

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860453

研究課題名(和文) 血漿アルドステロン高値はメタボリック症候群進展の予知因子である

研究課題名(英文) Strong Association between Plasma Aldosterone and the Metabolic Syndrome

## 研究代表者

野原 夢 (Nohara, Yume)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：10647811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：1999年の検診受診者1235名のうち、糖尿病治療中、空腹時血糖値 126mg/dL、HbA1c値 6.0%、HOMA-IR 1.73の者を除外した564名を対象とし、アルドステロン濃度(3分割)と10年後のメタボリック症候群への進展との関連を解析した。結果、アルドステロンの濃度とメタボリック症候群の進展に関しては有意な結果が得られなかったが、インスリン抵抗性への進展に関しては有意な関連を認めた。本結果からは、アルドステロンが独立してメタボリック症候群の前段階といえるインスリン抵抗性の進展に作用することが考えられたが、今後さらにデータを蓄積し、より長い期間での解析にむけて努力していく。

研究成果の概要(英文)：A total of 1,235 participants (490 men, 745 women) underwent health check-ups in 1999. We measured components of metabolic syndrome (blood pressure, waist circumference, fasting plasma glucose, and lipid profiles). At the 10-year follow-up, we performed a prospective analysis of 564 subjects to predict incident metabolic syndrome. However, no significant associations were found between plasma aldosterone levels and components of metabolic syndrome. In the prospective analysis, a significantly higher relative risk (1.71 [95% CI: 1.03-2.84]) was observed in the highest tertile versus lowest tertile of plasma aldosterone for the development of insulin resistance, after adjustment for confounding factors. This 10-year prospective study demonstrated that plasma aldosterone levels predicted the development of insulin resistance in a general population.

研究分野：疫学

キーワード：疫学 メタボリック症候群 アルドステロン

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では食生活の欧米化に伴い、全死亡における心血管死の占める割合が増加傾向である。動物モデルではこれまで脂肪細胞におけるミネラルコルチコイド受容体がメタボリック症候群やインスリン抵抗性に関連すると報告されており、2007年にはFramingham Offspring Studyで、血漿アルドステロンの高値はメタボリック症候群及び長期にわたるメタボリック症候群構成因子の変化と関連したことが示された。このように米国ではFramingham研究においてメタボリック症候群とアルドステロンの関係を検討した報告があるものの、本邦においては、一般住民を対象とした前向き疫学研究は未だない状況である。

### 2. 研究の目的

米国からの報告にあるように、血漿アルドステロン濃度とメタボリック症候群の構成因子の間には強い関連が認められると想定され、本研究では、我が国における一般住民を対象に血漿アルドステロン濃度とメタボリック症候群の関連を調査し、独自のエビデンスを得ることが目的である。

### 3. 研究の方法

#### (1) データの収集、整理 (横断・縦断研究)

我々は、1958年より世界7カ国共同研究の一環として福岡県久留米市田主丸町の同一地区にて経年的に一般住民検診を行っている。1999年、2009年には同地区にて40歳以上の男女約2000名を対象に検診を行っており、本研究は1999年のデータをベースライン時のデータとして使用した。1999年に同地区で施行した住民検診の受診者のうち、糖尿病治療中、空腹時血糖値 126mg/dl、HbA1c 値 6.0%、HOMA-IR 1.73 の者を除外し、2009年にフォローアップできた564例を対象に血漿レニン濃度、血漿アルドステロン濃度を測定し、メタボリック症候群への進展に関

して縦断研究を行った。

#### (2) 予後調査

血漿アルドステロン濃度を測定した対象者に対し、現在の健康状態を確認する手紙を送付し、返信された手紙をもとに検査・治療を受けた病院・医院からの情報の収集、カルテの閲覧を行った。返信されなかった対象者に対しては、直接電話や聞き取りによる調査を行った。

#### (3) 統計・解析

統計は、SASを用いて分析し、解析方法はLogistic回帰分析、重回帰分析を含めた単および多変量解析を行った。血漿アルドステロン濃度とメタボリック症候群のコンポーネントとの関連性については、1999年、2009年のデータと比較し血漿アルドステロン高値者はメタボリック症候群に進展するかを検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 横断研究

1999年の大規模検診の受診者で、40歳以上の1235名(男性490名、女性745名)を横断研究の対象とした。

1999年のアルドステロン値で対象を3分位に分けて背景因子を比較したところ、アルドステロン値が高いほど若く(アルドステロン最高値群で60歳)、BMI(最高値群で23.5)やウエスト径(最高値群で78.3cm)は大きく、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR、尿酸値、総コレステロール値や中性脂肪値が高かった。血圧には有意差は見られなかった。

