

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590576

研究課題名（和文） HPLC法尿アルブミンの糖尿病性腎症発症・地域住民での心血管疾患発症予測能の研究

研究課題名（英文） The population based study of the predictive value of measurement of urinary albumin excretion by the HPLC method on the incidences of cardiovascular diseases and renal diseases.

研究代表者

成田 琢磨（NARITA TAKUMA）

秋田大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：70282168

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は 1) 糖尿病腎症や心血管疾患の発症を予測できる尿中アルブミンの新たな測定法のHPLC法の診断能を検証することと、2) 日本人における尿中アルブミンの心血管疾患発症予測能を評価するための地域住民でのデータベースを構築することにある。秋田学医学部附属病院において約100名、また北秋田市において約1300人の尿検体、基礎データを収集した。HPLC法と通常免疫法尿アルブミンではかなりの乖離があり、臨床的意義が違ふこと、また地域住民の1/5は慢性腎臓病、すなわち腎不全、心血管疾患の発症高リスクであることが判明した。引き続きフォローアップ研究につなげていく。

研究成果の概要（英文）：The objectives of this study are 1) to test the efficacy of measurement of urinary albumin excretion by the novel HPLC method for predicting future development of diabetic nephropathy in diabetic patients without nephropathy and cardiovascular diseases in general population. We have established the cohort of approximately 100 diabetic outpatients without nephropathy and of approximately 1300 subjects who participated in annual health examination at Kita-akita city. Measurement and evaluation of urinary albumin excretions by HPLC and conventional method at the baseline had already done and we have found that the discrepancy of the urinary albumin values between HPLC method and conventional one. Also, in the general population of Kita-akita city, we found that approximately one fifth of people have chronic kidney disease, that is the indicator of high risk of future development of renal failure and cardiovascular diseases. We will continue prospective observation of this cohort regarding the development of cardiovascular diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成23年度	800,000	240,000	1,040,000
平成24年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学

1. 研究開始当初の背景

現在日本における人工透析導入原因の第一位は糖尿病腎症で、年間約1万6,000人と報告され、増加の一途である。いかに早期に発見するかが課題であるが、尿中アルブミン測定がその早期診断に寄与している。また尿中アルブミンは欧米を中心に腎疾患進行、心血管疾患発症の強力な予測因子であることが知られている。

通常尿中アルブミンは免疫法で測定されるが、近年分子量での分別による HPLC 法が開発され、通常法より高値をとることが判明した。しかしこの方法での多数例の検討や、ベースラインで HPLC 法での尿中アルブミンを評価して、腎疾患進行や心血管疾患の発症を評価した研究は殆どない。

2. 研究の目的

本研究の目的は糖尿病腎症や心血管疾患の発症を予測する尿中アルブミンの新たな測定法の HPLC 法の診断能を検証することと、日本人における尿中アルブミンの心血管疾患発症予測能を評価するための地域住民でのデータベース（コホート）を構築することにある。

3. 研究の方法

(1) 当大学医学部附属病院に通院する糖尿病患者で糖尿病腎症のない正常アルブミン尿患者から同意を得て、早朝尿、随時尿を採取し、通常法、HPLC 法尿中アルブミンや、その他腎疾患を予測する尿マーカーを測定、その他の日常診療での基礎データとともにデータベースを確立し、5年間尿中アルブミン

を追跡し、HPLC 法の糖尿病腎症発症予測能を評価する。

(2) 秋田県北秋田市の住民健診とタイアップし同意を得た受診者から早朝尿を収集し、他の健診データとともにデータベース化し5年間、腎疾患進行や心血管疾患発症をフォローし、通常法・HPLC 法尿中アルブミンの診断能を評価する。

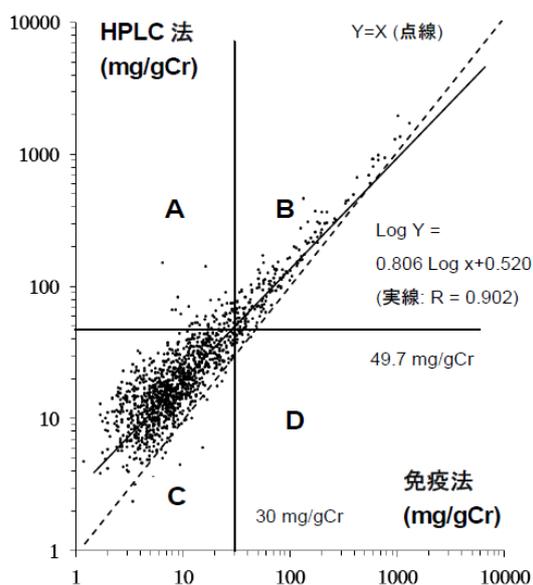
4. 研究成果

平成22年度から着手、ベースラインデータとして秋田大学医学部附属病院において約100名の正常アルブミン尿糖尿病患者の尿検体、各患者の基礎データを収集、また北秋田市の健診とタイアップし約1300人の尿検体、基礎データを収集した。現在まで1、2年後の尿検体採取、基礎データ取得を終えた。これらの検体に関して、HPLC 法尿アルブミン、通常免疫法尿アルブミン、トランスフェリンの測定を終了した。これにより医療機関における正常アルブミン尿糖尿病患者、地域住民の心血管疾患発症において尿アルブミンの予測能を評価するデータベースが確立した。

