

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：37104
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790713
 研究課題名（和文）血清 NAG 活性は総死亡、特に脳心血管死の予測因子となるかの前向き疫学研究
 研究課題名（英文）Elevated Serum N-acetyl-β-D-Glucosaminidase Activity is a Predictor of 28-Year Mortality in a Population of Community-dwelling Japanese
 研究代表者
 吉川 邦子（YOSHIKAWA KUNIKO）
 久留米大学・医学部・助教
 研究者番号：60569391

研究成果の概要（和文）：血清 N-acetyl-β-D-Glucosaminidase (NAG) 活性は近位尿細管機能を反映する尿中 NAG と異なり、様々な心・血管系の危険因子や高血圧進展の予測因子であることが知られている。我々は、1982 年に 20 歳以上の男女、1080 名に血清 NAG を測定し、28 年という長期間に亘り死亡調査を行い、血清 NAG 活性高値が総死亡、特に脳・心血管死の予測因子となるかを検討した。その結果、血清 NAG 活性を高低順に 4 分割した場合、NAG が最も高い群（≥14.0 IU/L）では、最も低い群（≤10.0 IU/L）に比べ、様々な交絡因子で補正後も総死亡のハザード比は 1.35（95% CI, 1.02-1.83）と有意に高値を示した。脳・心血管死に対しては、単変量では NAG 活性は、有意な予知因子であったが、交絡因子で補正すると、その有意性は消失した。今回の検討では、血清 NAG 活性高値は、総死亡の独立した予測因子であり、尿中 NAG だけでなく、血中 NAG を測定する意義は大きいと考えられた。

研究成果の概要（英文）：Elevated serum N-acetyl-β-D-Glucosaminidase (NAG) activity is related to various cardiovascular risk factors and is a predictor of incident hypertension. Urinary but not serum NAG activity was an important prognostic marker in renal diseases. We measured serum NAG activities in 1,080 apparently healthy subjects (aged over 20 years) in 1982. Importantly, we reported 17 years ago that high serum NAG activity was a predictor of future development of hypertension in a general population. We hypothesized that elevated serum NAG activity would be a predictor of cerebro-cardiovascular death in community-based cohort study. Accordingly, we examined whether the serum NAG activity would predict 28-year cerebro-cardiovascular and all-cause deaths in the same population. The hazard ratio of all-cause death in the highest quartile of serum NAG (≥14.0 IU/L) vs. the lowest quartile after adjustment for confounding factors was 1.35 (95% CI, 1.02-1.83). On the other hand, no significant associations were found between NAG activities and cardiovascular mortality. In conclusion, the present study suggests that the serum NAG activity is an independent predictor of all-cause mortality in a general population.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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：健康診断、疫学、アセチルグルコサミニダーゼ、死亡率、前向き研究

1. 研究開始当初の背景

| NAG とは N-acetyl-β-D-glucosaminidase の

略で、リソゾーム中に含まれる糖蛋白分解酵素である。NAG は体内組織に広く分布し、血管内皮などにも分布している。NAG の分子量が推定 11.2~12.6 万と比較的大きいため、血清中の NAG は通常尿中にはほとんど排泄されない。

一般に、腎尿細管や糸球体障害で出現する尿中 NAG は、血清とは異なり腎組織由来のアイソザイムで、尿中 NAG 活性は腎病変の早期発見に有用なマーカーとして知られている。Belfiore F らは動脈硬化性疾患に血清 NAG 活性が高いことを報告 (*Am J Med Sci.* 268;235-239, 1972) しており、我々はこのことに着目し、1982 年に田主丸住民検診を施行した際、1080 名もの多人数に対し、血清 NAG 活性を測定した。その横断研究の結果、血清 NAG 活性値の分布に性差を認めなかったが、年齢とともに増加し、血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、尿酸、肥満、ヘマトクリット値と正に関連することを報告した。また、1989 年の再検診の結果、血清 NAG 活性が高値を示した正常血圧者は、将来高血圧に進展することも明らかにした (Hashimoto R, et al. *Hypertension.* 25;1311-1314, 1995)。血清 NAG 活性が高値で合併症のない高血圧患者を治療すると、血清 NAG 活性値は正常に戻るという報告 (Schmieder RE, et al. *Am J Kidney Dis.* 6;638-648, 1991) もあり、この報告から血清 NAG 活性の高値は初期の血管障害を意味するのではないかと推測できた。尿中 NAG 活性の臨床的意義に比較して、血清 NAG 活性の疫学的研究は、明らかに立ち遅れている。そこで、我々は、血清 NAG 活性の 28 年にもおよぶ長期前向き疫学的研究に着目した。

