

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年4月8日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590892

研究課題名（和文） 一般住民における血清シスタチンC値と心血管病発症の関係：久山町研究

研究課題名（英文） Association of serum cystatin C with the risk of the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study

研究代表者

二宮 利治（NINOMIYA TOSHIHARU）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30571765

研究成果の概要（和文）：

一般住民を対象として血清シスタチンC値（sCysC）と動脈硬化性疾患との関係を検討した成績は未だ少ない。本研究では、2002年に福岡県久山町における循環器病健診を受診した40歳以上の久山町住民3,328人を対象とした疫学調査の成績を用いて、sCysCと動脈硬化性疾患との関連を検討した。まず、sCysCと末梢動脈疾患（PAD、足関節上腕血圧比<0.9）との関連を検討した。その結果、sCysCの上昇に伴いPADの有病率（無調整）直線的に増加した。しかし、多変量解析では、sCysCとPADの間に有意な関連を認めなかった。続いて、同対象者を平均7.1年追跡した調査の成績を用いて、sCysCと心血管病発症の関係を検討した。sCysCの上昇に伴い心血管病の発症率（無調整）は有意に上昇したが、この関係は多変量調整後に消失した。最後に、上記追跡調査において日本人用のsCysCにより推定された糸球体濾過値（eGFR-CysC）と心血管病発症の関係を検討したところ、多変量調整後もeGFR-CysCの低下は、心血管病発症や死亡の危険因子であった。

研究成果の概要（英文）：

The aims of this project were to investigate the association of sCysC on the risk of atherosclerotic disease among 3,328 community-dwelling Japanese individuals aged 40 years or older. First, we investigated the relationship between sCysC and prevalence of peripheral arterial disease (PAD) defined as ankle-brachial index <0.9. As a result, the unadjusted prevalence of PAD increased linearly with elevating sCysC levels. However, there was no evidence of the significant relationship in the multivariate-adjusted analysis. Next, we estimated the association of sCysC and the cardiovascular risk in an average 7.1-year follow-up study conducted in the above population. Higher sCysC levels were associated significantly with the unadjusted incidence of cardiovascular disease, but this significant association disappeared after adjusting confounding factors. Finally, we assessed the relationship between estimated glomerular filtration rate with sCysC (eGFR-CysC) and the risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality in the above follow-up data. Lower eGFR-CysC was a risk factor for the incident cardiovascular disease and all-cause mortality.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：腎臓内科学

キーワード：腎臓学、心臓病、認知症

1. 研究開始当初の背景

近年の疫学調査では、慢性腎臓病は心血管病発症や死亡の危険因子であることが報告されている。慢性腎臓病は、形態学的・機能的な腎障害が持続するか、糸球体濾過値 (eGFR) が <60 ml/分/1.73m² に低下した状態と定義されるが、日本腎臓学会による疫学調査では、わが国の一般成人の13%、約1300万人が慢性腎臓病に罹患していると推定されている。したがって、わが国においても慢性腎臓病の対策は必要である。

血清クレアチニン値は臨床上腎機能評価のマーカーとして普及しているが、年齢、性、筋肉量、炎症などの様々な因子により測定値が影響を受けること、腎機能低下がある程度進行するまで上昇しないことが知られている。一方、血清シスタチンC値 (sCysC) は年齢、性、筋肉量などの因子の影響を受けにくく、eGFR <70 ml/分/1.73 m² から上昇するとの報告もあり、早期の腎障害を同定する上で、正確かつ簡易な腎機能評価マーカーとして sCysC は有用と思われる。近年の欧米の前向きコホート研究の成績では、sCysC の上昇に伴い心血管病発症や死亡のリスクも上昇した。しかしながら、一般住民を対象として sCysC と

動脈硬化性疾患との関係を検討した成績は未だ少ない。

2. 研究の目的

2002年に福岡県久山町の一般住民(40歳以上)を対象として行われた断面調査とその後2009年までの追跡調査の成績より、以下の項目を検討することにより一般地域住民における sCysC の動脈硬化性疾患の危険因子としての意義を明らかにする。

- ① 2002年の断面調査の成績をもとに、sCysC と末梢動脈疾患 (PAD) との関連を検討する。
- ② 2002年から2009年までの追跡調査の成績をもとに、sCysC と心血管病発症との関連を評価する。
- ③ 2002年から2009年までの追跡調査の成績をもとに、日本人用の sCysC を用いた GFR の推定式を用いて算出された eGFR (eGFR-CysC) と心血管病発症との関連を評価する。

3. 研究の方法

2002年の久山町における循環器健診を受診した40歳以上の久山町の一般住民3,328人(久山町第4集団、受診率78%)のうち、研究への参加への非同意者、血液・尿サンプル

未採取の者、足関節上腕血圧比 (ABI) 未測定者を除いた 3,059 名を研究対象とした。sCysC の測定は、2002 年健診時に採取した保存血清を用いて、ラテックス免疫凝集法にて測定した。ABI<0.9 を PAD ありと定義した。対象者のうち、45 名 (1.5%) に PAD を認めた。さらに、久山町第 4 集団のうち、研究への参加への非同意者、血液・尿サンプル未採取の者、心血管病既発症者を除いた 3,041 名を平均 7.1 年間追跡して、心血管病発症や総死亡との関係を検討した。心血管病は、脳卒中と虚血性心疾患 (心筋梗塞発症、発症 1 時間以内の心臓突然死、経皮的冠動脈形成術・冠動脈バイパス術施行) と定義した。追跡期間中に 154 例の心血管病発症と 235 例の死亡を認めた。

