

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（90以上、80以上かつ90未満、70以上かつ80未満、60以上かつ70未満、50以上かつ60未満、30以上かつ50未満、30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変化区別各因子の評価

2008年から2011年のeGFR変化量（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、eGFRが±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上の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<sup>2</sup>検定を用いた。

## C. 研究結果

### 1. eGFRへの影響因子の抽出

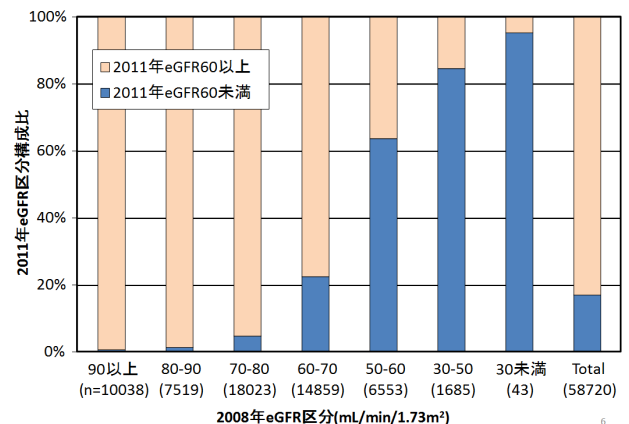
2008年の特定検診データ(n=76464)を用いて、性別、年齢、身長、体重、BMI、腹囲、SBP、DBP、脈圧、空腹時血糖、HbA1c、TG、HDL-C、LDL-C、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ヘモグロビン、尿酸、血清クレアチニンを変数としてeGFRへの影響についてステップワイズ法および最小二乗法による多変量解析を実施した。性別(p<0.0001)、年齢(p<0.0001)、腹囲(p=0.0001)、SBP(p=0.0283)、脈圧(p<0.0001)、HbA1c(p<0.0001)、LDL-C(p<0.0001)、 $\gamma$ -GTP(p<0.0001)、尿酸(p<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(Fig1)。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 eGFR 90以上:0.8%、80以上90未満:1.5%、70以上80未満:4.9%、60以上70未満:22.6%、50以上60未満:62.8%、30以上50未満:84.7%、30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形的に増加し、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±2.2(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、各群ではそれぞれ75.3±2.2、75.3±2.3、75.3±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±9.26、81.27±10.24、75.80±8.80、69.94±7.80)、2010年(74.11±9.35、81.40±10.19、74.71±7.82、68.07±7.79)、2011年(73.86±9.70、89.40±6.53、74.28±3.41、62.58±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の変化区別の2008年から2011年の各因子の変化量をTable.3に示す。腹囲、LDL-C、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、SBP、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 ± sd	62.6 ± 7.0	61.8 ± 7.7	62.5 ± 7.0	63.3 ± 6.6
身長: mean ± sd	156.1 ± 8.5	156.2 ± 8.6	155.9 ± 8.4	156.4 ± 8.4
体重: mean ± sd	57.1 ± 10.2	57.5 ± 10.4	56.8 ± 10.0	57.5 ± 10.2
腹囲: mean ± sd	83.6 ± 8.8	84.0 ± 9.0	83.4 ± 8.8	83.6 ± 8.7
SBP: mean ± sd	128.7 ± 17.3	127.8 ± 17.0	128.3 ± 17.2	130.1 ± 17.6
脈圧: mean ± sd	52.3 ± 12.5	51.7 ± 12.4	52.1 ± 12.3	53.1 ± 12.7
LDL-C: mean ± sd	127.0 ± 29.4	127.2 ± 29.8	127.2 ± 29.2	126.4 ± 29.6
γ-GTP: mean ± sd	32.4 ± 36.7	35.2 ± 42.3	31.7 ± 34.4	32.1 ± 37.5
HbA1c: mean ± sd	5.27 ± 0.52	5.27 ± 0.51	5.26 ± 0.50	5.30 ± 0.58
尿酸: mean ± sd	5.09 ± 1.26	5.15 ± 1.34	5.06 ± 1.25	5.14 ± 1.25
eGFR: mean ± sd	75.3 ± 2.2	75.2 ± 2.2	75.3 ± 2.3	75.3 ± 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 ± sd	83.4 ± 8.5	83.7 ± 8.6	83.3 ± 8.5	83.6 ± 8.5	0.0025	0.6033
SBP: mean ± sd	128.1 ± 14.2	127.7 ± 13.9	127.7 ± 14.2	129.0 ± 14.3	<0.0001	0.0004
脈圧: mean ± sd	52.3 ± 9.9	52.2 ± 9.9	52.1 ± 9.7	52.8 ± 10.2	0.0002	0.0263
LDL-C: mean ± sd	125.3 ± 24.8	123.9 ± 25.1	125.6 ± 24.7	125.6 ± 24.7	0.0007	0.0137
γ-GTP: mean ± sd	31.7 ± 31.6	34.3 ± 37.1	31.1 ± 29.6	31.4 ± 31.6	<0.0001	<0.0001
HbA1c: mean ± sd	5.30 ± 0.49	5.30 ± 0.51	5.28 ± 0.47	5.32 ± 0.50	0.0001	0.0721
尿酸: mean ± sd	5.1 ± 1.2	5.0 ± 1.2	5.0 ± 1.2	5.3 ± 1.2	<0.0001	<0.0001
eGFR: mean ± sd	73.9 ± 9.7	89.4 ± 6.5	74.4 ± 3.4	62.6 ± 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
Δ腹囲: mean ± sd	-0.2 ± 4.9	-0.5 ± 5.1	-0.2 ± 4.8	0.0 ± 4.9	<0.0001	<0.0001
ΔSBP: mean ± sd	-0.8 ± 15.7	0.5 ± 15.9	-0.6 ± 15.4	-2.1 ± 16.0	<0.0001	<0.0001
Δ脈圧: mean ± sd	0.3 ± 12.5	1.4 ± 12.8	0.3 ± 12.3	-0.5 ± 12.5	<0.0001	<0.0001
ΔLDL-C: mean ± sd	-3.3 ± 25.9	-6.4 ± 25.7	-3.2 ± 25.4	-1.5 ± 26.8	<0.0001	<0.0001
Δγ-GTP: mean ± sd	-1.4 ± 26.6	-2.0 ± 36.6	-1.1 ± 23.3	-1.8 ± 25.5	0.0987	0.6006
ΔHbA1c: mean ± sd	0.04 ± 0.32	0.04 ± 0.34	0.04 ± 0.29	0.04 ± 0.37	0.5320	0.8899
Δ尿酸: mean ± sd	-0.02 ± 0.77	-0.35 ± 0.78	-0.04 ± 0.71	0.25 ± 0.8	<0.0001	<0.0001
ΔeGFR: mean ± sd	-1.4 ± 9.5	14.2 ± 5.8	-0.9 ± 2.7	-12.7 ± 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。

