

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2018～2021

課題番号：17K15850

研究課題名(和文)大規模コホートによる慢性腎臓病の生活習慣リスク因子の解明

研究課題名(英文)The large-scale cohort study on life-style related risk factors for CKD

研究代表者

蒲澤 佳子(Kabasawa, Keiko)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任助教

研究者番号：70529726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、進行中の大規模疫学研究(魚沼コホート研究、40歳以上、N = 39,764)の枠組みを用い、慢性腎臓病(CKD)の新規発症例を収集し、CKDの生活習慣関連リスク因子を明らかにすることを目的とした。5年後アンケートによる自己申告CKDの新規発症は回答者(n = 30,495)の2.8%であった。CKDの生活習慣関連因子として、一部同様のコホート調査を含めたベースライン調査データを用い、食事性酸負荷やナトリウム/カリウム比とアルブミン尿の関連や、筋力(握力)と腎機能の関連について、分析することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CKDは糖尿病や高血圧などの生活習慣病が主なリスク因子であり、進行すると末期腎不全だけでなく、心血管病の発症リスクを高める。本研究では、大規模な一般地域住民コホートを用い、5年後追跡調査を完了するとともに、ベースライン調査からCKDの生活習慣関連因子を明らかにすることができた。本研究から発信されるエビデンスは日本人のCKD一次予防戦略のための基礎資料となる。

研究成果の概要(英文)：Using the framework of an ongoing large-scale prospective cohort study (the Uonuma cohort study, 40 years and older, N = 39,764), this study aimed to collect the case of chronic kidney disease (CKD) and identify its lifestyle-related risk factors. Among respondents to the 5-year follow-up survey (n = 30,495), 2.8% self-reported new onset of CKD during the 5-year follow-up period. Using the baseline data, we found the associations of dietary acid load and sodium-to-potassium ratio with albuminuria, and muscle strength (grip strength) with kidney function.

研究分野：疫学

キーワード：慢性腎臓病 コホート研究 生活習慣

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease, CKD）は、何らかの尿異常または腎機能障害が続く状態をいう。日本には約 13.3 万人の CKD 患者が存在すると推計され、成人（≥20 歳）人口の 12.9% を占める。CKD は進行すると末期腎不全に陥るだけでなく、心血管病の発症リスクを高めるため、その予防対策が必要である。

糖尿病や高血圧は確立した CKD のリスク因子である。本邦においては、高尿酸血症が CKD 発症リスクを高めるとするコホート研究がある。これらの関連性には、食事、運動などの生活習慣が関わっていると考えられるが、CKD 発症リスクに関して生活習慣を直接評価した疫学研究は世界的にも少ない。

このように、国内外の多くのコホート研究が臨床検査による生活習慣病関連マーカー（血清尿酸値など）が CKD のリスクと関連することを明らかにしたが、1) 一次予防に有用となる生活習慣の CKD に与えるインパクト、および 2) 生活習慣と生活習慣病関連マーカーとの相互の関連性については、エビデンスは十分とはいえない。

2. 研究の目的

がん・循環器疾患住民コホート研究である魚沼コホート研究（≥40 歳、N = 39,764）の 5 年間の調査の枠組みにおいて、以下の 2 点を明らかにすることを目的とした。

- (1) 生活習慣が CKD に与えるインパクトを解明する
- (2) CKD 発症における生活習慣と生活習慣病関連マーカーの相互関係を解明する

3. 研究の方法

- (1) デザイン 前向きコホート研究（追跡 5 年）

- (2) 対象者

魚沼コホート研究ベースライン調査参加者（40 歳以上の地域住民 39,762 名）および健診受診者（40 歳以上、6,434 名）。一部の研究では、近隣地域の同様のコホート研究（湯沢コホート研究）の情報も含めて分析した。

