

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

「飲酒並びに喫煙習慣と蛋白尿の関連 ～実効ある特定保健指導プログラムの提言に向けた検討～」

研究分担者 守山 敏樹
研究協力者 山本 陵平

大阪大学保健センター
大阪大学老年・腎臓内科学

教授
助教

研究要旨：

特定健康診査・保健指導において、CKDを対象とした保健指導は設定されていない。しかし、CKDは特定健康診査・保健指導制度の最大の目標である心血管疾患のリスクであり、かつ医療経済の負担を増す末期腎不全・透析に至るリスクでもあり、CKD対策を抜きにした特定健康診査・保健指導の実施は実効性に問題が生じる可能性が予想される。今回、我々の班研究で収集した特定健診を対象とした横断研究において喫煙は一貫して蛋白尿の出現のリスクとなることが明らかになった。また、非喫煙者において飲酒習慣は蛋白尿出現のリスク因子であることが明らかとなった。喫煙・飲酒習慣は生活習慣の一つの中核をなすものであり、それがCKD発症進展に及ぼす影響を及ぼすかは、今後の保健指導のあり方を考える上で有用性が高く、エビデンスに基づいた実効性のある保健指導法構築に寄与することが期待される。また、この保健指導法の中で飲酒習慣に関する保健指導は、特定健康診査後の介入として食事指導の中核の一つになる重要な位置づけにある。過度の飲酒習慣の抑制が、蛋白尿の予防すなわちCKDの発症の予防効果があることが示唆される本研究結果は非常に重要な知見と考えられる。

A . 研究目的

特定健康診査・保健指導では、メタボリックシンドロームを対象とした保健指導が体系的に実施されている。一方、近年の研究によりわが国に1350万人程度存在することが明らかとなったCKDは特定健康診査の結果に基づく保健指導の対象とはなっていない。CKDが心血管イベントのリスク因子であり、またメタボリックシンドロームがCKDの発症・進展因子であることが明らかとなってきた現状を踏まえると特定健康診査結果に基づいたCKD対策を推進することは国民の健康増進を考える上で意義深い。本研究は特定健康

診査・保健指導におけるCKD対策のあり方について、特に実効のある保健指導の進め方の具体を提示することを目的とする。

本年度は、保健指導の対象となる食事習慣の中のアルコール習慣と喫煙に焦点をあて、本研究班で収集した特定健診コホートのデータを用いて横断研究を実施した。

アルコール習慣は、図1に示されるように虚血性心疾患の発症を少量であれば、予防し、過度になるとその効果が失われることが報告されている。

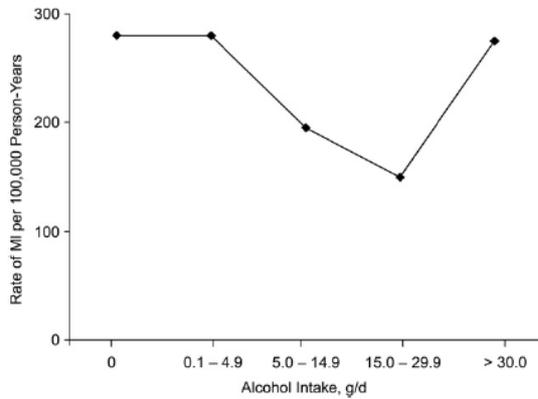


図1 アルコール消費量と虚血性心疾患の関連 O'Keefe, JH, Baybee, KA et al, J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 11;50(11):1009-14

その一方で、アルコール消費は、少量であれば、脳虚血に関してはやや保護的であるが、過度になると虚血性心不全よりリスクとして大きな影響を与えることが報告されている（図2）

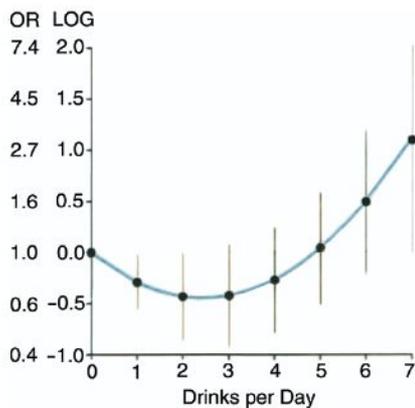


図2 アルコール消費量と脳虚血の関連 O'Keefe, JH, Baybee, KA et al, J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 11;50(11):1009-14

