

表 11 HDL を介する間接効果と直接効果  
(HDL が正規分布をすることを仮定)

スタチンのCVAイベントに対する HDLを介した直接・間接効果		
曝露+8変数		
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
スタチン (直接効果)	0.58 (0.35, 0.94)	0.028
スタチン (間接効果)	0.99 (0.96, 1.02)	0.6087
年齢(1歳あたり)	1.03 (1.00, 1.06)	0.0679
男(女性に対して)	1.20 (0.66, 2.17)	0.5484
体重(1Kgあたり)	1.01 (0.98, 1.04)	0.512
身長(1cmあたり)	1.00 (0.94, 1.05)	0.8764
SBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.99, 1.02)	0.6843
DBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.97, 1.02)	0.8429
HbA1c0(1%あたり)	1.15 (0.96, 1.38)	0.1257
BS0(1mg/dLあたり)	1.00 (1.00, 1.00)	0.8768

表 12 TC を介する間接効果と直接効果 (TC  
が正規分布をすることを仮定)

スタチンのCVAイベントに対する TCを介した直接・間接効果		
曝露+8変数		
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
スタチン (直接効果)	0.57 (0.35, 0.93)	0.0257
スタチン (間接効果)	1.00 (0.99, 1.01)	0.6849
年齢(1歳あたり)	1.03 (1.00, 1.06)	0.0639
男(女性に対して)	1.19 (0.66, 2.15)	0.5687
体重(1Kgあたり)	1.01 (0.98, 1.04)	0.5339
身長(1cmあたり)	1.00 (0.94, 1.05)	0.8962
SBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.98, 1.02)	0.7114
DBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.97, 1.03)	0.8922
HbA1c0(1%あたり)	1.16 (0.96, 1.39)	0.1198
BS0(1mg/dLあたり)	1.00 (1.00, 1.00)	0.911

表 13 TG を介する間接効果と直接効果 (TG  
が正規分布をすることを仮定)

スタチンのCVAイベントに対する TGを介した直接・間接効果		
曝露+8変数		
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
スタチン (直接効果)	0.57 (0.35, 0.94)	0.0273
スタチン (間接効果)	1.00 (0.99, 1.01)	0.8977
年齢(1歳あたり)	1.03 (1.00, 1.06)	0.0635
男(女性に対して)	1.19 (0.66, 2.16)	0.5668
体重(1Kgあたり)	1.01 (0.98, 1.04)	0.5605
身長(1cmあたり)	1.00 (0.94, 1.05)	0.8895
SBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.98, 1.02)	0.7273
DBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.97, 1.03)	0.8904
HbA1c0(1%あたり)	1.15 (0.96, 1.38)	0.1265
BS0(1mg/dLあたり)	1.00 (1.00, 1.00)	0.9364

いずれも、スタチンの効果はほとんど直接効果として推定され、血清脂質の変化を介する間接効果はほとんど見られない。

表には示されていないが、mediator の予測モデルでは、スタチンの使用による（非使用の時の観察終了時に予測される値に比した）血清脂質の変化は LDL では  $4.8 \pm 1.4 \text{mg/dL}$  減少、HDL では  $3.5 \pm 0.7 \text{mg/dL}$  上昇、TC では  $2.4 \pm 1.5 \text{mg/dL}$  減少、TG では（予測に反して） $6.7 \pm 4.5 \text{mg/dL}$  上昇であった。

表 14 から表 17 に mediator の値を 3 ついのカテゴリに区分して、multinomial のロジスティック回帰で mediator の予測モデルを作成し、間接効果と直接効果を推定した結果を示す (LDL についてはプログラム 3)。

表 14 LDL を介する間接効果と直接効果 (LDL  
の multinomial logistic 分布を仮定)

スタチンのCVAイベントに対する LDLを介した直接・間接効果		
曝露+8変数		
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
スタチン (直接効果)	0.57 (0.35, 0.93)	0.0251
スタチン (間接効果)	1.00 (0.98, 1.03)	0.9403
年齢(1歳あたり)	1.03 (1.00, 1.06)	0.0597
男(女性に対して)	1.17 (0.64, 2.12)	0.6101
体重(1Kgあたり)	1.01 (0.98, 1.04)	0.5376
身長(1cmあたり)	1.00 (0.94, 1.05)	0.9003
SBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.99, 1.02)	0.6907
DBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.97, 1.03)	0.8951
HbA1c0(1%あたり)	1.15 (0.95, 1.38)	0.1421
BS0(1mg/dLあたり)	1.00 (1.00, 1.00)	0.9733

観察終了時の LDL の値を  $<100$ 、 $\geq 100$  and  $<140$ 、 $\geq 140 \text{mg/dL}$  の 3 カテゴリに区分

表 15 HDL を介する間接効果と直接効果 (HDL の multinomial logistic 分布を仮定)

スタチンのCVAイベントに対する HDLを介した直接・間接効果		
	曝露+8変数	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
スタチン (直接効果)	0.58 (0.35, 0.94)	0.0285
スタチン (間接効果)	1.00 (0.96, 1.03)	0.9179
年齢(1歳あたり)	1.03 (1.00, 1.06)	0.0567
男(女性に対して)	1.22 (0.68, 2.20)	0.5113
体重(1Kgあたり)	1.01 (0.98, 1.04)	0.4887
身長(1cmあたり)	1.00 (0.94, 1.05)	0.8712
SBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.98, 1.02)	0.7105
DBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.97, 1.03)	0.8722
HbA1c0(1%あたり)	1.15 (0.96, 1.38)	0.1341
BS0(1mg/dLあたり)	1.00 (1.00, 1.00)	0.8751

観察終了時の HDL の値を<40、≥40 and <60、≥60mg/dL の 3 カテゴリに区分

表 16 TC を介する間接効果と直接効果 (TC の multinomial logistic 分布を仮定)

スタチンのCVAイベントに対する TCを介した直接・間接効果		
	曝露+8変数	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
スタチン (直接効果)	0.57 (0.35, 0.93)	0.0232
スタチン (間接効果)	1.01 (0.98, 1.03)	0.6544
年齢(1歳あたり)	1.03 (1.00, 1.06)	0.0545
男(女性に対して)	1.17 (0.65, 2.11)	0.5985
体重(1Kgあたり)	1.01 (0.98, 1.04)	0.477
身長(1cmあたり)	1.00 (0.94, 1.05)	0.8766
SBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.98, 1.02)	0.7291
DBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.97, 1.03)	0.9405
HbA1c0(1%あたり)	1.16 (0.97, 1.39)	0.1135
BS0(1mg/dLあたり)	1.00 (1.00, 1.00)	0.9269

観察終了時の TC の値を<190、≥190 and <220、≥220mg/dL の 3 カテゴリに区分

表 17 TG を介する間接効果と直接効果 (TG の multinomial logistic 分布を仮定)

スタチンのCVAイベントに対する TGを介した直接・間接効果		
	曝露+8変数	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
スタチン (直接効果)	0.57 (0.35, 0.94)	0.026
スタチン (間接効果)	1.00 (0.99, 1.02)	0.7732
年齢(1歳あたり)	1.03 (1.00, 1.06)	0.0672
男(女性に対して)	1.21 (0.66, 2.19)	0.5412
体重(1Kgあたり)	1.01 (0.98, 1.04)	0.5223
身長(1cmあたり)	1.00 (0.94, 1.05)	0.8882
SBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.98, 1.02)	0.7118
DBP0(1mmHgあたり)	1.00 (0.97, 1.02)	0.8748
HbA1c0(1%あたり)	1.15 (0.96, 1.39)	0.1265
BS0(1mg/dLあたり)	1.00 (1.00, 1.00)	0.8982

観察終了時の TG の値を<100、≥100 and <150、≥150mg/dL の 3 カテゴリに区分

正規分布を仮定する表 10 から表 13 と同様にスタチンの脳梗塞発生前予防への影響は直接効果がほとんど推定され、mediator の変化を介した間接効果は無視できる程度であるとの結果である。