- (3) 方法

- ① ベースライン調査における CKD 症例の同定、生活習慣との関連についての分析
 - ・CKD はアルブミン尿陽性例（尿アルブミン（ACR）30 mg/g 以上）、尿蛋白 1+以上、あるいは、腎機能低下（推定糸球体ろ過量（eGFR）<60mL/min/1.73m²）とした。
 - ・生活習慣は、アンケート調査票を用いて基本属性、病歴、栄養摂取量、嗜好品、喫煙・飲酒・身体活動などの生活習慣を評価した。湯沢コホートにおいては握力も評価した。
- ② 健診サブグループ検体を利用した、生活習慣関連マーカーと CKD の関連についての分析
 - ・保存血液尿検体を用いて、血清・尿酸、尿カリウム、等を評価した。
- ③ 5 年後追跡アンケート調査ならびに健診情報による CKD の新規発症についての評価
 - ・魚沼コホート研究の 5 年後アンケート調査を用い、CKD の新規発症を評価した。
 - ・協力自治体から住民健診情報を収集し、健診情報による CKD を eGFR <60mL/min/1.73m²あるいは尿蛋白 1+以上として CKD を評価した。

4. 研究成果

- (1) 対象者の特性

ベースライン調査対象者の特性を表 1、表 2 にまとめた。魚沼・湯沢コホートを合わせた研究プロトコルならびにベースラインプロフィールについては、プロトコル論文として報告した¹。

表 1. ベースラインアンケート参加者

	男性	女性
総数	18,893 人	20,869 人
平均年齢	63.2 歳	64.2 歳
糖尿病罹患歴	10.3%	6.6%
高血圧罹患歴	26.4%	21.6%

表 2. ベースラインアンケートと健診参加者

	男性	女性
総数	3,155 人	3,279 人
平均年齢	68.9 歳	67.9 歳
eGFR <60mL/min/1.73m ²	547/3,155 (17.3%)	470/3,278 (14.3%)
ACR ≥30mg/g	646/3,150 (20.5%)	675/3,275 (20.6%)
血清尿酸 (中央値, mg/dL)	5.7 (n = 3,075)	4.4 (n = 3,158)
尿中カリウム (中央値, mEq/L)	51.6 (n = 3,117)	49.85 (n = 3,240)
尿中尿酸 (中央値, mg/dL)	45.9 (n = 3,117)	39.0 (n = 3,240)

(2) 5年後アンケートによるCKD新規発症の評価について

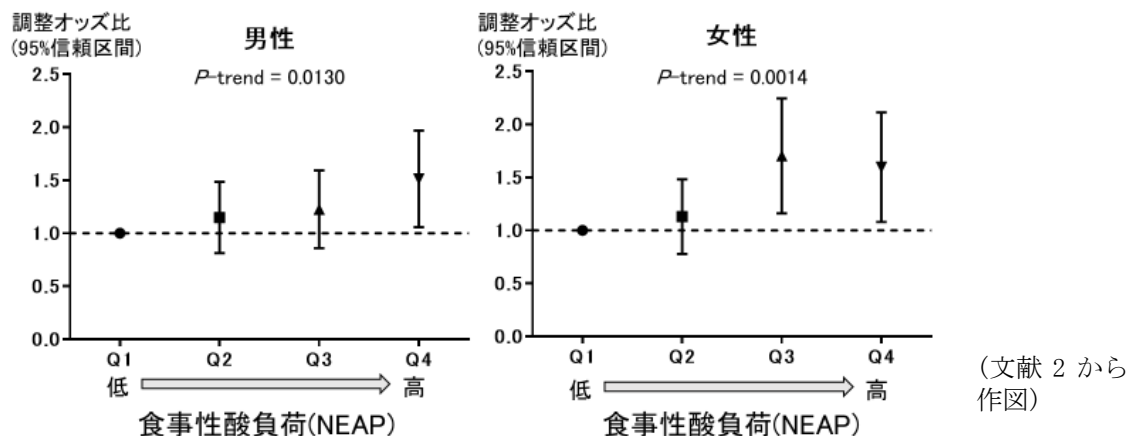
5年後アンケート調査における、「医師から慢性腎臓病（尿検査の異常や腎機能障害）といわれましたか？」という設問で「最近5年間でいわれた」と回答した人を新規発症とすると、回答者30,497名中2.8%であった。5年後健診におけるCKD(eGFR <60mL/min/1.73m²あるいは尿蛋白1+以上)は、7,053名中21.8%であった。

