

平成29年度業績評価委員会 医学研究評価部会

生活習慣病

東北労災病院 宗像正徳

旭労災病院 木村玄次郎

神戸労災病院 井上信孝

目的

ごくわずかのアルブミン尿が高血圧発症を予測するか、もし、予測するとすれば、GFRとの関係はいかがかを明らかにすること

方法

対象

2009年に特定健診を受診した宮城県亘理町の一般住民3628名

調査項目

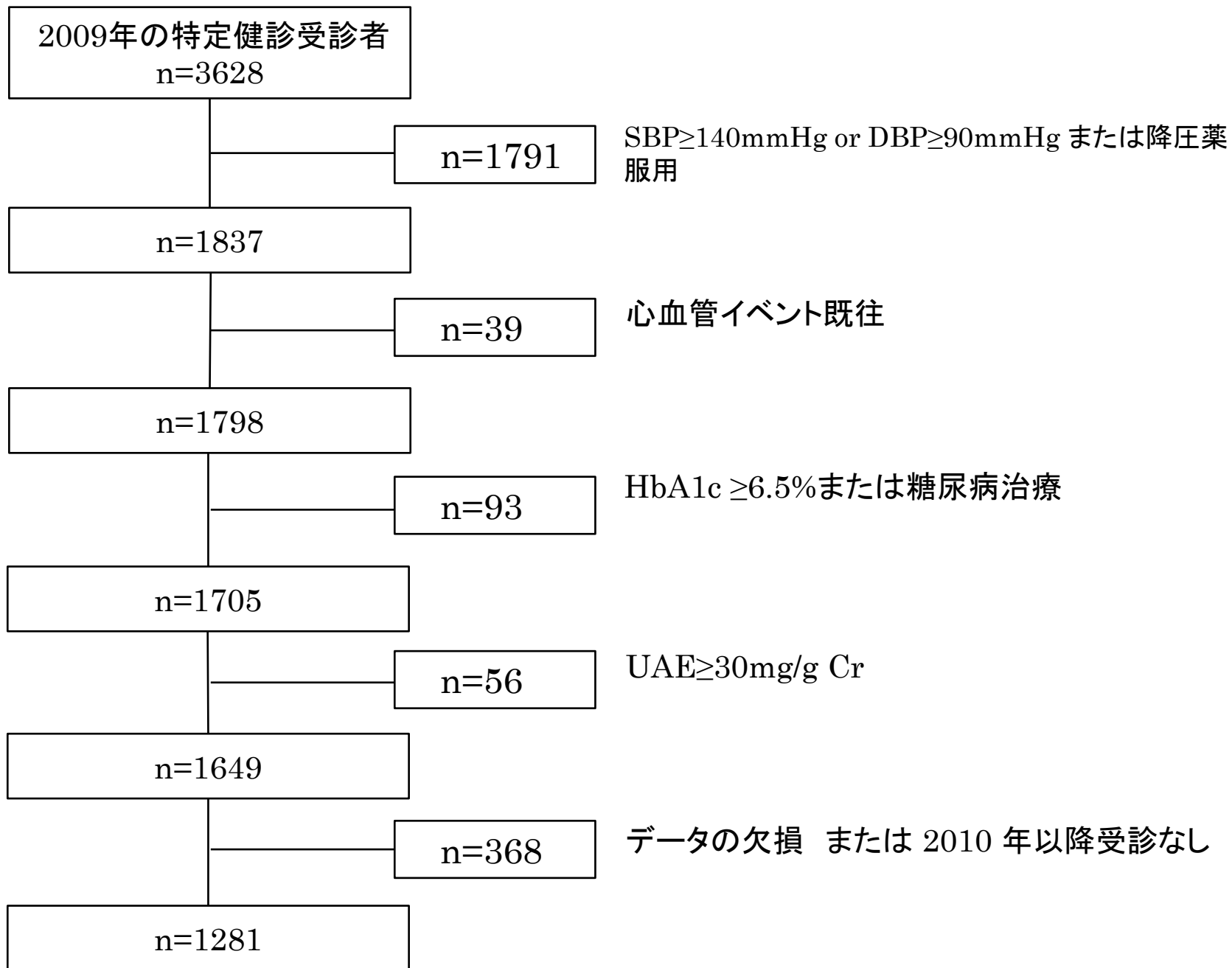
特定健診審査項目より

- ・現病歴, 既往歴,
- ・喫煙, 定期的な運動習慣の有無
- ・飲酒日1日あたりの飲酒量(なし, 1合未満, 1-2合未満, 2-3合未満, 3合以上)
- ・飲酒頻度(ほとんど飲まない(飲めない), 時々, 毎日)

測定項目

- ・身体測定: 身長, 体重、BMI、腹囲
- ・半自動血圧計(オムロンコーリン社製BX10): 収縮期血圧, 拡張期血圧
- ・空腹時採血: 中性脂肪, LDL, HDL, HbA1c (NGSP)
- ・早朝随時尿: 尿中アルブミン排泄量(クレアチニン補正)

対象者抽出のフロー



フォローアップとエンドポイント評価

- 1281 の正常血圧、正常アルブミン尿の住民を毎年、最大5年間追跡
- 高血圧の発症は SBP \geq 140 または DBP \geq 90 または降圧治療の開始.
- 平均追跡期間 3.7 年の間に, 315 (24.6%) 名が高血圧発症.

統計解析

- 正常範囲UAEを男女別に4分位 (男性, 1.2 to 4.6, 4.7 to 5.9, 6.0 to 8.3, and 8.4 to 29.9 mg/g·Cr; 女性, 1.2 to 5.6, 5.7 to 7.7, 7.8 to 10.3, and 10.4 to 29.4 mg/g·Cr,).
- 群間比較は ANOVA または χ^2 検定.
- UAEと高血圧発症の関係をCox比例ハザードモデルにて解析
- 最終モデルで UAE と eGFRの関係を検討.
- IBM SPSS statistics 20 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). 有意性の判定は p-value $<$ 0.05

