

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

新規 CKD 発症におよぼす血圧、および新規脳・心疾患発症におよぼす eGFR の関連

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:

前向きにみた場合の血圧のカテゴリー間の変動(高血圧発症率)、ならびにそのことが CKD 発症に及ぼす影響は知られていないため特定健診のデータで3年間追跡可能なコホートを用いて解析した。その結果、男女とも新規高血圧カテゴリーへの進展と男性において正常高値血圧にとどまることは蛋白尿の新規出現への高いリスクであった。しかし eGFR 60 ml/min/1.73m² 未満への進展には有意な関連は見いだせなかった。

特定健診では血清クレアチニンの測定およびそれから算出される eGFR は必須項目に指定されていない。そこで eGFR が新規心・脳疾患(CVD)発症の予測因子になるかどうか、自主的に測定した自治体の全国的な特定健診受診者のデータを用いた縦断解析を行った。BMI 25 kg/m²以上の肥満者は、男性に多く、蛋白尿の陽性頻度も高く、eGFR は低く、収縮期血圧・拡張期血圧・空腹時血糖・HbA1c・中性脂肪は高値を示した。新規 CVD 発症は、全体でみると eGFR・BMI 25 kg/m²以上であること・正常高値血圧以上の血圧であること・中性脂肪が 150 mg/dL 以上であること・蛋白尿陽性が有意なリスク因子であった。BMI 25 kg/m²以上の群では eGFR は有意ではなくなるが、25 kg/m²未満者でみると eGFR は依然有意なリスクであった。特定健診の最終的な目的が心・脳発作の予防であることを鑑みれば、eGFR は特に BMI 25 kg/m²未満者においては測定することが望まれる。

A. 研究目的

高血圧前症から高血圧への進展割合や、血圧の変動の新規 CKD 発症への関連については知られていなかった。そこで特定健診のデータを用い、血圧のカテゴリーの変動(高血圧発症率)が蛋白尿や eGFR 低下に及ぼす影響を解析した。

本邦では2008年より40歳以上を対象に特定健診が開始された。その主たる目的は将来の cardiovascular disease (CVD)発症の高リスク群を特定し、必要に応じて保健指導を行うことである。その選別機基準として、おおまかには BMI 25 kg/m²以上で、かつ血圧高値(収縮期血圧 130 mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 85 mmHg 以

上)、耐糖能異常(空腹時血糖 100 mg/dL 以上、あるいは HbA1c 6.0%以上)、脂質異常(中性脂肪 150 mg/dL 以上、あるいは HDL コレステロール 40 mg/dL 未満)が挙げられている。蛋白尿検査は必須項目であるが保健師指導基準には含まれない。また、血清クレアチニン(Cr)およびその値から算出される eGFR は必須項目には含まれないが、自主的に測定する自治体もある。これまで横断研究や縦断研究で eGFR と CVD との強い関連が報告されており、我々もこの特定健診データを用いて eGFR および蛋白尿検査の有用性を調査した。

B. 研究方法

3年間の追跡可能で高血圧や心脳疾患を有

さなひ145378名を対象に高血圧への進展、および高血圧への進展が新規CKD発症におよぼす影響について解析した。

2008年と2010年のデータが揃っている109349名を対象に、新規発生CVDに対する保健指導基準の妥当性、およびeGFR・蛋白尿の関連について解析した。

C. 研究結果

新規CKD発症におよぼす血圧の関連

新規高血圧発症率は至適血圧群から、正常血圧群から、正常高値血圧群から、男性でそれぞれ8, 23, 39%で、女性でそれぞれ6, 20, 37%であった。また新規CKDには5%が進行した。新規高血圧発症は新規蛋白尿出現の有意なリスクであった(男性、オッズ比1.7 (1.3-2.3); 女性、1.6 (1.2-2.2)) (表1)。しかし新規高血圧発症はeGFR 60 ml/min/1.73m²への有意なリスクではなかった。また、男性で正常高値血圧にとどまることも有意な蛋白尿のリスクであったが(オッズ比 1.6 (1.1-2.3))、eGFR 60 ml/min/1.73m²への有意なリスクではなかった。

