

検尿判定基準と心臓および脳血管病新規発症率との関連

（特定健診連続受診者からの検討）

研究分担者 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授 山縣邦弘

研究協力者 筑波大学大学院疾患制御医学専攻腎臓内科学 永井 恵

### 研究要旨

特定健診連続受診者における尿蛋白の程度ならびに eGFR の経時的変化が心臓血管病新規発症に与える影響を検討した。尿蛋白±は、尿蛋白-に比べ男性 1.14 (1.05 - 1.25)、女性 1.16 (1.06 - 1.28) の調整ハザード比で有意に新規 CVD 発症のリスク因子であった。また eGFR の 15%/年以上の減少は 15%/年未満の減少と比較したとき、男性で 2.87 (2.53 - 3.25)、女性で 2.68 (2.42 - 2.97) の調整ハザード比であり、独立した CVD 発症リスク因子であった。連続して血清クレアチニン検査を施行することで、CVD 発症予知に有用であることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

一般住民に対する健診の検尿健診において、尿蛋白±は-と同様に扱われている、これはこれまで学校検診などで糸球体腎炎の早期発見を目的とした健診での判断基準を基にしている。しかしながら、世界的な CKD の普及とともに、CKD が心臓血管病のリスク因子として重要であることが明らかとなり、世界的には微量アルブミン尿（試験紙法では-も含む）が明確な心臓血管病ならびに腎不全のリスク因子と認知されており、今後の特定健診の判定基準に尿蛋白±の扱いをどうするかその基盤データの作成が急務である。

#### B. 研究方法

わが国の 2008 年～2011 年に 2 年以上連続

して特定健診を受診し、尿蛋白検査と血清クレアチニンを受けた 463,723 人中、受診初年度に①脳卒中（脳出血、脳梗塞等）、②心臓病（狭心症、心筋梗塞等）の既往がない患者 327,893 人を対象とした。年齢は 39 歳～75 歳、男女比は 1:1.55 であった。新規発症については、問診票の前年度①②について既往「なし」の患者が翌年度「あり」に変わったものを新規発症とした。また、①②のいずれかを発症した場合を、CVD とした。

解析 1) 尿蛋白レベル (±) が、尿蛋白 (-) と比較して CVD の新規発症のリスクとなるかを明らかにするため尿蛋白レベルを (-)、(±)、(+以上) の 3 グループに層別化した。それぞれについて、翌年に

新規 CVD 発症をアウトカムとする生存分析を行った。さらに、初年度の(+/-)に対して、翌年の尿蛋白レベルにより増悪群、不変群、寛解群に分類し、各群における CVD の新規発症率をアウトカムとする生存分析を行った。また、特定健診項目を共因子とする調整後の解析も行った。

**解析 2) eGFR の年次変化率 (%/年) が CVD の新規発症に寄与するか**を明らかにするため、特定健診を受診した対象者における eGFR の年次変化率を説明因子、CVD の新規発症率をアウトカムとする生存分析を行った。尚、特定健診の検査および問診項目である、性別、年齢、BMI、血圧、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、血糖値、尿蛋白の有無、糖尿病治療の有無、降圧薬治療の有無、脂質異常症治療の有無、調査開始年の eGFR 値を調整した解析も行った。

### C. 研究結果

1. 男性の初年度尿蛋白(±)、(+)以上の(-)に対する CVD 新規発症のハザードは 1.14 (1.05 - 1.25)、1.41 (1.29 - 1.54)であった。同様に女性では 1.16 (1.06 - 1.28)、1.26 (1.12 - 1.41)であった。男性の尿蛋白(+/-)は、翌年、66.2%が消失、21.9%が不変、12.0%が増悪した。女性は、それぞれ、72.4%、18.9%、8.8%であった。尿蛋白(+/-)が、2年連続で出現した場合(不変群)には、(-)が2年連続で出現する場合を参照値とした時、CVD に対する調整ハザード比は、男性

1.11 (0.92 - 1.33)、女性 1.09 (0.88 - 1.35)であった。対して、増悪群は男性 1.53 (1.25 - 1.86)、女性 1.26 (0.95 - 1.65)、寛解群においても、男性 1.12 (1.01 - 1.25)、女性 1.21 (1.08 - 1.35)であった。

2. 調査開始年の尿蛋白や eGFR 値で調整した生存解析において、eGFR の 10%/年の減少あたりの CVD 新規発症に対する調整ハザード比は、男性 1.23 (95%信頼区間; 1.18 - 1.28)、女性 1.14 (1.10 - 1.18)となり、経時的な eGFR の低下は CVD 発症の独立した危険因子であった。また、eGFR の 15%/年以上の減少が一つの目安となり、これは 15%/年未満の減少と比較したとき、男性で 2.87 (2.53 - 3.25)、女性で 2.68 (2.42 - 2.97)の調整ハザード比となった。

### D. 考察

1. 尿蛋白±は、男女とも有意な CVD 新規発症の危険因子であった。従来検尿健診は、自覚症状の無い、将来慢性腎不全に進行する危険性の高い糸球体疾患の早期発見を目的としていた。このような観点からは尿蛋白の程度が将来的な腎機能障害発症と強く相関することから、尿蛋白の程度の強い、+以上を異常者として対応してきた。しかしながら、中高齢者においては、将来的な腎不全の予測と同時に、CVD 発症の予測因子としての検尿の位置づけを検討する必要がある。従来 of 検討から微量アルブミン尿レベルが、

有意な CVD 発症のリスク因子であることは周知の事実として認識されてきた。このような中で、特定健診における尿蛋白±症例の扱いは今後検討の予知がある。ただし、このような±例では相当数の一過性尿蛋白や顕性尿蛋白への移行例が含まれる。本研究結果から、尿蛋白 (+/-) は、男性の増悪群と、男女とも寛解群において、CVD 新規発症リスクであることが明らかとなった。特定健診の連続受診者で比較的軽症の CVD 新規発症例に限定されていること、新規発症に伴う治療内容の変化など、この結果には調査項目以外の多くの要因が存在することから、今後は適切な前向きコホートなどによる、CVD 新規発症と尿蛋白±との関係の検討が必要と考えられた。

2. eGFR の年次変化率 (%/年) は、調査開始年の尿蛋白や eGFR 値を含めた調整後にも明らかな CVD の発症リスク因子であった。連続して eGFR 検査を実施することで、より効率的に CVD 新規発症の危険性の高い患者を見出しうることが明らかとなった。

## E. 結論

eGFR の年次変化率 (%/年) は、CVD の発症リスク因子である。また、尿蛋白 (+/-) は、翌年の尿蛋白 (+/-) を確認できれば、(-) と、CVD 新規発症のリスク評価の上で、同等に扱うことができる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Konta T, Fujimoto S, Narita I, Kimura K, Iseki K, Watanabe T. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. Clin Exp Nephrol. 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]
2. Okubo R, Kai H, Kondo M, Saito C, Yoh K, Morito N, Usui J, Yamagata K. Health-related quality of life and prognosis in patients with chronic kidney disease: a 3-year follow-up study. Clin Exp Nephrol. 2013 Nov 6. [Epub ahead of print]
3. Nagai K, Saito C, Watanabe F, Ohkubo R, Sato C, Kawamura T, Uchida K, Hiwatashi A, Kai H, Ishida K, Sairenchi T, Yamagata K. Annual incidence of persistent proteinuria in the general population from Ibaraki annual urinalysis study. Clin Exp Nephrol. 2013 Apr;17(2):255-60..
4. Tsuruoka S, Kai H, Usui J, Morito N, Saito C, Yoh K, Yamagata K. Effects of irbesartan on inflammatory cytokine concentrations in patients with chronic glomerulonephritis. Intern Med. 2013;52(3):303-8.

- |                                                                                                                    |                             |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|
| <p>5. 山縣邦弘：患者を専門医に紹介する<br/>タイミング-腎臓専門医との連携。<br/>編集 今井圓裕 別冊・医学のあゆみ『CKD診療ガイド2012ガイドブック』 医歯薬出版株式会社 東京：61-66, 2013</p> | <p>2. 実用新案登録<br/>3. その他</p> | <p>なし<br/>なし</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|

## 2. 学会発表

1. 大久保麗子、甲斐平康、臼井丈一、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、近藤正英、山縣邦弘：慢性腎臓病（CKD）患者におけるQOLと予後についての検討. 第56回日本腎臓学会総会 東京 5月, 2013
2. 山縣邦弘：シンポジウム 2 CKD 対策の現状と今後：CKD 診療における生活指導の役割:FROM-J 研究での知見を踏まえてー. 第3回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会 宇都宮 3月 抄録集 p47, 2013
3. 山縣邦弘：From-J 研究の報告. 世界腎臓デーに合わせたCKD啓発イベント「ストップ・ザ・腎不全～CKD 啓発活動とチーム医療～」 東京ガーデンパレス（東京）3月16日, 2013
4. 山縣邦弘：腎臓病予防のための生活習慣と食事習慣. 慢性腎臓病 {CKD} シンポジウム 東京国際フォーラム 3月16日, 2013

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得  なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

