

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08101

研究課題名(和文) 腎不全時の降圧治療の個別化を目指した新規バイオマーカーMR-proADMの開発

研究課題名(英文) Establishment of MR-proADM as novel biomarker for individualization of antihypertensive therapy in renal failure patient

研究代表者

伊東 弘樹 (Itoh, Hiroki)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：50420641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、慢性腎不全患者における降圧治療の個別化療法を展開するための新規バイオマーカーとして、mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) の有用性を検討した。まず、腎移植患者を対象に腎移植前および移植後7、14、30、90、180日目の血漿中MR-proADM濃度を酵素免疫測定法を用いて測定した。腎移植後180日時点での降圧薬の治療強度係数を予測する有意な因子となるか検討した結果、腎移植後14日のeGFRが最も強い負の相関を示した。現在、降圧治療抵抗性の慢性腎不全患者を対象とした同様な前向きコホート研究を実施中である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we evaluated the efficacy of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as novel biomarker for individualization of antihypertensive therapy in renal failure patient. Firstly, in kidney transplant recipients, the relationship between resistance to antihypertensive therapy and plasma MR-proADM level was evaluated. Plasma MR-proADM levels before and at 7, 14, 30, 90 and 180 days after kidney transplantation were determined using an enzyme immunoassay. To evaluate resistance to antihypertensive therapy, treatment intensity score of the antihypertensive drugs in each recipient was calculated. A significant negative correlation was observed between treatment intensity score and eGFR at 14 days after kidney transplantation, whereas no significant correlation was observed between treatment intensity score and plasma MR-proADM level. Presently, we are conducting the prospective cohort study for chronic renal insufficiency patients with resistance to antihypertensive therapy.

研究分野：生理活性ペプチド

キーワード：MR-proADM 降圧治療抵抗性

## 1. 研究開始当初の背景

慢性腎不全患者は高血圧症を合併することが多く、降圧薬による治療が行われる。腎不全時の降圧薬への反応性は患者により様々であり、その予測は困難である。そのため、降圧治療への抵抗性が大きい患者は、処方される降圧薬の種類および投与量が徐々に増加していき、目標血圧を維持するために必要な降圧薬の強度が決定されるまでに多くの日数を要する。これを克服するためには、降圧治療を開始する前に、各患者の降圧治療抵抗性を予測することができるバイオマーカーが必要となる。これが確立されることにより、降圧治療開始前の段階で、患者個々の必要となる降圧薬の強度が予測可能となり、目標血圧の早期維持が実現できる。このような背景のもと、申請者は降圧治療抵抗性を予測する新規バイオマーカーとして、生理活性ペプチド mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) に着目している。

MR-proADM は、血管拡張作用を有する生理活性ペプチド adrenomedullin (ADM) の前駆ペプチドである prepro-adrenomedullin (preproADM) の中央領域フラグメントである (図 1)。ADM は高血圧時に生体内で多く産生されることが分かっているため、降圧治療抵抗性を予測するバイオマーカーとして期待されていた。しかし ADM は血液中での消失が非常に早く、臨床応用が困難であった。一方、MR-proADM は血液中における安定性が高く、採血後も室温で長期間安定に存在する。また、MR-proADM は生体内で ADM と同等の物質量が生成されると言われており、ADM の代替指標として有用である。

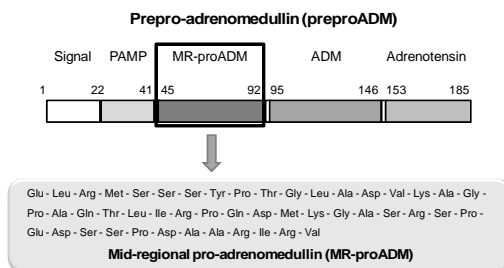


図 1 preproADM と MR-proADM

## 2. 研究の目的

上記のような背景のもと、本研究では慢性腎不全患者における降圧治療の個別化療法を展開するための新規バイオマーカーとして MR-proADM を確立することを目的とし、以下の二つの検討を実施した。

慢性腎不全患者における降圧治療の個別化療法を展開するための新規バイオマーカーとして MR-proADM を確立することを目的とし、以下の二つの検討を実施した。

慢性腎不全患者における降圧治療の個別化療法を展開するための新規バイオマーカーとして MR-proADM を確立することを目的とし、以下の二つの検討を実施した。

慢性腎不全患者における降圧治療の個別化療法を展開するための新規バイオマーカーとして MR-proADM を確立することを目的とし、以下の二つの検討を実施した。

我々はこれまでに、末期腎不全患者の血漿中 MR-proADM 濃度は腎移植後 30 日までに急激に低下することを明らかにしている。本検討では、腎移植後の血漿中 MR-proADM 濃度の推移と、目標血圧を維持するために必要となる降圧薬の強度の関係を明らかにし、腎移植後早期の血漿中 MR-proADM 濃度から、その後の降圧治療抵抗性を予測できる因子であるか調査することを目的とした。

慢性腎不全患者における降圧薬投与前の血漿中 MR-proADM 濃度と目標血圧を維持するために必要となる降圧薬の強度の相関性の検討

MR-proADM の降圧治療抵抗性の予測マーカーとしての臨床応用を目指し、本研究では降圧療法開始前および高血圧治療に対してコントロール不良な慢性腎不全患者を対象として、血漿中 MR-proADM 濃度を測定する。同時に患者の高血圧治療に必要な薬剤の強度を調査し、血漿中 MR-proADM 濃度の高血圧治療低抵抗性に関するバイオマーカーとしての有用性を検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

腎移植術を行う末期腎不全患者を対象に、腎移植後の血漿中 MR-proADM 濃度の推移と目標血圧を維持するために必要となる降圧薬の強度の関連性の検討

対象は大分大学医学部附属病院腎臓外科・泌尿器科で生体腎移植術を受けた末期腎不全患者 25 名とし、腎移植前および移植後 7、14、30、90、180 日に採血を行い、各種バイオマーカーを測定した。血漿中 MR-proADM 濃度の測定は、我々が過去に確立した酵素免疫測定法を用いた。移植後 180 日目の降圧薬の強度を、Treatment intensity score (各患者に投与されているそれぞれの降圧剤の一日当たりの投与量を、1 日最大投与量で除した値の総和) を用いて算出した (例: アムロジピン (一日最大投与量 10 mg) 10 mg とテルミサルタン (一日最大投与量 80 mg) 40 mg を服用している患者の Treatment intensity score は、 $10/10 + 40/80 = 1.5$ )。また、推算糸球体濾過量 (eGFR) は、日本人向け Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 式で算出した。各採血日の血漿中 MR-proADM 濃度が移植後 180 日目の Treatment intensity score を予測する有意な因子として同定されるか、他のバイオマーカーと共に評価した。

慢性腎不全患者における降圧薬投与前の血漿中 MR-proADM 濃度と目標血圧を維持するために必要となる降圧薬の強度の相関性の検討

対象は大分大学医学部附属病院循環器内科、腎臓内科を受診し、新たに降圧薬が開始となる慢性腎不全患者 200 名とし、現在、43 名がエントリー済みである。ここでコントロール不良高血圧とはクラスの異なる 2 剤の降圧薬を用いても血圧が目標まで下がらない症例と定義した。また、慢性腎不全患者を日本腎臓学会による CKD 診療ガイド 2012 に記載されている CGA 分類において、死亡・末期腎不全・心血管死亡発症リスクの最も高い群とした。

評価方法は、まず、対象患者が受診する際に採血を行い、血漿中 MR-proADM 濃度を測定した。その後、薬物による降圧治療を行い、主治医の判断により降圧薬の量や種類を調節した。目標血圧を達成した際の降圧薬の強度としての検討と同様に treatment intensity score を算出し、当院において降圧治療が開始される前の MR-proADM 濃度が、目標血圧を達成した時点での treatment intensity score を説明する有意な因子になるか評価を行った。また、目標血圧達成までの期限を 90 日までとし、それまでに目標血圧に達しなかった被験者は non-responder 群として 90 日時点の intensity score を算出し評価した。

#### 4 . 研究成果

腎移植術を行う末期腎不全患者を対象に、腎移植後の血漿中 MR-proADM 濃度の推移と目標血圧を維持するために必要となる降圧薬の強度の関連性の検討

全ての患者において、腎移植後に血清クレアチニンの大幅な低下が認められたことから、生体腎移植術により腎機能が回復したことが示された。腎移植後 180 日の時点で降圧治療を必要とした患者は 21 名であり、降圧薬治療強度は  $0.95 \pm 0.79$  (mean  $\pm$  S.D.) であった。腎移植後の eGFR と腎移植後 180 日の降圧薬治療強度の間には負の相関が認められ、腎移植後 14 日の eGFR が最も強い負の相関を示した ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.05$ )。一方、血漿中 MR-proADM 濃度を含むその他のバイオマーカーに関しては有意な相関が認められなかった。

以上の結果より、安定期腎移植患者における降圧薬治療強度を決定する予測因子としては、腎移植後早期の eGFR が重要である可能性が示唆された。

慢性腎不全患者における降圧薬投与前の血漿中 MR-proADM 濃度と目標血圧を維持するために必要となる降圧薬の強度の相関性の検討

現在、エントリーされた 43 名の患者について経過をフォローし、降圧薬増量後に目標血圧を達成した際の降圧薬の治療強度係数を算出している。今後も更なる症例を追加する予定である。

#### 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 1 件)

Association of metabolic complications with plasma mid-regional pro-adrenomedullin level in stable kidney transplant recipients.

Suzuki Y, Katagiri F, Sato F, Fujioka T, Tanaka R, Sato Y, Mimata H, Itoh H. Clin Chim Acta. 2016 Jan 30;453:160-3. (査読有)

[学会発表](計 1 件)

生体腎移植後の降圧薬治療強度を予測する因子の探索

鈴木 陽介、岩男 元志、田中 遼大、佐藤 文憲、片桐 文彦、佐藤 雄己、三股 浩光、伊東 弘樹  
第 38 回日本臨床薬理学会学術総会(横浜) 2017.12

[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

[http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/kenkyu\\_gyoseki.html](http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/kenkyu_gyoseki.html)

## 6．研究組織

(1)研究代表者

伊東 弘樹 ( ITOH, Hiroki )

大分大学医学部附属病院薬剤部・教授・薬剤  
部長

研究者番号： 50420641

(2)研究分担者

鈴木 陽介 ( SUZUKI, Yosuke )

大分大学医学部附属病院薬剤部・薬剤部長補  
佐

研究者番号： 10737191