

出國報告（出國類別：2022EULAR 年會線上會議）

報告題目 :The ABCG2 rs2231142 polymorphism are Associated with Risk of Nephrolithiasis in a Taiwanese Population

服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：林靖才，師三級主治醫師

派赴國家/地區：丹麥哥本哈根

出國期間：2022 年 6 月 1 日至 6 月 4 日

報告日期：2022 年 6 月 16 日

摘要（含關鍵字）

今年我們投稿了歐洲風濕病醫學會年會的海報論文(The ABCG2 rs2231142 polymorphism are Associated with Risk of Nephrolithiasis in a Taiwanese Population)，於今年4月1日被接受，並獲選為現場海報論文口頭報告，但是由於今年初台灣的新冠肺炎疫情大爆發，院內在人力需求緊張於是我們四月初寫信去告知大會目前臺灣國內狀況，四月中獲大會允准改成線上口頭報告。早在2012年時在GWAS研究中被發現與高尿酸血症有相關的基因。其病理機轉為腸胃道排除尿酸障礙，在亞洲族群被廣泛鑑識出此一基因異常並與高尿酸血症與痛風關節炎的反覆發作有極大相關性。這次我們發表的論文主題為The ABCG2 rs2231142 polymorphism are Associated with Risk of Nephrolithiasis in a Taiwanese Population。主要發想為高尿酸血症除了導致痛風關節炎的風險外其實也常見於腎結石患者，但是ABCG2 rs2231142 polymorphism在腎結石的基因風險中目前並無任何報告。我們以台灣生物資料庫的大數據分析，並將各項干擾因子以多變量邏輯式回歸校正，我們發現ABCG2 rs2231142 polymorphism帶有T allele基因的族群是腎結石的高風險族群，尤其是男性無論是否合併有高尿酸血症都必須小心腎結石的併發症，結合精準醫學與預防醫學的概念，這份寶貴的臨床資訊同時提供臨床醫師在照顧這群患者時多了一份小心腎結石的發生。

關鍵字：ABCG2 polymorphism、痛風、高尿酸血症、腎結石、精準醫學。

註：關鍵字（至少一組），摘要約200-300字。

本文參考格式：

目 次

摘要 P7

目的 P8

過程 P8

心得 P9

建議 P9

附錄 P9

內文

一、目的

今年我們投稿了歐洲風濕病醫學會年會的海報論文 (The ABCG2 rs2231142 polymorphism are Associated with Risk of Nephrolithiasis in a Taiwanese Population)，於今年 4 月 1 日被接受，並獲選為現場海報論文口頭報告，但是由於今年初台灣的新冠肺炎疫情大爆發，院內在人力需求緊張於是我們四月初寫信去告知目前臺灣國內狀況，四月中獲大會允准改成線上口頭報告。

二、過程

今年是歐洲風濕病聯盟(EULAR)成立 75 週年，今年 EULAR 年會回到了首屆舉辦的城市，於 111 年 06 月 01 日至 06 月 04 日期間，假丹麥哥本哈根貝拉會議中心舉行，會議以現場及線上視訊同時進行。五月初我們將精心製作好的海報展示與錄音檔上傳至大會要求的網站，製作海報與錄音檔耗費了一週以上的時間。由於我們投稿的主題是 Advances in crystal arthritis. 主要是探討與結晶性關節炎相關的研究主題，範圍包含痛風關節炎、焦磷酸鹽沉積性關節炎，痛風關節炎的診斷、治療、臨床監測、與併發症相關。ABCG2 rs2231142 polymorphism 早在 2012 年時在 GWAS 研究中被發現與高尿酸血症有相關的基因。其病理機轉為腸胃道排除尿酸障礙，在亞洲族群被廣泛鑑識出此一基因異常並與高尿酸血症與痛風關節炎的反覆發作有極大相關性。這次我們發表的論文主題為 The ABCG2 rs2231142 polymorphism are Associated with Risk of Nephrolithiasis in a Taiwanese Population。主要發想為高尿酸血症除了導致痛風關節炎的風險外其實也常見於腎結石患者，但是 ABCG2 rs2231142 polymorphism 在腎結石的基因風險中目前並無任何報告，臨床上我們並沒有常規以超音波去追蹤痛風關節病患是否有合併腎結石或尿路結石，然而從大數據分析得知，從無症狀高尿酸血症到痛風關節炎的患者常合併有腎結石，除非腎結石或是血尿發作否則病患也常不自知。於是在陳一銘主任與林敬恆博士、陳怡潔博士的指導與協助下我們以台灣生物資料庫的大數據分析，並將各項干擾因子以多變量邏輯式回歸校正。最終我們得到了 ABCG2 rs2231142 polymorphism 帶有 T allele 基因的族群是腎結石的高風險族群，尤其是男性無論是否合併有高尿酸血症都必須小心腎結石的併發症，結合精準醫學與預防醫學的概念，這份寶貴的臨床資訊同時提供臨床醫師在照顧這群患者時多了一份小心腎結石的發生。

