

## CKD の高リスク群の把握および新規脳心血管疾患発症予測に及ぼす eGFR の検討

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：

**【横断研究】**蛋白尿の高リスク群をあらかじめ把握しておくことは、健診事業を進めるうえで有用である。収縮期高血圧は有意な蛋白尿のリスクであるが、我々は脈圧高値群が耐糖能正常群・前糖尿病群・糖尿病群すべてにおいて有意なリスクであることを見出した。また、糖尿病はやはり蛋白尿の強力なリスクであるが、我々は前糖尿病状態(prediabetes)も有意な蛋白尿のリスクであり、正常耐糖能群を対照とした場合、HbA1c で規定される prediabetes ではなく、空腹時血糖で規定される prediabetes で有意な蛋白尿のリスクであることを見出した。さらに body mass index と蛋白尿の関連について解析したところ、性差が顕著で、男性では BMI < 20.4 kg/m<sup>2</sup> で、女性では 18.4 kg/m<sup>2</sup> 未満で有意な蛋白尿との関連が観察された。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。

**【前向き研究】**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、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。

次に eGFR の新規脳心血管疾患(CVD)発症の予測への有用性を検討した。全体でみると eGFR・BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 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・蛋白尿陽性がある有意な新規 CVD のリスクであった。BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の群では eGFR は有意ではなくなるが、25 kg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 未満者においては測定することが望まれる。

### A. 研究目的

効率よく効果的に蛋白尿のハイリスク群をあらかじめ把握しておくことは健診事業を進めるうえで極めて有用である。そこで我々は、血圧と血糖に注目した。収縮期高血圧は有意な蛋白尿のリスクであるが、脈圧の増加について調査した。また、糖尿病のみならず耐糖能異常(prediabetes; 前糖尿病)もリスクであろうと考えられている。そこで、空腹時血糖とヘモグロ

ビン A1C を用いると、どちらの基準で耐糖能異常を判断した場合により蛋白尿のリスクになるか、検討した。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 BMI を細分化して蛋白尿との関連を解析した。

次に、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。さらに、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解析した。

## B. 研究方法

横断研究は2008年度の特定健診のデータを用いた。解析に必要な項目が記載されていない受診者データは都度削除した。

縦断研究は2008年度のデータを基準として、研究内容により2年後あるいは3年後のデータの揃っている受診者のデータを用いて解析した。

解析には統計ソフトを用いて、必要に応じ2群間比較、多群間比較、相関関係の分析、多変量解析を行った。

## C. 研究結果

### 脈圧と蛋白尿の関連 (横断研究)

耐糖能正常群、前糖尿病群、糖尿病群に分けて検討したところ、年齢・性別・喫煙・飲酒・降圧薬内服・eGFR・空腹時血糖・中性脂肪・HDL コレステロール値・LDL コレステロール値で調整するとすべての群で、脈圧高値群が有意に蛋白尿のリスクであった。さらに収縮期血圧で補正すると糖尿病群でのみ、脈圧高値が有意に蛋白尿のリスクであった(オッズ比 1.21, 95%CI 1.03-1.43)。

### 前糖尿病状態と蛋白尿の関連 (横断研究)

耐糖能正常群を対照とすると、蛋白尿のリスクは種々の因子で補正しても糖尿病群のみならず前糖尿病群で有意に高値であった。前糖尿病の基準として米国糖尿病学会の基準である HbA1c 5.7-6.4%あるいは空腹時血糖 100-125 mg/dl を用いた。耐糖能正常群と比べて、蛋白尿のオッズ比は HbA1c のみで判断された前糖尿病群で 0.951 (95%CI, 0.900-1.005)、空腹時血糖でのみ判断さ

れた群で 1.217 (1.140-1.300)、HbA1c と空腹時血糖の両方を満たした群で 1.249 (1.174-1.329)、糖尿病群で 2.207 (2.096-2.324)であった。特に前糖尿病では、A1c で判断されるよりも空腹時血糖で判断された群で有意に蛋白尿のリスクであった。

