

氏名	白石 裕子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 861号
学位授与年月日	令和 6年 2月 26日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	日本の地域住民における慢性腎臓病の危険因子と心血管疾患への関連
論文審査委員	(委員長) 教授 大河原 晋 (委員) 教授 LEBOWITZ Adam Jon 准教授 里 中 弘 志

論文内容の要旨

1 研究目的

慢性腎臓病 [chronic kidney disease (CKD)] の発症および進行のリスクを評価することは、平均寿命の延長を背景として、臨床的に重要となってきた。本研究では、自治医科大学 [Jichi Medical School of Medicine (JMS)] コホート研究から日本の非都市部の地域住民における CKD の頻度および CKD に影響を与える因子としての、脂質、特に中性脂肪 [triglyceride (TG)] 値について調査した (第1研究)。また、予後として CKD と心血管疾患 [cardiovascular disease (CVD)] 発症との関連を調査した。日本の非都市部の地域住民における、CVD 発症のリスクについて、年齢と性別の層別化解析は、詳しく検討されていない。そこで、JMS コホート研究の追跡研究を用いて CKD の有無による CVD の発症を調査し、年齢と性別で層別化したリスク解析を実施した (第2研究)。

2 研究方法

本研究は、JMS コホート研究の一端として CKD に関する研究を行ったものである。JMS コホート研究は、1992年から1995年の間に全国9県12地区の農山漁村部で行われた健康診断受診者12,490人のデータを収集して、CVDの予防に関する地域住民の状態把握を主目的とする研究である。今回の第1研究は、JMS コホート研究のベースラインデータのうち合計5,169人を対象として横断的解析を行った。推定糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate (eGFR)] が 60 mL/min/1.73 m² 未満の CKD 群と、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の非 CKD 群を比較して、CKD と関連する CVD の危険因子を検討した。CKD の有無との関連に続いて、eGFR 値の低下に関連する危険因子と、CKD 群と脂質、とくに総コレステロール [total cholesterol (TC)] と TG について、TC 値、TG 値を四分位範囲に分け、どのレベルで関連があるか検討した。第2研究では、5,163人の予後について、追跡調査をもとに CKD の有無による CVD 発症と年齢、性別の関連を検討した。脳卒中や心筋梗塞 [myocardial infarction (MI)] などの CVD 発症率、危険因子を分析した。CVD の交絡因子を調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて、非 CKD 群に対する CKD 群の CVD リスクを比較した。

3 研究成果

本研究においてCKD群の頻度は17.7%であった。年齢、収縮期血圧 [systolic blood pressure (SBP)] および高脂血症 [hyperlipidemia (HL)] はCKD群に関連する因子であった。TCの四分位範囲はQ1 : ≤ 166 mg/dL、Q2 : 167-188 mg/dL、Q3 : 189-212 mg/dL、Q4 : ≥ 213 mg/dL、TGの四分位範囲はQ1 : ≤ 71 mg/dL、Q2 : 72-100 mg/dL、Q3 : 101-148 mg/dL、Q4 : ≥ 149 mg/dLであった。TCでは、Q1に対するQ2からQ4のオッズ比 [odds ratio (OR)] が直線的に増加した [OR [95% confidence interval (CI)] : Q2, 1.3 (1.0-1.7) ; Q3, 1.38 (1.1-1.8) ; Q4, 1.5 (1.4-2.4)]。TGでは、Q1に対してQ2とQ3のORは増加しなかったが、Q4のORは増加した [OR (95% CI) : Q2, 0.95 (0.7-1.2) ; Q3, 0.98 (0.8-1.2) ; Q4, 1.21 (1.0-1.5)]。

この集団について平均追跡期間 10.7 年観察し、CVD 発症総数 (全イベント数) は 172 件であった。非 CKD 群に対する CKD 群の全イベント、脳卒中、MI および突然死のハザード比 [hazard ratio (HR) (95%CI)] は、それぞれ 1.18 (95%CI: 0.83-1.68)、0.96 (0.63-1.46)、3.02 (1.2-7.62)、1.29 (0.43-3.87) であった。非 CKD 群に対する CKD 群の MI の HR は、年齢群別では 65 才未満 7.24、65 才以上 1.65、性別では、男性 3.55、女性 2.09 であった。

4 考察

第1研究において、CKD群と関連していたのは年齢、SBP、HLであり、TC値およびTG値の増加は、いずれも独立してCKD群と関連していた。TC値は増加するほど関連が強くなり、TG値はCKD群と関連を示す閾値が149 mg/dLであった。高TC血症、高TG血症が、それぞれ独立してCKDと関連していることが示された。糖尿病 [diabetes mellitus (DM)] は従来からCKDの危険因子の一つとされるが、本研究ではCKD群やeGFRの低下とは関連しなかった。JMSコホート研究の対象者では、肥満、HL、DMなど代謝性疾患の頻度が低いにもかかわらず、CKDの頻度が高いという特徴が明らかになった。本研究のように肥満やDMを有する者が少ない集団では、HLや高血圧がCKDの発症に重要な役割を果たす可能性がある。

