

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590792

研究課題名(和文)高齢者における慢性腎臓病の指標としてのADMAと冠動脈石灰化進展に関する追跡研究

研究課題名(英文) Relationship of plasma asymmetrical dimethylarginine to coronary artery calcification in elderly population

研究代表者

長澤 晋哉 (NAGASAWA, Shin-ya)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：30510341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の対象者は年齢が60-70代の高齢男性約900人とし、そのうち732人について追跡調査を行った。頰部エコー検査による頰動脈内膜中膜肥厚・プラーク計測、マルチスライスCTによる冠動脈石灰化などを測定した。また初回調査時に採取し-70℃に保存した血漿よりADMAを測定した。研究参加者には、動脈硬化精密検査結果を含め検査結果を郵送し、利益還元を行った。血漿ADMA値と潜在性動脈硬化指標との関連について、その研究成果を海外学会などにて発表した。

研究成果の概要(英文)：Subjects aged 60-79 were examined with physical examinations, life-style questionnaires, laboratory assessment, Intima-media thickness (IMT) and coronary calcium score(CCS) using standardized methods. Plasma samples were stored at -80°C, and concentration of ADMA was determined using a validated high-throughput liquid chromatographic tandem mass spectrometric assay. The average concentrations and standard deviation (SD) of plasma ADMA were $0.43 \pm 0.06 \mu\text{mol/L}$. Higher level of ADMA was significantly and positively associated with proportion of current smoking. It was also significantly and positively associated with eGFR. In full adjusted linear regression models, ADMA was non-significantly associated with IMT and CCS.

研究分野：循環器疫学

キーワード：成人保健 心腎連関

1. 研究開始当初の背景

我が国の冠動脈疾患発症率は従来より欧米人と比べ著明に低かった。近年、冠動脈石灰化スコアは潜在的動脈硬化の指標として大きく注目されており(文献 1-3) 将来の冠動脈疾患発症を予測する指標とされる(文献 4)。以前我々は無作為抽出した 40 代の男性集団において、日本人は米国白人やハワイ在住日系人に比べ冠動脈石灰化スコアが著明に低いことを示したが(文献 5、6、7) 戦後生まれの日本人では食生活の欧米化に伴い総コレステロール値において欧米人と大差がなくなり(文献 8) 高血圧や糖尿病の有病率も大差がない。その一方、喫煙率は高く、わが国の低い冠動脈疾患発症率の原因・機序は未だ不明である。

また慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)は日本を含め世界中で増加している(文献 9)。1997 年に National Kidney Foundation が透析患者の心血管病(cardiovascular disease: CVD)死亡率が 10-30 倍高いとの報告を始め、その後軽度の腎機能障害でも CVD の発症率が増加すること(心腎連関)が明らかになり(文献 10) CKD の概念は提唱されるに至った。

最近、新しい動脈硬化の危険因子として ADMA(asymmetrical dimethylarginine)が注目されている。ADMA は 1992 年に Vallance らによって慢性腎不全患者の血中で高値を示すことが証明されたが(文献 11) 内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial nitric oxide synthase: eNOS)の基質である L-アルギニンと競合することによって一酸化窒素(nitric oxide: NO)産生を抑制する(文献 12) その結果、血管内皮細胞機能の低下、さらには動脈硬化および CVD を引き起こすとされる(文献 13) つまり ADMA は動脈硬化および CVD に対してより直接的な役割を果たし、血中 ADMA 高値は鋭敏な動脈硬化危険因子である可能性がある。

日本人における CKD と冠動脈石灰化進展の関連についての報告はほとんどなく、特に ADMA 値と冠動脈石灰化進展の関連についての追跡研究からの報告は国際的に見てもほとんどない。

2. 研究の目的

慢性腎臓病の指標として、また心血管イベントの新たな危険因子として、血中 ADMA が動脈硬化に及ぼす影響を、無作為抽出された一般日本人高齢男性集団の約 5 年間の追跡研究において、冠動脈石灰化進展を評価することにより明らかにする。

