

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25860438

研究課題名(和文)日本人における腎洞内脂肪の実態解明。

研究課題名(英文)Association between renal sinus fat volume and metabolic factors in Japanese men

研究代表者

宮澤 伊都子(Miyazawa, Itsuko)

滋賀医科大学・医学部・医員

研究者番号：20649305

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は日本人一般住民男性において、腹部単純CT画像から腎洞内脂肪の体積・面積を測定し、肥満指標、循環器疾患危険因子、腎機能等との関連を検討したものである。横断的分析結果により、腎洞内脂肪体積、面積ともに肥満指標と有意な正の相関関係を認め、血圧、血糖、中性脂肪と正の相関関係、HDL、eGFRと負の相関関係が示唆され、尿蛋白とは関連がなかった。またベースライン、追跡調査ともに腹部単純CT画像を得られた706人の検討では、4.7年の追跡期間で腎洞内脂肪体積、面積ともに有意に増加した。しかし今回の検討では測定者間の誤差が大きく、結果は過小評価されている可能性があり、測定系の確立に問題が残されている。

研究成果の概要(英文)：We investigated the association between renal sinus fat volume or area and metabolic or subclinical atherosclerosis factors in Japanese men aged 40-79 years in a general population. Renal sinus fat volume and area were significantly associated with measurements of obesity, such as body weight, BMI, waist circumference and visceral fat area. Renal sinus fat volume and area tended to be positively associated with blood pressure, glucose level and serum triglyceride level and inversely associated with serum HDL-cholesterol level and eGFR. However these results were not significant because there were much measurement error in this study, unfortunately. Proteinuria was not associated with renal sinus fat. Renal sinus fat volume and area have increased significantly for 4.7 years. We had to solve some problems about establishment of measurement system to use renal sinus fat volume or area in the clinical situation.

研究分野：医学

キーワード：腎洞内脂肪 疫学 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

肥満、特に内臓脂肪が蓄積する腹部肥満では蛋白尿や腎機能低下をきたしやすく、わが国の疫学調査でも、メタボリックシンドローム患者では、慢性腎臓病(CKD)の累積発症率、相対危険が高まることが報告されている。近年、この内臓脂肪においてはその蓄積部位が着目されており、特に異所性脂肪と呼ばれる古典的な脂肪蓄積部位以外に蓄積する脂肪の有害性に注目が集まっている。異所性脂肪の1つである「腎洞内脂肪」の蓄積はレニンアルドステロン系の活性化、腎静脈を加圧することによる血行動態の異常を引き起こし、腎機能に影響すると考えられている。

また一方でわが国のCKD患者数は1,330万人に達していることが明らかになり、今や成人の8人に1人がCKDであり、(平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班)新たな国民病ともいわれる。CKDは末期腎不全の予備群であると同時に、心血管疾患(cardiovascular disease: CVD)の危険因子である。心機能と腎機能との密接な関連が病態に反映される、いわゆる「心腎連関」という概念は臨床的に広く受け入れられたが、その分子機序の理解は十分ではない。腎洞内脂肪の役割を解明することにより腎機能への影響のみならず、異所性脂肪沈着という新たな側面からCVDへの対策を提言しうる可能性がある。

近年、米国一般住民において、腎洞内脂肪は高血圧やCKDと関連したことが報告されたが、日本人における研究は未だ報告されていない。また、米国人と日本人では脂質異常の性質や割合、BMI自体も大きく異なるため、日本人における疫学的研究の必要性があると考えた。

2. 研究の目的

本研究では日本人一般住民において、腎洞内脂肪と腎機能および肥満、潜在性動脈硬化症との関連を明らかにすることを目的とする。具体的には現在進行中である日本人一般住民の前向きコホートにおいて、マルチディテクターCT(MDCT)により腎洞内脂肪の定量を行い、以下を明らかにすることである。

1: 日本人一般住民における腎洞内脂肪の分布の実態を明らかにする。

2: 腎洞内脂肪と尿蛋白、血清クレアチニン、eGFRなど腎機能との関連、また喫煙や飲酒といった生活習慣、血圧(家庭血圧も含む)など腎機能に影響を及ぼす因子との関連を明らかにする。さらに慢性腎臓病(CKD)との関連も検討する。