2. 研究の目的

わが国では人口の高齢化、食生活の欧米化、運動の減少に伴い、生活習慣病は急速に深刻化している。日本人の総死亡の 6 割以上がガン、心疾患、脳血管疾患の三大生活習慣病で占められている。そこで、今回は総死亡、特に脳・心血管疾患死に焦点を絞り血清 NAG 活性との関連を研究・解明する。血清 NAG 活性を測定することで今後の医療現場で総死亡、特に脳心血管疾患の発症予防に寄与する基礎資料を得ることを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 住民検診：平成 23・24 年 7 月中旬長崎県宇久町で経年的な住民検診を行った。40 歳以上の男女を対象として 200 名以上の住民が受診した。検診の内容としては身体測定、

栄養調査、血圧測定、血液検査 (血計・肝腎機能の一般生化学検査のほか空腹時血糖値・空腹時インスリン値・HbA1c、脂質代謝、高感度 CRP、フィブリノーゲン、PAI-1、NAG など)、心電図検査、心エコー図、頸動脈エコーなどの検査を施行した。

(2) 予後調査：1982 年の田主丸検診において血清 NAG 活性を測定した 1080 名に対し生死を含めた現在の健康状態をチェックする手紙を送付し、返信された手紙をもとにかかった病院・医院でのカルテの閲覧・死亡診断書の閲覧を行った。返信されなかった場合は直接電話や訪問による調査を行った。

(3) 報告：検診受診者に各個人の結果および今後の方針について (生活習慣の改善点や専門医受診の必要性など) を報告し、郵送した。

(4) 解析：縦断研究に関しては、予後調査から血清 NAG 活性値と総死亡および脳・心血管疾患死との関連を検討した。Kaplan-Meier 法による生存曲線を用いて血清 NAG 活性値 4 分割ごとの生命分析を行った。また、脳血管疾患死を目的変数として Cox の比例ハザードモデルを用い、多変量解析を行った。

4. 研究成果

(1) NAG 4 分位毎の 1,070 人の背景

ベースライン時の血清 NAG 値の 4 分位別に見た基本変量

NAG (IUL)	Q1 1.5-10.0	Q2 10.0-12.0	Q3 12.0-14.0	Q4 14.0-42.5	p for trend
Total No	268	268	268	266	
NAG (IUL)	8.6±1.3	11.0±0.6	12.9±0.6	17.7±5.8	<0.0001
No. of all-cause death (%)	70 (26.1)	83 (30.9)	115 (42.9)	138 (51.9)	<0.0001
No. of CV death (%)	16 (6.0)	19 (7.0)	24 (8.9)	28 (10.5)	0.149
Age (yr)	44.5±14.6	48.4±14.8	53.8±13.9	56.4±13.5	<0.0001
Sex (%male)	102 (38.1)	116 (43.1)	120 (44.6)	123 (46.8)	0.200
Body mass index (kg m ²)	22.4±3.0	22.4±2.9	23.0±3.2	23.4±3.3	0.002
Systolic blood pressure (mmHg)	124±20	125±19	131±21	134±21	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	75±13	76±12	78±12	79±13	<0.001
Total cholesterol (mg dl)	175±32	178±31	184±33	191±35	<0.001
HDL-cholesterol (mg dl)	48±12	47±11	46±12	44±12	0.007
Triglycerides (mg dl) *	89	99	120	142	<0.001
Range	26-384	35-392	42-438	38-458	
eGFR (mL min ⁻¹ 1.73m ²)	64.6±11.2	63.8±10.9	61.2±11.6	58.6±11.7	<0.001
Uric acid (mg dl)	4.4±1.2	4.5±1.1	4.6±1.3	4.8±1.3	<0.001
Fasting plasma glucose (mg dl)	107±22	106±20	112±28	119±48	<0.001
Alcohol intake (%yes)	91 (36.6)	89 (36.8)	89 (35.7)	99 (37.2)	0.588
Current smoking (%yes)	77 (30.9)	84 (34.7)	99 (36.9)	95 (38.8)	0.080
Medication					
Hypertension (%yes)	38 (14.1)	35 (13.1)	51 (19.2)	68 (25.6)	<0.001
Diabetes (%yes)	12 (4.5)	10 (3.7)	5 (1.9)	25 (9.5)	0.209