尿アルブミン排泄量からみたベースライン特性

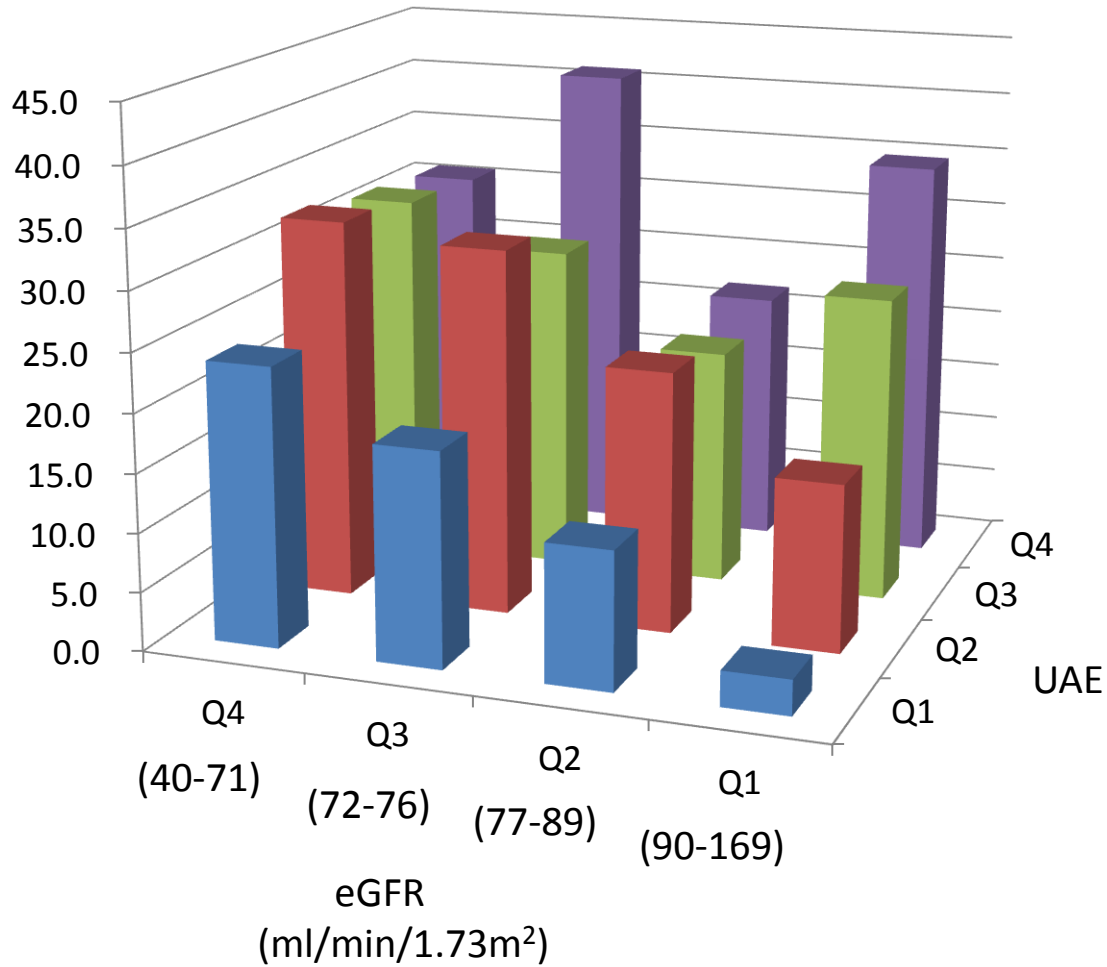
変数	尿アルブミン					P
	全体 (n=1281)	第一分位	第二分位	第三分位	第四分位	
年齢 (yrs)	58.0±12.3	51.6±12.7	57.3±12.6	60.8±11.0	62.4±10.1	<0.001
男性 (%)	34.3	33.9	34.6	34.6	34.3	0.997
BMI (kg/m ²)	22.5±3.0	22.1±2.9	22.5±3.2	22.6±2.9	22.7±3.1	0.057
腹囲 (cm)	82.1±8.8	80.6±8.9	82.2±9.0	82.4±8.3	83.0±8.8	0.005
収縮期血圧 (mmHg)	119.2±11.9	116.5±11.4	118.7±12.0	120.4±11.8	121.1±12.0	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	69.3±8.7	68.2±8.8	68.8±8.7	69.8±8.6	70.5±8.4	0.003
中性脂肪 (mg/dl)	84 (62, 113)	78 (57, 106)	85 (63, 112)	83 (61, 117)	89 (67, 120)	0.001
HDL (mg/dl)	65.3±15.9	66.5±14.9	65.3±15.4	64.4±16.5	65.0±16.7	0.396
LDL (mg/dl)	123.8±30.5	118.8±29.9	124.1±32.0	126.0±29.7	126.2±29.7	0.007
HbA1c (%)	5.8±0.3	5.6±0.3	5.8±0.3	5.8±0.3	5.8±0.3	<0.001
尿酸 (mg/dl)	4.7±1.2	4.8±1.2	4.7±1.1	4.7±1.1	4.6±1.2	0.455
eGFR (ml/min/1.73m ²)	80.3±15.0	78.6±13.9	80.4±15.7	80.9±14.5	81.3±15.5	0.096
eGFR 4分位						
第一分位 (90-169) (%)	350 (27.3)	67 (21.4)	91 (27.4)	88 (27.9)	104 (32.4)	0.002
第二分位 (77-89) (%)	333 (26.0)	94 (30.0)	81 (24.4)	89 (28.3)	69 (21.5)	
第三分位 (72-76) (%)	283 (22.1)	55 (17.6)	77 (23.2)	68 (21.6)	83 (25.9)	
第四分位 (40-71) (%)	315 (24.6)	97 (31.0)	83 (25.0)	70 (22.2)	65 (20.2)	
UAE (mg/g·Cr)	7.0 (5.2, 9.8)	4.2 (3.6, 4.9)	6.1 (5.6, 6.9)	8.2 (7.3, 9.0)	13.1 (11.1, 16.8)	<0.001
脂質異常症治療 (%)	8.6	6.1	8.4	10.2	9.7	0.246
喫煙 (%)	15.5	15.3	16.6	15.9	14.3	0.882
運動習慣 (%)	36.0	30.4	34.3	37.5	41.7	0.022
過量飲酒 (%)	4.8	5.1	4.8	5.1	4.4	0.969

Cox 比例ハザードモデルの結果

	model 1	model 2	model 3	model 4
尿アルブミン				
第一分位	1.00	1.00	1.00	1.00
第二分位	1.73 (1.20-2.48)	1.57 (1.09-2.28)	1.55 (1.07-2.25)	0.81 (0.43-1.54)
第三分位	1.77 (1.24-2.54)	1.27 (0.87-1.86)	1.28 (0.88-1.87)	0.33 (0.10-1.06)
第四分位	2.35 (1.66-3.33)	1.69 (1.16-2.45)	1.67 (1.15-2.42)	0.20 (0.03-1.19)
年齢(per 1 year increase)		1.03 (1.02-1.05)	1.03 (1.02-1.05)	1.03 (1.01-1.04)
男性 (vs. female)		1.04 (0.78-1.38)	0.97 (0.72-1.31)	0.99 (0.73-1.33)
BMI (per 1 kg/m ² increase)		1.02 (0.98-1.06)	1.03 (0.99-1.07)	1.03 (0.99-1.07)
収縮期血圧 (per 1 mmHg increase)		1.07 (1.05-1.09)	1.07 (1.05-1.09)	1.07 (1.05-1.09)
拡張期血圧 (per 1 mmHg increase)		1.04 (1.02-1.06)	1.04 (1.02-1.06)	1.04 (1.02-1.06)
中性脂肪 (per 1 log increase)		0.71 (0.38-1.35)	0.68 (0.36-1.29)	0.66 (0.35-1.25)
LDL (per 1 mg/dL increase)		1.00 (1.00-1.01)	1.00 (1.00-1.01)	1.00 (1.00-1.01)
HbA1c (per 1 % increase)		0.87 (0.60-1.26)	0.89 (0.61-1.29)	0.89 (0.61-1.29)
尿酸 (per 1 mg/dl increase)		1.09 (0.97-1.23)	1.07 (0.95-1.21)	1.08 (0.96-1.21)
eGFR (per 1 ml/min/1.73m ² increase)		1.00 (0.99-1.01)	1.00 (0.99-1.01)	0.98 (0.95-1.00)
喫煙			1.30 (0.93-1.82)	1.36 (0.97-1.91)
運動習慣			1.01 (0.80-1.29)	1.05 (0.83-1.34)
過量飲酒			1.49 (0.94-2.36)	1.44 (0.91-2.29)
UAEカテゴリー*eGFR				1.01 (1.00-1.02)

尿アルブミン排泄量とeGFRからみた高血圧発症率

高血圧発症率
(%)



職場高血圧に関する調査研究

(労働者健康安全機構 29労災病院共同研究)

第2報

職場高血圧の頻度と心血管リスク

職場高血圧に関する調査研究

第1報の知見

1. 職場のストレスがダブル・プロダクト (W-P) を上昇させる
2. 月曜の午前に特に W-Pが上昇する
3. W-P上昇が 心血管事故を誘発すると推定される
4. 勤労者では月曜午前に
心血管事故が多発する事実と一致する

職場高血圧に関する調査研究

第2報 方法

1. 対象：日中かつ週日のみ就労している典型的な勤労者 (正常血圧者に限定)

