

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2016

課題番号：23590781

研究課題名(和文) 耳朶皺襞の評価者間一致率および心血管病との関連についての検討

研究課題名(英文) Prevalence of earlobe creases and their association with cardiovascular disease in patients undergoing hemodialysis

研究代表者

若杉 三奈子(Wakasugi, Minako)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授

研究者番号：10584782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：耳朶皺襞(耳たぶに斜めに走るしわ)がある人は、ない人に比べて、心血管病を合併している危険性が高いことが、欧米人だけでなく日本人でも報告されている。透析患者は心血管病になりやすいが、これまで耳朶皺襞について検討されていなかった。本研究では、血液透析患者を対象として、耳朶皺襞の評価が人によって一致しているかどうかを評価者間一致率ならびにKappa統計量という指標を用いて検討し、さらに心血管病との関係を検討した。耳朶皺襞の評価者間一致率は中等度であった。透析患者では、耳朶皺襞の有無と心血管病の既往に関連は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：Earlobe creases are surrogate markers for high risk of cardiovascular disease. There is no data concerning earlobe creases among hemodialysis patients, who have an increased risk of cardiovascular disease. A cross-sectional study was conducted to determine the prevalence of earlobe creases and their association with prevalent cardiovascular disease among hemodialysis patients. Earlobe creases were identified in 24.5% of 330 hemodialysis patients (200 men; mean age, 67.8 years). The prevalence of earlobe creases increased with age for men, but not for women. Multivariate logistic analyses indicated the prevalence of earlobe crease was not associated with prevalent cardiovascular diseases. The prevalence is similar to that previously reported for Japanese individuals not undergoing dialysis. No association between earlobe creases and prevalent cardiovascular diseases was identified.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：心血管病 耳朶皺襞 透析患者 評価者間一致率 スクリーニング

1. 研究開始当初の背景

透析患者は、心血管病のハイリスク患者である。透析患者の心血管病死亡率は、一般住民の 5~500 倍と高いことが、米国およびわが国のデータで示されている。わが国では、大きな総合病院ではなく透析クリニックで維持透析を受けている患者も多いため、特殊な測定器具を要する検査よりも、ベッドサイドで簡便にできる心血管病のスクリーニング検査が、多くの透析現場で望まれている。

心血管病の簡便なスクリーニング検査の候補として、耳朵皺襞があげられる。耳朵皺襞とは耳朵に斜めに走る皺のことで、その存在は冠動脈疾患の危険因子であることが報告されている。その後、冠動脈疾患だけではなく、動脈硬化性疾患、すなわち、心血管病全般においても危険因子であることが報告されるようになり、それは欧米人のみならず、日本男性の剖検例でも報告されている。耳朵皺襞は、心血管病の独立した危険因子であるという報告も多数ある一方で、関連を認めない、あるいは、単に加齢による影響を見ているにすぎないという報告もあり、まだ一定の見解が得られていないが、「耳たぶを視る」という簡便な方法が、心血管病の簡便なスクリーニング検査として利用できれば、心血管病の早期発見・早期治療に繋がり、予後改善に繋がる可能性がある。

ところが、心血管病のハイリスク集団であるにもかかわらず、これまで透析患者での耳朵皺襞についての検討はなされていなかった。また、これまで一定の見解が得られていない理由の一つとして、これまでの報告では耳朵皺襞の評価者間一致率 (Kappa 統計量) が示されていない点が考えられた。すなわち、耳朵皺襞を異なった評価で判断すれば、相反する結果となる可能性がある。

そこで本研究では、耳朵皺襞の評価者間一致率を明らかにし、さらに、心血管病のハイリスク集団である透析患者で耳朵皺襞と心血管病の関連を検討した。

2. 研究の目的

本研究は、わが国の血液透析患者を対象として、耳朵皺襞の評価者間一致率 (Kappa 統計量) ならびに、血液透析患者における耳朵皺襞の陽性割合を明らかにし、耳朵皺襞の有無と心血管病の既往に関連があるか (横断観察研究) さらには、発症率に差があるかどうかを明らかにする (前向きコホート研究)。

