

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870218

研究課題名(和文) 健診コホートをを用いた慢性腎臓病の進展および改善因子の縦断的検討

研究課題名(英文) Longitudinal study of progression and improvement factors of chronic kidney disease using health checkup cohort

研究代表者

遠山 直志 (Toyama, Tadashi)

金沢大学・附属病院・特任助教

研究者番号：50624871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病(CKD)の進展に関連した尿酸の影響について、1998年から2007年までに健康診断を受診した方を対象に縦断的な検討を行った。eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満をアウトカムとした検討では、男性において尿酸値 4-4.9 mg/dL の群と比較して、尿酸値 6 mg/dL 以上の群においてリスクが高値であった。女性においても同様の検討を行ったが、明らかな傾向は認めなかった。一方で蛋白尿 1+ 以上をアウトカムとした検討では、女性において血清尿酸値 6 mg/dL 以上の群が 4 mg/dL 未満の群と比較してリスクが高値であり、男性では明らかな傾向を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：A longitudinal study was conducted for those who received a medical examination from 1998 to 2007 on the relationships between serum uric acid (SUA) and the development of chronic kidney disease (CKD). In a study with eGFR less than 60 mL/min/1.73m² as an outcome, the risk was high in the group with SUA 6 mg/dL or higher, compared to the group with SUA 4 to 4.9 mg/dL in men. The same study was done for women, but no obvious trend was observed. On the other hand, in a study with proteinuria 1+ or more as an outcome, the risk is higher in women with SUA 6 mg/dL or higher than the group with SUA less than 4 mg/dL, and an obvious trend was not observed in men.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：臨床疫学 尿酸 慢性腎臓病

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病(CKD)は日本人成人の13パーセントが罹患する国民病である。CKDは末期腎不全のリスク因子であり、透析患者数の増加が近年、社会的および経済的に問題となっている。2011年末の維持透析患者数が30万人をこえ、医療費は1兆円以上となる。加えて、慢性腎臓病は透析導入だけでなく、心血管イベントのリスク因子でもあることが、近年の研究で明らかとなった。応募者は、糖尿病患者を対象としたメタ解析において、アルブミン尿とGFR低値が腎不全、心血管死亡、総死亡のリスク因子であり、さらに独立して影響していることを報告している。CKDの発症に関連したリスク因子として、血圧やメタボリックシンドロームなどが報告されているが、尿酸などの代謝因子について住民レベルでの検討の余地はある。

厚生労働省のCKD進展予防のための班研究において、CKD該当者に対する保健指導などのありかたが示されている。これらはCKDを発症した患者の進展を阻止することを目的としている。一方で、CKDの発症予防、さらには発症したCKDを改善する方策の理論背景は十分とはいえない。そのためには、CKDを発症や早期の段階での改善に関連する因子を明らかにすることが不可欠である。

健診項目において、その後の保健指導などで介入が可能な項目としては、脂質異常症や高尿酸血症、あるいは生活習慣そのものと思われる。それらがリスク因子である場合、早期に介入することで、CKD発症を抑制あるいはCKDを改善することで、将来的な健康状態の維持、医療費の削減が期待できる。

2. 研究の目的

日本人の大規模健診コホートをを用いて、CKDの発症と改善に関連する因子について、探索的な検討を行うことを目的とした。

検討する項目として尿酸がこれまでに十分な検討が報告されておらず、本研究においてCKDとの関連を詳細に検討する方針とした。

3. 研究の方法

JA厚生連神奈川において一般健康診断を施行した24万人を10年間追跡した健診コホートデータを解析対象とした。アウトカムはCKD(糸球体濾過量の低下あるいは蛋白尿)とした。リスク因子としては尿酸、脂質などを検討した。

CKDのアウトカムとしてeGFR <60 mL/min/1.73 m²、および蛋白尿1+以上を設定し、それぞれにおいて検討をした。説明変数としては血清尿酸値に加え、年齢、性別、血圧、血糖値などを用いた。

アウトカムと説明変数の関連について、Cox

比例ハザードモデルを用いて検討した。さらに1年あたりのeGFR変化量の多変量調整には説明変数の最小二乗平均を用いた。

4. 研究成果

慢性腎臓病の進展に関連した尿酸の影響について、1998年から2007年までに健康診断を受診した方を対象に縦断的な検討を行った。

(1) eGFR低下と高尿酸血症との関連

推算糸球体濾過量(eGFR)の低下と高尿酸血症との関連について検討を行った。対象は男性41,632例でありeGFR 60 mL/min/1.73 m²以上で1年以上の観察期間がある者を対象とした。平均年齢は45.4歳であり、本邦の平均年齢と近似した値であった。

eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満をアウトカムとした高尿酸血症との関連についてCox非比例ハザードモデルを用いて既知のリスク因子を補正して検討を行った。その結果、男性において尿酸値4-4.9 mg/dLの群と比較して、尿酸値6 mg/dL以上の群においてリスクが高