表 18 に LDL の観察終了時、観察開始時、開始時から終了時の変化をカテゴリ化し、そのカテゴリに属する患者における脳卒中の発生率を示す。

表 18 LDL の観察終了時の値 (LDL99)、観察開始時の値 (LDL0)、LDL の変化 (LDL99-LDL0) のカテゴリと脳梗塞の発生

LDL99				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude) /1000 Pt-Year	Rate (Adjust) /1000 Pt-Year
Non Users				
<100 mg/dL	21	3723.6	5.64 (3.68, 8.65)	5.14 (3.35, 7.88)
100-139mg/dL	30	5498.8	5.46 (3.81, 7.80)	4.99 (3.49, 7.13)
>=140 mg/dL	15	1170.5	12.82 (7.73, 21.26)	13.62 (8.21, 22.59)
Users				
<100 mg/dL	7	3634.7	1.93 (0.92, 4.04)	1.79 (0.86, 3.76)
100-139mg/dL	17	4546.0	3.74 (2.32, 6.02)	3.70 (2.30, 5.95)
>=140 mg/dL	7	1090.1	6.42 (3.06, 13.47)	11.21 (5.34, 23.51)
New Users				
<100 mg/dL	2	1490.5	1.34 (0.34, 5.37)	1.21 (0.30, 4.83)
100-139mg/dL	4	1338.8	2.99 (1.12, 7.96)	2.60 (0.98, 6.93)
>=140 mg/dL	1	514.4	1.94 (0.27, 13.80)	3.43 (0.48, 24.36)
Prevalent Users				
<100 mg/dL	5	2144.2	2.33 (0.97, 5.60)	2.61 (1.08, 6.26)
100-139mg/dL	13	3207.2	4.05 (2.35, 6.98)	4.03 (2.34, 6.94)
>=140 mg/dL	6	575.7	10.42 (4.68, 23.20)	9.21 (4.14, 20.50)
LDL0				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude) /1000 Pt-Year	Rate (Adjust) /1000 Pt-Year
Non Users				
<100 mg/dL	23	3336.6	6.89 (4.58, 10.37)	6.91 (4.59, 10.39)
100-139mg/dL	32	5150.5	6.21 (4.39, 8.79)	6.13 (4.33, 8.66)
>=140 mg/dL	11	1905.7	5.77 (3.20, 10.42)	5.78 (3.20, 10.43)
Users				
<100 mg/dL	7	2707.1	2.59 (1.23, 5.42)	2.83 (1.35, 5.93)
100-139mg/dL	14	4380.9	3.20 (1.89, 5.40)	3.10 (1.84, 5.24)
>=140 mg/dL	10	2182.8	4.58 (2.46, 8.51)	5.75 (3.09, 10.68)
New Users				
<100 mg/dL	2	857.7	2.33 (0.58, 9.32)	1.69 (0.42, 6.78)
100-139mg/dL	3	1563.7	1.92 (0.62, 5.95)	1.60 (0.51, 4.95)
>=140 mg/dL	2	922.3	2.17 (0.54, 8.67)	2.56 (0.64, 10.22)
Prevalent Users				
<100 mg/dL	5	1849.4	2.70 (1.13, 6.50)	4.62 (1.92, 11.10)
100-139mg/dL	11	2817.2	3.90 (2.16, 7.05)	4.33 (2.40, 7.82)
>=140 mg/dL	8	1260.4	6.35 (3.17, 12.69)	7.40 (3.70, 14.80)
LDL99-LDL0				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude) /1000 Pt-Year	Rate (Adjust) /1000 Pt-Year
Non Users				
<-10 mg/dL	15	4165.4	3.60 (2.17, 5.97)	3.54 (2.14, 5.88)
-10 to 10mg/dL	26	3507.1	7.41 (5.05, 10.89)	7.49 (5.10, 11.01)
>=10 mg/dL	25	2720.4	9.19 (6.21, 13.60)	8.42 (5.69, 12.46)
Users				
<-10 mg/dL	13	4277.3	3.04 (1.76, 5.23)	2.89 (1.68, 4.98)
-10 to 10mg/dL	8	2498.9	3.20 (1.60, 6.40)	3.96 (0.99, 15.84)
>=10 mg/dL	10	2494.6	4.01 (2.16, 7.45)	3.58 (1.93, 6.66)
New Users				
<-10 mg/dL	2	1629.6	1.23 (0.31, 4.91)	0.60 (0.15, 2.40)
-10 to 10mg/dL	2	785.5	2.55 (0.64, 10.18)	3.96 (0.99, 15.84)
>=10 mg/dL	3	928.5	3.23 (1.04, 10.02)	3.02 (0.97, 9.36)
Prevalent Users				
<-10 mg/dL	11	2647.7	4.15 (2.30, 7.50)	4.28 (2.37, 7.73)
-10 to 10mg/dL	6	1713.4	3.50 (1.57, 7.79)	4.76 (2.14, 10.60)
>=10 mg/dL	7	1566.1	4.47 (2.13, 9.38)	3.85 (1.83, 8.07)

User では LDL0、LDL99 が高いと脳梗塞発生が高いが、non-user では LDL99 が高いか上昇の程度が大きいと脳梗塞が高い傾向が見られた。

表 19 に HDL の観察終了時、観察開始時、開始時から終了時の変化をカテゴリ化し、そのカテゴリに属する患者における脳卒中の発生率を示す。

表 19 HDL の観察終了時の値 (HDL99)、観察開始時の値 (HDL0)、HDL の変化 (HDL99-HDL0) のカテゴリと脳梗塞の発生

HDL99				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude) /1000 Pt-Year	Rate (Adjust) /1000 Pt-Year
<b>Non Users</b>				
<40 mg/dL	17	1848.3	9.20 (5.72, 14.80)	7.39 (4.60, 11.89)
40-59mg/dL	36	5936.0	6.06 (4.37, 8.41)	5.86 (4.23, 8.12)
>=60 mg/dL	13	2606.0	4.99 (2.90, 8.59)	6.11 (3.55, 10.53)
<b>Users</b>				
<40 mg/dL	8	1033.5	7.74 (3.87, 15.48)	7.87 (3.94, 15.74)
40-59mg/dL	11	4894.1	2.25 (1.24, 4.06)	2.28 (1.26, 4.12)
>=60 mg/dL	12	3343.2	3.59 (2.04, 6.32)	3.73 (2.12, 6.57)
<b>New Users</b>				
<40 mg/dL	3	472.3	6.35 (2.05, 19.69)	4.93 (1.59, 15.27)
40-59mg/dL	2	1528.7	1.31 (0.33, 5.23)	1.16 (0.29, 4.63)
>=60 mg/dL	2	1342.7	1.49 (0.37, 5.96)	1.35 (0.34, 5.39)
<b>Prevalent Users</b>				
<40 mg/dL	5	561.2	8.91 (3.71, 21.41)	11.31 (4.71, 27.18)
40-59mg/dL	9	3365.4	2.67 (1.39, 5.14)	2.61 (1.36, 5.02)
>=60 mg/dL	10	2000.4	5.00 (2.69, 9.29)	5.01 (2.70, 9.31)

HDL0				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude)	Rate (Adjust)
<b>Non Users</b>				
<40 mg/dL	16	1879.0	8.52 (5.22, 13.90)	5.93 (3.63, 9.68)
40-59mg/dL	35	5372.6	6.51 (4.68, 9.07)	6.38 (4.58, 8.88)
>=60 mg/dL	15	3141.3	4.78 (2.88, 7.92)	6.31 (3.80, 10.47)
<b>Users</b>				
<40 mg/dL	7	1149.8	6.09 (2.90, 12.77)	5.02 (2.39, 10.53)
40-59mg/dL	15	5201.5	2.88 (1.74, 4.78)	2.89 (1.75, 4.80)
>=60 mg/dL	9	2919.4	3.08 (1.60, 5.92)	2.79 (1.45, 5.37)
<b>New Users</b>				
<40 mg/dL	2	397.4	5.03 (1.26, 20.12)	3.82 (0.96, 15.27)
40-59mg/dL	4	2064.7	1.94 (0.73, 5.16)	1.52 (0.57, 4.06)
>=60 mg/dL	1	881.5	1.13 (0.16, 8.05)	1.24 (0.17, 8.81)
<b>Prevalent Users</b>				
<40 mg/dL	5	752.4	6.65 (2.77, 15.97)	4.67 (1.94, 11.21)
40-59mg/dL	11	3136.8	3.51 (1.94, 6.33)	3.38 (1.87, 6.10)
>=60 mg/dL	8	2037.9	3.93 (1.96, 7.85)	3.88 (1.94, 7.75)

HDL99-HDL0				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude)	Rate (Adjust)
<b>Non Users</b>				
<-5 mg/dL	18	3021.7	5.96 (3.75, 9.45)	6.39 (4.03, 10.15)
-5 to 5mg/dL	25	4261.8	5.87 (3.96, 8.68)	5.61 (3.79, 8.30)
>=5 mg/dL	23	3109.4	7.40 (4.92, 11.13)	7.55 (5.02, 11.36)
<b>Users</b>				
<-5 mg/dL	8	2586.4	3.09 (1.55, 6.19)	3.19 (1.59, 6.38)
-5 to 5mg/dL	14	3148.1	4.45 (2.63, 7.51)	4.38 (2.60, 7.40)
>=5 mg/dL	9	3536.4	2.54 (1.32, 4.89)	3.12 (1.62, 6.00)
<b>New Users</b>				
<-5 mg/dL	2	765.6	2.61 (0.65, 10.45)	1.82 (0.45, 7.27)
-5 to 5mg/dL	4	1187.8	3.37 (1.26, 8.97)	4.31 (1.62, 11.49)
>=5 mg/dL	1	1390.3	0.72 (0.10, 5.11)	0.63 (0.09, 4.49)
<b>Prevalent Users</b>				
<-5 mg/dL	6	1820.7	3.30 (1.48, 7.34)	3.86 (1.74, 8.60)
-5 to 5mg/dL	10	1960.3	5.10 (2.74, 9.48)	5.15 (2.77, 9.58)
>=5 mg/dL	8	2146.1	3.73 (1.86, 7.45)	3.86 (1.93, 7.71)

