

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860426

研究課題名(和文)アルドステロン高値が心血管イベントの予知因子となる

研究課題名(英文)Aldosterone is the predictor of cardiovascular events

研究代表者

熊谷 英太(KUMAGAI, EITA)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：60511863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：1924名(男性:764名)の追跡調査を施行でき、死亡者は112名(男性:60名)であった。ベースライン時のアルドステロンの値は、生存者で 91 ± 44 mg/dl、死亡者で 86 ± 51 mg/dlと生存者の方が高値であった。ベースライン時のアルドステロン濃度を3群に分け3群間の生死のオッズ比をみたところ有意な相関を認められなかった。

研究成果の概要(英文)：1924 people(male 764 people): to enforce the follow-up, death toll is 112 people (male 60 people). Value of aldosterone at baseline, 91 ± 44 mg / dl in the survivors, is more of 86 ± 51 mg / dl and the survivors in the deaths was higher.as looking at the odds ratio of life and death between the three groups divided the aldosterone concentration at baseline in the three groups was not observed a significant correlation.

研究分野：予防疫学

キーワード：アルドステロン

1. 研究開始当初の背景

アルドステロンは、体内の細胞外液量や電解質のバランスに関わる重要なホルモンであり、近年、アルドステロンが心血管病リスクホルモンとしての役割も有することが判明し注目されている。以前、アルドステロン高値は将来のインスリン抵抗性進展への予知因子であることを報告しており、本研究ではさらに踏み込んで心血管イベント発症の予知因子であることを証明することを目的とする。これにより、臨床におけるアルドステロン測定の意味がより高まると考えている。

2. 研究の目的

アルドステロンは副腎皮質球状層から生合成されるステロイドホルモンである。動物実験にてアルドステロンの作用を抑制するミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(エプレレノン)の抗動脈硬化作用が報告(Keidar S et.al.JCardiovascPharmacol41:955-963,2003)されている。また、高アルドステロン血症を示す代表的疾患である原発性アルドステロン症と本態性高血圧患者を比較した検討では、原発性アルドステロン症の症例の方が、頸動脈内中膜肥厚(IMT)及び脈波伝播速度(PWV)とも高値であり、原発性アルドステロン症の治療後には、IMTとPWVともに改善を認めるとの報告があり、実際の臨床においても動脈硬化の指標であるIMTやPWVがアルドステロン高値と強く関連することが示された。さらに、頸動脈プラークを有する848名の1年目及び2年目の時点でのプラークの進展予測因子をみたところアルドステロンが独立した予測因子として抽出されたとの報告(de Rita O et.al. Can J Cardiol 28:706-711,2012)もあり、心血管病リスク因子としてのアルドステロンの動脈硬化症の発症・進展における臨床的意義が注目されている。

動物実験や培養実験で得られた結果だけでは臨床応用は不可能である。臨床応用可能となるのは、これらの実験に加えて疫学研究が必要である。

本研究の始まりは、世界7カ国共同研究の一環として1958年より50年以上にわたり福岡県田主丸町において経年的かつ継続的に毎回約1000~2000名にものぼる一般住民検診を行っている。悉皆性が高く、セレクションバイアスが少ないことも特徴の一つであり国際的にも広く知られた疫学研究である。一般住民検診では、ほとんど測定されていなかったアルドステロンを1999年に1250名の対象者に測定し、インスリン抵抗性進展との関連について報告した(Kumagai E et.al.Hypertension 58:1043-1048,2011)。この研究結果は、第34回日本高血圧学会にて注目を集め Young Investigators Award 優秀賞を獲得した。2009年にも約2000名の対象者にアルドステロン値の測定を行っており、この田主丸検診地区は、日本を代表する

アルドステロンに関する疫学フィールドである。同時に、心臓超音波心エコー図検査、頸動脈エコー検査、動脈硬化指数 AI (augmentation index)、心電図検査も施行しており、各種パラメーターとの関連について解析可能である。

現在、疾病に対するアプローチは治療から予防に重要性が移っている。この研究により、アルドステロンが心血管イベントの予知因子であることが判明すれば、予防医学へ多大な貢献ができると考える。現在、高血圧症の治療薬であるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が動脈硬化抑制の治療薬になり得る可能性も考えられる。

我々は、約10年間に及ぶ長期前向き研究において、アルドステロン高値が将来のインスリン抵抗性進展の予知因子であることを報告した(Kumagai E et.al.Hypertension 58:1043-1048,2011)。インスリン抵抗性は動脈硬化と密接な関係があり、この研究では、日本人においてアルドステロン高値が将来の心血管イベント発症の予知因子であることを明らかにする。

