

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590821

研究課題名(和文)喫煙者のCKD兆候の特徴とその意義の解明

研究課題名(英文)Studies on the characteristics and implications of CKD signs in cigarette smokers

研究代表者

登坂 由香 (NOBORISAKA, Yuka)

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：90288275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：一般中年男性で血清クレアチニン(Cr)とシスタチンC(Cys)を測定し、GFR推算値(eGFRcr、eGFRcys)を比較したところ、喫煙者のeGFRcrは非喫煙者よりも高いがeGFRcysは逆であった。喫煙者の高いeGFRcrは血清Cr低値の反映であり、真のGFR上昇ではないと考えられた。CKD保有喫煙者では血圧と血清GTが高かったが、この関連性への喫煙による酸化ストレスの関与を今後検討する。

研究成果の概要(英文)：Serum creatinine (Cr) and cystatin C (Cys) were measured in the general middle-aged men, and estimated GFR (eGFRcr and eGFRcys) were compared. The mean of eGFRcr was higher in smokers than in non-smokers and the vice versa for eGFRcys. The high eGFRcr in smokers must be the reflection of low serum Cr in them but not truly elevated GFR. Smokers showing CKD had a higher blood pressure and serum GT. The role of oxidative stress due to smoking in those associations should be further investigated.

研究分野：医歯薬学

キーワード：慢性腎疾患 喫煙 高血圧 血清GT HOMA-IR 高感度CRP

1. 研究開始当初の背景

我が国の人工透析患者は 30 万人を越えたが、その透析患者の予備軍である CKD (Chronic Kidney Disease) 患者数も 1,300 万人以上と推計されている (日本腎臓学会:CKD 診療ガイド)。それゆえ、CKD 予防は地域や職域での重要な保健課題として取り組まれるべきであるが、そのためには以下の問題が解明されなければならない。

(1) 喫煙が慢性腎炎や糖尿病、高血圧患者などでの腎機能を悪化させることはよく知られていたが、近年、腎疾患のない一般者での腎機能悪化にも関与することが認められてきた (Pinto-Sietsma SJ, et al: 2000)。しかし、一般集団での疫学研究を総括したところ (Noborisaka, Y: 2013)、喫煙者での CKD については意外な所見が得られている。すなわち我々の研究 (Noborisaka Y, et al: 2012) を含め、多くの報告 (Yoon H-J, et al: 2009、Sauriasari R, et al: 2010) で、喫煙者でのタンパク尿の出現頻度が非喫煙者の 2~3 倍に達する一方、その GFR (glomerular filtration rate) は非喫煙者よりもかえって高い。喫煙者でのこうした高頻度のタンパク尿と GFR 高値という CKD としては paradoxical な兆候の意義が不明である。

(2) CKD を示す喫煙者は、喫煙者の高々 10~20% 程度 (Yoon H-J, et al: 2009) であり、CKD の発症について感受性の高い一群の喫煙者の存在が示唆されるが、それがどのような特徴や性格なのか不明である。

2. 研究の目的

本研究は以下の 2 つの目的で行われた。

(1) 一般集団での疫学研究では GFR の評価はほとんど血清クレアチニン (Cr) を用いた推算式 (eGFRcr) によっている。一般に喫煙者は非喫煙者に比べ体重が少ない。血清 Cr は筋肉量に大きく依存するので、喫煙者での高い eGFR が喫煙者の筋肉量が少ないことの反映である可能性がある。一方、近年、筋肉量に依存しない腎機能指標として血清シスタチン C (Cys) 濃度が注目されている。そこで一般中年男性において血清 Cr と同時に血清 Cys を測定し、喫煙の有無別、BMI 区分別に両者の値と両者による GFR 推算値 (eGFRcr および eGFRcys) を比較することで、喫煙者で見られる高い eGFR の意義を明らかにする。