特定健診における中性脂肪/HDLコレステロール比とCKD新規発症の関連：縦断的解析

研究分担者

鶴屋 和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学講座 准教授

研究の要旨： これまでに本研究班では、特定健康診査の横断データを解析し、CKD罹患率に相関する因子の解析を行ってきた。その因子の一つには脂質代謝異常も含まれ、最近インスリン抵抗性や超低比重リポ蛋白との相関が注目されている中性脂肪/HDLコレステロール比（TG/HDL-C）とCKD罹患率との相関関係を明らかにした。今回、非CKD（蛋白尿陰性、 $eGFR >60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）の受診者における経年データを用いて、TG/HDL-CのCKD新規発症に及ぼす影響について検討した。男女ともに、TG/HDL-Cが上昇するにしたがってCKD新規発症リスクは増加し、ベースラインの $eGFR$ による層別解析においても、どの階層でも同様の傾向が認められた。以上より、TG/HDL-Cは、CKD新規発症の予知因子であることが示唆された。

#### A. 研究目的

健診による早期発見、保健指導による一次予防、かかりつけ医と腎臓専門医の連携を3つの柱として慢性腎臓病（CKD）対策が行われている。本研究班における研究目的は、平成20年度より開始された特定健康診査のデータを前向きに収集し、CKDの進行や心血管病（CVD）発症イベント、死亡に対する危険率を明らかにし、さらには、各種危険率別に、かかりつけ医、領域専門医（腎臓、糖尿病など）への受診推奨基準、かかりつけ医と領域専門医の診療分担基準と医療資源分配案を策定することである。

要因解析の一部として、脂質代謝異常とCKD新規発症との関係を明らかにすることを目的に以下の研究を行った。

#### B. 研究方法

平成20～22年度厚労科研循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病（CKD）の位置づけに関する検討」で得られた3年分の匿名化データを用いて、前向きコホートとして解析を実施した。推算糸球体濾過量（ $eGFR$ ）が $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上でかつ蛋白尿のない受診者のうち、平成20～22年の間の初回受診時のデータをベースラインデータとし、1年後にCKDの評価が可能であった169,790名を抽出し、解析

を行った。中性脂肪/HDLコレステロール比（TG/HDL-C）の四分位で層別化し、受診者のCKD新規発症に対する危険率を算出した。

全ての調査は、厚生労働省・文部科学省の制定する「疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日、平成20年12月1日一部改訂）」に従って実施された。研究計画は、福島県立医科大学の倫理審査委員会による承認を得ており、既存データの収集にあたっては、各自治体との間に覚書を交換したうえで個人情報保護に務めた。

#### C. 研究結果

対象者の平均年齢は63歳であった。年齢、BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、ヘモグロビンA1c（HbA1c）、TG、血清クレアチニン値は男性が高値を示し、LDL、HDLコレステロールは女性が高値であった。次に、TG/HDL-Cの四分位で層別化した。TG/HDL-Cの上昇にしたがって、BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、HbA1c、喫煙歴（あり）、飲酒習慣（あり）、運動習慣（なし）、治療歴（高血圧、脂質異常症、糖尿病）が高かった。年齢と既往歴（心疾患・脳疾患）の頻度に関しては男女で異なり、TG/HDL-Cの上昇にしたがって年齢は男性では有意に低下、女性では有意に上昇し、既往歴は男性で相関なく、女性では有意に増加した。これらの変数を

調整因子として用いたロジスティック回帰分析を行ったところ、TG/HDL-Cの階層が高くなるごとに、1年後のCKD新規発症リスクは、男性で1.11, 1.14, 1.27, 女性で、1.09, 1.13, 1.39と有意に上昇した(表1)。さらに、ベースラインのeGFRで層別化し、同様の解析を行ったところ、eGFRの程度にかかわらず、TG/HDL-Cの上昇に伴いCKDの新規発症リスクは有意に増加し、糖尿病の有無で層別しても同様の傾向であった(図1, 2)。

表 1.

	TG / HDL-C			
	Q1	Q2	Q3	Q4
<b>男性</b>				
人数 (n)	16,245	16,231	16,259	16,23
CKD発症 (n)	1,301	1,578	1,710	1,88
年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.24 (1.15 - 1.34)	1.37 (1.27 - 1.48)	1.61 (1.49 - ...)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.11 (1.02 - 1.20)	1.14 (1.05 - 1.24)	1.27 (1.17 - ...)
<b>女性</b>				
人数 (n)	26,204	26,213	26,253	26,14
CKD発症 (n)	1,629	1,925	2,110	2,64
年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.15 (1.07 - 1.23)	1.24 (1.16 - 1.33)	1.55 (1.49 - ...)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.09 (1.01 - 1.16)	1.13 (1.05 - 1.21)	1.35 (1.29 - ...)

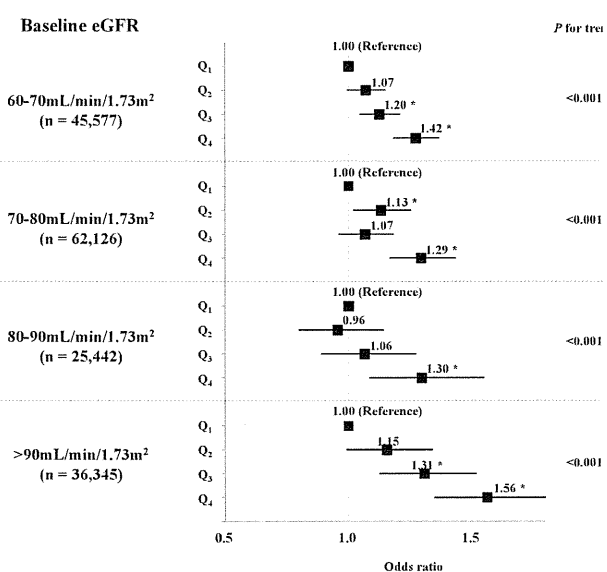


図 1

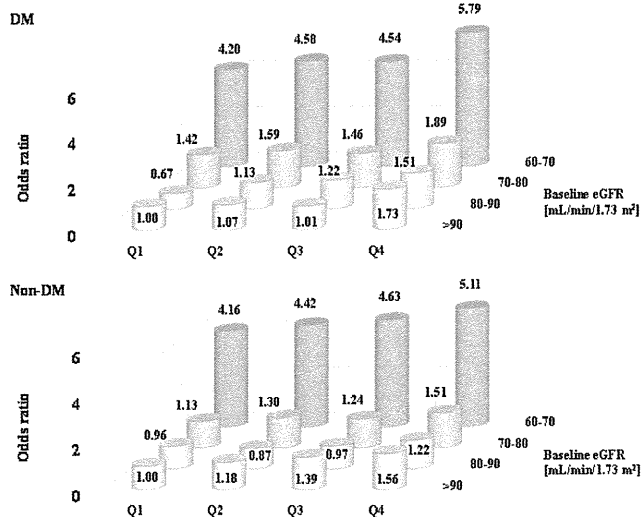


図 2

#### D. 考察

特定健診の経時観察データを用いて、TG/HDL-CのCKD新規発症リスクへの影響について検討した結果、有意なリスク因子であることが明らかとなった。この結果は、超低比重リポ蛋白のCKD発症への寄与の可能性を示唆し、CKD対策における脂質異常症対策の重要性を示唆するものである。短期データでの解析であることから、今後は、長期データを解析し、TG/HDL-CとCKD発症について検討していく予定である。

#### E. 結論

TG/HDL-Cは、CKD新規発症に寄与する因子であることが示唆された。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Hirakata H, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: Analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis*. 233:260-267, 2014
2. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K,

- Konta T, Fujimoto S, Narita I, Kimura K, Iseki K, Watanabe T: Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]
3. Ishigami T, Yamamoto R, Nagasawa Y, Isaka Y, Rakugi H, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Moriyama T, Watanabe T: An association between serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and proteinuria in drinkers and non-drinkers: a Japanese nationwide cross-sectional survey. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Feb 4. [Epub ahead of print]

#### 学会発表

1. 永田雅治, 鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成, 平方秀樹, 井関邦敏, 守山敏樹, 山縣邦弘, 吉田英昭, 藤元昭一, 旭浩一, 渡辺毅: 中性脂肪/HDL コレステロール比 (TG/HDL-C) は慢性腎臓病 (CKD) のリスクと関連する. 第 26 回腎と脂質研究会 (2014, 名古屋)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

健診項目因子分析（血圧、尿酸と腎機能低下）

研究分担者

今田 恒夫 山形大学医学部・内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）講座・准教授

研究要旨

日本人地域住民における血圧・血中尿酸レベルと腎機能変化の関係を明らかにするため、全国的な特定健診データベースを用いて検討した。重回帰分析で、収縮期血圧と血中尿酸は、2年間の腎機能低下の独立因子であることが示された。収縮期血圧の腎機能低下への影響は、蛋白尿陽性、糖尿病の群で、血中尿酸の腎機能低下への影響は、女性、65歳以上、非肥満、非高血圧、非飲酒の群で相対的に大きかったことから、これらの因子の影響は背景因子により異なる可能性があった。