### ) 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 ± 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

Fig.3: SBPとeGFR

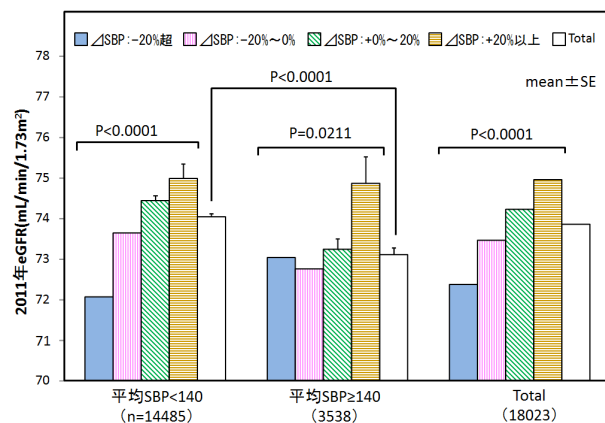
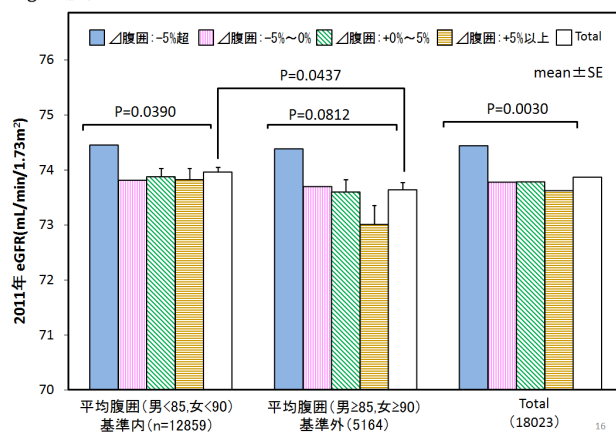