(2) CKD の発症には肥満が強く関連する。肥満と喫煙はともにインスリン抵抗性を上昇

させるので、喫煙者での CKD 発症にインスリン抵抗性が関与する可能性がある。また、喫煙者の GFR が慢性炎症指標である血清高感度 CRP と関連するとの報告も見られる (Sauriasari R, et al: 2010)。そこで、健康診断時にインスリン抵抗性を表す HOMA 指標と血清高感度 CRP を測定し、CKD を保有する喫煙者の臨床検査上の特徴を明らかにする。

3. 研究の方法

2 つの電子部品製造工場で働く 25~64 歳の男性労働者で、臨床的に明らかな腎疾患のり患歴を持たない 923 人と 664 人、計 1587 人を対象とした横断的観察研究である。

(1) 文書による同意を得て、尿中のアルブミンと Cr 濃度と、血清中の Cr と Cys の濃度を測定した。日本腎臓学会の提唱する方法で推算 GFR (eGFRcr、eGFRcys) を求め、尿アルブミン排泄量 (Cr 補正濃度) から、対象者の CKD の有無とその重症度を定めた。

(2) 対象者からランダムに選出した 1000 人について eGFRcr と eGFRcys の平均値 {JEQave=1/2 (eGFRcr+eGFRcys)} を eGFRcr と BMI および喫煙習慣から予測する式を求め、残りの 587 人の集団においてその妥当性を検討した。

(3) 尿アルブミン排泄量 30 mg/gCr と eGFRcr < 60 mL/min/1.73m² を CKD と定義し、CKD を保有する喫煙者の臨床検査成績の平均値を、CKD を保有しない喫煙者や非喫煙者と比較した。

4. 研究成果

(1) 対象 1587 人の年齢 (歳)、BMI、血清 Cr と Cys (mg/dL) の平均と標準偏差はそれぞれ 45.3±6.0、23.5±3.4、0.84±0.11 と 0.86±0.11 であった。一方、eGFRcr と eGFRcys (mL/min/1.73m²) の平均と標準偏差はそれぞれ 80.9±12.1 と 95.1±14.2 であり、大きな差が見られた。すなわち、CKD を含む腎疾患患者集団において導かれた GFR 推算値は、一般集団については、そのどちらかまたは両者ともに妥当性が低いことが示された。

表 1 に飲酒量、身体活動度と尿中アルブミン排泄量を含めた上述の値を喫煙習慣別に示した。喫煙習慣によって年齢、BMI、飲酒量、身体活動度のいずれにも相違が見られ、特に重喫煙者は年齢と BMI が高く、飲酒量が多い一方、身体活動度が低く、その生活習慣に問題が大きいことが認められた。尿中のアルブミン排泄量は喫煙量が多いほど高い値を示した。一方、喫煙量の増加に対して血清

Cr と Cys はまったく反対の関係を示した。すなわち、血清 Cr は重喫煙者では際立って低く、Cys は際立って高かった

表 1 . 喫煙習慣別の年齢、BMI、飲酒量、身体活動度、血清 Cr と Cys、尿アルブミンの平均値と標準偏差

	非喫煙 (n=553)		過去喫煙 (n=411)		軽喫煙 (n=558)		重喫煙 (n=65)	
	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)
年齢 (歳)	44.7	(6.3)	46.4	(6.0)	44.9	(5.6)	46.5	(5.4)
BMI	23.5	(3.2)	24.1	(3.2)	23.2	(3.5)	24.2	(4.5)
飲酒量 (0~3 点)	0.99	(0.91)	1.29	(0.94)	1.29	(1.02)	1.71	(1.13)
活動度 (0~2 点)	0.52	(0.79)	0.63	(0.83)	0.46	(0.73)	0.31	(0.61)
血清 Cr (mg/dL)	0.86	(0.11)	0.84	(0.11)	0.81	(0.10)	0.79	(0.11)
血清 Cys (mg/dL)	0.85	(0.11)	0.84	(0.12)	0.88	(0.12)	0.90	(0.12)
尿アルブミン(mg/gCr)	5.61	(2.29)	6.30	(2.43)	6.65	(2.41)	6.72	(2.93)

