

## 健診項目としてのCKDの指標に関する研究 - 吹田研究 -

研究分担者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部部長

研究協力者 竹上 未紗 国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部

### 研究要旨

吹田研究は都市部住民を対象としたコホート研究であり、都市部における日本人の循環器疾患の発症リスクの研究をおこなっている。吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より12,200名を無作為抽出し、その中で同意が得られた30～79歳の6,485名を第一次コホートとして追跡をしている。今回の解析では吹田コホートの参加者のうち2010年4月～2013年3月末の期間に国立循環器病センターにてフォローアップ健診を受けた対象者のデータを用いた。

都市部住民コホート研究の近年の健診受診者のデータを用いて、性別、年齢階級別にeGFR、尿酸の平均値を算出するとともに、それぞれの指標を用いて腎障害の割合を記述した。eGFRは性別、尿酸は年齢階級別に平均値に差が見られたことから、これらの値を循環器疾患のリスク指標として用いる際、そのカットオフ値(基準値)は性別、年齢階級別に設定されるべきであることが示唆された。

### A. 研究目的

#### 1) 吹田研究

吹田研究は都市部住民を対象としたコホート研究であり、都市部における日本人の循環器疾患リスクの研究をおこなっている。吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より12,200名を無作為抽出し、その中で同意が得られた30～79歳の6,485名を第一次コホートとして追跡をしている。

対象者は隔年に国立循環器病研究センターで循環器健診を受診することになっており、対象者の同意のもと、さまざまな追加検査が実施されている。たとえば、糖負荷検査や頸部超音波検査、心臓超音波検査に加えて、運動や栄養などの生活習慣についての質問紙調査も実施されている。

吹田研究のエンドポイントは、脳卒中および心筋梗塞の発症である。吹田研究では従来の循環器疾患(脳血管障害・心筋梗塞)の発症をエンドポイントとした

追跡にくわえ、冠動脈バイパス術や血管形成術(バルーンやステント留置)も含めて虚血性心疾患としてエンドポイントの拡大を行っている。

発症調査は以下の方法で行っている。

毎年、脳血管障害・心筋梗塞発症状況調査票を送付して、脳血管障害・心筋梗塞の発症を把握する。調査票が未返送の場合、電話等で確認する。隔年の健診受診時に発症の既往を聞き取る。人口動態統計(死因統計)から循環器疾患死亡を確認する。～の内容を医師研究者が確認し、同意が得られた者を対象に入院時のカルテ調査を行って確定診断を得る。なおカルテ調査が不能または人口動態統計では循環器疾患死亡が確認できるが発症歴が確認できなかったものは「疑い」扱いとして分類している。

吹田研究での冠動脈疾患と脳卒中の割合は日本の他地域でのコホート研究と比べて高く、日本においても都市部では冠動脈疾患の比率が高くなっている可

能性が考えられる。吹田市は大阪市に隣接した都市であり、商工業地域とベッタウンで構成され、人口密度は平方キロメートルあたり1万弱である。市区町村の区域内で人口密度が4,000人/km<sup>2</sup>以上の基本単位区が互いに隣接して人口が5,000人以上となる地区を人口密集地区とされるが、日本の人口の3分の2は人口密集地区に居住しており、都市部でのコホート研究としての吹田研究の意義は大きい。これまでに、吹田研究から血圧<sup>1)</sup>、血糖<sup>2)</sup>、脂質<sup>3)</sup>などの古典的リスク要因に加えて、慢性腎臓病<sup>4)</sup>についての報告がある。

## 2) 慢性腎臓病と循環器疾患発症との関連(吹田研究より)<sup>4)</sup>

慢性腎臓病(chronic kidney disease:以下、CKD)は、脳卒中と心筋梗塞の独立した危険因子であるという報告は多数ある。しかし、日本の地域住民を対象としたコホート研究において、CKDの有無別に血圧カテゴリー別の循環器疾患のリスクについて検討されたものはほとんどなかった。

Kokuboらは、吹田研究の一次コホートの対象者のうち、脳卒中、心筋梗塞の既往のない5,494名(30~79歳)を対象にCKDと循環器疾患の発症の関連、およびCKDの有無別に血圧と循環器疾患の発症リスクについて報告している。推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate:以下eGFR)は、血清クレアチニン値を用い、日本人の係数を用いたMDRD研究(腎臓病への蛋白制限と血圧管理の効果を調べた米国の無作為化比較試験)の式で求めた。eGFRが60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満をCKDと定義された。