第2研究では、追跡調査でCVD発症を追跡した結果、CKD群においてMIの発症に関連していた。CKD群のMIの発症に関連する独立した危険因子は、65才未満と男性であった。JMSコホート研究では、CVDのリスクを評価するために長期間追跡調査を行っており、今回得られた結果は、日本の地域住民におけるCKDによるCVDリスクについて重要な示唆を与える可能性がある。CKD群において、非高齢者と男性のリスク管理がMI発症の予防に重要であることを示している。本研究でCKDと脳卒中の発症との間に関連がなかったことは、JMSコホート研究の対象者の肥満やDMなどの頻度が低いという特徴に関連している可能性が考えられた。CKD発症およびCKD群における脳卒中の発症リスクは、集団の背景によって異なる可能性があり、さらなる研究が必要である。

5 結論

HLではTC、TGそれぞれが独立してCKD発症に関連していることが明らかとなった。これまでの疫学調査と同様に、JMSコホート研究でもCKDはCVD発症のリスク因子であり、特にMI発症に関連が高いのは非高齢者、男性であることが明らかになった。CKDを有する非高齢者、男性への対策が、CVDの発症を予防するうえで有効であることが示唆された。

今後の課題として、世界的に人口の 10-20%に CKD が認められるとの報告がある中、CKD の発症と進展のメカニズムや関連因子を、人種や地域、文化など様々な背景による差異を含めて、ビッグデータを用いて明らかにすることが望まれる。なかでも高齢化が進む本邦における、より大規模なコホート研究データの蓄積が待たれる。

(キーワード：慢性腎臓病、コホート研究、高脂血症、中性脂肪、心血管疾患)

論文審査の結果の要旨

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は高齢化を迎えた本邦のみならず、世界的に患者数の増加を呈し、公衆衛生学上の課題となっている。CKD の発症リスクとしての高脂血症について、メタボリックシンドロームとの関連や総コレステロール値 (Total cholesterol; TC) との関連について報告がなされている。しかしながら、CKD 発症に影響する TC の閾値は明らかではなく、さらに、中性脂肪 (Triglyceride; TG) との関連については未だに明らかではない部分を含んでいた。また、CKD は心血管疾患 (Cardiovascular disease; CVD) 発症の危険因子として知られているが、一方で CKD の CVD 発症への関与を否定する報告もあり、未だに議論のあるところである。

申請者は、自治医科大学 (Jichi Medical School of Medicine; JMS) コホート研究に登録された症例を使用して、CKD に関する横断的研究を行い、CKD の発症頻度および脂質異常を含めた CKD 発症との関連の検討を行い、さらに追跡調査を加えて、CKD と CVD 発症に関する前向き観察研究を行った。

その結果、

- 1) CKD の頻度は 17.7% であり、年齢とともに増加すること、重回帰モデルによる eGFR と臨床的因子の関連では、年齢、収縮期血圧とともに高脂血症の存在が有意な負の関連を示した。さらに TC および TG の四分位による CKD 群リスク比較の検討では、TC では Q1 (≤ 166 mg/dL) に対して、Q2 (167-188 mg/dL)、Q3 (189-212 mg/dL)、Q4 (≥ 213 mg/dL) のオッズ比は有意かつ直線的に上昇したが、TG では Q1 (≤ 71 mg/dL) に対して Q4 (≥ 149 mg/dL) のみで有意な上昇を認めた。
- 2) 平均観察期間が 10.7 年で、CVD 発症総数は 172 件であり、中でも CKD 群における心筋梗塞症の発症が有意な関連を示した。さらに CKD 群における心筋梗塞症発症に関連する危険因子として、65 歳未満および男性が抽出された。

以上の結果より、CKD 発症への高脂血症の関連、ならびに CKD 症例の CVD 発症の関連における心筋梗塞症との有意な正の関連、さらに背景因子としての若年者 (65 歳未満)、性別 (男性) の関与が明らかとなった。本研究の研究目的は明確で、研究方法も妥当であり、新規性や独自性もある。脂質異常からの CKD 発症予防への取り組みは実際の日常診療への貢献も期待されることから、審査員全員一致で博士論文に相応しいと評価した。

試問の結果の要旨

申請者は、研究背景や目的、方法、結果、考察について、決められた時間内で要領よく説明した。その内容の骨子は「論文審査の結果」に記載したとおりである。なお、審査委員からなされた主な質問やコメントは以下の通りである。

