

腎機能低下率に関連する因子の検討：地域住民を対象とした前向きコホート研究 （神戸研究）の8年追跡データを用いた解析

研究分担者	平田 匠（北海道大学大学院医学研究院 公衆衛生学教室）
研究協力者	岡村 智教（慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学）
研究協力者	久保 佐智美（公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構）
研究協力者	西田 陽子（公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構）

研究要旨

本研究では神戸研究のベースライン調査ならびに8年にわたる追跡調査のデータを活用し、地域住民における8年間の腎機能低下率に関連する因子の検討を行った。その結果、ベースラインにおける収縮期血圧が8年間の腎機能低下率と有意な正の関連を認め、血糖・脂質は8年間の腎機能低下率と有意な関連を認めなかった。また、ベースライン調査・2年ごとの各追跡調査における収縮期血圧・拡張期血圧の全測定値の平均を算出し、8年間の腎機能低下率との関連を検討した結果、平均収縮期血圧値が8年間の腎機能低下率と有意な正の関連を認めた。一方、2年間・4年間・6年間の腎機能低下率とベースライン調査時における収縮期血圧は正の関連を認めるものの統計学的な有意差はなく、高血圧・脂質異常症・糖尿病の治療を受けていない自覚的に健康な地域住民においては、収縮期血圧の長期的な管理が腎機能低下の予防に重要であることが示唆された。

A. 研究目的

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ており、現在行われている糖尿病性腎症重症化予防事業においても、血糖管理のみならず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を長期的に行うことが求められている。また、事業評価におけるアウトカム評価として腎機能低下だけでなく血圧など動脈硬化性疾患の危険因子の管理状況を短期的だけでなく中長期的にも評価することが必要であると糖尿病性腎症重症化予防に関する事業実施の手引き（厚生労働省保険局）に記載されている。本研究では、長期的な腎機能低下と関連する因子について、8年間の追跡が終了し現在も継続している地域住民を対象としたコホート研究のデータベースを用いて検討した。

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）・2年後追跡データ（調査期間：2012年10月～2014年5月）・4年後追跡データ（調査期間：2014年7月～2015年12月）・6年後追跡データ（調査期間：2016年9月～2018年1月）・8年後追跡データ（2018年5月～2019年12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、2・4・6・8年後のいずれかの追跡調査を実施していない者（289名）、データ

に欠測がある者（1名）を除外し、最終的な本研究の解析対象者は827名（男性244名、女性583名）であった。

本研究では登録時ならびに各追跡調査時におけるeGFRcr (mL/min/1.73m²)をそれぞれ算出し（ベースライン調査時、2年後追跡調査時、4年後追跡調査時、6年後追跡調査時、8年後追跡調査時のeGFRcrをそれぞれeGFRcr0、eGFRcr2、eGFRcr4、eGFRcr6、eGFRcr8として表示）、ベースライン調査～各追跡調査時におけるeGFRcrの変化率（ Δ 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、各追跡期間における Δ eGFRcr%（%）は $\Delta eGFRcr\% = (eGFRcr0 - \text{最終追跡調査時 eGFRcr}) / eGFRcr0 * 100$ で算出した（たとえば4年間における Δ eGFRcr%は $(eGFRcr0 - eGFRcr4) / eGFRcr0 * 100$ で算出した）。

まず、全対象者の対象者特性につき記述統計量を示した。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。次に、各追跡期間（2年後・4年後・6年後・8年後）における Δ eGFRcr%をアウトカムとし、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（SBP）・総コレステロール（TC）・HbA1c・eGFRcr）とアウトカムとの関連を重回帰分析にて検討した。さらに、血圧と腎機能低下率（ Δ eGFRcr%）との関連については、高血圧ガイドライン2019に記載されている基準に基づいた血圧のカテゴリ（正常血圧：収縮期血圧（SBP）120mmHg未満かつ拡張期血圧（DBP）80mmHg未満、正常高値血圧：SBP120-129mmHgかつDBP80mmHg未満、高値血圧：SBP130-139mmHgかつまたはDBP80-89mmHg、高血圧：SBP140mmHg以上かつまたはDBP90mmHg以上）をベースライン調査時の

SBPの代わりに重回帰モデルに投入し、正常血圧群と比較して他群で腎機能低下率が高くなるかにつき検討した。同様に、追跡期間におけるSBP・DBPのすべての測定値を用いて、各追跡期間における平均値・最大値を算出し、それらの値をベースライン調査時のSBPの代わりに重回帰モデルに投入した場合、これらの血圧値が腎機能低下率と関連するかにつき検討した。