### 体格(BMI)と蛋白尿の関連 (横断研究)

BMI は 1 kg/m<sup>2</sup> ずつ 18.5-27.5 kg/m<sup>2</sup> で分けた(11群)。BMI と蛋白尿との関連を示すオッズ比はU字型を示した。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。

### 血圧のカテゴリー間の変動(高血圧発症率)と CKD 発症 (前向き研究)

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/1.73m<sup>2</sup> 未満への進展には有意な関連は見いだせなかった。

### eGFR と脳心発作の関連 (前向き研究)

全体でみると eGFR・BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 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新規 CVD のリスクであった。BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の群では eGFR は有意ではなくなるが、25 kg/m<sup>2</sup> 未満者でみると eGFR は依然有意なリスクであった。

## D. 考案

特定健診は将来的な CVD 発症を予防することが大きな目標である。これらの疾患の発症リスクとしてアルブミン尿が大きなリスクであることは周知の事実である。本邦ではアルブミン尿の測定

は糖尿病患者でのみ保険診療で認められる。健診では蛋白尿で代用することになる。そのため現在蛋白尿が存在する受診者は当然であるが、将来的な蛋白尿出現のハイリスク群をあらかじめ把握しておくことは大変重要である。そこで我々は脈圧が高値であること・前糖尿病状態であること・BMIの高値群ならびに低値群であることは蛋白尿と深い関連があることを横断研究で示した。また、高血圧になることも蛋白尿出現のリスクであることを前向き研究で示した。つまり、血圧・耐糖能のコントロールが蛋白尿出現抑制に大変重要であるだろうことを証明した。

また、血清クレアチニンおよびそれから算出されるeGFRは必須の検査項目には指定されていないが、eGFRは将来的なCVD発症の予測因子となることを前向き研究で示した。よって血清クレアチニン測定は必須項目にすべきと考えられた。

## E . 結論

血圧のコントロール、血糖のコントロールが将来的な蛋白尿の発現を抑制し、ひいてはCVD発症を予防することにつながる事が再確認された。

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/m<sup>2</sup>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) Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association of high pulse pressure with proteinuria in subjects with diabetes, prediabetes, or normal glucose tolerance in a large Japanese general population sample. *Diabetes Care* 2012;35(6): 1310-5.

2) Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T:

Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3): 862-868.

3) Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int* 81(3): 293-299, 2012

4) Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T: Prevalence of chronic kidney disease in China. *Lancet* 380, Issue 380(9838): 213-214, 2012

5) 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.* 2014 Feb;18(1):75-86. doi: 10.1007/s10157-013-0809-5. Epub 2013 May 8.

6) 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]

7) 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.

### 2. 学会発表

1) Fujimoto S, Yano Y, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Watanabe T: Prehypertension and chronic kidney disease in Japanese general population -A national health survey of 228,046 persons. The 48<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress 2011, 2011.6 (Praha, Czech Republic)

2) Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Watanabe T: Different impacts of pulse pressure on proteinuria or low eGFR between diabetic and non-diabetic populations. The ASN 44<sup>th</sup> Annual Meeting & Scientific Exposition, 2011.11 (Philadelphia, USA)

3) 矢野裕一郎、佐藤祐二、藤元昭一、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、旭浩一、渡辺毅：脈圧と蛋白尿の関連性 糖

尿病 vs. 非糖尿病での比較検討 . 第 109 回日本内科学会総会 2012.4 (京都)

4) 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)

5) 佐藤祐二、藤元昭一、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、成田一衛、近藤正英、木村健二郎、旭浩一、渡辺毅：BMI と蛋白尿の関連は U 字型を示す～横断および前向き研究から～ . 57 回日本腎臓学会学術総会 2014.7 (横浜)

#### 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 |