

平成30年5月3日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09267

研究課題名(和文) 地域一般住民において慢性腎臓病と脂質異常症が心血管病発症に及ぼす影響：久山町研究

研究課題名(英文) Prediction of cardiovascular disease by dyslipidemia and chronic kidney disease in a general Japanese population: The Hisayama study

研究代表者

永田 雅治 (Nagata, Masaharu)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：70645639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：福岡県久山町の一般住民を対象とした疫学研究(久山町研究)の成績を用いて、CKDの有無別に脂質異常が心血管病発症に及ぼす影響を検討した。1988年の循環器健診を受診した40歳以上の男女2630名を19年間追跡した成績をみると、non HDL-C上昇はCHDの有意な危険因子であり、non HDL-Cの評価はCKD患者のCHD発症を予測する上で重要であることが明らかになった。直ちにこの研究内容を論文化し、2017年に英文専門誌に掲載された。

(Usui T, Nagata M, Hata J, et al. J Atheroscler Thromb, 2017.24:705-716)

研究成果の概要(英文)：The Hisayama Study is a population-based cohort study of CVD, which was established in 1961 in the town of Hisayama. A total of 2,630 community-dwelling Japanese individuals (1,107 men and 1,523 women) aged >40 years were prospectively followed up for an average of 19 years, and the association between serum non-HDL-C levels and the incidence of type-specific CVD was estimated by using a Cox proportional hazards model. At baseline, 357 subjects had CKD. During the follow-up, 186 coronary heart disease (CHD) and 277 stroke events occurred. In the CKD group, the risk of CHD was significantly higher in non-HDL-C levels of 150-189 mg/dL (hazard ratio [HR], 2.23) and in >190 mg/dL (HR, 3.20) compared to <150 mg/dL, while in the non-CKD group, the risk of CHD was significantly higher only in >190 mg/dL (HR, 2.12). Our findings suggest that the association between higher serum non-HDL-C levels and CHD was greater in individuals with CKD than those without CKD.

研究分野：疫学

キーワード：慢性腎臓病 脂質異常症 心血管病 追跡研究

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 腎機能低下や尿蛋白の有無で診断される慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)も心血管病のリスクを高めることが、近年の国内外の追跡研究より明らかになってきた。わが国では、地域住民におけるCKD頻度が時代とともに増えつつあることから<sup>1)</sup>、CKDとそれに合併する他の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症等)の管理方法を検討し、心血管病の予防につなぐことは重要な国民的課題である。

(2) CKD患者に合併する高血圧、糖尿病、脂質異常症等の管理目標値を示したガイドラインは、これまでにいくつか発表されていたが、脂質管理目標値については一定の見解が得られていなかった。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版<sup>2)</sup>(日本動脈硬化学会編)では、「non HDL コレステロール150mg/dL未滿を管理目標とする」としているが、わが国ではCKDの有無別にみた脂質異常症と心血管病発症の関係はほとんど検討されておらず、日本人のエビデンスは不十分であった。よって、日本人CKD患者に合併する脂質異常症が心血管病発症に及ぼす影響を検討し、ガイドラインの妥当性を検証することが求められていた。

(3) 血清脂質マーカーの中でも、non HDL コレステロール値の上昇は心血管病発症の有意な危険因子であるとの報告が一般住民を対象とした疫学研究において散見されるようになり、non HDL コレステロール値の有用性が注目されるようになってきた。欧米人を対象とした研究では、CKD患者においてもnon HDL コレステロール上昇と心血管病発症の間に明らかな関連があると報告していたが<sup>3)</sup>、アジア人を対象とした研究はほとんどなされていなかった。よって日本人一般住民を対象とした検討を行い、日本人におけるCKDの脂質管理のあり方を明らかにする必要があった。

## 2. 研究の目的

CKDの有無別にnon HDL コレステロール値と心血管病発症の関連を検討し、日本動脈硬化学会が提唱するCKD患者の脂質管理目標値(non-HDL コレステロール150mg/dL未滿)の妥当性を検証することで、将来の臨床現場で必要とされるCKD患者の新たな脂質管理目標を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 久山町研究とは

