

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460753

研究課題名(和文)生活習慣のCKDに及ぼす影響－酸化ストレス、メンタルストレス、DNA損傷との関連

研究課題名(英文) Risk factors of progression of proteinuria in shift workers and night workers-a prospective cohort study.

研究代表者

守山 敏樹 (Moriyama, Toshiki)

大阪大学・保健センター・教授

研究者番号：30283815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は大阪大学保健センターで職員健診を受診した20歳以上の大阪大学職員を対象とした後ろ向きコホート研究と大阪大学保健センターで職域健診受診時にAGE Readerを用いて最終糖化産物(AGE)を測定した大阪大学職員を対象にした横断研究より成る。コホート研究では深夜業務従事者の蛋白尿出現リスクを明らかにする、AGE測定群を対象とした横断研究ではAGEと蛋白尿の関係を明らかとすることを目的とした。結果として、1)女性看護師において交代勤務が蛋白尿の発現リスクである、2)ジュース摂取量が多いことが蛋白尿の発現予測因子となる、3)低頻度の深夜業務はAGE測定値高値と関連する、ことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study is to explore the potential risk factors of progression of proteinuria in night workers and night shift workers using osaka university health care cohort. We also examined the potential relationships between AGE(advanced glycation endproducts) reader value and various medical parameters including proteinuria in cross sectional analysis of osaka university health care cohort. The main findings are 1) Night shift work but not fixed night work is a risk factor of progression of proteinuria in female nurses. 2) Consumption of sugar-containing soft drinks is a potential risk factor for progression of proteinuria. 3) Night shift work is associated with high AGE reader value.

研究分野：腎臓内科

キーワード：蛋白尿 交代勤務 夜勤 AGE

1. 研究開始当初の目的とその後の状況
 研究立案段階で、本研究の目的は、様々な就労形態の労働者を含む大阪大学職員を対象とした後ろ向きコホート研究において、(1)深夜業務との関連が報告されているメラニンなどの内分泌ホルモンや炎症マーカー等の蛋白尿の発症予測脳の評価および深夜業務との交互作用を評価する事とした。さらに大阪府下某企業において、深夜業務従事者を対象にて、睡眠状況、ストレス状況、体内酸化ストレスマーカー等を測定する事で、大阪大学職員を対象として得られて知見を強化すること目的としたが、初年度において大阪大学職員コホートでの解析で種々の有意な結果が得られ、それに対応する外部企業のデータが十分でなかったため、大阪大学の後ろ向きコホートデータ解析に限ることとした。

2. 研究の目的
 本研究は、(a)2006年4月～2013年3月に大阪大学保健センターで職員健診を受診した20歳以上の大阪大学職員15,022人を対象とした後ろ向きコホート研究と(b)2015年4月～12月に大阪大学保健センターで職域健診受診時にAGE Readerを用いて最終糖化産物(AGE)を非侵襲的に測定した大阪大学職員1,386人を対象にした横断研究より構成される。コホート研究では深夜業務従事者の蛋白尿出現リスクを明らかにすることを目的とし、AGE測定群を対象とした横断研究ではAGEと蛋白尿の関係を明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)対象
 本研究は、(a)2006年4月～2013年3月に大阪大学保健センターで職員健診を受診した20歳以上の大阪大学職員15,022人を対象とした後ろ向きコホート研究と(b)2015年4月～12月に大阪大学保健センターで職域健診受診時にAGE Readerを用いて最終糖化産物(AGE)を非侵襲的に測定した大阪大学職員1,386人を対象にした横断研究より構成される。後ろ向きコホート研究(a)では、上記期間中における初回健診受診時において、(i)尿蛋白定性1+以上、(ii)推算糸球体濾過量(eGFR)60mL/分/1.73m²、(iii)治療中の腎臓病のいずれかを満たす1,091人を除外し、2015年3月までに2回以上の受診歴を有する10,239人を本研究の解析対象候補とした。なお、以下の解析において初回健診受診時の欠損値を有する健診受診者を除外しているため、解析によって対象人数が異なる。

(2)測定項目

初回健診受診時所見として、年齢、性別、body mass index (BMI)、血圧、尿蛋白定性、eGFR、総コレステロール、ヘモグロビンA1c、治療中の高血圧、糖尿病、高脂血症、心臓疾患、脳梗塞・脳出血、アンケート項目による飲酒頻度、喫煙歴、睡眠時間、深夜業務頻度、

