

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

生活習慣病ならびにCKDの新規発症と腹囲の関連

研究分担者

笠原 正登 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部

研究協力者

保野 慎治 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部
森 潔 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター
横井 秀基 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学
仲川 孝彦 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター
森山 賢治 武庫川女子大学薬学部臨床病態解析学

研究要旨

2008年から2011年の特定検診データを用いて、性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-GTP、尿酸、血清クレアチニンおよびeGFRについて2008年から2011年までのデータを有する58720例を対象に、腹囲と新規高血圧発症の関連、腹囲と新規糖尿病発症の関連、腹囲と新規CKD発症の関連、腹囲とeGFRの関連、腹囲とLDL変化の関連を検討した。腹囲に関しては、2008年の腹囲が男性では85cm未満(女性では90cm未満)および85cm以上(女性では90cm以上)をそれぞれ基準内群、基準外群とした。

腹囲と新規高血圧発症および血圧変化の関連を検討し、いずれも、基準外群で、高血圧発症が有意に増加した。また、腹囲が増加すると血圧が高くなる傾向が認められた。

腹囲と新規糖尿病発症に関しても、基準外群で男女ともに有意に新規糖尿病発症が増加した。

腹囲と新規CKD発症の関連を検討し、基準外群で男女ともに有意に新規CKD発症が増加した。

腹囲とLDL変化との関連を検討し、腹囲が増加するとLDL減少が増加する傾向が認められた。また、性別で検討したところ、性差に関係なく腹囲が増加するとLDL減少が増加する傾向が認められた。

今回の対象集団においては基準値を超えた腹囲自体が、高血圧、糖尿病およびCKDのリスク因子であることが明らかとなった。また、腹囲増加は、それぞれの病態をより悪化させることが明らかとなった。これらのリスクを総合的に管理することで腎機能維持に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

メタボリック症候群は脂質異常症や糖尿病発症のリスク因子であり、さらには、心血管合併症のリスク因子でもある。また、心血管合併症のリスク因子とされている高血圧、脂質異常症、高尿酸血症はCKDのリスク因子でも。さらに、これらはCKDの進展によって増悪し悪循環につながることを示されており、悪意循環を断ち切ることが重要な課題であると考えられている。メタボリック症候群の診断基準として必須項目である「ウェスト周囲径」は健康診断では簡便に測定される項目の一つであり、内臓脂肪蓄積反映すると考えられている。今回ウェスト周囲

径が新規高血圧発症、新規糖尿病発症に及ぼす影響を検討した。また、ウェスト周囲径と新規CKD発症および腎機能低下との関連を検討した。上記の関連についての性差についても評価した。

B. 研究方法

1. 腹囲と新規高血圧発症の関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-GTP、尿酸、血清クレアチニンおよびeGFRについて2008年から2011年までのデータを有する58720例をもとに、2008年時点で降圧薬(アンケートより)を使用した被験者および2008年に収縮

期血圧が140以上または拡張期血圧が90以上の被験者を除外した33360例を対象とした。なお、2009年から2011年に降圧薬の使用を開始した被験者（アンケートより）および、2009年から2011年に収縮期血圧が140以上または拡張期血圧が90以上となった被験者を新規高血圧発症例とし、2008年の腹囲との関連を検討した。

また、2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年の血圧変化の関連についても検討した。

2．腹囲と新規糖尿病発症の関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-GTP、尿酸、血清クレアチニンおよびeGFRについて2008年から2011年までのデータを有する58720例をもとに、2008年時点で糖尿病薬（アンケートより）を使用した被験者および2008年にHbA1cが6.5以上の被験者を除外した55559例を対象とした。なお、2009年から2011年に糖尿病薬の使用を開始した被験者（アンケートより）および、2009年から2011年にHbA1cが6.5以上となった被験者を新規糖尿病発症例とし、2008年の腹囲との関連を検討した。

3．腹囲と新規CKD発症の関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-GTP、尿酸、血清クレアチニンおよびeGFRについて2008年から2011年までのデータを有する58720例をもとに、2008年時点でeGFRが60未満の被験者を除外した50439例を対象とし、2008年の腹囲との関連を検討した。

4．腹囲とeGFRの関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-GTP、尿酸、血清クレアチニンおよびeGFRについて2008年から2011年までのデータを有する58720例をもとに、2008年時点でeGFRが60未満の被験者を除外した50439例を対象とし、2008年の腹囲と2008年から2011年のeGFR低下速度の関連を検討した。また、2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年のeGFR変化の関連についても検討した。

5．腹囲変化とLDL変化との関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-GTP、尿酸、血清クレアチニンおよびeGFRについて2008年から2011年までのデータを有する58720例をもとに、2008年時点で脂質薬（アンケートより）を使用した被験者を除外した50222例を対象とし、2008年から2011年の腹囲変化と2008

