The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Serum Osteoprotegerin as a Screening Tool for Coronary Artery Calcification Score in Diabetic Pre-dialysis Patients
Author(s)	三上, 聡司
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49897
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【4】

氏　　名	三上聡司（みかみさとし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　２２３４６　号
学位授与年月日	平成 20 年 4 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Serum Osteoprotegerin as a Screening Tool for Coronary Artery Calcification Score in Diabetic Pre-dialysis Patients （保存期糖尿病性腎症において Osteoprotegerin は冠動脈石灰化のスクリーニングに有用である）
論文審査委員	（主査） 教　授　堀　　正二 （副査） 教　授　吉川　秀樹　　教　授　武田　　裕

論文内容の要旨

〔　目　　的　〕

CKD(慢性腎臓病)症例は透析導入となるよりも心疾患により死亡するリスクの方が高い。そのためCKDにおける血管石灰化と心疾患についてはいくつも研究が行われてきた。MDCT (Multidetector Spiral Computed Tomography)によるCACS (coronary artery calcification score)の評価はCADのスクリーニングに有用であることがすでに知られており、また造影剤を必要しないため腎機能を悪化させない検査である。一方で近年、骨血管相関の概念が提唱され骨代謝関連の石灰化抑制因子としてosteoprotegeron (OPG)、Fetuin-A /α2-Heremans-Schmid glycoproteinが注目されてきた。しかしながら、透析導入前CKDにおける骨代謝と血管石灰化についての研究は少ない。

本研究の目的は保存期の糖尿病性腎症症例においてCKD stage毎にCACSがどのように変化しているのかを調べ、さらにCACSを予測する生化学的マーカーが何であるかを先の石灰化抑制因子も含めて調査することである。

〔　方法ならびに成績　〕

糖尿病を有し観血的冠動脈治療の既往のない外来CKD患者85名(男61名)に対し16列MDCTによる心電図同期撮影と骨塩定量(大腿骨頚部・腰椎・橈骨遠位端DXA)を施行し、血液検査は血算、一般生化学(Cr・Ca・P・Alb・T-chol・TG・CRP)、intact PTH、骨型ALP、1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)$_2$D$_3$)、25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)、interleukin-6 (IL-6)、Osteoprotegerin (OPG)、Fetuin-Aを測定した。腎機能についてはMDRD式より以下のようにeGFRとして評価した。

$eGFR=175\times Cr^{-1.154}\times Age^{-0.203}$ (×0.742 for female)

CACS(Agatston score)は中央値256 units [0-4494]であり、CKD stageの進行に伴い指数関数的に上昇していた(CKD stage 1+2；34、stage 3；192、stage 4；256、stage 5；807)。単変量解析でCACSは年齢、収縮期血圧、P、補正Ca×P、OPGと有意な正相関をしていた。一方body mass index、Alb、T-chol、25(OH)Dといった栄養に関連する因子はCACSと有意な負相関を認めた。Fetuin-AやIL-6などその他の項目については有意な相関を認めなかった。多変量解析では低Alb、高OPGがCACS高値の寄与因子であり、OPGは年齢、性差、収縮期血圧、eGFRで補正しても有意な正の因子であった(R^2=0.329, P<0.001)。CACS>200以上を陽性としたとき、OPG 1.2ng/mLをカットオフ値とすると感度は約80%であった。以上の結果より冠動脈の石灰化病変は糖尿病性腎症において早期のstageより認められ、その進行は腎機能の低下に伴い急速に起こっていることが示めされた。OPGがCACSと正相関しているが、これは疾患による石灰化ストレスに対する保護的作用の結果と考えられる。一方、同様に石灰化抑制因子であるFetuin-AがCACSと有意な相関が認なかった原因は、Fetuin-Aはインスリン抵抗性を悪化させることでDMの悪化に影響を及ぼしていること、炎症の影響を受けやすいことなどが考えられる。ただ過去の報告においてもFetuin-Aと血管石灰化の関係に統一の見解が得られておらず、血中のFetuin-Aには一部ミネラルとの複合体を形成しているものがあるため今回の測定値にこれらがどのように影響しているかを今後も検討する必要があると考えられる。

〔　総　　括　〕

冠動脈の石灰化病変は糖尿病性腎症において早期のstageより認め、stageの進行に伴い急速に進行していた。OPGはCACS高値に対する年齢・性・血圧・腎機能とは独立した有意な正の寄与因子であり、冠動脈石灰化のスクリーニングに有用なマーカーであった。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は保存期の糖尿病性腎症においてCKD stage毎にCACS(冠動脈石灰化指数)がどのように変化しているのかを調べ、さらにCACSを予測する生化学的マーカーが何であるかを石灰化抑制因子も含めて調査することである。

当科外来通院中で観血的冠動脈治療の既往のない糖尿病性腎症患者85名に対し16列MDCTによるCACS測定と骨塩定量(大腿骨頚部・腰椎・橈骨遠位端DXA)を施行し、血液検査は血算、一般生化学(Cr・Ca・P・Alb・T-chol・TG・CRP)、intact PTH、骨型ALP、1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)$_2$D$_3$)、25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)、interleukin-6 (IL-6)、Osteoprotegerin (OPG)、Fetuin-Aを測定した。腎機能についてはMDRD式より以下のようにeGFRとして評価した。

$eGFR=175\times Cr^{-1.154}\times Age^{-0.203}$ (×0.742 for female)

CACS(Agatston score)は中央値256 units [0-4494]であり、stageの進行に伴い急速に上昇していた(CKD stage 1+2；34、3；192、4；256、5；807)。単変量解析でCACSは年齢、収縮期血圧、P、Ca×P、OPGと有意な正相関をしていた。一方body mass index、Alb、T-chol、25(OH)Dといった栄養に関連

する因子はCACSと有意な負相関を認めた。Fetuin-AやIL-6などその他の項目については有意な相関を認めなかった。多変量解析では低Alb、高OPGがCACS高値の寄与因子であった。さらに年齢、性差、血圧、腎機能で補正してもOPGの有意性は保たれた(R^2=0.329, P<0.001)。CACS>200以上を陽性としたとき、OPG 1.2ng/mLをカットオフ値とすると感度は約80%であった。
以上の結果より冠動脈石灰化は糖尿病性腎症において早期のstageより認められ、その進行は腎機能の低下に伴い急速に起こっていることが示めされた。OPGはCACS高値に対する年齢・性・血圧・腎機能とは独立した有意な正の寄与因子であり、冠動脈石灰化のスクリーニングに有用なマーカーであった。OPGとCACSが正相関したのは石灰化ストレスに対する保護的作用の結果と考えられる。一方Fetuin-AがCACSと有意な相関が認なかった原因は不明であるが、過去の報告においてもFetuin-Aと血管石灰化の関係に統一の見解が得られておらず、血中のFetuin-Aには一部ミネラルとの複合体を形成しているものがあるため今回の測定値にこれらがどのように影響しているかを今後も検討する必要があると考えられる。
CKD患者のCACSは健常人に比して特に高値であり死亡の有意な因子であることが知られている。血管石灰化の萌芽は保存期に既に芽生えており、その上で透析後のさまざまな因子が石灰化を加速している可能性は否めない。この研究ではCKDの予後改善を図るには、保存期での血管石灰化の評価が必要ではないかという視点たったものである。特に糖尿病性腎症は心血管合併症が死亡原因の最も大きな問題であり、本研究の成果により、糖尿病性腎症患者における血管石灰化を早期に知ることで介入時期をはかれることも期待でき学位論文に値する。