3. 研究の方法

新潟大学腎臓病内科関連の透析施設で、慢性腎不全のため週 3 回の維持血液透析を受けている患者を参入基準とした。耳朵の欠損している患者、ピアスをしている患者、研究参加に同意が得られなかった患者は除外した。

血液透析時に、デジタルカメラを用いて両側耳朵の撮影を行った。体位によって耳朵皺

襞の出現頻度に差が見られることが報告されており、全例、透析治療中の体位、すなわち臥位で撮影した。一人の撮影者 (MW) が同一のデジタルカメラですべての患者を撮影した。患者の病歴や臨床情報について知らされていない二名の独立した医師が、耳朵皺襞の有無を評価した。意見が一致しない場合、さらに別の一名の意見を聞き、多い意見を採用とした。評価者間の一致について、Kappa 統計量を計算し、評価した。

診療録より、登録時の臨床情報および検査データを得た。

アウトカム指標は、全心血管病の既往の有無とした。ここで全心血管病とは、虚血性心疾患、冠動脈拡張術、冠動脈バイパス術、脳卒中、解離性大動脈瘤、下肢切断 (外傷性は除く) のいずれかの既往を有するものと定義した。

血液透析患者における耳朵皺襞を有する割合を、全症例、年齢階級別、男女別に検討した。耳朵皺襞を認めた患者と認めない患者の 2 群にわけ、関連している要因について、ロジスティック回帰分析を行った。

登録時に心血管病の既往を有さない患者を対象に、全心血管病の発症をアウトカムに、前向きに 4 年間経過観察を行った。

サンプルサイズ計算 : (前向きコホート研究) 両側検定、値 0.05、パワー 80% とする。患者登録 1 年間、経過観察 4 年間、耳朵皺襞のない透析患者の全心血管病 (非致死性も含む) 発症までの平均期間を 5 年、ハザード比 2 と仮定。透析患者における耳朵皺襞割合が 50% の場合、合計 192 人と計算される。さらに、心血管病の既往のない患者は透析患者の 85% とすると 230 人に、そして脱落等も加味し、最終的に 250 人と設定した。

ただし、透析患者における耳朵皺襞割合や全心血管病の既往のある患者割合などの詳細なデータは不足しており、このサンプルサイズ計算には不確実な要素が多い。そのため、250 人では十分な検出力がない可能性がある。横断観察研究を行った時点で、透析患者における耳朵皺襞割合や心血管病の既往のある患者割合が明らかになるため、その時点で、当初予定した数字からかけ離れ、さらに症例数が必要になると考えられる場合には、あらためてサンプルサイズ計算をし直し、他の透析施設からの新たな研究参加者を募ることで、検出力を向上させることにした。

4. 研究成果

横断観察研究を行った時点で、耳朵皺襞の陽性割合が、サンプルサイズ計算を行った際に仮定した数字とかけ離れていたため、サンプルサイズの再計算を行い、症例登録の追加および両耳朵の写真撮影を行った。最終的に 354 人に研究参加を呼びかけ、参加に同意が得られなかった 18 名とピアスをしている 6 名を除いた 330 人の症例登録を得た (図 1)。

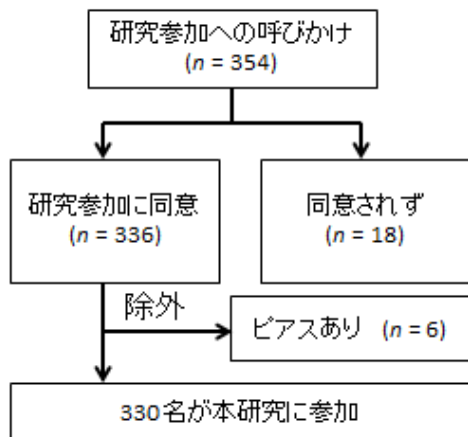


図1. 研究参加者のフローチャート

本研究参加者の属性は、同年の日本全国の透析患者の属性と比べて、年齢は同程度であったが、男性の割合が低く、透析歴の長い人が多かった。さらに、全国データとは異なり、本研究では、慢性腎不全の原疾患として慢性糸球体腎炎が最も多く、脳梗塞や脳出血の既往が少なかった。

