

令和3年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

「健康診査・保健指導における健診項目等の必要性、妥当性の検証、及び地域における健診実施体制の検討のための研究（19FA1008）」分担研究年度終了報告書

3. インピーダンス法による内臓脂肪面積と腎機能との関連の検討

研究代表者 岡村 智教 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
研究協力者 田辺 杏由美 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
平田 あや 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室

研究要旨

内臓脂肪の蓄積により定義されるメタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患の主要なリスク因子である。内臓脂肪の蓄積を直接評価できる方法はCTなどの画像検査に限られていることが課題であったが、近年、生体インピーダンス法を用いた内臓脂肪面積の測定装置が開発され、CTより簡便かつ安価な内臓脂肪面積の測定が可能となった。本研究では、動脈硬化性疾患の既往を有さない40-74歳の神戸市在住者を対象として、生体インピーダンス法を用いて測定した内臓脂肪面積と血清シスタチンC値より算出される推定糸球体濾過量(eGFR_{creys})で定義された腎機能との関連を断面研究にて男女別に検討した。全解析対象者を内臓脂肪面積の男女別の四分位で4群に分類し、共分散分析により各群におけるeGFR_{creys}の多変量調整平均値を男女別に算出した上で群間比較を行った。全解析対象者は952人(男性287人、女性665人)であり、平均年齢は男性65.2歳、女性62.0歳であった。また、平均内臓脂肪面積は男性87.6 cm²、女性54.0 cm²であり、平均eGFR_{creys}値は男性88.4 mL/min/1.73m²、女性93.4 mL/min/1.73 m²であった。内臓脂肪面積とeGFR_{creys}値との関連について共分散分析を行った結果、男女とも内臓脂肪面積が大きい群ほど多変量調整平均eGFR_{creys}値は統計学的に有意に低かった。高血圧・脂質異常症・糖尿病といった動脈硬化性疾患の危険因子の管理は腎機能低下の抑制に有用であることが知られているが、本研究では、動脈硬化性疾患の既往を有さない中高年の都市部住民において、内臓脂肪面積が高血圧・脂質異常症・糖尿病といった動脈硬化性疾患の主要な危険因子と独立して腎機能低下と関連しており、内臓脂肪面積を減少させることが腎機能低下を抑制する上で重要であることが示唆された。

A. 研究目的

国内外を問わず、メタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患の危険因子であることが知られており、わが国における特定健康診査では、メタボリックシンドロームの有無について腹囲・血圧・脂質・血糖によ

り判定し、メタボリックシンドロームを有する者に対しては、特定保健指導を通じて動脈硬化性疾患の予防に努めている。メタボリックシンドロームの本態は内臓脂肪の蓄積であり、わが国におけるメタボリッ

クシンドロームの腹囲の基準は内臓脂肪面積 100cm^2 に相当する値とされているが、腹囲はあくまで内臓脂肪面積のサロゲートマーカーであり、簡便かつ安価で内臓脂肪面積を直接測定する方法の開発が求められてきた。内臓脂肪面積測定ゴールドスタンダードは CT による測定であり、費用対効果や放射線被曝の点から特定健康診査の現場における普及は困難とされてきた。そのような背景の中で近年、生体インピーダンス法を用いた内臓脂肪面積の測定装置が開発され、CT より簡便かつ安価な内臓脂肪面積の測定が可能となり、人間ドック等の予防医学領域での普及が期待されている。

近年、医療費等への負担から特に公衆衛生領域で注目される疾患として慢性腎臓病・腎不全がある。透析患者は年々増加しており、その予防対策は急務である。腎臓は血管の豊富な臓器であり、動脈硬化の進行が腎機能低下に大きく影響することから、動脈硬化性疾患のハイリスク病態であるメタボリックシンドロームも腎機能低下と強く関連することが推定される。実際、わが国の地域住民を対象とした研究において、メタボリックシンドロームが推定糸球体濾過量で測定した腎機能の低下と負の関連を示すことが報告されている。そこで本研究では、生体インピーダンス法を用いて測定した内臓脂肪面積と推定糸球体濾過量で測定した腎機能との関連を検討した。