A. 研究目的.

高血圧や高尿酸血症は、慢性腎臓病（CKD）発症進行の重要な危険因子である。日本人地域住民における血圧・血中尿酸レベルと腎機能変化の関係を明らかにするため、全国的な特定健診データベースを用いて検討した。

B. 研究方法

対象:2008年に13道府県で特定健診を受診し、データ収集が可能であった605,456人から、2008-2010年に3年連続して受診した110,616人(男性38.7%、平均年齢64.0歳)を対象とした。

検討項目:健診会場での血圧・血中尿酸値と血清Crにより推定したeGFRの2年間変化(2008-2010年)の関連について、重回帰分析を用いて検討した。さらに、背景因子によるサブグループにおいて同様の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究のデータは匿名化されており、受診者

の個人情報保護されている。

C. 研究結果

血圧と腎機能低下

登録時の収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧とeGFR変化は、単回帰分析では有意な逆相関(全て $P < 0.001$ )となり、分散分析では収縮期血圧130mmHg以上、拡張期血圧70mmHg以上、脈圧50mmHg以上の群でeGFR低下がみられた(図1)。交絡因子を補正した重回帰分析では収縮期血圧のみが独立した関連因子(10mmHg上昇による回帰係数 $-0.215$ , 95%信頼区間 $[-0.353, -0.081]$ ,  $P = 0.002$ )となり、拡張期血圧、脈圧は有意な因子とならなかった(表1)。

サブグループ解析では、蛋白尿陽性、糖尿病ありの群で、収縮期血圧の腎機能低下への影響が大きかった(図2)。



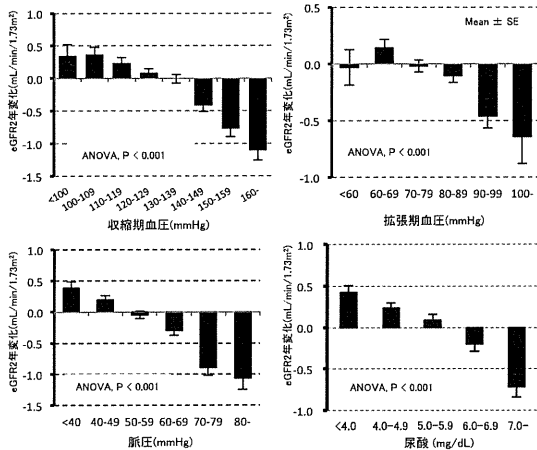


図1. 収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、尿酸とeGFR2年変化

表1. eGFR2年変化の関連因子:重回帰分析

項目	回帰係数	95%信頼区間	P値
収縮期血圧(+10mmHg毎)	-0.215	(-0.353, -0.081)	0.002
拡張期血圧(+10mmHg毎)	0.115	(-0.024, 0.258)	0.108
脈圧(+10mmHg毎)	0.026	(-0.109, 0.166)	0.711
尿酸(+1mg/dL毎)	-0.242	(-0.303, -0.181)	<0.001

補正因子: 年齢, 性別, BMI, eGFR, HbA1c, TG, HDL-C, LDL-C, 飲酒, 喫煙, 尿酸

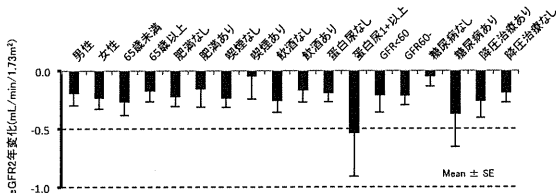


図2. サブグループ別:収縮期血圧10mmHg増加毎のeGFR2年変化

### 尿酸と腎機能低下

登録時血清尿酸値が低い群ほど eGFR 低下は大きかったが、交絡因子で補正後すると、血清尿酸値と eGFR 変化は有意な逆相関を示した(図1)。重回帰分析では血清尿酸値が 1.0mg/dL 増加するごとに eGFR は 0.242 低下した(95%信頼区間 [-0.303, -0.181],  $P < 0.001$ ) (表1)。サブグループ解析では、女性、高齢、非肥満、非高血圧、非飲酒の群で血清尿酸の eGFR 低下への影響が大きかった(図3)。

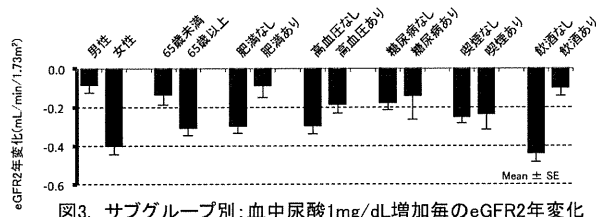


図3. サブグループ別:血中尿酸1mg/dL増加毎のeGFR2年変化

### D. 考察

本検討で、収縮期血圧と血中尿酸は、重回帰分析により、腎機能低下の独立因子であることが示された。収縮期血圧 130 mmHg 以上では eGFR が低下傾向であったことから、ガイドラインによる血圧目標値 (130/80 mmHg 以下) は健診受診者でも妥当と思われた。血圧の腎機能低下への影響は、蛋白尿陽性、糖尿病の群で相対的に大きく、これらの群では腎保護のために降圧がより重要と思われた。拡張期血圧、脈圧は単変量解析では有意だが、多変量解析では独立因子ではないことから、その評価は収縮期血圧と合わせて行うべきと思われた。

尿酸と腎機能の関連については、血中尿酸値 6 mg/dL の群では eGFR が低下傾向であったことから、腎保護の観点からは、高尿酸血症 (7 mg/dL) よりも低値を目標とすることも考慮すべきと考えられた。血中尿酸の腎機能低下への影響は、女性、65 歳以上、非肥満、非高血圧、非飲酒の群で相対的に大きく、これらの群では腎保護のために血中尿酸コントロールの意義が大きいと思われた。

### E. 結論

日本人地域住民において、血圧 (特に収縮期血圧) と血中尿酸が 2 年間の腎機能低下の関連因子であり、その影響は背景因子により異なる可能性があった。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

1) 今田恒夫、平山敦士、渡辺哲、久保田功、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、藤元昭一、木村健二郎、成田一衛、近藤正英、旭浩一、渡辺毅: 地域住民の腎機能変化における血圧の影響: 全国特定健診データベースから。日本高血

庄学会学術総会, 大阪, 2013年10月24日

2) Kamei K, Konta T, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T: The Association between Serum Uric Acid and Change of Renal Function in a Community-based Population: A Longitudinal Survey of a Nationwide Cohort in Japan. Annual meeting of American Society of Nephrology. Atlanta, USA. Nov. 7, 2013,

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業（腎疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

CKD の高リスク群としての肥満と痩身

研究分担者 藤元昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授  
研究協力者 佐藤祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

**研究要旨：**

体格と慢性腎臓病 (CKD) の関連については、肥満者では蛋白尿を含めて CKD が多いとの報告は多いが、BMI 全体を俯瞰しての蛋白尿との関連についてあまり報告はない。

そこで特定健診受診者 212, 251 名（男性 85, 183 名、年齢中央値 66 歳；女性 127, 068 名、年齢中央値 65 歳）を BMI で 11 群に男女別に分けて蛋白尿（試験紙法 $\geq 1+$ ）との関連を横断的に調べた。

BMI は  $1 \text{ kg/m}^2$  ずつ  $18.5\text{--}27.5 \text{ kg/m}^2$  で分けた。BMI  $22\pm 0.5 \text{ kg/m}^2$  の群を対照群とした。BMI 11 群間では、年齢・腹囲・身長・体重・喫煙・飲酒・降圧薬使用・抗糖尿病薬使用・抗高脂血症薬使用・蛋白尿頻度・eGFR・血圧に有意な差が認められた。BMI と蛋白尿との関連を示すオッズ比は U 字型を示した。これは年齢・腹囲・収縮期血圧・eGFR・空腹時血糖・中性脂肪・LDL コレステロール・降圧薬使用・抗糖尿病薬使用・抗高脂血症薬使用・喫煙・飲酒といった因子で補正した。さらに性差が顕著で男性では BMI  $< 20.4 \text{ kg/m}^2$  で有意に蛋白尿との関連が強かったが女性では  $18.4 \text{ kg/m}^2$  未満でそうであった。また男性では BMI  $\geq 25.5 \text{ kg/m}^2$  で、女性では BMI  $\geq 22.5 \text{ kg/m}^2$  で有意に蛋白尿との関連がみられた。

BMI で群わけすると蛋白尿との関連は U 字型を示した。また、性差も顕著であった。いわゆる肥満者のみでなく‘痩身‘の受診者にも蛋白尿との強い関連がみられており、CKD 進展防止の意味からも両群への注視が必要である。

**A. 研究目的**

慢性腎臓病 (CKD) の重要な診断基準のひとつが蛋白尿である。また、腎臓病診断のきっかけにおよび経過観察に用いられるのも蛋白尿である。これまで肥満者、言い換えればメタボリック症候群患者では蛋白尿の頻度が高く、また腎機能低下者も多いとの報告が繰り返し存在する。特定健診の本来の目的はメタボリック症

候群患者を抽出し適切な保健指導を行うことで CKD のみならず、脳心血管合併症の予防を主たる目的としている。そこで今回は肥満者のみならず痩身者にも注目して蛋白尿との関連を調査した。

