

糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果評価指標である 腎機能低下・CKD 発症のリスク因子に関する疫学的検討

研究分担者 平田 匠 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 講師
研究協力者 西田 陽子 神戸医療産業都市推進機構 研究員
研究協力者 久保佐智美 神戸医療産業都市推進機構 研究員

研究要旨

糖尿病性腎症の重症化予防を図る上で、厳格な血糖管理は非常に重要であるが、糖尿病性腎症の発症・進展の基盤として動脈硬化の存在が示唆されることから、高血圧や脂質異常症といった動脈硬化性疾患の危険因子の管理も重要とされている。今回私たちはこれら動脈硬化性疾患の危険因子と腎機能低下の関連につき、現在進行中のコホート研究のデータベースを用いて検討した。その結果、ベースライン調査における年齢・収縮期血圧・eGFR が 6 年間の腎機能低下 ($eGFR > 9.52\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) と有意な正の関連を認めた。また、ベースライン調査時に慢性腎臓病 (CKD) を有さない対象者において、ベースライン調査時の年齢・収縮期血圧が 6 年後追跡調査における CKD 発症と有意な正の関連を示した。以上のことから、腎機能低下の進行予防には動脈硬化性疾患の危険因子、とりわけ血圧の管理が重要であることが示された。

A 研究目的

糖尿病性腎症の重症化予防を図る上で、血糖コントロールを改善させることは非常に重要であるが、糖尿病性腎症の発症・進展の基盤として動脈硬化の存在が示唆されることから、高血圧や脂質異常症といった動脈硬化性疾患の危険因子の管理も重要である。そこで私たちは動脈硬化性疾患の危険因子と腎機能低下の関連につき、現在進行中のコホート研究を用いて検討した。

B 研究方法

都市部在住の住民コホート研究である神戸研究における登録時データ(登録期間:2010年7月~2011年12月)・6年後追跡データ(調査期間:2016年4月~2018年3月)を用いた縦断研究である。神戸研究の主な参入基準は、40歳以上75歳未満、心血管疾患や悪性新生物の既往がない、高血圧・脂質異常症・糖尿病の薬

物治療を受けていないこと、となっている。神戸研究の全登録者1,117名(男性341名、女性776名)のうち、6年後追跡調査を実施していない者(186名)データに欠測がある者(3名)を除外し、最終的な本研究の解析対象者は928名(男性282名、女性646名)であった。

本研究では登録時ならびに6年後追跡調査時におけるeGFRcrをそれぞれ算出し、6年間におけるeGFRcrの差($eGFRcr$)を算出した。eGFRcrは血清クレアチニン値を用いたeGFR($eGFRcr = 194 * ((\text{血清クレアチニン})^{-1.094}) * ((\text{年齢})^{-0.287})$ (女性では*0.739)とし、eGFRcrが60ml/min/1.73m²未満の場合に慢性腎臓病(CKD)と診断した。

まず、全対象者をeGFRcrにより四分位で4群に分類し、各群における対象者特性につきまとめた。連続変数は平均値および標準偏差で示し、カテゴリ変数は人数および割合で示した。その上で、eGFRcrが最も大きかった群(Q4)

に該当ありをアウトカムと定義し、ベースライン調査時における各変数（性別・年齢・BMI・現在喫煙の有無・現在飲酒の有無・収縮期血圧・Non HDL-C・HbA1c・eGFRcr）とアウトカムとの関連を単変量および多変量ロジスティック回帰分析にて検討した。

次に、登録時に CKD と診断されなかった対象者に関して、6 年後追跡調査時における CKD 診断の有無で 2 群に分類し、各群における対象者特性につきまとめた。その上で、6 年後追跡調査における CKD 診断ありをアウトカムと定義し、ベースライン調査時における各変数（性別・年齢・BMI・現在喫煙の有無・現在飲酒の有無・収縮期血圧・Non HDL-C・HbA1c・eGFRcr）とアウトカムとの関連を単変量および多変量ロジスティック回帰分析にて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は疫学研究に関する倫理指針に基づき研究計画書を作成し、先端医療センター医薬品等臨床研究審査委員会による承認を受けて実施されている（承認番号 11-12）。

C 研究結果

1. 解析対象者の特性

全解析対象者は 928 名（男性 282 名・女性 646 名）であり、平均年齢は 58.9 歳であった。また、現在喫煙者は 41 名（4.4%）、現在飲酒者は 456 名（49.1%）であり、肥満者（BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上で定義）は 105 名（11.3%）、高血圧を有する者（収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上で定義）は 110 名（11.9%）、脂質異常症を有する者（Non HDL コレステロール $170\text{mg}/\text{dL}$ 以上で定義）は 230 名（24.8%）、糖尿病を有する者（随時血糖 $200\text{mg}/\text{dL}$ 以上または HbA1c（NGSP 値）6.5%以上で定義）は 18 名（1.9%）であった。腎機能に関しては、平均血清クレアチニン値は $0.69\text{mg}/\text{dL}$ 、平均 eGFR 値は $76.2\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ であった。

eGFRcr で分類した全解析対象者の臨床的特性を表 1 に示す。 eGFRcr が最も大きな群（Q4）では最も小さな群（Q1）と比較し、現在飲酒者の割合が少なく（47.0% vs. 50.0%）、BMI（ kg/m^2 ）が小さく（21.3 vs. 21.6）、収縮期血圧（ mmHg ）が高く（115.8 vs. 117.9）、Non HDL-C（ mg/dL ）が低く（150.5 vs. 141.8）、ベースライン調査時の eGFRcr（ $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）が高い（72.3 vs. 83.9）結果となった。

2. 腎機能低下のリスク因子の検討

本研究の全解析対象者における腎機能低下のリスク因子に関する検討結果を表 2 に示す。

eGFRcr が最も大きかった群（Q4）に該当ありをアウトカムと定義し、ベースライン調査時における各変数（性別・年齢・BMI・現在喫煙の有無・現在飲酒の有無・収縮期血圧・Non HDL-C・HbA1c・eGFRcr）とアウトカムとの関連を検討した結果、単変量解析では eGFRcr が腎機能低下と有意な正の関連を認め（オッズ比 1.07、95%信頼区間 1.06-1.09）、Non HDL-C が腎機能低下と有意な負の関連を認めた（オッズ比 0.92、95%信頼区間 0.87-0.96）。また、多変量解析の結果では、年齢・収縮期血圧・eGFRcr が腎機能低下と有意な正の関連を認め（年齢：オッズ比 1.03、95%信頼区間 1.01-1.06、収縮期血圧：オッズ比 1.17、95%信頼区間 1.05-1.30、eGFRcr：オッズ比 1.08、95%信頼区間 1.06-1.10）、Non HDL-C が腎機能低下と有意な負の関連を認めた（オッズ比 0.92、95%信頼区間 0.87-0.97）。

3. ベースライン調査時に CKD を有さない解析対象者の特性

ベースライン調査時に CKD を有さない解析対象者は 850 名（男性 251 名・女性 599 名）であり、平均年齢は 58.5 歳であった。また、現在喫煙者は 38 名（4.5%）、現在飲酒者は 411 名（48.4%）であり、肥満者（BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上で定義）は 94 名（11.1%）、高血圧を有する者

(収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上で定義)は 99 名(11.7%)、脂質異常症を有する者(Non HDL コレステロール 170mg/dL 以上で定義)は 205 名(24.1%)、糖尿病を有する者(随時血糖 200mg/dL 以上または HbA1c (NGSP 値) 6.5%以上で定義)は 17 名(2.0%)であった。腎機能に関しては、平均血清クレアチニン値は 0.67mg/dL、平均 eGFR 値は 78.0mL/min/1.73m²であった。

6 年後の追跡調査における CKD 診断の有無で分類したベースライン調査時に CKD を有さない全対象者の臨床的特性を表 3 に示す。ベースライン調査から 6 年後の追跡調査までの期間に CKD を発症した対象者は 87 名(10.2%)であった。6 年後の追跡調査時に CKD と診断された群では CKD と診断されなかった群と比較し、男性の割合が高く(40.2% vs. 28.3%)、平均年齢が高く(61.8 歳 vs. 58.1 歳)、現在喫煙者の割合が高く(5.8% vs. 4.3%)、現在飲酒者の割合が少なく(46.0% vs. 48.6%)、BMI (kg/m²)が大きく(22.1 vs. 21.4)、収縮期血圧(mmHg)が高く(122.6 vs. 115.3)、HbA1c (%)が低く(5.50 vs. 5.54)、ベースライン調査時の eGFRcr(mL/min/1.73m²)が低い(66.2 vs. 79.4)結果となった。

4. CKD を有さない対象者における 6 年後の CKD 発症に関するリスク因子の検討

ベースライン調査時に CKD を有さない解析対象者において、6 年後の CKD 発症に関するリスク因子の検討結果を表 4 に示す。6 年後追跡調査における CKD 診断ありをアウトカムと定義し、ベースライン調査時における各変数(性別・年齢・BMI・現在喫煙の有無・現在飲酒の有無・収縮期血圧・Non HDL-C・HbA1c・eGFRcr)とアウトカムとの関連を検討した結果、単変量解析では男性、年齢、BMI、収縮期血圧が CKD 発症と有意な正の関連を認め(男性:オッズ比 1.70、95%信頼区間 1.08-2.69、年齢:オッズ比 1.06、95%信頼区間 1.03-1.09、収

縮期血圧:オッズ比 1.24、95%信頼区間 1.11-1.40)、eGFRcr が CKD 発症と有意な負の関連を認めた(オッズ比 0.77、95%信頼区間 0.73-0.81)。また、多変量解析の結果において、eGFRcr を調整しないモデルでは、年齢・収縮期血圧が CKD 発症と有意な正の関連を認めたが(年齢:オッズ比 1.05、95%信頼区間 1.02-1.08、収縮期血圧:オッズ比 1.17、95%信頼区間 1.02-1.34)、eGFRcr を調整したモデルでは eGFRcr と Non HDL-C が腎機能低下と有意な負の関連を認め(eGFRcr:オッズ比 0.76、95%信頼区間 0.72-0.81、Non HDL-C:オッズ比 0.91、95%信頼区間 0.82-0.995)、年齢・収縮期血圧と CKD 発症の有意な関連は消失した。

D 考察

本研究では動脈硬化性疾患の危険因子と腎機能低下・CKD 発症との関連につき検討し、その結果、年齢や収縮期血圧が腎機能低下や CKD 発症と関連することが示された。年齢に関しては、年齢を重ねるにつれて腎臓を含む各臓器の予備能も低下することが知られており、腎機能低下・CKD 発症の重要な危険因子であるといえる。また、(収縮期)血圧が高くなると、動脈硬化の進行に伴い腎機能が低下すると考えられることから、(収縮期)血圧も腎機能低下・CKD 発症の重要な危険因子であるといえる。一方、脂質(Non HDL-C)に関しては今回の解析結果で腎機能低下・CKD 発症のリスクを低下させる結果となっているが、この理由について現状では不明であり、今後の検討課題であるとする。また、糖代謝(HbA1c)や喫煙に関しては腎機能低下・CKD 発症の有意な危険因子とならなかったが、これに関しては本研究の対象者特性として血糖コントロールが良好でかつ喫煙者が著しく少ない集団であることが結果に影響したと考えられる。

以上をふまえると、動脈硬化性疾患の危険因子のなかで、腎機能低下・CKD 発症予防には血圧の管理が特に重要であると考えられるが、脂

質・糖代謝・喫煙といった他の因子に関しても動脈硬化性疾患の危険因子であることは既に数多くの研究で示されており、これらの管理も併せて行うことが動脈硬化性疾患に関する発症予防の観点からは重要であると考えられる。

E 結論

糖尿病性腎症の重症化予防を行うにあたり、動脈硬化性疾患の危険因子に関しては包括的な管理が必要であることが明記されており、重症化予防に資する保健指導ではこれら全ての危険因子に関して指導を行うことが求められている。一方でそれらの危険因子の重要度を見極めることも短い保健指導の時間を有効に活用するためには重要であり、今回の結果から少なくとも良好な血糖コントロールが保たれている中高年者に関しては、血圧管理の重要度が

高いことが示された。

また、糖尿病性腎症の重症化予防プログラムの効果を長期的に評価するにあたり、経年的な腎機能低下や CKD 発症の評価は不可欠である。本研究ではベースライン調査時に CKD を有さない対象者の約 10%が 6 年後に CKD を発症しており、中長期的な評価指標として妥当であるといえる。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

該当なし

H 知的所有権の出願・登録状況

該当なし

表 1：6 年間における eGFR の変化別にみた対象者特性

	Q1	Q2	Q3	Q4
eGFRcr, mL/min/1.73m ²	<0.46	0.46-4.55	4.55-9.52	>9.52
Median eGFRcr	-2.56	2.26	6.80	13.01
対象者数	232	232	232	232
性別, 男性	67 (28.9%)	77 (33.2%)	74 (31.9%)	64 (27.6%)
年齢, 歳	58.8 (8.5)	59.2 (8.1)	58.9 (8.5)	58.7 (9.1)
現在喫煙者	10 (4.3%)	11 (4.7%)	7 (3.0%)	13 (5.6%)
現在飲酒者	116 (50.0%)	115 (49.6%)	116 (50.0%)	109 (47.0%)
BMI, kg/m ²	21.6 (2.8)	21.7 (2.9)	21.5 (3.0)	21.3 (2.6)
収縮期血圧, mmHg	115.8 (17.3)	116.8 (16.7)	114.8 (16.4)	117.9 (19.4)
Non HDL-C, mg/dL	150.5 (31.7)	151.9 (30.2)	147.4 (30.4)	141.8 (31.0)
HbA1c, %	5.55 (0.43)	5.56 (0.34)	5.51 (0.36)	5.57 (0.56)
eGFRcr, mL/min/1.73m ²	72.3 (10.9)	73.0 (10.4)	75.4 (10.9)	83.9 (14.1)

eGFRcr = (6 年後追跡調査における eGFRcr) - (ベースライン調査における eGFRcr)

