

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
分担研究報告書

「糖尿病性腎症スクリーニングにおける腎機能評価指標(尿蛋白、eGFR)の特徴  
～詳細健診における腎機能評価の在り方についての一考察～」

研究分担者 津下一代 あいち健康の森健康科学総合センター  
研究協力者 松下まどか あいち健康の森健康科学総合センター

研究要旨

平成 30 年度からの特定健診・特定保健指導制度において、詳細健診としてクレアチニンおよびそれから算出される糸球体ろ過値推定値 (eGFR) が位置づけられた。

本研究は、HbA1c が 6.5%以上かつ尿蛋白、eGFR にて腎機能の低下を認める 728 名のデータセットを用い、尿蛋白定性検査と eGFR の相互の関連、および特定健診の各検査データ及び喫煙歴と腎機能指標との関連を検討した。

65 歳未満では、尿蛋白の増加に従い eGFR は低下し、尿蛋白定性(3+)以上で有意な低下を認めるなど、糖尿病性腎症に特有の関連を認めた。一方、75 歳以上では同様の傾向は認めなかった。

尿蛋白陽性に関連する要因としては BMI、SBP、HbA1c が採択された。一方 eGFR を説明する要因として年齢・HDLc・喫煙との関連が示されたが、血糖、血圧などとの関連がみられなかった。血清 Cr は筋肉量と関連することから、とくに高齢者の eGFR の判定には留意を要すると考えられた。

詳細健診における腎機能の評価、事後の保健指導などの際には、それぞれの検査の特徴や限界を知ったうえで、適切に活用していく必要がある。

A. 研究目的

2011 年末に初めて 30 万人を超えたわが国の慢性透析患者数は、近年増加の程度は鈍っているものの、2015 年末に前年より約 4,500 人増加し、32 万人を超えた<sup>1)</sup>。透析導入の原因疾患のうち、糖尿病性腎症は約 4 割を占めており、健康寿命の延伸・医療費適正化の観点からその対策は急務と考えられ、全国の自治体で糖尿病性腎症の重症化予防の取組みが強化されつつある。

重症化予防の保健事業(受診勧奨、保健指導)を適切に実施するためには、保健事業の対象者を適切に選定すること、効果的な働きかけを行うこと、さらに事業を評価することが大切である<sup>2)</sup>。この観点から、特定健診・詳細健診の利活用が重要となる。

腎機能検査のうち尿蛋白はすでに基本項目として採択されているが、平成 30 年度からは詳細健診としてクレアチニン (Cr) およびそれから算出される糸球体ろ過値推定値 (eGFR) が位置づけられたところである。当該年度の特定健

診において血圧・血糖が保健指導判定値以上の者で医師が必要と認めた場合に実施されることとなっている。

eGFR については臨床的な意義は認められているものの、健診における判定の在り方、とくに年齢層や他のリスクに応じた対応の在り方、尿蛋白定性との組み合わせによる判断等については十分な知見が得られているとは言えない。

そこで本研究では、腎機能評価指標間の関連、尿蛋白及び eGFR に関連する因子について検討することを目的として研究を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

平成 27 年度の特定健診の結果、血糖または HbA1c が基準値以上かつ尿蛋白・eGFR にて腎機能の低下が疑われた 728 名。

なお、本分析のデータセットは、厚生労働科学研究「糖尿病腎症 重症化予防プログラム開発のための研究（代表：津下一代）」にて収集した全国 90 自治体のベースラインデータ（平成 27・28 年特定健診データ）を用いた。

### 2. 方法

特定健診データセットより、BMI、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDL)、LDL コレステロール (LDL)、HbA1c、Cr、尿蛋白定性検査および標準問診より喫煙の有無を使用し、以下の分析を行った。

#### (1) 年齢区分別 (65 歳未満、65～74 歳、75 歳以上) の特定健診各項目

糖尿病性腎症重症化予防対象として選定された対象者群において、65 歳未満を基準として、65～74 歳区分、75 歳以上区分の各検査値を比較した。

#### (2) 年代・尿蛋白別の eGFR の比較

65 歳未満、65 歳～75 歳未満、75 歳以上に分類し、尿蛋白別 (-、±、1+、2+、3+以上) の eGFR 値を比較した (Kruskal-Wallis 検定)。

#### (3) 尿蛋白 1+以上に関連する因子の検討

尿蛋白 1+以上に関連する因子の検討として、年代別・特定健診データ別の尿蛋白定性 (1+) 以上の割合を示した。また、従属変数を尿蛋白定性 (1+) 以上の有無、年齢・性別・BMI・SBP・HbA1c・TG・HDL・LDL を説明変数とする二項ロジスティック分析 (ステップワイズ) を行った。

