

## 論文内容要旨

Chronic Kidney Disease Is Associated with  
Vascular Smooth Muscle Dysfunction But Not with  
Endothelial Dysfunction

(慢性腎臓病は血管平滑筋機能障害と関連があるが  
内皮機能障害とは関連がない)

International Journal of Cardiology, in press.

主指導教員：木原 康樹教授

(医歯薬保健学研究科 循環器内科学)

副指導教員：吉栖 正生教授

(医歯薬保健学研究科 心臓血管生理医学)

副指導教員：山本 秀也准教授

(医歯薬保健学研究科 循環器内科学)

岩本 由美子

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

血管内皮機能障害は、動脈硬化の発症・維持・進展過程に大きく関与している。近年、臨床において様々な血管内皮機能測定法が用いられているが、中でも、血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation : FMD) の測定が血管内皮機能評価として最も広範に使用されている。一方、一般的に、ニトログリセリン誘発性血管拡張反応 (nitroglycerine-induced vasodilation : NID) は、FMD が血管平滑筋機能や血管構造異常の影響を受けず血管内皮に依存した血管拡張の結果であることを確認するためのコントロールテストとして測定される。しかし、最近の研究では、NID 自体が心血管危険因子や心血管病の既往で低下すること、NID の低下により心血管イベントの発生率が高くなることが報告されており、上腕動脈の NID が、血管障害の診断マーカーとしてだけでなく予後予測因子として使用可能であることを示している。また、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は、心血管イベントの独立した予測因子であり、CKD と血管障害の関連も強く示唆されている。特に、末期腎疾患患者においては、心血管イベントの発症率が上昇し、NID が低下していることが示されているが、末期でない CKD と NID の関連は十分に検討されていない。そこで、今回、我々は末期でない CKD と NID の関連を、背景因子がしっかりと確認された (well-characterized) 多数の対象で検討することとした。

広島大学病院を受診し、上腕動脈の FMD と NID を両方とも測定された 1862 人から、硝酸薬内服治療を受けている患者、慢性透析患者、eGFR が 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者は除外し、末期腎疾患のない 1567 人 [男性 995 人、女性 572 人、平均年齢 59.0±16.9 歳 (18-92 歳)] を対象とした。1567 人のうち 341 人 (28%) が、CKD 患者であった。CKD は eGFR が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満と定義した。FMD は、安静後にベースラインの上腕動脈血管径の測定を行い、その後、前腕 5 分間の駆血解放後に連続的に上腕動脈血管径の測定を行い、以下の計算式で算出した [FMD% = (駆血解除後の最大血管径 - ベースライン血管径) / ベースライン血管径] × 100。NID は、安静後にベースラインの上腕動脈血管径の測定を行い、その後、ニトログリセリン 75µg 舌下後に連続的に上腕動脈血管径の測定を行い、以下の計算式で算出した [NID% = (ニトログリセリン舌下後の最大血管径 - ベースライン血管径) / ベースライン血管径] × 100。

血管平滑筋機能障害は、NID の下位 1/4 (NID < 8.3%)、血管内皮機能障害は、FMD の下位 1/4 (FMD < 1.7%) と定義した。eGFR は、NID と有意な相関が認められた (r = 0.23, P < 0.001)。NID は、CKD のない対象より CKD のある対象の方が有意に低く (10.8±6.0% vs 12.7±5.7%, P < 0.001)、血管平滑筋機能障害の有病率は有意に高かった (37.5% vs 21.5%, P < 0.001)。多変量解析において、CKD は血管平滑筋機能障害と有意な関連が認められた (OR: 1.36, 95%CI: 1.02-1.81, P = 0.04)。FMD は、CKD のない対象より CKD のある対象の方が有意に低く (3.1±2.8% vs 4.0±3.0%, P < 0.001)、血管内皮機能障害の有病率は有意に高かった (31.7% vs 23.1%, P = 0.002)。しかし、年齢と性別で調整すると、CKD は血管内皮機能と有意な関連はなく (OR: 0.95, 95%CI: 0.71-1.26, P = 0.72)、心拍数、高血圧、脂質異常、糖尿病、喫煙、心血管病を含めた他の危険因子で調整しても CKD と内皮機能障害に有意な関連を認めなかった (OR: 0.98, 95%CI: 0.73-1.32, P = 0.90)。

これらの結果から、末期腎疾患でない CKD は、血管平滑筋障害と有意な関連があるが血管内

皮機能とは有意な関連はないことを示した。CKD 患者における NID 低下は、患者の加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常などの古典的心血管危険因子による結果の可能性もあるが、今回の我々の研究結果では、古典的心血管危険因子で調整した後も CKD と血管平滑筋機能障害には有意な関連が認められた。また、血管平滑筋機能障害の有病率は、糖尿病や降圧薬治療の状態に関わらず有意に高値であった。これらの結果より、CKD は単なる古典的心血管危険因子のマーカーではなく血管平滑筋機能障害の独立した危険因子である可能性が示唆された。