しかしながらアルコール習慣が、CKDの発症を予防することで、虚血性心疾患の予防効果を持つ可能性についての検討はなされてきていない。さらにアルコール習慣は喫煙習慣と併存することが多いが、その交絡に関する検討も行われていない。

以上をふまえて、飲酒習慣・喫煙習慣が蛋白尿リスク因子として影響を持つかどうかについて以下の検討を行った。

B. 研究方法

当研究班で収集した沖縄・茨城・宮城・新潟・東京・大阪・福島・福岡で特定健診を受け、検討項目に関して欠損値の無い290213人を対象とした。

飲酒量は、飲酒頻度と1回あたりの飲酒量に基づいて「ほとんど飲まない」「時々」「毎日1合未満」「毎日1~2合未満」「毎日2~3合」「毎日3合以上」に分類した。アウトカムとしては、尿蛋白(1+)以上とした。また、喫煙者では慢性腎不全のリスクが上昇するとの報告をふまえ、喫煙の有無での検討も行った。アウトカムとしては、尿蛋白(+)以上とした。説明変数として、年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往を検討した。（倫理面への配慮）

提供された情報には個人を特定できるものは含まれないよう配慮されている。

C. 研究結果

「毎日2~3合」「毎日3合以上」の飲酒は尿蛋白(1+)に対し有意なオッズ比の上昇を認めた。喫煙者においては各オッズ比に有意差を認めなかった。非喫煙者においては、「毎日2~3合」「毎日3合以上」の飲酒は尿蛋白(+) 1に対し有意なオッズ比の上昇を認めた。

さらに、アルコール摂取量・喫煙と交絡のあるBMIで5分位にわけ層別に解析した。男性においてBMIの第3分位では、少量の飲酒習慣は蛋白尿に対して保護的であり、BMIの第1,2分位では大量の飲酒は蛋白尿のリスクであった。喫煙は、一貫して蛋白尿のリスクとなっていた。（表1）

BMI 統計学的 5 分位での層別解析(男)

	1		2		3		4		5	
	Odds Ratio	P								
drinkscore										
1										
2	0.49	0.33	0.29	0.23	0.54	0.31	0.84	0.73	1.06	0.87
3	0.88	0.17	0.98	0.87	0.77	0.003	0.97	0.77	0.93	0.33
4	0.8	0.028	1.1	0.3	0.8	0.018	0.94	0.46	1.01	0.82
5	1.03	0.75	1.04	0.69	0.89	0.33	1.24	0.025	1.02	0.76
smoke	1.45	0.028	1.76	<0.001	0.69	0.077	1.3	0.064	1.07	0.505
	1.48	<0.001	1.60	<0.001	1.30	<0.001	1.40	<0.001	1.31	<0.001

表 1 男性におけるBMIの5分位で層別化した後の、飲酒と喫煙の蛋白尿へのOdds Ratio

また、喫煙の有無によってさらに層別化して解析すると、喫煙習慣の無い男性においては、第3分位での少量の飲酒の蛋白尿の保護効果と、BMIの第1, 2分位では大量の飲酒は蛋白尿のリスクは確認されたが、(表2)喫煙者では、この腎保護効果も蛋白尿のリスクも観察されなかった(表3)。

BMI 統計学的 5 分位での層別解析(喫煙なし、男)

	1		2		3		4		5	
	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P
drinkscore										
1			1 empty		0.74	0.63	0.94	0.91	1.35	0.42
2	0.47	0.47	1.07	0.47	0.74	0.002	0.98	0.83	0.91	0.2
3	0.88	0.23	1.05	0.64	0.76	0.01	0.99	0.88	1.03	0.72
4	0.8	0.07	1.07	0.63	0.91	0.54	1.27	0.04	1	0.96
5	1.02	0.88	1.07	0.63	0.91	0.54	1.27	0.04	1	0.96
	1.83	0.01	1.97	0.002	0.74	0.24	1.26	0.21	1.06	0.69