User では HDL0、HDL99 が低いと脳梗塞発生が高いが、non-user では LDL99 が低いと脳梗塞が高い傾向が見られた。変化との関係は不明である。

表 20 に TC の観察終了時、観察開始時、開始時から終了時の変化をカテゴリ化し、そのカテゴリに属する患者における脳卒中の発生率を示す。

表 20 TC の観察終了時の値 (TC99)、観察開始時の値 (TC0)、TC の変化 (TC99-TC0) のカテゴリと脳梗塞の発生

TC99				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude) /1000 Pt-Year	Rate (Adjust) /1000 Pt-Year
<b>Non Users</b>				
<190 mg/dL	37	4921.4	7.52 (5.45, 10.38)	6.49 (4.70, 8.96)
190-219mg/dL	15	3578.6	4.19 (2.53, 6.95)	3.89 (2.34, 6.45)
>=220 mg/dL	14	1893.0	7.40 (4.38, 12.49)	9.01 (5.33, 15.21)
<b>Users</b>				
<190 mg/dL	12	4611.8	2.60 (1.48, 4.58)	2.79 (1.58, 4.91)
190-219mg/dL	10	2962.0	3.38 (1.82, 6.27)	3.09 (1.66, 5.75)
>=220 mg/dL	9	1697.0	5.30 (2.76, 10.19)	6.16 (3.20, 11.83)
<b>New Users</b>				
<190 mg/dL	2	1633.5	1.22 (0.31, 4.90)	0.85 (0.21, 3.39)
190-219mg/dL	4	1004.2	3.98 (1.49, 10.61)	4.35 (1.63, 11.59)
>=220 mg/dL	1	706.0	1.42 (0.20, 10.06)	4.92 (0.69, 34.92)
<b>Prevalent Users</b>				
<190 mg/dL	10	2978.3	3.36 (1.81, 6.24)	3.75 (2.02, 6.96)
190-219mg/dL	6	1957.8	3.06 (1.38, 6.82)	2.43 (1.27, 6.30)
>=220 mg/dL	8	991.0	8.07 (4.04, 16.14)	6.44 (3.22, 12.87)

TC0				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude)	Rate (Adjust)
<b>Non Users</b>				
<190 mg/dL	36	4343.2	8.29 (5.98, 11.49)	7.84 (5.65, 10.87)
190-219mg/dL	17	3587.0	4.74 (2.95, 7.62)	4.55 (2.83, 7.31)
>=220 mg/dL	13	2462.7	5.28 (3.07, 9.09)	5.33 (3.09, 9.17)
<b>Users</b>				
<190 mg/dL	7	3736.6	1.87 (0.89, 3.93)	1.94 (0.92, 4.06)
190-219mg/dL	11	2881.1	3.82 (2.11, 6.89)	3.96 (2.19, 7.15)
>=220 mg/dL	13	2653.1	4.90 (2.85, 8.44)	4.94 (2.87, 8.51)
<b>New Users</b>				
<190 mg/dL	2	1051.2	1.90 (0.48, 7.61)	2.97 (0.74, 11.86)
190-219mg/dL	3	996.3	3.01 (0.97, 9.34)	2.46 (0.79, 7.76)
>=220 mg/dL	2	1296.2	1.54 (0.39, 6.17)	2.06 (0.51, 8.23)
<b>Prevalent Users</b>				
<190 mg/dL	5	2685.3	1.86 (0.77, 4.47)	1.68 (0.70, 4.03)
190-219mg/dL	8	1884.9	4.24 (2.12, 8.49)	6.88 (3.44, 13.75)
>=220 mg/dL	11	1356.9	8.11 (4.49, 14.64)	7.51 (4.16, 13.56)

TC99-TC0				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude)	Rate (Adjust)
<b>Non Users</b>				
<-10 mg/dL	23	4187.5	5.49 (3.65, 8.27)	5.24 (3.48, 7.88)
-10 to 10mg/dL	20	3402.6	5.88 (3.79, 9.11)	7.77 (5.01, 12.04)
>=10 mg/dL	23	2802.8	8.21 (5.45, 12.35)	9.05 (6.01, 13.62)
<b>Users</b>				
<-10 mg/dL	13	4378.4	2.97 (1.72, 5.11)	2.98 (1.73, 5.13)
-10 to 10mg/dL	10	2365.4	4.23 (2.27, 7.86)	4.17 (2.25, 7.76)
>=10 mg/dL	8	2527.0	3.17 (1.58, 6.33)	2.80 (1.40, 5.60)
<b>New Users</b>				
<-10 mg/dL	3	1817.2	1.65 (0.53, 5.12)	1.15 (0.37, 3.57)
-10 to 10mg/dL	3	667.7	4.49 (1.45, 13.93)	4.38 (1.41, 13.57)
>=10 mg/dL	1	858.8	1.16 (0.16, 8.27)	0.53 (0.07, 3.76)
<b>Prevalent Users</b>				
<-10 mg/dL	10	2561.2	3.90 (2.10, 7.26)	4.79 (2.57, 8.89)
-10 to 10mg/dL	7	1697.7	4.12 (1.97, 8.65)	4.45 (2.12, 9.34)
>=10 mg/dL	7	1668.2	4.20 (2.00, 8.80)	4.08 (1.95, 8.56)

LDL 同様 User では TC0、TC99 が高いと脳梗塞発生が高いが、non-user では TC99 が高いか上昇の程度が大きいと脳梗塞が高い傾向が見られた。

表 21 に TG の観察終了時、観察開始時、開始時から終了時の変化をカテゴリ化し、そのカテゴリに属する患者における脳卒中の発生率を示す。

表 21 TG の観察終了時の値 (TG99)、観察開始時の値 (TG0)、TG の変化 (TG99-TG0) のカテゴリと脳梗塞の発生

TG99				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude) /1000 Pt-Year	Rate (Adjust) /1000 Pt-Year
<b>Non Users</b>				
<100 mg/dL	28	3593.7	7.79 (5.38, 11.28)	7.80 (5.39, 11.30)
100-149mg/dL	24	3234.9	7.42 (4.97, 11.07)	7.03 (4.71, 10.48)
>=150 mg/dL	14	3564.2	3.93 (2.33, 6.63)	4.49 (2.66, 7.57)
<b>Users</b>				
<100 mg/dL	7	3653.7	1.92 (0.91, 4.02)	2.78 (1.32, 5.83)
100-149mg/dL	12	2636.8	4.55 (2.58, 8.01)	4.57 (2.59, 8.05)
>=150 mg/dL	12	2980.3	4.03 (2.29, 7.09)	3.37 (1.91, 5.93)
<b>New Users</b>				
<100 mg/dL	1	1130.7	0.88 (0.12, 6.28)	0.84 (0.12, 5.94)
100-149mg/dL	2	963.7	2.08 (0.52, 8.30)	1.87 (0.47, 7.48)
>=150 mg/dL	4	1249.4	3.20 (1.20, 8.53)	2.44 (0.92, 6.51)
<b>Prevalent Users</b>				
<100 mg/dL	6	2523.0	2.38 (1.07, 5.29)	3.28 (1.47, 7.30)
100-149mg/dL	10	1673.1	5.98 (3.22, 11.11)	5.61 (3.02, 10.42)
>=150 mg/dL	8	1731.0	4.62 (2.31, 9.24)	3.97 (1.99, 7.95)

TG0				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude) /1000 Pt-Year	Rate (Adjust) /1000 Pt-Year
<b>Non Users</b>				
<100 mg/dL	21	3870.4	5.43 (3.54, 8.32)	5.63 (3.67, 8.63)
100-149mg/dL	24	2518.2	9.53 (6.39, 14.22)	9.01 (6.04, 13.44)
>=150 mg/dL	21	4004.3	5.24 (3.42, 8.04)	4.75 (3.10, 7.28)
<b>Users</b>				
<100 mg/dL	7	2804.1	2.50 (1.19, 5.24)	2.37 (1.13, 4.97)
100-149mg/dL	8	3119.0	2.56 (1.28, 5.13)	2.50 (1.25, 5.00)
>=150 mg/dL	16	3347.7	4.78 (2.93, 7.80)	4.71 (2.89, 7.69)
<b>New Users</b>				
<100 mg/dL	1	867.2	1.15 (0.16, 8.19)	0.60 (0.08, 4.28)
100-149mg/dL	2	1032.1	1.94 (0.48, 7.75)	1.35 (0.34, 5.38)
>=150 mg/dL	4	1444.4	2.77 (1.04, 7.38)	1.81 (0.68, 4.83)
<b>Prevalent Users</b>				
<100 mg/dL	6	1936.9	3.10 (1.39, 6.90)	3.44 (1.55, 7.66)
100-149mg/dL	6	2086.9	2.88 (1.29, 6.40)	2.81 (1.26, 6.25)
>=150 mg/dL	12	1903.3	6.30 (3.58, 11.10)	6.08 (3.45, 10.70)