男 81 女 76 合計 157 名

年齢：20 歳以上、65 歳未満、平均 46 歳

除外：職場以外のストレスが明らかな方

6 カ月以内に心血管疾患の既往

2. 血圧測定

月曜、金曜、休日 (土または日曜) の最低 3 日間

いずれも 1 機会につき 2 回ずつ測定

オムロン社 (HEM-7251G) 自動血圧計を用い測定後、電話回線にて転送
家庭血圧

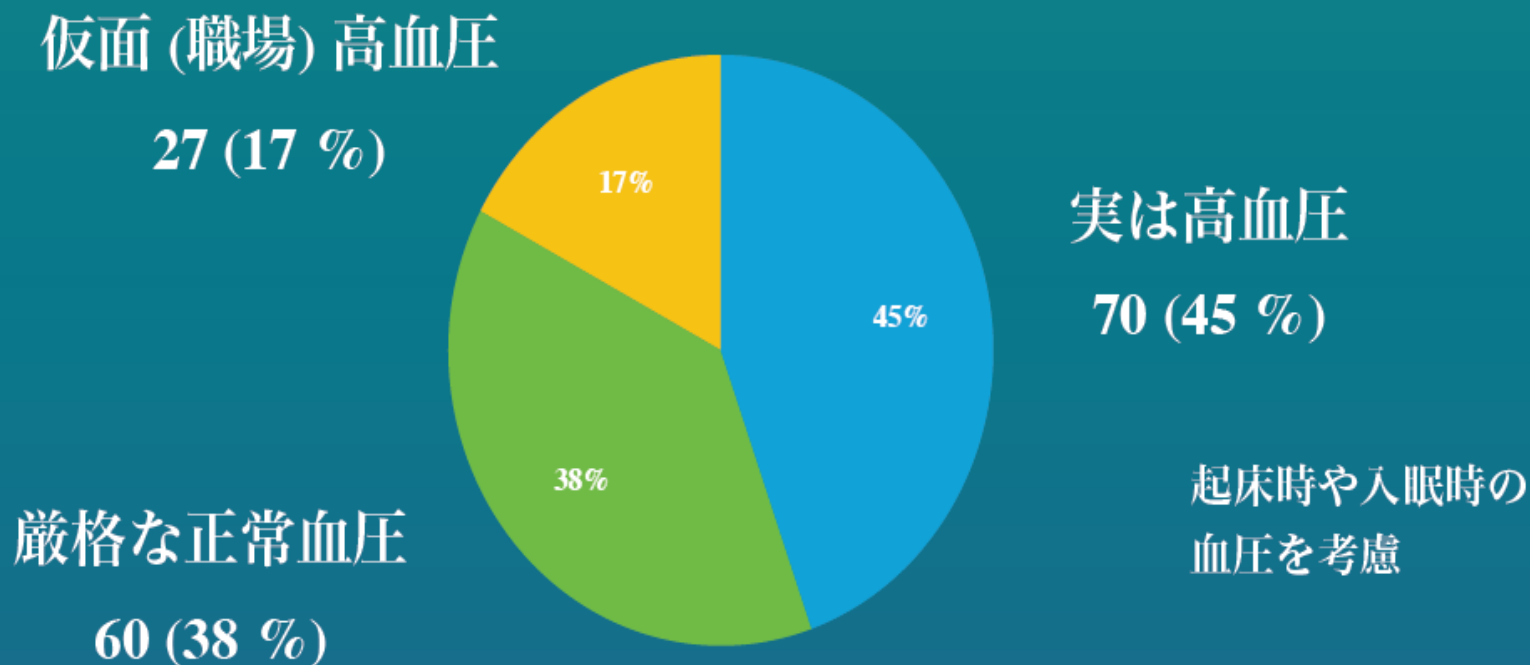
起床時: 起床後1時間以内に、排尿を済ませ、朝食や降圧薬服用前に測定

就眠時: 飲酒や入浴後 1 時間以上してから測定

職場血圧 (休日の場合は家庭) 午前 10 時と午後 4 時に測定

正常血圧の分類

健診などで正常血圧と診断された 勤労者 (157名) の内訳



血圧分類とダブルプロダクト

交互作用

- 休日
- 月曜
- 金曜

W-プロダクト

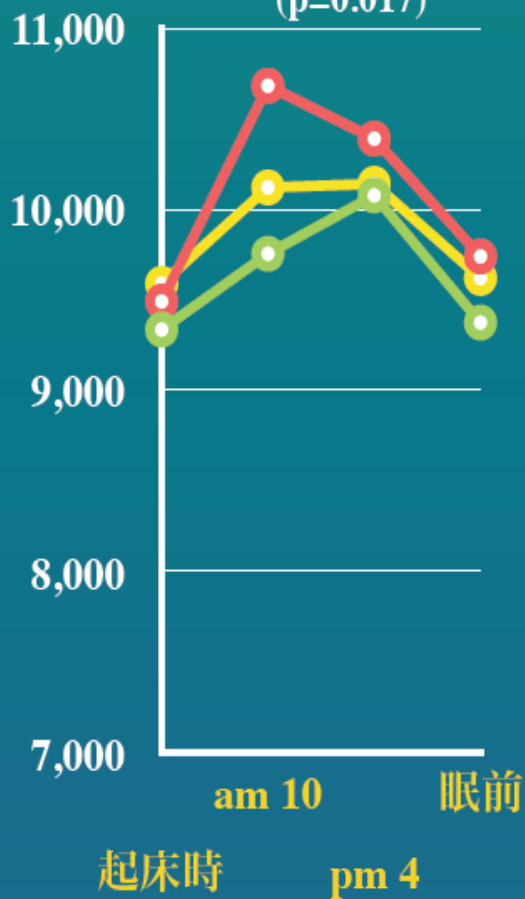
(SBP x HR)

(mmHg x bpm)

高血圧

(n=207)

(p=0.017)



厳格な正常血圧

(n=60)

(p=0.06)



仮面 (職場)高血圧

(n=27)

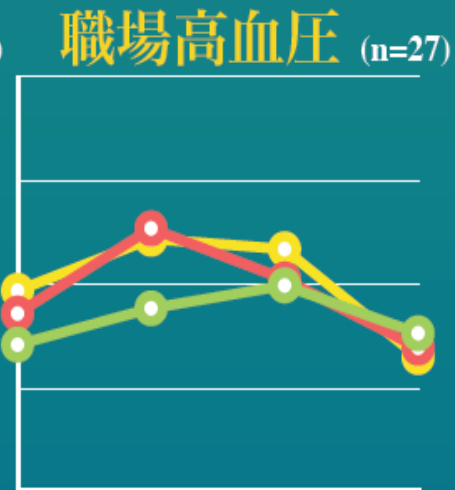
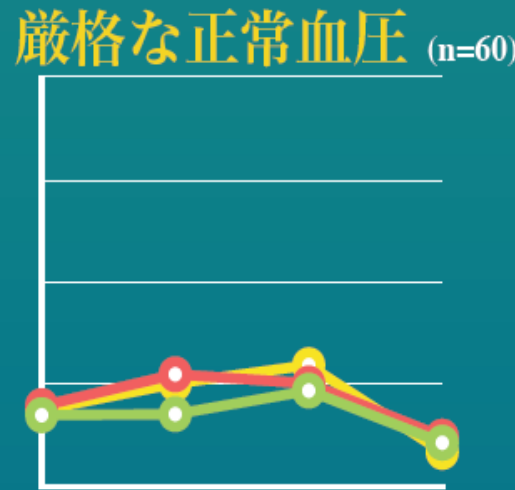
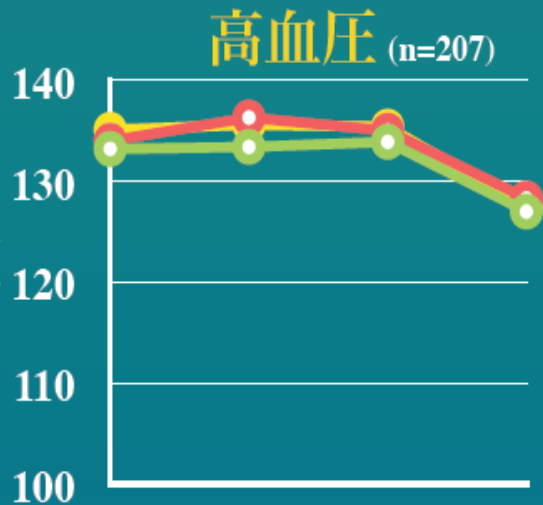
(p=0.88)



