

主論文の要旨

**Impact of circulating cathepsin K on the coronary calcification and
the clinical outcome in chronic kidney disease patients**

慢性腎臓病患者の冠動脈石灰化および
臨床経過におけるカテプシンKの影響

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

泉 雄介

【概説】

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)患者において、心血管イベントは最大の死因である。冠動脈石灰化 (coronary artery calcification: CAC)は CKD 患者における主要心血管イベント (major adverse cardiac and cerebrovascular events: MACCE)及び死亡率の独立した予測因子であることが示されているが、血管石灰化の予測因子は未だに確立されていない。カテプシン K (cathepsin K: CatK)は破骨細胞のライソソームで発見されたシステインプロテアーゼファミリーの一つである。CatKは動脈硬化性病変での発現が初めて報告されたカテプシンでもあり、糖尿病 (diabetes mellitus: DM)などの代謝異常への関与も報告されている。そこで我々は今回、CKDにおける CatK と CAC、DM、MACCE との関連について検討を行った。

【方法】

対象患者

名古屋大学医学部附属病院の慢性腎臓病外来に紹介された、CKD 診断基準を満たす患者 113 人を 3 年間フォローアップした。血清クレアチニン値 (Cr)を用いた日本人の推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration: eGFR)推算式に基づき、eGFR が 60 ml/min/1.73 m²以下となるものを CKD と定義した。受診時点で血圧高値であるか薬物による降圧治療を受けているものを高血圧と定義した。既に透析を受けているか収縮期血圧 200mmHg 以上のコントロール不安定な症例は除外した。

: 日本人の推定糸球体濾過量推算式: $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$ [女性の場合]

Agatston スコアの計測

64 列マルチスライス CT スキャナーで心臓 CT を撮影し、130HU 以上となる部分を Agatston 法で計測し、Agatston スコアを用いて CAC と MACCE との統計学的関連性を検討した。

血液生化学検査

空腹時の血液検体を EDTA チューブに採取し、血清 CatK 値は ELISA 法を用いて測定した。空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$ 、或いはヘモグロビン A1c 値 $\geq 6.5\%$ を DM と定義した。

統計学的解析手法

SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を解析に使用した。CatK の中央値で患者を 2 群に分け、コルモゴロフ・スミルノフ検定および確率プロットにより連続変数の分布を確認し、スチューデントの t 検定を用いて高 CatK 群と低 CatK 群の比較を行った。探索的因子分析により CatK と Agatston スコアとの関連性を評価した。Kaplan-Meier 法とログランク検定により累積イベント発生率を算出し、Cox 比

例ハザード解析で血清 CatK 値と MACCE との関連性を検討した。
多変量ロジスティック回帰分析を用いて MACCE の発生に対する独立予測因子を評価した。
さらに糖尿病の有無で患者を 2 群に分けて同様の解析を行った。

【結果】

患者背景

Table.1 に CatK 低値群と CatK 高値群の患者背景の比較を示す。主要な併存疾患・検査所見に有意差は認められなかった。薬剤ではアルドステロン拮抗薬の使用が CatK 低値群でやや多かった。Agatston スコアは低 CatK 群より CatK 高値群で高い傾向にあったが、有意な相関は認められなかった。

Table.2 に DM 症例および非 DM 症例における臨床的背景を示す。年齢・性別・併存疾患に有意差はなく、DM 症例でループ利尿薬の使用が多い傾向にあった。

非 DM 症例の CatK 高値群に LDL コレステロールおよび LDL/HDL 比に有意な上昇を認めた ($P < 0.05$, $P < 0.001$)。

CatK と Agatston スコアとの関連性

Agatston スコアの中央値は 403.8 であった。非 DM 群のみ CatK と Agatston スコアには有意な相関が認められた ($r=0.25$, $P = 0.02$)。

CatK と臨床アウトカムの関連

フォローアップ期間 (平均 33.2 ± 18 ヶ月)において、16 例で MACCE を認めた。そのうち死亡が 2 例、心筋梗塞が 2 例、心不全による入院が 4 例、脳梗塞が 1 例、冠動脈の血行再建を要する虚血性心疾患が 6 例であった。MACCE の発生率を Kaplan-Meier 解析によるイベントフリー生存率で評価したところ、CatK 高値群で 80.4%、CatK 低値群で 94.5%と有意差が認められた ($P = 0.028$) (Fig.1a)。また MACCE を生じた患者において血清 CatK 値の有意な上昇を認めた (Fig.2a)。

耐糖能別でのサブ解析では、非DM症例にのみ同様にCatK高値群においてMACCEの発生率の上昇が認められたが (9.8 ± 3.0 vs. 7.8 ± 2.1 , $P = 0.02$)、DM症例でその傾向は見られなかった (9.8 ± 3.0 vs. 7.8 ± 2.1 , $P = 0.02$)、(Fig1b,c) (Fig.2b,c)。

MACCE の予測因子

Cox比例ハザード解析では、CatKとBNPがMACCEの独立した予測因子であり、CatKのオッズ比は1.22 (95%信頼区間 1.03-1.44, $P = 0.04$)、BNPのオッズ比 1.01 (95%信頼区間 1.00-1.01, $P < 0.01$)と、CatKはBNPよりもMACCEとの相関が強い傾向にあった。ROC曲線では全症例および非DM症例にのみCatKとMACCEの間に有意な相関が認められ (AUC 0.68, 95%信頼区間 0.54 - 0.83, AUC 0.72, 95%信頼区間 0.52-0.9)、DM症例ではこの相関が認められなかった (Table.3)。

非 DM 症例で血清 CatK 値上昇と有意な相関を示したのは血清 LDL コレステロール値および LDL/HDL コレステロール比であった ($P < 0.01$, $P < 0.01$) (Table.4)。

【考察】

心血管疾患は CKD 患者の主要な死因であり、CAC の進行は冠動脈イベントおよびその予後に対する独立した予測因子であることが既に示されている。本研究では CatK が CKD 症例において MACCE と有意に相関することが明らかとなった。CatK は動脈硬化性病変やそこに浸潤したマクロファージ内で豊富に発現することが報告されており、複数のカテプシンが不安定プラークの脂質コアや線維性キャップで増加し、マクロファージのアポトーシスやプラーク不安定化に関与することも示されている。

カテプシンは細胞外 LDL 粒子の凝集や動脈内皮細胞のプロテオグリカンへの LDL 結合にも関与しており、活性化マクロファージへのコレステロール吸収やプラーク不安定化に CatK が関与していることが予想される。これらは本研究で認められた血清 CatK 値と LDL との相関の証左となる知見である。

本研究の DM を有する CKD 症例においては、CatK の CAC および MACCE との相関が認められなかった。血清 CatK 値は血糖値やインスリン濃度に影響を受けることが示されており、今後血清 CatK 値と耐糖能との関連性が証明されることが期待される。

【結語】

CatK が CKD において MACCE と統計学的有意な関連性をもつことが示された。

DM を有さない CKD 症例では CatK が冠動脈石灰化、LDL コレステロールおよび LDL /HDL 比とも相関することが示された。