様式Ｃ－１９

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年　5 月　31 日現在

機関番号：３３３０３
研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2010～2012
課題番号：２２５９０６１２

研究課題名（和文）　日本人健常成人男女における喫煙習慣とその中断（禁煙）が腎機能に及ぼす影響

研究課題名（英文）　The effects of continuing and discontinuing smoking on the renal function in middle-aged healthy Japanese men and women

研究代表者
山田　裕一（YAMADA YUICHI）
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：70158228

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、日本人労働者での喫煙と腎機能との関係の実像を明らかにするとともに、先行研究で観察されている、喫煙者の GFR が高値という矛盾した現象の生物学的意義を明らかにすることである。化学製品製造工場労働者（約 2 千人）と、職場定期健診受診者（約 7 千人）を対象として、喫煙、禁煙行動と蛋白尿出現、GFR 低下、CKD 重症化の関連について横断的および縦断的観察を行った。その結果、喫煙は CKD の発症、増悪因子で、禁煙がそれを抑制できること、喫煙者の高い GFR の転帰を明らかにするにはより長期の観察が必要なこと、また、CKD を保有する喫煙者では血圧と血清 GGT の上昇が特に顕著で、それが喫煙者の CDK の重症化に関連している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The aims of the studies are to reveal the effects of smoking on the renal function in Japanese, and to clarify the biological significance of the contradictory high GFR in smokers observed in the previous studies. The associations of smoking with the appearance of proteinuria, the decline of GFR and the development of CKD were observed cross-sectionally and longitudinally in 2,000 workers of a chemical factory and in 7,000 workers who undertook health check-ups. The studies revealed that smoking is a significant factor of the development of CKD, and quitting it reduces the risk. Long observation is required to reveal the fate of high GFR in smokers. Further, serum GGT and blood pressure are remarkably high in smokers having CKD, which may relate to the progression of CDK in smokers.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２０１０年度	1,000,000	300,000	1,300,000
２０１１年度	2,200,000	660,000	2,860,000
２０１２年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総　計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：産業保健学
科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学 健康科学
キーワード：喫煙、腎機能障害、日本人

１．研究開始当初の背景

腎疾患をもたない一般健常者でも、長期の喫煙がタンパク尿の出現や腎機能低下をもたらす可能性が示されはじめているが、その実像はまだ十分明らかでない。特に、どの程度の喫煙をどのくらいの期間にわたって継続するとタンパク尿や腎機能低下が出現するのか、すなわち量―反応関係が確定されていない。我々が行った中年男性労働者での横断的観察（Yamada et al. J Occup Health 2004, 46:365-373）では、喫煙者でのタンパク尿の頻度も、50 歳以上になって初めて非喫煙者よりも有意に高くなり、喫煙によるタンパク尿の出現までには相当の長期間を要すると推察された。また、喫煙が一般健常者での GFR 低下にどの程度に寄与しているのかは明確ではないし、さらに、喫煙を中断することで、タンパク尿出現や GFR 低下の回復が期待できるかどうかはまったく知られていない。

喫煙と腎機能の関係の疫学的実像が十分明らかでない最大の理由は、これまで大規模な疫学調査で利用可能な、簡便かつ正確な腎機能の評価法がなかったことにある。そのため、大きな集団で行われた喫煙と腎機能との関係の研究の数は、欧米でも極めて限られている。我々は日本人集団で Cockcroft-Gault の糸球体濾過量（GFR）推定式を用いて喫煙の GFR への影響についての研究を行った（Noborisaka et al. J Hum Hypert 2007, 21:966-968）が、欧米人種以外でのこの式の妥当性に問題があることも指摘されている。

2008 年、長く待たれていた日本人成人での信頼できる GFR の推定式が日本腎臓病学会から公表された（Matsuo et al. Am J Kidney Dis 2009, 53:982-992）。これにより、日本人での腎機能とそれへの喫煙の影響を明らかにすることができるようになった。

２．研究の目的

本研究の第 1 の目的は、日本腎臓学会の推定式を用いて日本人健常成人での喫煙と腎機能との関係について疫学的実像を明らかにすることである。先の Cockcroft-Gault 式を用いた eGFR の観察では、喫煙量が多いほど eGFR はむしろ高値という結果であった。腎機能に悪影響を与えることが知られる喫煙が eGFR の上昇に関連するという矛盾した現象の生物学的意義を明らかにすることが本研究の第 2 の目的である。