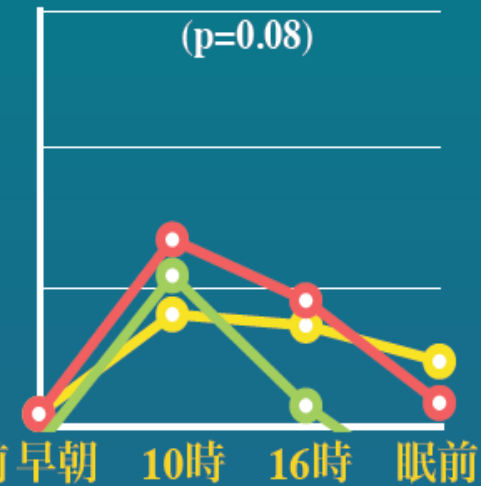
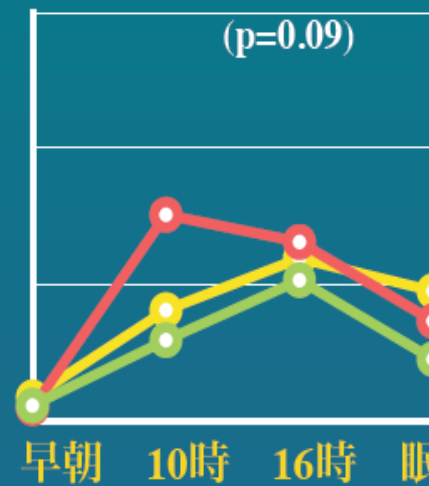
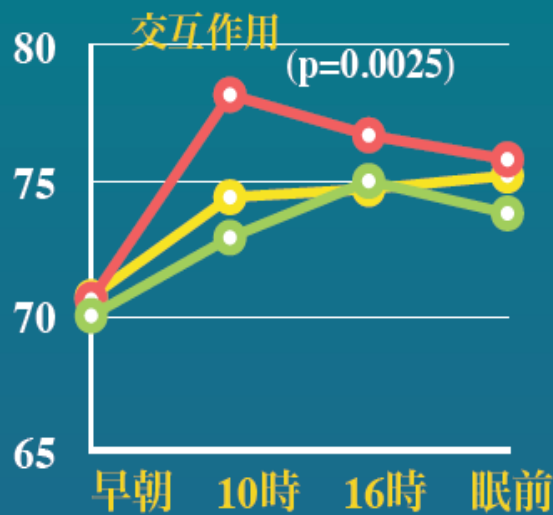
血圧/心拍数の週間/日内変動

- 休日
- 月曜
- 金曜

収縮期血圧
(mmHg)



脈拍数
(bpm)



交互作用

要約

1. 健診などで血圧正常とされていても
起床時や入眠時に血圧を測定すると
高血圧と診断される集団が約 45 % 存在した
2. 起床時や入眠時の血圧が正常であっても、
仕事中に血圧が上昇する職場高血圧が約 17 % を占めた
3. 職場高血圧でも、通常の高血圧ほどではないが
W-P が上昇する傾向にあり、リスク軽減が望まれる

労災病院研究としての価値

1. 勤労者の心血管事故を予防する展望が開ける
2. 職場ストレスとの関連でも重要
3. 働き方改革に示唆を与える

労災病院機構として国民に示すべき重要な知見
グループの存在価値を高める！

労災疾病等医学研究 生活習慣病

**精神的ストレスの
心血管病発症機転に関する調査研究**

動脈硬化危険因子の三次元的解析に関する研究

**神戸労災病院
井上信孝**

高血圧

喫煙

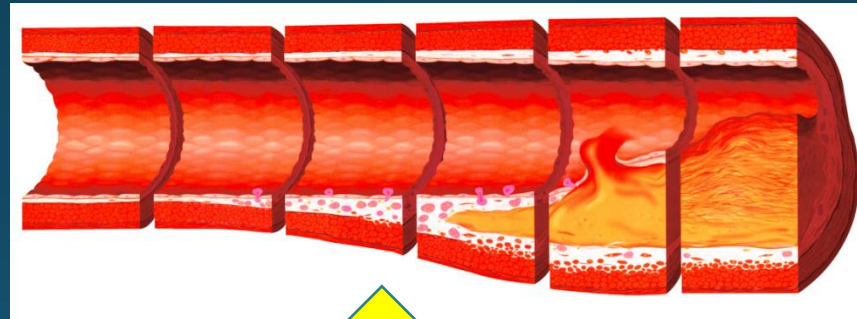
糖尿病

脂質異常症

酸化ストレス

LOX-Index

心血管病



精神的ストレス

SDS

職業性ストレス

JCQ

精神的ストレスと職業性ストレスとの関係

対象：糖尿病、脂質異常症、高血圧にて、
神戸労災病院外来通院中の症例231例
(M/F=198/33、年齢57.0 ± 8.8歳)

方法

精神的ストレスの評価：

Self-rating Depression Scale (SDS)

職業性ストレスの評価：

JCQ: Job Content Questionnaire (JCQ)

仕事裁量権 (job control)

仕事要求度 (job demand)

社会的支援 (job support)