久山町研究は、地域住民を対象とした疫学研究で、前向きコホート研究を基本的スタイルとしている。研究が始まった1961年から今日まで、心血管病とその危険因子について詳細な調査が行われている。また、久山町住民は年齢・職業構成が全国平均と一致し、栄養摂取状況も国民栄養調査の成績とほとんど変わらない。つまり、久山町住民は偏りの小さな標準的な日本人のサンプル集団であり、この地域の生活習慣病の実態を正確に反映していると考えられる。

### (2) 対象

1988年の久山町循環器健診を受診した40歳以上の住民のうち、データ不備例を除く2,630名を19年間追跡した。受診者のほぼ全員に空腹時採血を行い、血清脂質マーカー(総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、non HDL コレステロール、中性脂肪)、血清クレアチニン、蛋白尿の測定を含む包括的な調査を実施した。

### (3) 追跡方法

1988年の健診受診者を対象とし、心血管病発症について追跡した。追跡方法は、以下の3つのシステムを用いた。

生活習慣病健診の受診時に評価する。

久山町で実施される年一回の健診にお

いて、受診者に問診と医師による診察を行い、心血管病発症の有無を調査している。各年度の健診受診率は約60-80%である。未受診者、転出者についてはアンケートなどを用い心血管病発症の有無を確認している。過去の追跡脱落率は0.2%以下と極めて低い。心血管病発症またはその疑いのある者は全員、研究スタッフが往診し、病歴、理学的所見、CTまたはMRI画像データを収集して診断を確定している。死亡時には、臨床情報の再検討および剖検により心血管病の診断を確定する。

#### (4)CKD の定義

CKD は日本腎臓学会の定義をもとに、GFR(推算糸球体濾過量) < 60mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の腎機能低下、もしくは 蛋白尿(アルブミン尿)のどちらかが存在する場合と定義する。また、eGFR の算出には以下の式(日本腎臓学会式)を用いる。

eGFR(mL/分/1.73 m<sup>2</sup>):  $194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$  (女性は $\times 0.739$ )

#### (5) 解析対象疾患 (エンドポイント)

心血管病には以下の疾患が含まれる。

脳卒中：脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血  
 虚血性心疾患：心筋梗塞、発症1時間以内の心臓突然死、経皮的冠動脈形成術・冠動脈バイパス術施行

#### (6) 統計解析

統計解析は、SAS 解析システムを用いた。発症率・死亡率は人年法で算出した。統計専門家と共にこのデータに最適な統計モデルの構築を行った。

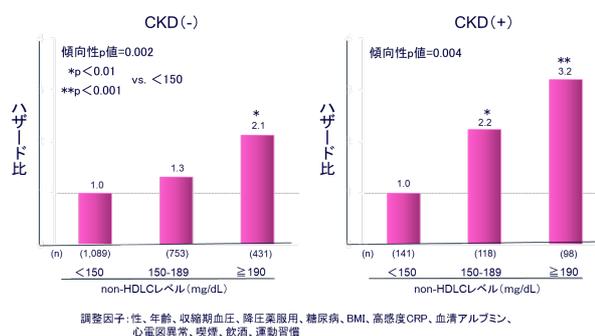
### 4 . 研究成果

追跡期間中に虚血性心疾患 186 例、脳卒中 277 例の発症をみた。

#### (1) CKD の有無別に見た non HDL コレステロール値と虚血性心疾患発症の関係

CKD(-)群における虚血性心疾患発症の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、non HDL-コレステロール低値群に比べ中間値群 1.31 (0.86-1.99)、高値群 2.12 (1.33-3.38)と高値群で有意に高く、CKD(+)群ではそれぞれ 2.23 (1.04-4.77)、3.20 (1.46-7.03)と中間値群のレベルから有意に上昇した(図1)。

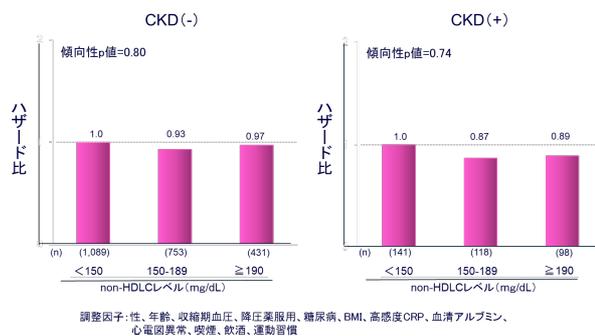
図1 non-HDLコレステロールレベル別に見た虚血性心疾患発症のハザード比 久山町男女2,630名、40歳以上、1988-2007年、多変量調整



