

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17352

研究課題名（和文）潜在的なアニオンギャップ変動に基づく高血圧・動脈硬化のリスク評価

研究課題名（英文）Evaluation of risks for hypertension and arteriosclerosis based on a potential anion gap behavior

研究代表者

瀬藤 和也（Setoh, Kazuya）

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：60771350

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：体内環境は電解質バランスにより維持される。アニオンギャップ（AG）はそのバランスを反映し、高血圧等の疾患や総死亡との関連が報告されてきた。ゆえにAGの変化は疾患リスクの評価に有効とされる。しかしAGの算出に用いない電解質の影響は十分に考慮されていない。本研究では地域住民対象のコホート調査を母体とし、各種電解質を考慮した高精度AGが様々な循環器指標（血圧や動脈硬化指数）と性別、年齢、BMI、腎機能、服薬の有無、生活習慣によらず有意に関連することを示した。またある電解質が他の電解質と独立に循環器指標と関わることも示した。これらの結果はAGや電解質と循環器疾患との相互関係の解明に寄与する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アニオンギャップ（AG）は体内環境の維持に重要な電解質バランス反映する指標である。本研究はこれまで考慮されなかった多様な電解質を考慮した高精度AGが高血圧や動脈硬化と関連することを示した。また個々の電解質が独立して疾患に影響を与えうることも示した。血中電解質は古典的な検査であり低コストに測定が可能だが、その微妙な変化の意義は認められておらず、地域住民に対する検査としてはあまり重要視されてこなかった。しかし個々の電解質と疾患との関わりがより詳細に明らかとなることで、潜在的なAGや各種電解質のモニタリングが安価な疾患の早期発見マーカーとして活用できる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：Anion gap (AG) implies the gap of unmeasured anions and cations, and it reflects homeostasis of electrolytes balance in serum. Because the associations between AG and hypertension, or mortality among general populations were reported, AG is used to evaluate such disease risk. However, in the evaluation, effects of other electrolytes not used in a calculation of AG were not considered well. Therefore, thorough a general population-based cohort study, I evaluated the associations between improved AG and kinds of values about blood pressure and arteriosclerosis, under taking effects of all measured electrolytes into consideration. In the result of this evaluations, improved AG is associated with cardiovascular characteristics independent of sex, age, BMI, eGFR, drug taking and lifestyles. Besides, an electrolyte can associate with a cardiovascular characteristic independent of other electrolytes. These results contribute to elucidate a linkage among AG, electrolytes, and diseases.

研究分野：疫学

キーワード：アニオンギャップ 電解質 高血圧 動脈硬化 高血圧 コホート研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- 1) 血清中の陽イオン (Na^+) と陰イオン (HCO_3^- , Cl^-) との差はアニオンギャップ (AG) と呼ばれ、体内環境を一定に保つ電解質のバランスを反映している。AG は、臨床現場で代謝性アシドーシスの類型、病態、重症度の判定に用いられる。健常人集団においても、AG 高値は最高血圧高値 (Taylor EN et al., *Hypertension*, 2007.)、低インスリン感受性、血清インスリン濃度高値 (Farwell WR et al., *CMAJ*, 2008.)、炎症 (Farwell WR et al., *CMAJ*, 2010.) との関連を有していることが示されている。よって AG の変化は疾患のリスク評価に有効である。しかし、AG は主要な電解質から計算される値であり、特に変動の少ない健常人においては、ここでは考慮されていない他の電解質の影響を無視することはできない。実際、アルブミンによる調整に加え、他の陽イオン (Ca_2^+ , K^+) と陰イオン (P、アルブミン) を考慮した高精度 AG が従来の AG では検出できない早期の腎異常 (eGFR 低下) を検出したという報告がある (Abramowitz MK et al., *Kidney Int*, 2012.)。
- 2) 英国の高血圧患者 12,968 人を 35 年間追跡した大規模コホート研究では Na^+ や HCO_3^- と独立に Cl^- 低値が単独で高血圧や循環器疾患リスク、死亡率の上昇に関連することが示されている (McCallum L et al., *Hypertension*, 2013.)。したがって、AG という計測値のみならず、個々の電解質の独立した役割についても検証する意義があると考えられた。
- 3) 遺伝的背景や生活習慣の違いから、高血圧、糖尿病、心筋虚血など疾患のリスクや発症率は人種によって異なることが知られている。さらに人種、居住環境によって必要な環境への適応が異なるため、酸塩基平衡の調整メカニズムも異なっている (Samaja M et al., *Acta Physiol Scand*, 1997.)。したがって、日本人と西洋人とは AG と疾患リスクの関連に違いがありうる。しかし、大規模な健常人集団を対象として AG と疾患との関連を示した研究の多くは西洋で行われてきた。アジア人では韓国にて AG と総死亡率との関連を示した研究 (Lee SW et al., *PLoS ONE*, 2016.) が行われたものの、重症腎臓病患者のみを対象としており、規模も 440 人と大きくない。そこで、日本人に適した潜在的 AG の意義を見出すためには日本人の大規模健常人集団を対象とした検証が必要と考えられた。