TG99-TG0				
	Case	Pt-Year	Rate (Crude) /1000 Pt-Year	Rate (Adjust) /1000 Pt-Year
<b>Non Users</b>				
<-10 mg/dL	19	2908.6	6.53 (4.17, 10.24)	5.96 (3.80, 9.34)
-10 to 10mg/dL	34	4502.9	7.55 (5.40, 10.57)	7.44 (5.32, 10.42)
>=10 mg/dL	13	2981.3	4.36 (2.53, 7.51)	4.51 (2.62, 7.77)
<b>Users</b>				
<-10 mg/dL	13	2785.2	4.67 (2.71, 8.04)	4.86 (2.82, 8.37)
-10 to 10mg/dL	15	4104.8	3.65 (2.20, 6.06)	4.59 (2.77, 7.62)
>=10 mg/dL	3	2380.8	1.26 (0.41, 3.91)	1.26 (0.41, 3.91)
<b>New Users</b>				
<-10 mg/dL	2	1044.5	1.91 (0.48, 7.66)	1.80 (0.45, 7.22)
-10 to 10mg/dL	5	1357.4	3.68 (1.53, 8.85)	3.18 (1.32, 7.65)
>=10 mg/dL	0	941.7	-	-
<b>Prevalent Users</b>				
<-10 mg/dL	11	1740.6	6.32 (3.50, 11.41)	7.25 (4.01, 13.09)
-10 to 10mg/dL	10	2747.4	3.64 (1.96, 6.76)	5.06 (2.72, 9.40)
>=10 mg/dL	3	1439.1	2.08 (0.67, 6.46)	2.48 (0.80, 7.69)

User で TG0 が高いと脳梗塞発生が高いが、それ以外は特に目立った TG と脳梗塞発生との関連は見られない。

#### D. 考察

表 7 の粗解析と表 9 の Cox 回帰に示すように、本研究では、スタチンの使用者において脳梗塞発生の低下が明確であり、non use、prevalent use を区別せずにスタチンの使用の脳梗塞発生に対する HR を算出すると 0.57 という値が算出された。粗解析では (表 7)、new user における HR はこれより低くなったが、new user で脳梗塞が発生したのは 7 件にすぎず、本解析では、new use と prevalent use を区別せずに解析した。

HR0.57 という値は、臨床試験で得られた値より低い。たとえば日本人を被験者とする mega study<sup>8)</sup> では、プラバスタチンの脳梗塞発生に対する HR は 0.76 (0.49-1.18) と推定されている。

労働衛生において危険な職場や有害物質を扱う工場などにおいて仕事に従事する者は一般住民より健康であり、危険な仕事や有害物質への曝露が様々な疾患発生に見かけ上予防的に働くとの結果が得られることがあり、"healthy worker effect"と呼ばれている<sup>9)</sup>。Glynn ら<sup>10)</sup>は予防的治療において、"healthy worker effect"と同様のバイアスが起こりうることを指摘した。すなわち、予防的治療を受ける患者は受けない患者よりも健康志向が高く、また、実際により健康であり、他の治療または無治療と比較すると、がんの発生や感染症の発生など薬の効果とは考えにくい様々なイベントに対する「効果」が見いだされうるものである。一種の選択バイアス (自己選択によるバイアス) であり、"healthy user effect"と

呼ばれることもある。予防的治療のうち、スタチンによる治療はその代表であり<sup>7)</sup>、スタチンが心血管疾患に対してのみならず、様々な疾患を予防するとの観察研究の多くが、healthy user effect によるバイアスの結果である可能性が指摘されている<sup>11)</sup>。本研究で HR が 0.57 と臨床試験よりも低く推定されたのも healthy user effect (healthy user bias) が働いたためとも考えられる。

本研究で行った間接効果と直接効果の検討によれば、スタチンの脳梗塞発生予防には血清脂質の変化を介した間接効果はほとんど見られない。本研究でみられたスタチンの効果は間接効果以外によって説明されなければならず、スタチンが血清脂質の変化を介さないメカニズムで脳梗塞発生を予防する直接効果と上述の healthy user bias などによって説明されると考えられる。

本研究における間接効果と直接効果の検討に使ったモデルは、反実仮想 (counter-factual) の薬の使用と薬の使用によってもたらされる mediator の変化を独立に評価しようとするものであり、その臨床的意義については慎重に解釈しなければならない。

本研究で得られた結果には、間接効果・直接効果を推定するためのモデルから得られた結果以外にも、スタチンの脳梗塞発生予防効果を間接効果だけでは説明できないことを示唆するものが含まれる。たとえば、mediator が正規分布する仮定するモデル (表 10 から表 13) を使うとスタチンによって (スタチン非使用の時に予測される観察終了時に予測される血清脂質値に比べて) もたらされる血清脂質の変化は LDL、HDL、TC、TG のいずれにおいても 5mg/dL

前後である。一方表 18 に示す LDL99、表 20 に示す TC99 と脳梗塞の発生の関係を見ると、スタチン使用者における脳梗塞発生の減少は、観察終了時の LDL や TC の広い範囲で見られている。また、LDL99 が LDL0 より 10mg/dL 以上上昇したグループ (LDL99 - LDL0  $\geq$  10)、TC99 が TC0 より 10mg/dL 以上上昇したグループ (TC99 - TC0  $\geq$  10) でもスタチン使用者における脳梗塞発生の低下がみられている。とはいえ、表 18 と表 20 に示すように、観察終了時の LDL99、TC99 の高いスタチン使用者では LDL99、TC99 の低いスタチン使用者よりも脳梗塞発生率は高く、本研究は血清脂質を正常化させるが重要であることをも指し示している。間接効果がほとんどない、との推定と併せて考えると、血清脂質の低下は、直接効果の発揮に必要な程度のスタチン使用を指示通りに使用する "adherer" であることの指標であると解釈できるかもしれない。また、本研究が与えるのは、「血清脂質は正常化させることが望ましいが、正常化しないからと言って、スタチンの脳梗塞の予防効果が期待できないわけではない」というメッセージと考えられる。

## E. 結論

スタチン使用者における脳梗塞発生は非使用者の 0.6 倍程度であることが認められた。スタチンによる脳梗塞予防効果を間接効果と直接効果に区分すると、間接効果はほとんど皆無であることが推定された。本研究の結果は血清脂質の正常化の重要性を否定するものではないが、正常化しないと脳梗塞の予防効果が期待できなくなるわけではないことを示唆している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

1. Kubota K, Wanaka A. Sample-size Formula for Case-cohort Studies. *Epidemiology* 2011; 22: 279.
2. Baron RM, Kenny DA. The Moderator-Mediator Variable Distinction in Social Psychological Research: Conceptual, Strategic, and Statistical Considerations. *J Pesonality Soc Psychol* 1986; 51:1173-1182.
3. VanderWeele TJ, Vansteelandt S. Conceptual issues concerning mediation, interventions and composition. *Stats ITS Int* 2009; 2: 457-468.
4. Robins JM, Greenland S. Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology* 1992; 3:143-155.
5. Lange T, Vansteelandt S, Bekaert M.

A Simple Unified Approach for Estimating Natural Direct and Indirect Effects. *Am J Epidemiol*. 2012;176:190-195.

6. Barlow WE, Ichikawa L, Rosner D, Izumi Z. Analysis of case-cohort designs. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 1165-1172.
7. Ray WA. Evaluating Medication Effects Outside of Clinical Trials: New-User Designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915-920.
8. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155-63.
9. Li CY, Sung EC. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Mod* 1999; 49: 225-229.
10. Glynn RJ, Knight EL, Levin R, Avorn J. Paradoxical Relations of Drug Treatment with Mortality in Older Persons. *Epidemiology* 2001;12:682-689.
11. Patrick AR, Shrank WH, Glynn RJ, Solomon DH, Dormuth CR, Avorn J, Cadarette SM, Mogun H, Brookhart MA. The association between statin use and outcomes potentially attributable to an unhealthy lifestyle in older adults. *Value Health* 2011;14:513-20.

