

30年にわたる一般住民健診から血清 NAG 活性 と脳血管死との関連性の検討

久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門

助教 吉川 邦子

(共同研究者)

久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門

講師 平井 祐治

はじめに

わが国では人口の高齢化、食生活の欧米化、運動の減少に伴い、生活習慣病が急速に深刻化している。日本人の総死亡の6割以上が癌、心疾患、脳血管疾患の三大生活習慣病で占められている。そこで、今回我々が着目したのは、1972年に Belfiore F らの検討により報告された動脈硬化性疾患において血清 NAG 活性が高いということである⁽¹⁾。

NAG とは N-acetyl- β -D-glucosaminidase の略で、リゾソーム中に含まれる加水分解酵素の非還元性の glucosidase の一種である。NAG は、体内組織に広く分布し、血管内皮にも分布している。NAG の分子量は推定 12 万と比較的大きいため、血清中の NAG は通常尿中にはほとんど排泄されず、腎尿細管や糸球体障害で尿中に出現する。そのため、尿中 NAG 活性は腎病変の早期発見に有用なマーカーとして知られている⁽²⁾。

近年、血清 NAG 活性は高血圧、糖尿病、腎疾患、インスリン抵抗性と関連するという報告があるが⁽³⁻⁵⁾、血清 NAG 活性に関する疫学的意義や臨床指標はまだ確立していない。特に一般住民を対象とした大規模な前向き疫学研究の報告は、本邦だけでなく欧米においても皆無である。

我々は、循環器疾患の疫学研究で有名な世界七カ国共同研究の一環として、1958 年より約 50 年にわたり福岡県田主丸町にて経年的に一般住民健診を行ってきた。1982 年の健診時に、1080 人の一般住民に対し血清 NAG 活性を測定した。横断研究の結果、血清 NAG 活性値の分布には性差を認めなかったが、年齢とともに増加し、血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、尿酸、肥満、ヘマトクリット値と正に関連することを報告した⁽⁶⁾。また、7 年後の 1989 年に行なった再健診の結果、ベースライン時に血清 NAG 活性が高値を示した正常血圧者は、将来高血圧に進展する頻度が高いことも明らかにした⁽⁷⁾。

そこで、今回は縦断研究として約 30 年にわたる予後調査の結果を基に、動脈硬化と関連のある血清 NAG 活性が総死亡、特に脳・心血管病死の予測因子となり得るか否かを明らかにするため、疫学的に検討を行なった。

方法

我々が1958年以来定期的に行っている田主丸検診は、住民の70%以上が受診する極めて悉皆率の高い循環器検診であり、そのため選択的バイアスが少ないことが特徴の一つである⁽⁸⁾。

1982年に行った住民検診において20歳以上の1080人に対し、身体計測、血圧測定、心電図検査、血液・生化学検査及び血清NAG活性値を測定した。今回の解析にあたり、データに欠損値を有する10人を除いた1070人を対象とした。血清NAG値は人工基質を用いた比色法で測定した(NAGテスト・シオノギ)⁽⁹⁾。

2010年7月まで、およそ30年間にわたり予後調査を行った。1070人すべてに生死を含めた現在の健康状態を確認する手紙を送付した。返信された手紙をもとに、かかった病院・医院でのカルテの閲覧を行い、死因の調査を行った⁽¹⁰⁾。返信されなかった対象者については、電話や訪問による調査を行った。すべての解析は、統計ソフトSASを用いて分析を行った。

結果

表1は1982年に行なったベースライン時の基本変数である。血清NAG活性値を4分割別にみると、男女差は認めなかった。血清NAG活性値が高いほど年齢、BMI、血圧、クレアチニン、尿酸、

表1. 血清NAG活性4分割におけるベースライン時の基本変数

NAG(IU/L)	1 分割	2 分割	3 分割	4 分割	P 値 trend
	≤10.0 (n=268)	10.0-12.0 (n=268)	12.0-14.0 (n=268)	≥14.0 (n=266)	
死亡数 (%)	70(26.1)	83(30.9)	115(42.9)	138(51.8)	<.0001
年齢 (年)	45±15	48±15	53±14	56±14	<.0001
性別 (%男性)	102(38.1)	116(43.1)	120(44.6)	123(46.8)	0.2150
Body mass index (kg/m ²)	22±3.0	22±2.9	23±3.3	23±3.3	0.0002
収縮期血圧 (mmHg)	124±20	125±19	131±21	134±21	<.0001
拡張期血圧 (mmHg)	75±13	76±12	78±12	79±13	<.0001
クレアチニン (μmol/L)	91.9±15.0	92.8±16.8	94.6±16.8	100.8±31.8	<.0001
尿酸 (μmol/L)	262±71	268±65	274±77	286±77	<.0001
総コレステロール (mmol/L)	4.55±0.85	4.60±0.80	4.73±0.85	4.94±0.91	<.0001
HDL-コレステロール(mmol/L)	1.24±0.31	1.21±0.31	1.19±0.31	1.16±0.31	0.0076
中性脂肪 (mmol/L)	1.01±0.02	1.15±0.03	1.37±0.03	1.60±0.05	<.0001
血糖 (mmol/l)	5.9±1.2	5.9±1.1	6.2±1.6	6.6±2.7	<.0001
高血圧医療 (%有り)	12(4.5)	10(3.7)	5(1.9)	25(9.5)	0.2090