<アルドステロン濃度(3群)における最低値群に対する最高値群のインスリン抵抗性進展の関連>

(年齢、性、BMI、ウエスト径、HOMA指数、収縮期血圧、HDL-C、高血圧治療歴で補正)

アルドステロン濃度			
	T1	T2	T3
オッズ比	1.00	1.6	1.71

3. 研究の方法

世界七カ国共同研究の一環として、経年的に行われている日本の一農村である福岡県田主丸町にて、2009年に1920人を対象とした検診を行った。検診の参加は、田主丸町の、住民に手紙で呼び掛けた。対象者は、40歳以上の男女で総数1920人(男性794人、女性1126人)、平均年齢62.7歳であった。治療歴や喫煙・飲酒の習慣はアンケート調査で行った。喫煙や飲酒は現在の習慣の有無を聞いた。身長・体重は計測し、BMIは体重/(身長)²にて計算した。腹囲は、立位にて臍の高さにて測定を行った。血圧は、仰臥位にて3分間の間隔を空けて2回測定し、2回目の血圧を採用した。血圧測定の際には、少なくとも30分前の激しい運動や喫煙は禁止した。拡張期血圧は、第5点の値を解析に使用した。血液は、上腕静脈から採取し、aldosterone, TCH, HDL, LDL, TG, FPG, insulin, HOMA, BUN, Creatinine, UA, hs-CRPの項目は12時間空腹後に施行した。収集した血液は1時間以内に遠心分離を試行した。

Aldosterone は、座位で 10 分間程安静後に採血を行い RIA 法を使用して測定を行った。2014 年から一週間に 1 から 2 回の頻度で田主丸地区にて follow up の調査を施行した。また、同時に郵便による予後調査を施行した。

4. 研究成果

ベースライン時の検診受診者の背景としては、BMI は平均 23.1kg/m² と肥満者は少なく、メタボリック症候群の頻度は、男性、15.3%、女性 1.3%、合計 6.9%であった。高血圧治療者は約 20%であったが、脂質異常症や糖尿病治療者はそれぞれ、4.8%、3.1%と少なかった。血清アルドステロン濃度は、男女差は認めなかった。

血清アルドステロン濃度の分布は、正規分布は示さなかった。血清アルドステロン濃度に対する単変量解析の結果としては、年齢 (p<0.001)、体重 (p<0.01)、BMI (p<0.05)、waist (p<0.01)、hip (p<0.01)、FPG (p<0.05)、Insulin (p<0.001)、HOMA-R (p<0.001)、Tchol (p<0.01)、TG (p<0.001)、Cr (p<0.01)、UA (p<0.001)、hs-CRP (p<0.001)、メタボリック症候群あり (p<0.001)、飲酒歴 (p<0.05) が血清アルドステロン濃度と強く相関した。

アルドステロン濃度についてであるが、本研究の対象者のアルドステロン濃度は座位にて、平均値で 32.5ng/dl であり、アルドステロン濃度の分布は、正規分布を呈しておらず、我々の全ての解析は対数変換を用いて行っている。さらに、多くのホルモンが著明な男女差を呈する中、男女差も認めなかった。他の報告においても我々と同様に対数変換を用いておりアルドステロン濃度は体位にて値が変化し、座位は臥位の 1.5 倍と言われており我々の結果と変わらないことが示されている。

1924 名(男性:764 名)の追跡調査を施行でき、死亡者は 112 名(男性:60 名)であった。ベースライン時のアルドステロンの値は、生存者で 91 ± 44mg/dl、死亡者で 86 ± 51mg/dl と生存者の方が高値であった。ベースライン時のアルドステロン濃度を 3 群に分け 3 群間の生死のオッズ比をみたところ下記の如く有意な相関を認められなかった。

アルドステロン濃度			
	T1	T2	T3
人数	640	643	639
オッズ比	1.00	0.89	0.84

性別、年齢で補正

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 3 件)

1. Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai

E, Nakamura S, Yoshimura A, Obuchi A, Hori K, Nohara Y, Nakao E, Fukumoto Y. Plasma renin activity and resting heart rate in a population of community-dwelling Japanese: The Tanushimaru Study. *Am J Hypertens*. 2015 Jul;28(7): 894-899. (査読有)

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

3. Nakayoshi T, Adachi H, Ohbu-Murayama K, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Nohara Y, Nakao E, Sasaki KI, Fukumoto Y. Plasma heat shock protein 27 is increased in renal dysfunction and habitual smoking in a Japanese general population. *J Cardiol*. 2015 May 14. pii: S0914-5087(15): 121-125. (査読有)

[学会発表](計 0 件)

[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
熊谷英太 (KUMAGAI, EITA))
久留米大学 医学部 助教
研究者番号：60511863

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：