

機関番号：22101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23406029

研究課題名(和文) バングラデシュ農村地域の慢性腎臓病の特徴とリスク因子—疫学及び病態学的研究—

研究課題名(英文) The prevalence and associated risk factors for chronic kidney disease or reduced kidney function in Bangladesh rural.

研究代表者

山口 直人 (YAMAGUCHI, Naoto)

茨城県立医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：40239900

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円、(間接経費) 4,020,000円

研究成果の概要(和文)：東南アジアにおけるメタボリック症候群(MS)の増加に伴う慢性腎臓病(CKD)増加が懸念される。農村地域でのCKDとMSの罹患率や相互関係を、男女別及び閉経前後の計3群で比較した。参加者は計1,701名(男166、女1,535名)、血清クレアチニン測定から推算GFR値(eGFR)を得た者446名。腎機能低下(eGFR<60ml/min/1.73m²)は約30%と高率で、3群別では男性25%、閉経前女性28%、閉経後女性45%。MSの各構成因子(血圧、血糖値、LDL値等)や分娩回数との関連性にも3群間で相違が見られた。CKD調査では生活環境や性別、閉経前後等との関連性も重要である事が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to reveal the prevalence of chronic kidney disease or reduced kidney function (CKD: eGFR<60ml/min/1.73m²) and to estimate its association with component of metabolic syndrome (MS), in view of differences between subgroups divided by gender or pre-/post-menopausal status in Bangladesh rural, based on a community based cross-sectional survey among 1,701 people (men166, women 1,535), with 446 serum samples of creatinine. The total prevalence of CKD is 30% (men 25%, pre-menopausal 28%, and post-menopausal women 45%, p<0.05). Prevalence of CKD in patients with MS was higher than that in people without MS (p<0.01). Hyperglycemia and higher gravidity were well correlated with CKD in pre-menopausal women, and hyperlipidemia was correlated with CKD in post-menopausal. The mean level of eGFR was the lowest in post-menopausal among the subgroups of gender or menopausal status. These data suggest that slowing the rise in MS may contribute to prevent CKD in this area.

研究分野：医歯薬学B

科研費の分科・細目：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 メタボリック症候群 東南アジア 性差 閉経 地域横断的疫学調査 血管内皮増殖因子

1. 研究開始当初の背景

(1) 東南アジアにおける慢性腎臓病(CKD)とメタボリック症候群(MS)研究の重要性

慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)は心血管系疾患(Cardiovascular Disease: CVD)および末期腎不全(End-stage Renal Disease: ESRD)発症の重要な危険因子であり、それらの増加は本邦のみならず、人類共通の脅威である[Coresh et al. *JAMA* 2007]。メタボリック症候群(Metabolic Syndrome: MS)はCKD発症の重要なリスク因子であるが[Yu et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; CKD診療ガイドライン 2009]、MSの診断基準、対象とする民族、地域や調査項目、研究手法などの相違等にて[Alberti et al. *Circulation* 2009]、MSとその構成因子、及びCKD発症/進展との相互関係、MS予防が齎すCKDの軽減効果などの大規模研究は極く僅かで、報告ごとのバラつきや相違も大きい[Kitiyakara et al. *Kidney Int* 2007]。

CKDの診療(診断/治療)に関する本邦発エビデンスは少なく、日本腎臓学会発表の「CKD診療ガイドライン 2009年」が根拠とする各種の文献的エビデンスも、民族/地域差が大きい欧米発と本邦発のデータが混在している。肥満型やBMIと耐糖能障害/糖尿病との関係、膵臓β細胞機能、脂質代謝異常、年齢分布、閾値、診断基準ごとのMS有病率など、欧米人と異なるアジア人のMSの特性が注目されている[Ramachandran. *Lancet* 2010]。しかしMSとCKDステージ分類やESRDとの関係を示すアジア人のデータは乏しい。