#### (4) eGFR に関連する因子の検討

eGFR に関連する因子の検討として、eGFR と特定健診データの相関を示した。また、従属変数を eGFR、年齢・性別・BMI・SBP・HbA1c・TG・HDL・LDL・喫煙の有無を説明変数とする重回帰分析 (ステップワイズ法) を行った。

## C. 研究結果

### (1) 年齢区分別の特定健診データ (表 1)

65 歳未満に比較すると、65～75 歳未満、75 歳以上の群において、BMI、DBP、TG、LDL、FPG・HbA1c、eGFR は有意に低値であり、若年対象者の検査値の方が悪い傾向を示した。

表1. 年齢区分別の対象者プロフィール

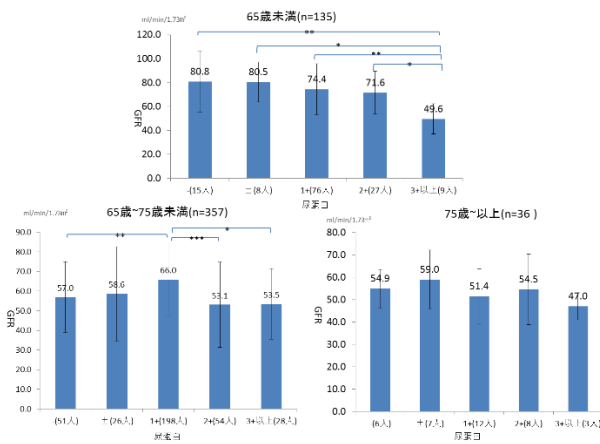
	65歳未満 (Ref)			65～74歳			75歳以上		
	人数	平均値	SD	人数	平均値	SD	人数	平均値	SD
年齢 (歳)	192 (男138 女54)	57.4	6.9	439 (男304 女135)	69.3	2.6	97 (男67 女30)	79.0	4.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	143	27.8	6.6	393	25.1***	3.7	97	24.4***	3.3
SBP (mmHg)	129	135.8	17.1	360	136.4	16.2	90	140.0	18.9
DBP (mmHg)	129	82.3	10.8	360	76.9***	10.5	90	74.9***	11.2
TG (mg/dl)	128	195.8	144.5	359	159.5**	102.2	90	149.1**	86.7
HDL (mg/dl)	128	51.6	12.7	359	53.5	15.1	90	53.5	14.2
LDL (mg/dl)	82	137.1	32.6	217	121.1***	29.3	90	124.2*	32.3
FPG (mg/dl)	51	162.3	49.5	148	143.8*	42.7	74	161.5	52.1
HbA1c (%)	138	8.2	1.6	390	7.4***	1.1	76	7.5**	1.3
Cr (mg/dl)	138	0.9	0.3	362	1.0**	0.4	35	1.0*	0.2
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	136	73.4	21.4	358	61.2***	19.9	36	53.8***	12.3

一元配置分散分析 Dunnett法 \*p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.001 65歳未満と比較

## (2) 年代・尿蛋白別の eGFR の比較

65 歳未満においては、尿蛋白の進行に伴い eGFR は低下、特に (3+) 以上で有意な低下を認めた。一方、65~75 歳未満では尿蛋白定性 (2+)、(3+) 以上で GFR は有意に低下したが、尿蛋白定性 (-) ~ (+) の間ではむしろ (+) で最も eGFR が高値となるなど、一定の傾向は認めなかった。75 歳以上では n 数が少ないものの、尿蛋白定性と eGFR との間に有意な関連は認めなかった (図 1)。

図 1. 尿蛋白・年代別の eGFR の比較 (Kruskal-Wallis 検定: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)



## (3) 尿蛋白 1+以上に関連する因子の検討

65 歳未満においては肥満及び HbA1c 8.5% 以上であると尿蛋白 (1+) 以上の割合が有意に多く、65~75 歳未満では SBP 140mmHg 以上と HbA1c 8.5% 以上であると尿蛋白定性 (1+) 以上の割合有意に多かった (表 2)。

二項ロジスティック回帰分析の結果、尿蛋白 (1+) 以上に関連したのは、BMI (OR 1.098, 95%CI: 1.018-1.183)、SBP (OR 1.020, 95%CI: 1.005-1.035)、HbA1c (OR 1.686, 95%CI: 1.280-2.221) であった (表 3)。

