

血中降圧ペプチド濃度をマーカーとした慢性腎臓病対策の試み

宮崎大学フロンティア科学実験総合センター

教授 加藤 丈司

はじめに

維持血液透析を必要とする末期腎不全（ESRD）は、中高年の生活の質を低下させる重要な疾患の1つである。慢性腎臓病（CKD）はESRDの予備軍であり、健康診断をベースにしたCKDへの早期介入が求められているが、CKDの発症進展を予測することが難しい。一方、心房性と脳性ナトリウム利尿ペプチド（ANPとBNP）およびアドレノメデュリン（AM）は降圧ペプチドであり、これらのペプチド血中濃度測定の心血管疾患マーカーとしての有用性が示されている^{1,2}。本研究の目的は、降圧ペプチド測定によりCKDの発症進展予測が可能か否かを地元自治体の健診をととして調査し、CKD対策における降圧ペプチド測定の有用性を明確にすることである。

結 果

宮崎県清武町が実施した基本健康診査（平成19年度以前）および特定健康診断（平成20年度以降）を受診した清武町住民を対象にした。同町保健センターにて、看護師が問診を行い、医師が問診内容を確認のうえ診察を実施した。自動血圧計を使用して座位血圧を測定した後、前腕皮静脈からの空腹時採血を行った。血漿ANPおよびBNP濃度を、酵素免疫法で測定し、血漿AM濃度をイムノラジオメトリック（IRMA）法にて測定した³。血中脂質および血糖値を含む血液生化学検査項目は、自動分析装置（OLYMPUS AU2700, オリンパス）を使用して計測した。日本腎臓学会のCKD診療ガイドにもとづいて、推算GFR ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) を、 $194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ （女性ではさらに $\times 0.739$ ）にて求め、推算GFR $60 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満、または検尿における尿蛋白定性+1以上（30mg/dl以上）をCKDと診断した⁴。なお、本研究は、宮崎大学医学部研究推進委員会と同大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施され、書面によるインフォームド・コンセントが得られた住民のみを調査対象者とした。

統計解析には、IBM SPSS software version 21.0（IBM, Armonk, NY, USA）を用い、t検定またはカイ二乗検定を用いて2群間を比較した。2群間のCKD発症の相違をKaplan-Meier法とLog-rankテストを用いて検定し、Cox回帰分析にてCKD発症に関連する因子の抽出を試みた。全てのデータを平均 $\pm$ 標準偏差で提示し、 $P < 0.05$ をもって有意差ありと判断した。

清武町の基本健康診査を受診した住民のなかから、CKDを有しない住民311名（男性108

表1. CKD発症した住民とCKD発症しなかった住民の比較.

CKD発症	なし	あり	P
対象者数(男性%)	245 (31)	66 (48)	0.013
年齢(歳)	54.7 ± 10.2	61.4 ± 8.9	<0.001
BMI(Kg/m ²)	22.8 ± 3.0	23.5 ± 3.2	0.112
収縮期血圧(mmHg)	124 ± 16	135 ± 22	<0.001
拡張期血圧(mmHg)	76 ± 11	80 ± 10	0.002
AST(IU/L)	22 ± 6	24 ± 7	0.002
ALT(IU/L)	19 ± 10	22 ± 11	0.059
γ-GTP(IU/L)	26 ± 25	41 ± 69	0.090
血清クレアチニン(mg/dl)	0.59 ± 0.12	0.65 ± 0.14	<0.001
総コレステロール(mg/dl)	197 ± 37	200 ± 29	0.491
HDLコレステロール(mg/dl)	56 ± 14	56 ± 12	0.832
中性脂肪(mg/dl)	99 ± 65	97 ± 44	0.835
空腹時血糖(mg/dl)	90 ± 8	91 ± 9	0.371
ANP(pg/ml)	13.7 ± 7.0	16.8 ± 10.7	0.007
BNP(pg/ml)	16.4 ± 14.2	22.7 ± 26.2	0.072
AM(pmol/L)	11.9 ± 3.0	12.9 ± 2.9	0.013

平均±標準偏差またはサンプル数.

