

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590791

研究課題名(和文)一般地域住民において微量アルブミン尿が潜在性動脈硬化症におよぼす影響の解明

研究課題名(英文)The association of sub-clinical atherosclerosis and estimated glomerular filtration rate with albuminuria among general Japanese.

研究代表者

門田 文(Kadota, Aya)

滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特任准教授

研究者番号：60546068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：40-74歳の一般地域住民男性860人を対象に、微量アルブミン尿が潜在性動脈硬化に及ぼす影響を検討した。潜在性動脈硬化症の指標は超音波検査の頸動脈の動脈硬化所見(内中膜肥厚度、プラーク数)、脈波伝播速度等を評価した。

結果、eGFRと尿中アルブミン両者ともに潜在性動脈硬化症との関連を認めた。eGFRと尿中アルブミンを組み合わせた場合、eGFRが正常範囲レベルであっても、微量アルブミン尿(30-300mg/gCr)を呈する段階ですでに動脈硬化は進行していた。多変量調整回帰分析において、微量アルブミン尿はeGFRと独立して潜在性動脈硬化所見との関連を認めた。

研究成果の概要(英文)：We investigated to clarify the association of subclinical atherosclerosis and estimated glomerular filtration rate (eGFR) with albuminuria among general Japanese. 860 Japanese men aged 40 to 74 years were randomly selected from Kusatsu City, Japan. Carotid atherosclerosis was assessed by ultra-sonography and the baPWV were investigated using an automated machine with a standardized method. Both serum creatinine and urine albumin were measured enzymatically.

Both eGFR and urine albumin were related with subclinical atherosclerosis assessed by carotid atherosclerosis (IMT and plaque) and baPWV. When subclinical atherosclerosis was assessed with the combination of eGFR and urine albumin, we found that the subclinical atherosclerosis was progressed with albuminuria $\geq$ 30mg/gCr even though eGFR $\geq$ 60ml/min/1.72m<sup>2</sup>. In the multivariate adjusted regression model, we found that urine albumin related with the subclinical atherosclerosis independently from eGFR.

研究分野：糖尿病・循環器疫学

キーワード：潜在性動脈硬化症 腎機能障害 微量アルブミン尿 疫学研究

## 1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (CKD)患者数は世界的に増加しており、成人人口の 10~15%と推計されている。CKD は末期腎不全による透析導入だけでなく、その生命予後も不良であり、CKD のリスク要因や予後に関する疫学データを収集し対策を確立することが重要な課題である。これまでの疫学研究で CKD は心血管疾患(CVD)のリスクが高いことが示されている。

近年、微量アルブミン尿が糖尿病性腎症以外においても早期腎臓障害の指標に有用である可能性が報告されている。微量アルブミン尿の出現は腎臓系球体内血管の内皮機能障害と関連すること、さらには全身の末梢血管の内皮機能障害と関連する可能性が指摘されており、微量アルブミン尿が動脈硬化に及ぼす影響を解明することで CKD が動脈硬化に及ぼす影響や機序が明らかになる可能性がある。しかし、非糖尿病患者において微量アルブミン尿と冠動脈石灰化や頸動脈内中膜肥厚といった動脈硬化との関連を直接的に検討した報告は極めて少ない。

本邦は欧米諸国と比較すると腎機能指標である eGFR 値が低く、動脈硬化症については心筋梗塞に比較して脳卒中発症が多いという特徴がある。また、その関連要因である高血圧や耐糖能障害の割合も欧米諸国とは異なる。腎機能障害が動脈硬化症に及ぼす影響を本邦で検討する際は、欧米諸国の調査結果を単に当てはめて考えることはできない。しかし、本邦では尿中アルブミンの測定は、糖尿病性腎症のみ保険適応となっており、非糖尿病患者において微量アルブミン尿を呈する者の背景や CVD リスク、潜在性動脈硬化症との関連もいまだ明らかでない。

## 2. 研究の目的

本申請課題では本邦の一般地域住民集団において、微量アルブミン尿を呈する背景要因、特に糸球体濾過率や正常高値

血圧、正常高値血糖等との関連を明らかにすること、さらに微量アルブミン尿が潜在性動脈硬化症のリスク要因となるか、検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

我々は平成 13 年度から平成 20 年度に 40 歳から 70 歳代の日本人男性一般地域住民約 1500 人を対象として潜在性動脈硬化症の疫学調査 ERA JUMP/ACCESS 研究 (研究代表: 上島弘嗣) を行った。本申請課題ではこの潜在性動脈硬化症調査 ERA JUMP/ACCESS の参加者のうち、50 歳から 70 歳代男性で、尿検査、血液検査、潜在性動脈硬化症検査がそろった約 900 人を対象とした。

### (2) 主な検査測定

先の調査ですでに採取・凍結保存済みの尿検体・血液検体を用いて、尿中アルブミン (免疫比濁法による定量、クレアチニン補正值) を測定した。eGFR の算出に用いた血清クレアチニン値は酵素法により測定した。潜在性動脈硬化症の評価はマルチスライス CT(MDCT)による冠動脈石灰化指数と超音波装置検査による頸動脈内中膜肥厚度(IMT)、baPWV を用いた。