**B. 研究方法**

全国のうち、山形県・宮城県・福島県・新潟

県・東京都・神奈川県・茨城県・大阪府・岡山県・高知県・福岡県・宮崎県・沖縄県の2008年の特定健診受診者の身体的情報・生活スタイル・尿血液データを収集し解析した。データはNPO法人日本臨床研究支援ユニットに個人名は消去され番号を振られたのちに送られ(連結不可能匿名化)、データの整理の後に各分担研究者にて解析した。

受診者をBMIで11群に分けし、さらに男女別に分けて蛋白尿に与える影響について、統計解析(Logistic analysis)を使用して解析した。

### C. 研究結果

各種データが揃っていて、以前に心臓脳血管疾患既往の無い受診者、212,251名を対象に解析した。男性が85,183名で年齢の中央値(四分位範囲)が66(58-70)歳、BMI 23.6(21.8-25.5)、女性が127,068名で年齢が65(59-70)歳、BMI 22.4(20.4-24.7)であった。

BMIを1 kg/m<sup>2</sup>ずつ11群に分けた (<18.5, 18.5-19.4, 19.5-20.4, 20.5-21.4, 21.5-22.4, 22.5-23.4, 23.5-24.4, 24.5-25.4, 25.5-26.4, 26.5-27.4, 27.5≤)。BMI 21.5-22.4 kg/m<sup>2</sup>の群を対照として蛋白尿との関連をLogistic解析を用いて調べた。男女とも、また単変量解析でも多変量解析でもU字型を示した(図1)。多変量解析では年齢・腹囲・収縮期血圧・eGFR・空腹時血糖・中性脂肪・LDLコレステロール・降圧薬使用・抗糖尿病薬使用・抗高脂血症薬使用・喫煙・飲酒といった因子で補正した。さらに性差が顕著で男性ではBMI<20.4 kg/m<sup>2</sup>で有意に蛋白尿との関連が強かったが女性では18.4 kg/m<sup>2</sup>未満でそうであった。また男性ではBMI≥25.5 kg/m<sup>2</sup>で、女性ではBMI≥22.5 kg/m<sup>2</sup>で有意に蛋白尿との関連がみられた。

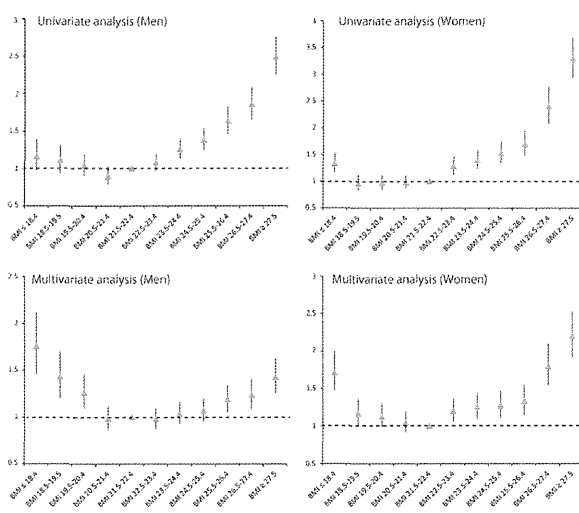


図1. BMI群の蛋白尿へのオッズ比を男女別・単変量分析・多変量分析でみたもの

一方、年齢別(49歳未満、50-59歳、60-69歳、70歳以上)にBMIと蛋白尿の関連をみると、蛋白尿との有意な関連がみられるBMI低値群で年齢が若い傾向にあった(図2)。

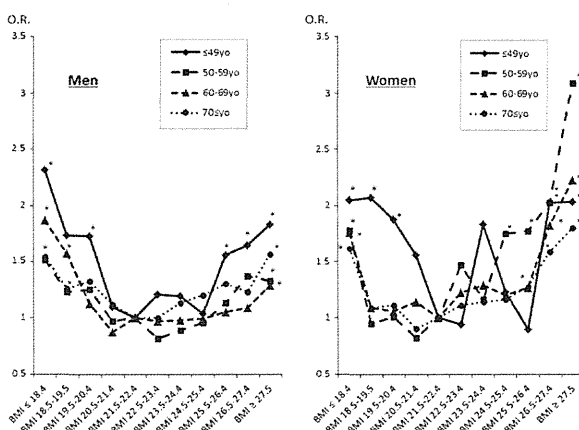


図2. 年齢のBMI別における蛋白尿のオッズ比への影響を男女別にみたもの

### D. 考案

BMI高値は国の内外を問わずCKD、脳心血管障害のリスクであることはよく知られている。この研究ではBMI高値、特に日本人女性においてはBMI 22.5 kg/m<sup>2</sup>以上の群からすでに有意に蛋白尿との関連がみられた。WHOの基準による

と BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上を over weight、30 kg/m<sup>2</sup> 以上を obesity としているがアジア人には不  
適当だとの指摘もある。同じ BMI 値で比べた  
ときにアジア人と Caucasian では脂肪成分がア  
ジア人のほうが多いと報告されている。体脂肪  
率から計算した台湾でのデータでは BMI 23  
kg/m<sup>2</sup> 以上を over weight、25 kg/m<sup>2</sup> 以上を  
obesity とすることを提唱している。蛋白尿と  
の関連からみるとこの提唱は日本人にも該当  
すると思われる。

BMI が男性で 20.4 kg/m<sup>2</sup> 未満、女性で 18.4  
kg/m<sup>2</sup> 未満の群で有意な蛋白尿との関連がみら  
れた理由については今回明らかにできなかつ  
た。想定される要因としては、まずは起立性蛋  
白尿がある。これは痩身者に多いものでもあり  
その可能性がある。また、喫煙率が痩身者に多  
かったが、いわゆる COPD は蛋白尿と関連があ  
るとの報告もある。しかし、今回は肺疾患の有  
無は調査項目に無く明確にはできなかつた。担  
癌者もたとえば膜性腎症合併などで蛋白尿と  
の関連があるが、やはり調査項目に無く担癌状  
態は把握できなかつた。さらに低出生体重者は  
BMI 低値と関連があり、生まれつきネフロン数  
が少ないので過剰ろ過から蛋白尿が発現する  
可能性もあるが、出生時状況は把握できておら  
ずこれも不明であった。

## E. 結論

BMI 低値は BMI 高値とともに蛋白尿のリスク  
である。BMI 低値群における CKD の進行に注視  
が必要である。これは横断研究であり、縦断研  
究での検討が望まれる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K,  
Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida

H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe  
T: U-shaped association between body mass  
index and proteinuria in a large Japanese  
general population sample. Clin Exp Nephrol  
2013 May 8 [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

1) 佐藤祐二、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、  
山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭  
浩一、渡辺毅：BMI と蛋白尿の関連は U 字型を  
示す。第 56 回日本腎臓学会学術総会  
2013.5 (東京)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

CKD予備群に対する腎機能低下因子の検討

研究分担者

笠原 正登 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部

研究協力者

保野 慎治 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部  
横井 秀基 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学  
桑原 孝成 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学  
仲川 孝彦 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター  
森山 賢治 武庫川女子大学薬学部臨床病態解析学

研究要旨

2008年から2011年の特定検診データを用いて、腎機能が正常から軽度低下した症例におけるCKD予防に向けたリスク因子およびその影響についてeGFRを指標として検討を行った。

2008年のeGFR層別にみた3年後のCKD移行率はeGFRの低下とともに非線型的に増加し、2008年eGFRが70未満の層から急激な増加がみられ、CKD予防に向けたリスク管理の観点からeGFRが70以上80未満の症例を解析対象とした。

2008年から2011年のeGFRの変化によって区分したeGFR増加群と減少群において、平均SBP、平均脈圧、平均LDL-C、平均尿酸値はeGFR増加群が減少群と比較して有意に低値であった。同期間の変化量として△腹囲、△LDL-C、△尿酸値はeGFR増加群が減少群と比較して有意に低下量が大きかった。

各因子について2008年から2011年の平均値および変化率の層別にみると平均腹囲が基準内（男性85cm未満、女性90cm未満）の群が基準外の群と比較して2011年eGFRは高値であり、低下率の増加に伴ってeGFRの増加がみられた。平均SBPが140mmHg未満の群が以上の群と比較して2011年eGFRが高値であったが、低下率の増加に伴ってeGFRの低下がみられた。平均LDL-Cが140mg/dL以上群および未満群の間で2011年eGFRに差はみられなかったが、低下率の増加に伴ってeGFRの増加がみられた。平均尿酸値7mg/dL以下の群が7を超える群と比較して2011年eGFRが高値であり、低下率の増加に伴ってeGFRの増加がみられた。

平均腹囲85cm以上（女性90cm以上）、平均SBP140mmHg以上、平均尿酸値7mg/dL以上をリスク因子と定義するとeGFR変化量はリスク因子の集積に伴って低下した。また、腹囲の減少、LDL-Cの低下、尿酸値の低下をリスク低下と定義するとeGFR変化量はリスク低下数に伴って低下量が減少した。