2. 研究の目的

日本人約 3,000 人を対象に測定する陽イオン (Na^+ , K^+ , Ca_2^+)、陰イオン (Cl^- , HCO_3^- , アルブミン, P) の全てを用いて、1) 従来の AG および高精度 AG と血圧ならびに動脈硬化を示す各種循環器指標との関連、および 2) 各種電解質と循環器指標との関連を検証することで、日本人における潜在的な AG 変化がこれらの疾患を早期検出する指標となりうるか、また各種電解質が疾患とどのように関連しているのかを探求することを目的とした。

3. 研究の方法

- 1) 滋賀県長浜市の地域住民を対象としたコホート研究を通じて研究に必要なデータを収集した。このコホート研究は 2007 年より開始され約 1 万人が参加している。このうち、2018 年度の 2 回目のフォローアップ調査に参加予定の約 3,000 人を本研究の対象とした。コホート調査における健診を通じて、随時血圧、心拍数、動脈硬化指数、各種血清電解質の情報を得た。随時血圧および心拍数の測定には HEM-9000AI (オムロンヘルスケア) を用い、動脈硬化指数には VaSera VS-1500AE (フクダ電子) から出力される CAVI (血管の柔らかさの指標) と、ABI (血管の詰まり具合の指標) を用いた。CAVI と ABI は身体の右側、左側のそれぞれで評価されるため、本研究では左右のうち状態の悪い数値 (動脈硬化に近い数値) を採用した。電解質には健診で得られた血清試料を用いて測定された Na^+ , K^+ , Cl^- (イオン選択電極法)、 Ca_2^+ (OCPC 法)、アルブミン (BCG 法)、P (モリブデン酸直接法) を用いた。また、追加で保存凍結血清を用いて血清総 CO_2 (酵素法) を測定し、この測定値を HCO_3^- とみなして用いた。血清総 CO_2 の測定において、凍結保存、分注、測定の最中に溶存 CO_2 ガスが空気中に放出し値が変化することが指摘されている。そこで、検体採取から測定日までの保存期間日数の影響を線形回帰モデルで確認し、1 日あたり有意に 0.003242mEq/L の総 CO_2 濃度低下が推定された。そこで、総 CO_2 濃度の値にはこの低下分を加算した調整値を用いた。
- 2) 得られた電解質の値から、従来の AG 及び他の電荷質を考慮した高精度 AG を算出した。従来の AG は $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ [mEq/L] によって得た。また、高精度 AG に用いる電解質のうちアルブミンは電離状態を考慮しつつ単位変換を行った (Kraut JA et al., *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007.)、またイオン化 Ca_2^+ および電離状態を考慮した P は既報の推定式に基づいて算出した (Abramowitz MK et al., *Kidney Int*, 2012.)。
- 3) AG と各種循環器指標の関連解析には線形回帰モデルを用い、性別、年齢、BMI、腎機能 (eGFR)、当日の服薬 (高血圧及び心臓関連) の有無による調整を行った。また、喫煙、飲酒の影響を追加したモデルでも検証を行った。従来の AG と高精度 AG の差を検証する際には、各種循環