研究要旨：心理的因子であるうつが従来の危険因子や身体活動量低下とは独立に脳卒中発症と関連するか否かについて、高齢糖尿病患者の追跡研究により検討を加えた。ベースラインにうつを評価した高齢糖尿病患者 907 例（平均年齢：71.8 歳）を対象とした。うつは GDS-15 で評価し、8 点以上の患者をうつ群と定義した。6 年間の追跡期間で見ると、うつ群は対照群と比較して、脳卒中の累積発症頻度が有意に低値であった（long-rank test,  $P < 0.001$ ）。年齢、性、脳卒中既往、HbA1c、収縮期血圧、HDL-C、non-HDL-C、うつの 8 つの変数を用いて Cox 回帰分析を行うと、うつが脳卒中発症と独立に関連する因子であった（HR=3.19; 95%CI: 1.66-6.15）であった。Baecke の身体活動量の変数を加えても、うつと脳卒中発症との関連は変わらなかった。高齢糖尿病患者の追跡調査において、うつが、従来の動脈硬化の危険因子や身体活動量とは独立した脳卒中発症の危険因子であることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

高齢者糖尿病の脳卒中発症は高血圧などの従来の動脈硬化の危険因子では説明ができない場合がある。これまでに、心理的因子の well-being の低下 1) や身体活動量の低下 2) も脳卒中の独立した危険因子であることを報告してきた。

うつは糖尿病患者で多く、身体活動量の低下を招き、逆に身体活動量の低下はうつをきたしうる。

そこで、うつが従来の危険因子や身体活動量低下とは独立に脳卒中発症と関連するか否かについて、高齢糖尿病患者の追跡研究により検討を加えた。

#### B. 研究の対象と方法

J-EDIT 研究に参加し、1 年間で初期脱落した 110 例を除き、かつベースラインにうつ症状を評価した 907 例（平均年齢：71.8 歳）を対象とした 3)。ベースライン時の従来の動脈硬化の危険因子、うつ、身体活動量と約 5 年間の追跡期間中の脳卒中発症との関連を Cox 回帰分析にて検討した。

うつは高齢者うつスケールの GDS-15 を用いて評価した 4)。

身体活動量は Baecke の質問票、ADL は老研式活動能力指標によって評価した 5)。

#### C. 研究結果

1) 全対象で GDS-15 の得点は  $4.6 \pm 3.0$  点であり、5~7 点は 26.2%、8 点以上は 16.4% であり、42.6% が GDS-5 点以上のうつ傾向であった。また、老研式活動能力指標の得点は  $11.6 \pm 2.2$  点であり、全体で 47.9% が 10 点以下で、3 個以上の ADL 障害を有していた。

2) GDS-15 が 8 点以上の群（うつ群）と 8 点未満（対照群）の群におけるベースラインの臨床所見を比較した（表 1）。両群間で年齢、性、BMI、血圧、血清脂質には有意差を認めなかったが、老研式活動能力指標、Baecke の身体活動量、MMSE はうつ群が有意に低値を示した。

3) 6 年間の追跡期間で見ると、うつ群は対照群と比較して、脳卒中の累積発症頻度が有意に

低値であった(long-rank test,  $P < 0.001$ ) (図1)。

4) 年齢、性、HbA1c、収縮期血圧、HDL-C、non-HDL-C、脳卒中既往、うつの8つの変数を用いてCox回帰分析を行うと、年齢、HbA1c、収縮期血圧とうつが脳卒中発症と独立に関連する因子であった。GDS-15が8点以上であると、脳卒中の発症のハザード比(HR)は3.19(95%信頼区間(CI):1.66-6.15)であった(表2)。

5) さらに、Baeckeの身体活動量の変数を加えても、うつと脳卒中発症との関連は変わらなかった(HR=3.17;95%CI:1.59-6.31)。

#### D. 考察

本研究は、高齢糖尿病患者の追跡調査により、GDS-15で評価したうつ状態が脳卒中発症の独立した危険因子であることが示された。このうつと脳卒中発症との関連は、従来の動脈硬化の危険因子である血糖、血圧、脂質とは独立である。また、既に報告した身体活動量の低下とも独立であることが明らかとなった。

このうつと脳卒中発症との関連の機序は不明な点が多いが、うつによる①視床・下垂体・副腎系活性化と交感神経活性亢進⑥、②可溶性細胞内接着因子の増加、血流依存性血管拡張障害⑦、③血小板NOS活性やNO代謝産物低下による血小板機能亢進と血管内皮細胞障害⑧、④炎症マーカー(CRP、IL-6、IL-1)の高値⑨などが考えられる。

#### E. 結論

高齢糖尿病患者の追跡調査において、うつが、従来の動脈硬化の危険因子や身体活動量とは独立した脳卒中発症の危険因子であることが明らかとなった。

#### F. 参考文献

1. Araki A, et al. J Am Geriatr Soc 52:

205-210, 2004.

2. Iijima, et al. Geriatr Gerontol Int 12:(Suppl. 1): 18-28, 2012.

3. Araki A, et al. Geriatr Gerontol Int 12:(Suppl. 1):18-28, 2012.

4. Sheikh JI, et al.

Clinical Gerontologist5:165-173,1986.

5. Baecke JAH, et al. Am J Clin Nutr 136:936-942,1982.

6. Kaplan JR, et al.Circulation 1987.

7. Broadley AJM, et al. Heart 2002.

8. Chrapko WE, et al. Biol Psychiatry 2004.

9. Howren MB, et al. Psychosom Med 2009.

#### G. 論文発表

1. Araki A, Ito H. Psychological risk factors for the development of stroke in the elderly. J Neurol Neurophysiol 2013; 4: 147. doi: 10.4172/2155-9562.1000147.

2. Tamura Y, Kimbara Y, Funatsuki S, Mabuchi S, Kodera R, Yoshimoto A, Chiba Y, Mori S, Ito H, Araki A. A case of insulin antibody-induced glucose instability in an elderly woman with type 2 diabetes on hemodialysis, successfully ameliorated with liraglutide. Diabetol Int (published on line November 28, 2012) DOI 10.1007/s13340-012-0100-0

3. Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Ohashi Y, Araki A, Ito H, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H, Sone H; for the Japan Diabetes Complications Study Group. Fruit Intake and Incident Diabetic Retinopathy with Type 2 Diabetes. Epidemiology 2013 Jan 23. [Epub ahead of print]

4. Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M,



Kubota K, Noda M, Noto H, Ina K, Nomura H. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. *Cardiovasc Diabetol* 2013 Jan 9;12(1):10. [Epub ahead of print]

5. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y; for the Japan Diabetes Complications Study Group; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting Macro- and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care* 2013; 36:1193- 1199.

6. Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ding QF, Zhang J, Yu ZY, Yoon BK, Nomura H, Kuzuya M; Japan CDM Group. Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events. *Geriatr Gerontol Int* 2013 Nov 12. doi: 10.1111/ggi.12168. [Epub ahead of print]

7. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Akane Takahashi A, Osamu Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Nobuhiro Yamada N, Sone H. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study. *Journal of Diabetes Investigation* [published online: DEC 1, 2013]

8. 荒木 厚: 動脈硬化性血管障害のリスクの対応策. *日本老年医学会雑誌* 50 : 53-55, 2013.

9. 荒木 厚, 田村嘉章, 井藤英喜: 生活自立か

らみた生活習慣病の基準値。(3)糖尿病. *日本老年医学会雑誌* 50 : 176-181, 2013.

10. 荒木 厚, 江口桂, 新井富生, 高尾昌樹, 神谷久雄, 田村嘉章, 稲松孝思, 井藤英喜, 金丸和富: 右下肢の筋力低下で発症, その後進行性に四肢筋力低下, 呼吸不全を来した1例. *Geriatric Medicine* 51 : 975-985, 2013.

11. 千葉優子, 鄭仁熙, 金原嘉之, 田村嘉章, 森 聖二郎, 井藤 英喜, 荒木 厚: 抗GAD抗体陰性かつ抗IA-2抗体陽性を呈した高齢発症1型糖尿病の1例. *日本老年医学会雑誌* 50 : 404-408, 2013.

12. 荒木 厚: 高齢糖尿病患者と認知症. *日本臨床内科医会誌* 28:459-466, 2013.

13. 荒木 厚: 臨床現場における栄養管理. *Heart* 3:16-23, 2013.

14. 荒木 厚: 高齢者糖尿病における血糖管理のあり方. *月刊糖尿病* 5:12-19, 2013.

15. 荒木 厚: 糖尿病は認知症発症の原因となるのか?—糖尿病と認知症の common soil theory. *J-CLEAR 通信* 31. *日本医事新報* 4645:58-60, 2013.

16. 荒木 厚: 糖尿病と認知症. *ホルモンと臨床* 60:37-42, 2013.

17. 荒木 厚: 高齢糖尿病患者のインスリン治療の離脱. *Modern Physician* 33:915-916, 2013.

18. 荒木 厚, 吉村幸雄, 井藤英喜: 高齢者の栄養が糖尿病の発症や糖・脂質代謝に及ぼす影響. *Geriatric Medicine* 51: 379-384, 2013.

19. 小寺玲美, 千葉優子, 荒木厚: 内分泌代謝疾患による意識障害の特徴と対応. *Geriatric Medicine* 51 : 775-778, 2013.

20. 荒木 厚: 認知症と栄養障害. *Geriatric Medicine* 51 : 826-831, 2013.

21. 荒木 厚: 高齢者の糖尿病診療における高齢者総合機能評価. 高齢者の糖尿病—病態・管理法の最新知見. *日本臨床* 71:1907-1912, 2013.

22. 荒木 厚: HbA1cの説明. 二人三脚糖尿病

診療. 坂根直樹編. 日本医事新報 4666:38-42, 2013.