人口統計調査、身体測定、血液尿検査、臓器障害、更にMS、CKDやCVDの各生物マーカーなどの医学的側面のみならず[Meigs et al. *N Engl J Med* 2008; Lyssenko et al. *N Engl J Med* 2008]、生活、食、労働、教育等の社会的側面を含めた多面的評価を同時に行う横断的研究が必要である[Eapen et al. *Vascular Health Risk Management* 2009]。更にその成果はその後の経年/縦断観察や介入研究へ継続される必要がある。調査対象国の医療[“Low cost community-based programs” *ISN news* 34, 2010]や医学への寄与のみならず、将来は同じアジア人のデータとして日本人データと比較し、本邦の医療や保健予防政策へも還元する土台としたい。

(2) 社会環境の変化とMS, 糖尿病, そして慢性腎臓病(CKD)

“感染症から非感染症へ” これまで感染症を人類の重要な脅威としてきた国際連合は、2006年に「糖尿病の世界的脅威を認知する決議」を採択した。2010年現在で有病者の約70%が発展途上国に居住し、東南アジアの途

上国における著増が懸念される。中でも貧困地域であるバングラデシュ農村住民の肥満や糖尿病患者の増加も近年著しく、2030年には世界8位に達すると予測される[IDF(国際糖尿病連合)統計: *Diabetes Atlas 4th ed.* 2009]。今後、MSや糖尿病の増加を背景として、CKD, 更に心血管障害(CVD)や腎不全(ESRD)の爆発的増加地域となる可能性がある。多様なリスク因子や疾病の実情、病態、相互の関連性の解析には、民族差/地域差に配慮した総括的な疫学/医学/社会研究の推進が重要である[Rahim et al. *Diab Res Clin Pract* 2007]。

2. 研究の目的

メタボリック症候群(MS)とその構成因子や糖尿病は慢性腎臓病(CKD)のリスク因子であり、東南アジアでの急増が注目されている。バングラデシュ Grameen 健康財団(2006年ノーベル平和賞受賞 Yunus 総裁)との協同による我々の先行研究では、激しい労働や低肥満度にも係わらず高率な低HDL血症や高血糖、特に閉経後女性でのリスク因子集積など、先進/欧米諸国型とは異なるCKDリスク因子のアジア型特徴が認められた。

Grameen 財団、国立国際医療研究センター等との協同により、現地人口統計調査、生活/労働/教育環境、身体/血液尿所見やCKD、心血管系障害(CVD)、関連生物マーカーなどを対象とする疫学/医学/社会学的な横断的調査研究を行う。民族差/地域差をふまえて日本人データと比較し、アジア人/日本人のCKDの疫学/臨床病態学的な特徴を解析する。

3. 研究の方法

(1) 対象

バングラデシュ農村部在住の2,000名(男性、女性同数、年齢15~65歳)を対象とする横断的調査研究。各年齢層無作為抽出、精度(precision)3%, study power 90%. 若年齢発症の可能性から20歳未満の年齢層を含む。

対象地域は4地域(Rajshahi, Dhaka, Naogaon, and Shirajgonj等)で、書面インフォームドコンセントを得た者。

除外基準: 全身状態の高度な不良者、重篤な臓器合併症を有する者、インフォームドコンセントを得られない者。

(2) 検査/調査項目

生活と運動調査: 運動量調査(IPAQ), 運動強度(METs); 教育程度; 喫煙; 飲酒状況; 内服治療歴: 降圧薬、糖尿病治療薬、アスピリン、抗生剤など; 既往歴: 心血管系疾患(CVD)、脳卒

中；家族歴：CVD，糖尿病など。

身体計測：身長、体重、体格（BMI）、腹囲径、
血圧、閉経有無など。

基本的血液検査：アルブミン、血算、血糖、
Insulin、HbA1c、HDL、LDL、中性脂肪等。

発展的指標及び生物マーカーの測定（血中）：
炎症系、血液凝固線溶系、脂質代謝系：高感
度CRP、インシュリン抵抗性指標（HOMA-IR）
、ホモシステイン、AST、ALT、尿酸、IL-6等。