2011年データを用いてeGFRが70未満となるリスクに対して、カットポイントを7mg/dLとした場合の尿酸値のオッズ比は2.11、カットポイントを140mg/dLとした場合のLDL-Cのオッズ比は1.10であった。SBPでは2011年単年データによるオッズ比は有意ではなく、2008年から2011年の平均値でカットポイントを140mmHgとした場合で1.21であった。

今回の対象集団においてはeGFR低下のリスク因子として腹囲、血圧、LDL-C、尿酸値が挙げられ、これらのリスクを総合的に管理することで腎機能維持に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

CKDは腎不全のみならず心血管疾患発症のリスク因子でもあり、心血管疾患のリスク因子とされている高血圧、脂質異常症、高尿酸血症はCKDのリスク因子である。また、これらはCKDの進展によって増悪する悪循環につながることを示されている。平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究報告によると本邦におけるCKD患者はGFRステージG1で約2800万人、G2で6300万人、G3a以下で約1100万人と報告されておりeGFRが60以上90(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)未満のG2に該当する症例が半数以上を占める。腎機能が正常から軽度低下した段階におけるリスク因子のコントロールによって腎機能のさらなる低下

を未然に防ぐことは心血管疾患の発症においても重要である。今回の研究においては腎機能が正常から軽度低下例を対象として、腎機能低下につながるリスク因子およびその管理目標について検討を行った。

B. 研究方法

1. eGFRへの影響因子の検討

2008年の特定検診データのうち性別、年齢、身長、体重、血圧、血糖、脂質、肝機能、腎機能、既往歴、服薬状況について欠損値のない76464例を対象として、eGFRとの関連性について多変量解析を実施しeGFRへの影響因子を検討した。

## 2. 解析対象の検討

2008年において脳卒中、心臓病（狭心症、心筋梗塞）、慢性腎不全の既往がなく、eGFRの影響因子として抽出された各因子について2008年から2011年までのデータを有する症例を対象として、2008年eGFRの層別（①90以上、②80以上かつ90未満、③70以上かつ80未満、④60以上かつ70未満、⑤50以上かつ60未満、⑥30以上かつ50未満、⑦30未満）に2011年のCKD移行率を評価し、解析対象を設定した。

## 3. 影響因子の検討

### 1) eGFR変化区分別各因子の評価

2008年から2011年のeGFR変化量（ $\Delta$ eGFR）が10%以上増加した群をeGFR増加群、10%以上減少した群をeGFR減少群、 $\Delta$ eGFRが $\pm$ 10%未満を不変群と定義し、これらの群間における各因子の平均値および変化量を検討した。

### 2) 各因子のeGFRへの影響の検討

eGFR増加群および減少群間で統計学的な有意差がみられた因子について2008年から2011年の平均値および変化量の層別に2011年eGFRへの影響を検討した。

### 3) リスク因子の集積とeGFRへの影響の検討

2008年から2011年の平均値の層別評価において2011年eGFRに有意な差のみられた因子について、これらをリスク因子と定義し、その集積数とeGFRの変化量を検討した。

### 4) リスク因子の低下とeGFRへの影響の検討

2008年から2011年の変化量の層別評価において有意な差のみられた因子について、これらの低下をリスク低下と定義してその集積数とeGFRの変化量を検討した。

### 5) eGFR低下に対する各因子のオッズ

eGFRが70未満となるリスクに対するeGFRへの影響因子について2011年および2008年から2011年のデータを用いてオッズ比を算出した。

## 4. 統計解析

解析ソフトはJMP version. 10. 0. 2 (SAS Institute Inc. USA) を用い、危険率5%未満を統計学的に有意とした。多変量解析はステップワイズ法および最小二乗法を用いた。多群間の比較は分散分析を実施し、2群間の比較にはTukey-KramerのHSD検定を用いた。オッズ比の検定には $\chi^2$ 検定を用いた。

## C. 研究結果

### 1. eGFRへの影響因子の抽出

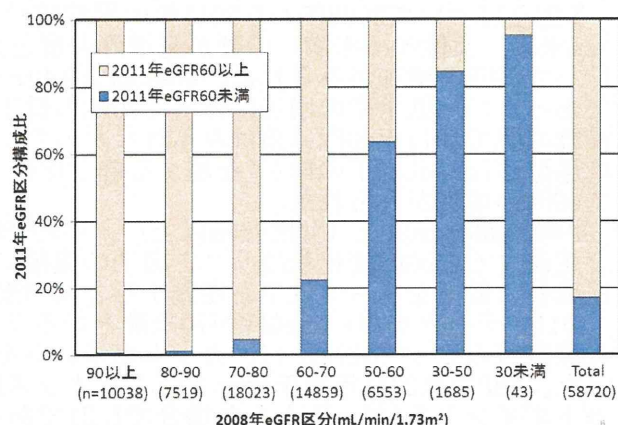
2008年の特定検診データ (n=76464) を用いて、性別、年齢、身長、体重、BMI、腹囲、SBP、DBP、脈圧、空腹時血糖、HbA1c、TG、HDL-C、LDL-C、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ヘモグロビン、尿酸、血清クレアチニンを変数としてeGFRへの影響についてステップワイズ法および最小二乗法による多変量解析を実施した。性別 (p<0. 0001)、年齢 (p<0. 0001)、腹囲 (p=0. 0001)、SBP (p=0. 0283)、脈圧 (p<0. 0001)、HbA1c (p<0. 0001)、LDL-C (p<0. 0001)、 $\gamma$ -GTP (p<0. 0001)、尿酸 (p<0. 00

01)、血清クレアチニン (p<0. 0001) が有意な変数として選択された ( $R^2=0. 7613$ , p<0. 0001)。

## 2. 解析対象の検討

eGFRの影響因子として抽出された性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、 $\gamma$ -GTP、尿酸、血清クレアチニンおよびeGFRについて2008年から2011年までのデータを有する58720例を対象として2008年eGFRの層別評価を行った (Fig 1)。2011年eGFRが60未満の割合は全体の17. 1%であり、2008年eGFRの各層ではそれぞれ①eGFR 90以上: 0. 8%、②80以上90未満: 1. 5%、③70以上80未満: 4. 9%、④60以上70未満: 22. 6%、⑤50以上60未満: 62. 8%、⑥30以上50未満: 84. 7%、⑦30未満: 95. 3%であった。2008年のeGFR層別にみた2011年のCKD移行率はeGFRの低下とともに非線型的に増加し、2008年eGFRが70以上80未満の層におけるCKD移行率が4. 9%であるのに対し、60以上70未満の層では22. 6%と急激な増加がみられた。特定検診によるCKD予防の観点からはeGFRが70を割り込む前段階におけるリスク管理が重要であると考え、2008年eGFRが70以上80未満の症例18023例を解析対象とした。

Fig1: eGFRと3年後のCKD頻度



## 3. 影響因子の検討

### 1) eGFR変化区分別各因子の評価

解析対象18023例の症例背景をTable. 1に示す。eGFR増加群は3116例 (17. 3%)、不変群は10153例 (56. 3%)、減少群は4754例 (26. 4%)であった。2008年eGFRは全体では75. 3 $\pm$ 2. 2 (mL/min/1. 73m<sup>2</sup>)、各群ではそれぞれ75. 3 $\pm$ 2. 2、75. 3 $\pm$ 2. 3、75. 3 $\pm$ 2. 1で群間に差はみられなかった。

2009年から2011年のeGFRは2009年 (全体、増加群、不変群、減少群: 79. 20 $\pm$ 9. 26、81. 27 $\pm$ 10. 24、75. 80 $\pm$ 8. 80、69. 94 $\pm$ 7. 80)、2010年 (74. 11 $\pm$ 9. 35、81. 40 $\pm$ 10. 19、74. 71 $\pm$ 7. 82、68. 07 $\pm$ 7. 79)、2011年 (73. 86 $\pm$ 9. 70、89. 40 $\pm$ 6. 53、74. 28 $\pm$ 3. 41、62. 58 $\pm$ 4. 27) で2009年から2011年においては3群間で有意差がみられた (いずれもP<0. 0001) (data not shown)。

eGFRの変化区分別の2008年から2011年の各因子の平均値をTable. 2に示す。SBP、脈圧、LDL-C、尿酸はeGFR増加群が減少群に比較して有意に低値で、 $\gamma$ -GTPは増加群が有意に高値であった。eGFRの変化区分別の2008年から2011年の各因子の変化量をTable. 3に示す。 $\Delta$ 腹囲、 $\Delta$ LDL-C、 $\Delta$ 尿酸はeGFR増加群が減少群と比較して