名、女性203名)を抽出して、7年間CKD発症の有無を、毎年の同健診にて調査したところ66名の住民がCKDを発症した。追跡した7年間の間に、CKD発症がなかった住民と比較すると、CKD発症住民は、男性の割合が多く、年齢と収縮期および拡張期血圧、AST、クレアチニンがより高値であった(表1)。降圧ペプチド濃度については、ANPとAMがCKD発症住民で有意な高値を示し、BNPが高値傾向であった。次に、降圧ペプチド濃度の中央値(メディアン)により、高および低ANP、BNP、AM群の2群に分けてCKD発症をKaplan-Meier法で比較したところ、図1に示すように、高ANP群からのCKD発症は、低ANP群と比較して、有意に高頻度であった。単変量によるCox回帰分析では、ANP、BNP、AMのいずれもCKD発症と関連する有意な因子であり、多変量による同解析では、AMが独立した有意な因子として同定された(表2)。

考 察

CKDは、腎臓の形態的機能的異常、または糸球体濾過量(GFR)が60ml/min/1.73m²未満で定義される⁵。我が国では、末期腎不全(ESRD)により維持透析を余儀なくされる患者数が増加しており、CKDはESRDの予備軍であることから、CKDの発症進展を予防するための疫学的介入の必要性が指摘されている。さらに、CKDは心血管疾患のリスクでもあり、ESRDのみで

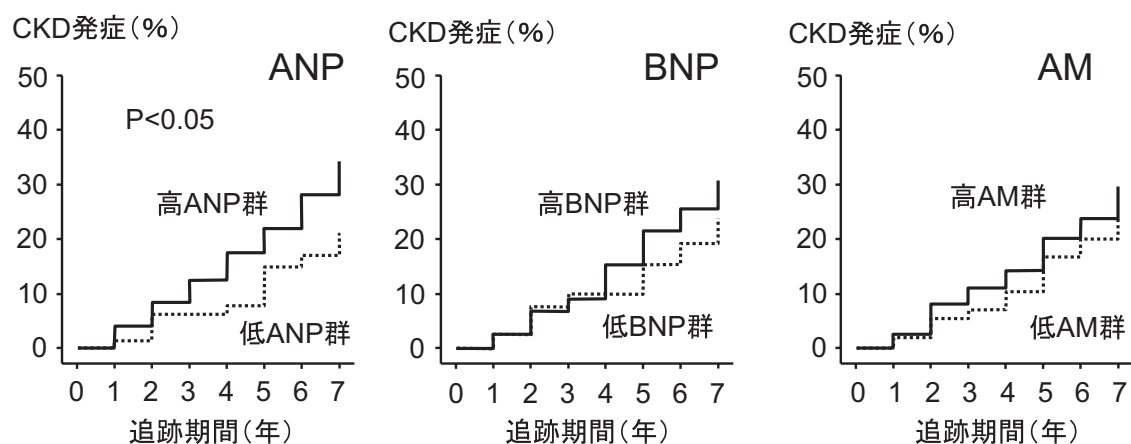


図1. 降圧ペプチドの血中濃度とCKD発症. 降圧ペプチド濃度のメディアンにより、高または低ANP、BNP、AMの2群に分類して、Kaplan-Meier法とLog-rankテストにより比較した。

表2. Cox回帰分析によるCKD発症と関連する因子の同定.

因子	Univariate			Multivariate		
	β	リスク比	95% CI	β	リスク比	95% C
性別(男性=1、女性=2)	-0.796	0.451 **	0.278-0.732	-0.197	0.821	0.306-2.202
年齢(歳)	0.065	1.068 **	1.039-1.097	0.027	1.028	0.986-1.071
BMI(Kg/m ²)	0.067	1.069	0.987-1.158	-0.006	0.994	0.887-1.114
収縮期血圧(mmHg)	0.027	1.027**	1.016-1.036	0.027	1.027*	1.001-1.053
拡張期血圧(mmHg)	0.034	1.035**	1.012-1.058	0.006	1.006	0.968-1.046
AST(IU/L)	0.070	1.073**	1.037-1.110	0.037	1.037	0.961-1.120
ALT(IU/L)	0.027	1.027**	1.008-1.047	0.004	1.004	0.956-1.055
γ -GTP(IU/L)	0.006	1.006**	1.003-1.009	-0.001	0.999	0.993-1.004
血清クレアチニン(mg/dl)	3.745	42.33**	6.976-256.8	1.895	6.652	0.188-235.5
総コレステロール(mg/dl)	0.003	1.003	0.997-1.010	0.005	1.005	0.994-1.016
HDLコレステロール(mg/dl)	0.000	0.976	0.982-1.018	-0.009	0.991	0.964-1.020
中性脂肪(mg/dl)	0.000	1.000	0.997-1.004	-0.004	0.996	0.989-1.004
空腹時血糖(mg/dl)	0.028	1.028	0.994-1.064	0.004	1.004	0.963-1.048
ANP(pg/ml)	0.030	1.030*	1.009-1.052	-0.012	0.988	0.935-1.045
BNP(pg/ml)	0.010	1.010*	1.002-1.019	0.000	1.000	0.977-1.024
AM(pmol/L)	0.102	1.108**	1.021-1.201	0.100	1.106*	1.000-1.222