C. 研究結果

1. 解析対象者の特性（表1）

全解析対象者は827名（男性244名・女性583名）であり、平均年齢は58.9歳であった。また、現在喫煙者は31名（3.8%）、現在飲酒者は397名（48.0%）であり、歩行習慣を有している者は469名（56.7%）であった。また平均BMIは21.5kg/m²であり、肥満者（BMI 25kg/m²以上）は86名（10.4%）であった。血圧に関しては、平均SBPが116.3mmHg、平均DBPが72.0mmHgとなっており、高血圧を有する者（SBP140mmHg以上またはDBP90mmHg以上）は98名（11.9%）であった。脂質に関しては平均TC216.2mg/dL、平均HDL-C 68.7mg/dLとなっており、脂質異常症を有する者（Non HDLコレステロール（=TC-HDL-C）170mg/dL以上）は205名（24.8%）であった。さらに、糖代謝に関しては、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）は14名（1.7%）であった。最後に、腎機能に関しては、平均血清クレアチニン値は0.69mg/dL、平均eGFR値は76.0mL/min/1.73m²であった。

2. 腎機能低下率と関連する因子の検討（表2・表3）

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。各追跡期間（2年・4年・6年・8年）における腎機能低下率（ Δ eGFRcr%）の中央値はそれぞれ2.8%、

4.7%、6.3%、6.7%であった。各追跡期間における腎機能低下率 (Δ eGFRcr%) 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・TC・HbA1c・eGFRcr) とアウトカムとの関連を検討した結果、ベースライン調査時の eGFRcr は各追跡期間 (2年・4年・6年・8年) の腎機能低下率と有意な正の関連を認めた (2年: $\beta=0.23$ 、95%信頼区間 0.18-0.28、4年: $\beta=0.19$ 、95%信頼区間 0.14-0.24、6年: $\beta=0.20$ 、95%信頼区間 0.15-0.25、8年: $\beta=0.21$ 、95%信頼区間 0.16-0.25)。また、年齢 (10歳ごと) は4年・6年の腎機能低下率と有意な正の関連を認め (4年: $\beta=0.94$ 、95%信頼区間 0.10-1.78、6年: $\beta=1.01$ 、95%信頼区間 0.17-1.84)、TC (10mg/dL ごと) が6年の腎機能低下率と有意な負の関連を認めた ($\beta=-0.28$ 、95%信頼区間 -0.47-0.09)。さらに、収縮期血圧 (10mmHg ごと) は2年・4年・6年の腎機能低下率とは有意な関連を認めなかったが、8年の腎機能低下率と有意な正の関連を認めた ($\beta=0.51$ 、95%信頼区間 0.13-0.90)。

次に、各種血圧指標と各追跡期間における腎機能低下率との関連につき検討した結果を表3に示す。ベースライン調査時の血圧をもとに全対象者を正常血圧・正常高値血圧・高値血圧・高血圧の4群に分類して腎機能低下率との関連を検討した結果、正常血圧と比較し高血圧で8年後の腎機能低下率と有意な正の関連を認めた ($\beta=2.42$ 、95%信頼区間 0.42-4.42)。また、追跡期間中に測定した SBP・DBP の平均値・最大値と腎機能低下率との関連を検討した結果、平均 SBP (10mmHg ごと) ならびに最大 SBP (10mmHg ごと) が8年後の腎機能低下率と有意な正の関連を認めた (平均 SBP: $\beta=0.60$ 、95%信頼区間 0.17-1.04、最大 SBP: $\beta=0.57$ 、95%信頼区間 0.20-0.95)。

D. 考察

本研究では各追跡期間における腎機能低下率

と関連する因子につき検討し、その結果、ベースライン調査時の腎機能が全追跡期間における腎機能低下率、年齢が4年および6年における腎機能低下率、収縮期血圧が8年における腎機能低下率と正の関連を示した。また総コレステロールが6年における腎機能低下率と有意な負の関連を認めた。