海報展示是訂在丹麥哥本哈根 2022 年 6 月 4 日早上 9:15 分(約台灣時間 2022 年 6 月 4 日下午 3:15 分)，準備上線時間必須提早 30 分鐘上線，這次線上報告我與韓國國立濟州大學 Byeongzu Ghang 準備線上口頭發表，

由於我跟 Ghang 醫師提早上線所以利用線上視訊與 Ghang 醫師交換一下研究心得與健保制度下韓國使用生物製劑與台灣使用生物製劑治療風濕疾病的給付差別對照護病患的心得，同時韓國濟州大學的 Ghang 醫師也與我分享他最近的研究報告。半個小時後接著就是正式的口頭論文發表，一開始時我利用 Mac 電腦連接 EULAR 大會 Webinar 視訊連接良好不過系統發出，Mac Safari 可能無法完全支援 Webinar 的狀況，當下立馬趕緊換成 Windows 系統的筆電，但是在會議正要開始時我發現 Windows 的系統與大會的訊號連線並不穩定，我無法聽到主持人與會場的聲音。於是在千鈞一髮的情況下又換回 Mac 筆電，幸運的我順利完成我的越洋連線 EULAR 口頭報告。會中主持人西班牙 Elda 大學風濕科教授 Francisca Sivera(GCAN 成員)共提問了兩個問題第一個是，腎結石的最主要成分是什麼？與高尿酸為何相關？我答曰：腎結石最常見的成分為鈣結晶，雖然尿酸結石占第三名，但是高尿酸血症與痛風關節炎患者尿液中過飽和的尿酸濃度對於尿液中的鈣離子會有鹽析作用(Salting Out effect)，同時多數的含鈣腎結石都是混合結石其中都有含尿酸成分，所以高尿酸血症與痛風的確是腎結石重要的風險因子。第二個問題是，本篇尿酸 ABCG2 對於腎結石的病理機轉為何？我以完成的論文內容輕鬆的回答了主持人的提問，之後挪威 Oslo 的 Till Uliigh 教授(同時也是 GCAN 成員)又詢問我們是否也有利用台灣生物資料庫去探討其他高尿酸血症與痛風基因，是否同時也有增加腎結石風險的結果，這個問題提供了我們下一個研究主題的新想法。我輕鬆且順利地結束在 EULAR2022 Poster Tour presentation，接著換成韓國國立濟州大學 Byeongzu Ghang 時就發生了連線不佳與斷線的狀況，他無法順利的完成海報展示，抱著遺憾下線。

三、心得

這次 EULAR 線上會議除了主要報告我的海報論文，同時也聆聽了其他同儕的研究主題，吸收不少新知。同時 EULAR 年會裡也更新了類風濕關節炎治療指引、脊柱關節炎治療指引與 ANCA 血管炎的最新治療指引。同時 EULAR 會場上也有與大師對話的機會，可惜線上會議就無此機緣了。

四、建議（包括改進作法）

希望明年疫情趨緩時能夠獲得再次參與 EULAR 年會的機會，藉此獲取醫學新知拓展研究視野，並進一步取得與國際團隊交流聯繫得管道，進一步獲取未來臨床與研究的量能。

五、附錄

The ABCG2 rs2231142 Polymorphism and the Risk of Nephrolithiasis: A Case-Control Study from the Taiwan Biobank

Ching-Tsai Lin¹, Yi-Huei Chen², I-Chieh Chen², Wen-Nan Huang¹, Ching-Heng Lin², Yi-Ming Chen^{1,2}

¹. Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital.

². Department of Medical Research, Taichung Veterans General Hospital, Taichung 40705, Taiwan.

Abstract

Objectives: Hyperuricemia and gout are risk factors of nephrolithiasis. However, it is unclear whether the ABCG2 gene contributes to the development of nephrolithiasis. We aimed to investigate the interaction between the ABCG2 rs2231142 variant and incident nephrolithiasis in the Taiwanese population.

Methods: A total of 120,267 adults aged 30–70 years were enrolled from the Taiwan Biobank database in this retrospective case-control study and genotyped for rs2231142. The primary outcome was the prevalence of self-reported nephrolithiasis. The odds ratio (OR) of incident nephrolithiasis was analyzed by multivariable logistic regression models with adjustment for multifactorial confounding factors. Associations of the ABCG2 rs2231142 variant with serum uric acid levels, and the incident nephrolithiasis were explored.