*P<0.05, **P<0.01

なく脳卒中や心臓病を含む心血管疾患発症抑制の観点からもCKD対策が求められている^{6,7}。CKDの発症進展に関連する因子として、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、喫煙などが指摘されている^{8,9}。しかし、CKDの発症進展を予測することは難しく、CKD対策としては、これらの関連する因子のコントロールに留まっているのが現状である。したがって、より有効

なCKD対策のためには、CKD発症進展を予測するための新たなマーカーの開発が望まれる。

心房性と脳性ナトリウム利尿ペプチド（ANPとBNP）およびアドレノメデュリン（AM）は、降圧ペプチドであり、高血圧および心血管疾患の発症進展に抑制的に機能すると考えられている^{1, 2}。また、降圧ペプチドの血中レベルが、高血圧発症の予測因子および心血管疾患患者の予後予測因子として有用であることが報告されており^{1, 2, 10}、BNPは心不全の診療において不可欠な診断薬となっている。本研究代表者らは、これまで降圧ペプチドの臨床疫学的研究に取り組み、地元自治体の宮崎市清武町の健診結果に、血中降圧ペプチド濃度測定結果を加えたデータベースを構築してきた^{3, 10, 11}。本研究では、CKD発症と降圧ペプチド濃度との関連を調査し、本研究にて対象としたCKDを有しない住民集団における解析では、ANP、BNP、AMの血中濃度が高い住民からのCKD発症が高頻度である結果が得られた。降圧ペプチドは、高血圧や心血管疾患の発症進展に抑制的に機能しているが、本研究の結果は、腎疾患に対しても腎障害の早期より、発症進展を抑制すべく機能している可能性を示唆している。以上、血中降圧ペプチド濃度とCKD発症の関連が明らかになり、降圧ペプチドのCKD発症マーカーとしての有用性が示唆された。

要 約

心房性と脳性ナトリウム利尿ペプチド（ANPとBNP）およびアドレノメデュリン（AM）は、降圧ペプチドである。本研究では、宮崎市清武町の住民健診受診者を対象に、降圧ペプチド血中レベルの慢性腎臓病（CKD）対策における疾患マーカーとしての有用性を検討した。その結果、降圧ペプチドレベルの高い住民からのCKD発症が高頻度であることが明らかになり、降圧ペプチド濃度がCKD発症のマーカーとして有用である可能性が判明した。

文 献

1. Kato J, Eto T, Natriuretic peptides, Martini L (ed) , Encyclopedia of Endocrine Diseases, Academic Press, San Diego, 287-290, 2004
2. Kato J, Kitamura K, Adrenomedullin Peptides, Kastin AJ (ed) , Handbook of Biologically Active Peptides, Academic Press, San Diego, 1361-1368, 2013
3. Kato J, Kitamura K, Uemura T, Kuwasako K, Kita T, Kangawa K, Eto T, Plasma levels of adrenomedullin and atrial and brain natriuretic peptides in the general population: their relations to age and pulse pressure, Hypertens Res 25: 887-892, 2002
4. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan, Am J Kidney Dis 53: 982-992, 2009
5. National Kidney Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, Am J Kidney Dis 39 (2 Suppl 1) : S1-S266, 2002

6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY, Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004
7. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M, Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study, *Kidney Int* 68: 228-236, 2005
8. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A, Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study, *Kidney Int* 71: 159-166, 2007
9. Nomura I, Kato J, Kitamura K, Association between body mass index and chronic kidney disease: a population-based, cross-sectional study of a Japanese community, *Vasc Health Risk Manag* 5: 315-320, 2009
10. Kato J, Kitamura K, Eto T, Plasma adrenomedullin level and development of hypertension, *J Hum Hypertens* 20: 566-570, 2006
11. Nomura I, Kato J, Tokashiki M, Kitamura K, Increased plasma levels of the mature and intermediate forms of adrenomedullin in obesity, *Regul Pept* 158: 127-131, 2009