一般的に腎機能は、血清クレアチニン値をもとに数値を算出するが、本研究では、食事・運動等の生活習慣や筋肉量の影響を受けにくく、軽度の糸球体濾過量の低下を鋭敏に捉えることが可能といわれている血清シスタチン C 値をもとに算出した推

定糸球体濾過量を用いて検討を行った。

B. 研究方法

本研究は、神戸市在住の一般住民を対象として実施された神戸研究における追跡調査のデータを用いた断面研究である。神戸研究は、ベースライン調査時に 40-74 歳であり、循環器疾患やがんの既往がなく、循環器疾患のリスクである高血圧・脂質異常症・糖尿病の治療を受けていない、自覚的に健康な者を対象としている。神戸研究は 2010-2011 年にベースライン調査が実施され、以後 2 年ごとに追跡調査が実施されているが、本研究では内臓脂肪面積ならびに腎機能がともに測定された 2 回目の追跡調査 (2014-2015 年に実施) のデータを解析した。同追跡調査では、自己記入式質問票による性・年齢・喫煙歴・飲酒歴・既往歴の聴取、空腹時採血による血液検査の実施、血圧測定、身長・体重測定、内臓脂肪面積測定を行った。血液検査項目については、血糖、HbA1c、TC、中性脂肪、HDL-C、血清シスタチン C の測定を SRL 社に委託して実施した (血清シスタチン C 値は金コロイド凝集法により測定した)。また、血圧測定は全自動血圧計 (BP-103i II、フクダコーリン社製) を用いて座位で 2 回測定し、その平均値を算出した。

要因である内臓脂肪面積は、内臓脂肪測定計 (EW-FA90、パナソニック社製) を用いて立位かつ臍部で 2 回測定を行い、その平均値を解析に使用した。ただし、2 回の測定値の差が 5cm^2 を上回った場合は、3 回目の測定を行い、3 回の平均値を解析に使用した。アウトカムである腎機能は、血清シスタチン C 値をもとに算出した推定糸球体濾過量 (eGFR_{cr}) とし、その算出には以下の CKD-EPI 式を用いた¹⁾。

1) 血清シスタチン C 0.8 mg/L 以下の場合
 $eGFR_{cys} (mL/min/1.73 m^2) = 133 \times (\text{血清 cystatin C}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{Age} (\times 0.932 (\text{女性の場合}))$

2) 血清シスタチン C 0.8 mg/L を上回る場合
 $eGFR_{cys} (mL/min/1.73 m^2) = 133 \times (\text{血清 cystatin C}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{Age} (\times 0.932 (\text{女性の場合}))$

すべての統計解析は男女別で行い、全対象者を内臓脂肪面積の男女別4分位に基づき4群(Q1~Q4)に分類した(男性: $\leq 55cm^2$ 、 $55-85cm^2$ 、 $85-115cm^2$ 、 $>115cm^2$ 、女性: $\leq 30cm^2$ 、 $30-50cm^2$ 、 $50-70cm^2$ 、 $>70cm^2$)。内臓脂肪面積と腎機能との関連は共分散分析を用いて検討し、各群におけるeGFRcysの多変量調整平均値と95%信頼区間を算出した。多変量解析における共変量は、年齢、喫煙歴、飲酒歴、血圧高値(収縮期血圧 135 mmHg 以上、拡張期血圧 85 mmHg 以上、高血圧治療薬の内服中のいずれかと定義)の有無、耐糖能異常(空腹時血糖 110 mg/dL、HbA1c 6.0%以上、糖尿病治療薬使用中のいずれかと定義)の有無、脂質異常症(Friedewald式で算出したLDLコレステロール 140 mg/dL 以上、脂質異常症治療薬内服中のいずれかと定義)の有無とした。両側検定にて $p < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、神戸医療産業都市推進機構研究倫理審査委員会の承認(承認番号 10-20)ならびに慶應義塾大学医学部倫理委員会(承認番号 20170142)を得て行われている。また、本研究の全対象者に対し、文書による説明を行った上で文書による同意を取得した。