2005年までの追跡(64,395人年)の結果、循環器疾患の発症者数は346人(脳卒中213人、心筋梗塞133人)であった。eGFR90mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上を基準にした場合の、脳卒中の調整ハザード比(95%信頼区間)はeGFR 50~59mL/分/1.73m<sup>2</sup>で1.9(1.3~3.0)、eGFR50mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満で、2.2(1.2~4.1)であった。脳梗塞の結果もほぼ同じであった。

至適血圧でCKDを有していない群を基準にすると、CKDを有していない群では血圧のカテゴリーが正常血圧、正常高値血圧、高血圧と高くなるにつれて、心

血管疾患と脳卒中の発症リスクが高かった。CKDを有している男性においては、血圧のカテゴリーが上がるにつれて心血管疾患の発症リスクは、より高くなっていった。

この研究の結果、CKDは心血管疾患、脳卒中の発症リスクであり、いずれも同程度のハザード比であることが明らかとなった。また、この関連は男女とも同様であった。加えて、eGFRが60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満で循環器疾患発症との関連性がみられることが明らかとなった。さらに、血圧高値は循環器疾患の最大のリスクであり、CKDを有するとその関係がさらに強くなることが明らかとなった。この研究より、腎機能の維持は循環器疾患予防には血圧コントロールと共に重要なことであることが示唆された。

## 3) 目的

本研究の目的は、循環器疾患の発症リスク因子として、健診などで追加可能な指標を検討することを目的としている。本年度は、eGFRと尿酸について検討した。

## B. 研究方法

### 1) 対象者

吹田研究は、平成元年に吹田市の住民台帳より12,200名を無作為抽出し、その中で同意が得られた30~79歳の6,485名を第一次コホートとして設定している。吹田コホートの参加者のうち2010年4月~2013年3月末の期間に国立循環器病センターにてフォローアップ健診を受けた対象者のうち、74歳以下の対象者を解析対象とした。

### 2) 統計解析

性別、年齢階級別にeGFR(単位:mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、尿酸(単位:mg/dL)の平均値±標準偏差を算出した。eGFRは2009年度日本腎臓学会式を用いて推定した。また、eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、尿酸が7.0mg/dL以上をそれぞれの異常値とし、異常者の割合を算出した。

### 3) 倫理的事項

本研究は疫学研究に関する倫理指針に従い、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得ておこなった。

## C. 研究結果

研究期間内に、フォローアップ健診を受診した対象者は、1928人であった。そのうち、74歳以下の解析対象者数は、1070名(男性416人、女性654人)で、男性の平均年齢±標準偏差は64.5±6.8歳、女性は64.8±6.6歳であった。

男性のeGFRの平均±標準偏差は、72.0±16.1、女性では72.9±13.9であり、性別で統計的に有意な差はみられなかった(t-test, p=0.369)。

eGFRの性別・年齢別平均値を表1に示す。男性、女性とも年齢が高くなるにつれてeGFRの値が高くなっていった(ANOVA, p<0.001, p<0.001)。

eGFRが60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の割合は、男性19%、女性15%であった(chi-square test, p=0.079)。男性、女性とも年齢が高くなるにつれて、eGFRが60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の割合が高くなっていった(chi-square test for trend, p<0.001, p<0.001)。

男性の尿酸の平均±標準偏差は、6.0±1.2、女性では4.6±1.0であり、男性が女性に比べて有意に高かった(t-test, p<0.001)。

尿酸の性別・年齢別平均値を表2に示す。男性では年齢による違いはみられなかったが、女性では年齢が高くなるにつれて尿酸の値が高くなっていった(p=0.300, p=0.008)。

尿酸が7.0mg/dL以上の割合は、男性22%、女性3%であり、女性に比べて男性でその割合が高かった(2乗検定, p<0.001)。

男性、女性とも尿酸が7.0mg/dL以上の割合と年齢に関連はみられなかった(chi-square test for trend, p<=0.789, p=0.806)。

## D. 考察

都市部住民において、性別、年齢階級別にeGFR、

尿酸の平均値を算出し、それぞれの指標を用いて腎障害の割合を記述した。

eGFRの平均値は、性別で差はみられなかったが、男性、女性とも年齢が高くなるにつれて、eGFRの平均値が高くなっていった。また、eGFRが60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の割合も性別で差はみられなかったが、男性、女性とも年齢が高くなるにつれて、eGFRが60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の割合が高くなっていった。

尿酸の平均値は、女性に比べて男性が有意に高かったが、年齢による違いはみられなかった。尿酸が7.0mg/dL以上の割合についても、同様に男性が女性に比べて有意に高く、年齢ではその割合に違いはみられなかった。

