

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：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460810

研究課題名(和文) 労働者における慢性腎臓病の発症に関する大規模前向きコホート研究

研究課題名(英文) The large prospective cohort study in Japanese workers about the development of chronic kidney disease.

研究代表者

上原 新一郎 (Uehara, Shinichiro)

大阪市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：00628696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病の発症リスクの検討をするため9648人を対象として多変量解析を行った。推算糸球体濾過量低下の発症リスクの関係では、体格指数増加に伴いリスクが上昇し、中性脂肪増加に伴いリスクが上昇し、HDLコレステロール増加に伴いリスクが低下した。蛋白尿の新規発症のリスクの関係では、喫煙習慣、高血圧はリスクが高くなった。一方で体格指数はU字の関係であったが、少量頻回飲酒者はリスクが低下し多量飲酒者は頻度に関係なくリスクが上昇した。さらに、飲酒量の増加で糸球体過剰濾過のリスクが上昇した。さらに、高血圧は進行した慢性腎臓病のステージG3b発症の危険因子であった。

研究成果の概要(英文)：We examined the risk factor for the development of chronic kidney disease among 9648 men in large prospective cohort study using multivariate analysis. Higher body mass index, higher triglyceride, and lower HDL cholesterol were associated with the risk of the development of low estimated glomerular higher filtration rate. Smoking and hypertension status were associated with the risk of proteinuria. The association between body mass index and proteinuria was U-shaped. Frequent small amount of alcohol consumption was associated with lower risk of proteinuria, while large amount of alcohol consumption regardless of the number of drinking days was associated with higher risk of proteinuria. Moreover, large amount of alcohol consumption was associated with the risk of glomerular hyperfiltration. Hypertension status had the risk of new onset of the advanced chronic kidney disease (stage G3b).

研究分野：産業保健

キーワード：疫学 慢性腎臓病 危険因子 健康診断 蛋白尿 産業保健

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病は、末期腎不全や動脈硬化性疾患の強力な危険因子であり (Arch Intern Med 2004)、早期からの慢性腎臓病への予防対策として危険因子を明らかにすることは極めて重要な課題である。これまでの慢性腎臓病の発症の危険因子を検討した疫学研究は、エンドポイントを末期腎不全や死亡と定義した報告がほとんどであった。こうした研究からは、早期の慢性腎臓病の危険因子を明らかにすることは困難であった。早期の慢性腎臓病をエンドポイントとする場合、登録時に加えて追跡調査時に定期的な推算糸球体濾過量 estimated glomerular filtration rate (eGFR) や蛋白尿の測定が必須でありこれまでの研究ではほとんどないのが現状である。我々は、職域の前向きコホート研究 (The Kansai Healthcare Study) から、早期の慢性腎臓病の発症に対する危険因子を検討してきた。血圧の構成因子との関連性 (Hypertens Res 2011)、喫煙との関連性 (Clin J Am Soc Nephrol 2011)、慢性炎症との関係 (Am J Nephrol 2011) について報告してきた。また、慢性腎臓病の発症経過は非常に緩徐であるため、慢性腎臓病の危険因子を明らかにするためには、長期間の観察期間で定期的な腎機能の評価を必要とする。こうした背景から、我々は慢性腎臓病発症の危険因子に対する包括的な検討の必要性に至った。

2. 研究の目的

今回の研究目的は以下である。

- (1) 生活習慣 (Body mass index (BMI)) と早期の慢性腎臓病の発症リスクの関係を検討すること。
- (2) 生活習慣 (飲酒習慣) と早期の慢性腎臓病の発症リスクを検討すること。
- (3) 生活習慣 (喫煙習慣) と早期の慢性腎臓病の発症リスクを検討すること。
- (4) 生活習慣病 (血中脂質) と早期の慢性

腎臓病の発症リスクを検討すること。

- (5) 生活習慣病 (高血圧) と早期の慢性腎臓病の発症リスクを検討すること。
- (6) 糸球体過剰濾過に対する危険因子を検討すること。
- (7) 進行した慢性腎臓病に進展させる危険因子を検討すること。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

