

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	榎本 大次郎
審査委員	主査 三木 哲郎 副査 小林 直人 副査 阿部 雅則 副査 茂木 正樹 副査 城戸 輝仁

論文名：本態性高血圧患者における尿中 IV 型コラーゲンと腎血行動態の関係

### 審査結果の要旨

【背景】慢性腎臓病(CKD)は、心血管病発症リスクを増大させ、総死亡率を増大させる疾患である。また、IV型コラーゲンは糸球体基底膜やメサンギウム基質を構成する主要蛋白であり、同部の障害により尿中IV型コラーゲン(uT4C)排出が増加することが知られている。特に糖尿病性腎症において、鋭敏な指標となる可能性が報告されているが、高血圧患者におけるuT4Cの検討はなされていない。超音波ドプラ法を使用した腎葉間動脈血流の血流波形から算出された resistive index(RI)は、腎細動脈硬化や腎線維化などの組織学的特徴を反映することが報告されている。今回、本態性高血圧患者におけるuT4C排泄量と腎動脈RIの関連を検討した。

【方法】対象は未治療の本態性高血圧患者42人である。RI測定値に影響を及ぼす可能性のある冠動脈疾患、肝疾患、甲状腺疾患等を有する患者および二次性高血圧の患者は除外した。また、推定糸球体濾過値(eGFR)を算出して腎機能障害を有する患者も除外した。本研究に対する同意のもとに随時尿採取と安静時採血を行い、uT4C、尿中アルブミン(uAlb)排泄量ならびに血液学的検査を施行した。uT4C、uAlbについては、尿中クレアチニン値(uCr)を用いて補正した。uT4C/uCrの値が $\leq 7.3 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ を正常、uT4C/uCrの値が $> 7.3 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ を異常とした。uAlb排泄量で $30 \text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ 以下を正常、 $30\text{--}300 \text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ を微量アルブミン尿、 $300 \text{mg/g}\cdot\text{Cr}$ 以上を顕性アルブミン尿と分類した。また、同時に腎超音波検査を施行し、ドプラ法による腎葉間動脈の血流測定を行った。血流波形から収縮期最大血流速度(PSV)、拡張末期最少血流速度(EDV)を測定し、以下の式を用いてRIを算出した。 $RI = (PSV - EDV) / PSV$ 。本研究は医学部の倫理委員会において承認さ

れている。

【結果】対象の平均年齢は  $54.7 \pm 15.5$  歳で、24人(57%)が男性であった。糖尿病の合併を6人に認めた。平均収縮期および拡張期血圧は  $154 \pm 17 / 95 \pm 15$  mmHgであった。平均の血清Crは  $0.74 \pm 0.18$  mg/dL、eGFRは  $76 \pm 18$  mL/min/ $1.73$  m<sup>2</sup>、RIは  $0.64 \pm 0.07$  であった。24人が正常域uAlb、10人が微量アルブミン尿、4人が顕性アルブミン尿であった。顕性アルブミン尿を認めた4人のうち2人は糖尿病性腎症が原因と考えられたが、他2人の原因疾患については不明であった。平均uT4C/uCrは  $4.59 \pm 2.74$   $\mu$ g/g $\cdot$ Crであり、36人が正常域、6人が高値域であった。uT4C/uCrが正常であった36人中11人が微量アルブミン尿を呈していた。

単回帰分析ではuT4C/uCrと正の相関を認めたのが、年齢( $r=0.318$ ,  $p=0.040$ )、HbA1c( $r=0.356$ ,  $p=0.021$ )、RI( $r=0.422$ ,  $p=0.005$ )であった。血清Cr、eGFR、uAlb/uCrとは有意な相関を認めなかった。uT4C/uCrに影響すると考えられる年齢、収縮期血圧、eGFR、HbA1c、RIを説明変数としてstepwise回帰分析を行った結果、RIのみが採用された。糖尿病合併例6名、及び顕性アルブミン尿例2名を除外して検討を行ったところ、uT4C/uCrと正の相関を認めたのはRI( $r=0.341$ ,  $p=0.048$ )のみであった。一方RIと相関する因子は、年齢( $r=0.440$ ,  $p=0.004$ )、HbA1c( $r=0.373$ ,  $p=0.015$ )、平均拡張期血圧( $r=-0.704$ ,  $p=0.0001$ )、脈拍数( $r=-0.431$ ,  $p=0.004$ )であった。

【考察】本研究でuT4C/uCrがRIと強く関連したことから、uT4C/uCrも糸球体硬化を示す指標であることが考えられた。これまでにRIが高血圧性腎障害の指標と関連することも報告しており、uT4C/uCrの増加は、高血圧性腎障害が進行している可能性を示唆している。

本論文の公開審査会は2014年2月3日に開催された。申請者は研究内容を明確に発表し、以下の内容を含む多くの質疑に対する的確に回答した。

1) IV型コラーゲンが尿中に排泄される機序について、2) 血中と尿中のIV型コラーゲンの関連について、3) 種々の治療による尿中IV型コラーゲンの変動について、4) 頸動脈病変以外の他の動脈硬化指標との関連について、5) 尿中IV型コラーゲンと家庭血圧や24時間血圧、脈波伝搬速度との関連についてなど。

本研究は糸球体の障害を評価する尿中IV型コラーゲンをバイオマーカーとする臨床研究であるが、さらなる研究内容の発展が期待された。審査会は全員一致して本論文が学位論文に値すると判定した。