$$\text{Job Strain} = \frac{\text{Job Demand}}{\text{Job Control}}$$

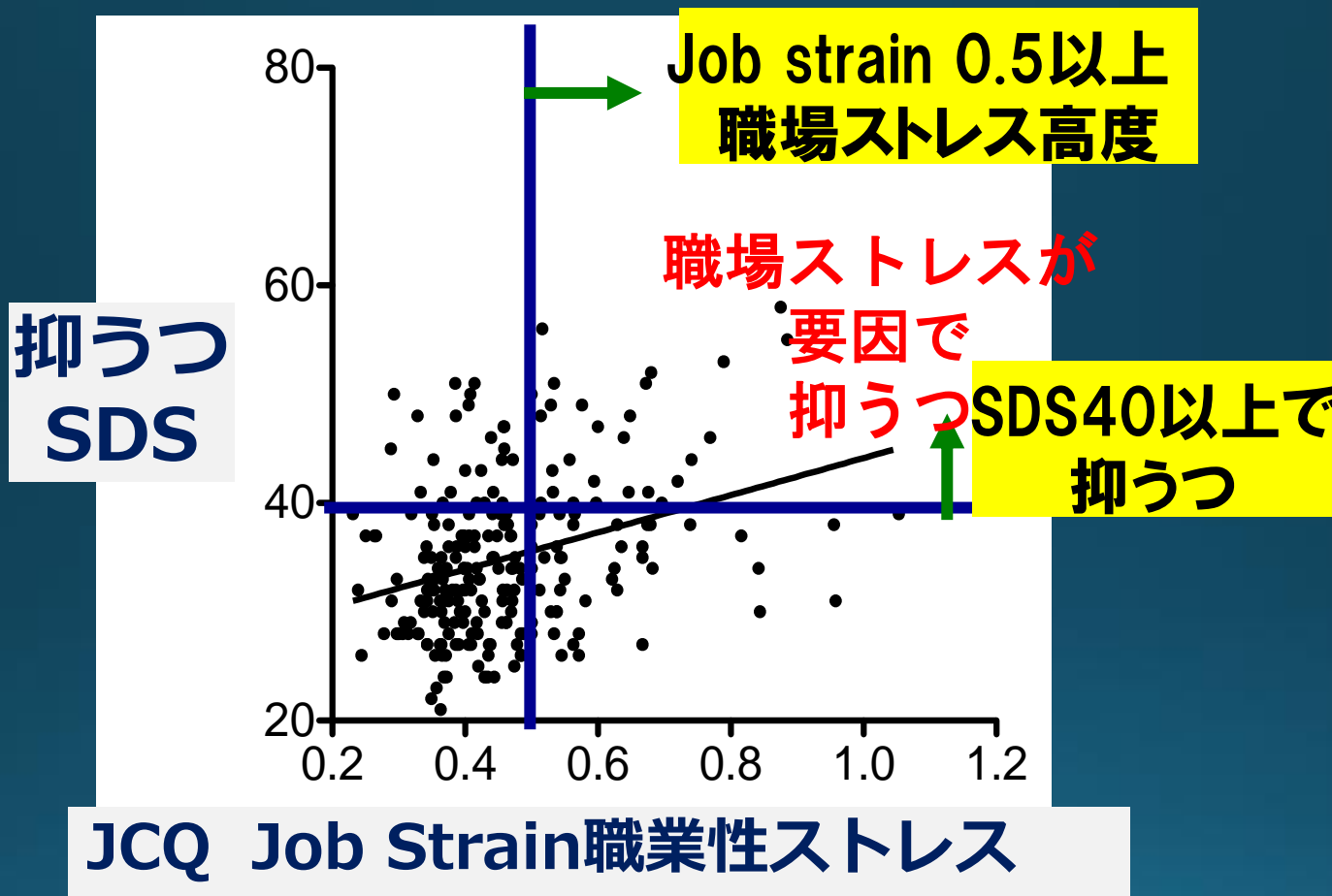
多変量解析

従属変数 SDS

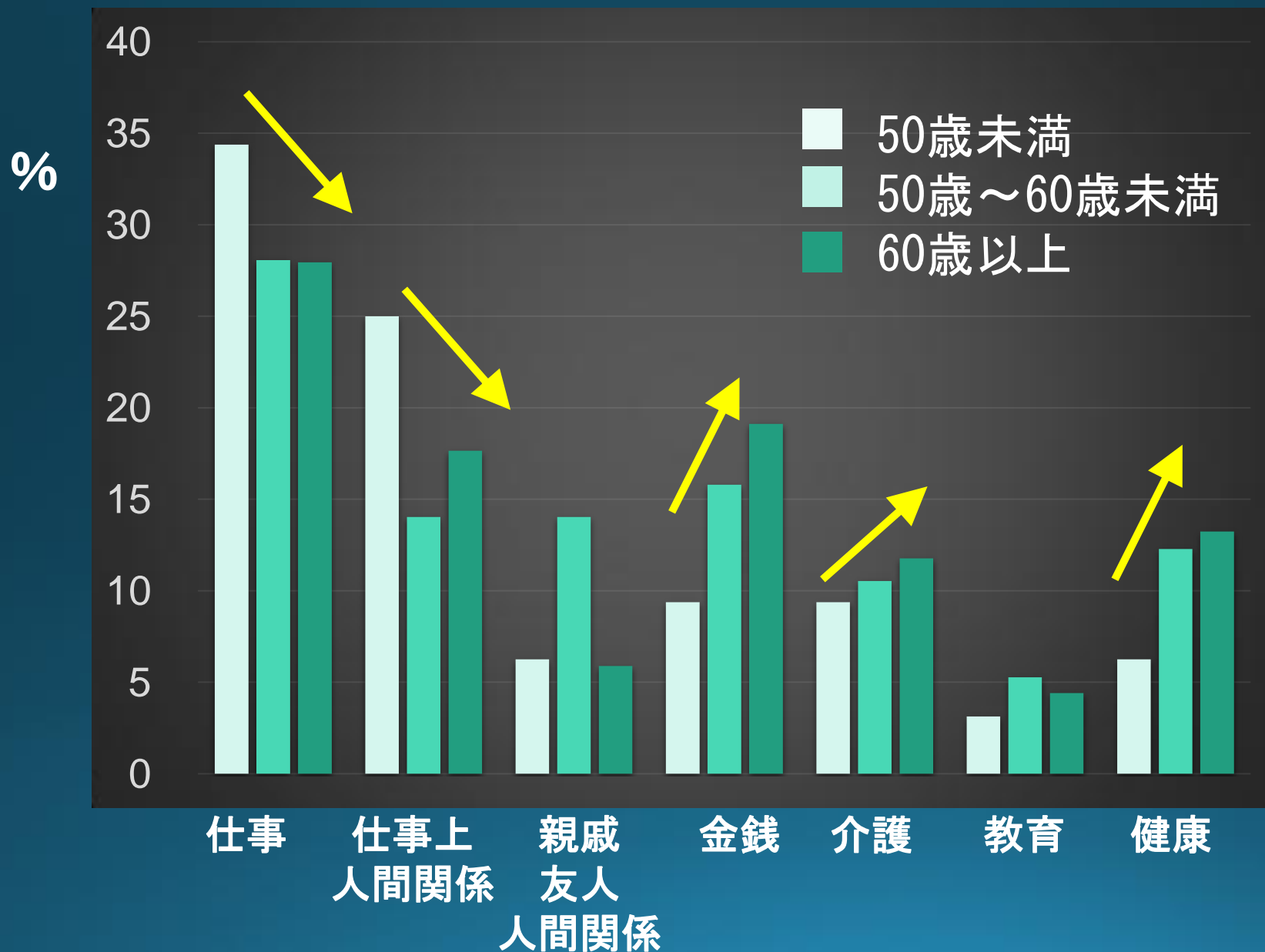
抑うつは、仕事要求度と正に、仕事コントロール度と負に社会的支援と、負に、job strainと正に、関連していた

	β	p値	VIF	β	p値	VIF
年齢	-0.056	0.408	1.255	-0.019	0.779	1.167
性別	-0.074	0.250	1.158	-0.069	0.296	1.129
冠動脈疾患	-0.060	0.351	1.165	-0.085	0.201	1.158
高血圧	-0.107	0.096	1.141	-0.104	0.114	1.141
糖尿病	0.078	0.025	1.148	0.068	0.391	1.135
脂質異常症	-0.109	0.107	1.261	-0.109	0.116	1.247
喫煙	0.070	0.207	1.108	1.114	0.0075	1.068
Job Demand	0.169	0.008	1.113	-	-	-
Job Control	-0.177	0.006	1.138	-	-	-
Job Support	-0.238	<0.001	1.147	-	-	-
Job Strain Index	-	-	-	0.295	<0.001	1.068