Results: The frequency of rs2231142 T allele was 53% and 8,410 participants had nephrolithiasis. The multivariable-adjusted OR (95% confidence interval) of nephrolithiasis was 1.18 (1.09–1.28) and 1.12 (1.06–1.18) for TT and GT genotypes, respectively, compared with the GG genotype ($p<0.001$), specifically in the male population with hyperuricemia. Higher age, male sex, hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, hyperuricemia, smoking and overweight were independent risk factors for nephrolithiasis. In contrast, regular physical exercise is a protective factor against nephrolithiasis.

EULAR POSTER TOUR Presentation No. POS0279

Table 2. Sex-stratified risk of nephrolithiasis with the ABCG2 rs2231142 genotypes

Variables	Female		Male		p-value
	Without nephrolithiasis (n=8,911)	With nephrolithiasis (n=2,903)	Without nephrolithiasis (n=33,594)	With nephrolithiasis (n=4,406)	
ABCG2 rs2231142					<0.001
GG	29,657 (47.1)	1,298 (44.7)	15,985 (47.6)	1,908 (43.3)	
GT	27,060 (43.0)	1,301 (44.8)	14,327 (42.6)	1,990 (45.2)	
TT	6,254 (9.9)	304 (10.5)	3,282 (9.8)	508 (11.5)	

Data are expressed as mean ± standard deviation or number (percentage).

The relationship between categorical variables was ascertained by the chi-square test.

Table 1. Stratification of participant characteristics based on the presence or absence of nephrolithiasis

Variables	Without nephrolithiasis		With nephrolithiasis		p-value
	n	%	n	%	
Age, years	49.7±11.0		53.6±9.8		
Sex					
female	72,792 (65.1)	3,324 (39.5)	39,065 (60.5)	5,086 (56.0)	
Overweight (BMI≥24 kg/m ²)					
No	59,511 (53.2)	3,233 (38.5)	52,276 (61.5)	5,166 (61.5)	
ABCG2 rs2231142					
GG	45,642 (47.3)	3,206 (33.9)	46(GC)rs2231142	1,22 (15.28)	<0.001
GT	41,387 (42.9)	3,291 (45.0)	46(GT)rs2231142	1.00	
TT	9,536 (9.9)	812 (11.1)	GT	1.12 (1.68-1.18)	<0.001
Hypertension					
No	104,044 (93.0)	7,162 (85.2)	TT	1.18 (1.08-1.28)	<0.001
Yes	7,813 (7.0)	1,248 (14.8)	No	0.00	
Hyperension					
No	99,130 (88.6)	6,202 (73.7)	Hyperension	1.00	
Yes	12,727 (11.4)	2,208 (26.3)	No	1.40 (1.28-1.51)	<0.001
Diabetes mellitus					
No	106,270 (95.0)	7,568 (90.0)	Yes	1.67 (1.57-1.78)	<0.001
Yes	5,587 (5.0)	842 (10.0)	Diabetes mellitus		
Uric acid (mg/dL)					
<5	46,831 (41.9)	2,244 (26.7)	No	1.00	
5-7	50,742 (45.4)	4,227 (50.3)	Yes	1.16 (1.06-1.26)	0.002
>7	14,208 (12.7)	1,933 (23.0)	Uric acid (mg/dL)		
Smoking					
No	82,243 (73.6)	4,931 (58.7)	<5	1.00	
Yes	28,570 (26.4)	3,476 (41.3)	5-7	1.07 (1.01-1.14)	<0.026
Alcohol consumption					
No	105,309 (94.2)	7,669 (91.3)	>7	1.25 (1.16-1.36)	<0.001
Yes	6,453 (5.8)	731 (8.7)	Smoking		
Regular physical exercise					
No	66,907 (59.8)	4,636 (55.2)	No	1.00	
Yes	44,895 (40.2)	3,768 (44.8)	Yes	1.15 (1.09-1.22)	<0.001

Data are presented as mean ± standard deviation or number (percentage).

For all, p<0.001

Obtained by the Student's t-test or the chi-square test. BMI: body mass index.



Figure 1. Risk of nephrolithiasis and ABCG2 rs2231142 genotypes stratified by sex and stratum C and D. Error bars represent the 95% confidence intervals [CI] of the odds ratios [OR]. Unadjusted.

Figure 1

Odds ratio with 95% CI

OR

CI

95%

CI

CI