表1 新規蛋白尿出現およびeGFR 60 ml/min/1.73m²未満への血圧カテゴリー変化の関連(Logistic解析)

BP at baseline	Optimal-normal BP			High-normal BP		
	Optimal-normal BP	High-normal BP	Hypertension	Optimal-normal BP	High-normal BP	Hypertension
Men (n)	7817	1611	1645	1620	1076	1674
Event number (proteinuria, n)	164	35	62	45	39	65
OR (95% CI) of proteinuria	Reference	1.0 (0.72-1.5)	1.8 (1.4-2.3)***	1.3 (0.95-1.8)	1.8 (1.3-2.5)**	1.9 (1.4-2.5)***
Model 1 (unadjusted)	Reference	0.99 (0.7-1.4)	1.7 (1.3-2.3)***	1.2 (0.9-1.7)	1.6 (1.1-2.3)**	1.7 (1.2-2.3)***
Model 2	Reference	0.9 (0.6-1.2)	1.5 (1.1-1.9)**	1.5 (1.2-2.0)**	1.2 (0.9-1.7)	1.4 (1.1-1.8)*
Event number (eGFR <60 ml/min per 1.73 m ² , n)	237	42	73	73	39	70
OR (95% CI) of eGFR <60 ml/min per 1.73 m ²	Reference	0.8 (0.5-1.1)	1.2 (0.9-1.6)	1.3 (0.96-1.8)	0.98 (0.7-1.4)	1.1 (0.8-1.4)
Model 1 (unadjusted)	Reference	1.4 (0.99-1.8)	1.7 (1.2-2.2)**	1.1 (0.8-1.5)	1.3 (0.9-1.9)	1.7 (1.3-2.3)**
Model 2	Reference	1.3 (0.96-1.8)	1.6 (1.2-2.2)**	1.0 (0.7-1.5)	1.3 (0.9-1.9)	1.6 (1.2-2.1)**
Women (n)	15770	296	274	254	1573	2345
Event number (proteinuria, n)	225	50	56	38	30	56
OR (95% CI) of proteinuria	Reference	1.0 (0.72-1.5)	1.8 (1.4-2.3)***	1.3 (0.95-1.8)	1.8 (1.3-2.5)**	1.9 (1.4-2.5)***
Model 1 (unadjusted)	Reference	0.99 (0.7-1.4)	1.7 (1.3-2.3)***	1.2 (0.9-1.7)	1.6 (1.1-2.3)**	1.7 (1.2-2.3)***
Model 2	Reference	0.9 (0.6-1.2)	1.5 (1.1-1.9)**	1.5 (1.2-2.0)**	1.2 (0.9-1.7)	1.4 (1.1-1.8)*
Event number (eGFR <60 ml/min per 1.73 m ² , n)	378	88	94	88	55	104
OR (95% CI) of eGFR <60 ml/min per 1.73 m ²	Reference	1.4 (1.1-1.8)**	1.7 (1.3-2.2)**	1.5 (1.2-1.9)**	1.5 (1.1-2.0)**	1.9 (1.5-2.4)***
Model 1 (unadjusted)	Reference	1.1 (0.8-1.4)	1.7 (1.3-2.2)**	1.1 (0.8-1.4)	1.5 (1.1-2.0)**	1.9 (1.5-2.4)***
Model 2	Reference	1.1 (0.8-1.4)	1.7 (1.3-2.2)**	1.1 (0.8-1.4)	1.5 (1.1-2.0)**	1.9 (1.5-2.4)***

新規脳・心疾患発症におよぼすeGFRの関連

新規発症CVDをBMIの群別にみたところ(図1)、割合で見ればBMIが高くなるほどCVDの発症割合も高値であった(a)。しかし、新規CVD発症の実数で見ると、BMI 24.5 kg/m²を境にBMI低値群のほうに発症数が多かった(b)。