有意な低下がみられた。一方、 $\Delta$ SBP、 $\Delta$ 脈圧はeGFR減少群が増加群と比較して有意な低下がみられた。

Table.1: 2008年症例背景

	Total	eGFR増加群	eGFR不変群	eGFR減少群
n	18023 (100.0%)	3116 (17.3%)	10153 (56.3%)	4754 (26.4%)
男性:n (%)	6628 (36.8%)	1216 (39.0%)	3592 (35.4%)	1820 (38.3%)
年齢: mean $\pm$ sd	62.6 $\pm$ 7.0	61.8 $\pm$ 7.7	62.5 $\pm$ 7.0	63.3 $\pm$ 6.6
身長: mean $\pm$ sd	156.1 $\pm$ 8.5	156.2 $\pm$ 8.6	155.9 $\pm$ 8.4	156.4 $\pm$ 8.4
体重: mean $\pm$ sd	57.1 $\pm$ 10.2	57.5 $\pm$ 10.4	56.8 $\pm$ 10.0	57.5 $\pm$ 10.2
腹囲: mean $\pm$ sd	83.6 $\pm$ 8.8	84.0 $\pm$ 9.0	83.4 $\pm$ 8.8	83.6 $\pm$ 8.7
SBP: mean $\pm$ sd	128.7 $\pm$ 17.3	127.8 $\pm$ 17.0	128.3 $\pm$ 17.2	130.1 $\pm$ 17.6
脈圧: mean $\pm$ sd	52.3 $\pm$ 12.5	51.7 $\pm$ 12.4	52.1 $\pm$ 12.3	53.1 $\pm$ 12.7
LDL-C: mean $\pm$ sd	127.0 $\pm$ 29.4	127.2 $\pm$ 29.8	127.2 $\pm$ 29.2	126.4 $\pm$ 29.6
$\gamma$ -GTP: mean $\pm$ sd	32.4 $\pm$ 36.7	35.2 $\pm$ 42.3	31.7 $\pm$ 34.4	32.1 $\pm$ 37.5
HbA1c: mean $\pm$ sd	5.27 $\pm$ 0.52	5.27 $\pm$ 0.51	5.26 $\pm$ 0.50	5.30 $\pm$ 0.58
尿酸: mean $\pm$ sd	5.09 $\pm$ 1.26	5.15 $\pm$ 1.34	5.06 $\pm$ 1.25	5.14 $\pm$ 1.25
eGFR: mean $\pm$ sd	75.3 $\pm$ 2.2	75.2 $\pm$ 2.2	75.3 $\pm$ 2.3	75.3 $\pm$ 2.1

Table.2: 2008-2011年平均値

	Total	eGFR増加群	eGFR不変群	eGFR減少群	多重比較	増加群 vs 減少群
腹囲: mean $\pm$ sd	83.4 $\pm$ 8.5	83.7 $\pm$ 8.6	83.3 $\pm$ 8.5	83.6 $\pm$ 8.5	0.0025	0.6033
SBP: mean $\pm$ sd	128.1 $\pm$ 14.2	127.7 $\pm$ 13.9	127.7 $\pm$ 14.2	129.0 $\pm$ 14.3	<0.0001	0.0004
脈圧: mean $\pm$ sd	52.3 $\pm$ 9.9	52.2 $\pm$ 9.9	52.1 $\pm$ 9.7	52.8 $\pm$ 10.2	0.0002	0.0263
LDL-C: mean $\pm$ sd	125.3 $\pm$ 24.8	123.9 $\pm$ 25.1	125.6 $\pm$ 24.7	125.6 $\pm$ 24.7	0.0007	0.0137
$\gamma$ -GTP: mean $\pm$ sd	31.7 $\pm$ 31.6	34.3 $\pm$ 37.1	31.1 $\pm$ 29.6	31.4 $\pm$ 31.6	<0.0001	<0.0001
HbA1c: mean $\pm$ sd	5.30 $\pm$ 0.49	5.30 $\pm$ 0.51	5.28 $\pm$ 0.47	5.32 $\pm$ 0.50	0.0001	0.0721
尿酸: mean $\pm$ sd	5.1 $\pm$ 1.2	5.0 $\pm$ 1.2	5.0 $\pm$ 1.2	5.3 $\pm$ 1.2	<0.0001	<0.0001
eGFR: mean $\pm$ sd	73.9 $\pm$ 9.7	89.4 $\pm$ 6.5	74.4 $\pm$ 3.4	62.6 $\pm$ 4.3	<0.0001	<0.0001

Table.3: 2008-2011年変化量

	Total	eGFR増加群	eGFR不変群	eGFR減少群	多重比較	増加群 vs 減少群
$\Delta$ 腹囲: mean $\pm$ sd	-0.2 $\pm$ 4.9	-0.5 $\pm$ 5.1	-0.2 $\pm$ 4.8	0.0 $\pm$ 4.9	<0.0001	<0.0001
$\Delta$ SBP: mean $\pm$ sd	-0.8 $\pm$ 15.7	0.5 $\pm$ 15.9	-0.6 $\pm$ 15.4	-2.1 $\pm$ 16.0	<0.0001	<0.0001
$\Delta$ 脈圧: mean $\pm$ sd	0.3 $\pm$ 12.5	1.4 $\pm$ 12.8	0.3 $\pm$ 12.3	-0.5 $\pm$ 12.5	<0.0001	<0.0001
$\Delta$ LDL-C: mean $\pm$ sd	-3.3 $\pm$ 25.9	-6.4 $\pm$ 25.7	-3.2 $\pm$ 25.4	-1.5 $\pm$ 26.8	<0.0001	<0.0001
$\Delta$ $\gamma$ -GTP: mean $\pm$ sd	-1.4 $\pm$ 26.6	-2.0 $\pm$ 36.6	-1.1 $\pm$ 23.3	-1.8 $\pm$ 25.5	0.0987	0.6006
$\Delta$ HbA1c: mean $\pm$ sd	0.04 $\pm$ 0.32	0.04 $\pm$ 0.34	0.04 $\pm$ 0.29	0.04 $\pm$ 0.37	0.5320	0.8899
$\Delta$ 尿酸: mean $\pm$ sd	-0.02 $\pm$ 0.77	-0.35 $\pm$ 0.78	-0.04 $\pm$ 0.71	0.25 $\pm$ 0.8	<0.0001	<0.0001
$\Delta$ eGFR: mean $\pm$ sd	-1.4 $\pm$ 9.5	14.2 $\pm$ 5.8	-0.9 $\pm$ 2.7	-12.7 $\pm$ 4.0	<0.0001	<0.0001

## 2) 各因子のeGFRへの影響の検討

eGFR増加群と減少群間において2008年から2011年の平均値として有意な差がみられた因子のうち腹囲、SBP、LDL-C、UAについて平均値および変化量の層別に2011年のeGFR値の評価を行った。

### i) 腹囲

2008年から2011年の平均腹囲が男性では85cm未満(女性では90cm未満)および85cm以上(女性では90cm以上)をそれぞれ基準内群(n=12859)、基準外群(n=5164)とした。また同期間の変化率が-5%超(n=3152)、-5%~0%(n=5788)、+0%~5%未満(n=6016)、+5%以上(n=3067)の層別に2011年eGFRを比較した(Fig. 2)。全例の2011年eGFRは73.86  $\pm$  9.70で平均腹囲が基準内の群は基準外の群と比較してeGFRが有意に高値であっ

Fig.3: SBPとeGFR

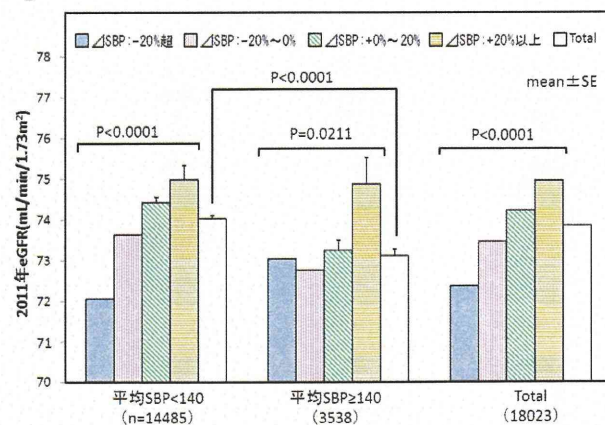
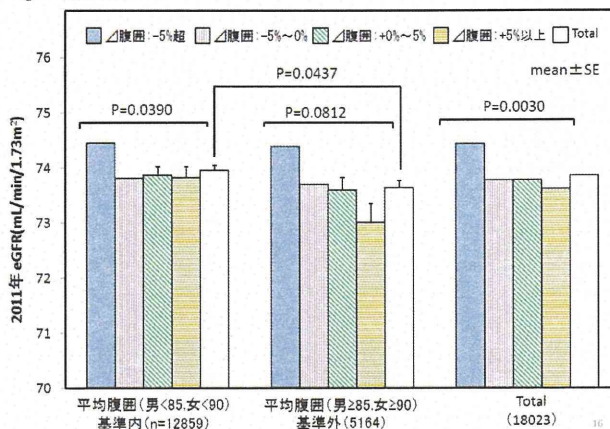


Fig.2: 腹囲とeGFR



た(73.95  $\pm$  9.67 vs 73.63  $\pm$  9.78, p=0.0437)。また、腹囲変化率の層別にみると2011年eGFRは群間に差がみられ、減少率の大きい群においてeGFRが高値であった(全例:-5%超群:74.43  $\pm$  10.34, -5%~0%群:73.77  $\pm$  9.37, +0%~5%未満群:73.78  $\pm$  9.58, +5%以上群:73.61  $\pm$  9.86, p=0.0030)。