3. 研究の方法

我々は以前、滋賀県草津市一般 40 代男性住民における高速 CT を使った冠動脈石灰化に対する日米比較研究を行い、その後調査対象者を拡大して、40-79 歳の男女計 1200 人において調査を実施した。

今回、対象者を 60-70 代男性約 900 人とし、そのうち 732 人(80%以上)に約 5 年後の追跡調査を行えた。身体計測、一般的な血液生化学検査、12 誘導心電図、頸部エコー検査による頸動脈内中膜肥厚・プラーク計測、マルチスライス CT による冠動脈石灰化などの再測定を行った。糸球体濾過量 GFR については MDRD(Modification of Dietin Renal Disease)法を使い、血清クレアチニン値や年齢、身長、体重から推定値を計算した。ベースライン時に採取し、-70 に保存した血漿を使い ADMA を測定した。ベースライン時の血中 ADMA 値および推定糸球体濾過量 eGFR と、ベースライン時および今回の追跡調査で得られた潜在性動脈硬化の進展度との関連について分析を行った。

4. 研究成果

まずはベースライン時での横断研究を行った。血漿 ADMA の平均濃度と標準偏差(SD)は $0.43 \pm 0.06 \mu\text{mol/L}$ 、IMT の平均濃度と SD は $0.91 \pm 0.20 \text{ mm}$ 、冠動脈石灰化あり(スコア > 0)の割合は 68.8% (追跡調査では 71.8%)であった。高 ADMA 値と喫煙とは有意に関連した($p < 0.001$)。ADMA 値と eGFR とは有意に正の関連を示した($p < 0.001$)。多変量調整した線形回帰モデルにおいて、血漿 ADMA 濃度と IMT および冠動脈石灰化スコアとの有意な関連は認めなかった。ただし同様な解析を行った 40 代においては、血漿 ADMA 濃度と IMT と有意な正の関連を認めた($p = 0.010$)。上記解析結果は American Heart Association EPI/NPAM 2014.

(2014.3.20 サンフランシスコ、アメリカ合衆国)において成果報告した。上記の横断研究の結果を踏まえ、今後はさらに血漿 ADMA 値と潜在性動脈硬化指標の進展との関連について縦断的解析を行う予定である。

また研究参加者には、動脈硬化精密検査結果を含め再検査結果を郵送し、利益還元を行った。

Characteristics (40s)	Q1 (≤0.34)	Q2 (0.34<≤0.37)	Q3 (0.37<≤0.40)	Q4 (0.40<≤0.43)	Q5 (0.43<)	P value
ADMA (μmol/L)						
n	73	73	59	55	53	
Age (yrs)	44.7	45.4	45.0	45.0	45.3	0.587
Body mass index (kg/m ²)	24.1	23.5	23.8	23.4	23.5	0.699
Systolic blood pressure (mmHg)	127	126	124	127	121	0.213
LDL-cholesterol (mg/dl)	126	124	145	133	137	0.005
HDL-cholesterol (mg/dl)	54	56	53	53	53	0.597
Fasting blood glucose (mg/dl)	112	105	110	103	103	0.020
Current smoking (%)	30	58	42	55	66	<0.001
Current drinking (%)	68	73	56	67	70	0.337
Hypertension medications (%)	5.0	8.0	2.0	2.0	9.0	0.220
Hyperlipidemia medications (%)	4.0	4.0	2.0	2.0	6.0	0.755
Diabetes medications (%)	3.0	1.0	3.0	2.0	0.0	0.721
Serum creatinine (mg/dl)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.752
eGFR (ml/min)	85.7	86.8	88.3	86.9	88.2	0.823
Mean carotid IMT (mm)	0.61	0.60	0.62	0.61	0.63	0.199

* P values are calculated by analysis of variance for continuous variables and by χ^2 test for proportions.