	アルドステロン濃度(3分位)			probability
	T1	T2	T3	
人数	412	413	410	
アルドステロン, ng/dl	1-2.5	2.6-4.6	4.7-22.1	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.9±0.2	23.0±0.2	23.4±0.2	0.0156
ウエスト径, cm	76.0±0.4	76.4±0.4	78.4±0.4	0.0001
収縮期血圧, mmHg	132.4±1.0	134.1±1.0	134.6±1.0	0.2699
拡張期血圧, mmHg	78.5±0.6	79.2±0.5	79.7±0.6	0.3170
空腹時血糖値, mg/dl	96.9±1.1	98.0±1.1	101.0±1.1	0.0212
Insulin*, µU/ml	4.40±0.11	4.58±0.12	5.22±0.14	0.0003
HOMA-R*	1.04±0.03	1.09±0.03	1.27±0.03	<.0001
中性脂肪*, mg/dl	90.9±2.4	97.0±2.5	105.0±2.7	0.0001
GFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	63.1±0.5	61.9±0.5	60.0±0.5	<.0001

\* These variables were log transformed before analysis. Data are expressed as mean ± SD or %, unless otherwise indicated

年齢・性別で補正すると、アルドステロン濃度は、メタボリック症候群のコンポーネントであるウエスト径、インスリン抵抗性や中性脂肪と有意な正の関連を示した。

非肥満者 (BMI<25)においても同様の関連を示した。さらにアルドステロン濃度が上昇するにつれメタボリック症候群になるリスクも有意な上昇を認めた。

BMI<25の対象者 (n=913)

変数	$\beta$	Standard error	probability
BMI	-0.00157	0.01061	0.8827
ウエスト径	0.00743	0.00335	0.0267
収縮期血圧	0.00074	0.00114	0.5162
拡張期血圧	0.00082	0.00199	0.6776
空腹時血糖値	0.00176	0.00103	0.0880
Insulin*	0.08113	0.03879	0.0368
HOMA-R*	0.08008	0.03503	0.0225
中性脂肪*	0.10085	0.04643	0.0301
GFR	-0.00653	0.00230	0.0046

\* These variables were log transformed before analysis.

## (2)縦断研究

1999年の時点で糖尿病治療中、空腹時血糖値 126mg/dl、HbA1c値 6.0%、HOMA-IR 1.73の者を除外した564名を対象とした。

2009年のメタボリック症候群の進展の有無で対象者を2群に分け、背景因子を評価したところアルドステロン濃度に関しては統計学的に有意な関連は認められなかった。

アルドステロン濃度(3分割)とメタボリック症候群の進展とに関しては有意な関連を認めなかった。

2009年のインスリン抵抗性進展の有無で対象者を2群に分け(インスリン抵抗性の判定基準をHOMA-IR 1.73とした)、背景因子を比較したところ、進展のあった群ではBMIやウエスト径が有意に大きく、収縮期および拡張期血圧が有意に高く、高血圧治療歴を有する者の割合が有意に高かった。

アルドステロン濃度(3分割)とインスリン抵抗性の進展との関連を解析した結果、年齢、性別、BMI、1999年のHOMA-IR、収縮期血圧、高血圧治療歴で補正しても、アルドステロン最低値群を1とした場合、最高値群は1.6~1.9倍のオッズ比となり、アルドステロン高値はインスリン抵抗性進展の有意なリスク因子であった。

Models	Tertiles of Plasma Aldosterone		
	T1	T2	T3
Aldosterone, ng/dL	≤2.5	2.6-4.6	≥4.7
No.	190	184	190
No. of the development of insulin resistance	36	58	57
Model 1	1.00	1.76 (1.08-2.86)*	1.86 (1.14-3.03)*
Model 2	1.00	1.69 (1.03-2.76)*	1.73 (1.05-2.83)*
Model 3	1.00	1.63 (0.99-2.68)	1.69 (1.03-2.78)*
Model 4	1.00	1.61 (0.98-2.65)	1.66 (1.01-2.74)*
Model 5	1.00	1.65 (0.99-2.71)	1.68 (1.02-2.79)*
Model 6	1.00	1.60 (0.97-2.64)	1.71 (1.03-2.84)*

Model 1 is adjusted for age and sex. Model 2 is adjusted for age, sex, and body mass index. Model 3 is adjusted for age, sex, body mass index, and homeostasis model assessment index. Model 4 is adjusted for age, sex, body mass index, homeostasis model assessment index, and systolic blood pressure. Model 5 is adjusted for age, sex, body mass index, homeostasis model assessment index, systolic blood pressure, and medication for hypertension. Model 6 is adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, homeostasis model assessment index, systolic blood pressure, high-density lipoprotein cholesterol and medication for hypertension.