3: 腎洞内脂肪と肥満度、腹囲、腰囲、体脂肪率、といった肥満指標、また内臓脂肪面積、皮下脂肪面積との関連を明らかにする。さらにメタボリックシンドロームとの関連も検

討する。

4: 腎洞内脂肪と冠動脈石灰化、頸動脈内中膜肥厚度(IMT)および頸動脈プラーク、脈波伝播速度、ABIといった潜在性動脈硬化指標との関連を明らかにする。

以上について、横断的検討を行い、その後、縦断的な検討も行い、腎洞内脂肪の意義について明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 滋賀動脈硬化疫学研究(SESSA)

滋賀動脈硬化疫学研究(SESSA)は滋賀県草津市の地域住民から無作為に抽出された男性1094人(40~79歳)について、潜在性動脈硬化関連指標を詳細に調査し、同時に詳細な問診・血液検査等を実施している。加えて2010年~2014年にかけて、上記対象者においては追跡調査が実施された。

(2) 本研究では既に実施されている腹部単純CT画像を解析することにより、腎洞内脂肪の定量的評価を行い、肥満指標や腎機能、潜在性動脈硬化性指標との関連、腎洞内脂肪の経時的変化について研究を行った。腎洞内脂肪は主に右腎で計測し、“Framingham Heart Study Renal Sinus Fat Measurement Protocol”(Foster MC et.al.Hypertension. 2011;58:784-790)に基づいたプロトコールを作成し、腎洞内脂肪体積(RSFV)および腎洞内脂肪面積(RSFA)の測定を行った。これらの計測には医用画像処理システム(Acuarius Intuition, TeraRecon)を使用した。

(3) (2)で得られた測定結果を(1)の既存のベースライン調査データベースおよび追跡調査データベースと統合して分析用のデータベースを構築した。

4. 研究成果

ベースライン時における横断的分析
2006~2008年のベースライン調査時に腹部単純CTを撮像し、右腎にてRSFV、RSFAを測定できた777人を分析対象とした。ベースライン時のRSFV・RSFAはそれぞれ、 $7.3 \pm 6.0 \text{ cm}^3$ 、 $2.4 \pm 1.9 \text{ cm}^3$ であった。RSFVは体重、BMI、体脂肪率、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積といった肥満指標と有意な正の相関関係を認めた。RSFAも同様であり、さらにBMIや腹囲とも有意な正の相関を示した。両者ともに血圧や血清脂質との関連は認めず、RSFAはHbA1cと有意な正の相関関係を認めた。eGFR、シスタチンC等の腎機能との関連は認めなかった(図1)。蛋白尿との関連については尿蛋白陰性、陽性の2群で比較すると、尿蛋白陰性群(n=397)のRSFV、RSFAはそれぞれ $7.0 \pm 5.6 \text{ cm}^3$ 、 $2.3 \pm 1.8 \text{ cm}^2$ 、尿蛋白陽性群(n=273)は $6.5 \pm 5.7 \text{ cm}^3$ 、 $2.2 \pm 2.0 \text{ cm}^2$ であり、両群に統計学

的な有意差は認めなかった (P=0.287、P=0.396)。

図1: 腎洞内脂肪と関連する因子(ベースライン調査時)

	RSFV	RSFA
年齢	-0.040	0.013
身長	0.033	0.006
体重	0.074*	0.085*
BMI	0.061	0.094*
体脂肪率	0.087*	0.096*
収縮期血圧	-0.061	-0.039
拡張期血圧	-0.002	-0.009
脈拍数	-0.025	-0.024
腹囲	0.044	0.075*
腰囲	0.039	0.054
内臓脂肪面積	0.085*	0.116*
皮下脂肪面積	0.097*	0.108*
総コレステロール	0.012	0.014
中性脂肪 (Log)	0.014	0.007
HDL	-0.056	-0.069
血清クレアチニン	-0.034	-0.023
eGFR	0.034	0.009
尿酸	0.017	-0.012
シスタチンC	0.006	0.027
空腹時血糖	0.021	0.047
HbA1c	0.042	0.077*
CRP (Log)	0.030	0.025