研究デザインは、前向きコホート研究である。

(2) 対象

我々は日本において2000年から企業の健康診断を用いた生活習慣病のリスクを検討することを主目的とした1万人規模のコホート研究 (The Kansai Healthcare Study) を立ち上げた。対象は本コホート研究にエントリーされた40歳から55歳の日本人男性12647人のうち、開始時にeGFR 60 mL/min/1.73 m²で蛋白尿を認めない、降圧剤と糖尿病治療薬を使用していない9648人である。観察期間は最長11年 (観察期間の中央値は10年) である。本研究は大阪市立大学医学研究科倫理委員会に申請し承認を得ている。

(3) 検査項目

検査項目は、身長、体重、血圧、空腹時血糖値、中性脂肪、HDL コレステロール、尿検査、クレアチニン、問診票による生活習慣 (飲酒習慣、運動習慣、喫煙習慣)、現病歴、家族歴などである。身長と体重からBMI、クレアチニンと年齢からeGFRを計算 ($eGFR = 194 \times \text{年齢}^{-0.287} \times \text{クレアチニン}^{-1.094}$) して用いた。

(4) 発症の定義

尿蛋白の発症は毎年の健診時における試験紙法による尿検査結果を用いた。eGFR低下も同様に毎年の健診時におけるeGFRの結果を用いた。

- (5) 登録時の高血圧症と2型糖尿病の診断

高血圧症は収縮期血圧 140 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上、正常高値血圧は収縮期血圧 130-139 mmHg あるいは拡張期血圧 85-89 mmHg、正常血圧は収縮期 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧 85 mmHg 未満とした。2 型糖尿病の定義は空腹時血糖 126 mg/dL 以上、空腹時血糖異常は空腹時血糖 100-125 mg/dL、空腹時血糖正常は空腹時血糖 100 mg/dL 未満とした。

(6) 解析方法

解析は Cox 比例ハザードモデルにより行った。解析ソフトは IBM SPSS Statistics 22.0、Stata 14.0 を用いた。

4. 研究成果

(1) BMI と早期の慢性腎臓病の発症リスクの関係

BMI と蛋白尿、eGFR 低下の発症リスクの関係について検討した。BMI を 2 kg/m² ずつ 7 つのカテゴリーに分類した。尿蛋白は尿検査で 1+以上、eGFR 低下は eGFR < 60 mL/min/1.73 m² と定義した。解析は Cox 比例ハザードモデルにより行った。年齢補正後の BMI と蛋白尿の発症リスクとの関係を表 1 に示す。BMI と蛋白尿の発症リスクとの関係に関して、76580 人年の観察期間で 2078 人の発症を認めた。BMI 20.0-21.9 を対照として BMI が 18.0 未満、28.0 以上は有意に発症リスクが高くなった。BMI と蛋白尿発症リスクの関係は U 字であった。

次に、年齢補正後の BMI と eGFR 低下の発症リスクとの関係を表 2 に示す。eGFR 低下に関しては、83246 人年の観察期間で 1323 人の発症を認めた。BMI が 18.0 未満を対照として BMI が 20 以上では BMI が高くなるにしたがって発症リスクは高くなった。BMI が、22.0-23.9、24.0-25.9、26.0-27.9、28.0 以上では、年齢補正後のハザード比は、1.61 (95%CI 1.04-2.49)、1.68 (95%CI 1.08-2.61)、2.00 (95%CI 1.27-3.15)、2.18

(95%CI 1.36-3.49) でそれぞれ有意であった。

表 1. Cox 比例ハザードモデルによる BMI と蛋白尿発症の関係

BMI (kg/m ²)	蛋白尿発症のハザード比 (95% 信頼区間)
-18.0	1.49 (1.13-1.95)
18.0-19.9	1.07 (0.90-1.27)
20.0-21.9	1.00 (対照)
22.0-23.9	1.04 (0.91-1.19)
24.0-25.9	1.20 (1.05-1.37)
26.0-27.9	1.45 (1.24-1.70)
28.0-	1.82 (1.52-2.19)