ジュース摂取頻度を、大阪大学保健センターのデータベースから抽出した。

後ろ向きコホート研究(a)では、深夜業務頻度およびジュース摂取頻度は、健診受診時に行われる一般アンケート調査項目「深夜業務(22-5時)が月に (a)なし、(b)1-4回、(c)5-9回、(d)10-14回、(e)15回以上」および「ジュースまたは砂糖入りのコーヒーなどに (a)0杯、(b)1杯、(c)2-3杯、(d)4杯以上」に対する回答に基づいた。本コホートのアウトカムは、尿蛋白定性1+以上で定義される蛋白尿である。

横断研究(b)では、深夜業務頻度およびジュース摂取頻度は、健診受診時に行われる一般アンケート調査項目「深夜業務(22-5時交代勤務含)月に (a)0回、(b)1-2回、(c)3-5回、(d)6-10回、(e)11回以上」および「砂糖入り飲み物は日に (a)0杯、(b)たまに、(c)1回、(d)2-3回、(e)4回～」に対する回答に基づいた。

(3)統計解析

累積蛋白尿発症率は、Kaplan-Meier法を用いて算出した。Log-rank検定、Log-rank傾向検定、多変量補正Poisson回帰モデルを用いて、暴露因子の蛋白尿発症予測能を評価した。Poisson回帰モデルの適合度は、deviance statisticsを用いて評価した。AGE Readerによる測定値の関連する項目を同定するために重回帰モデルを作成した。統計学的有意性の判定は、P<0.05に設定した。

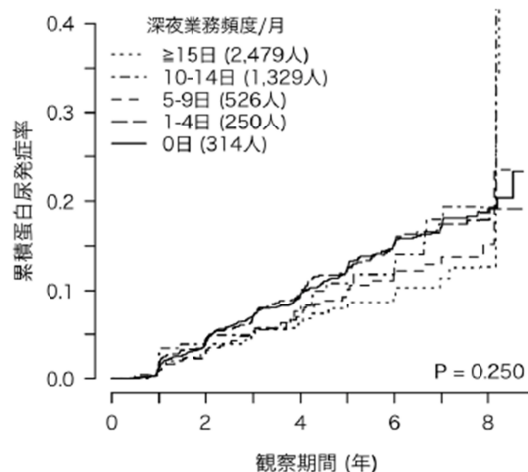
4. 研究成果

(1)深夜業務(22-5時)頻度と蛋白尿

初回健診受診時所見の欠損値を有する142例を除外し、10,097例を解析対象とした。

男性5,199人(51.5%)の初回健診受診時の年齢は、中央値35歳(四分位30-43)であり、BMIは平均値23.2±標準偏差3.2kg/m²であった。深夜業務頻度は、(a)なし2,479人(50.6%)、(b)1-4回1,329人(27.1%)、(c)5-9回526人(10.7%)、(d)10-14回250人(5.1%)、(e)15回以上314人(6.4%)であった。観察期間4.0年(2.0-6.4)において、505人(10.3%)が蛋白尿を発症した。深夜業務頻度別の蛋白尿発症率は、(a)なし268人(10.8%)、(b)1-4回140人(10.5%)、(c)5-9回44人(8.4%)、(d)10-14回27人(10.8%)、(e)15回以上26

図1. 深夜業務頻度と蛋白尿 (男性4,898人)