Characteristics (60s+70s)	Q1 (≤0.37)	Q2 (0.37<≤0.40)	Q3 (0.40<≤0.44)	Q4 (0.44<≤0.47)	Q5 (0.47<)	P value
ADMA (μmol/L)						
n	143	145	188	117	118	
Age (yrs)	69.0	68.8	69.1	69.8	70.6	0.045
Body mass index (kg/m ²)	23.0	23.5	23.5	23.6	23.4	0.367
Systolic blood pressure (mmHg)	141	139	138	139	138	0.668
LDL-cholesterol (mg/dl)	123	126	128	125	120	0.268
HDL-cholesterol (mg/dl)	62	61	56	57	55	0.001
Fasting blood glucose (mg/dl)	104	104	104	102	102	0.850
Current smoking (%)	20.3	21.5	27.7	28.0	34.7	0.003
Current drinking (%)	75.8	77.2	71.8	67.8	69.4	0.069
Hypertension medications (%)	36.0	39.0	38.0	42.0	41.0	0.834
Hyperlipidemia medications (%)	17.0	14.0	22.0	20.0	16.0	0.324
Diabetes medications (%)	11.0	10.0	11.0	14.0	16.0	0.480
Serum creatinine (mg/dl)	0.8	0.8	0.9	0.9	1.0	<0.001
eGFR (ml/min)	74.1	71.7	68.4	68.1	66.0	<0.001
Mean carotid IMT (mm)	0.90	0.88	0.92	0.91	0.93	0.197

* P values are calculated by analysis of variance for continuous variables and by χ^2 test for proportions.

Linear regression analyses on mean carotid intima-media thickness in relation to ADMA (Standard regression coefficient) .

	40s		60s+70s	
	Coefficient	P value	Coefficient	P value
Model 1†	0.11	0.047	0.06	0.086
Model 2‡	0.14	0.009	0.05	0.143
Model 3‡	0.14	0.010	0.04	0.257

† Model 1 was adjusted for age.

Model 2 was adjusted for age, body mass index, systolic blood pressure, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, fasting blood glucose, smoking, drinking, and medications (hypertension, hyperlipidemia, and diabetes).

Model 3 was adjusted for age, body mass index, systolic blood pressure, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, fasting blood glucose, smoking, drinking, medications (hypertension, hyperlipidemia, and diabetes) and ln eGFR.

<引用文献>

1) Agatston AS, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15:827-3.

2) Janowitz WR, et al. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol.* 1993; 72:247.

3) Callister TQ, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med.* 1998; 339:1972-8.

4) Raggi P, et al. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J.* 2001; 141:375-82.

5) Sekikawa A, Ueshima H, Kadowaki T, et al. Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than in White men in the United States in the post-World War II birth cohort. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 617-24.

6) Abbott RD, Ueshima H, Rodriguez BL, et al. Coronary artery calcification in Japanese men in Japan and Hawaii. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 1280-7.

7) Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, et al. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 417-24.

8) Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb.* 2007; 14: 278-86.

9) Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298:2038-47.

10) Go A, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 ;351:1296-305.

11) Vallance P, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992; 339:572-575.

12) Cooke JP, et al. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation.* 2004; 109:1813-8. Review.

13) Leong T et al. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 28:961-7.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

発表者：長澤晋哉

Relationship of plasma asymmetrical dimethylarginine to carotid intima-media thickness in general Japanese population: the ERA-JUMP and the SESSA.

第 46 回日本動脈硬化学会(2014.7.11 京王プラザホテル新宿、東京都新宿区)

発表者：長澤晋哉

Relationship of plasma asymmetrical dimethylarginine to carotid intima-media thickness in general Japanese population: the ERA-JUMP and the SESSA.

American Heart Association EPI/NPAM 2014. (2014.3.20 サンフランシスコ、アメリカ合衆国)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

長澤 晋哉 (NAGASAWA, Shin-ya)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：30510341

(2)研究分担者

三浦 克之 (MIURA, Katsuyuki)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90257452