３．研究の方法

（１）喫煙と蛋白尿、eGFR の関連性についての横断的観察

某化学製品製造企業の約 2 千人の労働者について、企業内健康管理室で蓄積されてきた健康診断結果や保健指導記録、さらには特殊検診結果や職場環境測定記録など、詳細な健康履歴が利用できる。さらにまた、我々がこれまでの疫学研究で用いてきて、聞き洩らしが少ないと考えている入学、卒業、就職、転職、結婚、子の誕生などのライフ・イベントに関連させて喫煙習慣を想起させる聞き取り法により、あらためて喫煙歴を詳細に調査する。それらのデータについて、この企業の産業医であり研究分担者である宮尾克（名古屋大学教授）が中心となって精査、整理を行う。対象者 1 人 1 人の健康プロファイルを浮き彫りにして、把握がなかなか困難である喫煙、禁煙行動を正確に評価した上で、横断的にそれらの関係を観察する。

（２）喫煙、禁煙と蛋白尿出現、eGFR 低下、CKD 重症化の関連についての縦断的観察

喫煙が蛋白尿の出現や GFR に及ぼす影響についての研究はまだ数少ないうえ、その結果、特に量―反応関係は明確でない。量―反応関係を確立するには、できるだけ大きい集団での長期間の観察が必須である。そこで、共同研究者の田畑（石川県予防医学協会）が実施した約 7 千人の労働者について、健康診断時に聴取された喫煙習慣をはじめとする生活習慣や、肥満、高血圧や糖尿病など健康診断結果と、蛋白尿およびクレアチニン測定値の蓄積されたデータを用いて、後ろ向きではあるが縦断的観察によって、喫煙、禁煙行動と蛋白尿出現や eGFR 低下、CKD 重症化との関連を検討する。

（３）喫煙者の CKD 発症を修飾する要因についての検討

喫煙が GFR に与える影響はその初期には上昇をもたらすものの、やがては低下をきたし、尿蛋白の出現にも至ると経過が予測される。そこで、上述の 2 千人の労働者集団での健康診断で得られる喫煙歴、空腹時血清インスリン値、尿中アルブミン濃度などのデータを基に、GFR 上昇を示す時期にある喫煙者と、逆に低下を示す時期にある喫煙者それぞれでの血清インスリン値や尿中アルブミン濃度を検討することで、喫煙が腎機能に与える影響を修飾する要因を明らかにする。

４．研究成果

（１）喫煙と蛋白尿、eGFR の関連性についての横断的観察

30 歳、35 歳、40～64 歳の 990 人の中年男性労働者での横断研究を行った。現在喫煙者では蛋白尿が 4.6%、非喫煙者では 1.5%に見られた。Brinkman 指数（BI）が 400-599 で 4.8%、600 以上では 6.3%で、累積喫煙量に比例して蛋白尿保有頻度が上昇した。一方、eGFR の平均値はすべての年齢で喫煙者が非喫煙者よりも高かった。高 eGFR（≧110 mL/min/1.73m^2）と低 eGFR（＜60 mL/min/1.73m^2）の頻度は非喫煙者ではとも

に 3%未満だったが、高 eGFR は現在喫煙者の 6.7%、低 eGFR は BI600 以上の 5.7%に見られ、喫煙者では高 eGFR と低 eGFR がともに多いことが示された。蛋白尿は低 eGFR を示す者の 13.3%に見られたが、特に喫煙者では 16.7%と高かった。これらの結果から、喫煙は蛋白尿の原因となる。一般に喫煙者の eGFR は高いが、低 eGFR を示す喫煙者では蛋白尿の頻度が著しく高いので、喫煙者での高い eGFR の将来経過を明らかにすることの重要性が示唆された。

（２）①喫煙と蛋白尿、eGFR の関連性についての縦断的観察

2003 年と 2009 年に血清クレアチニン濃度の測定を含む職場定期健康診断を受診した 7,964 人（男 4,637 人、女 3,327 人）の労働者の中、2003 年時点で慢性腎疾患（CKD）を含む腎疾患既往者、重症高血圧者、糖尿病者を除いた 6,998 人（男 4,121 人、女 2,877 人）について、2009 年までの喫煙習慣を非喫煙、喫煙継続、途中禁煙の３群に分けて、CKD 症状の出現頻度を比較した。その結果、6 年間非喫煙であった者に対する喫煙継続者でのタンパク尿出現のオッズ比は、性、年齢、飲酒量、血圧、血糖ほかの交絡因子を調整しても 2.5 で、非喫煙者に比し有意に高かった。途中禁煙者のオッズ比は 1.25 で、非喫煙者と有意差がなかった。一方、喫煙継続者での低 GFR の出現オッズ比は 0.7 で、非喫煙者に比し有意に低かった。これらの結果から、一般労働者において、喫煙の継続はタンパク尿の発現頻度を 2 倍以上高くし、禁煙はその抑制に有効であることが明らかとなった。一方で、喫煙は低 GFR の発現増加に関連しないか、むしろ抑制的であることが示された。これらの結果は（１）の横断調査とも一致する。今回の 6 年間の観察では、タンパク尿出現者では非出現者に比して GFR の低下が有意に大きいので、より長期な観察を行えば、タンパク尿が出現しやすい喫煙者での顕著な GFR 低下を認める可能性があると考えられ、さらに長期間の観察が必要と考えられた。

