

機関番号：13103  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20500614  
 研究課題名（和文） 慢性腎臓病とメタボリックシンドローム関連腎障害の疫学的・臨床病理学的研究  
 研究課題名（英文） Epidemiological and clinicopathological study of chronic kidney disease and metabolic syndrome related kidney injury  
 研究代表者  
 上野 光博（UENO MITSUHIRO）  
 上越教育大学・大学院学校教育研究科・教授  
 研究者番号：90260546

## 研究成果の概要（和文）：

メタボリックシンドローム（MS）と慢性腎臓病（CKD）の関連を知るために、健診者をMS群と非MS群に分けて健診データを解析した。MS群は非MS群に比べ、CKD患者が有意に多く、尿中アルブミン値や尿蛋白は有意に多く、腎機能は有意に低かった。これは高血圧や糖尿病の既往を認める者を除外してもMS群は非MS群に比べ、有意に微量アルブミン尿あるいは蛋白尿陽性者が多かったことから、MS固有の腎症の存在が示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

This study aimed to reveal the relationship between metabolic syndrome (MS) and chronic kidney disease (CKD). Health-check data of the MS group and the non-MS group were compared. The MS group contained significantly more CKD patients than the non-MS group. Both urinary albumin excretion rate and the level of proteinuria in the MS group were significantly higher than that in the non-MS group, and the renal function of the former was significantly lower than that of the latter. The MS-specific nephropathy may exist since the MS group included more patients with microalbuminuria and proteinuria than the non-MS group, even if excluding the patients with past history of hypertension and diabetes mellitus.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学B

キーワード：慢性腎臓病、メタボリックシンドローム、疫学、内科、病理学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 日本人の三大死因はがん、心臓病、脳血管障害であるが、心血管病は高血圧、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病が大きな要因となっている。さらに肥満とこれらの危険因子の重なりであるメタボリックシンドローム **metabolic syndrome** (以下、**MS** と略す) も心血管病の危険予知病態として注目されている。

(2) また近年、尿蛋白など明らかな腎障害や腎機能低下を示す疾患が慢性腎臓病 **chronic kidney disease** (以下、**CKD** と略す) と呼ばれ、**CKD** 患者は全国で2000万人以上に上り、その一部は進行して腎不全となり、透析患者となっている。透析患者は増加し、医療費を強く圧迫することから透析患者数の減少が強く求められている。その主たる原因疾患は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症であり、新たな生活習慣病の一つと考えられている。また最近 **CKD** は透析治療に至るまで心血管病や死亡の重要なリスク要因であることが知られるようになり、総合的な **CKD** 対策の策定と実行が強く求められている。

(3) 一方、**MS** では微量アルブミン尿がみられることが知られ、海外の **MS** の診断基準の一項目となっているが、わが国では微量アルブミン尿測定は保険診療で糖尿病性腎症以外は認められていないため、**MS** における微量アルブミン尿や **CKD** の実態は明らかになっていない。また **MS** と **CKD** との関連、さらに **MS** 固有の腎障害の有無についても未だに十分には解明されていない。

## 2. 研究の目的

一般住民におけるメタボリックシンドローム **MS** における慢性腎臓病 **CKD** の頻度、微量アルブミン尿、尿異常、腎機能障害の実態との関係を明らかにし、**MS** 固有腎障害の有無について検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 2009～2010年度において人間ドック健診機関において本研究への協力を承諾いただいたメタボリックシンドローム **MS** を認めた健診者298名と、同時期に受診し、**MS** 群と年齢層、性をマッチさせた非メタボリックシンドローム non-**MS** の健診者766名、計1064名(無作為抽出、男性569名、女性495名)(25歳～79歳)の健診データを比較解析した。

(2) 健診データは、年齢、性、身長、体重、腹囲、血圧、体格指数BMI、過去の病歴(高血圧、糖尿病、高脂血症など)、喫煙歴、アルコール摂取歴、尿検査(潜血、蛋白、糖、沈渣)、末梢血液検査、血清生化学検査(総蛋白、アルブミン、Cr、BUN、尿酸、肝機能、空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール、LDL

コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪)、心電図、腹部超音波検査(脂肪肝の有無)と、日本腎臓学会による推算糸球体濾過値 e-GFR(血清クレアチニン値、性、年齢から推算するもの)と尿中微量アルブミン排泄率を全例で測定した。

(3) 統計解析には、ノートパソコンと統計解析ソフトSPSSを使用した。

なお、研究当初に計画していた大学生での **MS** と **CKD** の解析は、**MS** 基準を満たす学生が極めて少数であることから解析困難と考え、中止した。