器指標を臨床現場で用いられている正常値に基づき 4 群に分割し、値の高い群を対照群として、それぞれの AG 値につき群間比較 (Dunnett 法) を行った。4 群の分割基準は、最高血圧が <120, <130, <140, ≥140、最低血圧が <80, <85, <90, ≥90、心拍数が <60, <80, <100, ≥100、ABI が <0.9, <1.0, <1.1, ≥1.1、CAVI が <7.0, <8.0, <9.0, ≥9.0 である (太字が対照群)。また、先行研究 (Abramowitz MK et al., *Kidney Int*, 2012.) の結果が再現できるかを検証するために用いた eGFR は <30, <60, <90, <120, ≥120 の 5 群に分けて解析した。なおこの検証では先行研究に倣って <120 の群を対照群とした。これらの統計解析には JMP Pro 14.1.0 (SAS Institute Inc) を用いた。

4. 研究成果

- 1) 2018 年度の健診 (計 32 日) を通じ、計 2,614 件の血清検体を得て、この集団を研究対象とした (女性 69.9%, 年齢 62.1 ± 12.3)。この集団における臨床情報、循環器指標の統計量を以下の表 1 に示す。また測定した電解質および AG、高精度 AG の統計量を以下の表 2 に示す。

表 1		表 2	
項目	平均 ± 標準偏差	項目	平均 ± 標準偏差
BMI [kg/m ²]	22.3 ± 3.3	ナトリウム [mEq/L]	142.5 ± 1.8
eGFR [ml/分/1.73m ²]	68.8 ± 17.2	カリウム [mEq/L]	4.0 ± 0.4
喫煙: ブリンクマン指数	128.4 ± 290.2	イオン化カルシウム [mEq/L]	2.2 ± 0.1
飲酒量 [合/週]	3.5 ± 7.6	重炭酸イオン [mEq/L]	23.5 ± 1.5
最高血圧 [mmHg]	125.5 ± 17.4	クロール [mEq/L]	103.7 ± 2.2
最低血圧 [mmHg]	69.7 ± 10.6	イオン化無機リン [mEq/L]	1.9 ± 0.2
心拍数 [拍/分]	67.7 ± 9.8	イオン化アルブミン [mEq/L]	10.5 ± 0.6
CAVI	8.04 ± 1.25	アニオンギャップ (AG) [mEq/L]	19.4 ± 1.8
ABI	1.08 ± 0.07	高精度 AG [mEq/L]	8.6 ± 1.7

- 2) 高精度 AG は最高血圧 (標準回帰係数: 0.05, p=0.004)、最低血圧 (標準回帰係数: 0.059, p=0.002)、心拍数 (標準回帰係数: 0.21, p<0.0001)、ABI (標準回帰係数: -0.065, p=0.001)、CAVI (標準回帰係数: 0.049, p=0.0005) と全ての循環器指標と、性別、年齢、BMI、腎機能とは独立に有意な関連を示した。また、これらの関連は、喫煙 (ブリンクマン指数) および飲酒量 (合/週) を調整に加えても確認され、高精度 AG は最高血圧 (標準回帰係数: 0.096, p<0.0001)、最低血圧 (標準回帰係数: 0.11, p<0.0001)、心拍数 (標準回帰係数: 0.24, p<0.0001)、ABI (標準回帰係数: -0.056, p=0.005)、CAVI (標準回帰係数: 0.061, p<0.0001) と有意な関連を示した。なお、従来 AG についても同様に有意な結果が得られた。