今回の研究結果より、eGFRは性別、尿酸については年齢階級別により異なっていることから、これらの値を指標として用いる際は、性別、年齢階級別にそのカットオフ値(基準値)を設定する必要があることが示唆された。

今年度は、一時点におけるeGFRと尿酸の値を性別、年齢階級別に記述した。今後、これらの指標が将来の循環器疾患のリスク指標として有用であるかどうかを、対象者を長期間追跡したコホート研究において検討する必要がある。

eGFRは、吹田研究において日本都市住民の循環器疾患の危険因子であることが示されている<sup>4)</sup>。しかし、健診で用いるためにはより詳細にカットオフ値を検討することが必要であり、大規模データを用いた検討が必要である。

## E. 結論

都市部住民コホート研究の近年の健診受診者のデータを用いて、性別、年齢階級別にeGFR、尿酸の平均値、およびそれぞれの指標を用いて腎障害の割合を記述した。eGFRは性別、尿酸は年齢階級別に平均値に差が見られたことから、これらの値を循環器疾患のリスク指標として用いる際、そのカットオフ値(基準

値)は性別、年齢階級別に設定されるべきであることが示唆された。

#### 参考文献

- 1) Kokubo Y, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease in a Japanese Urban Cohort The Suita Study. *Hypertension* 2008; 52: 652-9.
- 2) Kokubo Y, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2010; 33, 1238–1243.
- 3) Okamura T, et al. Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. *Atherosclerosis.* 2010; 209: 290-4.
- 4) Kokubo Y, et al. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke.* 2009;40(8):2674-9.

#### G . 研究発表

(論文公表)

1. Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. *Journal of clinical periodontology.* 2014. Epub 2014/02/18.

2. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kosaka T, Maeda Y, Kawano Y, Miyamoto Y. Additive Interaction of Oral Health Disorders on Risk of Hypertension in a Japanese Urban Population: The Suita Study. *American journal of hypertension.* 2013. Epub 2013/12/18.
3. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Koga M, Nakamura S, Nagatsuka K, Minematsu K, Nakagawa M, Miyamoto Y. Impact of Chronic Kidney Disease on Carotid Atherosclerosis According to Blood Pressure Category: The Suita Study. *Stroke.* 2013; 44:3537-9.
4. Tatsumi Y, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Effect of Age on the Association Between Waist-to-Height Ratio and Incidence of Cardiovascular Disease: The Suita Study. *J Epidemiol.* 2013; 23(5):351-9.
5. Sekikawa A, Willcox BJ, Usui T, Carr JJ, Barinas-Mitchell EJ, Masaki KH, Watanabe M, Tracy RP, Bertollet MH, Evans RW, Nishimura K, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH, Miyamoto Y. Do Differences in Risk Factors Explain the Lower Rates of Coronary Heart Disease in Japanese Versus U.S. Women? *Journal of women's health.* 2013; 22(11):966-977.

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

**表1 性別 年齢別の eGFR の平均値と eGFR により判定した腎機能障害の有病割合  
(吹田研究: 2010～2012 年のフォローアップ検診参加者)**

		eGFR(単位:mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		
		対象数	平均±標準偏差	有病割合
男性	全体	416	72±16	19%
	40-49 歳	10	82±19	10%
	50-59 歳	87	78±15	7%
	60-69 歳	195	73±15	15%
	70-74 歳	124	66±15	34%
女性	全体	654	73±14	15%
	40-49 歳	10	83±12	0%
	50-59 歳	140	77±13	4%
	60-69 歳	316	73±14	15%
	70-74 歳	188	70±14	23%

**表2 性別 年齢別の尿酸の平均値と尿酸により判定した腎機能障害の有病割合  
(吹田研究: 2010～2012 年のフォローアップ検診参加者)**

		尿酸(単位:mg/dL)		
		対象数	平均±標準偏差	有病率
男性	全体	416	6.0±1.2	22%
	40-49 歳	10	6.0±0.8	10%
	50-59 歳	87	5.9±1.2	21%
	60-69 歳	195	6.1±1.2	26%
	70-74 歳	124	5.9±1.2	18%
女性	全体	654	4.6±1.0	3%
	40-49 歳	10	3.9±1.1	0%
	50-59 歳	140	4.5±1.1	2%
	60-69 歳	316	4.7±1.1	4%
	70-74 歳	188	4.5±1.0	2%

注1) eGFR は 2009 年度日本腎臓学会式を用いて推定。

注2) eGFR: 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満、尿酸: 7.0mg/dL 以上をそれぞれ異常値として有病率を算出。