(1) 耳朶皺襞の評価者間一致率

評価者間一致率は 86%、kappa 統計量は 0.67 (95% 信頼区間、0.56-0.78) であり、Landis & Koch の評価基準 によれば、中等度の一致率と判断された。

(2) 耳朶皺襞の陽性割合

330 人のうち、81 人に耳朶皺襞を認めた (図2)。陽性割合は、男性で年齢とともに増加した(男性、 $P < 0.0001$, 女性、 $P = 0.07$)。

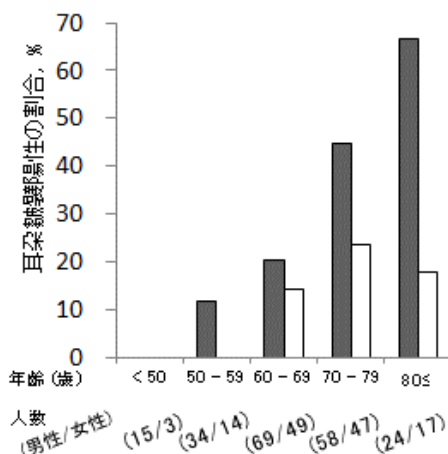


図2. 男女別・年齢階級別耳朶皺襞陽性の割合
は男性、 は女性の耳朶皺襞陽性割合を示す

(3) 耳朶皺襞と心血管病の関連

耳朶皺襞のある患者は、ない患者に比べて高齢で、男性が多く、透析歴が短く、血清アルブミン値、ならびに HDL コレステロール値が低かった。耳朶皺襞のある患者では、慢性腎不全の原疾患として糖尿病や腎硬化症が多かった。

心血管病の既往に対する耳朶皺襞の感度、特異度、陽性ならびに陰性反応の中度はそれぞれ 30.9% (95% 信頼区間、21.9-41.6)、77.5% (71.9-82.3)、30.9% (21.9-41.6)、77.5% (71.9-82.3) であった。

ロジスティック回帰分析では、未調整でも、いずれのモデルでも、耳朶皺襞の有無と心血管病の既往に関連を認めなかった (表1)。

変数	未調整	モデル1	モデル2	モデル3
耳朶皺襞	1.53 (0.88, 2.67)	1.08 (0.59, 1.98)	0.97 (0.52, 1.82)	1.18 (0.63, 2.20)
年齢	1.04 (1.01, 1.07)*	1.05 (1.02, 1.08)*	1.05 (1.01, 1.09)*	1.05 (1.01, 1.09)*
男性	1.45 (0.83, 2.51)	1.60 (0.90, 2.52)	1.60 (0.90, 2.52)	1.51 (0.82, 2.76)
透析歴 (平方根変換)		1.36 (1.08, 1.72)*		
原疾患				
糸球体腎炎		1.00		
糖尿病		3.65 (1.72, 7.74)*		
腎硬化症		2.17 (0.90, 5.23)		
多嚢胞腎		3.48 (0.88, 13.7)		
血清アルブミン				1.61 (0.87, 2.98)
脂質異常症				0.99 (0.83, 1.20)
CRP (ln変換)				1.09 (0.90, 1.32)

モデル1: 性・年齢で調整
モデル2: 性・年齢・透析歴、原疾患で調整
モデル3: 性・年齢・血清アルブミン・脂質異常症・CRPで調整
* $P < 0.01$.