#### (2) CKD の有無別に見た non HDL コレステロール値と脳卒中発症の関係

non HDL コレステロール値と脳卒中発症の間には有意な関連を認めなかった(図2)。

図2 non-HDLコレステロールレベル別に見た脳卒中発症のハザード比 久山町男女2,630名、40歳以上、1988-2007年、多変量調整



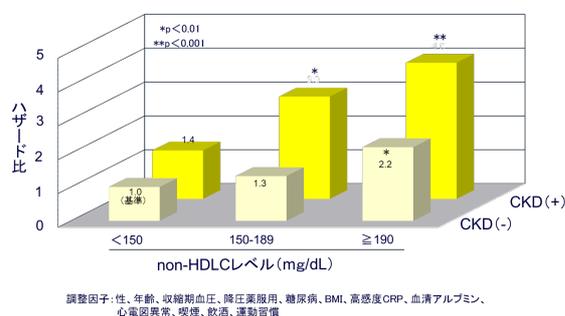
#### (3) CKD および non HDL コレステロール値と虚血性心疾患発症の関係

虚血性心疾患の発症リスクについて、CKD と non HDL コレステロール値を組み合わせで検討した(図3)。CKD(-)でも non HDL コレステロール値上昇に伴って虚血性心疾患発

症のリスクは上昇し、CKD(-)かつ non HDL コレステロール<150mg/dL 群を基準とすると、190mg/dL 群は 2.18 倍有意に増加した。

CKD(+) では non HDL コレステロール値上昇に伴い虚血性心疾患発症のリスクはさらに増加し、CKD(-)かつ non HDL コレステロール<150mg/dL 群に比べ、CKD(+)かつ non HDL コレステロール 150-189mg/dL 群、CKD(+)かつ non HDL コレステロール 190mg/dL 群ではそれぞれ3.03倍、4.02倍に有意に増加した。また、CKD と non HDL コレステロール値の間で明らかな交互作用は認めず、CKD と non HDL コレステロール値上昇は互いに独立した危険因子であった。

図3 CKDおよびnon-HDL-Cと虚血性心疾患発症の関係  
久山町男女2,630名、40歳以上、1988-2007年、多変量調整



#### (4)まとめ

わが国の CKD 患者において、non HDL コレステロール値上昇は虚血性心疾患の有意な危険因子であり、non HDL コレステロール値の評価は CKD 患者の虚血性心疾患発症を予測する上で重要である。

#### <引用文献>

- 1) Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 2557-2564.

- 2) Shimizu R, Torii H, Yasuda D, et al.: Serum lipid goal attainment in chronic kidney disease (CKD) patients under the Japan Atherosclerosis Society (JAS) 2012 guidelines. J Atheroscler Thromb 2015; 22: 949-957
- 3) Lamprea-Montealegre JA, Sharrett AR, Matsushita K, Selvin E, Szklo M, Astor BC. Chronic kidney disease, lipids and apolipoproteins, and coronary heart disease: the ARIC study. Atherosclerosis 2014; 234: 42-46.

#### 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)

- Usui Tomoko, Nagata Masaharu, Hata Jun, Mukai Naoko, Hirakawa Yoichirou, Yoshida Daigo, Kishimoto Hiro, Kitazono Takanari, Kiyohara Yutaka, Ninomiya Toshiharu. Serum Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Disease in Community Dwellers with Chronic Kidney Disease: the Hisayama Study. J Atheroscler Thromb. 2017; 24(7):706-715

〔学会発表〕(計1件)

- 碓井知子、永田雅治、二宮利治、伊豆丸堅祐、北園孝成、清原 裕  
「慢性腎臓病の有無別にみた血清 non HDL コレステロールと心血管病発症の関連：久山町研究」第 57 回日本腎臓学会学術総会

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等：なし

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

永田雅治（NAGATA Masaharu）

九州大学医学研究院・共同研究員

研究者番号：70645639

### (2)研究分担者

二宮利治（NINOMIYA Toshiharu）

九州大学医学研究院・教授

研究者番号：30571765

清原裕（KIYOHARA Yutaka）

九州大学医学研究院・教授

研究者番号：80161602

### (3)連携研究者

なし

### (4)研究協力者

なし