本解析対象者においてはベースライン調査時の腎機能が低いほど追跡期間における腎機能低下の程度が大きくなっていることから、CKDを有さない腎機能が保たれている対象者においては、eGFR 単独で腎機能を評価するだけでなく eGFR の経年変化についても十分な注意を払う必要があると考えられた。また年齢に関しては、年齢を重ねるにつれて腎臓を含む各臓器の予備能が低下することにより腎機能低下をきたすと考えられ、特に高齢者においては腎機能の経年変化に注意を払う必要があることが示唆された。さらに本研究では脂質 (TC) に関して今回の解析結果で6年における腎機能低下率と負の関連を示したが、この理由について現状では不明である。TC は8年における腎機能低下率と有意な関連を認めておらず、今後さらに長期に追跡して同様の関連を示すか検討することで、腎機能低下率との真の関連を明らかにする必要がある。

収縮期血圧に関しては、6年までの追跡期間では腎機能低下率と有意な関連を示さなかったが、点推定値は徐々に上昇しており、8年の追跡期間で初めて腎機能低下率と有意な関連を示した。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が、その進行が緩徐であることから腎機能低下との有意な関連を認めるまで8年という長い時間を要したものと考えられた。また追加解析において、8年間で測定した収縮期血圧の平均値および最大値がともに8年後の腎機能低下率と有意な正の関連を示した。これらの結果から、短期的な血圧管理だけでなく中・長期的に適切な血圧管理を行うことが腎機能

低下を予防する上で重要であることを示唆するとともに、複数年測定した血圧の平均値ならびに最大値が糖尿病性腎症重症化予防における中・長期的な評価指標として活用可能であることが示唆された。

以上をふまえると、中長期的な血圧管理が腎機能低下予防を図る上で重要であり、それらを捉える指標を糖尿病性腎症重症化予防プログラムの中長期的なアウトカム評価項目として積極的に導入する必要があることが示唆された。また、腎機能が保たれている例では腎機能の評価を eGFR 単独で行うだけでなくその変化率（経年変化）を測定・評価することも重要であると考えられた。

E. 結論

糖尿病性腎症重症化予防プログラムにおけるアウトカム評価を行うにあたり、短期的指標のほかにも中長期的指標を設定する必要がある。本研究の結果では中長期的に適切な血圧管理を行うことが腎機能低下率の低下に寄与することが示され、血圧（特に収縮期血圧）は短期的指標だけでなく中長期的指標としても重要であることが示唆された。また単年での血圧値だけでなく、複数年測定した血圧（特に収縮期血圧）の平均値や最大値も中長期的指標として活用可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文・著書

Kubo S, Nishida Y, Kubota Y, Higashiyama A,

Sugiyama D, Hirata T, Miyamatsu N, Tanabe A, Hirata A, Tatsumi Y, Kadota A, Kuwabara K, Nishikawa T, Miyamoto Y, Okamura T. Higher serum uric acid level is associated with renal function assessed by cystatin C in a Japanese general population without chronic kidney disease: the KOBE study. BMC Nephrol 2019; 20: 117.

2. 学会発表・講演

- 1) 平田 匠. 糖尿病とその合併症を予防するために. 美里町糖尿病性腎症重症化予防講演会. 2019年11月（宮城県美里町）
- 2) 平田 匠. 糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果的な推進に向けて～事業評価を中心に～. 令和元年度 糖尿病性腎症重症化予防プログラム定着促進事業に係る大崎圏域研修会（宮城県保健福祉部主催）. 2019年11月（宮城県大崎市）
- 3) 平田 匠. 糖尿病性腎症重症化予防の基本的な考え方. 令和元年度糖尿病性腎症重症化予防研修会（宮城県国民健康保険団体連合会主催）. 2020年1月（宮城県仙台市）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表 1：全解析対象者の特性

全対象者数	827
男性、n (%)	244 (29.5%)
年齢 (歳)	58.9 (8.4)
BMI (kg/m ²)	21.5 (2.8)
現在喫煙あり、n (%)	31 (3.8%)
現在飲酒あり、n (%)	397 (48.0%)
歩行習慣あり、n (%)	469 (56.7%)
HbA1c (%)	5.53 (0.36)
SBP (mmHg)	116.3 (17.7)
DBP (mmHg)	72.0 (11.1)
TC (mg/dL)	216.2 (32.2)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	76.0 (12.5)

BMI：Body mass index、SBP：収縮期血圧、DBP：拡張期血圧、TC：総コレステロール
 eGFR：推定糸球体濾過量（血清クレアチニン値に基づく）