\*P<0.05 vs T1, odds ratio (95% CI).

今回の田主丸町研究の一般住民検診データに基づく解析から、アルドステロンはインスリン抵抗性進展と強い正の相関を示すことが明らかであり、本研究の結果からはアルドステロンは独立してメタボリック症候群の前段階といえるインスリン抵抗性進展に作用している可能性があると考えられた。

今回1999-2009年のデータを縦断解析しての結果であるが、現在も予後調査を進行中である。具体的には2014年より1999年、2009年の検診受診を対象に住民検診を施行している。経年的にサンプル数を増やし、解析を行うことにより、さらに長い期間での縦断研究を行えば、メタボリック症候群への進展が評価できる可能性があると考えている。

なお、検診受診者に対しては各個人の結果および今後の方針について(生活習慣の改善や専門医受診の必要性など)検査結果の報告を行い、さらに、精密検査が必要だと判断された受診者に対しては医療機関への紹介状を作成し、紹介受診を促すとともにその結果および経過について継続的な調査を行っている。

## 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)

Plasma renin activity and resting heart rate in a population of community-dwelling Japanese: The Tanushimaru Study.

Am J Hypertens. (査読あり)2015 Jul;28(7):894-899. Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Yoshimura A, Obuchi A, Horii K, Nohara Y, Nakao E, Fukumoto Y. Plasma heat shock protein 27 is increased in renal dysfunction and habitual smoking in a Japanese general population. J Cardiol. (査読あり)2015 May 14.pii:S0914-5087(15): 121-125. Nakayoshi T, Adachi H, Ohbu-Murayama K, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Nohara Y, Nakao E, Sasaki KI, Fukumoto Y.

Association of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio with microalbuminuria in a population of Community-dwelling Japanese. Atherosclerosis. (査読あり)2015 Apr;239(2):577-782. Fukami A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Otsuka M, Kumagai E, Nakamura S, Yoshimura A, Obuchi A, Nohara Y, Nakao E, Horii K, Fukumoto Y.

High plasma fetuin-A levels are associated with metabolic syndrome among males but not females in a Japanese general population. Diabetes Res Clin Pract. (査読あり)2014 Oct;106(1):128-135. Obuchi A, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Yoshimura A, Nohara Y, Nakao E, Umeki Y, Fukumoto Y, Imaizumi T.

Serum vaspin levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population. Atherosclerosis. (査読あり)2014 Mar;233(1):248-252. Esaki E, Adachi H, Hirai Y, Yamagishi S, Kakuma T, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Ohbu K, Obuchi A, Yoshimura A, Nakamura S, Nohara Y, Fujiyama T, Fukumoto Y, Imaizumi T.

Serum uric acid is associated with the left ventricular mass index in males of a general population. Int Heart J. (査読あり)2014;55(1):65-70. Yoshimura A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Ohbu K, Nakamura S, Obuchi A, Nohara Y, Imaizumi T.

〔学会発表〕(計4件)

発表者：野原 夢、発表課題：Habitual coffee intake reduces heart rate and decreases all-cause mortality -The Tanushimaru Prospective Study-、学会名：第80回日本循環器学会学術集会、発表年月日：2016.3.18-20(口述発表)、宮城県仙台市  
発表者：野原 夢、発表課題：Relationship between plasma renin activity and resting heart rate in a population of community-dwelling Japanese: The Tanushimaru Study、学会名：第79回日本循環器学会学術集会、発表年月

日：2015.4.24-26(ポスター発表)、大阪府大阪市

発表者：野原 夢、発表演題：Plasma renin activity and resting heart rate in a population of community-dwelling Japanese :The Tanushimaru Study、学会名：25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection、発表年月日：JUNE 12-15, 2015(ポスター発表)、イタリア・ミラノ

発表者：深水 亜子、野原 夢、発表演題：Combined Elevations of Asymmetric Dimethylarginine and Homocysteine have Big Impact on Carotid Atherosclerosis - The Tanushimaru Study -、学会名：American Heart Association 2013 Scientific Sessions、発表年月日：November 16-20, 2013、(ポスター発表)、アメリカ・シカゴ

〔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

野原 夢 (NOHARA, Yume)

久留米大学・心臓・血管内科・助教

研究者番号：10647811