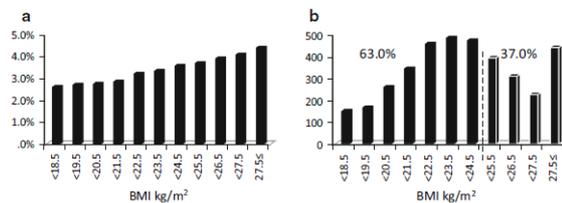


図1 BMI別に見た新規発症CVDの割合(a)と実数(b)

また、eGFRのステージ別に新規CVD発症への関連を他の調整因子とともに解析した(表2)。全体でみたときとBMI 25 kg/m²未満者でみたときeGFRは低下するとともに有意な関連を認めたが、BMI 25 kg/m²以上群ではその段階的な有意性は認めなかった。また、蛋白尿陽性はどの群わけにおいても有意なリスクであった。

表2 調整オッズ比(eGFRの新規CVD発症へのリスク)

	Total population		BMI <25 kg/m ²		BMI ≥25 kg/m ²	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Basal eGFR stratification (ml/min/1.73 m ²)						
eGFR ≥ 90 (stage G1)	1.040	0.943-1.148	0.981	0.872-1.104	1.197	1.003-1.429
60 ≤ eGFR <90 (stage G2)	1		1		1	
45 ≤ eGFR <60 (stage G3a)	1.174	1.072-1.286	1.191	1.065-1.332	1.147	0.979-1.344
eGFR <45 (stage G3b or worse)	1.751	1.398-2.193	1.515	1.109-2.069	2.105	1.516-2.922
2-year eGFR change, -10 ml/min/1.73 m ²	1.105	1.043-1.170	1.126	1.050-1.207	1.061	0.959-1.175
Male vs. female	1.434	1.339-1.536	1.431	1.317-1.551	1.451	1.282-1.642
Age, +5 years	1.300	1.264-1.337	1.300	1.256-1.345	1.303	1.240-1.369
Basal proteinuria	1.356	1.190-1.546	1.446	1.218-1.718	1.245	1.018-1.522
BMI, ≥25 vs. <25 kg/m ²	1.129	1.048-1.215				
BP, SBP ≥130 or DBP ≥85 or Drug	1.513	1.401-1.633	1.527	1.400-1.667	1.468	1.251-1.722
TG, ≥50 or drug	1.080	1.007-1.159	1.074	0.985-1.171	1.093	0.969-1.233
FPG, ≥100 or drug	1.026	0.955-1.102	0.994	0.909-1.086	1.089	0.965-1.229

次に、eGFRそのものの新規CVD発症へのオッズ比を段階的に検討した(図2)。BMI 25 kg/m²未満者においては調整因子を増やしていても依然有意な因子として残ったが、BMI 25 kg/m²以上者においては有意ではなかった。

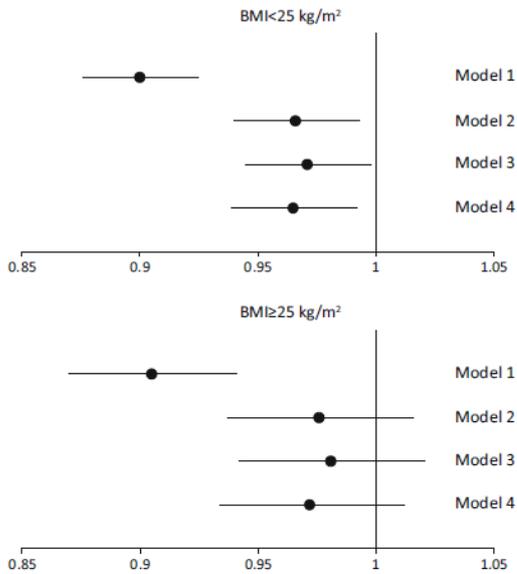


図2 eGFRの新規CVD発症へのオッズ比
 Model 1、未調整
 Model 2、+年齢、性別
 Model 3、+蛋白尿の有無
 Model 4、+血圧、中性脂肪、LDL、空腹時血糖