表 3. 二項ロジスティック回帰分析 (n=338)

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	EXP(B) の 95% 信頼区間		
						Exp(B)	下限	上限
初回BMI	0.093	0.038	5.906	1	0.015	1.098	1.018	1.183
初回SBP	0.020	0.008	7.136	1	0.008	1.020	1.005	1.035
初HbA1c	0.522	0.141	13.800	1	0.000	1.686	1.280	2.221
定数	-7.858	1.677	21.950	1	0.000	0.000		

従属変数: 尿蛋白 1+以上=1、±以下=0  
 説明変数: 性別、年齢、BMI、SBP、TG、LDLC、HDLc、HbA1c、喫煙  
 変数投入法: 変数増加法ステップワイズ (尤度比)

表2. 年代別・検査値別の尿蛋白1+以上の割合 カイ二乗検定: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

BMI	収縮期血圧 (SBP)	拡張期血圧 (DBP)	中性脂肪 (TG)
<b>65歳未満</b>	<b>65歳未満</b>	<b>65歳未満</b>	<b>65歳未満</b>
尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)
非肥満 (n=43) 74.4	SBP140未満 (n=89) 79.8	DBP90未満 (n=99) 82.8	TG150未満 (n=111) 82.9
肥満 (n=98) 87.8*	SBP140以上 (n=38) 92.1	DBP90以上 (n=28) 85.7	TG150以上 (n=16) 87.5
<b>65~75歳未満</b>	<b>65~75歳未満</b>	<b>65~75歳未満</b>	<b>65~75歳未満</b>
尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)
非肥満 (n=216) 75.9	SBP140未満 (n=212) 75.0	DBP90未満 (n=312) 77.9	TG150未満 (n=328) 78.7
肥満 (n=172) 83.7	SBP140以上 (n=143) 84.6*	DBP90以上 (n=43) 86.0	TG150以上 (n=26) 84.6
<b>75歳以上</b>	<b>75歳以上</b>	<b>75歳以上</b>	<b>75歳以上</b>
尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)
非肥満 (n=52) 82.7	SBP140未満 (n=49) 83.7	DBP90未満 (n=81) 87.7	TG150未満 (n=87) 87.4
肥満 (n=45) 91.1	SBP140以上 (n=41) 90.2	DBP90以上 (n=9) 77.8	TG150以上 (n=3) 66.7
<b>HDLコレステロール (HDL)</b>	<b>LDLコレステロール (LDL)</b>	<b>HbA1c</b>	<b>喫煙</b>
<b>65歳未満</b>	<b>65歳未満</b>	<b>65歳未満</b>	<b>65歳未満</b>
尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)
HDL40以上 (n=121) 82.6	LDL140未満 (n=49) 71.4	HbA1c8.5未満 (n=94) 79.8	喫煙あり (n=42) 78.6
HDL40未満 (n=6) 100	LDL140以上 (n=32) 78.1	HbA1c8.5以上 (n=44) 95.5*	喫煙なし (n=78) 88.5
<b>65~75歳未満</b>	<b>65~75歳未満</b>	<b>65~75歳未満</b>	<b>65~75歳未満</b>
尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)
HDL40以上 (n=333) 78.4	LDL140未満 (n=156) 64.1	HbA1c8.5未満 (n=331) 77.3	喫煙あり (n=66) 86.4
HDL40未満 (n=21) 90.5	LDL140以上 (n=56) 67.9	HbA1c8.5以上 (n=53) 92.5*	喫煙なし (n=278) 78.4
<b>75歳以上</b>	<b>75歳以上</b>	<b>75歳以上</b>	<b>75歳以上</b>
尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)	尿蛋白1+以上の割合 (%)
HDL40以上 (n=85) 88.2	LDL140未満 (n=65) 83.1	HbA1c8.5未満 (n=61) 78.7	喫煙あり (n=11) 90.9
HDL40未満 (n=5) 60.0	LDL140以上 (n=25) 96.0	HbA1c8.5以上 (n=15) 100.0	喫煙なし (n=79) 86.1

#### (4) eGFR に関連する因子の検討

eGFR と各検査項目について相関関係をみると、HDLc (0.238, p<0.001)、LDLc (0.197, P<0.01) HbA1c (0.187, P<0.001) と弱いながら正の相関を、年齢 (-0.301, p<0.001)、TG (-0.089, P<0.05) とは負の相関がみられた。

ステップワイズ法による重回帰分析では、年齢・HDLc・HbA1c・喫煙の有無が選択され、非標準化係数 B はそれぞれ -0.764, 0.403, 4.175, -10.490 (p<0.001) であった。(表4)

表4. 重回帰分析

	標準化されていない係数		標準化係数		t	有意確率	B の 95.0% 信頼区間	
	B	標準誤差	ベータ				下限	上限
(定数)	83.755	15.283			5.480	0.001<	53.671	113.839
年齢	-.764	.166	-.252		-4.600	0.001<	-1.092	-.437
初回HDL	.403	.079	.265		5.071	0.001<	.247	.560
初回HbA1c	4.175	.957	.232		4.362	0.001<	2.291	6.058
喫煙	-10.490	2.799	-.202		-3.747	0.001<	-16.000	-4.979

従属変数:eGFR

説明変数:性別、年齢、BMI、SBP、TG、LDLc、HDLc、HbA1c、喫煙

変数投入法:ステップワイズ

#### D. 考察

本研究では、糖尿病性腎症保健事業の対象者

のデータセットを用い、腎機能評価指標 (尿蛋白、eGFR) 間の関連と、腎機能評価指標に関連する因子を横断的に検討した。

その結果、65歳未満では尿蛋白の増加に伴い eGFR は低下するなど、糖尿病性腎症の病期に対応して eGFR の低下が観察された。それに対し65歳以上では尿蛋白定性検査と eGFR 平均値との間に一方向的な関連性を認めなかった。65~74歳区分で eGFR が最も高かったのは尿蛋白 (+) 群であり、尿蛋白 (-) よりも高かった。eGFR 値が糖尿病性腎症の病期を反映していないか、腎障害の別の側面を反映している可能性を示している。

今回の研究からも、尿蛋白は糖尿病性腎症の病態と直接関連する血糖や血圧、さらには糸球体内圧を高めるインスリン抵抗性との関連が明らかであり、これらのリスク因子を軽減することが尿蛋白の増加を抑制しうる可能性を示唆している。

一方、eGFR 低下に有意に関連する因子は年齢と HDL 低下、喫煙であり、HbA1c とはむしろ正の関係、つまり HbA1c が低い方が eGFR が低下していた。この理由として、以下の点を考える必要がある。

- 糖尿病性腎症では、早期の段階で eGFR は高い時期 (hyperfiltration) がある
- 高齢者の腎機能低下の原因疾患として、腎硬化症の頻度が高くなるなど、糖尿病性腎症以外の腎機能低下が含まれている可能性がある。(65 歳未満の腎機能低下者では糖尿病性腎症の特徴的な所見が得られたのに対し、高齢期では必ずしも糖尿病性腎症の特徴的な所見が観察されなかった)
- 実測 GFR (尿 Cr と血清 Cr の両者から算出) と比較し、eGFR (血清 Cr のみから算出) が真の腎機能を反映していない可能性がある。高齢者では筋肉量の低下により血清 Cr 値は低値を示すことが多く、eGFR が異常に高くなることもある。一方、年齢と比較して筋肉量が多い人では血清 Cr が高くなるため eGFR が低値となりやすい
- eGFR 推算式上<sup>4)</sup>において、年齢補正が大きく、高齢期には他の要因が反映されにくい可能性はないか、検討の余地がある。

以上より、詳細健診における腎機能の評価、事後の保健指導などの際にはそれぞれの検査の特徴や限界を知ったうえで、適切に活用していく必要があると考えられる。

今回の研究の限界として、対象集団が高血糖などによりスクリーニングされた対象者での検討であることである。今後さらに範囲を広げて詳細健診受診ポピュレーション全体での分析を行うことが必要である。

血圧や HbA1c は治療の修飾を受けることから薬物治療の状況を加味した分析を行うこと、糖尿病性腎症の発症リスク因子として罹病期間が

重要であることから、罹病期間等の情報を取得する必要があると考えている。

## E. 結論

血糖高値者における eGFR 値は、とくに高齢者では必ずしも糖尿病性腎症の病期に一致しない可能性が示唆された。詳細健診における腎機能の評価、事後の保健指導などの際にはそれぞれの検査の特徴や限界を知ったうえで、適切に活用していく必要がある。

### 【引用文献】

- 1) わが国の慢性透析療法の現況 日本透析医学会 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 2) 糖尿病腎症重症化予防プログラムの開発のための研究. <http://tokutei-kensyu.tsushitahan.jp/jushoka/>
- 3) Okada R, Yasuda Y, Tsushita K et al. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 0: 1–5 doi: 10.1093/ndt/gfr651
- 4) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982–992.

## G. 研究発表

なし

## H. 知的所有権の取得状況

なし