Fig.2: 腹囲とeGFR



た(73.95 ± 9.67 vs 73.63 ± 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 ± 10.34, -5%~0%群: 73.77 ± 9.37, +0%~5%未満群: 73.78 ± 9.58, +5%以上群: 73.61 ± 9.86,  $p=0.0030$ )。

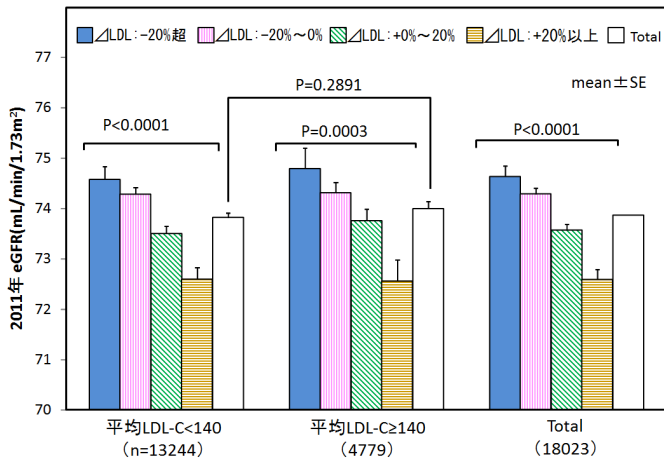
### ) SBP

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 ± 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 ± 9.68 vs 73.12 ± 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 ± 10.05, -20%~0%群: 73.47 ± 9.46, +0%~5%群: 74.23 ± 9.65, +5%以上群: 74.96 ± 10.16,  $p<0.0001$ )。

### ) 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 ± 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 ± 10.43, -20%~0%群: 74.28 ± 9.57, +0%~20%群: 73.57 ± 9.56, +20%以上群: 72.58 ± 9.53,  $p<0.0001$ )。

Fig.4: LDL-CとeGFR



尿酸

平均尿酸値が7mg/dL以下および7mg/dL超、また、変化率が<math>-10\%>> \text{超}</math>、<math>-10\% \sim 0\%>> \text{超}</math>、<math>+0\% \sim 10\%>> \text{超}</math>、<math>+10\%>> \text{超}</math>以上の層別に2011年eGFRを比較した(Fig.5)。全例のeGFRは<math>73.86 \pm 9.70</math>、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(<math>73.99 \pm 9.73</math>vs<math>71.95 \pm 9.15</math>, <math>p<0.0001</math>)。また、尿酸の減少率が増加するにしたがってeGFRの増加がみられた(全例:<math>-10\%>> \text{超}</math>群:<math>77.33 \pm 10.24</math>, <math>-10\% \sim 0\%>> \text{超}</math>群:<math>75.11 \pm 9.39</math>, <math>+0\% \sim 10\%>> \text{超}</math>群:<math>72.99 \pm 8.82</math>, <math>+10\%>> \text{超}</math>以上群:<math>70.29 \pm 9.19</math>, <math>p<0.0001</math>)。

