

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・総合研究報告書

要因解析・アウトカム関連

研究分担者

鶴屋 和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学

准教授

研究の要旨: 平成 20 年度に特定健康診査が開始され, そのデータを前向きに収集し, CKD 有病率や, 他の生活習慣関連因子との相関関係を明らかにしてきた. 本研究では初回受診時の中性脂肪と HDL コレステロールの比(TG/HDL-C)を算出し, CKD の有病率や新規発症のリスクおよび推算糸球体濾過率(eGFR)の低下への関与についてそれぞれ検討した. TG/HDL-C が上昇するほど CKD の有病率や発症リスクが増加することが示され, TG/HDL-C が CKD 新規発症の危険因子であることが示唆された.

A. 研究目的

健診による早期発見, 保健指導による一次予防, かかりつけ医と腎臓専門医の連携を 3 つの柱として慢性腎臓病(CKD)対策がおこなわれている. 平成 20 年度より開始された特定健康診査のデータを前向きに収集し, CKD の進行や新規発症に対するリスクを明らかにする. さらに, 各種危険率別に, かかりつけ医, 領域専門医(腎臓, 糖尿病など)への受診勧奨基準, かかりつけ医と領域専門医の診療分担基準と医療資源分配案を策定する.

本研究は, 要因解析の一部として, 脂質代謝異常と CKD 発症・進展について明らかにすることを目的としておこなった.

B. 研究方法

平成 20-22 年度厚労科研循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置づけに関する検討」で得た 3 年分の匿名化データを加え, 前向きコホートとして解析を実施する. 2008 年度特定健康診査受診者における CKD 有病率と生活習慣病の各指標である Body mass index (BMI), 糖尿病, 脂質などの情報をベースラインデータとして用いる. 2009 年以降の経年追跡データを解析し, CKD の進行や新規発症に対する危険率を算出することによって, それぞれのリスクに關与する要因を明らかにする.

全ての調査は, 厚生労働省・文部科学省の制定

する「疫学研究に関する倫理指針(平成 14 年 6 月 17 日, 平成 20 年 12 月 1 日一部改訂)」に従って実施される. 研究計画は, 福島県立医科大学の倫理審査委員会による承認を得ている. 既存データの収集にあたり, 健診受診者本人の同意書は必要としないが, 各自治体との間に覚書を交換し個人情報保護に務める.

C. 研究結果

1) 横断解析

平成 20 年度(特定健診初年度)は約 58 万人分のデータを収集した. これは, 当年の健診受診者の約 3%を占めるコホートである. データの欠損が少ない 216,007 例を抽出し解析をおこなった. 中性脂肪/HDL コレステロール比(TG/HDL-C)の四分位で層別化した. TG/HDL-C が高いグループほど, BMI, 腹囲, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 空腹時血糖, HbA1c, 喫煙歴(あり), 飲酒習慣(あり), 運動習慣(なし), 既往歴(心疾患・腎疾患・脳卒中), 治療歴(高血圧, 高脂血症, 糖尿病)が高く, 年齢が低かった. これらの変数を調整因子として用いたロジスティック回帰分析をおこなったところ, TG/HDL-C の階層が高くなるごとに, CKD 有病のリスクは上昇した. この関係は, 糖尿病の有無にかかわらず認められた.

2) 縦断解析

初回受診時にCKDではなかった受診者のうち1年後の評価が可能であった169,790例を対象としてCKDの新規発症について検討をおこなった。横断研究の時と同様に、TG/HDL-Cの4分位で解析をおこなったところ、ベースラインのTG/HDL-Cが高くなる毎に、1年後のCKD新規発症のリスクは男女ともに有意に上昇した。ベースラインの