表1. 耳朶皺襞の有無と心血管病既往の関連 (オッズ比と 95% 信頼区間)

本研究で明らかにした耳朶皺襞の陽性割合は、これまでに報告された日本の非透析患者での陽性割合に比べて、それほど高いわけではなかった。対象患者の性別・年齢分布や、耳朶皺襞の評価方法が同一ではないため、単純な比較は困難であるが、心血管病のハイリスク患者であるにもかかわらず、耳朶皺襞の陽性割合が低いことは驚きであった。これを説明する可能性として、一つは生存バイアスの影響があげられる。

また、本研究では、耳朶皺襞の有無と心血管病の既往に関連を認めなかった。これは、耳朶皺襞の有無と心血管病の既往に関連があるという、これまでの非透析患者での多くの報告とは異なる結果であった。その理由として、上記にあげた生存バイアスの他に、心血管病のリスク因子が、透析患者では異なることがあげられる。透析患者では、一般住民における心血管病のリスク因子 (古典的リスク因子) に加え、特有の要因 (非古典的リスク因子) が有ることが知られており、古典的リスク因子では末期腎不全患者の心血管病の約半分しか説明できないという報告もある。耳朶皺襞のメカニズムは、まだ明らかにはなっていないが、もしかすると耳朶皺襞

では古典的リスク因子の関与が強いため、透析患者では心血管病既往との関連が認められなかった可能性があるかもしれない。

<引用文献>

Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ, Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease, *Am J Kidney Dis* 32, 1998, S112-S119.

Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I, Cause-specific excess mortality among dialysis patients: comparison with the general population in Japan, *Ther Apher Dial*, 17, 2013, 298-304

Frank ST, Aural sign of coronary-artery disease, *N Engl J Med*, 289, 1973, 327-328

Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y, Shimada K, Takemoto S, Earlobe crease and atherosclerosis. An autopsy study, *J Am Geriatr Soc*, 38, 1990, 871-876

Landis JR, Koch GG, The measurement of observer agreement for categorical data, *Biometrics*, 33, 1977, 159-74

Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F, Predictors of cardiovascular death in ESRD, *Semin Nephrol*, 25, 2005, 358-62

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 1 件)

Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Kazuko Kawamura, Suguru Yamamoto, Masaaki Nagai, Kentaro Omori, Saori Yokota, Kouichi Fujikawa, Ikuo Aoike, Tsukasa Omori, Ichiei Narita. Prevalence of earlobe creases and their association with history of cardiovascular disease in patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. *Ther Apher Dial*, 査読あり, 2017年, 印刷中

[学会発表](計 5 件)

若杉 三奈子、永井 雅昭、横田 さおり、大森 健太郎、藤川 浩一、青池 郁夫、大森 伯、風間 順一郎、成田 一衛、血液透析患者の耳朶皺襞と心血管病既往との関連：横断観察研究、第59回日本透析医学会学術集会・総会、2014年6月13日、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

Minako Wakasugi, Masaaki Nagai, Saori Yokota, Kentaro Omori, Hirokazu Fujikawa, Ikuo Aoike, Tsukasa Omori,

Junichiro James Kazama, and Ichiei Narita. Prevalence and clinical characteristics of diagonal ear lobe crease in hemodialysis patients, 7th International Congress of International Society for Hemodialysis, April 25, 2014, Okinawa Convention Center (Okinawa, Ginowan City)

若杉 三奈子、永井 雅昭、横田 さおり、大森 健太郎、藤川 浩一、青池 郁夫、大森 伯、川村 和子、山本 卓、松尾 浩司、高橋 良光、風間 順一郎、成田 一衛、血液透析患者における耳朶皺襞の陽性割合、第58回日本透析医学会学術集会・総会、2013年6月21日、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

若杉 三奈子、永井 雅昭、横田 さおり、大森 健太郎、藤川 浩一、青池 郁夫、大森 伯、川村 和子、風間 順一郎、成田 一衛、血液透析患者における耳朶皺襞の評価者間一致率、第55回新潟透析懇話会学術集会、2013年4月21日、朱鷺メッセ(新潟県・新潟市)

Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Kazuko Kawamura, Masaaki Nagai, Saori Yokota, Kentaro Omori, and Ichiei Narita. Interobserver reliability of diagonal ear lobe crease in hemodialysis patients. 30th Annual Meeting of the International Society of Blood Purification, September 8, 2012, PACIFICO Yokohama (Kanagawa, Yokohama City)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

若杉 三奈子(WAKASUGI, Minako)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授
研究者番号：10584782

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし