

人間ドック健診大規模データを活用した糖尿病・境界型糖尿病の 腎機能悪化への影響についての検討

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 古川 麻里子 あいち健康の森健康科学総合センター)

研究要旨

慢性腎臓病(CKD)は末期腎不全(ESKD)や心血管疾患リスクを高めることが知られており、その予防は非常に重要な課題である。糖尿病がCKD発症のリスクであることや、糖尿病患者におけるCKD発症や進展のリスク因子については数多く報告されているが、一方で境界型糖尿病と腎機能悪化の関連については、まだ一定の見解はない。

本研究は、3年分の人間ドック健診大規模データを活用し、約50万人規模で糖尿病・境界型糖尿病・正常耐糖能におけるCKDの実態の把握を行った。また糖尿病・境界型糖尿病の腎機能悪化に対する影響をeGFR、尿蛋白それぞれ分けて解析を行った。

ベースラインでのCKD重症度(CGA分類)を比較すると、耐糖能の状態が悪化するにつれて、緑カテゴリーの割合が減少し、黄・赤カテゴリーの割合が増えており、境界型糖尿病の段階から腎機能へ影響する可能性が示唆された。さらにカテゴリー別でみると、赤カテゴリーの中では境界型糖尿病患者が45.5%を占めており、境界型糖尿病患者で赤カテゴリーの者への健診後の対応も重要であると考えられた。

正常腎機能者(eGFR \geq 60ml/min/1.73m²、尿蛋白陰性)に対象を絞って、2年後の腎機能の悪化を単独でのeGFR $<$ 60 ml/min/1.73m²、単独での尿蛋白 \pm 以上と分けてそれぞれを従属変数とした2項ロジスティック回帰分析を行った。その結果、正常腎機能者においてはeGFRの低下には耐糖能ではなく体重、血圧、脂質などが影響しており、蛋白尿の悪化にはBMI、喫煙などに加えて、耐糖能異常が境界型糖尿病の段階から影響することが確認できた。

A. 研究目的

慢性腎臓病(CKD)は末期腎不全(ESKD)や心血管疾患リスクを高めることが知られており^{1),2)}、死亡率・医療費適正化の観点からその予防は非常に重要である。

糖尿病がCKD発症のリスクであること³⁾や、糖尿病患者におけるCKD発症や進展のリスク因子については数多く報告されている⁴⁾。また、近年アルブミン尿を呈しその後糸球体濾過量(GFR)が徐々に悪化する古典的な糖尿病性腎症とは別に、正常アルブミン尿でGFRのみ低下している糖尿

病患者が増加してきており、さらにそのカテゴリーでは死亡率が上昇しているという報告もある⁵⁾。

このような事実と関連し、糖尿病患者において腎機能の悪化を特にGFRのみの悪化と尿蛋白のみの悪化に分けてリスク因子を解析した報告もみられるようになってきた。

一方で境界型糖尿病と腎機能悪化の関連については、報告もみられるがまだ一定の見解はなく、特に腎機能悪化をGFR・尿蛋白それぞれ分けて解析した報告は横断研究で報告されているのみとなっている⁶⁾。健診受診者の中には糖尿病の前段

階ともいわれる境界型糖尿病患者は糖尿病患者よりさらに多く存在しており、境界型糖尿病と腎機能悪化についての関連を健診から得られるデータで詳細に評価することは重要であり、CKD 患者の減少につながる可能性がある。

本研究は「人間ドック健診の有用性に関する大規模研究委員会」の研究の一部として行うものであり、人間ドック健診大規模データベースを活用し糖尿病・境界型糖尿病・正常耐糖能者別での CKD の実態の把握、糖尿病や境界型糖尿病の腎機能悪化への影響について検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

日本人間ドック学会に所属している全国 174 か所の人間ドック健診施設において、平成 26 年度を基準年とし、その 1 年後(平成 27 年度)、2 年後(平成 28 年度)と 3 年連続で健診を受けた 740,000 例のうち以下の条件をすべて満たした 495,735 例とした。

- (1) ベースライン(平成 26 年度)において HbA1c、空腹時血糖値の両方を測定しており、問診の糖尿病治療薬有無についての情報に欠損がない。
- (2) ベースラインと 2 年後(平成 28 年度)において eGFR、尿蛋白の両方を測定している。

2. 分析方法

1) 健診受診者のベースラインでの糖尿病有無別 CKD 重症度(CGA 分類)の把握

対象者をベースライン(平成 26 年度健診)データに基づき、糖尿病、境界型糖尿病、正常耐糖能に分類し、CKD 診療ガイドライン⁷⁾の CGA 分類をもとに、それぞれの CKD 重症度を比較した。

2) 正常腎機能者のベースラインデータ

対象者のうちベースライン(平成 26 年度健診)にて腎機能正常(eGFR \geq 60ml/min/1.73m²、尿蛋白陰性)であった集団の年齢、性別、身体所見、検査値、問

診項目について糖尿病、境界型糖尿病、正常耐糖能別に示した。

3) 正常腎機能者の 2 年間での eGFR 単独の悪化に対する糖尿病・境界型糖尿病の影響についての検討

対象者のうちベースライン(平成 26 年度健診)にて腎機能正常(eGFR \geq 60ml/min/1.73m²、尿蛋白陰性)であり、2 年後の健診にて尿蛋白陰性のままであった集団において、2 年後の健診での eGFR の悪化(eGFR $<$ 60ml/min/1.73m²)を従属変数とし、糖尿病 status(糖尿病、境界型糖尿病、正常耐糖能)、年齢、性別、BMI、eGFR、TG、HDL、血圧、喫煙、心疾患既往、脳卒中既往を説明変数とする二項ロジスティック回帰分析(ステップワイズ法)を行った。

4) 正常腎機能者の 2 年間での尿蛋白単独の悪化に対する糖尿病・境界型糖尿病の影響についての検討

対象者のうちベースライン(平成 26 年度健診)にて腎機能正常(eGFR \geq 60ml/min/1.73m²、尿蛋白陰性)であり、2 年後の健診にて eGFR \geq 60ml/min/1.73m²のままであった集団において、2 年後の健診での尿蛋白の悪化(尿蛋白 \pm 以上)を従属変数とし、糖尿病 status(糖尿病、境界型糖尿病、正常耐糖能)、年齢、性別、BMI、eGFR、TG、HDL、血圧、喫煙、心疾患既往、脳卒中既往を説明変数とする二項ロジスティック回帰分析(ステップワイズ法)を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は人間ドック健診の有用性に関する大規模研究委員会の研究の一部として行い、日本人間ドック学会の倫理審査委員会より既に承認されている。各健診施設において匿名化され日本人間ドック学会により収集されたデータを使用して分析・検討を行う研究である。

C. 研究結果

1) 健診受診者のベースラインでの糖尿病有無別 CKD 重症度分類(CGA 分類)の把握

対象者は糖尿病 35,899 例、境界型糖尿病 207,954 例、正常耐糖能 251,882 例であった。

糖尿病群では、CGA 分類での緑カテゴリー、黄カテゴリー、赤カテゴリーはそれぞれ 70.2%、19.8%、10.1%であり、境界型糖尿病群ではそれぞれ 78.1%、17.9%、4.0%であり、正常耐糖能群ではそれぞれ 83.8%、13.7%、2.5%であった。(図表 1)

また、カテゴリー別での糖尿病有無の割合を検討したところ、緑カテゴリーは糖尿病 6.3%、境界型糖尿病 40.8%、正常耐糖能 52.9%であり、黄カテゴリーは糖尿病 9.0%、境界型糖尿病 47.2%、正常耐糖能 43.8%であり、赤カテゴリーは糖尿病 19.8%、境界型糖尿病 45.5%、正常耐糖能 34.8%であった。(図表 2)

2) 正常腎機能者のベースラインデータ

対象者のうち平成 26 年度健診にて腎機能正常($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、尿蛋白陰性)であった集団は 398,737 例であり、糖尿病 25,192 例、境界型糖尿病 162,507 例、正常耐糖能 211,038 例であった。

年齢、BMI、腹囲、血圧、TG は正常・境界型・糖尿病と耐糖能が悪化するにつれて高値となり、HDL は低値となっていた。高血圧罹患、脂質異常症罹患、降圧薬内服、脂質異常症治療薬内服、心疾患既往、脳卒中既往、喫煙の割合についても正常耐糖能・境界型糖尿病・糖尿病と耐糖能が悪化するにつれて高くなっていた。

(図表 3)

3) 正常腎機能者の 2 年間の eGFR 単独の悪化に対する糖尿病・境界型糖尿病の影響についての検討

平成 26 年度健診にて腎機能正常($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、尿蛋白陰性)であった 398,737 例のうち 2 年後も尿蛋白が陰性のままであったのは 363,127 例(91.0%)であり、その集団において 2 年後の $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ を従属変数とした 2 項ロジスティック回帰分析を行った結果、年齢、性別、BMI、eGFR、TG、HDL、高血圧が 2 年後に $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ となることと関連していた。糖尿病 status(糖尿病、境界型糖尿

病、正常耐糖能)は関連する因子ではなかった。

(図表 4)

4) 正常腎機能者の 2 年間の尿蛋白単独の悪化に対する糖尿病・境界型糖尿病の影響についての検討

平成 26 年度健診にて腎機能正常($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、尿蛋白陰性)であった 398,737 例のうち 2 年後も $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ のままであったのは 379,215 例(95.1%)であり、その集団において 2 年後の尿蛋白 \pm 以上を従属変数とした 2 項ロジスティック回帰分析を行った結果、年齢、性別、BMI、喫煙、心疾患既往が 2 年後に尿蛋白 \pm 以上となることに関連していた。さらに糖尿病 status(糖尿病、境界型糖尿病、正常耐糖能)についても関連していることが示された。(正常耐糖能 Reference、境界型糖尿病 OR 1.168, 95%CI: 1.138-1.198、糖尿病 OR 1.463, 95%CI: 1.393-1.536) (図表 5)

D. 考察

本研究では人間ドック健診大規模データを活用し、約 50 万人規模で糖尿病・境界型糖尿病・正常耐糖能における CKD の実態の把握を行った。また糖尿病・境界型糖尿病の腎機能悪化に対する影響を eGFR、尿蛋白それぞれ分けて解析を行った。

糖尿病・境界型糖尿病・正常耐糖能で CKD 重症度を示す CGA 分類を比較すると、正常耐糖能・境界型糖尿病・糖尿病と耐糖能の状態が悪化するにつれて、緑カテゴリーの割合が減少し、黄・赤カテゴリーの割合が増えていた。糖尿病患者において、より進行した CKD が多いことは既報通りであるが、境界型糖尿病患者においても正常耐糖能者と比較すると、より進行した CKD が多くみられており、糖尿病となる前の早期の耐糖能障害の段階から腎機能悪化へ影響が出ている可能性があることが示唆された。

さらにカテゴリー別でみると、腎臓専門医・専門医療機関への紹介が必要と判断される赤カテゴリー(18,285 例)の中では境界型糖尿病患者が 45.5%を

占めており、糖尿病患者に限らず、境界型糖尿病患者で赤カテゴリーの者への健診後の対応も重要であると考えられる。

次に正常腎機能者に対象を絞って、2年後の腎機能の悪化を $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、尿蛋白 \pm 以上とそれぞれ分けて従属変数とした 2 項ロジスティック回帰分析を行った結果、耐糖能異常(境界型糖尿病、糖尿病)は、 $eGFR$ の低下には関連していなかったこと、尿蛋白の悪化には独立して関連していることが示された。

境界型糖尿病や罹病期間が短い尿蛋白が陰性の段階での糖尿病において、 $eGFR$ は hyperfiltration の影響で高値となるため、耐糖能異常は $eGFR$ の低下には関連しないと推測できる。一方で BMI、高血圧、脂質異常は $eGFR$ の低下には関連していた。これらの因子は境界型糖尿病や糖尿病では正常耐糖能者と比較して悪化しているため、境界型糖尿病の段階から評価し、介入をしていくことが重要である。

尿蛋白の悪化については境界型糖尿病の段階から耐糖能異常が影響することが本研究の結果から確認でき、糖尿病のみではなく境界型糖尿病の段階から尿蛋白を評価することが重要であると考えられた。

本研究では糖尿病患者のコントロール状況は HbA1c が中央値で 6.7% (四分位 6.4-7.2) と良好であり、母集団が健診受診者であるということからも軽症な糖尿病患者が多く含まれている可能性があることを結果の解釈では考慮しなければならない。

また、降圧剤や脂質異常症治療薬について内容は把握できていないため RAA 系阻害薬やスタチンについての腎機能への影響は考慮できていない。

E. 結論

正常腎機能者において、2年後の $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (尿蛋白は陰性のまま) には耐糖能ではなく BMI、血圧、脂質が関連しており、2年後の尿蛋白 \pm 以上 ($eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ の

まま) には BMI、喫煙に加えて耐糖能異常が境界型糖尿病の段階から影響することが本研究の結果から確認できた。

【文献】

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, et al. Lancet 2010;375(9731): 2073-81.
2. Hallan SI, et al. JAMA 2012;308:2349-60.
3. Rumezay Kazancioglu. Kidney International Supplements 2013;3:368-371
4. Radcliffe NJ et al. J Diabetes Investig 2017 Jan;8(1):6-18.
5. Kramer H et al. Diabetes Care 2018 Apr;41(4):775-781
6. Markus MRP et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2018 Mar;28(3):234-242
7. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 治療ガイドライン 2018

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 村本あき子、古川麻里子、栄口由香里、岡村智教、三浦克之、植木浩二郎、安西慶三、和田隆志、福田 敬、矢部大介、安田宣成、後藤資実、平田 匠、森山美知子、佐野喜子、樺山 舞、津下一代. 糖尿病性腎症重症化予防プログラム開発のための研究(第1報). 日本人間ドック学会 第59回学術大会. 2018年8月(新潟)
- 2) 古川麻里子、津下一代. 糖尿病性腎症重症化予防プログラム～研究班の進捗について～. 日本糖尿病情報学会シンポジウム. 2018年8月(秋田)

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

図表 1 糖尿病有無別の CKD 重症度の割合

	正常 251,882	境界型 207,954	糖尿病 35,899
緑	83.8%	78.1%	70.2%
黄	13.7%	17.9%	19.8%
赤	2.5%	4.0%	10.1%

図表 2 CKD 重症度別の糖尿病有無の割合

	緑 398,737	黄 78,713	赤 18,285
正常	52.9%	43.8%	34.8%
境界型	40.8%	47.2%	45.5%
糖尿病	6.3%	9.0%	19.8%

図表 3 正常腎機能者のベースラインデータ

Characteristics of subjects with normal kidney function at the baseline(the year 2014) stratified according to diabetic status				
	Total	NGT	Prediabetes	Diabetes
	<i>N</i> =398,737	<i>n</i> (%)=211,038(52.9)	<i>n</i> (%)=162,507(40.8)	<i>n</i> (%)=25,192(6.3)
Male(%)	60.9	54.9	65.8	79.5
Age(years)	50 (44, 57)	47 (42, 54)	53 (47, 60)	57 (51, 63)
BMI(kg/m ²)	22.6 (20.6, 24.8)	21.9 (20.1, 23.9)	23.2 (21.2, 25.4)	24.9 (22.6, 27.7)
Waist circumference(cm)	81.5 (75.5, 87.5)	79.2 (73.6, 85)	83.4 (77.9, 89)	88 (82, 95)
Fasting plasma glucose(mg/dl)	95 (89, 102)	91 (86, 95)	102 (97, 107)	131 (119, 147)
HbA1c(%)	5.5 (5.3, 5.7)	5.3 (5.2, 5.5)	5.7 (5.5, 5.9)	6.7 (6.4, 7.2)
Systolic blood pressure(mmHg)	117 (106, 128)	114 (104, 124)	120 (110, 131)	126 (115, 136)
Diastolic blood pressure(mmHg)	74 (66, 82)	71 (64, 80)	76 (68, 84)	78 (71, 86)
Antihypertensive medication(%)	13.8	7.8	17.7	39.1
Prevalence of hypertension(%)	24.3	16.1	30.7	52.4
Triglyceride(mg/dl)	88 (62, 128)	79 (57, 114)	98 (70, 141)	113 (80, 165)
HDL cholesterol(mg/dl)	61 (51, 74)	64 (53, 76)	60 (50, 72)	54 (46, 64)
LDL cholesterol(mg/dl)	122 (102, 142)	118 (99, 138)	126 (107, 147)	120 (100, 141)
Lipid-lowering medication(%)	10.2	5.1	13.1	33.6
Prevalence of dyslipidemia(%)	45.9	36.3	54.9	69.1
eGFR(ml/min/1.73m ²)	77.3 (69.9, 86.1)	78.4 (70.8, 87.2)	75.8 (68.8, 84.3)	77.5 (69.6, 87.1)
Past history of				
Cardiac disease(%)	2.3	1.6	2.8	5.6
Stroke(%)	1.1	0.8	1.3	2.5
Current smokers(%)	21	20.8	20.6	24.7
		Medians (25th, 75th percentile), or proportions are presented.		

図表 4 ベースラインで腎機能正常であった者の 2 年後の eGFR<60ml/min/1.73m²（尿蛋白は陰性のまま）と関連する因子

Univariate and multivariate logistic regression analysis for eGFR decline(<60ml/min/1.73m ²) in 2 years					
	univariate model			multivariate model	
	OR (95% CI)	p-value		OR (95% CI)	p-value
Sex	0.831(0.805-0.858)	<0.001		1.052(1.011-1.094)	0.013
Age	1.064(1.062-1.065)	<0.001		1.019(1.017-1.021)	<0.001
BMI	1.031(1.026-1.036)	<0.001		1.012(1.005-1.018)	<0.001
eGFR	0.755(0.752-0.758)	<0.001		0.762(0.759-0.765)	<0.001
Triglyceride	1.002(1.001-1.002)	<0.001		1.001(1.001-1.002)	<0.001
HDL cholesterol	0.995(0.994-0.996)	<0.001		0.999(0.997-1.000)	0.028
Hypertension		<0.001			<0.001
Normal BP without medication	Reference				
Normal BP with medication	1.289(1.226-1.356)	<0.001		1.229(1.167-1.294)	<0.001
High BP without medication	1.22(1.156-1.287)	<0.001		1.173(1.111-1.239)	<0.001
High BP with medication	1.471(1.37-1.579)	<0.001		1.386(1.29-1.49)	<0.001
Diabetic status		<0.001			
NGT	Reference				
Prediabetes	1.058(1.02-1.096)	0.002			
Diabetes	1.139(1.063-1.221)	<0.001			
Smoking	0.961(0.915-1.009)	0.114			
Past history of					
Cardiac disease	1.115(1.017-1.222)	0.021			
Stroke	1.002(0.876-1.145)	0.981			

図表 5 ベースラインで腎機能正常であった者の2年後の尿蛋白±以上（eGFR \geq 60ml/min/1.73m²のまま）と関連する因子

Univariate and multivariate logistic regression analysis for onset of proteinuria in 2 years				
	univariate model		multivariate model	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Sex	0.651(0.635-0.667)	<0.001	0.724(0.705-0.744)	<0.001
Age	0.973(0.972-0.974)	<0.001	0.969(0.968-0.971)	<0.001
BMI	1.024(1.021-1.027)	<0.001	1.014(1.01-1.017)	<0.001
eGFR	1.002(1.001-1.003)	<0.001		
Triglyceride	1.001(1-1.001)	<0.001		
HDL cholesterol	0.997(0.996-0.997)	<0.001		
Hypertension				
Normal BP without medication	Reference		Reference	
Normal BP with medication	1.182(1.133-1.232)	<0.001	1.091(1.045-1.14)	<0.001
High BP without medication	1.031(0.992-1.071)	0.126	0.987(0.949-1.026)	0.502
High BP with medication	1.119(1.051-1.191)	<0.001	1.027(0.963-1.095)	0.417
Diabetes status				
NGT	Reference		Reference	
Prediabetes	1.19(1.161-1.219)	<0.001	1.168(1.138-1.198)	<0.001
Diabetes	1.595(1.524-1.67)	<0.001	1.463(1.393-1.536)	<0.001
Smoking				
	1.272(1.239-1.306)	<0.001	1.272(1.238-1.307)	<0.001
Past history of				
Cardiac disease	1.15(1.065-1.241)	<0.001	1.096(1.013-1.186)	0.022
Stroke	1.094(0.976-1.225)	0.123		