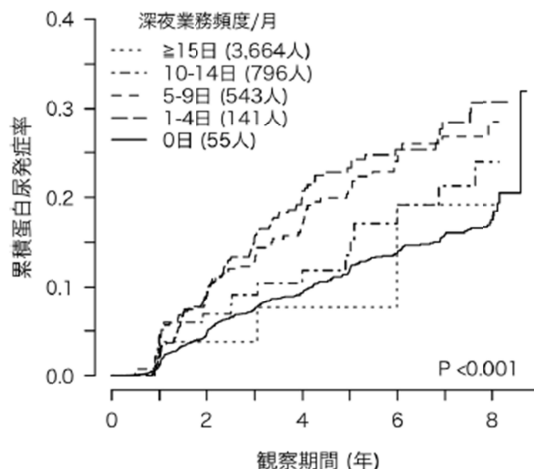


人(8.3%)であり、深夜業務頻度と蛋白尿の発症の関連は認められなかった(Log-rank 検定 $P=0.250$)(図1)。多変量補正 Poisson 回帰モデル(補正因子: 年齢、BMI、収縮期血圧、飲酒頻度、喫煙歴、睡眠時間、尿蛋白定性、eGFR、総コレステロール、ヘモグロビン HbA1c、現在治療中の高血圧、糖尿病、高脂血症、脳心血管系疾患)においても同様の結果が得られた。((a)なし, 多変量補正 incident rate ratio 1.00 (reference); (b)1-4 回/月, 1.01 [95%信頼区間 0.82-1.24], $P=0.938$; (c)5-9 回 / 月, 0.75 [0.54-1.03], $P=0.073$; (d)10-14 回/月, 0.95 [0.64-1.43], $P=0.814$; (e)15 回以上 / 月, 0.70 [0.46-1.06], $P=0.089$)。

一方、女性 5,199 人(51.5%)の初回健診受診時の年齢は、中央値 32 歳(26-39)であり、BMI は平均値 $20.2 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ であった。深夜業務頻度は、(a)なし 3,664 人(70.5%)、(b)1-4 回/月 796 人(15.3%)、(c)5-9 回/月 543 人(10.4%)、(d)10-14 回/月 141 人(2.7%)、(e)15 回以上/月 55 人(1.1%)であった。観察期間 3.1 年(2.0-5.3)において、594 人(11.4%)が蛋白尿を発症した。深夜業務頻度別の蛋白尿発症率は、(a)なし 344 人(9.4%)、(b)1-4 回 135 人(17.0%)、(c)5-9 回 92 人(16.9%)、(d)10-14 回 19 人(13.5%)、(e)15 回以上 4 人(7.3%)であり、深夜業務無しに比較して、低頻度の深夜業務従事者における蛋白尿の発症率が高く、高頻度の深夜業務従事者の蛋白尿の発症率が低かった(Log-rank 検定 $P<0.001$)(Log-rank 検定 vs. なし; (b)1-4 回 / 月, $P<0.001$; (c)5-9 回 / 月, $P<0.001$; (d)10-14 回/月, $P=0.135$; (e) 15 回/月, $P=0.929$)(図2)。多変量補正 Poisson 回帰モデルにおいて、深夜業務なし(IRR 1.00 (reference))に比較して、深夜業務頻度 1-4 回/月(1.47 [1.20-1.81], $P<0.001$)および 5-9 回/月(1.38 [1.08-1.76], $P=0.010$)の蛋白尿発症率が有意に高かった。一方、10-14 回/月(1.11 [0.70-1.75], $P=0.659$)および 15 回以上(0.68 [0.25-1.87], $P=0.458$)では明らかな蛋白尿の発症率の上昇は認められなかった。

深夜業務頻度が低い女性職員(1-4 および 5-9 回/月)よりも、高い女性職員(10-14 および 15 日/月)の蛋白尿の発症頻度が低いことから、深夜業務よりも、交代勤務による勤務時間の変動が、蛋白尿のリスクである可能性が示唆された。そこで、交代勤務の主要職種である女性看護師とそれ以外の女性職員において、深夜業務頻度と蛋白尿の関連をそれぞれ検討した。女性看護師 1,129 人(21.7%)における深夜業務頻度と蛋白尿の発症の関連は、女性全体と比較して、より顕著であった(図3)。多変量 Poisson 回帰モデルにおいて、低頻度の深夜業務頻度の IRR の上昇が認められた((a)なし, 1.00 (reference); (b)1-4 回 / 月, 1.93 [1.04-3.59], $P=0.037$; (c)5-9 回/月, 1.49

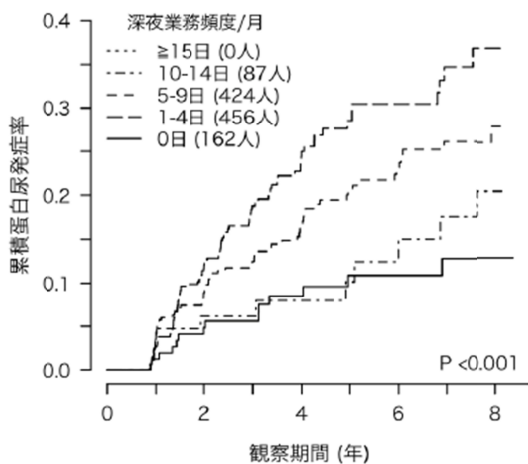
図2. 深夜業務頻度と蛋白尿 (女性5,199人)