また、尿異常を示す **MS** の健診者には腎ドック入院を勧め、腎生検検査を受けていただき、その病理学的診断と光顕標本を用いた糸球体面積等の形態計測も行う予定であったが、健診者の協力が得られず、中止した。

## 4. 研究成果

(1) **MS** 群における **CKD** の解析：

1) **CKD** 陽性率：2002年の米国腎臓財団NKFのガイドラインのよる **CKD** の定義に従って、推算糸球体濾過値 e-GFR と検尿尿潜血、画像検査を解析した結果、298例中170名(57.0%)で陽性で、男性178名中98例(55.1%)、女性120名中(60%)で **CKD** を認めた。

2) 尿中微量アルブミン値：平均は  $44.7 \pm 235.1$  mg/gCre (0.9～3774.1) であった。

3) アルブミン尿・蛋白尿：正常アルブミン尿(30mg/gCre未満)242例/298例(81.2%)、微量アルブミン尿(30～300mg/gCre)51例/298例(17.1%)、顕性蛋白尿(300mg/gCre以上)5例/298例(1.7%)であった。

4) 尿異常別頻度：試験紙による蛋白尿・尿潜血検査では、蛋白尿のみ陽性15例(5.0%)、尿潜血+蛋白尿8例(2.7%)、尿潜血のみ陽性46例(15.4%)、計69例(23.2%)で陽性であった。

5) 血清クレアチニン値(正常値：男性1.00mg/dl以下、女性0.70mg/dl以下)：血清クレアチニン値は男性0.50～1.80 ( $0.80 \pm 0.17$ ) mg/dl、女性0.4～1.0 ( $0.61 \pm 0.10$ ) mg/dl、あわせると0.50～1.80 ( $0.72 \pm 0.17$ ) mg/dlであった。クレアチニン高値は男性9例(5.1%)、女性7例(5.8%)で同程度であった。

6) 推算糸球体濾過値 e-GFR：e-GFRは、31～148 ( $80.9 \pm 17.3$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>で、**CKD** の基準である60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の人は21名(7.0%)であった。

60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上でも尿潜血陽性49例、蛋白尿陽性19例、微量アルブミン尿陽性48例で認めた。

(2) MS群と非MS群の比較

1) CKDの比較:

MS群でのCKD(+)は170/298(57.0%)、非MS群でのCKD(+)は380/766(49.6%)で統計学的に有意にMS群に多かった(p<0.05)。

2) 脳卒中と虚血性心疾患の既往:

脳卒中既往では有意差はなかったが、虚血性心疾患既往で有意にMS群に多かった(p<0.05)。

3) 健診データの比較(表1、2、3参照):

①身体所見: MS群は非MS群に比べ、体格指数BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧は有意に高値であった(p<0.0001)。

②血液検査: MS群は非MS群に比べ、総コレステロール、LDL-C、中性脂肪(TG)、空腹時血糖、HbA1C、尿素窒素BUN、クレアチニンCr、尿酸、GOT、GPT、ALP、LDH、γ-GTP、総蛋白TP、白血球数WBC、ヘモグロビンHbの値は有意に高値であり、HDL-C、amylase、アルブミン分画Albの値は有意に低値であった(BUN、Crはp<0.05、他はp<0.001)(表1参照)。

(表1)

	単位	MS群 (n=298)	非MS群 (n=766)
BMI	kg/m <sup>2</sup>	26.8±3.3	21.9±2.8
腹囲	cm	94.1±6.7	80.6±6.7
収縮期 血圧	mmHg	136.8±17.9	121.4± 15.6
拡張期 血圧	mmHg	85.3±12.5	74.8±11.3
T-Chol	mg/dl	211.3±32.2	203.9± 32.1
LDL-C	mg/dl	123.1±29.2	112.6± 29.2
HDL-C	mg/dl	52.6±12.2	64.1±15.7
TG	mg/dl	158.0±90.3	87.9±53.6
FBS	mg/dl	110.7±25.5	98.0±14.9
HbA1C	%	5.8±0.8	5.3±0.5
BUN	mg/dl	15.3±3.7	14.7±3.8
Cr	mg/dl	0.72±0.17	0.69±0.16
尿酸	mg/dl	5.7±1.4	5.0±1.3
GOT	IU/L	27.3±14.9	23.1±7.8
GPT	IU/L	32.9±26.6	21.0±11.3

ALP	IU/L	224.9±59.8	209.6± 62.5
LDH	IU/L	193.8±12.2	180.8± 33.8
γ-GTP	IU/L	54.6±61.0	33.8±33.9
amylase	IU/L	68.2±24.0	81.1±31.0
TP	g/dl	7.2±0.4	7.1±0.4
Alb	%	63.4±3.2	64.2±2.8
WBC	/μl	5774.7± 1480.0	5245.7± 1454.0
Hb	g/dl	14.6±1.5	14.1±1.4