表 2. Cox 比例ハザードモデルによる BMI と eGFR 低下との関係

BMI (kg/m ²)	eGFR 低下発症のハザード比 (95% 信頼区間)
-18.0	1.00 (対照)
18.0-19.9	0.87 (0.54-1.41)
20.0-21.9	1.28 (0.82-2.00)
22.0-23.9	1.61 (1.04-2.49)
24.0-25.9	1.68 (1.08-2.61)
26.0-27.9	2.00 (1.27-3.15)
28.0-	2.18 (1.36-3.49)

(2) 飲酒習慣と早期の慢性腎臓病の発症リスクの関係

飲酒パターンと蛋白尿、eGFR 低下の発症リスクの関係について検討した。問診票から得た飲酒習慣を、週当たりの飲酒日数は 1-3 日と 4-7 日の 2 群に分類し、飲酒日当たりのアルコール摂取量 (g エタノール) は 0.1-23.0、23.1-46.0、46.1-69.0、69.1 の 4 群に分類した。飲酒パターンは週当たりの飲酒日数と飲酒日のアルコール摂取量を組み合わせにより定義した。これにより 9 つのカテゴリーに分類した。尿蛋白は尿検査で 1+以上、eGFR 低下は eGFR < 60 mL/min/1.73 m² と定義した。解析は Cox 比例ハザードモデルにより行った。年齢補正後の飲酒パターンと蛋白尿の発症リスクの関係を表 3 に示す。頻回(週 4-7 日)の少量 (0.1-23.0 g エタノール摂取、1 合以下) 飲酒者が蛋白尿の発症リスクが最も低かった。一方で多量飲酒者は頻度に関係なく発症リスクが高くなった。

次に、年齢補正後の年齢補正後の飲酒パタ

ーンと eGFR 低下の発症リスクの関係を表 4 に示す。頻回(週 4-7 日)の中等量(23.1-46.0 g エタノール摂取、1-2 合以下)飲酒者が蛋白尿の発症リスクが最も低かった。

表 3. Cox 比例ハザードモデルによる飲酒パターンと蛋白尿発症リスクの関係

飲酒パターン (エタノール摂取量)	蛋白尿発症のハザード比 (95% 信頼区間)
非飲酒者	1.00 (対照)
1-3日/週	
0.1-23.0 g	0.81 (0.68-0.95)
23.1-46.0 g	0.92 (0.78-1.08)
46.1-69.0 g	1.20 (0.96-1.50)
69.1 g-	1.80 (1.26-2.57)
4-7日/週	
0.1-23.0 g	0.67 (0.58-0.79)
23.1-46.0 g	0.86 (0.75-0.98)
46.1-69.0 g	1.17 (0.98-1.38)
69.1 g-	1.68 (1.26-2.25)

23.0g エタノールは日本酒1合換算

表 4. Cox 比例ハザードモデルによる飲酒パターンと eGFR 低下の発症リスクの関係

飲酒パターン (エタノール摂取量)	eGFR 低下のハザード比 (95% 信頼区間)
非飲酒者	1.00 (対照)
1-3日/週	
0.1-23.0 g	0.99 (0.82-1.20)
23.1-46.0 g	0.92 (0.75-1.12)
46.1-69.0 g	1.08 (0.81-1.43)
69.1 g-	1.17 (0.67-2.04)
4-7日/週	
0.1-23.0 g	0.90 (0.75-1.07)
23.1-46.0 g	0.64 (0.54-0.76)
46.1-69.0 g	0.75 (0.59-0.95)
69.1 g-	0.87 (0.54-1.38)

23.0g エタノールは日本酒1合換算

(3) 喫煙習慣と早期の慢性腎臓病の発症リスクの関係

喫煙習慣と蛋白尿の発症リスクの関係について検討した。喫煙習慣を、非喫煙者、禁煙者、喫煙者に分けた。尿蛋白は尿検査で 1+ 以上と定義した。解析は Cox 比例ハザードモデルにより行った。年齢補正後の喫煙習慣と蛋白尿の発症リスクの関係を表 5 に示す。喫煙者は非喫煙者を対照として有意な蛋白尿の発症リスクであった。