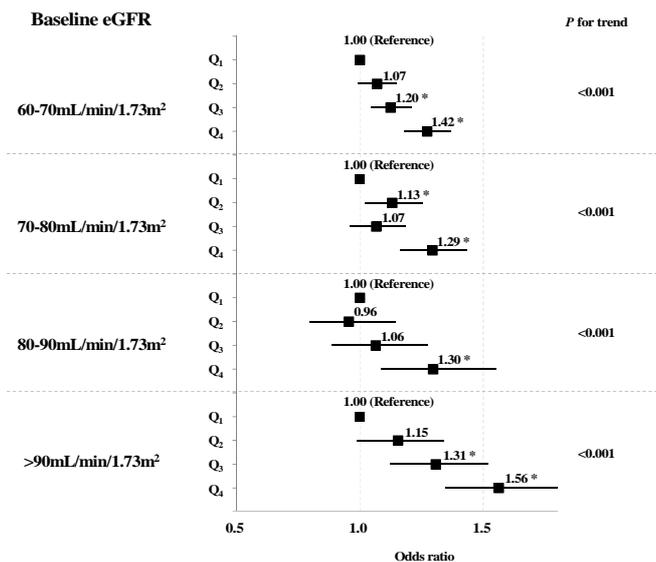


図 1

eGFR 10 mL/min/1.73m²毎に層別化し、同様の解析をおこなったところ、eGFRの程度にかかわらず、TG/HDL-Cの上昇に伴いCKDの新規発症リスクは有意に増加した(図1)。

次に、平成20年度から平成23年度までに特定健診を2回以上受診し、かつ2年間の追跡が可能であった124,700例のデータを対象とした。ベースラインのTG/HDL-Cが高値であるほど、2年後の推算糸球体濾過率(eGFR)は有意に低下した。この関係は様々な交絡要因を調整しても維持され

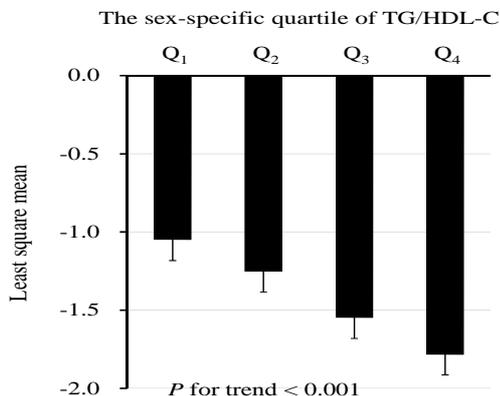


図 2

た(図2)。

さらに、性別や高血圧、肥満の有無で層別し解

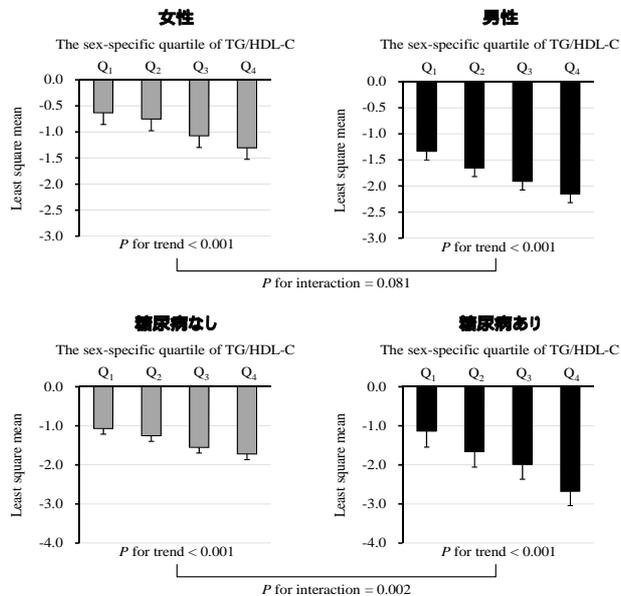


図 3

析をおこなったが、交互作用は認められなかった。糖尿病についても、TG/HDL-Cが高値であるほどeGFRの低下が著明であるという関係は同様であったが、非糖尿病に比べて、糖尿病群でその関係はより顕著に示された(図3, p for interaction < 0.002)。

さらに、eGFR < 60 mL/min/1.73m²または尿蛋白陽性をCKDと定義し、ベースラインにCKDでなかった被験者102,900例のみを対象として2年後のCKDの新規発症リスクについての解析をおこなった。ベースラインのTG/HDL-Cが高値であるほど、CKDの新規発症リスクは高くなった。eGFR < 60 mL/min/1.73m²のみをアウトカムとした場合、および尿蛋白の陽性化のみをアウトカムとした場合も、それぞれ同様に、TG/HDL-Cが高値であるほど、リスクは有意に上昇した(表1)。その傾向に、高血圧や肥満の有無での違いや性差は認められなかったが、糖尿病の合併によってよりその傾向が強まることが示された。