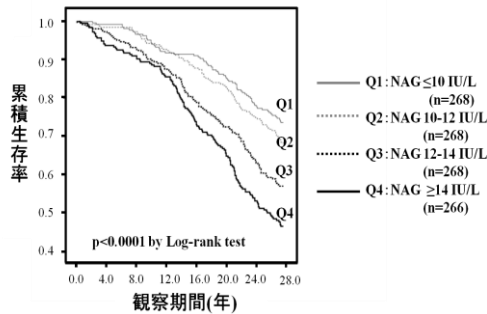
Data are mean±standard deviation, geometric mean, range, or percent.
* Variables represented in the original scale after analysis using log (natural) transformed values.
Abbreviation: NAG, N-acetyl-β-D-Glucosaminidase; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate

ベースライン時の横断研究の結果では、NAG 活性は年齢、BMI、収縮期および拡張期血圧、総コレステロール、HDL-c (負)、中性脂肪、eGFR (負)、尿酸、血糖、高血圧治療と有意な関連があった。NAG と総死亡は有意な関連を示したが、脳・心血管死とは有意な関連を示さなかった。

(2) NAG 4 分位毎の総死亡の累積生存率

有意な差 (p<0.0001) が認められ、最大 4 分位にて最も高い総死亡率を示した。

血清NAG値4分位間のKaplan-Meier 法による総死亡の累積生存率



(3) 生死別に見た対象者の背景

28 年間の間で、410 人 (男性 205 人、女性 205 人) が死亡した。年齢、性 (男性)、収縮期および拡張期血圧、総コレステロール、尿酸、血糖、喫煙習慣、高血圧、糖尿病の治療の頻度は、生存者より死亡者で高く、eGFR は生存者より死亡者で低かった。

生死別にみた基本変量の比較

Characteristics	Survival	Death	p value
n (%)	660 (61.6)	410 (38.4)	
NAG (IU/L)	11.8±3.4	13.6±4.4	<0.0001
Age (yr)	43.2±11.5	63.0±10.9	<0.0001
Sex (%male)	253 (38.3)	203 (49.5)	<0.0001
Body mass index (kg m ²)	22.9±3.0	22.6±3.3	0.119
Systolic blood pressure (mmHg)	123.6±17.8	136.6±22.4	<0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.8±12.8	79.8±12.5	<0.001
Total cholesterol (mg dl)	180±32	185±36	0.006
HDL cholesterol (mg dl)	47±12	46±12	0.480
Triglycerides (mg dl) *	108.8	116.2	0.052
Range	26-458	38-435	
eGFR (mL min ⁻¹ 1.73m ²)	63.6±11.6	59.9±11.1	<0.0001
Uric acid (mg dl)	4.4±1.2	4.8±1.3	<0.0001
Fasting plasma glucose (mg dl)	105.6±21.3	119.2±42.0	<0.0001
Alcohol intake (%yes)	225 (34.0)	140 (34.2)	0.353
Current smoking (%yes)	183 (27.7)	172 (41.9)	<0.0001
Medication			
Hypertension (%yes)	84 (12.7)	101 (24.6)	<0.001
Diabetes (%yes)	19 (2.9)	32 (7.8)	<0.001

Data are mean±standard deviation, geometric mean, range, or percent.
* Variables were represented in the original scale after analysis using log (natural) transformed values.
Abbreviations as in Table 1.