23. 荒木 厚: 注意が必要なインスリン治療. 超高齢者. 糖尿病診療マスター11: 689-695, 2013.

24. 荒木 厚: 高齢糖尿病患者とうつ. DITN 427: 8, 2013.

25. 河盛隆造、荒木 厚、川村光信、菅原正弘、諸星政治、渡邊祐子: 薬物療法受療中の高齢 2 型糖尿病患者の食習慣と血糖値との関係. Jpn Pharmacol Ther (薬理と臨床) 41(3):209-213, 2013.

26. 荒木 厚: 糖尿病合併症としての認知症. 内科 113: 73-76, 2014.

27. 荒木 厚: 高齢者糖尿病の管理上の注意点. 診断と治療 102: 243-249, 2014.

28. 荒木 厚: 高齢者における低血糖の問題点とその対策. PRACTICE 31: 61-68, 2014.

29. 荒木 厚: サルコペニック・オベシティとその考え方. 代謝・栄養との関連. 栄養・運動で予防するサルコペニア. 葛谷雅文、雨海照祥編, 医歯薬出版, pp80-86, 2013.

30. 荒木 厚: 糖尿病. 2012 年概説. 脳・心・腎血管疾患クリニカル・トリアル Annual Overview 2013. 臨床研究適正評価教育機構 (J-CLEAR) 編, ライフサイエンス出版, 東京, pp12-14, 2013.

#### H. 学会発表

1. 荒木 厚: (シンポジウム) 高齢糖尿病患者における療養指導の注意点. 超高齢社会における糖尿病診療の問題点. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 5 月 17 日, 2013.

2. 田村嘉章、泉山七生貴、小寺玲美、吉本彩子、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、田久保海誉、井藤英喜、荒木 厚: 高齢者糖尿病患者の膵  $\beta$  細胞のテロメア長は短縮している. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 5 月 17 日,

2013.

3. 金原嘉之、荒木 厚、小寺玲美、吉本彩子、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜: 中年ないし高齢糖尿病患者における頸動脈中膜・内膜複合体厚 (IMT) の危険因子、および血糖変動性の指標との関連性について. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 5 月 17 日, 2013.

4. 馬淵卓、田村嘉章、小寺玲美、吉本彩子、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜、荒木 厚: 高齢糖尿病患者の転倒は低血糖の頻度と関連する一 2 年間の観察研究. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 5 月 17 日, 2013.

5. 伊奈孝一郎、林登志雄、野村秀樹、大類孝、横手幸太郎、竹本稔、荒木 厚、渡邊裕司: 糖尿病合併心血管病危険因子: IIb 型脂質異常症の年代別解析. 第 55 回日本老年医学学術集会. 大阪, 6 月 5 日, 2013.

6. 田村嘉章、千葉優子、小寺玲美、吉本彩子、金原嘉之、森聖二郎、田久保海誉、井藤英喜、荒木 厚: 高齢者糖尿病患者剖検例における膵  $\beta$  細胞のテロメア長の検討. 第 55 回日本老年医学学術集会. 大阪, 6 月 5 日, 2013.

7. 金原嘉之、荒木 厚、小寺玲美、馬淵卓、吉本彩子、田村嘉章、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜: 中年～高齢糖尿病患者における頸動脈中膜・内膜複合体厚と血糖変動性の指標との関連性、およびその他の危険因子について. 第 55 回日本老年医学学術集会. 大阪, 6 月 5 日, 2013.

8. 周赫英、森聖二郎、小寺玲美、吉本彩子、金原嘉之、田村嘉章、千葉優子、荒木 厚、井藤英喜: ウェルナー症候群の病因遺伝子 WRN の遺伝子多型と大腿骨骨折との関連について. 大阪, 6 月 6 日, 2013.

9. 馬淵卓、田村嘉章、小寺玲美、吉本彩子、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜、荒木 厚: 高齢糖尿病患者における低血糖の頻度と転倒頻度に関する 2 年間の縦断調査. 第 55 回日本老年医学学術集会. 大阪, 6 月 5 日, 2013.

10. Tamura Y, Fujiwara Y, Maeba R, Ito H, Araki A: Serum level of plasmalogen is associated with cognitive impairment and is decreased in elderly diabetic patients. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, June 24, 2013.

11. 荒木 厚、田村嘉章、小寺玲美、佐藤謙、坪井由紀、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜、J-EDIT 研究グループ：高齢糖尿病患者のうつ傾向は脳卒中発症の独立した危険因子である-JEDIT 研究. 第 28 回日本糖尿病合併症学会, 旭川, 9 月 13 日, 2013.

12. 佐藤謙、田村嘉章、方波見有貴、小寺玲美、坪井 由紀、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜、荒木 厚: SU 剤とレボフロキサシン投与にて低血糖を発症し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)と DPP-4 阻害薬の併用でコントロールされた胃切後高齢糖尿病患者の一例. 第 58 回日本老年医学会関東甲信越地方会, 東京, 9 月 14 日, 2013.

13. 荒木 厚: (ランチョンセミナー) 糖尿病合併症としての認知症. 日本糖尿病学会中国四国地方会第 51 回総会. 11 月 16 日, 2013.

14. 久保里奈、田村嘉章、方波見有貴、佐野夏帆、小寺玲美、佐藤謙、坪井由紀、金原嘉之、千葉優子、森 聖二郎、井藤英喜、荒木 厚: 糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) の経過中アミラーゼ上昇を認めた高齢発症 GAD 抗体陰性 IA-2 抗体陽性 1 型糖尿病の一例. 第 18 回板橋区医師会医学会, 東京, 12 月 7 日, 2013.

15. 佐藤謙、田村嘉章、小寺玲美、坪井由紀、金原嘉之、千葉優子、森聖二郎、井藤英喜、荒木 厚: グリメピリドとレボフロキサシンの併用にて低血糖を発症した胃切除後高齢糖尿病の一例. 第 51 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 横浜, 1 月 18 日, 2014.

## I. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

**表1 うつ状態とベースラインの臨床所見**

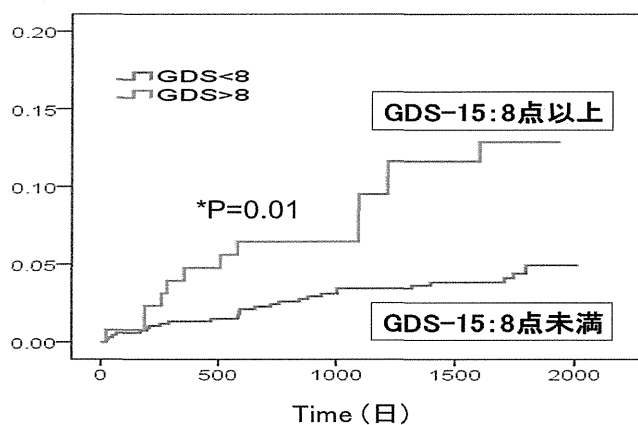
	GDS 8点以上 (n=149)	GDS 8点以上 (n=758)	有意確率
年齢 (歳)	72.1 ± 4.6	71.9 ± 4.7	n.s.
男性 (人, %)	45.0	46.4	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 ± 8.5	24.1 ± 5.7	n.s.
HbA1c (NGSP) (%)	8.0 ± 0.9	8.1 ± 0.8	n.s.
収縮期血圧 (mmHg)	137 ± 16	137 ± 16	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)	76 ± 10	75 ± 10	n.s.
LDL-C (mg/dl)	119 ± 31	120 ± 33	n.s.
HDL-C (mg/dl)	58 ± 17	56 ± 19	n.s.
non-HDL-C(mg/dl)	145 ± 34	146 ± 36	n.s.
脳卒中既往 (%)	17.4	12.8	n.s.
Baecke身体活動量	6.4 ± 3.0	8.0 ± 3.0	<0.001
老研式活動能力指標	10.2 ± 3.2	11.9 ± 1.8	<0.001
MMSE	27.1 ± 3.1	28.1 ± 2.5	0.002

**表2 脳卒中発症の危険因子  
(Cox比例ハザードモデル)**

	β	ハザード比	95%CI	有意確率
年齢	0.062	1.06	0.996-1.14	0.066
性 (男性=0, 女性=1)	-0.549	0.58	0.30-1.13	0.107
脳卒中既往	0.495	1.64	0.80-3.38	0.180
HbA1c	0.386	1.47	1.12-1.94	0.006
収縮期血圧	0.026	1.03	1.01-1.05	0.005
non-HDL-C	0.007	1.01	0.998-1.02	0.108
HDL-C	-0.008	0.99	0.97-1.01	0.587
GDS-15 (8点未満=0, 8点以上=1)	1.161	3.19	1.66-6.15	<0.001