表 2 非喫煙男性におけるBMIの5分位で層別化した後の、飲酒と喫煙の蛋白尿へのOdds Ratio

BMI 統計学的 5 分位での層別解析(喫煙あり、男)

	1		2		3		4		5	
	Odds Ratio	P								
drinkscore										
1					1 empty		0.64	0.67	1 empty	
2	0.51	0.52	1.17	0.88	0.91	0.6	0.98	0.88	1.05	0.7
3	0.89	0.47	0.76	0.12	0.91	0.6	0.98	0.88	1.05	0.7
4	0.79	0.18	1.22	0.26	0.95	0.79	0.84	0.28	0.99	0.95
5	1.01	0.93	0.97	0.88	0.9	0.65	1.19	0.36	1.12	0.51
	1.21	0.45	1.48	0.13	0.68	0.28	1.36	0.22	1.34	0.52

表 3 喫煙男性におけるBMIの5分位で層別化した後の、飲酒と喫煙の蛋白尿へのOdds Ratio

女性においては、有意な差は飲酒習慣では認められなかったが、これは主として飲酒習慣の大きい、いわゆる大酒家の比率が極めて低いためと考えられた。

これらの結果は、まず喫煙習慣は少量の飲酒の腎保護効果や大量飲酒の蛋白尿のリスクを大きく上回るリスクとなっており、喫煙習慣があるとそれらが観察できないと考えられた。中等度のBMIの男性が少量の飲酒をした場合、蛋白尿の予防効果のある可能性があるが、この効果は

大きいものではなく、(Odds Ratio 0.8程度)strokeの予防効果程度である。また、BMIの比較的小さい男性が大量飲酒した場合、蛋白尿のリスクとなっていることが明らかになった。

D . 考察

健康診断時に問診を通して得られる生活習慣に関する情報が保健指導に当たって重要であることに異論はないと考えられるが、どのような生活習慣がCKDの発症・進展に与えるかのエビデンスは限られている。本研究で初めて中等度のBMIの少量の飲酒習慣が蛋白尿出現の予防因子であることが明らかとなった。また、大量飲酒は、主として、BMIの小さい男性で蛋白尿のリスクとなっていることが明らかになった。喫煙は一貫して蛋白尿のリスクであった。これらを踏まえてCKD対策のなかで飲酒習慣・喫煙習慣に対する有効な保健指導を確立していくことが必要である。

E . 結論

今回の特定健診を対象とした縦断研究において運動習慣が蛋白尿出現の予防因子であることが明らかとなった。喫煙習慣・飲酒習慣は生活習慣の一つの中核をなすものであり、それがCKD発症進展にいかなる影響を及ぼすかは、今後の保健指導のあり方を考える上で有用性が高く、エビデンスに基づいた実効性のある保健指導法構築に寄与することが期待される。

G . 研究発表

論文発表

- 1) Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. U-shaped association between body mass index and proteinuria in a large Japanese general population sample. Clin

- Exp Nephrol. 2014 Feb;18(1):75-86.
- 2) Ishigami T, Yamamoto R, Nagasawa Y, Isaka Y, Rakugi H, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Moriyama T and Watanabe T. An Association between Serum γ -Glutamyltransferase and Proteinuria in Drinkers and Non-drinkers: A Japanese Nationwide Cross-Sectional Survey. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec;18(6):899-910.
 - 3) Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Hirakata H, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: Analysis in a large Japanese population. Atherosclerosis. 2014 Mar;233(1):260-7.
 - 4) Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Konta T, Fujimoto S, Narita I, Kimura K, Iseki K, Watanabe T. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. Clin Exp Nephrol. 2014 Dec; 18(6): 885-91
 - 5) Teranishi J, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Okada N, Moriyama T, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y. ACE insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014 Jan 22. [Epub ahead of print]
 - 6) Masuda D, Nishida M, Arai T, Hanada H, Yoshida H, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Tada N, Yamashita S. Reference Interval for the Apolipoprotein B-48 Concentration in Healthy Japanese Individuals. J Atheroscler Thromb. 2014; 21:618-627.
 - 7) Nakanishi K, Nishida M, Ohama T, Moriyama T, Yamauchi-Takahara K. Smoking Associates With Visceral Fat Accumulation Especially in Women. Circ J. 2014;78(5):1259-63. Epub 2014 Mar 11.
 - 8) Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T. Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria. Nephrology (Carlton). 2014 Jun 5. doi: 10.1111/nep.12286. [Epub ahead of print]
 - 9) Kawada N, Isaka Y, Kitamura H, Rakugi H, Moriyama T. A pilot study of the effects of eplerenone add-on therapy in patients taking renin-angiotensin system blockers. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014 Jun 24. pii: 1470320314532509. [Epub ahead of print]
 - 10) Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, Asahi K, Iseki K, Iseki C, Tsuruya K, Yamagata K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Konta T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K. Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population. Clin Exp Nephrol. 2014 Aug 24. [Epub ahead of print] PMID: 25150509 [PubMed - as supplied by publisher]
 - 11) Kamei K, Konta T, Hirayama A, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. Nephrol Dial Transplant. 2014 Jul 24. pii: gfu256. [Epub ahead of print] PMID: 25061123 [PubMed - as supplied by publisher]
 - 12) Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Fukushima T, Watanabe T. Comparison of predictive value for first cardiovascular event between Japanese GFR equation and coefficient-modified CKD-EPI equation. Clin Exp Nephrol. 2014 Jul 26. [Epub ahead of print]
 - 13) Kawada N, Nakanishi K, Ohama T, Nishida M, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T. Gender differences in the relationship between blood pressure and body mass index during adolescence. Obes Res Clin Pract. 2014 Jul 28. pii: S1871-403X(14)00508-0. doi: 10.1016/j.orcp.2014.07.001. [Epub ahead of print]
 - 14) Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Iseki C, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Narita I, Kondo M, Kimura K, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. New-onset hypertension and risk for

- chronic kidney disease in the Japanese general population. J Hypertens. 2014 Sep 4.
- 15) Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konta T, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: a cross-sectional study based on a Japanese health database. PLoS One. 2014 Sep 30;9(9):e108718. doi: 10.1371/journal.pone.0108718. eCollection 2014.
- 16) 木村健二郎、鈴木芳樹、石倉健司、守山敏樹 Round Table Discussionガイドラインにおける食事療法の問題点と今後 Nephrology Frontier 13(1) 12-19, 2014
- 17) 守山敏樹 人間にとっての水と塩の役割 特集生活習慣病における水と塩 : 成人病と生活習慣病 44(10) 1141-1146, 2014
- 18) 守山敏樹 [CKDにおける高血圧管理]、<生活習慣の改善> 運動療法 特集 腎と高血圧-温故知新 : 腎と透析 77(4) 575-577, 2014

学会発表

- 1) 1) Toshiki Moriyama Symposium 1 [Aging Society and LOH] 9th Japan-ASEAN Men's Health & Aging Conference May 31. ウランバートル、モンゴル
- 2) 守山敏樹 第59回日本透析医学会 学術集会・総会 市民公開講座 『なめんなよ! 慢性腎臓病』 講演4 「腎臓病」 2014年6月22日(日) グランフロント大阪 ナレッジキャピタル コングレコベンションセンター
- 3) 守山敏樹 第44回栄養学連続講義 『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013』と透析予防 2014年7月18日(金) 大阪大学中之島センター
- 4) 松本綾子・長澤康行・山本陵平・新澤真紀・蓮池由起子・倉賀野隆裕・楽木宏実・猪阪善隆・中西健・井関邦敏・山縣邦弘・鶴屋和彦・吉田英昭・藤元昭一・旭浩一・渡辺毅・守山敏樹 特定健診における、尿蛋白陽性率に対する飲酒量と喫煙の影響 日本腎臓学会総会、名古屋、2015