Fig.5: UAとeGFR

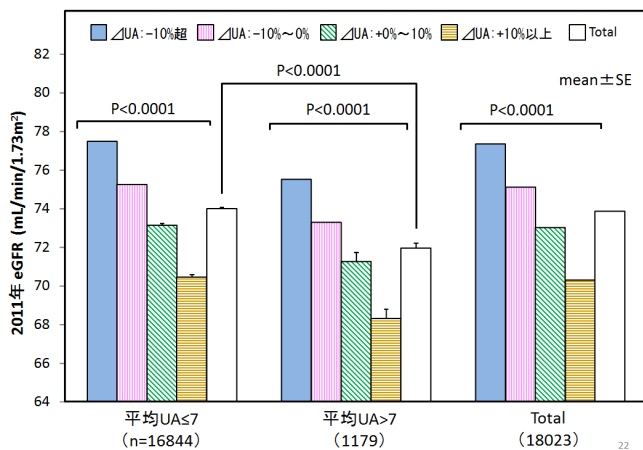
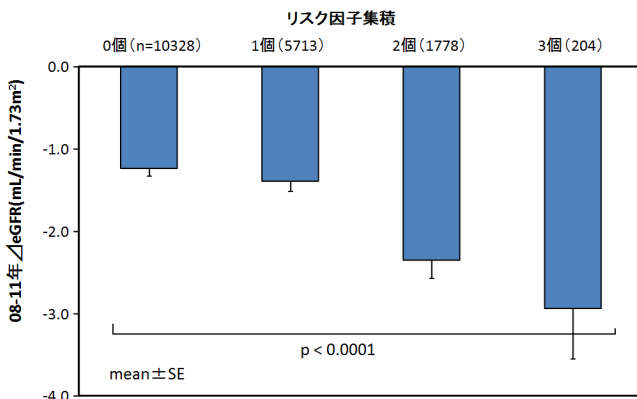


Fig.6: リスク因子の集積と<math>\Delta\text{eGFR}</math>

リスク因子: 平均腹囲<math>\geq 85\text{cm}</math>(女性<math>\geq 90\text{cm}</math>), 平均SBP<math>\geq 140\text{mmHg}</math>, 平均UA>7mg/dL



3) リスク因子の集積とeGFRへの影響

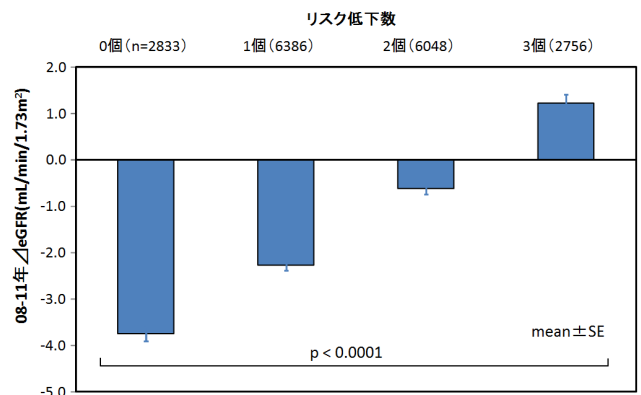
2008年から2011年の平均値の層別評価において、その低下とeGFRの増加に関連性がみられた平均腹囲(Fig.2)、平均SBP(Fig.3)、平均UA(Fig.5)について、平均腹囲85cm以上(女性90cm以上)、平均SBP140mmHg以上、平均UA7mg/dL超を各々、リスク因子と定義し、その集積数とeGFRの変化量を評価した(Fig.6)。リスク因子の集積に伴いeGFRの低下量は増大した(リスク因子0個:<math>-1.23 \pm 9.44</math>, 1個:<math>-1.39 \pm 9.56</math>, 2個:<math>-2.35 \pm 9.45</math>,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

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:<math>-3.74 \pm 8.63</math>, 1個:<math>-2.26 \pm 9.30</math>, 2個:<math>-0.61 \pm 9.61</math>, 3個:<math>+1.22 \pm 9.62</math>, <math>p<0.0001</math>)。

Fig.7: リスクの低下と<math>\Delta\text{eGFR}</math>

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	1.21	1.11-1.30	<0.0001
	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	1.07	1.00-1.14	0.0251
	11 LDL-C ≥ 120	6639	3196			
UA	11 LDL < 140	9009	4088	1.10	1.02-1.18	0.0070
	11 LDL ≥ 140	3258	1641			
UA	11 UA ≤ 7	11528	5026	2.11	1.89-2.34	<0.0001
	11 UA > 7	766	703			

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(<math>p=0.5774</math>)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比は1.21(<math>p<0.0001</math>)であった。

) 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。

) 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。個人情報には取り扱わない。

## 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