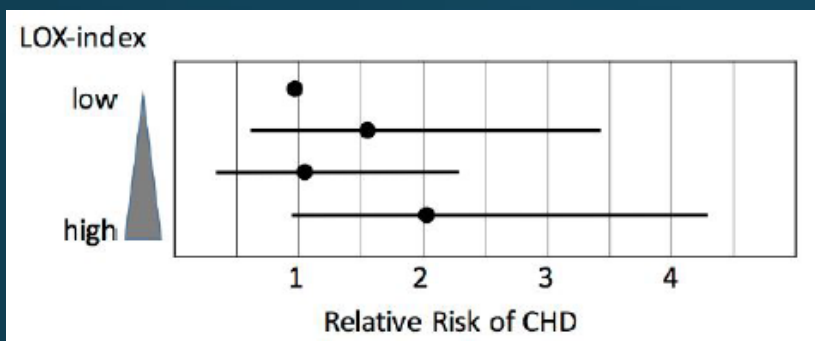
職業性ストレスと抑うつの関係



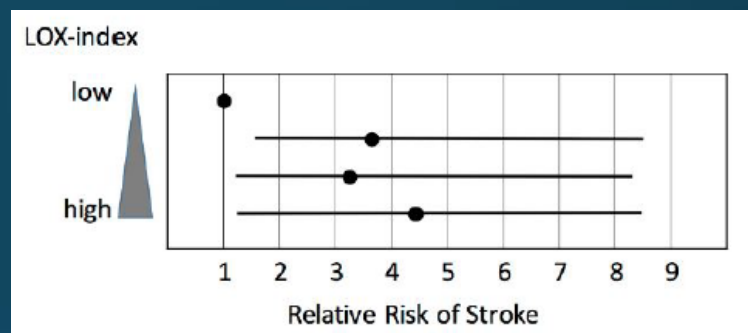
年齢によるストレス要因の変化



LOX-Index: 血中の酸化LDLとその受容体可溶性LOX-1との積 酸化ストレスの観点からの 脳心血管病の発症を予測する新規のバイオマーカー



冠動脈疾患発症リスク



脳血管障害リスク

Inoue N et al Clinical Chemistry 2010 (56) 550-558

Inoue N. Occupational Med Health Aff 2016, 4. 256

酸化ストレス
LOX-Index

精神的ストレス
SDS



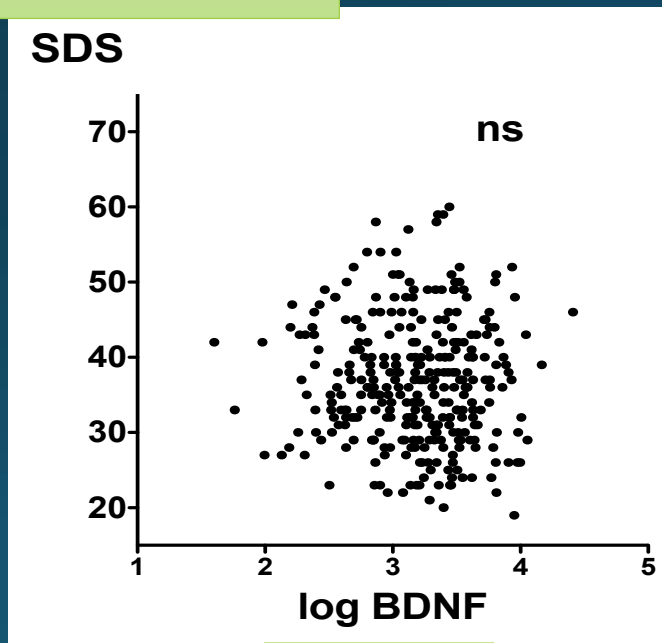
BDNF
脳由来神経栄養因子

BDNFと酸化ストレスの関連

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 脳由来神経栄養因子
神経保護物質として作用し、抑うつを伴った症例では
その血中濃度が低下していることが報告
精神的ストレスとの関連が指摘されている