*P < 0.05

追跡調査時における横断的分析

2010～2014年の追跡調査時に腹部単純 CT を撮像し、右腎にて RSFV、RSFA を測定できた 706 人を分析対象とした。

追跡調査時の RSFV・RSFA はそれぞれ 9.5 (5.4, 14.0)cm³、3.0 (1.8, 4.4)cm²であった。RSFV、RSFA とともに体重、BMI、体脂肪率、腹囲、腰囲といった肥満指標と有意な正の相関関係を認めた。年齢、収縮期血圧とは正の相関関係を認めた。血清脂質では中性脂肪とは正相関、HDL とは逆相関を認めた。

図2: 腎洞内脂肪と関連する因子(追跡調査時)

	RSFV	RSFA
年齢	0.104*	0.230**
身長	0.023	-.038
体重	0.485**	0.387**
BMI	0.469**	0.448**
体脂肪率	0.401**	0.377**
収縮期血圧	0.085*	0.090*
拡張期血圧	0.033	-0.007
脈拍数	0.033	0.075*
腹囲	0.525**	0.504**
腰囲	0.427**	0.402**
総コレステロール	-0.009*	-0.011
中性脂肪 (Log)	0.242**	0.199**
HDL	-0.177**	-0.163**
血清クレアチニン	0.112*	0.154**
eGFR	-0.122*	-0.176**
尿酸	0.116*	0.123*
空腹時血糖	0.176**	0.170**
HbA1c	-0.052	-0.103*

*P < 0.05

**P < 0.001

空腹時血糖とは正の相関を認めたが、HbA1c との関連は弱かった。腎機能との関連では血清クレアチニンとは正相関、eGFR とは逆相関を認めた (図 2)。

蛋白尿との関連については尿蛋白陰性、陽性の 2 群で比較すると、尿蛋白陰性群(n=422) の RSFV、RSFA はそれぞれ 10.4 ± 7.2cm³、3.3 ± 2.1cm²、尿蛋白陽性群(n=36)は 9.8 ± 7.0cm³、3.4 ± 2.1cm² であり、両群に統計学的な有意差は認めなかった (P=0.653、P=0.755)。

ベースライン調査から追跡調査までの腎洞内脂肪の推移についての検討

ベースライン調査、追跡調査の両方で腹部単純 CT 画像を撮像し、右腎にて RSFV、RSFA を測定できた 706 人を分析対象とした。

ベースライン時の RSFV、RSFA はそれぞれ 6.8 ± 5.6cm³、2.2 ± 1.9cm²であった。平均追跡期間 4.7 年で施行された追跡調査時の RSFV、RSFA はそれぞれ 10.6 ± 7.1cm³、3.3 ± 2.0cm² であり、両者とも有意に増加していた (P < 0.0001)。

考察

本研究において RSFV、RSFA とともに肥満指標との正の相関関係を有意に認めたが、既報に示されているような高血圧や腎機能との関連は追跡調査時の横断的分析でのみ認められた。血糖や血清脂質においても同様であった。RSFV、RSFA の測定においては、先に記したように既報に基づいたプロトコルを作成し、測定者にはあらかじめトレーニングを受けてから、測定作業に携わるようにしていたが、測定者間の誤差が生じやすく、特にベースライン調査時の測定については 3 名の測定者により行われたため、1 名が測定した追跡調査時の測定結果に比べ、データのばらつきが大きかった。そのため、図 1 に示した相関は 3 人の測定者で調整を行っても、図 2 のような結果は得られなかった。

RSFV、RSFA の測定については 1 検体約 8 分程度を要する作業であり、ある程度自動計測機能を使用する作業ではあり、簡便ではあるものの、どこまでを腎盂として捉えるか、という点で測定者の主観が入りやすく、誤差が生じやすいことが考えられた。