- 3) 従来 AG と高精度 AG の差を評価するため、まずは先行研究 (Abramowitz MK et al., *Kidney Int*, 2012.) に倣って、eGFR で再現性が得られるかを検証した。高精度 AG では eGFR が最も低い群との差を有意に検出 (変化の絶対値-LSD = 0.218, P=0.011) できたが、従来 AG では有意な差を検出できなかった。すなわち eGFR の評価においては高精度 AG の方が高精度といえ、再現性がとれたといえる。

循環器関連指標では、従来 AG、高精度 AG とともに、最高血圧 (変化の絶対値-LSD ≥ 0.075, P<0.01) と心拍数 (変化の絶対値-LSD ≥ 0.066, P<0.04) ですべての群との有意な差が検出され、最低血圧 (変化の絶対値-LSD = 0.218, P=0.011) で最も低い群との差が有意に検出された。従来 AG と高精度 AG とで大差はないが、厳密に効果量を評価すれば従来 AG の方が高精度なものであった。一方、CAVI でも最も低い群との差が有意に検出されたが、効果量から判断すると従来 AG (変化の絶対値-LSD = 0.001, P=0.049) よりも高精度 AG (変化の絶対値-LSD = 0.067, P=0.008) の方が高精度といえる。ABI については高精度 AG でのみ 0.9 ≤ ABI < 1.0 群との差が検出された (変化の絶対値-LSD = 0.067, P=0.025)。よって、血圧、心拍数では従来 AG、動脈硬化関連指標では高精度 AG の方が評価に適すると考えられる。

- 4) 各電解質の循環器指標に対する影響について評価を線形回帰モデルによって行い、性別、年齢、BMI、腎機能 (eGFR)、当日の服薬の有無、喫煙、飲酒とは独立にみられる電解質と循環器指標との有意な関連を確認した。

以下の図 1 はどの電解質が他の電解質と独立に各循環器指標と関連しているかを示したものである。バープロットは標準回帰係数 (標準) を示し、その絶対値が大きいほどその電解質の持つ影響が大きいことを示す。正の値 (青) は電解質と循環器指標が正の関連を有することを意味し、電解質濃度が大きいほど循環器指標の値が高まることを意味する。逆に負の値 (赤) は電解質と循環器指標が負の関連を有し、電解質濃度が大きいほど循環器指標の