Non HDL-C = TC - HDL-C

連続変数は平均値 (標準偏差)、カテゴリ変数は対象者数 (割合) で表記

表 2 : 6 年間に於ける eGFR の低下と各変数との関連

	Univariable		Multivariable	
	OR	95%CI	OR	95%CI
性別, 男性	0.84	0.60-1.16	0.74	0.48-1.14
年齢, per 1 歳	1.00	0.98-1.01	1.03	1.01-1.06
現在喫煙者	1.42	0.72-2.78	1.33	0.58-3.03
現在飲酒者	0.89	0.66-1.20	0.92	0.64-1.31
BMI, per 1 kg/m ²	0.96	0.91-1.02	0.99	0.92-1.05
収縮期血圧, per 10 mmHg	1.07	0.99-1.17	1.17	1.05-1.30
Non HDL-C, per 10 mg/dL	0.92	0.87-0.96	0.92	0.87-0.97
HbA1c, per 1 %	1.15	0.83-1.59	1.00	0.69-1.45
eGFRcr, per 1 mL/min/1.73m ²	1.07	1.06-1.09	1.08	1.06-1.10

アウトカム : eGFR > 9.52mL/min/1.73m²

Non HDL-C = TC - HDL-C

単変量および多変量ロジスティック回帰分析にてオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を算出

表 3 : 6 年後追跡調査に於ける CKD 診断の有無別にみた対象者特性

	有	無
対象者数	87	763
性別, 男性	35 (40.2%)	216 (28.3%)
年齢, 歳	61.8 (7.5)	58.1 (8.7)
現在喫煙者	5 (5.8%)	33 (4.3%)
現在飲酒者	40 (46.0%)	371 (48.6%)
BMI, kg/m ²	22.1 (3.3)	21.4 (2.8)
収縮期血圧, mmHg	122.6 (21.5)	115.3 (16.9)
Non HDL-C, mg/dL	146.2 (26.9)	147.5 (31.6)
HbA1c, %	5.50 (0.28)	5.54 (0.45)
eGFRcr, mL/min/1.73m ²	66.2 (3.9)	79.4 (11.2)

解析対象者 : ベースライン調査時に CKD でない者 (eGFRcr > 60mL/min/1.73m²) 850 名

Non HDL-C = TC - HDL-C

連続変数は平均値 (標準偏差)、カテゴリ変数は対象者数 (割合) で表記

表 4：6 年後追跡調査における CKD 有病と各変数との関連

	Univariable		Multivariable Model 1		Multivariable Model 2	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
性別, 男性	1.70	1.08-2.69	1.40	0.79-2.45	1.79	0.88-3.64
年齢, per 1 歳	1.06	1.03-1.09	1.05	1.02-1.08	1.00	0.97-1.04
現在喫煙者	1.35	0.51-3.55	1.53	0.54-4.30	2.42	0.64-9.16
現在飲酒者	0.90	0.58-1.40	0.63	0.38-1.07	0.59	0.32-1.10
BMI, per 1 kg/m ²	1.08	1.00-1.16	1.05	0.96-1.14	1.00	0.90-1.10
収縮期血圧, per 10 mmHg	1.24	1.11-1.40	1.17	1.02-1.34	1.15	0.99-1.34
Non HDL-C, per 10 mg/dL	0.99	0.92-1.06	0.96	0.89-1.04	0.91	0.82-1.00
HbA1c, per 1 %	0.78	0.43-1.44	0.58	0.29-1.15	1.29	0.53-3.14
eGFRcr, per 1 mL/min/1.73m ²	0.77	0.73-0.81			0.76	0.72-0.81

解析対象者：ベースライン調査時に CKD でない者 (eGFRcr 60mL/min/1.73m²) 850 名

アウトカム：6 年後追跡調査における CKD 発症

Non HDL-C = TC - HDL-C

単変量および多変量ロジスティック回帰分析にてオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を算出

Model 1：eGFRcr 未調整モデル、Model 2：eGFRcr 調整モデル