SDS

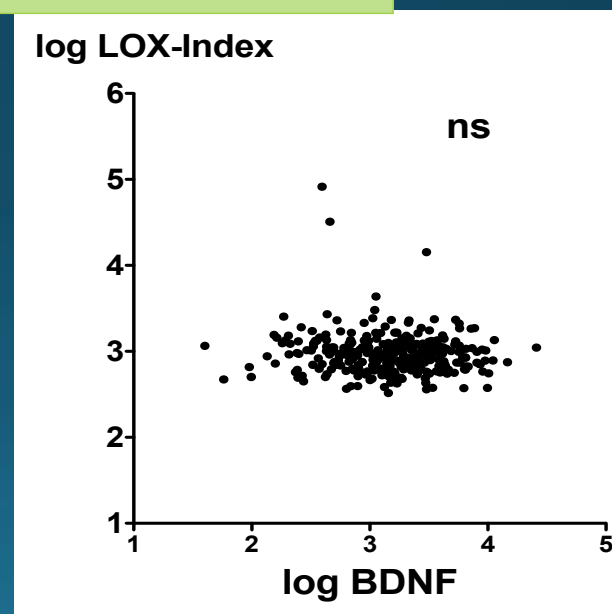
精神的ストレス



BDNF

log-LOX-Index

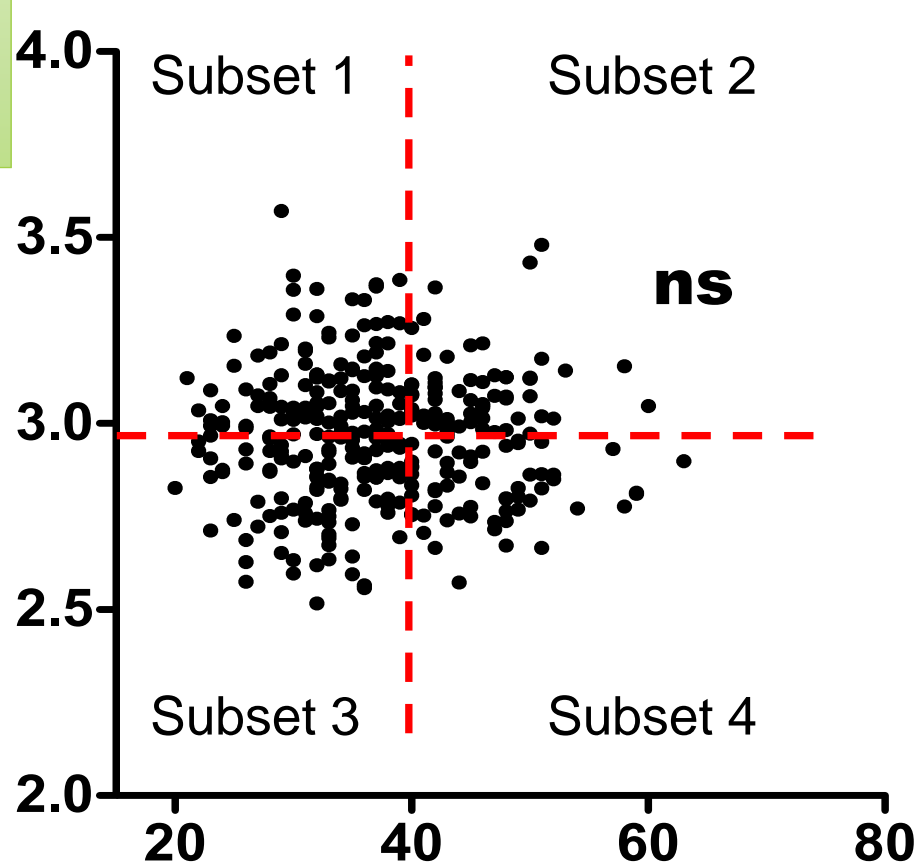
酸化ストレス



BDNF

精神的ストレスと酸化ストレスの関連

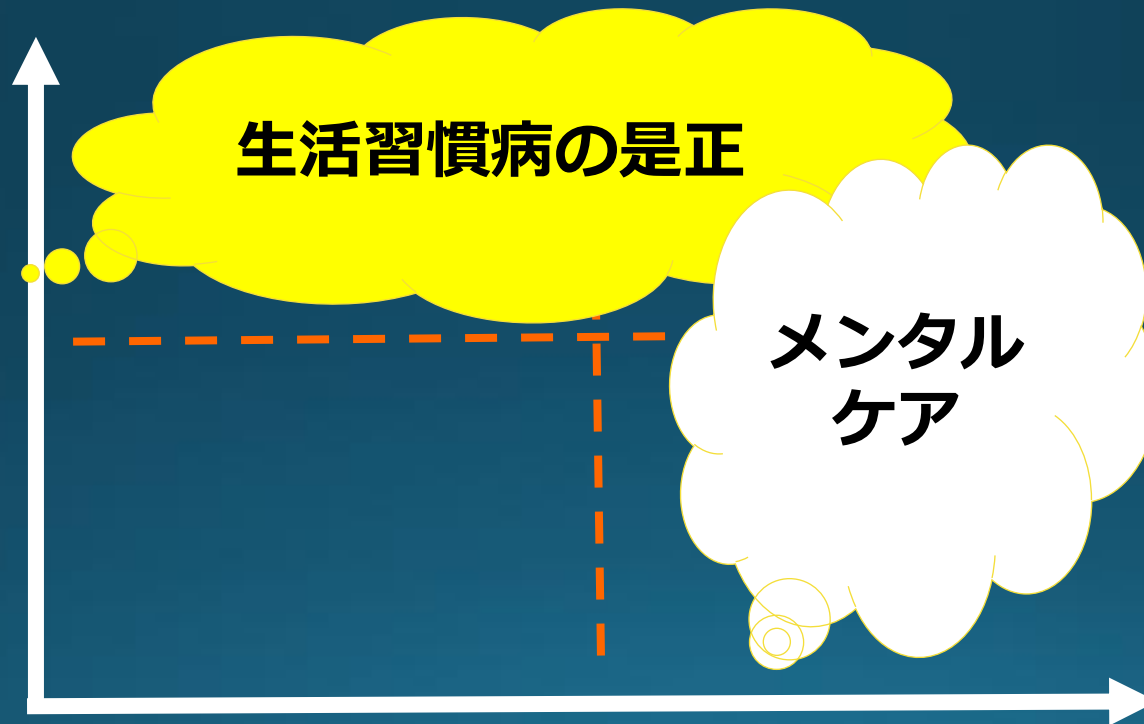
log-LOX-Index
酸化ストレス



SDS 精神的ストレス

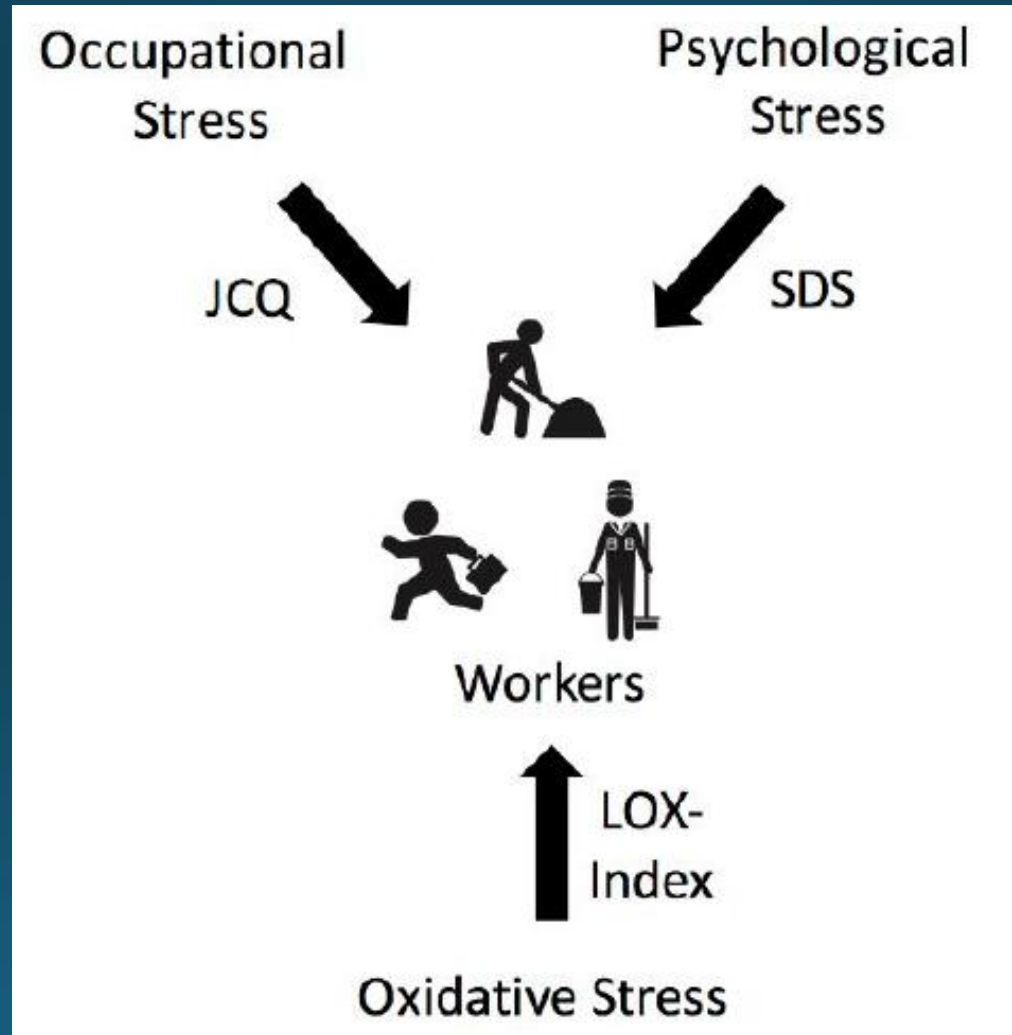
ストレスの観点からの病態把握

LOX-Index
酸化ストレス



SDS 精神的ストレス

心血管イベント発症抑制には、多面的な評価が重要



動脈硬化危険因子の三次元的解析に関する研究

背景

脂質異常症、高血圧、糖尿病等の動脈硬化危険因子は、心血管病の発症に深く関わっている。しかしながら、これまでの治療指針では、ある一時点の値に基づいたものであり、その**変動**や、**変化率**に関しては、言及されていない