軽喫煙：1日1箱(20本)以内、重喫煙：1日1箱より多い

図 1 に喫煙習慣別、BMI 区別に血清 Cr (a) と Cys (b) の平均の関係を示したが、血清 Cr は BMI の小さい者で、特に喫煙者で低く、Cys は BMI の大きい者で高く、喫煙者でより高いことが示された。

表 2 は年齢、BMI、飲酒量と身体活動度を補正後の eGFRcr と eGFRcys と、他の研究 (Horio, et al: 2013) でもっとも真の GFR に近い値ことが報告されている JEQave の平均値を示した。上述の血清 Cr と Cys の値を反映して、eGFRcr は喫煙者で高く、eGFRcys は低い一方、JEQave は過去喫煙者で際立って高いが、それを除くと喫煙者と非喫煙者での差は見られなかった。

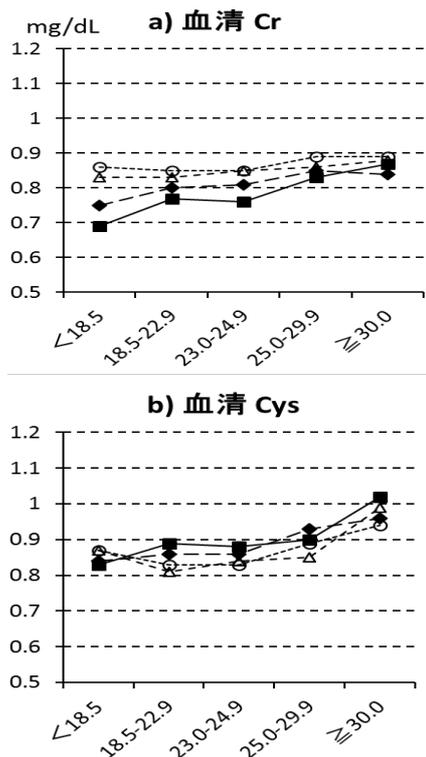


図 1 . BMI 区別、喫煙習慣別の血清 Cr と Cys の平均値 .

白丸は非喫煙、白三角は過去喫煙、黒ひし形は軽喫煙、黒四角は重喫煙者

表 2 . 年齢、BMI、飲酒量、身体活動度補正後の eGFRcr、eGFRcys と JEQave = { 1/2 (eGFRcr + eGFRcys) } の平均値と標準誤差

	非喫煙 (n=553)		過去喫煙 (n=411)		軽喫煙 (n=558)		重喫煙 (n=65)	
	M	(SE)	M	(SE)	M	(SE)	M	(SE)
eGFR								
eGFRcr	78.5	(0.49)	80.5	(0.56)	83.0	(0.48)	86.2	(1.41)
eGFRcys	96.4	(0.53)	98.6	(0.61)	91.7	(0.52)	90.8	(1.53)
JEQave	87.4	(0.44)	89.6	(0.51)	87.4	(0.43)	88.5	(1.27)

軽喫煙：1日1箱(20本)以内、重喫煙：1日1箱より多い。

eGFR の単位は mL/min/1.73m²。

本研究で、血清 Cr が BMI の小さい者で低値を示すが、喫煙者では特に著しいことが示された。筋肉量に依存しない血清 Cys は BMI の大きい者で高値を示すが、小さい者では通常の BMI の者に比べて低くない。したがって、喫煙者での高い eGFRcr は低い血清 Cr の反映であり、真の GFR の上昇ではないと考えられる。喫煙者での低い血清 Cr は筋肉代謝障害であることも示唆されている (Petersen AM, et al: 2007, Rom O, et al: 2013)。