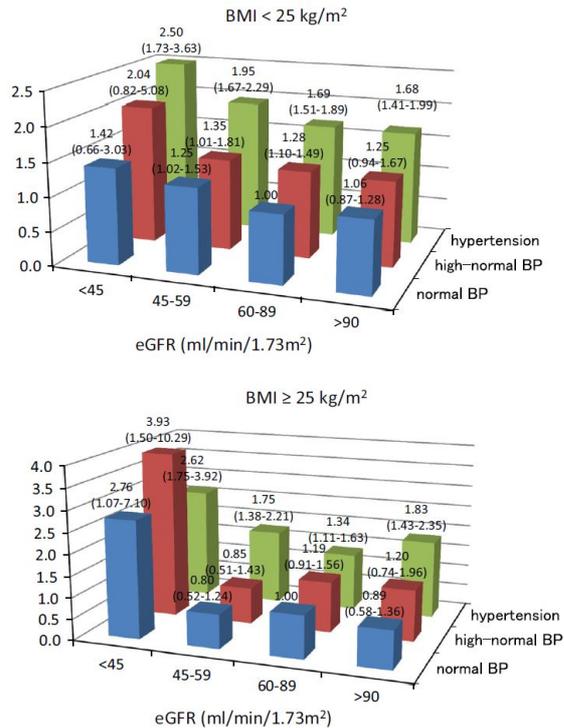


図3 eGFRと血圧で群分けした場合の新規CVD発症へのオッズ比をBMI 25 kg/m²未満と以上の群でみたもの

表1で示されたように血圧は強力かつ有意な

CVD発症リスクである。そこでeGFRと血圧を4群と3群に分け、それぞれを組み合わせることで12群の新規CVD発症への調整オッズ比を検討した(図3)。BMI 25 kg/m²未満者では、血圧が増加かつeGFRが低下するほどオッズ比が増加した。一方、BMI 25 kg/m²以上者では前述した関係は認めなかった。

D. 考案

新規CKD発症におよぼす血圧の関連

血圧の変動が、特に新規高血圧進展は高い蛋白尿出現へのリスクであることが示され、血圧管理の重要性が再確認された。3年間の追跡では新規高血圧はeGFR 60 ml/min/1.73m²未満への有意なリスクとはならなかった。蛋白尿は様々な要因で出現するが、基本的には糸球体高血圧が基盤にあると考えられる。通常腎機能低下は時間的にはその後起きてくるものと理解されており、3年間という時間ではeGFRの低下までは統計学的に証明できなかったのだろう。

新規脳・心疾患発症におよぼすeGFRの関連

まず、新規CVD発症をイベントとしてとらえた場合、特定保健指導基準は妥当であった。しかし、CVD発症予防が特定健診の最終的な目的であることを鑑みると、特にBMI 25 kg/m²未満者においてはeGFRが含まれるべきだと考えた。

全体で見れば、既存の指導基準に加えて蛋白尿とともにeGFRも有意なリスクであった。本邦の肥満の基準であるBMI 25 kg/m²で群分けした場合、肥満群ではeGFRは有意ではなかった。おそらく肥満者においてはeGFRよりも強力なリスクが複数存在するのであろう。一方、非肥満者においてeGFRは有意なリスクであった。新規CVDの発症数自体は肥満者よりも非肥満者のほうが多いことを考え合わせると、特に非肥満者においてはeGFRつまり血清クレアチニンの測定が推奨される。

また、CVDの強力なリスクである高血圧とeGFR

との層別解析で、eGFR は血圧と協調的にリスクを上げていることが特に非肥満者において認められ eGFR の有用性が再確認された。

E. 結論

3年間の前向き研究において、男女とも新規高血圧発症と男性において正常高値血圧にとどまることは新規蛋白尿出現の高いリスクである。

特定健診の最終的な目的が心・脳発作の予防であることを鑑みれば、eGFR は特に BMI 25 kg/m² 未満者においては測定することが望まれる。

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, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Significance of estimated glomerular

filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations. Clin Exp Nephrol. 2014 Nov 30. [Epub ahead of print]

2) Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Iseki C, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Narita I, Kondo M, Kimura K, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population. J Hypertens. 2014 Dec;32(12):2371-7; discussion 2377. doi: 10.1097/HJH.0000000000000344.

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