### ii) SBP

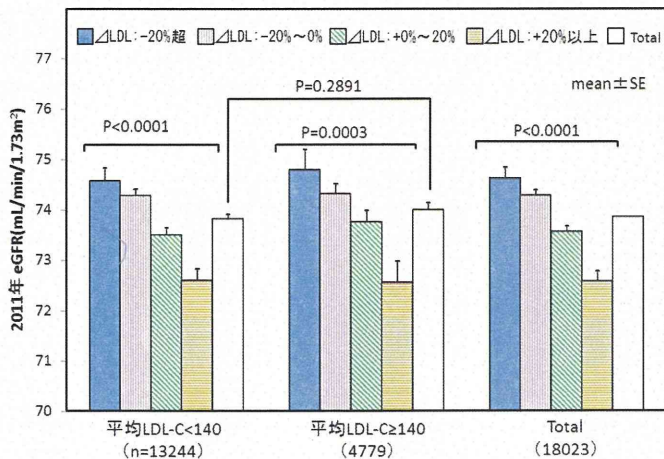
平均SBPが140mmHg未満および140mmHg以上、また、同期間の変化率が-20%超、-20%~0%、+0%~5%、+5%以上の層別に2011年eGFRを比較した(Fig. 3)。全例のeGFRは73.86  $\pm$  9.70、平均SBPが140mmHg未満群では140mmHg以上群と比較してeGFRが有意に高かった(74.04  $\pm$  9.68 vs 73.12  $\pm$  9.76, p<0.0001)。また、SBPの減少率の増加にしたがってeGFRの低下がみられた(全例:-20%超群:72.38  $\pm$  10.05, -20%~0%群:73.47  $\pm$  9.46, +0%~5%群:74.23  $\pm$  9.65, +5%以上群:74.96  $\pm$  10.16, p<0.0001)。

### iii) LDL-C

平均LDL-Cが140mg/dL未満および140mg/dL以上、また、変化率が-20%超、-20%~0%、+0%~20%、+20%以上の層別に2011年eGFRを比較した(Fig. 4)。全例のeGFRは73.86  $\pm$  9.70、平均LDL-Cが140mg/dL未満群と140mg/dL以上群では有意な差はみられなかった(p=0.2891)がLDL-Cの減少率の増加にしたがってeGFRの増加がみられた(全例:-20%超群:74.63  $\pm$  10.43, -20%~0%群:74.28  $\pm$  9.57, +0%~20%群:73.57  $\pm$  9.56, +20%以上群:72.58  $\pm$  9.53, p<0.0001)。



Fig.4: LDL-CとeGFR



iv) 尿酸

平均尿酸値が7mg/dL以下および7mg/dL超、また、変化率が-10%超、-10%~0%、+0%~10%、+10%以上の層別に2011年eGFRを比較した (Fig. 5)。全例のeGFRは73.86±9.70、平均尿酸値が7mg/dL以下の群では7mg/dL以上の群と比較してeGFRが有意に高かった (73.99±9.73vs71.95±9.15, p<0.0001)。また、尿酸の減少率が増加するにたがってeGFRの増加がみられた (全例:-10%超群:77.33±10.24, -10%~0%群:75.11±9.39, +0%~10%群:72.99±8.82, +10%以上群:70.29±9.19, p<0.0001)。

Fig.5: UAとeGFR

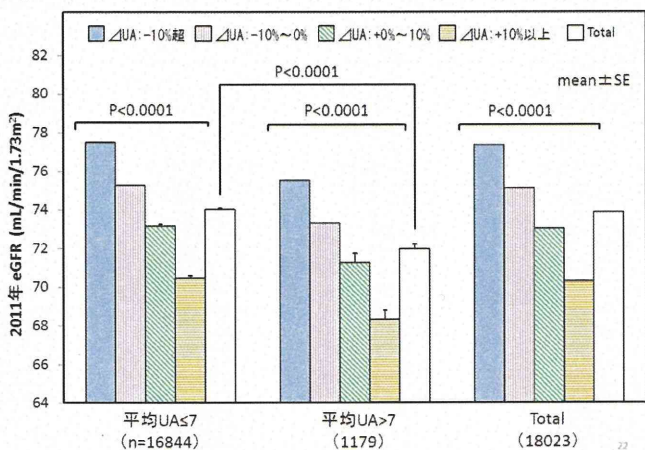
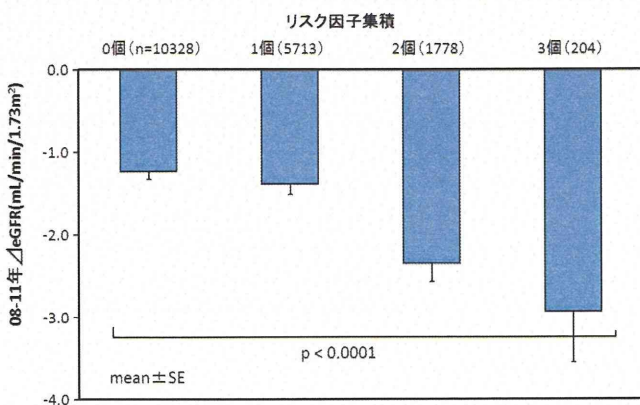


Fig.6: リスク因子の集積とΔeGFR

□リスク因子: 平均腹囲≥85cm (女性≥90cm), 平均SBP≥140mmHg, 平均UA>7mg/dL



3) リスク因子の集積とeGFRへの影響

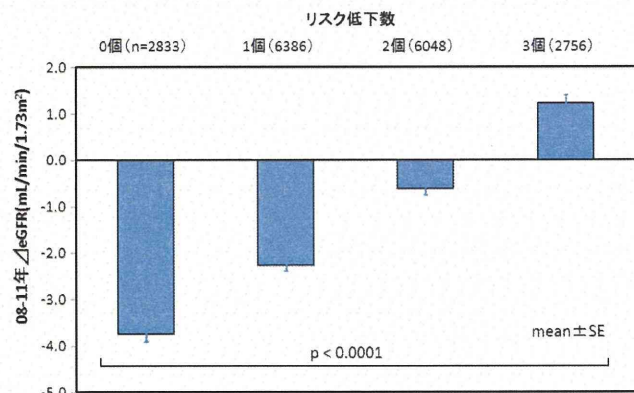
2008年から2011年の平均値の層別評価において、その低下とeGFRの増加に関連性がみられた平均腹囲 (Fig. 2)、平均SBP (Fig. 3)、平均UA (Fig. 5) について、平均腹囲85cm以上 (女性90cm以上)、平均SBP140mmHg以上、平均UA7mg/dL超を各々、リスク因子と定義し、その集積数とeGFRの変化量を評価した (Fig. 6)。リスク因子の集積に伴いeGFRの低下量は増大した (リスク因子0個:-1.23±9.44, 1個:-1.39±9.56, 2個:-2.35±9.45, 3個:-2.93±8.76, p<0.0001)。

4) リスク因子の軽減とeGFRへの影響

2008年から2011年の変化量の層別評価において、その低下とeGFRの増加に関連性がみられた腹囲変化量 (Fig. 2)、LDL-C変化量 (Fig. 4)、UA変化量 (Fig. 5) について、これらの減少をリスク低下と定義し、その集積数とeGFRの変化量を評価した (Fig. 7)。リスク低下の集積に伴ってeGFRの低下量は減少した (リスク低下0個:-3.74±8.63, 1個:-2.26±9.30, 2個:-0.61±9.61, 3個:+1.22±9.62, p<0.0001)。

Fig.7: リスクの低下とΔeGFR

□リスク低下: 腹囲減少, LDL-C低下, 尿酸値低下



5) eGFRの低下に対する各因子のオッズ

eGFRが70未満となるリスクについて、LDL-C, SBP, 尿酸の各因子のオッズ比を2011年データを用いて算出した (Table. 4)。

Table.4: eGFR低下に対する各因子のオッズ

Factor	Cut point	11eGFR ≥70	11eGFR <70	Odds	95% CI	P value
SBP	11 SBP < 140	9454	4384	1.02	0.94-1.10	0.5774
	11 SBP ≥ 140	2840	1345			
	08-11 Ave SBP < 140	9998	4487			
	08-11 Ave SBP ≥ 140	2296	1242			
LDL-C	11 LDL-c < 100	2452	1068	1.08	1.00-1.18	0.0400
	11 LDL-C ≥ 100	9842	4661			
	11 LDL-C < 120	5655	2533			
	11 LDL-C ≥ 120	6639	3196			
	11 LDL < 140	9009	4088			
UA	11 UA ≤ 7	11528	5026	2.11	1.89-2.34	<0.0001
	11 UA > 7	766	703			

i) SBP

2011年のSBPが140mmHg以上の140mmHg未満に対するオッズ比は有意ではなかった (p=0.5774) が、2008年から2011年の平均SBPを用いてカットポイントを140とした場合のオッズは1.21 (p<0.0001) であった。

## ii) LDL-C

2011年のLDL-Cが100mg/dL以上の100mg/dL未満に対するオッズ比は1.08 (p=0.040)、カットポイントを 120, 140とした場合のオッズ比はそれぞれ1.07 (p=0.0251), 1.10 (p=0.0070)であった。