(4) Cox の比例ハザードモデルを用いた総死亡と関連する因子をステップワイズ法による分析で調べた。

Coxの比例ハザードモデルによる総死亡との関連
ステップワイズ法による重回帰分析

Parameters	β	SE	Hazard ratio (95% Confidence interval)	p value
Age (yr)	0.109	0.005	1.12 (1.10-1.13)	<0.001
Sex (male=0, female=1)	-0.731	0.105	0.48 (0.39-0.59)	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	0.008	0.002	1.01 (1.00-1.01)	0.001
Fasting plasma glucose (mg dl)	0.005	0.001	1.01 (1.00-1.02)	0.003
eGFR (mL min ⁻¹ 1.73m ²)	-0.023	0.004	0.97 (0.96-0.98)	0.009
NAG (IU/L)	0.019	0.012	1.02 (1.01-1.04)	0.011
Uric acid (mg dl)	0.079	0.046	1.08 (0.98-1.18)	0.088
Medication for HT (no=0, yes=1)	-0.237	0.148	0.79 (0.59-1.06)	0.110
Total cholesterol (mg dl)	-0.002	0.002	0.99 (0.98-1.00)	0.126
Current smoking (no=0, yes=1)	0.231	0.187	1.26 (0.87-1.82)	0.216
Medication for DM (no=0, yes=1)	-0.262	0.247	0.77 (0.47-1.25)	0.769

R²=0.21

SE, Standard error. Other abbreviations as in Table 1.

年齢、男性、収縮期血圧、血糖および NAG が総死亡に独立して有意に関連しており、eGFR は、総死亡と負に関連していた。

(5) 血清 NAG 4 分位間における総死亡および脳・心血管死との関連

我々は NAG 活性を 4 分位にカテゴリー化し、最低値群から見た最高値群の総死亡および脳・心血管系疾患死亡のハザード比を計算した。血清 NAG の Q4 (≥14.0 IU/L) では、累積死亡率 (51.9%) が、Q1 (≤10.0 IU/L) の 26.1% より有意に高く、最終モデル (モデル 3) では、最低値群に比べて最高値群で総死亡の有意なハザード比 (1.35, 95% confidence interval [CI] 1.02-1.83, p<0.05) が得られた。これに対し、NAG 活性と脳・心血管疾患死亡の有意な関連は認められなかった。

血清NAG4分位間における総死亡および脳・心血管死におけるハザード比と95%信頼区間

Quartile of serum NAG	Q1	Q2	Q3	Q4
NAG (IU/L)	1.5-10.0	10.0-12.0	12.0-14.0	14.0-42.5
Total No.	268	268	268	266
No. of all-cause death	70	83	115	138
Crude	1.00	1.25 (0.91-1.71)	1.86 (1.39-2.51)*	2.54 (1.91-3.32)***
Model 1 ^a	1.00	1.12 (0.82-1.53)	1.12 (0.83-1.51)	1.40 (1.05-1.87)**
Model 2 ^b	1.00	1.14 (0.83-1.57)	1.07 (0.80-1.45)	1.36 (1.02-1.81)**
Model 3 ^c	1.00	1.17 (0.85-1.61)	1.13 (0.84-1.53)	1.35 (1.02-1.83)**