### (3) 主な解析課題

尿中アルブミンの分布、微量アルブミン尿を呈する者の割合 (有所見率)  
微量アルブミン尿を呈する背景要因  
CKD、eGFR、尿中アルブミンと潜在性動脈硬化症との関連

## 4. 研究成果

(1) 尿中アルブミンの分布、微量アルブミン尿を呈する者の割合 (有所見率)

本研究における尿中アルブミンの分布は非正規分布を示し、中央値 7.3(mg/gCr)、標準誤差 7.3(mg/gCr) であった。微量アルブミン尿 ( $\geq 30$ (mg/gCr) を呈する者の割合は 17% であった。一方、eGFR は正規分布を示し、平均値 74.1(ml/min/1.72m<sup>2</sup>)、標準偏差 14.0(ml/min/1.72m<sup>2</sup>) であった。eGFR 低値 (<60ml/min/1.72m<sup>2</sup>) を呈する者の割合は 14% であった。微量アルブミン尿と eGFR 低値の両者を呈する者の割合は 4.5% であった。

### (2) 微量アルブミン尿を呈する背景要因

微量アルブミン尿は年齢、BMI、血糖 (または HbA1c)、TC、TG、HDL、クレアチニン (または eGFR)、血圧と相関を認めた。しかし、回帰分析で統計的に有意な関連を認めたのは、年齢、血糖 (または HbA1c)、クレアチニン (または eGFR)、血圧であった。

非糖尿病患者においても微量アルブミン尿を 15% に認め、血圧レベル別にみた微量アルブミン尿を呈する割合は正常血圧 3.5%、正常高値血圧 7.1%、度高血圧 14.6% であった。一方、尿蛋白陽性率は正常血圧 2.1%、正常高値血圧 0%、度高血圧 2.3% であった。よって、尿中アルブミンは非糖尿病患者においても、より鋭敏な臓器障害の指標となる可能性が示唆された。

### (3) CKD、eGFR、尿中アルブミンと潜在性動脈硬化症との関連

#### CKD と潜在性動脈硬化症との関連

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防脂質管理ガイドライン (2012 年度版) に基づき、CKD や DM、心筋梗塞死亡の絶対リスク分類別に頸動脈の動脈硬化所見を検討した。本ガイドラインでは日本腎臓学会の診断基準で CKD を定義し、カテゴリー に分類している。本研究の CKD 該当者の頸動脈所見は CKD を除くカテゴリー 該当者と同様であった。本研究により CKD の潜在性動脈硬

化所見は進展しており、CKD をカテゴリーに含むことの妥当性が明かとなった。この成果は日本動脈硬化学会シンポジウム等で報告し、論文は日本動脈硬化学会雑誌に掲載された。

#### eGFR、尿中アルブミンと潜在性動脈硬化症との関連

日本腎臓学会、KDIGO のガイドラインに基づき、eGFR と尿アルブミン定量による CKD 重症度分類別に頸動脈の動脈硬化所見、脈波伝播速度等を検討した。結果、eGFR と尿中アルブミンを組み合わせた CKD の重症度区分が重症であるほど、頸動脈 IMT、プラーク数、baPWV のいずれの潜在性動脈硬化所見とも重症であった。また、CKD の経過は、まず尿中アルブミン排泄の増加を認め、次に eGFR の低下を来すことが多いとされるが、本研究では eGFR が正常範囲レベルであっても、微量アルブミン尿 (30~300mg/gCr) を呈する段階ですでに動脈硬化は進行していた。

Table A. Subclinical atherosclerosis according to KDIGO guideline.

		U-Alb/Cr(mg/gCr)		
		<30	<300	300<
90<<	n	85	16	1
	CCA-IMT(mm)	0.72	0.84	1.09*
	Plaque number	1.94	2.13	8*
	baPWV	1469	1704	1914*
eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) <90	n	550	82	10
	CCA-IMT(mm)	0.80	0.84	0.85
	Plaque number	2.23	2.67	3
	baPWV	1550	1915	1973
<60	n	82	29	9
	CCA-IMT(mm)	0.86	0.89	0.86
	Plaque number	2.62	2.72	4.78
	baPWV	1653	1694	1931

回帰分析の結果、微量アルブミンは eGFR と独立して頸動脈 IMT、プラーク数、baPWV のいずれの潜在性動脈硬化所見とも関連することが明かとなった。この関連は年齢を含む多変量調整モデルにおいても統計的に有意であった。これについては第 83 回欧州動脈硬化学会で報告、論文準備中である。

Table B. Regression analysis for baPWV

	Model A	
	Standardized $\beta$	P value
log U-Albumin/Cr	0.089	0.001
eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	0.032	0.233
Age(y)	0.318	<0.001
SBP(mmHg)	0.466	<0.001
Pulse(beats/min)	0.128	<0.001
Cigaretts number/day	-0.017	0.488
Ethanol Intake (g/week)	0.027	0.286
HbA1c (%)	0.059	0.021
Total cholesterol( mg/dL)	-0.002	0.945