従って、RSFV、RSFA 測定は既存の画像データから得られる情報として、新たな侵襲を伴わずに得られ、非常に有益と思われるものの、測定者間での誤差を可能な限り小さくするように測定者たちの十分なトレーニングと測定技術の確認が必要であることが示唆された。

実際の日常臨床への応用については測定系の確立に関する問題点がまだ多数残されている。

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)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Fujiyoshi A, Miura K, Kadowaki S, Azuma K, Tanaka S, Hisamatsu T, Arima H, Kadota A, Miyagawa N, Takashima N, Ohkubo T, Saitoh Y, Torii S, Miyazawa I, Maegawa H, Murata K, Ueshima H; SESSA Research Group. Lifetime cigarette smoking is associated with abdominal obesity in a community-based sample of Japanese men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *Prev Med Rep.* 16(4): 225-32, 2016, doi: 10.1016/j.pmedr.2016.06.013. eCollection 2016 Dec. (査読有)

2. Yamazoe M, Hisamatsu T, Miura K, Kadowaki S, Zaid M, Kadota A, Torii S, Miyazawa I, Fujiyoshi A, Arima H, Sekikawa A, Maegawa H, Horie M, Ueshima H; SESSA Research Group. Relationship of Insulin Resistance to Prevalence and Progression of Coronary Artery Calcification Beyond Metabolic Syndrome Components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 36(8): 1703-8, 2016, doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307612. Epub 2016 Jun 9. (査読有)

3. Murakami Y, Nagatani Y, Takahashi M, Ikeda M, Miyazawa I, Morino K, Ohkubo T, Maegawa H, Nitta N, Sakai H, Nota H, Ushio N, Murata K. Data set for renal sinus fat volume and visceral adipose tissue volume on computed tomography. *Data Brief.* 7:1658-64, 2016, doi: 10.1016/j.dib.2016.04.027. eCollection 2016 Jun. (査読無)

4. Murakami Y, Nagatani Y, Takahashi M, Ikeda M, Miyazawa I, Morino K, Ohkubo T, Maegawa H, Nitta N, Sakai H, Nota H, Ushio N, Murata K. Renal sinus fat volume on computed tomography in middle-aged patients at risk for cardiovascular disease and its association with coronary artery calcification. *Atherosclerosis.* 246(3): 374-81, 2016, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.014. Epub 2015 Dec 20. (査読有)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 宮澤伊都子, 大久保孝義, 藤吉朗, 久松隆史, 門田文, 村上陽子, 永谷幸裕, 門脇紗也佳, 村田喜代史, 前川聡, 三浦克之, 上島弘嗣 for the SESSA research group. 日本人一般住民男性における腎異所性脂肪と肥満

指標との関連: 滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA), 第 53 回日本循環器病予防学会学術集会, 京都, 2017 年 6 月 16 日

2. 宮澤伊都子, 大久保孝義, 三浦克之, 藤吉朗, 門脇紗也佳, 宮川尚子, 高嶋直敬, 斉藤祥乃, 鳥居さゆ希, 久松隆史, 門田文, 前川聡, 上島弘嗣 for the SESSA Research Group. 日本人男性における心臓周囲脂肪の実態—滋賀動脈硬化疫学研究(SESSA)—, 第 49 回日本循環器病予防学会学術集会, 金沢, 2016 年 6 月 14 日

3. Itsuko Miyazawa, Takayoshi Ohkubo, Sayaka Kadowaki, Akira Fujiyoshi, Takashi Hisamatsu, Aya Kadota, Hisatomi Arima, Katsuyuki Miura, Hiroshi Maegawa, Hirotsugu Ueshima, for the SESSA Research Group. Which factors predict longitudinal change of pericardial fat volume in Japanese men? —the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA), 第 80 回日本循環器学会学術集会, 仙台, 2016 年 3 月 20 日

6. 研究組織

(1)研究代表者

宮澤 伊都子 (Miyazawa, Itsuko)

滋賀医科大学・医学部・医員

研究者番号: 20649305

(2)研究分担者

なし