しており、全死亡における末期腎不全の病名での死亡率も増加している。このため、腎予後と死亡率を予測するバイオマーカーを検討していく事は重要であると考えられる。また、心血管系疾患と CKD との関連も重要視され、心腎連関という言葉も提唱されている。過去には腎葉間動脈 RI の上昇が全身の動脈硬化に関連し、CKD 患者において腎予後、心血管系イベント、致死率を予測する因子であるとの報告がある。また同様に血清シスタチン C 値も心血管系疾患による致死率を予測する因子、心機能障害の指標であるとの報告が多数認められる。このため、CKD と診断された患者は腎予後や心血管系イベント発症を予測するためにも血清シスタチン C 値と腎葉間動脈 RI の測定が重要になってくるのではないかと考えられ、本研究が血清シスタチン C 値と腎葉間動脈 RI の測定による腎予後や心血管系イベント発症の予測の有効性を示す 1 つの貴重なエビデンスになる。

この研究における限界として、まずは横断研究のため血清シスタチン C 値と RI との相関を示したのみであり両者の因果関係は不明であることが挙げられる。2 つ目には血清シスタチン C 値に影響を与える副腎皮質ステロイドなどの内服薬の影響の排除が完全には出来ていない点である。しかし本研究では検査入院の症例が多く、ほとんどの症例でステロイドは内服していない。3 つ目に本研究は母集団が比較的少ないという点、4 つ目には最近の研究において腎葉間動脈の RI よりも腎内静脈の流量パターンが心不全患者の予後に関連するとの報告があるが、超音波検査において腎内静脈の評価が出来ていない事である。

### 【結論】

血清シスタチン C 値は CKD 患者において血管障害マーカーである腎葉間動脈 RI を規定する独立したバイオマーカーである事を報告した。今後の臨床において、血清シスタチン C 値を測定することにより、腎葉間動脈 RI が予測可能となるか否かを含めて、更なる研究が必要である。