

令和元年6月11日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09103

研究課題名(和文) 職域におけるビッグデータを用いた蛋白尿に関する疫学研究

研究課題名(英文) The large prospective cohort studies on the development of proteinuria in Japanese work place.

研究代表者

上原 新一郎 (UEHARA, Shinichiro)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：00628696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：蛋白尿の発症リスクを検討するため、複数の職域コホートをを用いた統合型研究によりビッグデータによる多変量解析を行った。2つの前向きコホート研究の21019人についてそれぞれのコホートでCox比例ハザードモデルを用いて検討し、プール解析を用いて結果を統合した。男性では、喫煙、 $\gamma$ -GTP高値は蛋白尿の発症リスクが上昇した。禁煙は非喫煙と同程度であった。体重増加は蛋白尿の発症リスクになる傾向であった。女性において、body mass indexの高値、血圧の高値は蛋白尿の発症リスクであった。喫煙、 $\gamma$ -GTP高値は蛋白尿の発症リスクが上昇する傾向であったが有意差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蛋白尿は、病気でなくとも一時的に認める場合があるので、何度も繰り返し検査を行い蛋白尿が繰り返し検出するかどうかを確認することが重要である。この研究では長期の観察期間での複数回の蛋白尿を発症として蛋白尿発症の危険因子の検討を行った。この研究成果として、肥満や喫煙、高血圧は蛋白尿発症の危険因子であった。一方で、禁煙は危険因子ではなく、尿酸値との関係は認めなかった。従って、喫煙者に対する禁煙指導や肥満改善や血圧コントロールを行うことによる蛋白尿の発症の予防策が必要であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We examined the risk of the development of proteinuria in large two prospective cohort studies using multivariate analysis. We examined the risk of the development of proteinuria in each cohort using Cox proportional hazard model, and we combined the results of each hazard ratio using pooled analysis. In men, smoking habits and elevated serum gamma-glutamyltransferase ( $\gamma$ -GTP) were associated with the risk of proteinuria. The risk of proteinuria in smoking cessation was similar to that in non-smoking. Weight gain increased the risk of the incident proteinuria, but not significant. In women, high body mass index and elevated blood pressure were the risk of the development of proteinuria. Smoking habits and elevated serum  $\gamma$ -GTP tended to increase the risk of proteinuria, but not significant.

研究分野：産業保健

キーワード：疫学 慢性腎臓病 危険因子 健康診断 蛋白尿 ビッグデータ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本人の高齢化や医療費の増加に伴い、慢性疾患の重症化の予防に関する関心が高まっている。慢性腎臓病は末期腎不全への進行の防止のみならず、循環器疾患、脳血管疾患への予防的な見地からも対策が重要である。慢性腎臓病において蛋白尿は末期腎不全や冠動脈疾患の危険因子であると報告されている。また、本邦では職域の健康診断項目に尿検査での蛋白尿の項目が取り入れられており、蛋白尿を早期に発見することができる。本研究では、職域の健康診断結果のビッグデータを用いて、生活習慣や生活習慣病と蛋白尿との関係や蛋白尿の発症の危険因子を明らかにすることである。

これまで、慢性腎臓病の危険因子を検討した大規模疫学研究は、住民健診を中心としたものが多く、補正項目が限られ、欠損値や追跡率の問題があり不十分である。一方で、職域の健康診断は、追跡率が高く、問診や検査結果の欠損が少ないことから、蛋白尿を含めた慢性腎臓病の危険因子を評価するにあたり職域健康診断結果を用いることは有効性が高いと考える。さらに、慢性腎臓病の悪化は緩徐であると同時に、蛋白尿は一過性に尿検査の異常所見を認めるケースがある。複数年における尿検査結果を考慮することで、蛋白尿の診断の精度が上がりより詳細な検討が可能となる。よって、職域健康診断結果のビッグデータを用いて縦断的に検討するコホートの整備は重要である。こうした状況の中で、複数の事業場の職域健康診断結果を集約したビッグデータを用いることにより、蛋白尿についての疫学研究を包括的な検討の必要性に至った。

### 2. 研究の目的

今回の研究目的は以下である。

職域での健康診断結果を用いて男性と女性を別々に蛋白尿の発症リスクの検討を行う。

- (1) 生活習慣と蛋白尿の発症リスクを検討すること。
- (2) 生活習慣病と蛋白尿の発症リスクを検討すること。
- (3) 生活習慣の変化と蛋白尿の発症リスクを検討すること。

