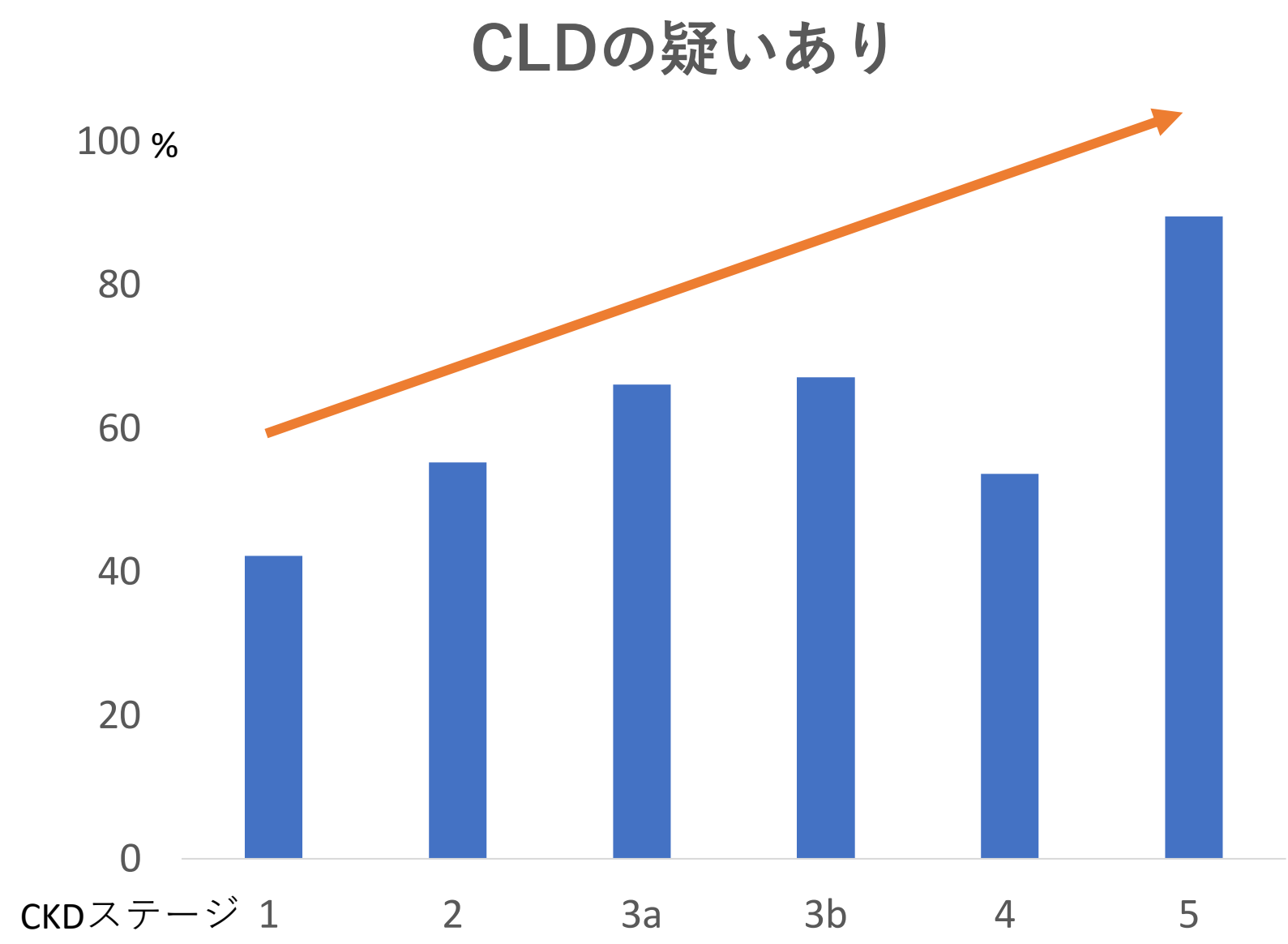


長和町におけるCLD/CKD発症と生命予後に与える因子を解析する 前向き観察研究

国民健康保険依田窪病院 内科 二村駿行

研究の目的と背景
生活等の変化により、生活習慣病に関連した慢性肝臓病(CLD)が増加しており、脂肪肝はその代表である。国内の脂肪肝患者は、 2200 万人程度と推定されている。近年、脂肪肝は、高血圧症、糖尿病、脂質異常症と密接に関連しており、代謝機能不全に関連した脂肪性肝疾患（ MASLD ）へと名称が変更された。慢性腎臓病（ CKD ）は、 CLD 同様に無症状のうちに病態が進行してしまう腎疾患である。 CKD 患者は、 1300 万人と推定されており、漸増している。それには、 MASLD の増加が関与しているとも考えられている。したがって、 CLD にも CKD にも、 MASLD が密接に関連し、その背景に存在する高血圧症や糖尿病、脂質異常症、心血管疾患等の因子が相互にて作用し、 CLD や CKD の生命予後に影響を及ぼすと考えられる。両者は現代の日本が抱える「国民病」であり、双方を合併する患者が多数存在することが推察される。しかし、一般人コホートにおける両疾患の合併率や病態進展に及ぼす因子、生命予後への影響を明らかにした先行研究はない。そこで、本プロジェクトでは、先行研究でレジストリーされた人口 5000 人のコホートを対象として、 CLD および CKD の罹患率、その背景因子、生命予後に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。
研究計画
ウイルス性肝炎撲滅を目的とした先行研究にて、肝炎検査を行った人口 5000 人のコホート（長野県小県郡長和町）において、町内の公立病院である国保依田窪病院にて健診または外来を受診し、血液検査を施行した患者かつ経年的なフォローアップが可能な約 3000 人のコホートデータと残血清を用いる。経年的に測定するとともに、メタボリックシンドロームの因子や併存疾患およびその治療内容などを調査する。これらをもとに、多変量解析と AI を用いた機械学習による解析を用いて CKD と CLD の関係、生命予後に与える影響などを検討する。
結果
2082人の患者のデータを収集した(表参照)。そのうち、CLDが疑われる患者は1223人(58.7%)であった。CKDステージが悪化するにつれて、有意にCLDが疑われる患者数も上昇していた(p<0.001,グラフ参照)。さらに脂質異常症や糖尿病、高血圧などの生活習慣病の有病率も上昇していた(p<0.001)。一方でCKDステージが悪化するにつれてALTは低下していた(p<0.001)。

	CKD stage	1	2	3a	3b	4	5	p値
	人数	102	1203	587	143	28	19	
CLDの疑いあり (%)		43 (42.2)	664 (55.2)	388 (66.1)	96 (67.1)	15 (53.6)	17 (89.5)	<0.001
年齢 (歳)		46 [19-81]	64 [21-100]	74 [34-98]	83 [54-98]	87 [70-94]	81 [58-94]	<0.001