[0.80-2.78], $P=0.214$; (d)10-14 回/月, 0.92 [0.41-2.04], $P=0.836$)。深夜業務専門従事者と考えられる深夜業務 10-14 日/月の看護師の蛋白尿発症率は、ほぼ深夜業務なしの看護師と同等であることから、交代勤務による勤務時間の変動が蛋白尿のリスクであると事が示唆された。

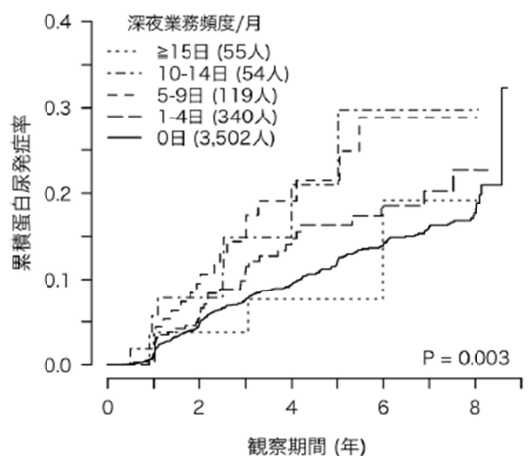
一方、非看護師の女性職員では、深夜業務が日常化していると考えられる深夜業務頻度 15 日/月を除けば、深夜業務頻度の増加に伴って、蛋白尿の発症率の上昇が認められた(図4)((a)なし, 1.00 (reference); (b)1-4

図3. 深夜業務頻度と蛋白尿 (女性看護師1,129人)



回/月, 1.16 [0.83-1.61], $P=0.391$; (c)5-9

図4. 深夜業務頻度と蛋白尿 (女性非看護師4,070人)



回 / 月, 1.73 [1.09-2.73], P=0.019;
(d)10-14 回/月, 1.75 [0.88-3.51], P=0.113;
(e) 15 回/月, 0.70 [0.26-1.90], P=0.480。

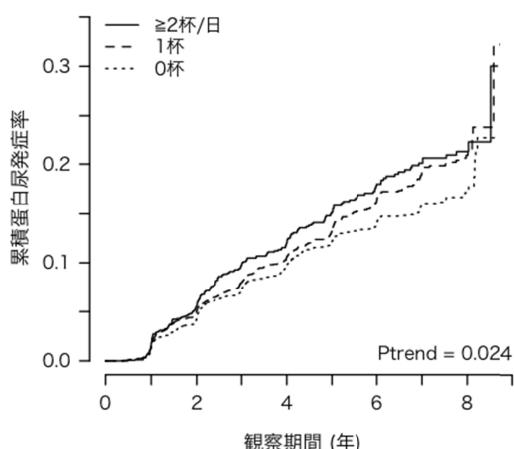
男性職員および非看護師の女性職員は、交代勤務従事者の割合が低いと考えられるため、両者を対象として深夜業務頻度が蛋白尿の発症に及ぼす影響の性差を評価した。多変量 Poisson 回帰モデルにおいて、性別と深夜業務頻度の交互作用が確認された (P=0.285 for 性別*深夜業務頻度なし, P=0.068 for 性別*深夜業務頻度 1-4 日/月, P<0.001 for 性別*深夜業務頻度 5-9 日/月, P=0.034 for 性別*深夜業務頻度 10-14 日/月, P=0.593 for 性別*深夜業務頻度 15 日/月)。すなわち、女性は男性よりも深夜業務に対する感受性が高い可能性が示された。