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Aya Kadota, Katsuyuki Miura, Tomonori Okamura, Akira Fujiyoshi, Takayoshi Ohkubo, Takashi Kadowaki, Naoyuki Takashima, Takashi Hisamatsu, Yasuyuki Nakamura, Fumiyoshi Kasagi, Hiroshi Maegawa, Atsunori Kashiwagi and Hirotosugu Ueshima for the SESSA Research Group and for the NIPPON DATA80/90 Research Group. Carotid intima-media thickness and plaque among apparently healthy Japanese with estimated 10-year absolute risk of CAD death according to the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline 2012: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb*, 2013; 20:755-766. 査読有り

〔学会発表〕(計7件)

Aya Kadota, Katsuyuki Miura, Takayoshi Ohkubo, Takashi Hisamatsu, Akira Fujiyoshi, Naoyuki Takashima, Tomonori Okamura, and Hirotosugu Ueshima for the SESSA Research Group. The association of brachial-ankle Pulse Wave Velocity and estimated glomerular filtration rate with albuminuria among general Japanese. 第

83 回欧州動脈硬化学会年次集会 2015.3

英国

Aya Kadota, Katsuyuki Miura, Tomonori Okamura, Akira Fujiyoshi, Takayoshi Ohkubo, Takashi Kadowaki, Naoyuki Takashima, Takashi Hisamatsu, Yasuyuki Nakamura, Fumiyoshi Kasagi, Hiroshi Maegawa, Atsunori Kashiwagi and Hirotosugu Ueshima for the SESSA Research Group and for the NIPPON DATA80/90 Research Group. Carotid intima-media thickness and plaque among apparently healthy Japanese with estimated 10-year absolute risk of CAD death according to the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline 2012: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). 第 81 回欧州動脈硬化学会年次集会, 2013.6 フランス

Aya Kadota, Akira Sekikawa, Katsuyuki Miura, Tomonori Okamura, Akira Fujiyoshi, Takashi Kadowaki, Takayoshi Ohkubo, Takashi Hisamatsu, Naoko Miyagawa, Yasuyuki Nakamura, Hiroshi Maegawa, Atsunori Kashiwagi and Hirotosugu Ueshima for the SESSA Research Group. The relationship of serum marine-derived n-3 fatty acids and carotid intima-media thickness among general Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). 日本動脈硬化学会総会, 2013. 7 東京

Aya Kadota, Akira Sekikawa, Katsuyuki Miura, Tomonori Okamura, Akira Fujiyoshi, Takashi Kadowaki, Emma Barinas-Mitchell, Robert W. Evans, Takayoshi Ohkubo, Takashi Hisamatsu, Naoko Miyagawa, Yasuyuki Nakamura, Hiroshi Maegawa, Atsunori Kashiwagi and Hirotosugu Ueshima for the SESSA Research Group. The

relationship of serum marine-derived n-3 fatty acids and carotid intima-media thickness among general Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). 米国心臓学会疫学部門, 2013.3 米国  
門田文 三浦克之 藤吉朗 岡村智教 門脇崇 中村保幸 大久保孝義 高嶋直敬 鳥居さゆ希 笠置文善 前川聡 柏木厚典 上島弘嗣 SESSA Research Group. NIPPON DATA80 リスクチャートを用いた冠動脈死亡絶対危険度と頸部動脈硬化所見との関連の検討:滋賀動脈硬化疫学研究 the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis(SESSA). 日本動脈硬化学会総会, 2012.7 東京  
Aya Kadota, Katsuyuki Miura, Akira Fujiyoshi, Takashi Kadowaki, Tomonori Okamura, Yasuyuki Nakamura, Takayoshi Ohkubo, Kenichi Mitsunami, Hiroshi Maegawa, Takeshi Kimura, Atsunori Kashiwagi and Hirotsugu Ueshima for the SESSA Research Group. Subclinical atherosclerosis of carotid arteries among apparently healthy Japanese men and women: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). 国際動脈硬化学会, 2012.3 オーストラリア  
Aya Kadota, Katsuyuki Miura, Akira Fujiyoshi, Tomonori Okamura, Yasuyuki Nakamura, Takayoshi Ohkubo, Kenichi Mitsunami, Hiroshi Maegawa, Takeshi Kimura, Atsunori Kashiwagi and Hirotsugu Ueshima for the SESSA Research Group. Subclinical atherosclerosis of carotid arteries among apparently healthy Japanese men and women: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). 2012.3.日本循環器病学会総会 福岡

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

門田 文 (KADOTA AYA)

滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・

特任准教授

研究者番号：60546068

### (2)研究分担者

上島 弘嗣 (Ueshima Hirotsugu)

滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・

特任教授

研究者番号：70144483

三浦 克之 (Miura Katsuyuki)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90257452

### (3)連携研究者

藤吉 朗 (Fujiyoshi Akira)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：10567077

大久保 孝義 (Ohkubo Takayoshi)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60344652

門脇 紗也佳 (Kadowaki Sayaka)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：60510344

関川 暁 (Sekikawa Akira)

滋賀医科大学・医学部・客員准教授

研究者番号：10216525