### 3. 研究の方法

研究デザインは、前向きコホート研究である。

対象は追跡率が高いとされる職域健診データを用いた。当初は健診機関からの職域健診データを用いて検討する計画であった。しかし、詳細を確認すると単年度では大規模データであっても継続的には追跡率が低いことが判明した。したがって、我々がこれまで行ってきた追跡率が高く精度の高い複数の既存の大規模職域コホートを用いた統合型研究にて蛋白尿の発症リスクについて検討することにした。

我々は日本において企業の健康診断を用いた生活習慣病のリスクを検討することを主目的としたコホート研究 "The Osaka Health Survey" (OHS) と "The Kansai Healthcare Study" (KHS) を立ち上げている。対象は 2000 年にコホートにエントリーされた男女 8372 人、男性 12647 人のうち、開始時に eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で蛋白尿を認めず、降圧剤と糖尿病治療薬を使用していないものである。その結果を観察期間は最長 11 年である。本研究は大阪市立大学医学研究科倫理委員会に申請し承認を得ている。

検査項目は、身長、体重、血圧、尿検査、クレアチニン、空腹時血糖値、尿酸値、 $\gamma$ -GTP、問診票による生活習慣(飲酒習慣、運動習慣、喫煙習慣)、現病歴などである。身長と体重から BMI、クレアチニンと年齢から eGFR を計算(男性:  $eGFR=194 \times \text{年齢}^{-0.287} \times \text{クレアチニン}^{-1.094}$ 、

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

女性： $eGFR=0.739 \times 194 \times \text{年齢}^{-0.287} \times \text{クレアチニン}^{-1.094}$  ) して用いた。

尿蛋白の発症は毎年の健診時における試験紙法による尿検査結果で 1+以上陽性と定義した。

解析はそれぞれのコホートで Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出し、さらにその結果をプール解析により統合し検討した。解析ソフトは Stata 14.0 を用いた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 男性における検討結果

対象は、開始時に  $eGFR$  60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で蛋白尿を認めず、降圧剤と糖尿病治療薬を使用していない OHS コホート 5179 人と KHS コホート 10186 人である。アウトカムは毎年の健診時の尿検査結果で 1+以上陽性が 2 年以上連続して検出している連続蛋白尿をケースと定義した。11 年の観察期間中 698 ケースの発症を認めた。

##### 喫煙習慣と蛋白尿の発症リスクの検討

喫煙習慣と連続蛋白尿の発症の関係について検討した。解析はそれぞれのコホートで Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を算出し、その結果のプール解析を行った。年齢補正後の喫煙習慣と連続蛋白尿の発症リスクを表 1 に示す。その結果、喫煙者は蛋白尿の発症リスクが有意に上昇した。一方、禁煙者のハザード比は非喫煙者と同程度であることが認められた。

表1.  
喫煙習慣と連続蛋白尿の発症リスクの関係

喫煙習慣	蛋白尿発症のハザード比 (95% 信頼区間)
非喫煙者	1.00 (対照)
禁煙者	0.98 (0.72-1.25)
喫煙者	1.68 (1.33-2.02)

##### -1. 尿酸値と蛋白尿の発症リスクの検討

尿酸値と連続蛋白尿の発症の関係について検討した。解析はそれぞれのコホートで Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出し、その結果のプール解析を行った。年齢補正後の尿酸値と連続蛋白尿の発症リスクを表 2 に示す。尿酸値と連続蛋白尿の発症の関係では明らかな関係は認められなかった。

表2.  
尿酸値と蛋白尿の発症リスクの関係

尿酸値 mg/dL	蛋白尿発症のハザード比 (95% 信頼区間)
-4.9	1.00 (対照)
5.0-5.9	0.91 (0.71-1.11)
6.0-6.9	0.86 (0.67-1.05)
7.0-7.9	0.84 (0.62-1.06)
8.0-	1.06 (0.72-1.40)

##### -2. -GTP と蛋白尿の発症リスクの検討

肝胆道系酵素 -GTP と連続蛋白尿の発症の関係について検討した。解析はそれぞれのコホートで Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出し、その結果のプール解析を行った。年齢補正後の -GTP と連続蛋白尿の発症リスクを表 3 に示す。 -GTP と連続蛋白尿の発症の関係は、 -GTP が上昇すると蛋白尿発症のリスクが有意に上昇する結果であ