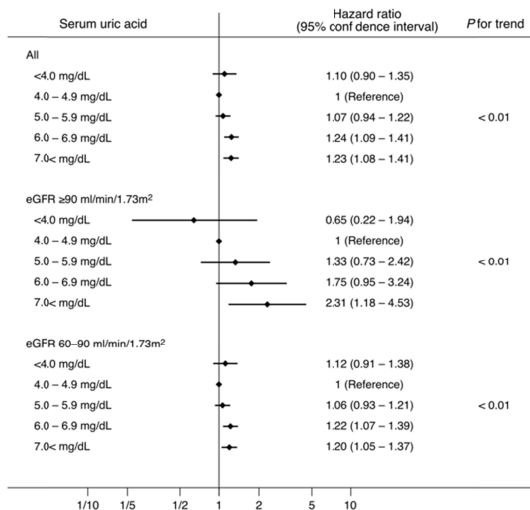


図1 血清尿酸値別のCKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)発症リスク

値であり約20%のリスク増加となった(図1)。その傾向はeGFR 60-90, > 90 mL/min/1.73 m²を対象としたサブグループ解析においても同様の傾向を認めた。

血清尿酸値の影響をさらに検討するため、1年あたりのeGFRの変化率について観察開始時の尿酸値別に検討を行った(図2)。既知のリスク因子で補正した最小二乗平均の結果、血清尿酸値が高いほどeGFRの低下速度が大きい傾向を認め(p for trend < 0.01)、CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)発症のリスクと同様に尿酸値4-4.9 mg/dLの群と比較して、尿酸値6 mg/dL以上の群において低下速度が有意に大きかった。女性についても同様の検討を行ったが、血清尿酸値とeGFR変化率の相関は認めなかった。

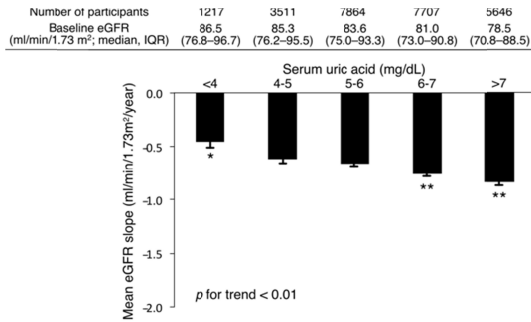


図 2 血清尿酸値別の eGFR 変化率

女性においても同様の検討を行ったが、明らかな傾向は認めなかった。

(2) 蛋白尿発症と高尿酸血症との関連

つづいて蛋白尿発症（蛋白尿 1+ 以上）をアウトカムとして高尿酸血症との関連について検討を行った。

男女ともに尿酸値が高値であるほど蛋白尿の発症率は高くなる傾向であり、尿酸値が 6 mg/dL 以上の女性の群でもっとも高く、1000 人年あたり 12.0 例が蛋白尿を発症した（図 3）。男性においても同様の傾向を認めたが、傾向はゆるやかであった。

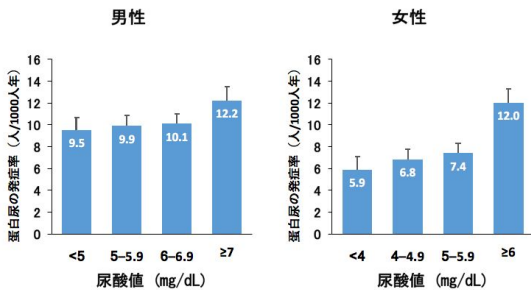


図 3 蛋白尿発症率と尿酸値との関係

蛋白尿発症をアウトカムとし、Cox 比例ハザードモデルを用いて既知のリスク因子を補正したうえで解析を行ったところ、男性では高尿酸血症と蛋白尿発症との関連は認めなかった。一方で女性においては血清尿酸値が高値であるほど蛋白尿の発症率が高い傾向をみとめた（P for trend 0.01）（図 4）。血清尿酸値のカテゴリー別の検討では、血清尿酸値 < 4 mg/dL と比較して 6 mg/dL の群において蛋白尿の発症率が有意に高かった（ハザード比 1.64、95%信頼区間 1.19-2.56）。一方で、男性では明らかな傾向を認めなかった（P for trend 0.62）。

本研究によって、男性においては高尿酸血症は eGFR 低下（< 60 mL/min/1.73 m²）と関連しており、女性においては蛋白尿発症と関連していた。

また、男女ともに尿酸値 6 mg/dL 以上でリスクが有意に増加した。一般的に男性と女性では平均尿酸値が異なり、男性が高い傾向にある。そのような背景があるにもかかわらず、本研究ではリスク因子として影響のある尿酸値のカットオフ値が共通であったことは興味深い。このことから、男女ともに尿酸値 6 mg/dL 以上が介入を考慮すべき状態として考えられる。