表 5. Cox 比例ハザードモデルによる喫煙習慣と蛋白尿の発症リスクの関係

喫煙習慣	蛋白尿発症のハザード比 (95% 信頼区間)
非喫煙者	1.00 (対照)
禁煙者	0.96 (0.83-1.11)
喫煙者	1.40 (1.25-1.57)

(4) 血中脂質と早期の慢性腎臓病の発症リ

スクの関係

血中脂質(中性脂肪と HDL コレステロール)と eGFR 低下の発症リスクの関係を検討した。中性脂肪と HDL コレステロールは 6 つのカテゴリに分類した。eGFR 低下は eGFR < 60 mL/min/1.73 m² と定義した。解析は Cox 比例ハザードモデルにより行った。年齢補正後の中性脂肪と eGFR 低下の発症リスクとの関係を表 6、HDL コレステロールと eGFR 低下のリスクとの関係を表 7 に示す。中性脂肪が上昇するにつれて eGFR 低下のリスクが高くなった。また、HDL コレステロールが上昇するにつれて eGFR 低下のリスクが低くなった。

表 6. Cox 比例ハザードモデルによる中性脂肪と eGFR 低下のリスクの関係

中性脂肪 (mg/dL)	eGFR 低下のハザード比 (95% 信頼区間)
-69	1.00 (対照)
70-90	0.98 (0.80-1.19)
91-115	1.33 (1.11-1.61)
116-148	1.28 (1.06-1.55)
149-206	1.38 (1.14-1.67)
207-	1.53 (1.26-1.84)

表 7. Cox 比例ハザードモデルによる HDL コレステロールと eGFR 低下のリスクの関係

HDL コレステロール (mg/dL)	eGFR 低下のハザード比 (95% 信頼区間)
-41	1.00 (対照)
42-47	0.94 (0.79-1.13)
48-53	0.69 (0.57-0.83)
54-59	0.69 (0.57-0.83)
60-68	0.78 (0.65-0.94)
69-	0.59 (0.49-0.72)

(5) 高血圧と早期の慢性腎臓病の発症リスクの関係

高血圧ステータスと蛋白尿の発症リスクの関係を検討した。尿蛋白は尿検査で 1+ 以上と定義した。解析は Cox 比例ハザードモデルにより行った。年齢補正後の高血圧ステータスと蛋白尿の発症リスクとの関係を表 8 に示す。血圧が上昇するにつれて蛋白尿の発症リスクが高くなった。

表 8 . Cox比例ハザードモデルによる高血圧と蛋白尿の発症リスクの関係

血圧ステータス	蛋白尿発症のハザード比 (95% 信頼区間)
正常血圧	1.00 (対照)
正常高値血圧	1.12 (1.00-1.25)
高血圧	1.51 (1.35-1.69)

(6) 飲酒と糸球体過剰濾過の発症リスクの関係

1日平均飲酒量と糸球体過剰濾過の発症リスクとの関係を検討した。問診表から1日平均飲酒量を求め、5カテゴリーに分けた。ここでの発症の定義はeGFRの過剰濾過とした。過剰濾過の基準はeGFR全体の上位2.5%の117 mL/min/1.73 m²以上と定義した。解析はCox比例ハザードモデルにより行った。82697人年の観察期間で660人の糸球体過剰濾過の発症を認めた。1日平均飲酒量と糸球体過剰濾過の発症リスクの結果を表9に示す。1日平均飲酒量が多くなるほど糸球体過剰濾過の発症のリスクが高くなった。

表 9 . Cox比例ハザードモデルによる1日平均飲酒量と糸球体過剰濾過の発症リスクの関係

非飲酒者	糸球体過剰濾過の発症のハザード比 (95% 信頼区間)
非飲酒者	1.00 (対照)
0.1-23.0 g	0.99 (0.73-1.35)
23.1-46.0 g	1.48 (1.09-2.01)
46.1-69.0 g	2.16 (1.52-3.09)
69.1 g-	2.20 (1.08-4.45)

