

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 \pm 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 \pm 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 \pm の扱いをどうするの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 脳卒中(脳出血、脳梗塞等)、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 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、 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(\pm) 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 (-)、(\pm)、(+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 発症をアウトカムに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。従来の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.