女性 (%)		46 (45.1)	637 (53.0)	289 (49.2)	79 (55.2)	16 (57.1)	7 (36.8)	0.25
BMI		22.9 [20.3-25.4]	22.7 [20.5-25.2]	23.2 [21.4-25.8]	23.0 [20.4-25.1]	21.9 [20.8- 24.4]	21.3 [19.3- 23.9]	0.002
肝炎ウイルスあり (%)		2 (2.0)	28 (2.3)	9 (1.5)	4 (2.8)	0 (0.0)	1 (5.3)	0.69
脂質異常症(%)		29 (29.3)	459 (39.2)	285 (50.8)	76 (55.1)	15 (62.5)	10 (52.6)	<0.001
糖尿病(%)		19 (20.2)	146 (12.7)	106 (19.4)	42 (32.3)	10 (41.7)	5 (35.7)	<0.001
高血圧(%)		19 (19.0)	467 (39.6)	340 (59.8)	106 (75.7)	19 (73.1)	17 (89.5)	<0.001
脂肪肝(腹部超音波)(%)		21 (58.3)	369 (60.4)	172 (63.0)	23 (59.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	0.57
ALT (U/l)		21.0 [5.0-216.0]	19.0 [5.0-114.0]	18.0 [4.0-125.0]	15.0 [5.0-57.0]	13.5 [7.0-25.0]	9.0 [2.0-21.0]	<0.001
AST (U/l)		19.0 [10.0-104.0]	21.0 [11.0-76.0]	23.0 [10.0-94.0]	21.0 [13.0-58.0]	20.5 [13.0-57.0]	18.0 [7.0-33.0]	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m2)		95.9 [90.2-182.2]	70.6 [60.1-89.9]	54.2 [45.1-60.0]	40.6 [31.8-45.0]	25.0 [15.3-29.8]	6.60 [3.50-13.7]	<0.001



考察
今回の研究では腎機能が悪化するにつれCLDが疑われる患者数の割合が上昇することが判明した。これはCKD患者は様々な他疾患を有しており、それがCLD発症に寄与している可能性が考えられるが、腎障害と肝障害そのものの相互作用がある可能性も示唆される。また奈良宣言ではALT>30はCLDの可能性があるとされているが、腎機能が悪化するにつれてALTは減少しており、CKD患者においてはCLDを発見するためにはALTは有用ではないと考えられた。

今後の展望
今回研究に組み入れた患者を経年的に観察しCKDやCLDの有無と検査結果の変動や死亡などの転機を調査する。その結果を元に、CLDおよびCKDの早期発見や速やかな受診推奨を行うことで、早期治療介入による両疾患の病態進展を抑制する。また病態の発症頻度やリスク因子に関する疫学的な理解を深めることに役立ち、将来的な公衆衛生施策の立案に寄与する。