1. 高脂血症もしくは脂質異常症の指標として TC および TG を使用して検討を行っているが、TC に関しては LDL-C もしくは HDL-C の方がより望ましいのでは？
→この JMS コホート研究では高脂血症の指標として TC および TG を収集しており、したがって TC および TG を使用した検討となりました。
2. 本検討では、CKD に関連する様々な因子、例えば食塩摂取やカルシウム・リン代謝などの因子を除いて、脂質関連の指標に注目した形での解析および結果となっているが、CKD 全体を見た時に高脂血症が CKD に関連する重みはどれくらい考えられるか？
→本検討では、指摘の通り、CKD に関連するすべての因子を扱った検討ではないものの、今まであまり注目されなかった脂質異常もしくは高脂血症に注目した検討および結果であり、日常臨床へのメッセージとしては重要な意義を有すると考える。
3. 喫煙習慣と飲酒習慣に関するデータは回答者による自己申告であるため、信頼性および妥当性の点で問題を有している可能性も考えられ、そのことが今回の結果に影響した可能性も否定できません。その点について、論文中の **limitation** に追記することが良いと考えられます。
→本文中に追加記載がなされました。
4. 第一研究において、eGFR と喫煙習慣が **positive** な関連を示す結果となり、考察において“喫煙と BMI”の関係の関与を示唆している。したがって、実際に喫煙の有無と BMI、年齢との関連性を確認して、特に考察中の文章がこのままで良いのか、訂正を行うべきか、について検討をお願いします。
→追加記載がなされました。
5. 学位論文中の表 7（31 頁）の上段 **model 1** の **p** 値が 0 になっており、正しい表記に訂正をお願いします。
→正しく訂正されました。
6. 今回の検討は国内 12 ヶ所から収集されたデータを 1 つのコホートとして解析した結果であり、日本人全体にとっては有用な検討ではありますが、各地域が有する属性の違いは反映されない可能性が高いと思われます。本研究での解析対象となったコホート

が国内全体を対象としたコホートであること、さらに各地域のコホートでのサブ解析など、今後の新たな検討の可能性についても、考察中に言及を追加する、もしくは、例えば北国と南国での CKD の危険因子の相違などに関する論文等がもしあるようでしたら、一緒に言及すること、などは可能でしょうか？

→本文中に追加記載されました。

7. 図 3 (23 頁) では、CKD 群と非 CKD 群の間に TC 及び TG のオッズ比を示す棒グラフを使用するかわりに、各群を分離し、群ごとのオッズを表示する傾斜量図を検討するのは如何でしょうか。それにより、脂質レベルと CKD リスクの曲線関係を明確にする可能性が考えられます。もしくは、今回の学位論文での解析において、オッズ比を用いて検討を行った理由もしくは目的につき、考察中に示すことが望ましいと考えます。

→適切に返答されました。

8. 表 1 に表 4 と同じように、CKD/非 CKD に分けて、尿蛋白陽性頻度を追記して下さい。その上で、eGFR 値に影響を与える因子の解析に尿蛋白陽性頻度を使用しなかった理由を本文中に追記することをお勧めします。

→追記されました。

9. 本コホートでは、各個人の疾患背景の情報は収集されているのでしょうか？もし情報としてわかるようでしたら、糖尿病、高血圧症、脂質異常症の背景疾患と eGFR との関係、CKD 頻度との関係、などについても考察があればなお、良いと思いますが、如何でしょうか？

→適切に返答し、追加記載もなされました。

10. 第 2 研究において、MI との関連を示した若年もしくは男性の CKD 症例の臨床的背景で特筆すべき点があるようなら、推測を含めてでも良いので MI との関連の可能性の点について、言及頂ければなお良いと思いますが、如何でしょうか？

→適切に追加記載されました。

11. 本文中の考察と結論は、主に英語の学術雑誌で掲載された主要論文と参考論文の和訳となっていますので、申請者にはデータ分析を再度、考慮しながら、特に考察全体の記載について深めて頂ければ、なお良いと思われます。

→適切に対応されました。

12. 今後の地域別の調査につき、修正論文中、Page 41, Lines 11-14 の追加記載を確認し、おおむね了解しました。今後の国内の各地域差の検討では、想定される分析方法における第 1 研究との共通点や相違点について、簡潔に追加記載をお願いします。

→適切に対応されました。

13. 第1研究の国内全体の結果と国内各地域での結果に相違があった場合、どのように解釈する、もしくはどのような原因に起因するものか、不明な点は多々、あるとは思いますが、申請者の意見を伺えればと思います。

→適切に対応されました。

14. オッズ比を使用した理由につきましても了解しました。その上で、

「なお、本検討では横断研究の特性上、リスク比を直接計算することは困難であるため、疫学研究における定型的作法に則り、オッズ比を用いて検討した。」という文章を『Ⅲ 方法 統計解析 第1研究』に追記をお願いします。

→適切に対応されました。

申請者は、ほとんどの質問に対して的確に返答した。一部の質問に関しては、あらためて確認するとのことで、申請者自身の仮説を交えることで適切に答えることができた。また、提出された学位論文では、一部の指摘事項について、適切に修正かつ加筆された。

以上の発表および質疑応答から、申請者が十分な資質と能力を有していることが明らかになり、審査委員全員一致で合格と判断された。