表3.  
GTP値と蛋白尿の発症リスクの関係

GTP (IU/L)	蛋白尿発症のハザード比 (95% 信頼区間)
-19	1.00 (対照)
20-39	1.24 (0.90-1.58)
40-59	1.68 (1.18-2.18)
60-	2.25 (1.67-2.84)

った。

体重の変化と蛋白尿の発症リスクの検討

2000年から2003年の間で体重変化 (<-3.0kg、-3.0kg~-0.1kg、+0.0kg~+2.9kg、+3.0kg)を確認し、その後の連続蛋白尿の発症についての検討を行った。解析はそれぞれのコホートでCox比例ハザードモデルを用いてハザード比を算出し、その結果のプール解析を行った。年齢補正後の体重変化と蛋白尿の発症リスクを表4に示す。その結果、3年間の体重増加はその後の蛋白尿の発症リスクが高くなる傾向にあったが有意差は認めなかった。さらに、肥満者(BMI 25.0以上)での体重の増減による蛋白尿発症のリスクについても検討を行った。肥

表4. 3年間の体重変化と連続蛋白尿の発症リスクの関係

体重変化	蛋白尿発症のハザード比 (95%信頼区間)
<-3.0kg	1.19 (0.82-1.56)
-3.0kg~-0.1kg	1.00 (対照)
+0.0kg~+2.9kg	0.93 (0.74-1.12)
+3.0kg	1.28 (0.96-1.59)

表5. 3年間の体重変化と連続蛋白尿の発症リスクの関係 (BMI25以上)

体重変化	蛋白尿発症のハザード比 (95%信頼区間)
<-3.0kg	0.96 (0.50-1.41)
-3.0kg~-0.1kg	1.00 (対照)
+0.0kg~+2.9kg	1.07 (0.71-1.43)
+3.0kg	1.54 (0.92-2.15)

満者の体重増減と蛋白尿の発症リスクについての年齢補正後の結果を表5に示す。肥満者においても、体重増減と蛋白尿の発症リスクに関しても有意差を認めなかった。しかし、体重増加が多い群(3kg以上増加)では蛋白尿の発症リスクが高くなる傾向であった。

(2) 女性における蛋白尿の発症リスクの検討

対象は、OHSの35歳以上1740人のうち開始時にeGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で蛋白尿を認めず、降圧剤と糖尿病治療薬を使用していない1632人である。蛋白尿の発症の定義は、毎年の健診時の尿検査結果で1+以上陽性であるケースと定義した。11年の観察期間中159ケースの発症を認めた。

表6. BMIと蛋白尿発症の関係

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	蛋白尿発症のハザード比 (95%信頼区間)
-19.2	1.00 (対照)
19.3-20.6	1.18 (0.72-1.95)
20.7-22.7	1.60 (1.00-2.56)
22.8-	1.71 (1.05-2.79)

-1. Body Mass Index (BMI)と蛋白尿の発症リスクの検討

BMIと蛋白尿の発症リスクの関係について検討した。BMIを4分位に分類した。解析はCox比例ハザードモデルにより行い、年齢補正後のBMIと蛋白尿の発症リスクを表6に示す。一番小さいBMI(19.2以下)を対照としてBMIが高くなるに従って蛋白尿の発症リスクは上昇した。

表7. 喫煙習慣と蛋白尿の発症リスクの関係

喫煙習慣	蛋白尿発症のハザード比 (95%信頼区間)
非喫煙者	1.00 (対照)
禁煙者	0.96 (0.45-2.05)
喫煙者	1.18 (0.77-1.84)

-2. 喫煙習慣と蛋白尿の発症リスクの検討  
喫煙習慣と蛋白尿の発症リスクの関係について

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

検討した。開始時の喫煙習慣を非喫煙者、禁煙者、喫煙者に分けて検討した。解析はCox 比例ハザードモデルにより行い、年齢補正後の高血圧と蛋白尿の発症リスクを表7に示す。喫煙習慣は蛋白尿の発症リスクが上昇したが有意差は認めなかった。