現在までに判明していることとして、(1) ベースラインにおける横断的解析で、HPLC 法尿アルブミンと通常免疫法アルブミンではかなりの乖離があり、臨床的意義が異なることである。図1に北秋田市の住民健診の際採取した早朝尿での HPLC 法尿アルブミンと免疫法尿アルブミンの分布を示した。HPLC 法が免疫法 100mg/gCr 以下軽度のアルブミン尿のレベルほど正方向（ $Y=X$ より上方）にずれ、腎病変が軽度な状況で臨床意

義が違ふ可能性が示唆された。HPLC 法尿アルブミンが免疫法より高値をとる機序は不明であるが、アルブミンは尿細管で断片化され、その過程において免疫原性を失った完全長のアルブミンが中間産物として存在、HPLC 法・免疫法双方で測定される完全長アルブミンとともに検出される。この分画の増加は尿細管蛋白処理能の障害を反映する。

図 1：免疫法と HPLC 法の尿アルブミンの分布図：A すなわち現行の免疫法尿アルブミンが正常でかつ HPLC 法で高値（高血圧、糖尿病にない集団の 97.5 パーセンタイルより上）の集団が心血管疾患、腎疾患進行のハイリスクかどうかが焦点



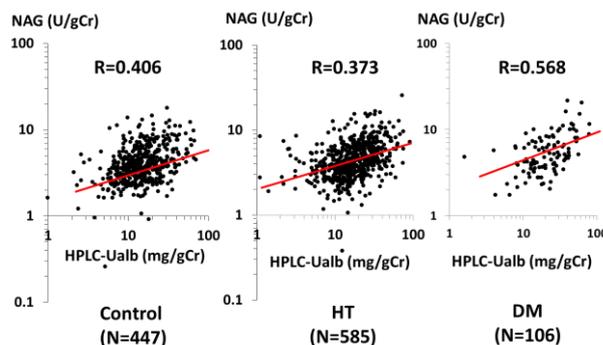
(2) また酸化ストレスマーカーの尿中 8-OHdG との検討では両者とも緩やかな正相関があることが当院糖尿病患者の解析で判明した。

(3) また地域住民のデータベースでは推定糸球体濾過率・尿アルブミンの併用により慢性腎臓病保有率は糖尿病患者で 37.2%、高血圧患者で 31.4% であることが判明し、地域住民の 1/5 は慢性腎臓病、すなわち腎不全、心血管疾患の発症高リスクであることがわかつ

た。

(4) 他方、HPLC 法尿アルブミンは糖尿病患者で通常の免疫法と異なり尿細管障害マーカーである NAG (N アセチルグルコサミニダーゼ) とよく相関し、HPLC 法尿アルブミン測定の新たな臨床意義が見いだされた (図 2)。

図 2：NAG と HPLC 尿アルブミン (HPLC-Ualb) の関係。HT、高血圧患者；DM、糖尿病患者



今後、このコホートを前向きにフォローし外来患者においては糖尿病腎症、北秋田市住民においては腎疾患、心血管疾患の発症を通常法、HPLC 法尿アルブミンがどの程度予測できるか評価していく。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 3 件)

- (1) 成田琢磨 他、一般住民健診受診正常アルブミン尿糖尿病・高血圧患者で、HPLC 法尿アルブミンは免疫法に比し尿細管障害をより反映する。第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 25 年)、平成 25 年 5 月 17 日、熊本市
- (2) 成田琢磨 他、秋田県北秋田市における尿アルブミン、eGFR を指標とした慢性腎臓病 (CKD) の有病率。第 23 回日本老年医学会東北地方会 (平成 24 年、平成 24 年 10 月 13 日、秋田市)
- (3) 成田琢磨 他、2 型糖尿病患者の正常アルブミン尿範囲内の尿アルブミン値は尿中 8-OH-dG と相関する。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成 24 年)、平成 24 年 5 月 19 日、横浜市

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

論文文化でき次第、当施設のホームページ
（内分泌・代謝・老年内科学講座）に掲載す
る。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成田 琢磨 (NARITA TAKUMA)
秋田大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：70282168

(2) 研究分担者

藤田 浩樹 (FUJITA HIROKI)
秋田大学・医学部・講師
研究者番号：30333933