

# The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results from the Iwate Tohoku Medical Megabank Project

(東北メディカル・メガバンク計画における日本の一般住民を対象としたシスタチン C に基づく推定糸球体ろ過量を用いた心血管リスク評価の有用性)

Takuya Osaki<sup>1,2</sup>, Mamoru Satoh<sup>3,4</sup>, Fumitaka Tanaka<sup>2,5</sup>,  
Kozo Tanno<sup>2,6</sup>, Yuji Takahashi<sup>1</sup>, Takahito Nasu<sup>1</sup>, Kiyomi Sakata<sup>2,6</sup>,  
Yoshihiro Morino<sup>1</sup>, Kenji Sobue<sup>7</sup>, and Makoto Sasaki<sup>8,9</sup>

- 1 岩手医科大学 内科学講座 循環器内科分野
- 2 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 臨床研究・疫学研究部門
- 3 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 メガバンク・データ管理部門
- 4 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門
- 5 岩手医科大学 内科学講座 腎・高血圧内科分野
- 6 岩手医科大学 衛生学公衆衛生学講座
- 7 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 神経科学研究部門
- 8 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門
- 9 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構

## 【研究のポイント】

- 岩手県在住の一般住民を対象に、腎機能の指標となるシスタチン C<sup>\*1</sup> に基づく推定糸球体ろ過量 (GFR<sub>cys</sub>)<sup>\*2</sup> およびクレアチニン<sup>\*3</sup> に基づく推定糸球体ろ過量 (GFR<sub>cr</sub>) について比較し、これらの測定値が心血管 (CV) バイオマーカー<sup>\*4</sup> および心血管疾患 (CVD)<sup>\*5</sup> リスクの上昇と関連しているかどうかを検討しました。
- 一般住民 (29,375 人、平均年齢 59.8 歳) における GFR<sub>cys</sub> に基づく慢性腎臓病 (CKD)<sup>\*6</sup> の有病率は、GFR<sub>cr</sub> に基づく評価法に比して低く、多変量解析<sup>\*7</sup> では、高感度心筋トロポニン T (hs-cTnT)<sup>\*8</sup> および N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP)<sup>\*9</sup> が GFR<sub>cys</sub> と関連していることを示しました。

- GFRcys は、hs-cTnT や NT-proBNP などの既知の CV バイオマーカーおよび吹田スコア<sup>\*10</sup>との密接な関連性を示し、心血管疾患の高リスク群の検出に有用であることが分かりました。

## 【概要】

クレアチニンとシスタチンCは腎機能の指標の一種です。クレアチニンは筋肉量や運動量などの影響を受け値が変動しますが、シスタチンCはそのような影響を受けないことから、より正確なバイオマーカーとして注目され、欧米のコホート研究では、シスタチンCを用いた腎機能評価が、CVD 発症の独立した予測因子であると報告されています。

しかし、本邦において、シスタチンCに基づく推定糸球体ろ過量(GFRcys)とクレアチニンに基づく推定糸球体ろ過量(GFRcr)の CV バイオマーカーとの関連については明らかにされていませんでした。そこで、本研究では、日本の一般住民を対象とした東北メディカル・メガバンク計画の参加者のうち、29,375 人から提供いただいた血液、尿などを解析しました。その結果、GFRcys の平均が  $106.6 \pm 22.5$  (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) に対し、GFRcr は  $82.4 \pm 17.3$  (mL/分/1.73m<sup>2</sup>)と低く、CKD の有病率は、GFRcys で 12.6%、GFRcr では 17.6%であり、分布の相違が認められました。

さらに、年齢や血圧などの背景因子で調節した多変量解析の結果、GFRcys は、CV バイオマーカーである高感度トロポニン T、NT-proBNP と関連していることが示されました。

また、吹田スコアを用い、吹田スコア高値群を CVD のハイリスク対象者と定義し検討したところ、吹田スコア高値群の ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve) <sup>\*11</sup> 下面積は GFRcr より GFRcys の方が高値であり (0.64 vs. 0.68、 $P < 0.001$ )、GFRcys は、GFRcr と比較し心血管疾患の高リスク群の検出に有用でした (図)。