**図1 うつ症状が多いと脳卒中をおこしやすい**

脳卒中頻度



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

前向き保健指導介入研究

分担研究者 渡邊 裕司（浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授）

研究協力者 小田切 圭一（浜松医科大学医学部臨床薬理学 助教）

研究要旨：肥満は慢性腎臓病（CKD）の発症リスク因子である。また CKD は心血管疾患の発症と強い関連性があることが知られている。腹囲-身長比（Waist to height ratio; WheiR）は内臓脂肪型肥満の指標の一つであるが、WheiR が CKD の発症の予測因子であるかは十分な検討がなされていない。本研究では、企業内健康診断機関の健診結果のデータから、4841 人を 3 年間追跡し、WheiR と CKD の発症の関連性について Cox 比例ハザードモデルを用い検討した。WheiR の第 1 から第 4 四分位における CKD 発症率は 13.7、24.2、37.9、43.7/1000 人年であり、調整ハザード比は第 1 四分位に対して第 2 から第 4 四分位では 1.23、1.59、1.62 であった。WheiR は CKD の発症予測因子であることが示唆された

#### A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）は日常の臨床で遭遇する確率の高い疾患である。また CKD は心血管疾患や突然死の危険因子であるとされる。文献によると、日本人における CKD の有病率は 19%とも報告されており、欧米各国やアジア諸国と比較して有病率は非常に高い（米国 10%、英国 7%、アジア諸国 9%）。したがって本邦において CKD を早期に発見し治療介入することは、末期腎不全の予防のみならず、心血管疾患の予防の観点からも重要な課題である。

肥満特に内臓脂肪型肥満は心血管疾患、高血圧、糖尿病およびメタボリック症候群などの危険因子であることが知られているが、これらはまた CKD の発症とも深くかかわっている。腹囲-身長比（Waist to height ratio; WheiR）は内臓脂肪型肥満の指標の一つであり、心血管疾患の発症と深い関連性があることが示唆されている。メタ解析に

おいても、WheiR は body mass index（BMI）や腹囲の心血管リスク集積に対する予測能を凌駕することが示されている。しかしながら WheiR が CKD の発症予測因子になるかどうかについては、ほとんど検討されていない。本研究では、WheiR が CKD の発症予測因子であることを仮説として、某楽器製造企業およびその関連企業従業員を対象とした後ろ向きコホート研究を実施し、WheiR と CKD の発症の関連性を検討した。

#### B. 研究方法

##### (1) 対象者

静岡県浜松市にある楽器製造企業の企業内健康診断機関において 2008 年に一般定期健康診断を受診した日本人 7025 人を検討対象とした。2008 年の受診時にすでに CKD の定義（後述）を満たすもの（545 人）、健康診断あるいは問診データの欠損があるもの（197 人）、2009 年以降に退職や転勤な

どで健康診断を受診しなかったもの(1442)名を除外し、4841人(男性3686人、女性1155人)を解析対象とした。解析期間は2.7±0.7年であり、追跡期間中にさらに673人が追跡不能(健康診断を受診しない)となった。

## (2) 解析方法

同機関では労働安全衛生法に基づく年1回の健康診断を実施している。また、労使協定に基づき血清クレアチニン値(Crt)を健診項目に含むため、推定糸球体濾過量(eGFR)を算出することが可能である。健康診断結果は健康診断システムでデータ管理されており、経年的なデータ解析が可能になっている。eGFRは日本腎臓病学会の提唱する計算式( $194 \times \text{Crt}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$  (×0.739; 女性の場合))で算出し、尿蛋白陽性(1+以上)あるいは $\text{eGFR} < 60 \text{ml/min/1.73m}^2$ のどちらかを満たす場合をCKDと定義した。データ解析はSPSS ver 11.0J (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。

## (3) データ解析期間

2008年1月~2011年12月

## (4) 倫理面への配慮

本研究は「疫学研究的倫理指針」等に則り実施するとともに、ヤマハ健康保険組合・ヤマハ株式会社・ヤマハ発動機株式会社共同推進会議の倫理委員会において研究内容に対する承認を得て行われた。

## C. 研究結果

### (1) 解析対象者の背景

WheiRの第1(Q1)、第2(Q2)第3(Q3)および第4四分位(Q4)は男性では $0.41 \pm 0.02$ 、 $0.46 \pm 0.01$ 、 $0.49 \pm 0.01$ 、 $0.54 \pm 0.03$ 、女性では $0.41 \pm 0.02$ 、 $0.45 \pm 0.01$ 、 $0.48 \pm 0.01$ 、

$0.55 \pm 0.05$ であった。2008年のCrtはWheiRと有意な関連は認められなかったが、eGFRは有意な負の関連を認めた(傾向性の検定 $p < 0.001$ )。WheiRは高血圧、糖尿病、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症の有病率に対して正の関連性を認めた( $p < 0.001$ 、Kendall tau-b検定)そのほかの背景因子を表1、2に示す。

### (2) WheiRとCKDの累積発症率

追跡期間中に合計384人(7.9%)のCKDの新規発症を認めた(Q1 45人、Q2 79人、Q3 79人、Q4 138人)。CKD発症率は13.7、24.2、37.9、43.7/1000人年であった。CKDの発症とWheiRの間には正の関連をみとめた。

WheiRのCKD発症に対する非調整ハザード比(HR)はQ1に対してQ2 1.75(95%信頼区間1.29-2.52)、Q3 2.78(1.98-3.91)、Q4 3.31(2.36-4.65)であり、WheiRの四分位に一致してHRの増加を認めた( $p < 0.001$ 、傾向性の検定)。年齢、性別、喫煙、飲酒、運動習慣、高血圧、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高中性脂肪血症、高尿酸血症、糖尿病、尿潜血陽性、ヘモグロビン、2008年のeGFR値で調整した調整HRは、Q1に対してQ2 1.23(0.85-1.78)、Q3 1.59(1.11-2.26)、Q4 1.62(1.13-2.32)であり、WheiRの四分位に一致したHRの増加が認められた( $p < 0.001$ 、傾向性の検定)。

### (3) WheiRと蛋白尿および低eGFR( $\text{eGFR} < 60 \text{ml/min/1.73m}^2$ )の発症リスク

ついで、WheiRがCKDの診断基準である、蛋白尿と低eGFRのいずれの発症に関連が認められるかを検討した。表3に示したように、WheiRの四分位に一致して蛋白尿発

症と低 eGFR 発症の双方において未調整 HR の有意な増加を認めた。この有意な HR の増加は前述の共変量で調整したのちの調整 HR においても有意な増加を認めた。

#### (4) WheiR と CKD 発症リスクの関連における男女差

最後に、WheiR の四分位と CKD 発症リスクにおける性差について検討した。表 4 に示したように、男女とも未調整 HR では WheiR の四分位に一致して HR の有意な増加が認められた。しかしながら、前述の共変量で調整したモデルでは、女性において WheiR は CKD 発症の有意な危険因子であることが示されたが、男性においては、WheiR と CKD の発症は有意な関連性は認められなかった。

#### D. 考察

本研究においては、日本人労働者において、WheiR が CKD の発症に関連する因子であることが示された。WheiR の第 4 四分位では第 1 四分位と比較して CKD の発症に対する HR は約 1.6 倍であった。WheiR は蛋白尿および低 eGFR ( $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) の 2 つの CKD の診断基準の双方の発症に関連性を認めた。WheiR の CKD の発症の関連においては男女差が認められており、女性においてのみ有意な関連性があることが示された。

本研究の結果では WheiR は蛋白尿の発症にも有意な関連性を認めたが、統計解析の結果から判断すると  $p=0.049$  と p 値が比較的高値であり、十分な検出力は得られていない可能性がある。本研究では蛋白尿の診断には試験紙法を用いているが、試験紙法の蛋白尿に対する感度、特異度、陽性的中率、

陰性的中率は、80.0%、95.0%、22.2%および 99.6%であると報告されている。また、解析対象者に脂質異常、糖尿病、高血圧の患者が含まれるが、これらにおける尿中微量アルブミンは測定されていない。これら検査法の信頼性やデータの欠如は研究結果に影響を及ぼしている可能性がある。

また、WheiR と CKD 発症リスクにおける男女差については、原因を明らかにすることは本研究では困難である。女性における貧血（低ヘモグロビン）に伴う虚血が CKD の進展に関与するという報告や、性ホルモンの関連があるという報告がなされているが、これらの関連を証明するには更なる研究が必要である。

#### E. 結論

内臓脂肪型肥満の指標の一つである WheiR は CKD 発症に対するサロゲートマーカーである可能性が示唆された。ただし、そのマーカーとしての予測能は女性においてのみ有用であり、男性においては有用性が示されなかった。CKD は心血管疾患の発症危険因子として重要視されており、肥満に対する介入の際には WheiR を指標とすることが有用かもしれない。今後は前向き研究で WheiR を指標とした介入効果を検討すべきである。

#### F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Keiichi Odagiri, Isagi Mizuta, Makoto Yamamoto, Yosuke Miyazaki, Hiroshi Watanabe, and Akihiko Uehara, Waist to Height Ratio is an Independent Predictor for the Incidence of Chronic Kidney Disease, Plos one 2014 年

2. 学会発表

Odagiri K and Uehara A, Waist-to-height Ratio is an Independent Predictor for the Incidence of Chronic Kidney Disease 2013 年 3 月 第 77 回日本循環器学会学術集会、横浜

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし



表1. 研究対象者背景<sup>a</sup>

	第1四分位	第2四分位	第3四分位	第4四分位	p 値
人数, n	1210	1210	1211	1210	
年齢, 中央値 (25、75 パーセンタイル) (歳)	34 (18 - 67)	40 (18 - 66)	44 (18 - 63)	49 (18 - 67)	<0.001
男性	922 (76.2%)	921 (76.1%)	922 (76.1%)	921 (76.1%)	1.000
身長 (cm)	168.7 ± 7.9	167.5 ± 7.8	166.7 ± 7.6	165.1 ± 8.6	<0.001
体重 (kg)	54.7 ± 7.7	59.2 ± 8.8	62.8 ± 9.1	70.5 ± 12.6	<0.001
Body Mass Index (kg/ m <sup>2</sup> )	19.1 ± 1.5	20.9 ± 1.7	22.4 ± 1.8	25.6 ± 3.1	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	109.9 ± 11.4	113.1 ± 12.5	116.1 ± 13.4	120.7 ± 13.8	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	68.1 ± 8.9	71.2 ± 9.8	73.6 ± 10.1	76.9 ± 10.1	<0.001
Aspartate aminotransferase (IU/ L)	20.9 ± 7.8	21.6 ± 7.0	22.5 ± 8.1	26.0 ± 14.4	<0.001
Alanine aminotransferase (IU/ L)	15 (3 - 135)	18 (4 - 107)	20 (5 - 165)	25 (5 - 282)	<0.001
Gamma glutamyltransferase (IU/ L)	20 (7 - 381)	23 (7 - 539)	26 (7 - 523)	34 (7 - 521)	<0.001
LDL コレステロール (mg/ dL)	101.6 ± 25.5	115.0 ± 28.4	122.6 ± 29.5	132.2 ± 30.2	<0.001
中性脂肪 (mg/ dL)	63 (22 - 424)	78 (25 - 613)	90 (23 - 942)	111 (26 - 1155)	<0.001
HDL コレステロール (mg/ dL)	70.7 ± 16.7	67.1 ± 17.3	63.2 ± 16.7	58.0 ± 15.1	<0.001
クレアチニン (mg/ dL)	0.82 ± 0.13	0.82 ± 0.14	0.82 ± 0.14	0.81 ± 0.13	0.057
推定糸球体濾過量 (ml/ min/ 1.73m <sup>2</sup> )	83.2 ± 12.3	80.3 ± 12.6	78.2 ± 12.6	78.3 ± 12.2	<0.001
空腹時血糖 (mg/ dL)	94.2 ± 11.0	97.3 ± 16.1	98.5 ± 12.1	104.3 ± 20.3	<0.001
HbA1c (%)	5.2 ± 0.4	5.3 ± 0.5	5.3 ± 0.5	5.5 ± 0.7	<0.001
尿酸 (mg/ dL)	5.3 ± 1.2	5.5 ± 1.3	5.7 ± 1.3	5.9 ± 1.4	<0.001
赤血球数 (10 <sup>4</sup> / μL)	484.3 ± 41.1	485.4 ± 42.6	488.9 ± 41.7	498.4 ± 41.3	<0.001
ヘモグロビン (g/ dL)	14.5 ± 1.4	14.6 ± 1.4	14.6 ± 1.5	15.0 ± 1.5	<0.001
ヘマトクリット (%)	43.9 ± 3.6	44.2 ± 3.7	44.3 ± 3.9	45.1 ± 3.9	<0.001
血小板数 (10 <sup>4</sup> / μL)	23.9 ± 4.9	24.8 ± 5.2	25.0 ± 5.4	25.7 ± 6.1	<0.001
白血球数 (10 <sup>9</sup> / L)	5.6 ± 1.5	5.9 ± 1.5	5.1 ± 1.5	6.4 ± 1.7	<0.001

a データは n (%) あるいは 平均値 ± 標準偏差 あるいは 中央値(25、75パーセンタイル)で示した

表 2. 研究対象者背景<sup>a</sup>

		第 1 四分位	第 2 四分位	第 3 四分位	第 4 四分位	p 値
尿潜血		55 (4.5%)	61 (5.0%)	44 (3.6%)	59 (4.9%)	0.345
高血圧		34 (2.8%)	66 (5.5%)	105 (8.7%)	221 (18.3%)	<0.001
糖尿病		9 (0.7%)	28 (2.3%)	24 (2.0%)	102 (10.8%)	<0.001
高 LDL コレステロール血症		104 (8.6%)	229 (18.9%)	329 (27.2%)	482 (39.8%)	<0.001
低 HDL コレステロール血症		28 (2.3%)	36 (3.0%)	59 (4.9%)	104 (8.6%)	<0.001
高中性脂肪血症		29 (2.4%)	128 (10.6%)	202 (16.7%)	351 (29.0%)	<0.001
2008 年の推定糸球体濾過量 80ml/min/1.73m <sup>2</sup> 以上		684 (56.5%)	538 (44.5%)	473 (39.1%)	435 (36.0%)	<0.001
高尿酸血症		1101 (91.5%)	1039 (85.9%)	999 (82.5%)	924 (76.4%)	<0.001
喫煙習慣						<0.001
	非喫煙者	747 (61.7%)	681 (56.3%)	652 (53.8%)	645 (53.3%)	
	禁煙者	175 (14.5%)	201 (16.6%)	252 (20.8%)	268 (22.2%)	
	喫煙者	288 (23.8%)	328 (27.1%)	307 (25.4%)	297 (24.5%)	
飲酒習慣						<0.001
	ほとんど飲まない	523 (43.2%)	438 (36.2%)	450 (37.2%)	507 (41.9%)	
	時々飲む	488 (40.3%)	473 (39.1%)	456 (37.7%)	430 (35.5%)	
	毎日飲む	199 (16.4%)	299 (24.7%)	305 (25.2%)	273 (22.6%)	
運動習慣		256 (21.2%)	278 (23.0%)	260 (21.5%)	270 (22.3%)	0.696

a データは n (%) で示した.

表 3. 腹囲-身長比と低推定糸球体濾過量、蛋白尿の関連

	腹囲-身長比四分位	非調整ハザード比 (95% CI)	p 値	調整ハザード比 (95% CI) <sup>a</sup>	p 値
低推定糸球体濾過量	第 1 四分位	(対象)		(対象)	
	第 2 四分位	2.00 (1.35, 2.94)	0.001	1.33 (0.90, 1.98)	0.152
	第 3 四分位	3.10 (2.15, 4.47)	<0.001	1.64 (1.12, 2.39)	0.011
	第 4 四分位	3.36 (2.34, 4.85)	<0.001	1.54 (1.04, 2.27)	0.03
	傾向性 p 値		<0.001		0.029
蛋白尿	第 1 四分位	(対象)		(対象)	
	第 2 四分位	0.56 (0.16, 1.91)	0.356	0.57 (0.18, 2.00)	0.387
	第 3 四分位	1.16 (0.42, 3.19)	0.778	1.21 (0.42, 3.49)	0.724
	第 4 四分位	3.28 (1.40, 7.67)	0.006	2.68 (1.01, 7.10)	0.047
	傾向性 p 値		0.001		0.011

a 年齢、性別、喫煙、飲酒、運動習慣、高血圧、高 LDL コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症、高中性脂肪血症、高尿酸血症、糖尿病、尿潜血陽性、ヘモグロビン、2008 年の eGFR 値で調整

表 4 腹囲-身長比と慢性腎臓病の関連における男女差

性	腹囲-身長比四分位	非調整ハザード比 (95% CI)	p 値	調整ハザード比 (95% CI) <sup>a</sup>	p 値
男性	第 1 四分位	(対象)		(対象)	
	第 2 四分位	1.42 (0.96, 2.11)	0.081	0.94 (0.63, 1.41)	0.781
	第 3 四分位	2.18 (1.52, 3.14)	<0.001	1.18 (0.80, 1.73)	0.412
	第 4 四分位	2.73 (1.91, 3.90)	<0.001	1.25 (0.84, 1.86)	0.269
	傾向性 p 値		<0.001		0.111
女性	第 1 四分位	(対象)		(対象)	
	第 2 四分位	6.40 (1.90, 21.63)	0.003	5.31 (1.55, 18.16)	0.008
	第 3 四分位	11.42 (3.49, 37.36)	<0.001	9.24 (2.76, 30.91)	<0.001
	第 4 四分位	11.49 (3.51, 36.42)	<0.001	7.18 (2.12, 24.19)	0.002
	傾向性 p 値		<0.001		0.001

a 年齢、性別、喫煙、飲酒、運動習慣、高血圧、高 LDL コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症、高中性脂肪血症、高尿酸血症、糖尿病、尿潜血陽性、ヘモグロビン、2008 年の eGFR 値で調整