表2. 生死別にみたベースライン時の血清NAG活性

	生存者	死亡者	P 値
人数 (人)	639	410	
NAG (IU/L)	11.9±3.5	13.6±4.4	<0.0001

総コレステロール値、中性脂肪、血糖値は高値であり（正に関連）、HDL-コレステロールは低値であった（負に関連）。

2010年時点における生死別にみたベースライン時の血清NAG活性値は、生存者 11.9 ± 3.5 IU/L、死亡者 13.6 ± 4.4 IU/Lと、死亡者のほうが生存者と比較し有意（ $p < 0.0001$ ）に高値であった（表2）。その他、生存者と比較して死亡者は男性が多く、年齢、血圧、血糖値においても有意に高値であった。28年間で死亡した人数は410人で91.7%の死因を同定することができた。死因で最も多かったのは癌（25.1%）で、つづいて感染（14.2%）、老衰（14.2%）、脳血管疾患（9.5%）であった。心疾患は5.6%と少なかった。その他の血管疾患が7.3%であった。

血清NAG活性値4群間のKaplan-Meier法による生存曲線をみると、血清NAG活性が高値ほど累積生存率は低下した（ $p < 0.0001$ ）。NAG活性値と総死亡の関連をCoxの比例ハザードモデルによる単変量解析でみると、年齢、性別、収縮期血圧、尿酸、総コレステロール、喫煙、高血圧治療歴と血清NAG活性は有意な正の関連を認めた。単変量解析で有意であったパラメーターで補正すると、血清NAG活性は総死亡と独立して有意な関連性を維持した。さらに、脳・心血管死においては観察期間20年を過ぎたころから、有意な群間差（ $p < 0.0001$ ）を認めた。脳・心血管死においてもCoxの比例ハザードモデルによる血清NAG活性値との関連をみたが、有意性は認められなかった。

考 察

今回の研究結果において、血清NAG活性高値は総死亡の予測因子であったが、脳・心血管死とは有意な関連が認められなかった。最も多かった死因は癌（25.1%）であり、脳・心血管疾患の総数は22.4%と少なかった。これは、心血管死が最多である欧米諸国とは異なる点である。心血管死の発症が少ないことが、同疾患と血清NAG活性との関連性を弱めている可能性も考えられる。

また、血清NAG活性は、加齢により増加し、動脈硬化の各危険因子と有意な関連が認められた（表1）。これまでに、血清NAG活性と年齢、高血圧、血清コレステロール、肥満、尿酸などとの関連は既に報告されている。しかし、今回のように1080人も的一般住民を対象に28年にわたる極めて長期間の前向き研究は、未だかつて報告されておらず、我々の報告が初めてである。

今後は、さらに予後調査を継続し、血清NAG活性と脳・心血管死との関係を明らかにする必要があると考える。

要 約

一般住民を対象とした田主丸検診における28年間の前向き研究において、血清NAG活性高値は総死亡の強くかつ独立した予測因子であることが示された。脳・心血管死との有意な関連は認められなかった。

謝 辞

本研究の実施に際し、研究助成をいただきました公益財団法人大和証券ヘルス財団に深く感謝いた

します。また、久留米市田主丸町総合支所、地域振興課の方々、検診対象者地区区長の方々をはじめ、関係者の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- [1] Belfiore F, Napoli E, Lo Vecchio L. Serum N-acetyl-beta-glucosaminidase activity in diabetic patients. *Diabetes*. 1972;21: 1168-72.
- [2] Wellwood JM, Ellis BG, Price RG, Hammond K, Thompson AE, Jones NF. Urinary N-acetyl- beta-D-glucosaminidase activities in patients with renal disease. *Br Med J*. 1975;3: 408-411.
- [3] Simon G, Altman S. Increased serum N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 1982;4: 355-365.
- [4] Skrha J, Hodinár A, Kvasnicka J, et al. Early changes of serum N-acetyl-beta-glucosaminidase, tissue plasminogen activator and erythrocyte superoxide dismutase in relation to retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 1994;229: 5-14.
- [5] Uehara Y, Hirawa N, Kawabata Y, et al. Serum N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in a genetic rat model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertens Res*. 1997;20: 193-199.
- [6] Nomura G, Sakai S, Sumie M, Tashiro H, Toshima H. Serum N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in a large population--a useful index of cardiovascular impairment. *Jpn Circ J*. 1985;49: 68-74.
- [7] Hashimoto R, Adachi H, Nishida H, Tsuruta M, Nomura G. Serum N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in predicting the development of hypertension. *Hypertension*. 1995;25: 1311-1314.
- [8] Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl*. 1966;460: 1-392.
- [9] Noto A, Ogawa Y, Mori S, et al. Simple, rapid spectrophotometry of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, with use of a new chromogenic substrate. *Clin Chem*. 1983;29: 1713-1716.
- [10] International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10th Revision, Geneva. World Health Organization, 2003.