表 2：腎機能低下率と関連する因子（重回帰分析）

	2y		4y		6y		8y	
	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI
性別、男性	0.71	(-0.77, 2.19)	-0.28	(-1.82, 1.26)	-0.43	(-1.96, 1.11)	-0.77	(-2.33, 0.79)
年齢、10歳ごと	0.70	(-0.11, 1.50)	0.94	(0.10, 1.78)	1.01	(0.17, 1.84)	0.81	(-0.04, 1.66)
BMI	-0.01	(-0.24, 0.22)	0.05	(-0.19, 0.29)	-0.05	(-0.28, 0.19)	0.09	(-0.15, 0.33)
現在喫煙	-0.81	(-3.83, 2.21)	1.09	(-2.05, 4.24)	1.18	(-1.95, 4.31)	-0.53	(-3.71, 2.65)
現在飲酒	-0.48	(-1.70, 0.74)	-0.91	(-2.18, 0.36)	-0.08	(-1.34, 1.19)	0.78	(-0.51, 2.06)
歩行習慣	0.29	(-0.93, 1.51)	0.01	(-1.26, 1.28)	-0.82	(-2.09, 0.44)	-1.07	(-2.35, 0.22)
HbA1c	0.64	(-0.98, 2.26)	-0.11	(-1.80, 1.57)	0.35	(-1.33, 2.03)	0.59	(-1.11, 2.30)
SBP、10mmHg ごと	0.09	(-0.27, 0.45)	0.15	(-0.23, 0.53)	0.36	(-0.02, 0.73)	0.51	(0.13, 0.90)
TC、10mg/dL ごと	0.004	(-0.18, 0.19)	-0.05	(-0.24, 0.14)	-0.28	(-0.47, -0.09)	-0.17	(-0.36, 0.02)
eGFR	0.23	(0.18, 0.28)	0.19	(0.14, 0.24)	0.20	(0.15, 0.25)	0.21	(0.16, 0.25)

BMI : Body mass index、SBP : 収縮期血圧、TC : 総コレステロール

eGFR : 推定糸球体濾過量 (血清クレアチニン値に基づく)

表 3 : 各種血圧指標と各追跡期間における腎機能低下率の関連 (重回帰分析)

	2y		4y		6y		8y	
	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI
ベースライン調査時血圧								
正常血圧 (n=483)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
正常高値血圧 (n=96)	0.80	(-1.04, 2.65)	1.82	(-0.09, 3.73)	0.58	(-1.33, 2.49)	0.44	(-1.50, 2.38)
高値血圧 (n=151)	0.06	(-1.53, 1.65)	-0.34	(-1.99, 1.31)	0.19	(-1.46, 1.83)	0.98	(-0.69, 2.66)
高血圧 (n=98)	0.67	(-1.23, 2.57)	0.54	(-1.44, 2.51)	1.50	(-0.47, 3.48)	2.42	(0.42, 4.42)
当該追跡調査時まで測定した血圧								
平均収縮期血圧、10mmHg ごと	0.09	(-0.27, 0.45)	0.10	(-0.32, 0.52)	0.30	(-0.13, 0.73)	0.60	(0.17, 1.04)
最大収縮期血圧、10mmHg ごと	0.09	(-0.27, 0.45)	0.10	(-0.28, 0.48)	0.24	(-0.14, 0.61)	0.57	(0.20, 0.95)
平均拡張期血圧、10mmHg ごと	-0.05	(-0.63, 0.54)	0.07	(-0.58, 0.73)	0.13	(-0.53, 0.79)	0.23	(-0.45, 0.91)
最大拡張期血圧、10mmHg ごと	-0.05	(-0.63, 0.54)	0.08	(-0.54, 0.69)	0.20	(-0.40, 0.81)	0.42	(-0.19, 1.02)

ベースライン調査時の性別・年齢・BMI・現在喫煙の有無・現在飲酒の有無・総コレステロール (TC)・HbA1c・eGFRcr で調整した

正常血圧は収縮期血圧 (SBP) 120mmHg 未満かつ拡張期血圧 (DBP) 80mmHg 未満、正常高値血圧は SBP120-129mmHg かつ DBP80mmHg 未満、高値血圧は SBP130-139mmHg かつ/または DBP80-89mmHg、高血圧は SBP140mmHg 以上かつ/または DBP90mmHg 以上と定義した

平均収縮期/拡張期血圧は当該期間中に測定したすべての収縮期/拡張期血圧の平均値、最大収縮期/拡張期血圧は当該期間中に測定したすべての収縮期/拡張期血圧の最大値と定義した