

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18945

研究課題名（和文）ADMAとホモシステインの両方を測定した人の生命予後と頸動脈厚進展の関連

研究課題名（英文）Relationship between prognosis of life and carotid thickening in people who measured both ADMA and homocysteine

研究代表者

豊増 謙太 (Toyomasu, Kenta)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：50837672

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000 円

研究成果の概要（和文）：ホモシステインとADMAは動脈硬化の危険因子と認識されている。1999年に行った住民検診においてADMAとホモシステインの両者を測定し得た517名を対象に約20年間の追跡調査を行い、ホモシステインとADMAの上昇と死亡との関連を調査した。ホモシステインとADMAを5群に分け、全死亡に対するハザード比を検討したところ、ホモシステインが最も高い群では最も低い群と比較し、年齢、性別等で補正後も有意にハザード比が高く、1.8倍のリスク上昇を認めた。ADMAに関しては有意性は認めなかった。また全死亡に対するADMAとホモシステインの相乗効果の影響が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果ではホモシステインの上昇は全死亡に対する有意なリスク上昇を認めたが、ADMAに関しては単独での有意な関連は得られなかった。しかし、死亡に対するホモシステインとADMAの相乗効果が示唆された。現在、臨床においてADMAとホモシステインの定期的な測定は行われていないのが現状であるが、ADMA、ホモシステインを測定し、それらに対する介入を行う事で将来的な死亡リスクを低下させる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Homocysteine and ADMA are recognized as risk factors for arteriosclerosis. A total of 517 subjects were recruited from a population-based survey in 1999 in Tanushimaru, and we measured fasting plasma Homocysteine and ADMA levels. We followed them up for over 20 years and examined the effect on mortality using Cox proportional hazard regression model. Homocysteine and ADMA were divided quintiles. In the Homocysteine and ADMA quintiles, we calculated the Hazard ratio of all-cause death using the lowest quintile as the reference. in the Homocysteine quintiles, Hazard ratio was significantly higher in the group with the highest homocysteine than in the group with the lowest homocysteine after adjusted for age and sex. But No significance was found for ADMA. we created the hierarchical model by division of Homocysteine and ADMA into quintiles. this model showed the greater effect of combined Homocysteine and ADMA levels on all-cause death rather than Homocysteine or ADMA alone.

研究分野：疫学

キーワード：ホモシステイン ADMA

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

Asymmetric Dimethylarginine (ADMA)はNO産生低下を通じて循環調節障害や組織障害をきたし、動脈硬化の危険因子と認識されている。一方、ホモシステイン(Homocysteine)も血管平滑筋細胞の増殖を促し、血管壁の肥厚や硬化をもたらし、血管内皮障害や血小板の凝集による血栓形成を起こし、血管障害、動脈硬化をもたらしことが報告されており、それぞれが動脈硬化の危険因子と認識されている。しかし、既報において対象者は糖尿病患者や慢性腎臓病患者や小規模集団にとどまっており、一般住民を対象に両者を同時に測定し、動脈硬化との関連をみた研究は認めない。ADMAとホモシステインの両者が高値であるものはより動脈硬化のリスクが上がるのではないかと予測されるが、両者の因果関係に関しては明らかになっておらず、測定意義に関しても臨床的な有用性は示されていない。

また先行研究においてはADMAとホモシステイン単独の横断研究がほとんどであり、縦断研究に関しての報告は極めて少なく、ADMAとホモシステイン両者の上昇が頸動脈肥厚や血圧へのどのような経時的な変化をもたらしかは定かではない。一般住民を対象に長期間の縦断的検討を行う事で動脈硬化の危険度や生命予後への影響、動脈硬化疾患の発症について検討し、臨床における動脈硬化性疾患の早期発見、予防につなげるバイオマーカーとしての測定意義を見出したいと考える。

2. 研究の目的

申請者のグループは世界7か国共同研究の対象地区の1つである福岡県田主丸町にて1958年より50年以上にわたり経年的に一般住民検診を行ってきた。1999年に同地区で行った住民検診受診者1920例のうち早朝空腹時にADMAとホモシステインの両者を517例(男性224例、女性293例；平均年齢62.8歳)に測定し、横断解析の結果、多変量解析でADMAはホモシステイン($p=0.0006$)と頸動脈内膜肥厚:IMT($p<0.0001$)と強い関連を認め、ホモシステインも同様にADMA($p=0.0005$)、IMT($p=0.0196$)と有意な関連を認めた。(図1)。また多重ロジスティック回帰分析において頸動脈肥厚に関してADMAとホモシステインの両方が高い群は両方が低い群と比べて「オッズ比2.5と高値を示す」という結果が得られた。(OR 2.5(95%CI:1.066-5.709), $p<0.01$) (図2)。



今回、1999年に田主丸地区で行った住民検診をベースラインとし、対象者517名の約20年間の縦断研究を行う事でベースライン時にADMAとホモシステインの両者がともに高値であるものにおける頸動脈硬化の危険度や高血圧の推移、生命予後の関連について検討する。

3. 研究の方法

申請者のグループは世界7か国共同研究の対象地区の1つである福岡県田主丸町にて1958年より50年以上にわたり経年的に一般住民検診を行ってきた。1999年に1920人を対象に住民検診を行い、その中で早朝空腹時にADMAとホモシステインの両者を測定し得た517名を対象に約20年間追跡し、死亡者については近親者への聞き取りや診療記録調査などにより死因や死亡日等を把握した。また生存者に関しては2018年の同地区での住民検診にて追跡調査を行った。1999年と同様に身体計測、栄養調査、血圧測定、血液検査(血計、一般生化学検査、空腹時血糖、インスリン値等の糖代謝、脂質代謝、高感度CRP等)、尿検査(一般検尿、微量アルブミン尿)、心電図検査、心臓超音波検査、頸動脈超音波検査(内膜、中膜厚の測定)、認知機能(MMSE)などの検査を施行した。対象者の検診未受診者に関しては自宅への訪問やコミュニティーセンターにて採血、尿検査以外の測定可能な項目評価を頸動脈エコー検査、心エコー検査を含めて行った。統計システム(SAS)を用いて解析を行ない、解析方法は単変量解析、重回帰分析、ロジスティック回帰分析を行った。追跡調査をもとに生存率やIMTの変化率、血圧推移等のADMAとホモシステインの関連をCox比例ハザード回帰分析等での解析を加えて分析を進めていく。

4. 研究成果

対象者 517 名を約 20 年間追跡し 500 名が追跡可能であり、追跡率は 96.7%(追跡不能者：17 名)であった。追跡期間中に 182 名の死亡者を把握した。死因としては 64 名が悪性腫瘍による死亡、28 名が脳血管疾患による死亡、34 名が感染症による死亡であった。生存者と死亡者の背景は Table 1 に示す通りである。

Table 1 Characteristics of participants at baseline stratified by vital status.

Variables	Total(n=500)	Survival(n=318)	Death(n=182)	p-value
Age (year)	62.8±10.5	58.6±9.2	70.1±8.4	<0.001
Sex (male), %	221 (44.2)	115 (36.2)	106 (58.2)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.1±3.2	23.4±3.1	22.5±3.2	0.002
Systolic blood pressure (mmHg)	134.7±19.4	131.8±17.8	139.9±20.9	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.9±11.1	80.6±10.7	81.3±11.8	0.537
Total cholesterol (mg/dL)	197.8±34.8	201.6±33.7	191.3±35.7	0.002
LDL-cholesterol (mg/dL)	119.8±31.6	122.7±29.6	114.7±34.3	0.009
HDL-cholesterol (mg/dL)	55.6±13.9	56.4±13.9	54.4±13.8	0.120
Triglycerides [†] (mg/dL)	98.5 (35-963)	98.7 (35-692)	98.0 (36-963)	0.879
Fasting plasma glucose (mg/dL)	97.1±18.5	96.3±17.1	98.5±20.8	0.227
HbA _{1c} (%) (NGSP)	5.2±0.8	5.2±0.7	5.2±0.9	0.533
Immunoreactive insulin (μU/mL) [†]	4.37 (1-38)	4.44 (1-33)	4.27 (1-38)	0.475
Blood urea nitrogen (mg/dL)	16.0±4.2	15.5±3.5	16.9±5.1	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.85±0.18	0.82±0.15	0.91±0.22	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	61.9±11.3	63.7±10.8	58.8±11.4	<0.001
Uric acid (mg/dL)	5.0±1.5	4.9±1.4	5.3±1.6	0.001
Intima-media thickness (mm)	0.70±0.19	0.64±0.16	0.79±0.20	<0.001
Homocysteine (μmol/L) [†]	10.2 (4.2-49.1)	9.6 (4.2-49.1)	11.4 (4.9-26.1)	<0.001
Asymmetric dimethylarginine (μmol/L) [†]	0.48 (0.2-1.18)	0.46 (0.2-1.18)	0.50 (0.29-0.95)	<0.001
Smoking (yes), %	80 (16.0)	41 (12.9)	39 (21.4)	0.018
Alcohol intake (yes), %	128 (25.6)	68 (21.4)	60 (33)	0.006
Hypertensive medication (yes), %	110 (22.0)	53 (16.7)	57 (31.5)	<0.001

Data are mean±SD or range, unless otherwise indicated.

[†] Logarithm-transformed values were used in analyses.p-value: Survival vs. Death.eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

年齢と性別で調整後の Cox 回帰分析では全死亡は収縮期血圧、ホモシステイン、喫煙と正の関連を認め、BMI、総コレステロール、LDL コレステロールと負の関連を認めた。しかし、ADMA と IMT 肥厚に関しては年齢と性別で調整後に有意性は消失した。(Table 2)

Table 2 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis of all-cause death adjusted for age and sex.

Variables	β	SE	HR (95% CI)	p-value
Body mass index (kg/m ²)	-0.069	0.027	0.933 (0.885-0.983)	0.010
Systolic blood pressure (mmHg)	0.009	0.004	1.009 (1.001-1.017)	0.028
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.006	0.007	1.006 (0.992-1.020)	0.426
Total cholesterol (mg/dL)	-0.006	0.002	0.994 (0.989-0.999)	0.011
LDL-cholesterol (mg/dL)	-0.006	0.003	0.994 (0.989-0.999)	0.022
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.005	0.005	0.995 (0.984-1.005)	0.343
Triglycerides [†] (mg/dL)	-0.090	0.167	0.914 (0.659-1.268)	0.591
Fasting plasma glucose (mg/dL)	0.004	0.004	1.004 (0.997-1.012)	0.277
HbA _{1c} (%) (NGSP)	0.033	0.103	1.034 (0.845-1.264)	0.747
Immunoreactive insulin (μU/mL) [†]	0.124	0.125	1.132 (0.885-1.447)	0.323
Blood urea nitrogen (mg/dL)	0.007	0.018	1.007 (0.972-1.042)	0.705
Creatinine (mg/dL)	0.636	0.486	1.889 (0.729-4.895)	0.191
eGFR (ml/min/1.73m ²)	-0.007	0.007	0.993 (0.979-1.007)	0.298
Uric acid (mg/dL)	-0.005	0.056	0.952 (0.853-1.062)	0.375
Intima-media thickness (mm)	0.555	0.437	1.742 (0.740-4.102)	0.204
Homocysteine (μmol/L) [†]	0.606	0.276	1.832 (1.066-3.150)	0.028
Asymmetric dimethylarginine(μmol/L) [†]	0.328	0.311	1.389 (0.755-2.553)	0.291
Smoking status (0, no; 1, yes)	0.637	0.206	1.890 (1.263-2.830)	0.002
Alcohol intake (0, no; 1, yes)	0.246	0.200	1.279 (0.865-1.892)	0.218
Hypertensive medication (0, no; 1, yes)	0.227	0.165	1.255 (0.907-1.735)	0.171

[†] Logarithm-transformed values were used in analyses.eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

ホモシステインと ADMA をそれぞれ 5 群に分け、全死亡に対するハザード比を検討したところ、ホモシステインが最も高い群では最も低い群と比較し、有意にハザード比が高く、最終的に年齢、性別に加えて血圧、脂質、糖尿病、喫煙の 4 大危険因子で補正後も有意に全死亡リスクの上昇を認め、ハザード比：1.845 と 1.8 倍のリスク上昇を認めた。ADMA も同様に解析を行ったが、有意性は認めなかった。(Table 3)

ホモシステインと ADMA のそれぞれ 5 群を組み合わせた 25 群の全死亡に対するハザード比はホモシステインと ADMA が高い程ハザード比が高い傾向にあり、ホモシステインと ADMA の相乗効果が全死亡に影響を及ぼした事が示唆された。

Table 3

HRs and 95% CIs of all-cause death stratified by homocysteine quintiles at baseline.

Models	Homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)				
	Quintile 1 (4.2-8.0)	Quintile 2 (8.1-9.2)	Quintile 3 (9.3-10.5)	Quintile 4 (10.6-12.7)	Quintile 5 (≥ 12.8)
Total no.	101	96	97	100	99
No. of deaths	19	25	30	41	60
Model 1	Reference	1.500 (0.826-2.723)	1.799 (1.012-3.195)*	2.514 (1.459-4.331)***	4.701 (2.803-7.884)***
Model 2	Reference	1.267 (0.694-2.310)	1.474 (0.824-2.635)	1.292 (0.741-2.253)	1.791 (1.027-3.124)*
Model 3	Reference	1.456 (0.794-2.667)	1.707 (0.950-3.067)	1.260 (0.722-2.201)	1.845 (1.064-3.201)*

Model 1: not adjusted.

Model 2: adjusted for age and sex.

Model 3: adjusted for age, sex, systolic blood pressure, total cholesterol, fasting plasma glucose, and smoking status.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Toyomasu Kenta, Adachi Hisashi, Enomoto Mika, Fukami Ako, Nakamura Sachiko, Nohara Yume, Morikawa Nagisa, Sakaue Akiko, Hamamura Hitoshi, Yamamoto Maki, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 78
2. 論文標題 Impact of combined elevations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine on all-cause death — The Tanushimaru Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 129～135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2021.01.011	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 豊増 謙太
2. 発表標題 Are Elevations of Asymmetric Dimethylarginine or Homocysteine Levels Associated with All-cause Death? The Longitudinal Study from the Tanushimaru Survey
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊増 謙太
2. 発表標題 血中Asymmetric Dimethylarginine(ADMA)とホモシステインの上昇は、全死亡に関連しているか？ —田主丸研究の縦断調査—
3. 学会等名 第56回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------