年から2011年のLDL変化の関連について検討した。

6．統計解析

解析ソフトはJMP version.10.0.2(SAS Institute Inc. USA)を用い、危険率5%未満を統計学的に有意とした。2群間の比較にはTukey-KramerのHSD検定を用いた。オッズ比の検定には²検定を用いた。連続する2変量の関連の検討は回帰分析を行った。

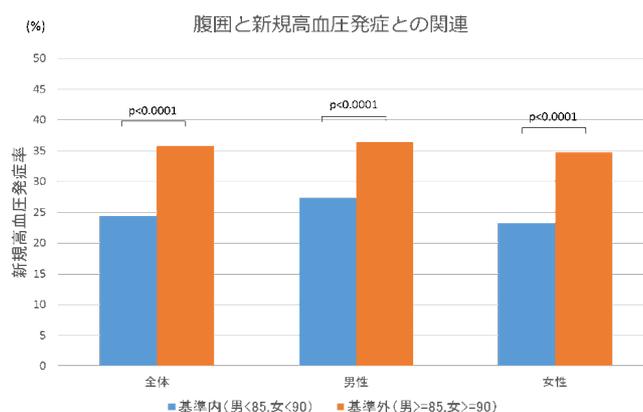
C．研究結果

1．腹囲と新規高血圧発症の関連の検討

i) 新規高血圧発症の関連

2008年の腹囲が男性では85cm未満（女性では90cm未満）および85cm以上（女性では90cm以上）をそれぞれ基準内群（全体：n=25086，男性：n=7166，女性：n=17920）、基準外群（全体：n=8274，男性：n=5179，女性：n=3095）とし、2009年から2011年に新規高血圧発症例との関連を検討したところ、基準外群は基準内群と比較して、新規高血圧発生率が高かった（全体：p<0.0001，リスク比1.47(95%信頼区間1.42～1.52)、男性：p<0.0001，リスク比1.33(95%信頼区間1.26～1.4)、女性：p<0.0001，リスク比1.5(95%信頼区間1.42～1.58)）（Fig.1）。

Fig.1



ii) 2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年の血圧変化の関連

2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年の血圧変化（収縮期血圧および拡張期血圧）の関連を検討したところ、腹囲が増加すると血圧が高くなる傾向が認められた。（収縮期血圧：n=33360，R²=0.006108，p<0.0001、拡張期血圧：n=33360，R²=0.005497，p<0.0001）（Fig.2-a）。

Fig.2-a 腹囲の変化と血圧変化

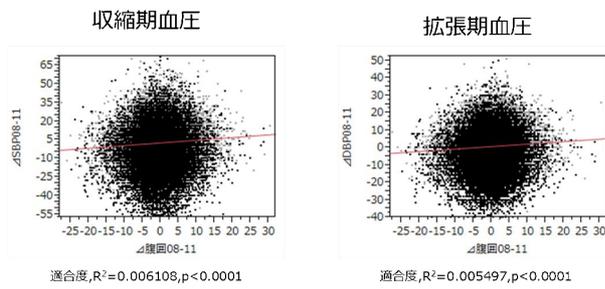
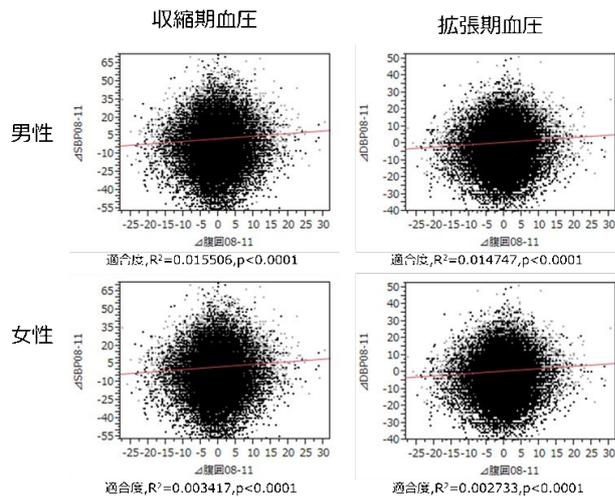