臓器障害：腎症（血清Creatinine値；尿検査
：一般検査、生物マーカー；腎超音波、腹部エ
コー検査、心疾患。

詳細な診断を要する場合はGrameen診療所の
医師が実施。

（3）メタボリック症候群（MS）の複数の診 断基準

米国コレステロール教育プログラム成人治療
委員会（NCEP ATP III）2001年、米国心臓協会/
国立心臓血液研究所（AHA/NHLBI）2005年、国際
糖尿病連盟（IDF）2005年、および国際糖尿病連
盟、米国心臓協会/国立心臓血液研究所等の合
同委員会2009年発表（Alberti KGMM, Eckel RH
et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome,
Circulation 120: 1640-45, 2009）の各基準に
基づく。必須項目や閾値等の相違があり、民族
差/地域差や性別/年齢等の観点からも比較研
究の対象とする。

（4）慢性腎臓病（CKD）の診断

日本腎臓学会発表「エビデンスに基づくCKD
診療ガイドライン2009」の診断基準、CKDス
テージ分類に基づく。

（5）倫理審査

国立国際医療研究センター、グラミンヘルス
およびバングラデシュ健康労働省の各倫理審
査委員会審査を経た。

4. 研究成果

（1）バングラデシュ農村部におけるCKD（ス テージ3以上）の有病率

血清クレアチニン値測定データを得られた
合計446名を対象として、腎機能が保たれ
ているCKDステージ1,2（eGFR 60:以下G1,2
群と表記）および腎機能低下が見られるCKD
ステージ3以上（eGFR<60:G3,4,5、以下G3-5
群と表記）の2群に分ける。腎機能低下を認
めるG3-5群の割合は、男女合計では（G3-5群
/合計:134/446）30%と高率であった。男女別、
および女性を閉経の前後の2群に分けた合
計3群（男性、閉経前女性、閉経後女性）の

比較では、腎機能低下（G3-5）者の割合とし
ては、閉経後女性群では（G3-5群/合
計:41/92）45%と最も高率であり、以下、閉
経前の女性群（52/188）28%、そして男性
（41/166）25%の順であった。

（2）CKDのリスク因子としてのMS 有病率 と性別、閉経前後別の特徴

NCEP ATP III 基準によるMSの有病率としては
（*Diabetes Res Clin Pract* 2012）、男性で
は（MS/非MS+MS 合計:13/166）8%程度に
対して、女性では（393/1,535）26%、特に
閉経後は39%と高率であった。MS構成因子
の内では低HDL血症が20代歳でも80%程度、
全年齢層86%と最も高率であった。一方IDF
基準（2005）において必須項目の腹囲周囲径
は、僅かに12%と最つとも低率であり、腹囲
周囲径因子が高率である欧米人とは異なる、
アジア人の特徴が反映された（*BMC Public
Health* 2012）。

医学的項目のみならず、生活環境等の社会的
因子を含めた解析の結果では、閉経前の女性
では、経産回数とMS発症率、および高血圧
症との関係が、また閉経後の女性では、高血
糖、高脂血症等とMS発症との関係が、それ
ぞれ示唆された（*PLoS One* 2013）。食事生
活アンケート調査では、飽和脂肪食、高カロ
リー摂取傾向や、都市周辺部と農村部でのMS
構成因子の相違が示唆された。

（3）CKDとMSとの関係

MSの有無と腎機能との関係:

男女合計のeGFR値は（ml/min/1.73m²；以下
平均値表記）、MS群（n=77）vs. 非MS群
（n=369）:72.7vs.82.6にて、MS群における
eGFR値は有意な低下（p<0.01）を示した。男女
別でも同様で、MS有病率が高い閉経後女性
群のeGFR値は特に低値（64.0）を示した。

腎機能低下とMS関連因子等諸指標（BMI、 腹囲径、ヒップ径、血糖、中性脂肪、総コレ ステロール、HDL、LDL、血圧、尿酸値、アル ブミン（Alb）値）との関係:

女性のG3-5群はG1,2群に比べて高血糖
（p<0.01）、高コレステロール血症（p<0.05）、
高脂血症（p<0.05）、高尿酸血症（p<0.05）、高
Alb値（p<0.05）等であり、特に閉経前は高血
糖（p<0.01）と、また閉経後は高脂血症
（p<0.05）がG3-5群では有意であった（t検定）。
男性のG3-5群は女性とは逆に低Alb値
（p<0.01）を示した。

（4）微小循環障害と臓器障害との関係性 -VEGF系の発現異常に基づく病態の解析-

MS に関連する心血管系臓器障害(CVD)の病態である臓器内微小循環異常の指標として、我々は動物実験系での解析結果に基づき、VEGF (血管内皮増殖因子)に注目している (*Eur J Pharmacol. 2010; Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007; Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007*)。

そこで、これらの動物実験系での所見が、果たしてヒトにおいてもあてはまる所見であるのか、参加者の血液検体を対象として VEGF、およびその受容体の濃度を、それぞれ測定した。その結果、女性を全体対象とした (n=1,800)群では、女性の MS 群では女性の非 MS 群に比較して、血中 VEGF 値が高値 (P<0.001)、かつ同受容体の血中分画は、女性の MS 群では低値 (P<0.01)であった。多変量解析結果では、血中 VEGF 値は血糖値及び MS の構成因子数と相関を示し (各 p<0.01)、また VEGF/VEGF 受容体の両者の発現バランス異常の程度は、MS 関連指標と相関した (*Thrombosis and Haemostasis 2013*)。

結論

MS とその関連因子に関して、欧米型 MS とは大きく異なる結果を得た。即ち、1) 女性に多い MS の有病率、2) 低年齢発症、3) 全年齢層における高率 (80-90%以上) な低 HDL 血症、4) 低率な肥満症、5) 女性における激しい肉体労働、6) 伝統的農村食中心 (ファーストフード食の欠如、7) 閉経後、即ち多くは 50 歳以降の女性における MS 有病者の急増、8) 高血糖、高血圧、肥満などの閉経後女性における集積性であった。

腎機能低下 (eGFR < 60ml/min/1.73m²) は約 30%と高率で、群別では男性 25%、閉経前女性 28%、閉経後女性 45%であった。MS の有無や各構成因子 (血圧、血糖値、LDL 値、尿酸値等)、更に分娩回数等との関連性においても、この 3 群間で相違が見られた。

メタボリック症候群の早期発見や早期介

入が、CKD の予防や進展の抑制に役立つ可能性が、強く示唆された。この時、特にメタボリック症候群とその関連因子と、CKD との関連性を考えて、性別や、女性では閉経の前後などの階層別リスク評価を行う事が有効である可能性が示唆された。

VEGF 関連系分子などをバイオマーカーとする新たな検査指標とそれらの病態との関連性や有用性に関しては、更なる今後の解析を要すると考えられた。

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9件)

Akter S, Jesmin S, /Yamaguchi N, et al. Higher gravidity and parity are associated with increased prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. *PLoS One*. 2013 Aug 2;8(8):e68319.doi:10.1371/journal.pone.0068319.Print 2013.

Jesmin S, Shimojo N, Yamaguchi N, et al. Effects of protease activated receptor (PAR)2 blocking peptide on endothelin-1 levels in kidney tissues in endotoxemic rat model. *Life Sci*. 2014 May 2;102(2):127-33.doi:10.1016/j.lfs.2014.03.013.

Jesmin S, Islam AS, /Yamaguchi N, et al. Metabolic syndrome among pre- and post-menopausal rural women in Bangladesh: result from a population-based study. *BMC Res Notes*. 2013 Apr 18;6(1):157.PMID23597398.

Nemoto H, Nakai Y, Hatakeyama R, Shikano N, Jesmin S, Yamaguchi N. Measurement of cerebral blood flow with 99mTc-ECD SPECT and its potential clinical implications-analyzing the relationships between CBF and lifestyle disease. *Kaku Igaku*. 2012 Nov;49(4):329-340.