(7) 進行した慢性腎臓病に進展させる危険因子の検討

慢性腎臓病が未発生の状況から、進行した慢性腎臓病(ステージG3b)になる危険因子について検討した。血圧ステータス、飲酒習慣、喫煙習慣、糖尿病ステータス(糖尿病、空腹時血糖異常、空腹時血糖正常)と末期腎不全の発症との関係を検討した。ここでは発症の定義をCKDガイドラインの重症度分類ステージG3bにあたるeGFR<45 mL/min/1.73 m²とした。解析はCox比例ハザードモデルにより行った。82697人年の観察期間で62人の発

症を認めた。正常血圧と比較して高血圧は進行した慢性腎臓病(ステージG3b)の発症のハザード比が有意に高い結果であった(表10)。飲酒習慣、喫煙習慣、糖尿病ステータスと進行した慢性腎臓病(ステージG3b)の発症リスクの関係の検討では、明らかな関係は認めなかった。

しかし、この検討に関しては、慢性腎臓病の進行は緩徐であり、進行した慢性腎臓病の発症数が少ないことなどから11年の観察期間でも十分に検討できていない可能性がありさらなる検討が必要である。

表 10 . Cox比例ハザードモデルによる血圧ステータスと末期腎不全の発症リスクの関係

	末期腎不全の発症のハザード比 (95% 信頼区間)
正常血圧	1.00 (対照)
正常高値血圧	1.29 (0.62-2.68)
高血圧	2.65 (1.33-5.29)

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 2 件)

Shinichiro Uehara, Kyoko Kogawa Sato, Tomoshige Hayashi, Relationship Between Alcohol Drinking Pattern and Risk of Proteinuria: the Kansai healthcare study, J Epidemiol、査読有、Doi: 10.2188/jea.JE20150158、in press

Kyoko Kogawa Sato, Tomoshige Hayashi, Shinichiro Uehara, Drinking pattern and risk of chronic kidney disease: the Kansai healthcare study、査読有、Am J Nephrol. 2014; 40(6):516-22 Doi: 10.1159/000370051.

[学会発表](計 5 件)

上原 新一郎, 佐藤 恭子, 林 朝茂, 飲酒パターンと蛋白尿新規発症との関係、第89回日本産業衛生学会、2015年5月25日、福

島県文化センター（福島県福島市）

Shinichiro Uehara, Kyoko Kogawa Sato,
Tomoshige Hayashi、Alcohol drinking
pattern and the risk of proteinuria in
subjects with impaired fasting glucose or
type 2 diabetes、International Diabetes
Federation World Diabetes Congress 2015、
2015年12月3日、バンクーバー（カナダ）

Kyoko Kogawa Sato, Tomoshige Hayashi,
Shinichiro Uehara、Relationship between
Cigarette Smoking and the Risk of
Proteinuria in New-Onset Type 2 Diabetes
Men、75th Scientific Sessions of the
American Diabetes Association Meeting、
2015年6月6日、ボストン（アメリカ）

Shinichiro Uehara, Tomoshige Hayashi,
Kyoko Kogawa Sato、The U-shaped
Association between Body Mass Index and
the Risk of Future Proteinuria Independent
of Glycemic Status、74th Scientific
Sessions of the American Diabetes
Association Meeting、2014年6月15日、サ
ンフランシスコ（アメリカ）

上原 新一郎, 林 朝茂, 佐藤 恭子、男
性のウエスト周囲径・BMIと蛋白尿・推算糸
球体濾過量低下との関係、第24回日本疫学
会学術総会、2014年1月24日、日立システ
ムズホール仙台（宮城県仙台市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上原 新一郎 (UEHARA, Shinichiro)
大阪市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：628696

(2) 研究分担者

佐藤 恭子 (SATO, Kyoko)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：00381989

林 朝茂 (HAYASHI, Tomoshige)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：10381980

圓藤 吟史 (ENDO, Ginji)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：20160393