Fig.2-b 腹囲の変化と血圧変化

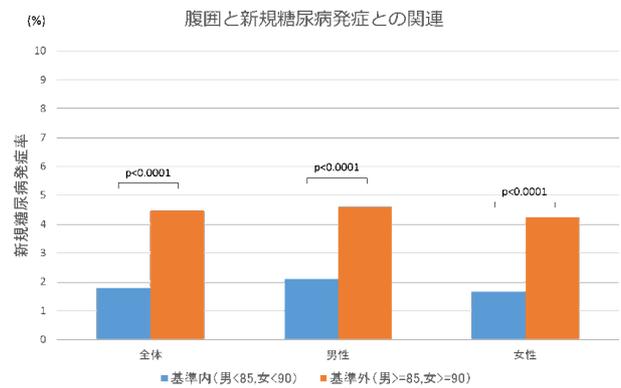


また、性別で検討したところ、性差に関係なく腹囲が増加すると血圧が高くなる傾向が認められた。(男性;収縮期血圧:n=12345, $R^2=0.015506$, $p<0.0001$ 、拡張期血圧:n=12345, $R^2=0.014747$, $p<0.0001$ 、女性;収縮期血圧:n=21015, $R^2=0.003417$, $p<0.0001$ 、拡張期血圧:n=21015, $R^2=0.002733$, $p<0.0001$) (Fig.2-b)。

2. 腹囲と新規糖尿病発症の関連の検討

2008年の腹囲が男性では85cm未満(女性では90cm未満)および85cm以上(女性では90cm以上)をそれぞれ基準内群(全体:n=38322,男性:n=11189,女性:n=27133)、基準外群(全体:n=17237,男性:n=10578,女性:n=6659)とし、2009年から2011年に新規糖尿病発症例との関連を検討したところ、基準外群は基準内群と比較して、新規糖尿病発症率が高かった(全体: $p<0.0001$ 、リスク比2.49(95%信頼区間2.25~2.76)、男性: $p<0.0001$ 、リスク比2.2(95%信頼区間1.88~2.56)、女性: $p<0.0001$ 、リスク比2.55(95%信頼区間2.2~2.95)) (Fig.3)。

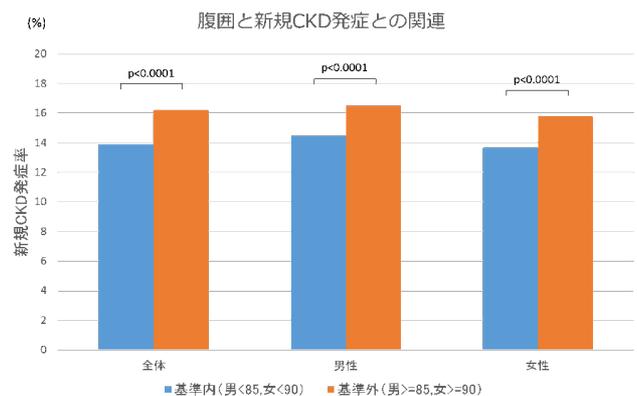
Fig.3



3. 腹囲と新規CKD発症の関連の検討

2008年の腹囲が男性では85cm未満(女性では90cm未満)および85cm以上(女性では90cm以上)をそれぞれ基準内群(全体:n=34672,男性:n=10132,女性:n=24540)、基準外群(全体:n=15767,男性:n=9549,女性:n=6218)とし、2009年から2011年に新規CKD発症例との関連を検討したところ、基準外群は基準内群と比較して、新規CKD発症率が高かった(全体: $p<0.0001$ 、リスク比1.17(95%信頼区間1.12~1.22)、男性: $p<0.0001$ 、リスク比1.14(95%信頼区間1.07~1.22)、女性: $p<0.0001$ 、リスク比1.15(95%信頼区間1.08~1.23)) (Fig.4)。

Fig.4



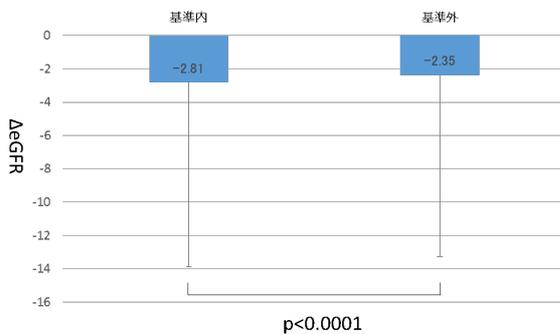
4. 腹囲とeGFRの関連の検討

i) 腹囲とeGFR低下速度の関連

2008年の腹囲が男性では85cm未満(女性では90cm未満)および85cm以上(女性では90cm以上)をそれぞれ基準内群(全体:n=34672,男性:n=10132,女性:n=24540)、基準外群(全体:n=15767,男性:n=9549,女性:n=6218)とし、2008年から2011年のeGFR変化の関連を比較したところ、基準内群(平均-2.81,標準偏差11.1,95%信頼区間-2.926~-2.692)が基準外群(平均

-2.35, 標準偏差10.9, 95%信頼区間-2.523 ~ -2.182)と比較してeGFR変化が大きかった ($p < 0.0001$) (Fig.5)