（２）②喫煙と蛋白尿、CKD の重症化についての縦断的観察

2012 年に日本腎臓学会から、心血管疾患（CVD）発症リスクを重視した新しい CKD 重症度分類が提唱された。そこで、上述の労働者集団において、その重症度分類を用いて（蛋白尿は試験紙法であり、厳密には重症度分類基準を満たさない）個々の対象者を判定し、蛋白尿とともに CVD リスクが特に高いとされる中等度、重度の CKD 発症に関与するリスク要因を検討した。その結果、蛋白尿については糖尿病、高血圧、肥満と喫煙が最も大きな発症リスクであった。一方、全 CKD の発症には年齢と肥満のみが有意な関連性を示したが、中等度、重度の CKD 発症には、先行する軽度 CKD の症状（eGFR の軽度低下、軽度蛋白尿）の他に糖尿病、高血圧と喫煙が有意なリスクであった。このことから、肥満や喫煙などの生活習慣の是正と糖尿病、高血圧の適切な治療が、CKD の早期発見とともに、CKD の重症化の予防に重要であることが示唆された。

また、本研究では特定の職種、肉体労働あるいは社会経済階層の低い労働者に蛋白尿や CKD の発症が多いことを示唆する結果が得られ、この点でもさらなる研究が必要と考えられた。

（３）喫煙者の CKD 発症を修飾する要因

30 歳、35 歳、40～64 歳の男性 923 人の尿中アルブミン排泄量と eGFR から CKD の重症度を判定し、CKD を保有する喫煙者の血圧、血清肝酵素活性、尿酸、血清脂質と空腹時血糖濃度、インスリン値および HOMA 指標、hCRP 値を非喫煙者、非 CKD 保有者と比較した。肥満者、高血圧者の際立って多い禁煙者を除くと、喫煙者は血清 TG 濃度、GGT 活性、hCRP 値が有意に高く、また、喫煙量の多いほど高かった。年齢、BMI、飲酒、身体活動量を補正しても喫煙者は血清 TG 濃度、GGT 活性が高く、血清 LDLc 濃度は低かった。一方、CKD 保有者は平均血圧、血清 TG 濃度、GGT 活性が高く、血清 LDLc 濃度は低かった。また、脈圧と GGT 活性が喫煙と CKD の交互作用と有意の関連、平均血圧が境界域の関連性を示し、CKD を保有する喫煙者では血清 GGT 活性と血圧が特に著明に上昇することが観察された。血清 GGT は血圧と密接な関連を示すことが知られ、また、生体酸化を反映するとも指摘されている。これらの変化が喫煙者の腎機能悪化に関連している可能性が示唆される。

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３件）

① Y.Noborisaka, M.Ishizaki, Y.Yamada, R.Honda, H.Yokoyama, M.Miyao, M.Tabata Distribution of and factors contributing to chronic kidney disease in a middle-aged working population. Environ Health Prev Med 2013（in press）査読有

② Y.Noborisaka M.Ishizaki, Y.Yamada, R.Honda, H.Yokoyama, M.Miyao, M.Tabata. The effects of continuing and discontinuing smoking on the development of chronic kidney disease (CKD) in the healthy middle-aged working population in Japan. Environ Health Prev Med 18:24-32, 2013 査読

有

③ Y.Noborisaka, M.Ishizaki, M.Nakata, Y.Yamada, R.Honda, H.Yokoyama, M.Miyao, M.Tabata. Cigarette smoking, proteinuria, and renal function in middle-aged Japanese men from an occupational population. Environ Health Prev Med 17:147-156, 2012 査読有

〔学会発表〕（計２件）

① Y.Yamada, Y.Noborisaka, M.Ishizaki, R.Honda, H.Yokoyama, M.Tabata, M.Miyao. Risk factors related to the development of chronic kidney disease (CKD) in middle-aged workers. 6th ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Disease. 2013 年 3 月 29 日 (Tokyo)

② 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 25 日（金沢）

６．研究組織

(1)研究代表者

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

(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

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

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

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