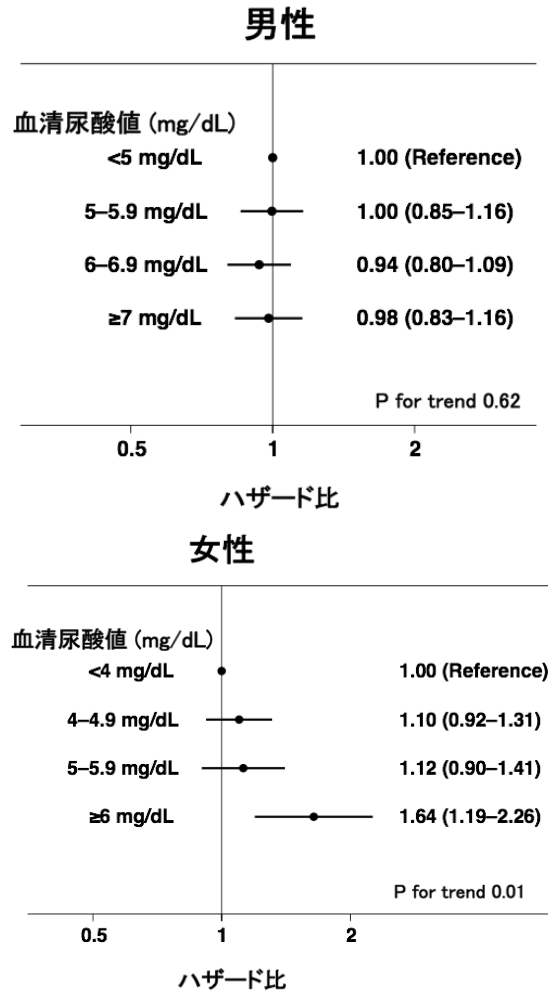


図 4 血清尿酸値別の蛋白尿発症リスク

本研究は大規模な健診データを用いて検討を行ったことで、明確なカットオフを示すことができ、女性で稀である高尿酸血症についても詳細な解析を行うことができた。男女において尿酸の影響が eGFR・蛋白尿と異なったことは興味深い。高尿酸血症と腎の病理学的関連についての検討はまだ少なく、腎生検標本を用いた検討が必要と考えられる。

本研究では目的に示したように CKD の改善についても検討を行ったが、本研究のコホートでは平均への回帰における問題の解決が難しかった。今後、頻回に腎機能が測定されたコホートなどで解決が必要な課題と考えられる。

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1件)

Toyama T, Furuichi K, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Perkovic V, Kobayashi M, Mano T, Kaneko S, Wada T. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Chronic Kidney Disease in a Japanese Cohort with Normal or Mildly Reduced Kidney Function. PLoS One. 2015 Sep 10;10(9):e0137449. doi: 10.1371/journal.pone.0137449. (査読あり)

〔学会発表〕(計3件)

遠山直志, 北島信治, 原章規, 岩田恭宜, 坂井宣彦, 清水美保, 古市賢吾, 和田隆志. 第59回日本腎臓学会学術総会, 一般住民における蛋白尿発症のリスク因子としての高尿酸血症. 2016年6月19日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

Tadashi Toyama, Kengo Furuichi, Shinji Kitajima, Akinori Hara, Yasunori Iwata, Norihiko Sakai, Miho Shimizu, Takashi Wada. Hyperuricemia As a Risk Factor for the Development of Proteinuria: An Analysis of General Population Cohort. APCN/ANZSN 2016. 2016年9月18日, パース(オーストラリア)
Tadashi Toyama, Shinji Kitajima, Akinori Hara, Yasunori Iwata, Norihiko Sakai, Miho Shimizu, Kengo Furuichi, Takashi Wada. Hyperuricemia as a Risk Factor for Proteinuria in Japanese General Population. ASN Kidney Week 2016. 2016年11月18日, シカゴ(アメリカ)

〔図書〕(計2件)

遠山直志, 和田隆志「腎臓と尿酸; 臨床疫学」尿酸と血糖(先端医学社) 2016年4月号 Vol.2 No.2 p70-74.

遠山直志, 和田隆志「Basic & Clinical Q&A 健康診断の尿酸値はどのように活かせばよいでしょうか?」尿酸と血糖(先端医学社) 2016年10月号 Vol.2 No.2 p228-229,

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

遠山直志 (TOYAMA, Tadashi)
金沢大学・附属病院・特任助教
研究者番号: 50624871

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

和田隆志 (WADA, Takashi)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 40334784

古市賢吾 (FURUICHI, Kengo)
金沢大学・附属病院・准教授
研究者番号: 50432125