

主論文の要旨

**Association of Estimated Glomerular Filtration
Rate and Proteinuria With Lipid-Rich Plaque in
Coronary Artery Disease**

冠動脈疾患患者の冠動脈脂質性プラークに対する
糸球体濾過量と蛋白尿との関連性

名古屋大学大学院医学系研究科 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)

新保 雄作

【背景】

糸球体濾過量（eGFR）の低下や蛋白尿がそれぞれ冠動脈疾患の独立したリスク因子であることは多くの報告がある。さらに、冠動脈疾患患者において糸球体濾過量の低下が冠動脈不安定プラークと関連することが報告されている。しかし、冠動脈プラーク性状と蛋白尿との関連に関してはまだよくわかっていない。冠動脈プラークの組織性状を評価する方法として Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound (IB-IVUS)は有用なデバイスである。今回我々は安定狭心症患者の冠動脈プラークと蛋白尿の有無を含めた腎機能との関連を IB-IVUS を用いて検討した。

【方法】

2008年9月から2014年3月まで名古屋大学医学部附属病院でPCIを施行した555人の安定狭心症患者を対象とした。すべての患者でPCI前に早朝空腹時採血を施行した。腎機能はeGFR値で4つのカテゴリー、 $eGFR \geq 60$ 、45-59、30-44、15-29ml/min/1.73m²に分類した。蛋白尿については尿試験紙法による尿定性検査で診断した。冠動脈責任病変に関して定量的冠動脈造影法（QCA）と血管内超音波（IVUS）を用いて評価した。臨床症状や心臓超音波検査や心筋シンチを参考に最も冠動脈狭窄が強い部位を責任病変と定義した。IVUS画像の各断面において血管壁の外弾性版（EEM）と管腔（lumen）をそれぞれトレースする。冠動脈プラーク面積比=（EEM面積-lumen面積）/EEM面積×100、冠動脈プラーク量比=（EEM量-lumen量）/EEM量×100で求める。IB値はそれぞれのプラーク組織から超音波の反射エネルギー（後方散乱を積分したもの）をRF信号として取り込みフーリエ変換して計算する。IB値は組織性状ごと3つのカテゴリーに色付け、線維性組織、脂質性組織、高信号（石灰化）に分類した。線維性プラーク量比=線維性プラーク量/冠動脈プラーク量、脂質性プラーク量比=脂質性プラーク量/冠動脈プラーク量、高信号量比=高信号量/冠動脈プラーク量をそれぞれ求めた。

【結果】

蛋白尿陽性群と陰性群で患者背景を検討した。（Table 1）蛋白尿陽性群で有意に年齢が高く、糖尿病、喫煙が多かった。血液検査では蛋白尿陽性群でHbA1cが高く、eGFRが低かった。他のリスクファクターや脂質プロファイルに関しては両群間で有意差は認めなかった。QCAに関しては両群間で有意差はなかった。IVUS所見に関しても両群間で有意差はなかった。IB-IVUS所見では蛋白尿陽性患者で有意に脂質性プラークの割合が高く、線維性プラークの割合が低かった。（ $48.6 \pm 16.1\%$ 対 $43.6 \pm 14.8\%$, $P = 0.005$; and $48.8 \pm 14.8\%$ 対 $53.6\% \pm 22.8\%$, $P=0.048$ ）（Table 2）eGFR値と蛋白尿を組み合わせるとIB-IVUS所見を解析すると軽度eGFR低下（45-59ml/min/1.73m²）において脂質性プラークの割合が高かった。（ $43.0 \pm 14.8\%$, $48.7 \pm 14.8\%$, $44.1 \pm 15.8\%$, $40.9\% \pm 17.4\%$ ）（Table 3）eGFR値の各カテゴリーに蛋白尿の有無を加えて脂質性プラークの割合を見てみると、eGFR45-59ml/min/1.73m²で蛋白

尿が陽性となると腎機能正常患者（eGFR>60 で蛋白尿陰性）と比較して有意に脂質性プラークの割合が高かった。（Fig 1）他の動脈硬化リスク因子を含めて多変量解析を行うと蛋白尿の存在は脂質性プラークに対する独立したリスク因子を示した。（オッズ比 1.85, 95%信頼区間 1.12- 3.06, P = 0.016）（Table 4）

【考察】

日本人の大規模臨床データでは蛋白尿は 5.2%に認めていて、糖尿病患者では 10.5%に認めるといわれている。本研究では 15.1%で認めた。さらに今回、急性冠症候群患者や eGFR<15ml/min/1.73m² の重症腎不全患者を除外しているため冠動脈疾患患者の蛋白尿の有病率はさらに高いかもしれない。本研究において、尿試験紙法による蛋白尿陽性が安定狭心症患者の冠動脈脂質性プラークに対する強い予測因子となることが示された。この結果は尿試験紙法が高いリスク母体において冠動脈疾患リスクの層別化に有益であるといえる。剖検例の研究では慢性腎臓病が冠動脈の動脈硬化性変化の重症度や冠動脈プラークの不安定性と強く関連していることが示されている。さらに、冠動脈の動脈硬化進展は eGFR が低下するごとに徐々に増加することが示されている。アメリカ心臓病学会タイプ IV に相当する動脈硬化性病変は eGFR30-59ml/min/1.73m² で最も多くみられるとの報告もあり、本研究でも脂質性プラーク量が eGFR45-59ml/min/1.73m² で多かった。本研究から軽度の腎機能低下が有意に冠動脈疾患患者の脂質成分に富んだプラークと関連があることが示された。蛋白尿と心血管イベントの重症度に正の相関があることが示されている。さらに蛋白尿と eGFR 低下の両方を有すると心血管イベントの最も高いリスクとなることが言われている。これらの報告から蛋白尿が eGFR と独立して心血管イベントの予測因子となることが示唆される。本研究では蛋白尿患者が非蛋白尿患者と比較して有意に脂質性プラーク量を多く有することが示された。したがって、冠動脈疾患患者において蛋白尿の存在はより多く冠動脈不安定プラークを有することが示唆される。さらには、腎機能に蛋白尿の存在を加えることで不安定プラークの予測因子としてさらに強く関連することが示された。本研究は蛋白尿が脂質性に富んだ冠動脈プラークの予測因子となることを示した最初の報告である。蛋白尿を治療標的とすることで心血管イベントリスクの低減に寄与する可能性がある。

【結論】

eGFR の低下と蛋白尿の存在は有意に冠動脈疾患患者の脂質性プラークの存在と関連する。eGFR に蛋白尿の有無を加えて検討することで冠動脈疾患患者の更なるリスクの層別化が可能であることが示唆された。