(3) CKDと関連する生活習慣関連因子～ベースライン調査より～

①食事性酸負荷とアルブミン尿の関連²

魚沼・湯沢コホートベースライン調査で、アンケートと健診情報が両方ある6,684名（ACR 300mg/g以上、eGFR 15mL/min/1.73m²未満は除く）について、食品摂取頻度調査による食事性酸負荷（NEAP）と微量アルブミン尿（30mg/g以上）の関連性を評価した。NEAPは54.5×たんぱく質摂取量÷カリウム摂取量で算出した。その結果、NEAPは微量アルブミン尿と関連することがわかった（図1）。NEAPの計算に用いたたんぱく質摂取量とカリウム摂取量のそれぞれと微量アルブミン尿の関連について同様の検討を行ったところ、たんぱく質摂取量とは関連を認めず、カリウム摂取量と微量アルブミン尿の関連を認めた。

図1. 食事性酸負荷の微量アルブミン尿（ACR 30mg/g以上）に対する調整オッズ比



②握力と腎機能の関連³

サブコホート（湯沢コホート）のベースライン調査で握力と腎機能（シスタチン C と ACR）の情報のある 594 名について、シスタチン C による eGFR (eGFR_{cys}) と握力の関連性をクレアチニン eGFR (eGFR_{creat}) と対比させて分析した。その結果、腎機能低下は eGFR_{creat} ではなく eGFR_{cys} で評価したとき、低握力と関連性を認めた。

③ナトリウム/カリウム比とアルブミン尿の関連

魚沼コホートベースライン調査でアンケートと健診情報が両方ある 6,274 名について、尿 Na/K および食品摂取頻度調査による食事 Na/K とアルブミン尿 (ACR) との関連性を調べた。その結果、尿 Na/K と食事 Na/K とともにアルブミン尿と正の関連性を認めた。尿 Na/K とアルブミン尿の関連については、年齢 (70 歳以上または 70 歳未満) や性別、糖尿病、高血圧、腎機能 (eGFR <60 または ≥60 mL/min/1.73m²) による交互作用が疑われた (P for interaction < 0.05) (論文投稿中)。

今後も継続して腎機能の情報や CKD 症例を収集し、生活習慣関連因子と腎機能の変化や CKD 発症との関連について縦断分析を行う予定である。

<引用文献>

1. Kabasawa K, Tanaka J, Nakamura K, Ito Y, Yoshida K, Takachi R, et al. Study Design and Baseline Profiles of Participants in the Uonuma CKD Cohort Study in Niigata, Japan. *J Epidemiol.* 2020;30(4):170-176.
2. Kabasawa K, Hosojima M, Takachi R, Nakamura K, Ito Y, Saito A, et al. Association of estimated dietary acid load with albuminuria in Japanese adults: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):194.
3. Kabasawa K, Nakamura K, Ito Y, Tanaka J, Narita I. Association Between Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Cystatin C and Grip Strength in Community-Dwelling Japanese Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(9):1653-1660.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kabasawa Keiko, Tanaka Junta, Nakamura Kazutoshi, Ito Yumi, Yoshida Kinya, Takachi Ribeka, Sawada Norie, Tsugane Shoichiro, Narita Ichiei	4. 巻 30(4)
2. 論文標題 Study Design and Baseline Profiles of Participants in the Uonuma CKD Cohort Study in Niigata, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 170-176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2188/jea.JE20180220	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kabasawa Keiko, Hosojima Michihiro, Takachi Ribeka, Nakamura Kazutoshi, Ito Yumi, Saito Akihiko, Sawada Norie, Tsugane Shoichiro, Tanaka Junta, Narita Ichiei	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Association of estimated dietary acid load with albuminuria in Japanese adults: a cross-sectional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 194
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12882-019-1352-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kabasawa Keiko, Hosojima Michihiro, Ito Yumi, Kabasawa Hideyuki, Takachi Ribeka, Nakamura Kazutoshi, Saito Akihiko, Tanaka Junta, Narita Ichiei
2. 発表標題 Association between estimated dietary acid load and albuminuria in Japanese adults
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiko Kabasawa, Kunihiro Matsushita, Ribeka Takachi, Kazutoshi Nakamura, Yumi Ito, Junta Tanaka, Ichiei Narita
2. 発表標題 Associations of urinary and dietary sodium-to-potassium ratios with albuminuria in community-dwelling Japanese adults: a cross-sectional study
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浦澤佳子、細島康宏、伊藤由美、中村和利、斎藤亮彦、成田一衛
2. 発表標題 一般地域住民における食事性酸負荷とアルブミン尿の関連
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	田中 純太 (Tanaka Junta)		
研究協力者	伊藤 由美 (Ito Yumi)		
研究協力者	中村 和利 (Nakamura Kazutoshi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------