Jesmin S, Akter S, /Yamaguchi N, et al. Disruption of components of vascular endothelial growth factor angiogenic signaling system on metabolic syndrome. Findings from a study conducted in rural Bangladeshi women. *Thromb Haemost*. 2013 Apr;109(4):696-705.

Jesmin S, Islam MR, /Yamaguchi N, et al. Comprehensive assessment of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. *BMC Public Health*. 2012 Jan 19;12:49.doi:10.1186/1471-2458-12-49.

Jesmin S, Mia S,/Yamaguchi N, et al. Prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jan; 95(1):e7-9. doi: 10.1016/j.diabres.2011.09.025.

Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, et al. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Aug; 16(4):580-8. doi: 10.1007/s10157-012-0598-2.

Jesmin S, Yamaguchi N, et al. Time-dependent alterations of VEGF and its signaling molecules in acute lung injury in a rat model of sepsis. *Inflammation.* 2012 Apr; 35(2):484-500. Doi: 10.1007/s10753-011-9337-1.

〔学会発表〕(計8件)

山口 直人, 根本 広文, 荒井 サブリナ, 99mTc-ECD SPECT 法による全脳平均血流測定値と慢性腎臓病関連臨床指標との関係. 第56回日本腎臓学会学術総会 平成25年(2013年)5月 東京

Khatun T, Jesmin S, Rahman A, Shimojo N, Yamaguchi N, et al. Assessment of circulatory endothelin-1 level among pre-and post-menopausal rural women in Bangladesh: result from a population-based study. 13th International Conference on Endothelin. Sep2013, Tokyo

Ogura Y, Jesmin S, Yamaguchi N, et al. Potential amelioration of upregulated renal HIF-1 alpha-Endothelin-1 system by Landiolol hydrochloride in a rat model of endotoxemia. Thirteenth International Conference on Endothelin. Sep2013, Tokyo

Akter S, Jesmin S, Rahman A, Habib AA, Shimojo N, Yamaguchi N. et al. Higher circulatory levels of endothelin-1 in hypertensive subjects screened through a cross-sectional study in rural Bangladesh women. Thirteen International Conference on Endothelin. September 2013, Tokyo.

Jesmin S, Yamaguchi N, et al. Disruption of Circulating levels of VEGF and its receptors, sVEGF-R1 and sVEGF-R2 in metabolic syndrome. The Second Asia

Pacific Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy) (Shanghai, China) 2012 June

Jesmin S, Yamaguchi N, et al. Circulating levels of VEGF and its receptors, sVEGF-R1 and sVEGF-R2 in metabolic syndrome in Bangladeshi rural women. The first Asia Pacific Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy). June 3rd, 2011. (Shanghai, CHINA)

Islam R, Jesmin S, /Yamaguchi N, et al. Prevalence of metabolic syndrome in pre-and post- menopausal rural women of Bangladesh. The first Asia Pacific Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy). June 3rd, 2011. (Shanghai, CHINA)

Mia MS, Jesmin S, /Yamaguchi N. et al. Level of TNF-alpha in metabolic syndrome in Bangladesh rural women. The first Asia Pacific Congress on Controversies to consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy). June 3rd, 2011. (Shanghai, CHINA)

〔図書〕(計1件)

Jesmin S, Rahman A, /Yamaguchi N, Hiroaki M, Mizutani T, Moroi M. Chapter 12: Development of therapeutic strategy to restore coronary microcirculation and vascular endothelial growth factor signaling cascade in diabetes mellitus. In: *Diabetes Mellitus and Human Health Care*, edited by George A, Augustine R. CBC Press ISBN: 978-19268-95765

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山口直人 (YAMAGUCHI, Naoto)

茨城県立医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：40239900

(2)研究分担者

ジェスミン サブリナ (JESMIN, Subrina)

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：60374261