C. 研究結果

本研究における全対象者は952名(男性287名、女性665名)であり、その平均年齢は、男性65.2歳、女性62.0歳であった。平均内臓脂肪面積は男性87.6 cm^2 、女性54.0 cm^2 であり、腎機能の指標であるeGFRcysの平均値は男性88.4 mL/min/1.73 m^2 、女性93.4 mL/min/1.73 m^2 であった。男女別の対象者特性を表1(男性)と表2(女性)に示す。男女ともに、内臓脂肪面積が増加するほどBMIは増加し、血圧高値や脂質異常症を有する者の割合の増加ならびにeGFRcys値の減少を認めた。また、女性では、内臓脂肪面積が増加するほど耐糖能異常を有する者の割合が増加した。

内臓脂肪面積とeGFRcys値との関連について、内臓脂肪面積により分類した各群の多変量調整平均eGFRcys値と95%信頼区間を図1に示す。男女とも内臓脂肪面積が増加するほど多変量調整平均eGFRcys値(mL/min/1.73 m^2)は統計学的に有意に低下した(男性; Q1: 93.1、Q2: 90.8、Q3: 88.0、Q4: 82.1、女性; Q1: 95.8、Q2: 95.3、Q3: 93.3、Q4: 89.4)。

D. 考察

本研究では循環器疾患の既往を有さない神戸市在住の中高年の一般住民を対象とした地域住民コホート研究である神戸研究の追跡調査データを用いて断面研究を実施し、生体インピーダンス法を用いて測定した内臓脂肪面積が血清シスタチンC値をもとに算出した推定糸球体濾過量と有意な負の関連を示すことが明らかとなった。特に本研究では、内臓脂肪面積が高血圧・脂質異常症・糖尿病といった動脈硬化性疾患の主要な危険因子と独立して腎

機能低下と関連しており、高血圧・脂質異常症・糖尿病といった動脈硬化性疾患の危険因子の管理のみならず、内臓脂肪面積を減少させることが腎機能低下を予防する上で重要であることを示唆している。

本研究において内臓脂肪面積の増加が腎機能低下をきたすメカニズムを明らかにすることはできないが、現在考えられる機序として、内臓脂肪から炎症性サイトカインであるインターロイキン-6 (IL-6) や腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α)、C 反応性蛋白 (CRP)、レジスチンなどの炎症性アディポカインが分泌されるとともに、アディポネクチン等の抗炎症性アディポカインの分泌低下を引き起こすことが知られており²、このような内臓脂肪から分泌されるアディポカインの分泌異常が、インスリン抵抗性や交感神経系の活性化、腎臓の血行動態の悪化、ナトリウム再吸収の亢進など様々なメカニズムを通じて腎機能の低下に寄与している可能性が考えられている。

本研究において使用した内臓脂肪測定計は、生体インピーダンス法を用いた内臓脂肪面積の測定装置であり、CT より簡便かつ安価で内臓脂肪面積の測定を行うことができることから、今後、人間ドックを中心とした予防医学領域での普及が期待される。しかし一方で、特定健康診査で内臓脂肪面積のサロゲートマーカーとして測定される腹囲よりは高価でかつ測定に時間を要することから、内臓脂肪面積の直接測定が特定健康診査の項目として挙がる状況にないのが現状である。内臓脂肪面積は心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患の発症・死亡だけでなく腎機能の低下とも関連しており、本研究の結果より内臓脂肪面積を測定することの重要性は強まったといえるが、今後、内臓脂肪面積の直

接測定が特定健康診査の項目として挙がるためには、日本人において内臓脂肪面積が腹囲より動脈硬化性疾患の発症・死亡の予測能に優れることを示す数多くのエビデンスや、内臓脂肪面積をさらに安価かつ簡便に測定できる技術の開発が必要であると考えられる。

E. 結論

本研究では、動脈硬化性疾患の既往を有さない中高年の都市部住民において、内臓脂肪面積が高血圧・脂質異常症・糖尿病といった動脈硬化性疾患の主要な危険因子と独立して腎機能低下と関連した。高血圧・脂質異常症・糖尿病といった動脈硬化性疾患の危険因子の管理は腎機能低下の抑制に有用であることが知られているが、内臓脂肪面積を減少させることも腎機能低下を抑制する上で重要であることが示唆された。

参考文献

1. Inker LA, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-29.
2. Unanumo X, et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest* 2018; 48(9): e12997.