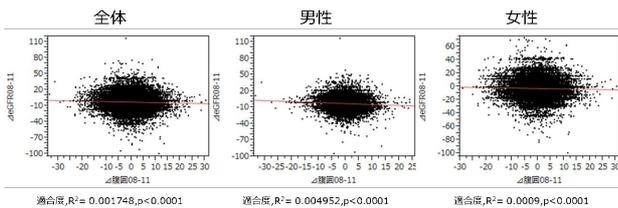
Fig.5-a 腹囲と Δ eGFRとの関連



ii) 腹囲変化とeGFR変化の関連

2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年のeGFR変化の関連を検討したところ、腹囲が増加するとeGFRの減少が大きくなる傾向が認められた ($n=50439$, $R^2=0.001748$, $p < 0.0001$)。また、性別で検討したところ、性差に関係なく腹囲が増加するとeGFRの減少が大きくなる傾向が認められた。(男性: $n=19681$, $R^2=0.004952$, $p < 0.0001$; 女性: $n=30758$, $R^2=0.0009$, $p < 0.0001$) (Fig.6)。

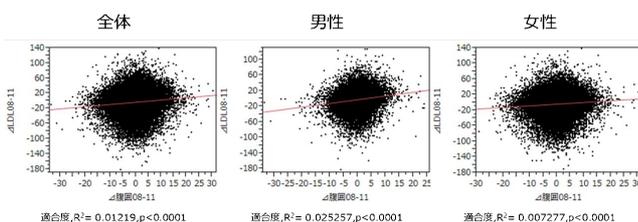
Fig.6 腹囲変化とeGFR変化との関連



5. 腹囲変化とLDL変化との関連の検討

2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年のLDL変化の関連を検討したところ、腹囲が増加するとLDL減少が増加する傾向が認められた。 ($n=50222$, $R^2=0.01219$, $p < 0.0001$) (Fig.7-a)。また、性別で検討したところ、性差に関係なく腹囲が増加するとLDL減少が増加する傾向が認められた。(男性: $n=21443$, $R^2=0.025257$, $p < 0.0001$; 女性: $n=28779$, $R^2=0.007277$, $p < 0.0001$) (Fig.7-b)。

Fig.7 腹囲変化とLDL変化との関連



D. 考察

我々は、腹囲増加がメタボリック症候群および、高血圧発症、CKD 進展を悪化の方向に導くと想定し、それぞれの因子との関連を検討した。今回の検討では、高血圧や糖尿病の進展因子としての腹囲の位置づけが明白となった。近年、メタボリック症候群の増加に伴い、生活習慣病の増加が認められることから、疾患予防の観点からも、腹囲の低下を積極的に押し進める結果となった。また、腹囲の変化が肥満群、非肥満群のいずれの群でも増加させるほうが、有意に腎機能低下を認めることが明らかとなった。BMI がコントロールされていない人でも、少しの生活習慣の改善から効果が現れ始めることを意味しており、早期介入のモチベーションにつながる結果であった。今後は、それぞれの因子の変化について腹囲および腹囲変化との相関を検討する。さらに、各因子間の相互作用も検討する予定である。

E. 結論

検診データにおける腹囲測定は高血圧、糖尿病、慢性腎臓病の発症予知に有用であった。また、腹囲の変化を測定することで、将来の病態の変化を推測することが示唆された。今後は、腹囲のみではなく、他の検診測定項目についても同様の検討を行う予定である。

G. 研究発表

論文発表

Kasahara M, Nakagawa T, Yokoi H, Kuwabara T, Yasuno S, Mori K, Mukoyama M, Ueshima K. Do statins play a role in renoprotection? Clin Exp Nephrol. 2014;18(2):282-5. Epub 2014 Jan 10.

中尾葉子 保野慎治 宮脇 尚志 中尾一泰 田中佐智子 笠原正登 藤本明 上嶋健治 中尾一和: 高血圧発症に関する内臓脂肪蓄積の意義 METabolic syndRome and Abdominal ObesiTY (MERLOT研究): 日循予防誌 49(3): 209-212 2014

中尾葉子 保野慎治 宮脇尚志 上嶋健治 中尾一和: 【最新肥満症学-基礎・臨床研究の最前線-】MONK研究とMERLOT研究: 日本臨床増刊号 最新肥満症学 711-714 2014

学会発表

Kasahara M, Mukoyama M, Yasuno S, Tanaka S, Fujimoto A, Ueshima K : Strategy of Renoprotection by Lipid Control 第78回日本循環器学会 シンポジウム Treatment Strategy of CKD: Collaboration by Cardiologists and Nephrologists 東京 2014

H . 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
3. その他
なし