4. 研究成果

2010 年度は、sCysC、eGFR、尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) の 3 つの腎障害マーカーと PAD の有病率の関係を検討した。sCysC の 4 分位値 (<0.65、0.65-0.71、0.72-0.81、 ≥ 0.82 [単位 mg/L]) 別に PAD の有病率 (無調整) を検討したところ、それぞれ 1.0%、0.9%、1.2%、3.0% と血清 sCysC の上昇に伴い直線的に増加した (傾向性 p 値<0.001)。eGFR、UACR についても同様の解析を行ったところ、eGFR の低下及び UACR の上昇に伴い、PAD の有病率は上昇した (eGFR [単位 ml/分/1.73 m²]: ≥ 90 、1.0%; 77-89、0.8%; 67-76、1.1%; <67、4.0%; UACR [単位 mg/g]: <5.3、0.4%; 5.3-9.9、0.5%; 10.0-21.9、1.6%; ≥ 22.0 、3.4%; 両傾向性 p 値<0.001)。しかしながら、年齢、性、収縮期血圧、降圧薬使用、糖尿病、高コレステロール血症、高感度 CRP、心血管病の既往、喫煙、飲酒で多変量調整を行ったところ、sCysC 及び eGFR と PAD の間に有意な関連を認

めなかった。一方、UACR の上昇に伴い PAD を有する相対危険は有意に上昇した (<5.3、1.00; 5.3-9.9、1.13; 10.0-21.9、2.69; ≥ 22.0 、4.42; 傾向性 p 値=0.004)。

2011 度は、上記の 3 つの腎障害マーカーと心血管病発症との関係を検討した。sCysC の 4 分位値 (<0.65、0.65-0.71、0.72-0.81、 > 0.81 [単位 mg/L]) 別に心血管病の発症率 (対千人年、無調整) を検討したところ、それぞれ 2.8、5.8、4.4、17.2 と sCysC の上昇に伴い直線的に増加した (傾向性 p 値<0.001)。eGFR、UACR についても同様の解析を行ったところ、eGFR の低下及び UACR の上昇に伴い、心血管病の発症率は上昇した (eGFR [単位 ml/分/1.73 m²]: ≥ 90 、5.5; 77.8-90.7、6.6; 66.7-77.7、6.1; <66.7、11.6; 傾向性 p 値=0.001; UACR [単位 mg/g]: <5.28、3.7; 5.28-9.93、3.0; 9.94-22.16、7.8; > 22.16 、15.7; 傾向性 p 値<0.001)。しかしながら、年齢、性、高血圧、糖尿病、血清総コレステロール値、血清 HDL コレステロール値、血清中性脂肪値、高脂血症薬服用、肥満、心電図異常、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣で多変量調整を行ったところ、sCysC 及び eGFR と心血管病発症の間に有意な関連を認めなかった。一方、UACR の上昇に伴い心血管病発症の相対危険は有意に上昇した (<5.28、1.00; 5.28-9.93、0.78; 9.94-22.16、1.67; > 22.16 、2.33; 傾向性 p 値<0.001)。以上の成績から、3 つの腎障害マーカーの中で、UACR と心血管病発症との関連が最も強く、sCysC と動脈硬化性疾患の間に有意な関連を見出せなかった。

2012 度は、前述の久山町第 4 集団の追跡調査の成績において、eGFR-CysC と心血管病発症や総死亡の関係を検討した。eGFR-CysC を ≥ 90 、75-89、60-74、 < 60 ml/分/1.73m² の 4 群に別けて心血管病発症率および総死亡率

(対千人年、無調整)を検討したところ、それぞれ 4.1、9.6、22.1、26.8 と 4.2、13.8、29.8、85.2 と eGFR-CysC の低下に伴い直線的に増加した(傾向性 p 値<0.001)。前述の調整変数を用いた多変量調整後も、eGFR-CysC の低下に伴い心血管病発症や総死亡の相対危険は上昇した(心血管病:1.00、1.19、1.70、1.58、傾向性 p 値=0.07;総死亡:1.00、1.13、1.14、2.28、傾向性 p 値=0.001)。以上の成績より、心血管病発症や総死亡のリスクを評価する上で、sCysC 自体ではなく、eGFR-CysC を用いるのが適切であると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- (1) Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Kiyohara Y. Albuminuria as a risk factor for peripheral arterial disease in a general population: the Hisayama Study. J Atheroscler Thromb 18: 705-712, 2011 (査読あり)
- (2) Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Iwase M, Kitazono T, Kiyohara Y. Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. Am J Epidemiol 176: 856-864, 2012 (査読あり)
- (3) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y. Self-reported dietary intake of potassium, calcium,

and magnesium and risk of dementia in the Japanese: the Hisayama Study. J Am Geriatr Soc 60: 1515-1520, 2012 (査読あり)

[学会発表] (計1件)

- (1) Usui T, Ninomiya T, Nagata M, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Kiyohara Y. Association of albuminuria with peripheral arterial disease in a general Japanese population: the Hisayama study. The 43rd Annual Meeting and Scientific Exposition for the American Society of Nephrology. November 21st, 2010, Denver, USA

[図書] (計0件)

特になし

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

二宮 利治 (NINOMIYA TOSHIHARU)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 30571765

(2) 研究分担者

清原 裕 (KIYOHARA YUTAKA)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号: 80161602