(2) ジュース摂取頻度と蛋白尿

深夜業務頻度と蛋白尿の関連を検討する過程において、近年肥満の原因の一つとして注目されている清涼飲料水の摂取量と蛋白尿の関連が示された。初回健診受診時所見の欠損値を有する 87 例を除外し、10,152 人を以下の解析の対象にした。「ジュースまたは砂糖入りのコーヒーなど日に (a)0 杯, (b)1 杯, (c)2-3 杯, (d)4 杯以上」のアンケートに対する回答者数はそれぞれ(a)0 杯 6425 人 (43.0%), (b)1 杯 5850 人 (39.1%), (c)2-3 杯 2378 人 (15.9%), (d)4 杯以上 291 人 (1.9%)であった。(d)4 杯以上の回答者が少数であったため、以下の解析において、(c)2-3 杯と(d)4 杯以上をまとめて(c)2 杯以上として解析を行う。

観察期間中央値 3.5 年(四分位 2.0-6.0)において、蛋白尿の発症率は(a)0 杯 444 人 (9.9%), (b)1 杯 439 人 (11.1%), (c)2 杯以上 218 人 (12.6%)であり、ジュースの摂取量と蛋白尿の容量依存的な関連が認められた (Log-rank 傾向検定 P=0.024) (図 5)。多変量 Poisson 回帰分析(補正因子: 年齢、性別、収縮期血圧、eGFR、尿酸、総コレステロール、ヘモグロビン A1c、飲酒頻度、喫煙歴、現在加療中の高血圧、糖尿病、高脂血症、痛風・高尿酸血症、心臓病・脳梗塞・脳出血)において、1 日 2 杯以上のジュース摂取が蛋白尿発症予測因子として同定された (0 杯, IRR 1.00; 1 杯 1.09 [0.96-1.25], P=0.197; 2 杯以上, 1.22 [1.04, 1.44], P=0.017)。

図5. ジュースまたは砂糖入りのコーヒーなどの摂取量



(3) 最終糖化産物 AGEs と蛋白尿

最終糖化産物 (advanced glycation end products, AGEs) は、慢性腎臓病の発症および進行との関連が報告されている。近年、皮下に蓄積している AGEs を蛍光分光方式で非侵襲的に検出する装置 AGE Reader が開発され、迅速かつ多数の症例の AGEs を測定する事が可能になった。2015 年 4 月~12 月に大阪大学保健センターにおいて、AGE Reader を用いて AGE を測定した 1,386 人を対象とした横断研究において、AGEs と深夜業務頻度およびジュース摂取量との関連を検討した。

AGE Reader による測定値を従属変数にした重回帰モデル(補正因子: 年齢、性別、BMI、収縮期血圧、eGFR、総コレステロール、ヘモグロビン A1c、現在加療中の高血圧、糖尿病、高脂血症)において、ジュース摂取量と AGE Reader の測定値の関連は認められなかった。一方、深夜業務頻度は、AGE Reader の測定値と統計学的に有意な関連が認められた ((a)0 回, 多変量補正 1.00 [reference]; (b)1-2 回, 0.046 [95% 信頼区間 -0.013, 0.107], P=0.133; (c)3-5 回, 0.010 [0.050, 0.158], P<0.001; (d)6-10 回, 0.132 [0.044, 0.219], P=0.003; (e)11 回以上, -0.005 [-0.116, 0.107], P=0.937)。後ろ向きコホート研究において認められた低頻度の深夜業務が蛋白尿のリスク因子であるのと同様に、低頻度の深夜業務と AGEs Reader 測定値の高値との関連性が観察された。今後、深夜業務頻度、AGEs、蛋白尿の関連をより詳細に解析する予定である。

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)

(1) Nakanishi K, Nishida M, Harada M, Ohama T, Kawada N, Murakami M, Moriyama T, Yamauchi-Takahara K, Klotho-related Molecules Upregulated by Smoking Habit in Apparently Healthy Men: A Cross-sectional Study. Sci Rep. 2015;5:14230. doi: 10.1038/srep14230.

[学会発表](計 1 件)

(1) 山本陵平, ジュース摂取頻度は蛋白尿の予測因子である, 第 53 回全国大学保健管理研究集会, 2015 年 9 月 9 日, 盛岡市民文化ホール (岩手健盛岡市)

[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]

記載無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

守山 敏樹 (MORIYAMA, Toshiki)

大阪大学・保健センター・教授

研究者番号：30283815

(2) 研究分担者

山本 陵平 (YAMAMOTO, Ryohei)

大阪大学・保健センター・講師

研究者番号：00533853

祖父江友孝 (SOFUE, Tomotaka)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50270674