-1 血圧と蛋白尿の発症リスクの検討

血圧と蛋白尿の発症リスクの関係について検討した。血圧を正常血圧(収縮期血圧 120mmHg 未満かつ拡張期血圧 80mmHg 未満)、正常高血圧(収縮期血圧 120mmHg 以上 140mmHg 未満、または拡張期血圧 80mmHg 以上 90mmHg 未満)、高血圧(収縮期

表8. 血圧と蛋白尿の発症リスクの関係

血圧ステータス	蛋白尿発症のハザード比 (95% 信頼区間)
正常血圧	1.00 (対照)
正常高値血圧	1.22 (0.80-1.85)
高血圧	3.80 (2.24-6.45)
収縮期血圧 (per 10mmHg)	1.15 (1.03-1.27)
拡張期血圧 (per 10mmHg)	1.21 (1.03-1.40)

血圧 140mmHg 以上、または拡張期血圧 90mmHg 以上)に分類した。さらに、収縮期血圧(10mmHg 毎)、拡張期血圧(10mmHg 毎)をそれぞれ年齢補正して解析はCox 比例ハザードモデルにより行った。年齢補正後の血圧と蛋白尿の発症リスクを表8に示す。結果は、血圧が上昇するに従い蛋白尿の発症のリスクが上昇した。また、収縮期血圧、拡張期血圧はそれぞれ有意に蛋白尿の発症リスクであった。

-2. -GTP 蛋白尿の発症リスクの検討

肝胆道系酵素 -GTP と蛋白尿の発症の関係について検討した。-GTP を3分位に分類した。解析はCox 比例ハザードモデルを用いた。年齢補正後の尿酸値と連続蛋白尿の発症リスクを表9に示す。-GTP と連続蛋白尿の発症の関係は、-GTP が上昇すると蛋白尿発症のリスクが上昇する結果であったが有意差は認めなかった。

表9. GTPと蛋白尿の発症リスクの関係

GTP (IU/L)	蛋白尿発症のハザード比 (95% 信頼区間)
-12	1.00 (対照)
13-16	0.98 (0.66-1.46)
19-	1.27 (0.89-1.82)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

1. Shibata Mikiko, Sato Kogawa Kyoko, Uehara Shinichiro, Koh Hideo, Kinuhata Shigeki, Oue Keiko, Kambe Hiroshi, Morimoto Michio, Hayashi Tomoshige  
Serum gamma-glutamyltransferase, daily alcohol consumption, and the risk of chronic kidney disease: the Kansai Healthcare Study.  
Journal of Epidemiology 査読あり  
2019 Mar 30. doi: 10.2188/jea.JE20180240.
2. Uehara Shinichiro, Sato Kogawa Kyoko, Koh Hideo, Shibata Mikiko, Kinuhata Shigeki, Yamada Akiko, Oue Keiko, Kambe Hiroshi, Morimoto Michio, Hayashi Tomoshige  
The association between metabolically healthy obesity and the risk of proteinuria: the Kansai Healthcare Study

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

Journal of Epidemiology 査読あり 28:361-366 2018

doi: 10.2188/jea.JE20170082. Epub 2018 Apr 7

3. Shibata Mikiko, Sato Kogawa Kyoko, Uehara Shinichiro, Koh Hideo, Kinuhata Shigeki, Oue Keiko, Kambe Hiroshi, Morimoto Michio, Hayashi Tomoshige

Blood Pressure Components and the Risk for Proteinuria in Japanese Men: The Kansai Healthcare Study

Journal of Epidemiology 査読あり 27:505-510 2017

doi: 10.1016/j.je.2016.10.010. Epub 2017 Jul 11.

[学会発表](計5件)

1. Shinichiro Uehara, The association between lipid profile abnormalities and the risk of proteinuria in Japanese men with impaired fasting glucose or type 2 diabetes, 78th American Diabetes Association Scientific Sessions, 2018
2. Shinichiro Uehara, The association between metabolically healthy obese phenotype and the risk of proteinuria: the Kansai Healthcare Study, 77th American Diabetes Association Scientific Sessions, 2017
3. 上原新一郎, 飲酒パターンと蛋白尿の新規発症との関係, 第89回日本産業衛生学会総会, 2016  
他、2件。

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 佐藤 恭子

ローマ字氏名: SATO, Kyoko

所属研究機関名: 大阪市立大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 00381989

研究分担者氏名: 林 朝茂

ローマ字氏名: HAYASHI, Tomoshige

所属研究機関名: 大阪市立大学

部局名: 大学院医学研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 10381980