目的

動脈硬化危険因子の個々の症例における経年的な変化率に着目し、「時間一経年変化」の重要性を検討する

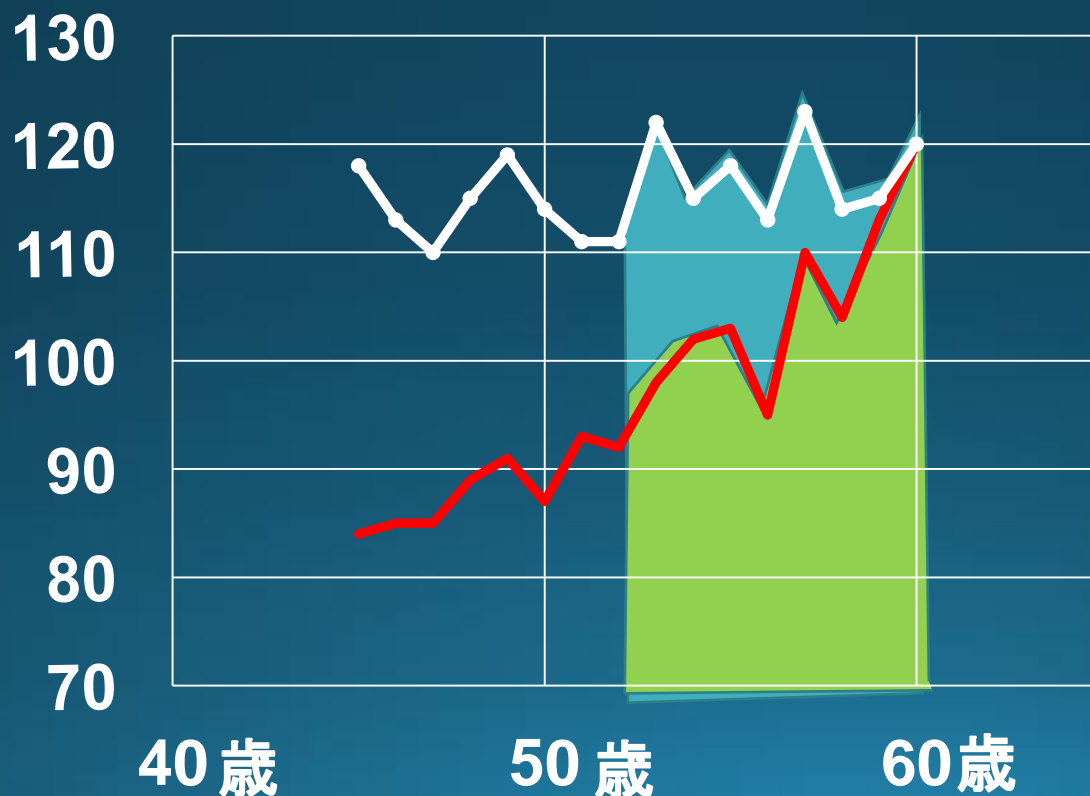
対象：6年間連続で、人間ドックを受診した男性 103例

年齢 57.3± 9.7 才

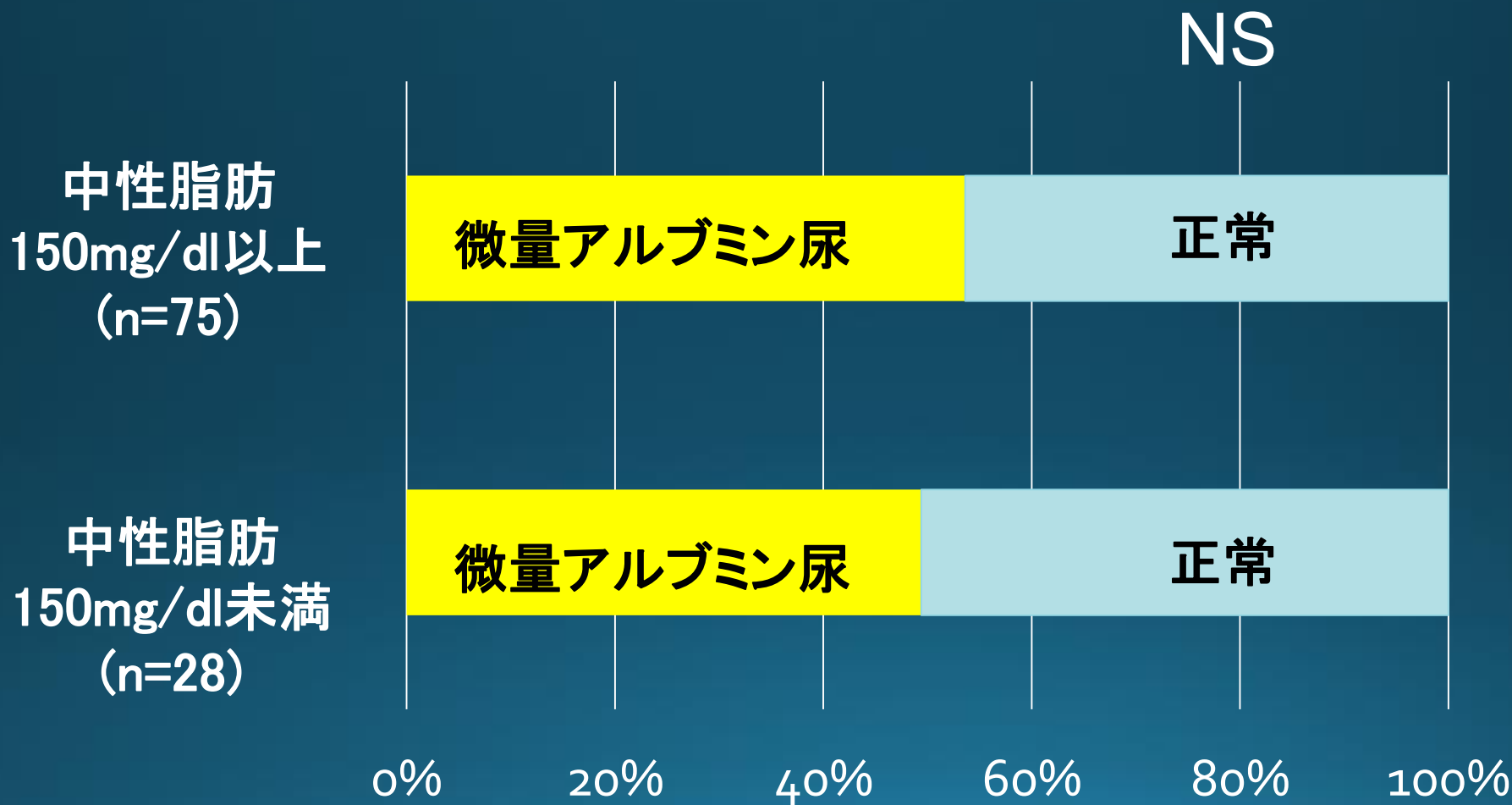
微量アルブミン尿

脂質変動経年面積指数 6年間の脂質値の変動の面積を計算

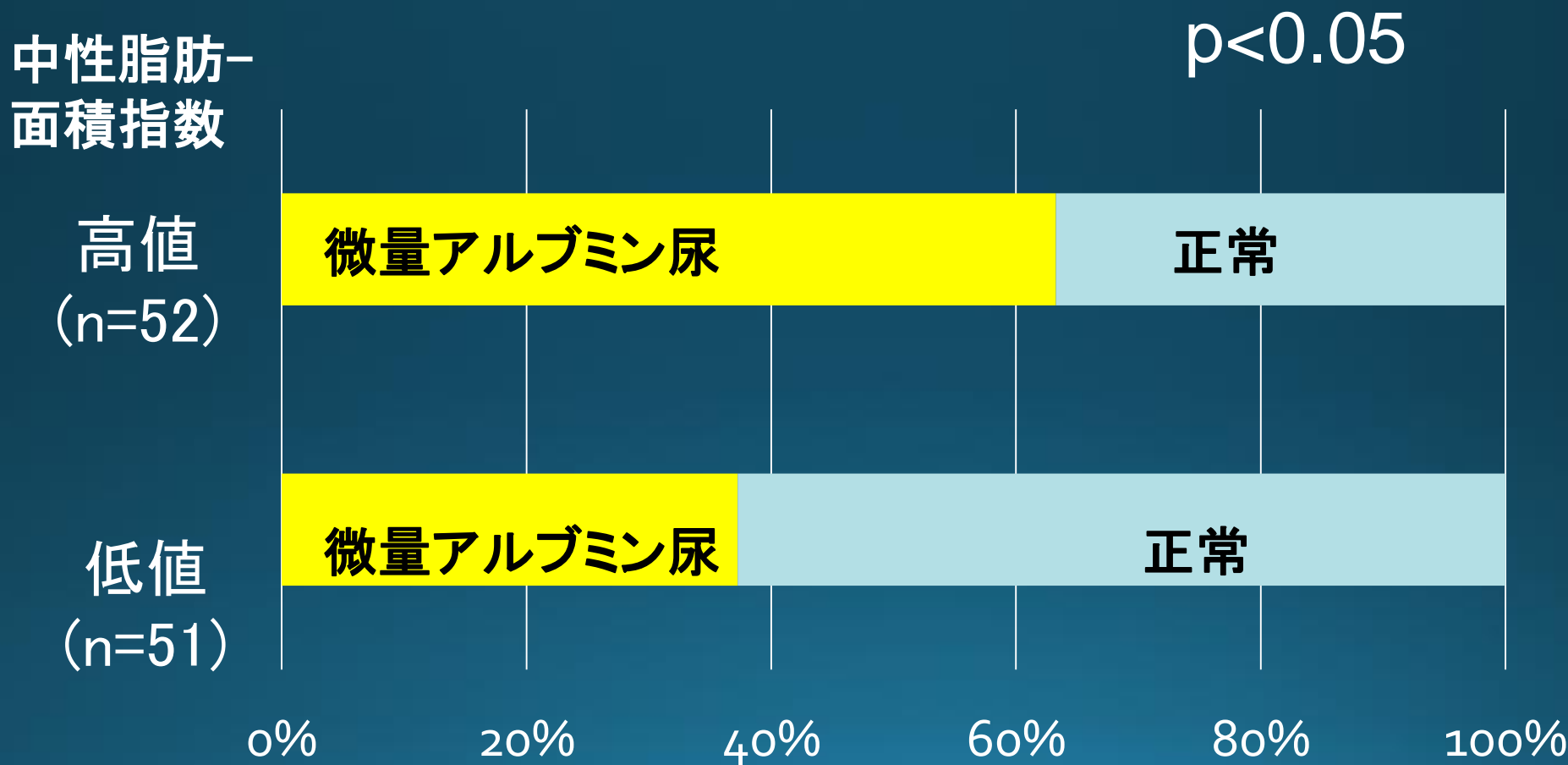
中性脂肪-経年指数 高値群／低値群にわけ検討



高中性脂肪血症の有無で、 微量アルブミン尿の頻度に差は認めなかった



中性脂肪-面積指数が高い症例では 微量アルブミン尿を呈する割合が高い



結 果

中性脂肪値の経年的な変化も考慮した、
中性脂肪-面積係数を、微量アルブミン尿との関連を検討した

空腹時中性脂肪値と、微量アルブミン尿と有無には関連は認め
なかったが、**中性脂肪-面積指数**が高値である受診者は、微量
アルブミンを呈する割合が高かった

ま と め

食事、アルコール摂取、運動などで変動する中性脂肪の評価
において、経年的な変化も考慮した**中性脂肪-面積指数**は、
リスク評価に有用である可能性がある