③尿検査: 微量アルブミン尿はMS群44.7±235.1mg/gCre、非MS群15.8±49.9mg/gCreで、MS群が非MS群に比べ有意に高値であった(p<0.005)。

MS群の微量アルブミン単独陽性者は26/298(8.7%)で非MS群31/766例(4.2%)に比べ、有意に多かった(p<0.005)。同様にMS群の尿蛋白単独陽性者は15例/298例(5.0%)で、非MS群18例/766例(2.3%)に比べ、有意に多かった(p<0.05)。

MS群の微量アルブミン尿または顕性蛋白尿陽性者は41例/298例(13.8%)で、非MS群の49例/766例(6.4%)に比べ有意に多かった(p<0.0001)。

また尿蛋白定性の程度でもMS群が非MS群に比べ、有意に高度であった(p<0.001)(表2参照)。

(表2)

蛋白尿	MS群 (n=298)	非MS群 (n=766)
(-)	227	662
(±)	47	75
(1+)	17	21
(2+)	9	8
(3+)	1	0

④推算糸球体濾過値e-GFR: e-GFRは、MS群80.9±17.3ml/min/1.73m<sup>2</sup>、非MS群84.0±17.6ml/min/1.73m<sup>2</sup>と、MS群が非MS群に比べ有意に低値であった(p<0.05)。

⑤超音波検査による脂肪肝: MS群は149例/298例(50%)、非MS群は87例/766例(11.4%)に脂肪肝を認め、MS群は非MS群

に比べ有意に多かった ( $p < 0.0001$ )。

(3) 高血圧や糖尿病の既往のある者を除外した場合のMS群と非MS群の比較:

高血圧や糖尿病の既往のある者を除外したMS群98例と非MS群614例の計712例で検討すると、MS群で微量アルブミン尿または顕性蛋白尿を認める者は9例/98例 (9.2%)で、非MS群の26例/614例 (4.2%)に比べ、有意に多かった ( $p < 0.05$ )。

また蛋白尿定性の程度でもMS群が非MS群に比べ、有意に高度であった ( $p < 0.001$ ) (表3参照)。

(表3)

蛋白尿	MS群 (n=98)	非MS群 (n=614)
(-)	74	541
(±)	17	56
(1+)	3	14
(2+)	4	3

#### (4) 考察とまとめ

今回の検討では、MS群と非MS群の比較を行った結果、MS群が非MS群に比べ、有意に多くCKDを持っていたことから、MSとCKDは密接な関係にあることが確認された。このことは、MSもCKDもその要因となる糖尿病や高血圧、またはその予備状態が類似していることが関係しているためと考えられる。

次に、MS群と非MS群の健診データの比較では、MS群が非MS群に比べ、肥満度、腹囲、血圧、脂質、血糖値、HbA1Cで有意差が出たことはMSの診断基準からも当然であったが、肝機能、尿酸、脂肪肝でも有意差がでたことはMSの代謝異常、すなわち腹部脂肪蓄積、インスリン抵抗性を背景に生じるMSの別の一面として理解される。

MSの腎障害については、MS群では微量アルブミン尿が17.1%に認められ、非MS群に比べ有意に多かったことから、特徴的な臨床所見であることが確認された。また顕性蛋白尿や蛋白尿定性検査からもMS群は非MS群に比べ、蛋白尿をきたしやすい病態であることも明らかとなった。また腎機能も有意にMS群で低下していることがわかり、MS群はCKDの腎機能悪化の予知マーカーとなる可能性が考えられた。

一方、糖尿病は進行に伴い、糖尿病性腎症となり、微量アルブミン尿や顕性蛋白尿を着たしやすく、高血圧も腎硬化症として蛋白尿をきたすことがなど知られている。

そこで糖尿病や高血圧の既往のある健診者を除いて検討してみた。その結果、MS群は非MS群に比べ、有意にアルブミン尿や顕性蛋白尿をきたしやすく、また蛋白尿の程度も高度であったことから、MSでは蛋白尿を来たしやすい固有の腎症が存在する可能性が考えられた。

#### 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)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

上野 光博 (UENO MITSUHIRO)

上越教育大学・大学院学校教育研究科・教授

研究者番号：90260546

##### (2) 研究分担者

##### (3) 連携研究者

羽尾 政清 (HAO MASAKIYO)

社団法人上越医師会上越地域総合健康管理センター・センター長