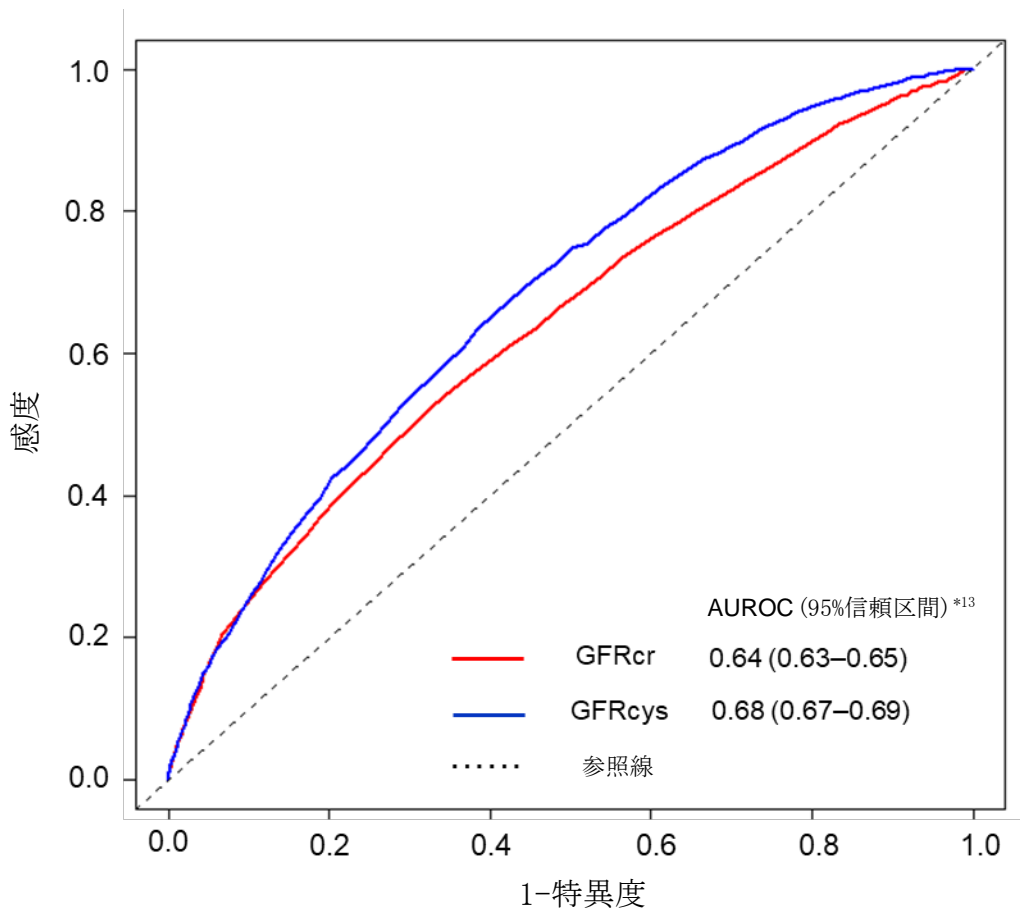


図:吹田スコア高値群のROC 曲線下面積(AUROC) \*12の比較。

GFRcr の AUROC が 0.64 に対し、GFRcys の AUROC は 0.68 と有意に高値でした ( $P < 0.001$ )。

吹田スコア高値群とは、得点が 56 点以上 (10年間の冠動脈疾患の発症確率が 9%以上に相当) の方々を指しています。

### 【まとめと展望】

本研究では、日本人の一般住民約 3 万人を対象として GFRcys と GFRcr を比較し、リスクモデルから予測される心血管疾患リスクの上昇との関連性について検討しました。その結果、GFRcys は、GFRcr 単独評価に比し、心血管バイオマーカー、吹田スコア高値群とより強く関連し、心血管疾患高リスク者をより正確に検出することが可能であることが示されました。GFRcys は、より正確な腎機能評価の指標となりうるというだけでなく、CVD リスクを評価するバイオマーカーとなりうる可能性が示唆されます。

今後、現在行われている二次調査の結果と併せて解析することで、さらなる研究の発展が期待されます。

## 【用語解説】

### \*1 シスタチン C

血清蛋白の一つで、腎機能の指標となり、筋肉量の影響に左右されないなどの優れた特徴を持っている。

### \*2 糸球体ろ過量 (GFR)

単位時間あたりに腎臓のすべての糸球体によりろ過される<sup>けっしょう</sup>血漿量のことで、腎臓の機能を表す。

### \*3 クレアチニン

筋肉のエネルギー源となるクレアチニンリン酸の代謝されたあとにできる老廃物で、腎機能の指標となる。

### \*4 バイオマーカー

ある疾患の有無や、進行状態を示す目安となる生理学的指標。

### \*5 心血管疾患 (CVD)

主に動脈硬化によって起こる冠動脈疾患(狭心症、心筋梗塞)、脳梗塞、末梢血管疾患など。

### \*6 慢性腎臓病 (CKD)

GFR が 60 (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) 未満に低下していたり、蛋白尿などの腎障害が慢性的(3ヶ月以上)に持続して認められる状態。

### \*7 多変量解析

複数の変数からなる多変量データを統計学的に扱う手法で、いくつかの要因がそれぞれ独立してどれほど転帰に関連しているかを計算で求める解析方法。

### \*8 高感度心筋トロポニン T (hs-cTnT)

心筋の損傷を反映して血中に流出し、主に急性心筋梗塞の診断補助マーカーとなる。

### \*9 N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP)

心臓への負荷により分泌され、主に心不全の診断補助マーカーとなる。

### \*10 吹田スコア

大阪府吹田市にある国立循環器病研究センターの研究チームが開発した、心筋梗塞などの冠動脈疾患の 10 年間の発症危険度を予測するリスクスコア。

### \*11 ROC 曲線

ある検査などの感度と特異度の関係を視覚的に表し、検査間の有用性の比較や、最適な判別値(カットオフ値)の設定に用いる。

\*<sup>12</sup>AUROC

ROC 曲線の曲線下面積(AUC)のことで、検査の性能を ROC 曲線で囲まれた下の部分の面積の大きさに判断する。

\*<sup>13</sup>95%信頼区間

研究データの統計的安定性の指標。母集団の平均(母平均)が 95%の確率でその範囲にあることを表す。