	Q1	Q2	Q3	Q4
NAG (IU/L)	1.5-10.0	10.0-12.0	12.0-14.0	14.0-42.5
Total No.	268	268	268	266
No. of CV death	16	19	24	28
Crude	1.00	1.27 (0.65-2.47)	1.76 (0.93-3.30)	2.29 (1.24-4.23)***
Model 1 ^a	1.00	1.19 (0.61-2.31)	1.11 (0.58-2.08)	1.24 (0.67-2.31)
Model 2 ^b	1.00	1.27 (0.65-2.47)	1.02 (0.54-1.92)	1.14 (0.62-2.12)
Model 3 ^c	1.00	1.25 (0.61-2.44)	0.99 (0.52-1.88)	1.14 (0.61-2.12)

* p<0.05 vs Q1, ** p<0.01 vs Q1, *** p<0.001 vs Q1

^a Adjusted for age and sex at baseline

^b Adjusted for age, sex, and systolic BP at baseline

^c Adjusted for age, sex, systolic BP, FPG and eGFR at baseline

BP, blood pressure; FPG, fasting plasma glucose

Other abbreviations as in Table 1.

(6) 血清 NAG 活性と冠動脈危険因子の間の有意な横断研究の関連が多く報告されているが、本研究は、血清 NAG 活性が日本の一般住民で 28 年間の総死亡の予測因子であることを示した初めての縦断研究の報告であり、Journal of the American Geriatrics Society (2013) に報告した。

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 6 件)

(1) Ogata K, Miyamoto T, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Yokoi K, Kasahara A, Tsukagawa E, Yoshimura A, Obuchi A, Nakamura S, Imaizumi T. New computer model for prediction of individual 10-year mortality on the basis of conventional

atherosclerotic risk factors.
Atherosclerosis. 2013;227:159-164
DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.023. (査読有)

(2) Yoshikawa K, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Yokoi K, Okina N, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura S, Imaizumi T. High serum N-acetyl-β-d-glucosaminidase activity is predictor of 28-year mortality in a population of community-dwelling Japanese - the Tanushimaru study. J Am Geriatr Soc. 2013;61(3):467-468
DOI:10.1111/jgs.12083. (査読有)

(3) Kasahara A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Yoshikawa K, Esaki E, Yokoi K, Ogata K, Tsukagawa E, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura S, Imaizumi T. High level of plasma remnant-like particle cholesterol may predispose to development of hypertension in normotensive subjects. Am J Hypertens. 2013 Jun;26(6):793-798.
DOI:10.1093/ajh/hpt011 (査読有)

(4) Otsuka M, Adachi H, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Kumagae S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Kumagai E, Yokoi K, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Ohbu K, Imaizumi T. Serum hepatocyte growth factor and cancer mortality in an apparently healthy Japanese population. J Epidemiol. 2012 Sep 5;22(5):395-401.
(査読有)

(5) Kumagai E, Adachi H, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Otsuka M, Kumagae S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Yokoi K, Ogata K, Kasahara A, Tsukagawa E, Ohbu-Murayama K, Imaizumi T. Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: prospective study in a general population. Hypertension. 2011;58(6):1043-1048.
DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180521.
(査読有)

(6) Enomoto M, Adachi H, Hirai Y, Fukami A, Satoh A, Otsuka M, Kumagae S, Nanjo Y, Yoshikawa K, Esaki E, Kumagai E, Ogata K, Kasahara A, Tsukagawa E, Yokoi K, Ohbu-Murayama K, Imaizumi T. LDL-C/HDL-C ratio predicts carotid intima-media thickness progression better than HDL-C or LDL-C alone. J Lipids. 2011;2011:549137.
DOI:10.1155/2011/549137. (査読有)

[学会発表] (計 1 件)

吉川 邦子
Elevated Serum N-acetyl-β-D-Glucosaminidase Activity is a Predictor of 28-Year Mortality in a Population of Community-dwelling Japanese-The Tanushimaru Study - 第 75 回日本循環器学会、2011 年 8 月 3-4 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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 邦子 (YOSHIKAWA KUNIKO)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号 : 60569391

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :