

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2013～2016

課題番号：25460735

研究課題名（和文）心血管疾患発症を予測する新たな尿マーカー検討のための地域コホート研究

研究課題名（英文）The regional cohort study exploring a novel urinary predictor for future development of cardiovascular diseases

研究代表者

成田 琢磨 (Narita, Takuma)

秋田大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：70282168

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）：日本人地域住民において尿アルブミン測定が将来の心血管疾患発症、腎機能低下・尿アルブミンレベル悪化を予測するか、また尿アルブミン測定法としてHPLC法と通常の免疫法で違いがあるかを、平成23年確立した秋田県北秋田市の住民コホートで前向きに5年間フォロー検討した。565人フォローでき、推定糸球体濾過率低下、尿アルブミンレベル悪化両方に2つの方法の尿アルブミン高値、HPLC法と免疫法の差が小さいこと（尿細管でのアルブミン処理能低下を示唆する可能性ある）が予測因子となることが判明し、HPLC法尿アルブミン測定の意義が明らかとなった。心血管疾患発症の予測因子としての意義は現在解析中である。

研究成果の概要（英文）：The objective of this study is to investigate the clinical significance of measurement of urinary albumin excretion by the novel HPLC method for predicting faster decline of glomerular filtration, and future development of cardiovascular disease and microalbuminuria in general population with normoalbuminuria. Using our cohort established in annual health examination at Kita-akita city in 2011, 565 subjects with normoalbuminuria at baseline have been successfully followed up for five years. High urinary albumin levels of both conventional and HPLC methods at baseline predicted future development of microalbuminuria and faster decline of estimated glomerular filtration rate during 5-year-observation. The low degrees of difference in urinary albumin levels between conventional and HPLC methods, which may suggest disturbance of tubular handling of albumin, also did. The evaluation of factors related to development of cardiovascular diseases is ongoing at now.

研究分野：糖尿病学

キーワード：尿アルブミン 糸球体濾過率 心血管疾患 HPLC法尿アルブミン測定

1. 研究開始当初の背景

脳・心血管疾患の発症抑制には、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙等のリスクファクターコントロールが求められているが、近年慢性腎臓病 (CKD) が独立した予測因子となることが示されている。CKD の2大コンポーネントは尿アルブミンに代表される尿蛋白排泄上昇とGFR の低下である。日本において尿アルブミンとGFR を一般住民で評価し、前向きに心血管疾患発症を検討した研究は少ない。

尿アルブミンは日常臨床に用いられている免疫比濁法 radio-immunoassay といった免疫法で測定されるが、近年尿アルブミン分子の中に免疫学的手法で捉えられない分画を含む完全長のアルブミンが high performance liquid chromatography (HPLC) 法で検出でき、糖尿病患者で特に尿アルブミン排泄が低い程、すなわち腎症がない、ないし早期腎症の時期に無視できないレベルで検出されることが明らかになってきた (Comper WD et al. Am J Kidney Dis 2003)。ただし、現時点ではその評価は少数の施設の報告のみであり、本邦でのデータもパイロット的なものに限られる (Nakayama A et al. J Clin Lab Anal 2006)。

我々は平成22年から24年、科学研究費補助金により、秋田県北秋田市の住民健診とタイアップ、1,329人(平均70.6才、男569人、女760人)から早朝尿を採取した。通常免疫法尿アルブミンとHPLC法尿アルブミン、血清クレアチニン (Cr) の健診項目への追加により3種のCKDマーカーを評価、他の血圧、血糖、脂質、既往症等とともにデータベース化し、コホート研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究の目的は糖尿病腎症や心血管疾患の発症を予測する尿中アルブミンの新たな測定法のHPLC法の心血管疾患発症、腎機能低

下予測の診断能を検証することにある。

3. 研究の方法

平成25年度から平成28年度、引き続き北秋田市住民健診とタイアップし、作成できたコホートに登録された住民をフォローアップし、心血管疾患発症を記録、またそのリスクファクターとしてのCKDのコンポーネントであるベースラインの尿アルブミン (免疫法、HPLC法) が、尿アルブミン増加、糸球体濾過率: estimated glomerular filtration rate (eGFR) 変化を予測できるか検討、心血管疾患疾患発症の予測に関しても検討する。

4. 研究成果

平成23年度の北秋田市の住民健診で上述のデータベースを構築し、登録された住民を毎年の健診でフォローアップし、平成28年度まで継続して、一般健診データ、免疫法・HPLC法による尿アルブミン測定 (ACR、HPLC ACR)、血清クレアチニン測定をもとにしたeGFR測定、心血管疾患発症有無に関してデータ収集を継続、5年のフォローアップが完了した。

現時点で判明している結果: ベースラインで正常アルブミン尿であり、5年後のデータが完備している565人に関して5年間での微量アルブミン尿への進展、eGFR変化を予測する因子を解析しえた。

A: 微量アルブミン尿への進展の予測因子多重ロジスティック回帰分析を用いると、登録時 eGFR 低値、尿アルブミン高値 (免疫法、HPLC法いずれも)、糖尿病あり、HPLC法と免疫法尿アルブミンの差 (dUA) 低値であった。ROC解析では免疫法、HPLC法とも微量アルブミン尿への進展の予測能は同等であった。

また図に示すように、正常アルブミン尿 (ACR: ~30mg/gCr) レベルでACRとHPLC ACRの差dUAが大きく両方法の解離が大きく、逆に、2方法で測定する意義が確認された。dUA

低値は完全長アルブミンで免疫原性がない
 変成したものが少ないこと：すなわち尿細管
 でのアルブミンの処理能低下を意味してお
 り尿細管障害の因子と考えられる。近年尿ア
 ルブミンは尿細管細胞で再吸収、処理され
 たり、再度尿細管腔へ戻されたりと複雑な処
 理過程をたどることが判明している（Russo
 LM et al Am J Kidney Dis 2002 5:899-919）。
 HPLC 法と免疫法の尿アルブミン測定でその
 機能の一端がしめされたと考える。

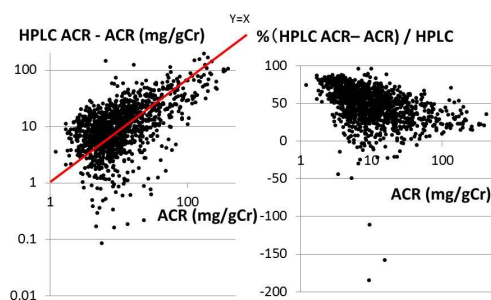


図 N=1321 北秋田市健診ベースライン

B. eGFR 変化の予測因子

重回帰分析を用いると、登録時 eGFR 高値、
尿アルブミン高値(免疫法、HPLC 法いずれも)
女性、HPLC 法と免疫法尿アルブミンの差
(dUA) 低値であった。

A、B いずれの結果も dUA 低値が CKD 進展の
 一要因となっており、HPLC 法尿アルブミン測
 定の意義が明らかとなった。

心血管疾患発症に関する因子は現在北秋
 田市保健師とタイアップして解析中である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) 成田琢磨 他、一般住民健診受診正常ア
 ルブミン尿糖尿病・高血圧患者で、HPLC法
 尿アルブミンは免疫法に比し尿細管障害

をより反映する。第56回日本糖尿病学会年
 次学術集会(平成25年)、平成25年5月17
 日、熊本市

- (2) 奈良光彦、成田琢磨 他、北秋田市住民
 健診における正常アルブミン尿受診者の、
 5年後の微量アルブミン尿進展・eGFR低下
 を規定する因子の検討。第60回日本糖尿病
 学会年次学術集会(平成29年)、平成29年
 5月19日、名古屋市

〔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：論文化でき次第、当施設の
 ホームページ(内分泌・代謝・老年内科学
 講座)に掲載する。

6. 研究組織

(1)研究代表者

成田 琢磨 (NARITA TAKUMA)
秋田大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：70282168

(2)研究分担者

藤田 浩樹 (FUJITA HIROKI)
秋田大学・医学部・講師
研究者番号：30333933