一方、喫煙者の eGFRcys は非喫煙者よりも有意に低値であったが、これが真に喫煙者での GFR 低下を示すかどうか疑問がある。喫煙が血清 Cys 上昇の要因となることが示されている (Knight EI, et al: 2004)。ゆえに、喫煙者を含む一般集団での GFR 推定値として eGFRcr と eGFRcys は、どちらも妥当性が高いと言えない。一方、JEQave は喫煙者と非喫煙者で差を示さなかった。今後の検討が必要だが、明らかな腎障害を示さない段階での喫煙者の GFR は非喫煙者と大きな差はないかもしれない。

(2) JEQave の推定式

腎疾患患者を中心とした研究結果であるが、JEQave はもっともよく真の GFR を反映するとされる。eGFRcr と eGFRcys が肥満や喫煙などの腎機能以外の影響について相反した関係を示すので、その平均値はそれらの影響を相殺している可能性があり、一般集団についても患者集団同様に真の GFR をよく反映する可能性は高い。

そこで対象者からランダムに抽出した 1000 人において eGFRcr と BMI、喫煙習慣から JEQave を推定する式を求めた。それは、血清 Cr 測定は費用が安く、普及しているが、血清 Cys は費用が高く、普及が困難だからで

ある。

推定式は以下のものである。 $0.82 \times eGFR_{Cr} + (-0.24) \times BMI + f(sm) + 29.07$:
 $f(sm)$ は過去喫煙を含む非喫煙者では0、軽喫煙者では-3.28、重喫煙者では-4.83である。残りの587人での、この式から得られた予測値と実際の計算値との相関を図2に示した。また、その妥当性の統計学的検討結果を表3に示した。いずれも十分な妥当性を示した。

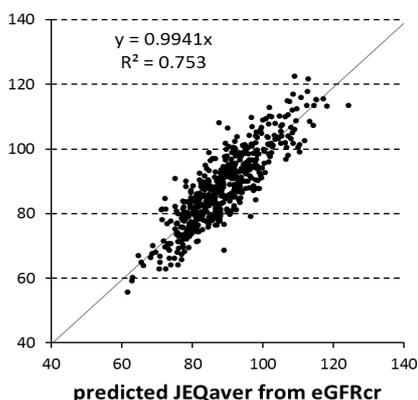


図2 . 推定値と実際の計算値との相関

表3 . 推計式の妥当性の検討

Bias ^a , median	
of difference (95%C.I.)	0.59(0.19 ~ 1.31)
Precision ^a , IQR of the absolute	
difference (95%C.I.)	4.89(4.28 ~ 5.43)
Accuracy ^b , 1-P ₂₀ (95%C.I.)	0.4 (0.0 ~ 1.4)
a : mL/min/1.73m ² . b : Percentage.	

(3) 過去喫煙者を除いた706人の男性について、年齢、BMI、飲酒量、身体活動度を補正後の臨床検査の平均値を非喫煙、軽喫煙、重喫煙の3群と、CKD保有の有無、計6群間で比較した。喫煙とCKDについて交互作用が認められた場合、すなわち喫煙群にのみCKDの有無で有意差が見られた場合に、CKDを保有する喫煙者に特有な所見とした。その結果(図3)平均血圧と血清GTがCKDを保有する喫煙者で高かった。一方、HOMA指標や高感度CRPはCKD保有者で高かったが、喫煙者に特有な所見とは言えなかった。CKDを保有する喫煙者での血圧、血清GTの高値は、インスリン抵抗性上昇や慢性炎症の反映とは考えられなかった。今回は調査していない