## iii) 尿酸

2011年の尿酸値が7mg/dLを超える場合の7mg/dL以下に対するオッズ比2.10 (p<0.0001)であった。

## D. 考察

我々は、予防の観点から今後のCKDを発症する予備群と考えられる腎機能 eGFR:70-80ml/minを重要視し、この腎機能経度低下群に対してこれらの群のさらなる腎機能低下に関する要因を検討した。

今回の検討では、肥満群、非肥満群のいずれの群でも腹囲を5%以上低下させるほうが、有意に腎機能改善を認めることが明らかとなった。これは、BMIがコントロールされていない人でも、少しの生活習慣の改善から効果が現れ始めることを意味しており、早期介入のモチベーションにつながる結果であった。

血清LDL値に関して、平均のLDL値が140mg/dl以上および未満の両群において、LDL値が増加すると腎機能は悪化し、減少すると改善する事が明らかとなった。これは、尿酸値でも同様で、尿酸値7.0mg/dl以上と以下の両群に分けて比較しても同様の結果が得られた。さらに、尿酸値の比較では、尿酸値の平均値が7.0mg/dlより低値の群のほうが、高値の群よりも腎機能が改善している事が明らかとなった。本来腎機能低下による尿酸排泄低下が高尿酸血症の原因となる事は知られているが、今回のように尿酸排泄に影響の少ない腎機能群 (eGFR:70-80ml/min)を対象にしており、その中でもより尿酸を低下させる方が腎機能の更なる改善を認めたことは、高尿酸血症治療の方向性を決める上で重要な結果であると考えられる。

平均腹囲85cm(女性90cm)以上、平均SBP140mmHg以上、平均尿酸値>7.0mg/dlをリスク因子として、これらのリスク因子が腎機能に及ぼす影響を検討すると、因子の個数の多い方が腎機能低下は大きく、逆に因子をすべて減少させると腎機能が上昇することが明らかとなり、検診指導の方向性を検討する課題が明確になってきたと考える。

## E. 結論

平均腹囲85cm(女性90cm)以上、平均SBP140mmHg以上、平均尿酸値>7は腎機能低下に対するリスク因子であり、これらを改善することは腎機能保護にとって重要なファクターである事が明らかとなった。

(倫理面への配慮)

匿名化された健診データを用いる後ろ向き解析であるため、倫理的な問題は生じない。個人情報情報は取り扱わない。

## G. 研究発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

「運動習慣と蛋白尿の関連 ～実効ある特定保健指導プログラムの提言に向けた検討～」

研究分担者  
守山 敏樹

大阪大学保健センター

教授

研究要旨：

特定健康診査・保健指導において、CKDを対象とした保健指導は設定されていない。しかし、CKDは特定健康診査・保健指導制度の最大の目標である心血管疾患のリスクであり、かつ医療経済の負担を増す末期腎不全・透析に至るリスクでもあり、CKD対策を抜きにした特定健康診査・保健指導の実施は実効性に問題が生じる可能性が予想される。今回、我々の班研究で収集した特定健診を対象とした横断研究において運動習慣は蛋白尿出現の予防因子であることが明らかとなった。運動習慣は生活習慣の一つの中核をなすものであり、それがCKD発症進展にいかなる影響を及ぼすかは、今後の保健指導のあり方を考える上で有用性が高く、エビデンスに基づいた実効性のある保健指導法構築に寄与することが期待される。また、この保健指導法の中で運動習慣に関する保健指導は、特定健康診査後の介入として食事指導と並んで重要な位置づけにある。運動習慣が、蛋白尿の予防すなわちCKDの発症の予防効果があることが示唆される本研究結果は非常に重要な知見と考えられる。

A. 研究目的

特定健康診査・保健指導では、メタボリックシンドロームを対象とした保健指導が体系的に実施されている。一方、近年の研究によりわが国に1350万人程度存在することが明らかとなったCKDは特定健康診査の結果に基づく保健指導の対象とはなっていない。CKDが心血管イベントのリスク因子であり、またメタボリックシンドロームがCKDの発症・進展因子であることが明らかとなってきた現状を踏まえると特定健康診査結果に基づいたCKD対策を推進することは国民の健康増進を考える上で意義深い。本研究は特定健康診査・保健指導におけるCKD対策のあり方について、特に実効のある保健指導の進め方の具体案を提示することを目的とする。

本年度は、保健指導の対象となる運動習慣に焦点をあて、本研究班で収集した特定健診コホートのデータを用いて横断研究を実施した。

運動習慣は、図1に示されるように虚血性心疾患の発症を予防することはよく知られている。

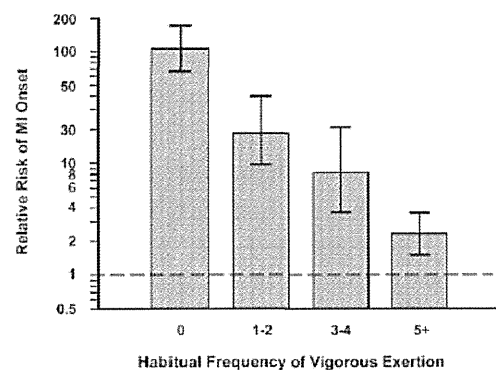


図1 運動習慣と虚血性心疾患の関連 Thompson-PD, FrankliBA, et al, Circulation. 2007 May 1;115(17):2358-68.

この機序としては耐糖能を良くし、糖尿病を予防し、また同様にメタボリック症候群を予防する効果によるものが想定されてきた。近年、糖尿病と同程度にCKDは虚血性心疾患のリスクを上昇させることが報告されてきた。

しかしながら運動習慣が、CKDの発症を予防することで、虚血性心疾患の予防効果を持

つ可能性についての検討はなされてきていない。

以上をふまえて、運動習慣が蛋白尿予防因子として効果を持つかどうかについて以下の検討を行った。

## B. 研究方法

当研究班で収集した沖縄・茨城・宮城・新潟・東京・大阪・福島・福岡で特定健診を受け、検討項目に関して欠損値の無い290213人を対象とした。

運動スコアは、運動習慣（「1日30分以上の軽く汗をかく運動を週1日以上、1年以上実施」、「日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施」、「ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い」）のうち該当する項目の合計を運動スコア(0~3)と定義した。アウトカムとしては、尿蛋白(+)以上とした。説明変数として、年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往を検討した。

このデータを基に運動スコアによる、蛋白尿陽性に対するハザード比を検討した。さらに運動スコアとBMIの間に男性においてのみインターアクションがあったので、男女に分け、BMI毎の運動スコアによる、蛋白尿陽性に対するハザード比の検討を行った。

(倫理面への配慮)

提供された情報には個人を特定できるものは含まれないよう配慮されている。

## C. 研究結果

1) 運動スコアの蛋白尿の陽性に対するハザード比の検討 (全体)

運動スコアは全体として、尿蛋白の陽性率を有意に低下させた(運動スコア1 0.9 [ 0.86 - 0.94 ],  $P < 0.001$ , 運動スコア2 0.85 [ 0.81 - 0.9 ],  $P < 0.001$ , 運動スコア3 0.77 [ 0.73 - 0.81 ]  $HR 0.9$ ,  $P < 0.001$ )。(図2)

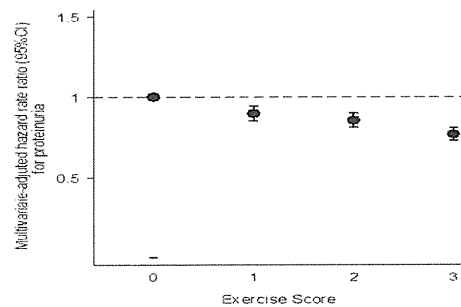


図2 運動スコアの蛋白尿陽性に対するハザード比 (年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往で調整)

2) BMIで層別化を行った運動スコアの蛋白尿の陽性に対するハザード比の検討 (男女別)

運動スコアとBMIの間に男性においてのみインターアクションがあった。そこで、BMIで5分位にわけて検討を行うと、第3分位(22.9<BMI<24.1)以上では運動スコアによる尿蛋白陽性率の改善は有意には認めなくなった。(図3)

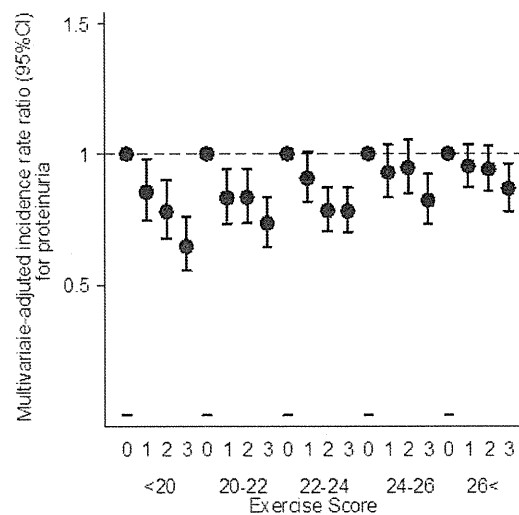


図3 男性におけるBMIで層別化した運動スコアの蛋白尿陽性に対するハザード比 (年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往で調整)

女性においては、BMIに関連なく運動スコアによる尿蛋白陽性率の改善が認められた(図4)。男性におけるBMI上昇が運動スコアによる尿蛋白陽性率改善効果を減弱させ