値が低くなることを意味する。図右の*はP値の大きさを示す。以下、循環器指標と関連があった電解質について、先行研究や研究期間中の報告に照らし合わせて言及する。

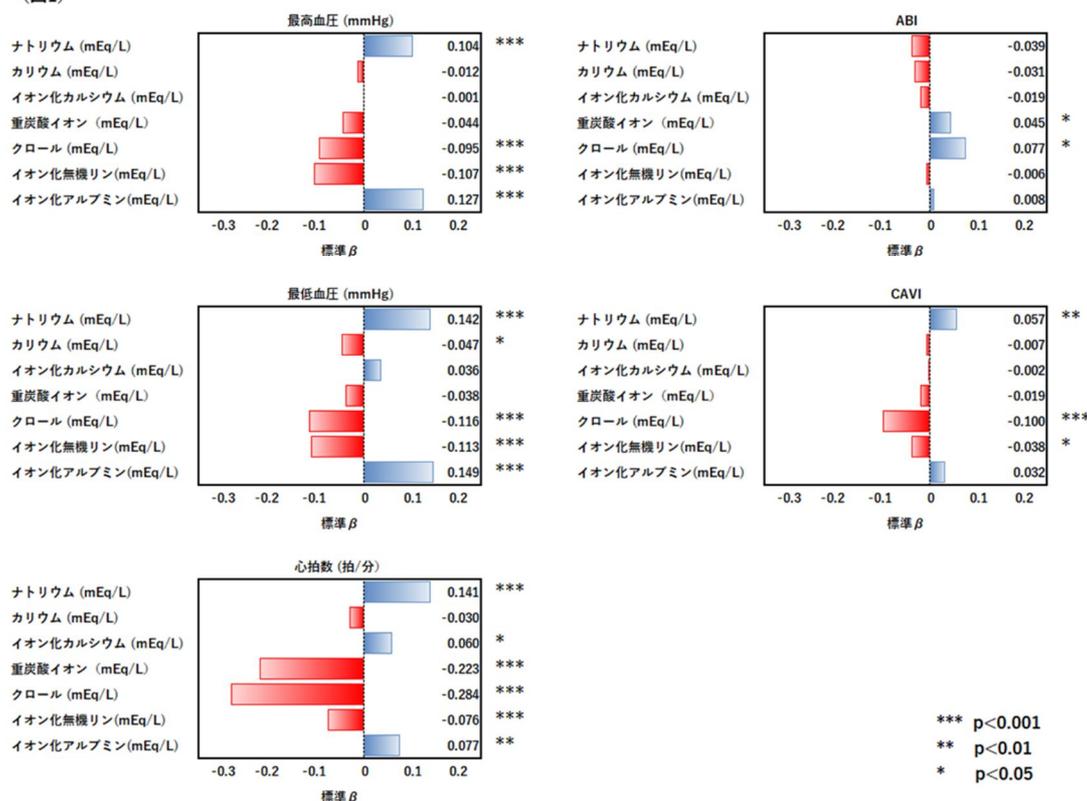
(4-1)ナトリウムは血圧高値、心拍数の上昇、CAVI 高値（すなわち血管弾性の低下）と関連していた。この結果は血清ナトリウム濃度が高いことが高血圧や初期の循環器疾患のリスクを高めるという先行研究と矛盾しない (Cole NI et al., *J Hum Hypertens*, 2019)。

(4-2)クロールはすべての循環器指標と有意な関連を有し先行研究 (McCallum L et al., *Hypertension*, 2013.) で言われた他の電解質とは独立にクロール低値が高血圧に關与する現象は日本の地域住民集団でも同様に見られた (最高血圧、最低血圧)。また、動脈硬化のリスクを高めることが示された (ABI, CAVI)。クロール低値が地域住民の心拍数の上昇に与える効果は大きい、その意義は本研究での解析からは明らかでない。なお、心拍数のみで心負荷について言及することはできないが、心不全患者におけるクロールの低値は死亡率の上昇に影響することが報告されている (Zhang Y, et al., *Clin Chim Acta*, 2018)。

(4-3)クロールと同じく心拍数と ABI において重炭酸イオンとの関連が確認された。心拍数での効果が特に大きい点でも同様であり、重炭酸イオン低値が心不全と関連するという報告もある (Kendrick JB et al., *Am J Nephrol*, 2017)。一方で最近になり、血圧が高い人での重炭酸イオンが低い場合に循環器疾患発症のリスクが高まるという報告 (Dobre M et al., *Nephrol Dial Transplant*, 2019) がなされた。しかし本研究では血圧と重炭酸イオン単独との関連はみられなかった。

(4-4)血清無機リン高値は血圧や心拍数、CAVI 値の低下と循環器疾患を防ぐ方向に有意な関連が見られており、血清無機リンが心血管系に対して保護的に作用するという先行研究に一致する (Tonelli M et al., *Circulation*, 2005)。一方で、血清無機リンの高値が、高血圧患者 (Patel RK, Jeemon P et al., *J Hypertens*, 2015) や、慢性腎臓病患者 (Palmer SC et al., *JAMA*, 2011) で循環器疾患による死亡率を高めるという報告もあり、患者か地域住民かの差はあるが逆の相関がみられたことになり、血清無機リンの循環器疾患に対する影響は議論の最中にあるといえる。なお、Hayward らは、基本的に血清無機リンは循環器疾患のリスクを高めるとしながらも低い場合にも循環器疾患を誘発し血清無機リンと循環器疾患リスクは U 字型の関連を持つとし、血清無機リンの正常値ならびに疾患リスク判定基準について再検討が必要であると提唱している (Hayward N et al., *PLoS One*, 2017)。

(図1)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----