が、喫煙による生体酸化ストレス上昇の関与について今後検討したい。

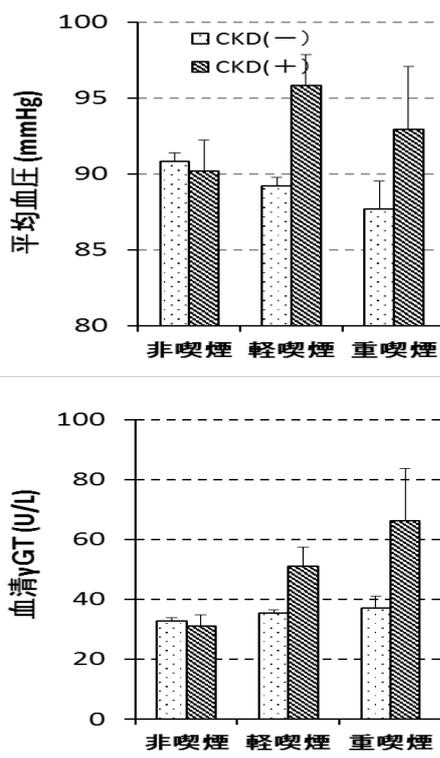


図3 . 喫煙習慣別、CKD保有別の平均血圧と血清GTの平均値

引用文献

- Horio, et al: GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. Am J Kidney Dis. 2013; 61: 197-203.
- Knight EI, et al: Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int. 2004; 65: 1416-21.
- Noborisaka, Y: Smoking and chronic kidney disease in healthy populations. Nephrourol Mon. 2013; 5: 655-7.
- Noborisaka Y, et al: Cigarette smoking, proteinuria, and renal function in middle-aged Japanese men from an occupational population. Environ Health Prev Med. 2012; 17: 147-56.
- Petersen AM, et al: Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of

myostatin and MAFbx in muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 293: E843-8.

Pinto-Sietsma SJ, et al: Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. Ann Intern Med. 2000; 133: 585-91.

Rom O, et al: Cigarette smoke and muscle catabolism in C2 myotubes. 2013; 134: 24-34.

Sauriasari R, et al: C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population. Hypertension Res. 2010; 33: 1129-36.

Yoon H-J, et al: The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. Hypertension Res. 2009; 32: 214-9.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

Y.Yamada, Y.Noborisaka, M.Ishizaki, M.Yamazaki, R.Honda, H.Yokoyama, T.Kakuma. Different associations of cigarette smoking with GFR estimated from serumcreatinine and that from serum cystatin C in the general population. Clin Exp Nephrol. 2015. DOI. 10.1007/s10157-014-1058-y. 査読有

Y.Noborisaka, M.Ishizaki, M.Yamazaki, R.Honda, Y.Yamada. Elevated blood pressure and serum -glutamyltransferase as significant characteristics of smokers with . chronic kidney disease. Nephro Urol Mon. 2014; 6: e20746. DOI: 10.5812/numonthly.20746. 査読有

[学会発表](計3件)

登坂由香、石崎昌夫、山崎美智子、本多隆文、山田裕一. 喫煙者における血清クレアチニンとシスタチン C、および両者による GFR 推算値の評価. 第 85 回日本衛生学会 2015 年 3 月 26 日 和歌山県民文化会館 (和歌山県和歌山市)

登坂由香、山田裕一、石崎昌夫、山崎美智子、本多隆文. CKD を保有する喫煙者の CVD リスクファクターの特徴. 第 84 回日本衛生学会 2014 年 5 月 22 日 岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)

登坂由香、山田裕一、石崎昌夫、本多隆文、田畑正司、宮尾 克. 労働者の慢性腎疾患評価法の検討(1)クレアチニンとシスタチンCによるeGFR. 第83回日本衛生学会 2013年3月24日 金沢大学 (石川県金沢市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

登坂 由香 (NOBORISAKA, Yuka)
金沢医科大学・医学部・講師
研究者番号: 90288275

(2)研究分担者

田畑 正司 (TABATA, Masaji)
金沢医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号: 40188404

宮尾 克 (MIYAO, Masaru)
名古屋大学・情報科学研究科・教授
研究者番号: 70157593

(3)連携研究者

山田 裕一 (YAMADA, Yuichi)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70158228

石崎 昌夫 (ISHIZAKI, Masao)
金沢医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 10184516

本多 隆文 (HONDA, Ryumon)
金沢医科大学・看護学部・教授
研究者番号: 60097441

横山 仁 (YOKOYAMA, Hitoshi)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50191531