表 1

CKD	TG / HDL-C			
	Q1	Q2	Q3	Q4
人数 (n)	25,733	25,721	25,730	25,716
CKD発症 (n)	1,953	2,322	2,533	2,937
性・年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.18 (1.11 - 1.26)	1.30 (1.22 - 1.38)	1.56 (1.47 - 1.66)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.07 (1.00 - 1.14)	1.10 (1.03 - 1.17)	1.25 (1.11 - 1.34)

eGFR <60mL/min/1.73m ²	TG / HDL-C			
	Q1	Q2	Q3	Q4
CKD発症 (n)	1,342	1,637	1,739	1,948
性・年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.20 (1.11 - 1.29)	1.27 (1.18 - 1.37)	1.48 (1.38 - 1.59)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.07 (0.99 - 1.16)	1.07 (0.99 - 1.16)	1.20 (1.11 - 1.30)

蛋白尿陽性	TG / HDL-C			
	Q1	Q2	Q3	Q4
CKD発症 (n)	677	744	871	1,095
性・年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.14 (1.03 - 1.27)	1.29 (1.17 - 1.43)	1.65 (1.49 - 1.82)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.05 (0.95 - 1.17)	1.10 (0.99 - 1.23)	1.27 (1.15 - 1.42)

さらに、ベースラインのCKD 21,800例のみを対象に、1) eGFRの25%以上の低下、2) 5 mL/min/1.73m²以上の低下、3) 30%以上の低下をCKDの進行と定義し、そのリスクについて解析をおこなった。いずれをアウトカムとした場合も、ベースラインのTG/HDL-Cが高値であるほど、そのリスクは有意に上昇した。高血圧や糖尿病、生活習慣などのCKD増悪のリスクファクターで調整した後もこの関係は維持された。また、ベースラインeGFR < 60 mL/min/1.73m²の17,204例を対象とした場合も、CKDのみの解析時と同様の結果を示した。

D. 考察

近年、脂質異常症による血管障害や臓器障害において、LDL-Cよりもsmall dense LDLの意義の重要性が注目されている。TG/HDL-Cはインスリン抵抗性を示す指標であるとともにsmall dense LDLの指標でもある。特定健診の経時観察データを用いて、TG/HDL-CとCKDの有病率、新規発症率および進行率について検討した。短期データでの解析ではあるが、脂質異常症がCKDの新規発症や進行に関与する可能性が示唆された。また、糖尿病の合併によりそのリスクが高まる可能性も示唆された。今後は、長期観察データにおける解析や腎以外のアウトカム(心血管疾患発症、総死亡)に対する影響について検討することによって、脂質管理や血糖管理が長期予後にどれほど影響す

るかについて検討を重ねることが重要である。

E. 結論

TG/HDL-Cが、CKD新規発症や進行の危険因子であること、糖尿病合併によってさらにそのリスクがたかまることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 233: 260-267, 2014

2. 学会発表

- 1) 永田雅治, 鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成, 平方秀樹, 井関邦敏, 守山敏樹, 山縣邦弘, 吉田英昭, 藤元昭一, 旭浩一, 渡辺毅: 中性脂肪/HDL コレステロール比 (TG/HDL-C) は慢性腎臓病 (CKD) のリスクと関連する. 第26回腎と脂質研究会 (2014, 名古屋) .
- 2) 吉田寿子, 鶴屋和彦, 永田雅治, 北園孝成, 平方秀樹: 中性脂肪/HDL コレステロール比 (TG/HDL-C) は慢性腎臓病 (CKD) のリスクと関連する. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金研究成果報告会 (2014, 福島) .
- 3) 鶴屋和彦: 特定健康診査による個人リスク評価に基づいた保健指導と連結した慢性腎臓病 (CKD) 対策について. 平成26年度市町村担当課長及び保健師合同研修会 (2014, 福岡) .

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし