

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

末期腎障害・透析導入のリスク因子に関する文献的考察

分担研究者 三浦 克之 (滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門)

研究協力者 佐藤 敦 (滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門)

研究要旨

【目的】本研究班では末期腎障害による血液透析導入の防止が最大の目的となっている。末期腎障害・透析導入のリスク因子に関する疫学的知見について文献レビューを行い、考察した。

【方法】MEDLINE データベース検索およびハンドサーチを実施し、前向きコホート研究および、そのメタ解析論文を抽出し選択した。

【結果】末期腎障害(透析導入)とそのリスク因子について、沖縄透析研究を中心に計9件の論文が選択され、要因として糖尿病、蛋白尿、高血圧、肥満等との関連が報告されていた。

【結論】透析導入のリスク因子についての観察的疫学研究は国内外において十分行われているとは言えず、国内でのエビデンスは乏しかった。わが国での対策立案のためには、今後、国内からのさらに多くのエビデンスが必要である。

A. 研究目的

本研究班は、糖尿病合併症として多額の医療費発生の原因となる末期腎障害(血液透析導入)の防止が大きな目的となっている。末期腎障害のリスク因子について、国内からの観察的疫学研究を中心に文献レビューを行い、考察する。

B. 研究方法

リスク因子を糖尿病、あるいはその他要因とし、アウトカムを末期腎障害とし

て解析された文献のレビューを実施した。各リスク因子が将来の疾患発生にどの程度影響するか示す数値である相対危険(Relative risk: RR)、オッズ比(Odds ratio: OR)、あるいはハザード比(Hazard ratio: HR)のいずれかが記載された論文をMEDLINEにて検索、収集した。研究デザインは前向きコホート研究あるいはそのメタ解析とした。原則として一般人口集団を対象とした国内の大規模コホート研究およびそのメタ解析の論文を抽出するが、国内の論文数が乏しい場合は

国外の論文も含め収集することとした。検索した論文の質を評価して選択し、エビデンステーブルを作成した。

糖尿病あるいは高血糖と、末期腎障害、腎不全、血液透析導入との関連についての論文を検索した。また糖尿病以外の要因と末期腎障害との関連についても論文を検索した。要因として、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Diseases: CKD)、高血圧、肥満、貧血等を取りあげた。

C. 研究結果

1. 糖尿病と末期腎障害との関連

透析導入をアウトカムとした論文は 1 編のみであった。

Iseki らは、沖縄の一般住民に健診を行った後、透析レジストリによる追跡を行った[1]。1993 年健診受診者の 0.17% がその後約 8 年間に末期腎障害 (透析導入) を発症した。空腹時血糖 126 mg/dL 以上の群は、多変量調整した透析導入のオッズがそれ未満の群の約 3 倍高値であった。

2. 糖尿病以外の要因と末期腎障害との関連

糖尿病以外の要因と末期腎障害との関連について 8 件の論文が抽出された。末期腎障害と蛋白尿との関連[2-4]、eGFR 低値との関連[4,5]、血圧との関連[6]、BMI との関連[7]、貧血との関連[8]、高尿酸血症との関連[9]が抽出された。

蛋白尿と透析導入について、沖縄透析研究から 2 件、海外 13 コホートのメタ解析の報告が 1 件選択された。Iseki らは、蛋白尿あり (試験紙で $\geq 1+$) の群は蛋白

尿なしの群を基準とした透析導入リスクが有意に高値であることを示した[2,3]。また、血尿も有意に透析導入と関連すると報告した[2] (図 1)。また、高血糖有無と蛋白尿有無で層別解析を行い、高血糖単独よりも蛋白尿が合併することでより透析導入リスクが高くなること、高血糖よりも蛋白尿のほうがより強く透析導入と関連すると報告した[1] (図 2)。Fox らは、CKD 有所見者を対象とした海外の 13 コホート研究を集めたメタ解析を行い、尿蛋白の進行に伴い末期腎障害 (透析導入または腎疾患死亡) のリスクが上昇することを示した[4]。また同研究グループの Astor らは、eGFR が低下するほど末期腎障害 HR が高値であることを報告した[5]。

血圧と透析導入に関して、沖縄透析研究の Tozawa らは、健診受診者を 17 年追跡した結果、正常高値血圧以上の各群において、至適血圧群を基準とした透析導入 RR が有意に高値であったと報告した[6] (図 3)。

Iseki らは、沖縄透析研究より、BMI が上昇するほど透析導入 OR が高値であることを示した[7]。

貧血と透析導入に関して、Iseki らはヘマトクリット値 (Hct) と透析導入率に U 字型の関連があることを報告した[8]。

Iseki らの報告では高尿酸血症 (男性 ≥ 7.0 mg/dL, 女性 ≥ 6.0 mg/dL) を有する群は、有さない群より透析導入リスクが高い傾向があることが示された[9]。

D. 考察

透析導入のリスク因子として、蛋白尿、eGFR 低下、高血糖、高血圧、肥満、貧血、高尿酸血症が存在すること、およびその関連の程度についての報告があった。末期腎障害・透析導入に関しては、高血糖の有無で 3 倍ものリスク上昇が報告された。透析導入の原疾患の第 1 位は糖尿病性腎症（全導入患者の 43.8%、日本透析医学会報告、2013 年）であることと併せて考えると、血糖を正常に保つことの医療費削減効果は多大なものになると予想できる。とはいえ、後述するように透析導入には血糖以外にも多くのリスク因子が絡んでおり、それらを複合的に管理する必要がある。

末期腎障害・透析導入に関連する血糖以外のリスク因子は、蛋白尿、腎機能低下、高血圧、肥満、貧血、高尿酸血症が報告されていた。また、これら因子の中で、蛋白尿が比較的強い透析導入リスク因子であると複数の論文で述べられている。高血糖と蛋白尿は合併することで大きく透析導入リスクが上昇するが、高血糖単独より、蛋白尿単独のほうがハイリスクであるとしている。また、血圧上昇は CKD と密接に関わっており、将来の透析導入とも関連していた。高血圧の管理も重要である。貧血に関しても透析導入との関連がみられたが、腎機能低下による腎性貧血も含まれていることに注意したい。高尿酸血症と透析導入については疫学的な関連はあるものの、腎機能低下の指標としての予測因子である可能性が

あり、高尿酸血症の改善に透析導入予防効果があるかは明らかでない。

透析導入をアウトカムとする疫学研究結果は国内では乏しく、今回、海外からのエビデンスも検討した。しかし、透析導入の判断については、国による医療体制や経済状況、ガイドライン、社会情勢などにより異なると考えられるため、結果をそのままわが国に適用できるかどうかは慎重に検討すべきである。国内における代表性のある大規模なコホート研究からのエビデンスが待たれるところである。

E. 結論

末期腎障害・透析導入のリスク因子を分析した観察的疫学研究について文献レビューを行った。透析導入をアウトカムとする国内の一般住民対象のコホート研究が限られており、日本人のためのさらなるエビデンスが待たれるところである。

F. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

（例）該当なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

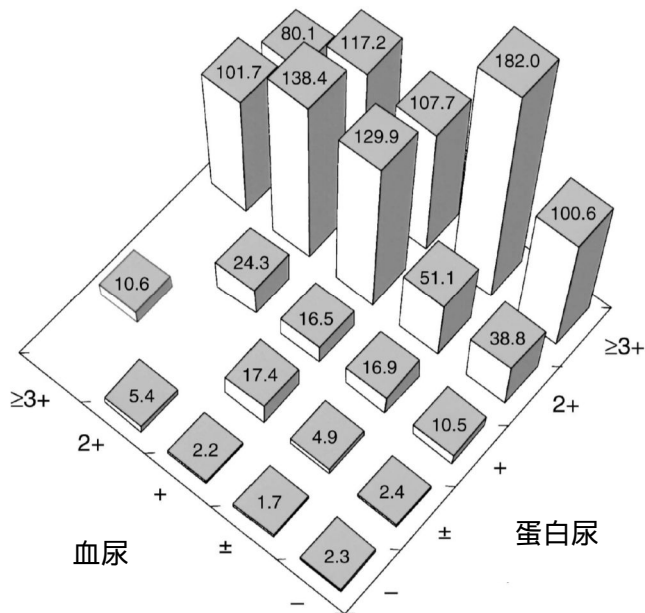


図 1. Iseki らの論文[文献 2]より。性・年齢調整透析導入発生率 (1000 名あたり)。血尿と蛋白尿の進行度で層別化。血尿よりも蛋白尿の進行が透析導入に強く関連。

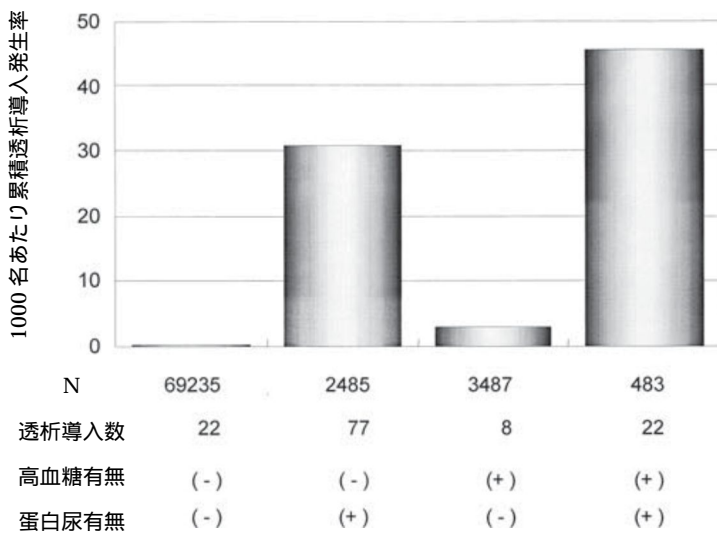


図 2. Iseki らの論文[文献 1]より。高血糖と蛋白尿の有無別透析導入発生率 (1000 名あたり)。高血糖単独での透析導入との関連は強くない。高血糖と蛋白尿が並存すると透析導入リスク最大。

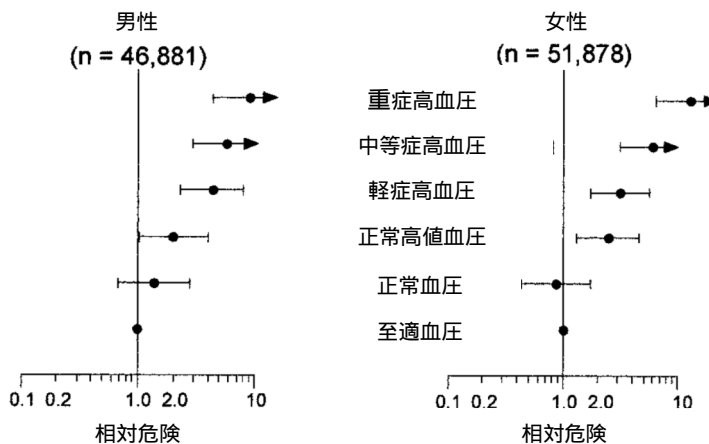


図 3. Tozawa らの論文[文献 6]より。至適血圧群を基準とした透析導入の男女別相対危険。男女とも正常高値以上の群で有意なリスク上昇をみとめた。

表：末期腎障害・透析導入のリスク因子について報告した論文

論文名・デザイン	研究名・対象	方法	結果
1 Iseki K et al. Clin Exp Nephrol. 2004 [コホート研究]	沖縄研究 20歳以上(平均51.7歳)の空腹時血糖データのある健診受診者78529名(男性:37197名、女性:41332名)	1993年スクリーニング健診後、2000年までに透析レジストりに登録されたデータを使用。空腹時血糖 ≥ 126 mg/dLを高血糖と定義。性、年齢、血圧、BMI、中性脂肪、総コレステロール、ヘマトクリット、血清クレアチニン、蛋白尿、血尿の有無で調整したORを算出。	非高血糖者を基準とした、高血糖者の透析導入OR(多変量調整)は3.098(1.738-5.525)。高血糖の有無と蛋白尿の有無で4群に層別化し、1000名あたりの透析導入発生率を算出(図2)。高血糖と比べ蛋白尿の方がより強く透析導入と関連。
2 Iseki K et al. Kidney Int. 2003 [コホート研究]	沖縄研究 20歳以上(平均49.1歳)のスクリーニング健診受診者106177名(男性:50584名、女性:55593名)	1983年スクリーニング検査後、2000年までに透析レジストりに登録されたデータを使用。蛋白尿・血尿を説明変数、透析導入をアウトカムとし解析。性、年齢、BMI、血圧、血清クレアチニンで調整。	蛋白尿(±)以下の群を基準とした、蛋白尿(1+)以上の群の透析導入OR(多変量調整)は男性2.64(95%CI:2.04-3.42)、女性2.32(1.84-2.93)。血尿(±)以下の群を基準とした、血尿(1+)以上の群の透析導入OR(多変量調整)は男性2.66(95%CI:1.41-5.01)、女性1.05(0.81-1.36)。蛋白尿と血尿では、蛋白尿の方がより強い透析導入規定要因(図1)。
3 Iseki K et al. Am J Kidney Dis. 2004 [コホート研究]	沖縄研究 20歳以上の健診受診者95255名(男性:40157名、女性:55098名)	1993年の健診受診者で、その後7年間に透析レジストりに登録された者を検出。蛋白尿有りの定義は試験紙で $\geq 1+$ 。	蛋白尿の無い群を基準とした、蛋白尿の有る群の透析導入調整HRは4.20(3.76-4.68)。
4 Fox CS et al. Lancet. 2012 [メタアナリシス]	世界13コホートのCKD有所見者38612名。観察研究のメタアナリシス。	ESRD(透析導入または腎疾患死亡)をアウトカムとした解析を、糖尿病の有無で層別化し実施。平均3.8年追跡。薬の服用や運動・食事についての情報は無し。	eGFR低下、および尿蛋白の進行に伴いESRDのHRが上昇。糖尿病の有無に関わらず同様の傾向あり。
5 Astor BC et al. Kidney Int. 2011 [メタアナリシス]	CKDに関する13コホートから集められた21688名。	ESRD(透析導入または腎疾患死亡)をアウトカムとし、多変量で調整したHRを算出。追跡は1.9-8.9年。	eGFR45-74の群を基準とした、30-44、15-29、15未満の群のESRD発症HRは、それぞれ2.72(95%CI:2.19-3.37)、10.21(8.36-12.46)、51.48(31.95-82.97)。ほか、アルブミン・クレアチニン比、蛋白尿の増加もESRDと有意に関連。

6	Tozawa M et al. Hypertension. 2003 [コホート研究]	沖縄研究 20～98歳の健診受診者 98759名(男性: 46881名、女性: 51878名)	ベースライン健診を実施し、透析導入の発生を沖縄透析研究レジストリにより調査。17年追跡。 至適血圧: <120/80 mmHg 正常血圧: 120-129/80-84 mmHg 正常高値血圧: 130-139/85-89 mmHg 軽症 (I 度) 高血圧: 140-159/90-99 mmHg 中等症 (II 度) 高血圧: 160-179 /100-109 mmHg 重症 (III 度) 高血圧: ≥180/110 mmHg の6群に分類し解析。	至適血圧群を基準とした、正常高値血圧以上の各群において透析導入リスクが有意に高値(図3)。ベースライン時収縮期血圧10 mmHg 上昇ごとの年齢・BMI 調整リスク比は 糖尿病による透析導入で男性 1.21 (95%CI: 1.07-1.38)、女性 1.30 (1.12-1.50)、非糖尿病性の透析導入で男性 1.32 (1.23-1.42)、女性 1.35 (1.25-1.45)。
7	Iseki K et al. Kidney Int. 2004 [コホート研究]	沖縄研究 20歳以上(平均49.6歳)のスクリーニング健診受診者 100753名(男性: 47504名、女性: 53249名)	1983年スクリーニング検査後、2000年までに透析レジストリに登録されたデータを使用。BMIを説明変数とし、均等4分割したカテゴリを作成 (BMI <21.0, 21.0-23.1, 23.2-25.4, ≥25.5 kg/m ²)。多変量解析では性、年齢、収縮期血圧、蛋白尿有無で調整。	BMI 1 カテゴリ上昇ごとの多変量調整透析導入 OR は、男性 1.273 (95%CI: 1.121-1.446)、女性 0.950 (0.825-1.094)。
8	Iseki K et al. Nephrol Dial Transplant. 2003 [コホート研究]	沖縄研究 20歳以上(平均47.5歳)のスクリーニング健診受診者 71802名(男性: 37190名、女性: 34612名)	1983年スクリーニング検査後、2000年までに透析レジストリに登録されたデータを使用。ヘマトクリット値(Hct)を説明変数、透析導入をアウトカムとし解析。性、年齢、BMI、蛋白尿有無、血尿有無、血圧で調整したロジスティック回帰分析を実施。	Hctと透析導入にU字型の関連がみられ。男性でHct 45～50%の群を基準としたHct 25～40%、40～45%、≥50%の群の透析導入 OR (95%CI) は、それぞれ 1.93 (1.42-2.63)、1.35 (0.93-1.95)、1.53 (0.89-2.63)。女性でHct 35～40%の群を基準としたHct 20～35%、40～45%、≥50%の群の透析導入 OR (95%CI) は、それぞれ 3.09 (1.77-5.38)、0.87 (0.53-1.41)、0.82 (0.39-1.70)。
9	Iseki K et al. Am J Kidney Dis. 2004 [コホート研究]	沖縄研究 20歳以上(平均52.2歳)の尿酸データのある健診受診者 48177名(男性: 22949名、女性: 25228名)	透析導入をアウトカムとし、高尿酸血症(血清尿酸値: 男性 ≥7.0 mg/dL、女性 ≥6.0 mg/dL)との関連を解析。追跡約7年。多変量解析の調整項目として血圧、BMI、血清クレアチニン、空腹時血糖等を使用。	高尿酸血症なしを基準とした高尿酸血症ありの透析導入 HR (多変量調整) は、男性 2.00 (0.90-4.44)、女性 5.77 (2.31-14.42)。女性で高尿酸血症が有意に透析導入と関連。

HR: ハザード比、OR: オッズ比、CI: 信頼区間