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

該当なし

H. 知的所有権の取得状況

表 1：内臓脂肪面積で分類した対象者の特性（男性）

| | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 内臓脂肪面積 (cm ²) | ≤55 | 55-85 | 85-115 | >115 |
| 対象者数 | 70 | 73 | 70 | 74 |
| 年齢 (歳) | 65.3 ± 8.7 | 65.8 ± 7.6 | 64.8 ± 9.5 | 64.9 ± 8.5 |
| BMI (kg/m ²) | 20.1 ± 1.7 | 21.6 ± 1.5 | 23.4 ± 1.7 | 25.5 ± 2.4 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 112.7 ± 16.8 | 117.1 ± 17.9 | 122.6 ± 15.3 | 125.7 ± 15.3 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 71.2 ± 10.3 | 73.1 ± 9.6 | 78.5 ± 9.4 | 80.3 ± 8.9 |
| 空腹時血糖 (mg/dL) | 91.9 ± 7.9 | 91.6 ± 7.9 | 97.5 ± 13.7 | 96.9 ± 11.5 |
| HbA1c (%) | 5.6 ± 0.4 | 5.6 ± 0.4 | 5.7 ± 0.6 | 5.7 ± 0.5 |
| 総コレステロール (mg/dL) | 194.5 ± 27.6 | 203.6 ± 28.8 | 203.3 ± 32.1 | 200.9 ± 23.5 |
| 中性脂肪 (mg/dL) | 62.4 ± 17.8 | 88.5 ± 41.4 | 102.0 ± 51.5 | 124.9 ± 71.0 |
| HDLコレステロール (mg/dL) | 68.3 ± 12.8 | 61.5 ± 14.2 | 57.4 ± 12.7 | 53.4 ± 11.7 |
| LDLコレステロール (mg/dL) | 113.8 ± 26.1 | 124.4 ± 27.6 | 125.5 ± 29.0 | 122.6 ± 24.7 |
| 血圧高値あり、n (%) | 8 (11.4%) | 10 (13.7%) | 21 (30.0%) | 26 (35.1%) |
| 耐糖能異常あり、n (%) | 14 (20.0%) | 8 (11.0%) | 18 (25.7%) | 19 (25.7%) |
| 脂質異常症あり、n (%) | 10 (14.3%) | 24 (32.9%) | 27 (38.6%) | 23 (31.1%) |
| 現在飲酒あり、n (%) | 57 (81.4%) | 50 (68.5%) | 58 (82.9%) | 58 (78.4%) |
| 現在喫煙あり、n (%) | 4 (5.7%) | 9 (12.3%) | 7 (10.0%) | 6 (8.1%) |
| eGFRcys (mL/min/1.73m ²) | 93.6 ± 14.3 | 89.2 ± 16.1 | 88.6 ± 15.8 | 82.6 ± 16.2 |

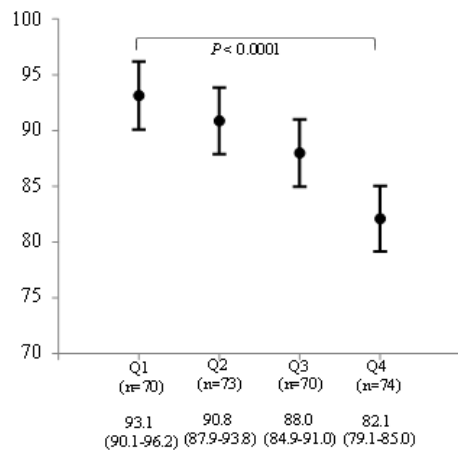
連続変数は平均値±標準偏差、名義変数は対象者数（割合）で表示

表 2：内臓脂肪面積で分類した対象者の特性（女性）

| | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 内臓脂肪面積 (cm ²) | ≤30 | 30-50 | 50-70 | >70 |
| 対象者数 | 137 | 185 | 184 | 159 |
| 年齢 (歳) | 60.1 ± 8.6 | 61.9 ± 8.8 | 62.5 ± 8.0 | 63.3 ± 8.2 |
| BMI (kg/m ²) | 18.2 ± 1.5 | 19.7 ± 1.4 | 21.5 ± 1.6 | 24.1 ± 2.7 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 105.6 ± 14.9 | 107.9 ± 15.6 | 111.9 ± 16.8 | 117.4 ± 15.1 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 65.1 ± 10.5 | 65.7 ± 9.5 | 67.9 ± 10.3 | 72.2 ± 10.2 |
| 空腹時血糖 (mg/dL) | 85.6 ± 6.5 | 88.5 ± 8.2 | 89.1 ± 7.3 | 91.6 ± 8.6 |
| HbA1c (%) | 5.6 ± 0.3 | 5.6 ± 0.3 | 5.7 ± 0.3 | 5.8 ± 0.3 |
| 総コレステロール (mg/dL) | 219.7 ± 35.4 | 219.5 ± 32.3 | 222.7 ± 30.3 | 223.9 ± 30.3 |
| 中性脂肪 (mg/dL) | 60.1 ± 26.7 | 72.9 ± 26.9 | 83.4 ± 34.2 | 103.6 ± 62.5 |
| HDLコレステロール (mg/dL) | 77.5 ± 16.2 | 71.5 ± 14.7 | 68.8 ± 14.6 | 62.0 ± 12.8 |
| LDLコレステロール (mg/dL) | 130.2 ± 29.7 | 133.4 ± 27.4 | 137.3 ± 26.5 | 141.3 ± 27.7 |
| 血圧高値あり、n (%) | 9 (6.6%) | 15 (8.1%) | 14 (7.6%) | 25 (15.7%) |
| 耐糖能異常あり、n (%) | 7 (5.1%) | 23 (12.4%) | 30 (16.3%) | 44 (27.7%) |
| 脂質異常症あり、n (%) | 52 (38.0%) | 80 (43.2%) | 92 (50.0%) | 90 (56.6%) |
| 現在飲酒あり、n (%) | 49 (35.8%) | 74 (40.0%) | 73 (39.7%) | 65 (40.9%) |
| 現在喫煙あり、n (%) | 1 (0.7%) | 3 (1.6%) | 2 (1.1%) | 1 (0.6%) |
| eGFRcys (mL/min/1.73m ²) | 97.6 ± 12.8 | 95.4 ± 12.3 | 92.9 ± 12.2 | 88.2 ± 14.1 |

連続変数は平均値±標準偏差、名義変数は対象者数（割合）で表示

A : 男性



B : 女性

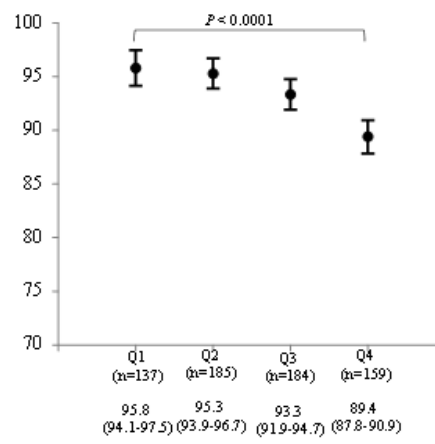


図 1 : 内臓脂肪面積で分類した多変量調整平均 eGFRcys 値 (mL/min/1.73m²)
年齢、喫煙歴、飲酒歴、血圧高値、耐糖能異常、脂質異常症で調整