

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2021年度分担研究報告書

4. 慢性腎臓病が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響

研究分担者	櫻井勝	金沢医科大学医学部衛生学
	二宮利治	九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野
	石川鎮清	自治医科大学医学教育センター
	入江ふじこ	茨城県つくば保健所
	西連地利己	獨協医科大学医学部公衆衛生学講座
	木山昌彦	大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター
	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室
顧問	中川秀昭	金沢医科大学医学部衛生学
	清原裕	久山生活習慣病研究所
	齋藤重幸	札幌医科大学 保健医療学部看護学科 基礎臨床医学講座

【目的】

本邦における心血管疾患(CVD)の生涯リスクの規定要因に関するエビデンスは乏しい。近年、幾つかのコホート研究において慢性腎臓病(CKD)がCVD死亡や発症の危険因子であることが指摘されているが、CKDが生涯リスクに与える影響について、日本人を対象とした報告はない。そこで、EPOCH JAPAN(the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan)において、アウトカムをCVDによる死亡として、CKDの有無別、蛋白尿の有無とeGFR値の組み合わせによる生涯リスクの算出を行った。

【解析対象集団】

全15コホートのうち、他の集団とベースライン調査時期が大きく異なるコホートと職域のコホートを除く、計8コホートを解析対象とした。個人の除外基準を、40歳未満、CVD既往の情報なし、CVD既往者とすると、計49,238名が解析対象となり、そのうち男性は42.6%であった。平均追跡期間は14.0年(689,332人年)で、追跡期間中のCVDによる死亡は2,491名(男性1,214名、女性1,277名)であった。

【解析方法】

CVD の生涯リスクとはある年齢 (index age と呼称する) における残りの生涯で CVD によって死亡する確率で、Kaplan Meier 法の修正版を用い、年齢をタイムスケールとして扱うことにより、異なる年齢でコホートに組み入れられることを考慮している。また本手法は他の死因で亡くなった場合の影響も補正しており、所謂、競合リスクを調整した解析手法である。40 歳時点から 80 歳時点までの 10 年毎の年齢において、男女別に慢性腎臓病有と無の分類、CKD-EPI 式で算出した eGFR 値(mL/min/1.73m²)による層別 (1. 90≤eGFR, 2. 75≤eGFR<90, 3. 60≤eGFR<75, 4. eGFR<60) と蛋白尿の組み合わせ(1. eGFR≥90 and 尿蛋白無し、2. 75≤eGFR<90 and 尿蛋白無し、3. 60≤eGFR<75 and 尿蛋白無し、4. eGFR<60 and 尿蛋白無し、5. 尿蛋白有り)で生涯リスクの推定を行った。

【解析結果】

ベースライン時点における平均年齢は“eGFR<60 and 尿蛋白無し”において男性は 70.2 歳、女性は 71.7 歳で最も高く、“eGFR≥90 and 尿蛋白無し”では男性は 52.9 歳、女性は 53.7 歳で最も低かった。eGFR 値が高くなる程、収縮期血圧は低くなる傾向が男女共に認められ、“尿蛋白有り”と“eGFR<60 and 尿蛋白無し”で男性では同程度に高く、女性では“尿蛋白有り”で最も高かった。その他のベースライン時点における男女別の基本特性を表 1 に示す。

40 歳時点における生涯リスク(95%信頼区間)は、男性の CKD 無し群で 17.4(15.3-18.6)%、CKD 有り群で 23.8(19.2-26.9)%、女性の CKD 無し群で 14.7(13.2-15.8)%、CKD 有り群で 22.4(18.4-25.8)%であった。男女共に、CKD 有り群で生涯リスクが高い傾向があった。各 index age における CKD による CVD 死亡の生涯リスクを表 2 に示す。

蛋白尿と eGFR 値の組み合わせでは、男性における 40 歳時点の生涯リスクは“eGFR≥90 and 尿蛋白無し”で 13.0(5.5-17.5)%、“75≤eGFR<90 and 尿蛋白無し”で 15.9(12.9-17.6)%、“60≤eGFR<75 and 尿蛋白無し”で 19.8(16.6-22.2)%、“eGFR<60 and 尿蛋白無し”で 23.5(18.0-27.8)%、“尿蛋白有り”で 24.3(16.1-28.7)%であった。女性ではそれぞれ、9.3(4.5-13.0)%、13.5(11.4-15.2)%、17.1(14.5-18.9)%、18.7(14.6-22.8)%、26.7(18.3-32.4)%であった。各 index age における蛋白尿と eGFR 値の組み合わせによる CVD 死亡の生涯リスクを表 2 に示す。また、40 歳時点から 90 歳までの蛋白尿と eGFR 値の組み合わせにおける各層での累積死亡率を図 1 に示す。

【考察】

CKD 有りで CVD 死亡の生涯リスクは高く、eGFR 値が 60~90 の正常範囲の間でも eGFR 値が低い程生涯リスクが高くなる傾向が男女ともあった。男性では、“蛋白尿有り”の層と“eGFR<60 and 尿蛋白無し”の層で生涯リスクが同程度に高かったが、女性では“蛋白尿有り”の層で生涯リスクが最も高く、性別によって CVD の生涯リスクとなる CKD の背景要因は異なる可能性が示唆された。

【結論】

CKD のステージが高くなるに従って CVD によって死亡する生涯リスクが高くなることが示された。末期腎不全に至ることを予防するために、若年時からの生活習慣の改善や早期治療の動機付けとして、本研究の結果は有用であると考えられた。

【今後の研究計画】

本研究の結果は 2021 年 4 月にオンライン開催された ESC Preventive Cardiology2021 において “Impact of Proteinuria and Low eGFR on Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Death: A Pooled Analysis of Data From the Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Study” のタイトルで学会発表を行った。現在は論文執筆中である。

表 1 ベースライン時点における男女別の基本特性

	Proteinuria+ -	Proteinuria -	Proteinuria -	Proteinuria -	Proteinuria -	Total
	0≤eGFR< 60	60≤eGFR< 75	75≤eGFR< 90	90≤eGFR		
Men						
N	875	725	3,022	9,210	7,134	20,966
Age (years)	60.8 ± 11.7	70.2 ± 10.1	65.1 ± 10.7	58.2 ± 9.8	52.9 ± 9.7	57.9 ± 11.0
BMI (kg/m²)	23.5 ± 3.4	22.7 ± 3.0	22.8 ± 3.1	22.9 ± 2.8	23.1 ± 2.9	23.0 ± 2.9
SBP (mmHG)	144.1 ± 23.9	144.1 ± 22.7	139.8 ± 21.9	134.1 ± 20.0	129.3 ± 17.5	134.0 ± 20.2
DBP (mmHG)	85.2 ± 13.5	83.0 ± 12.0	82.5 ± 12.3	82.1 ± 12.0	80.0 ± 11.5	81.6 ± 12.0
Serum Cholesterol (mmol/L)	5.3 ± 1.1	5.1 ± 1.0	5.1 ± 0.9	5.1 ± 0.9	5.0 ± 0.9	5.1 ± 0.9
Diabetes Mellitus (n(%))	152 (17.4)	58 (8.0)	230 (5.5)	485 (7.6)	351 (4.9)	1,276
Current Smoking	445 (50.9)	280 (38.6)	1,355 (44.8)	4,784 (51.9)	3,984 (55.8)	10,848

(n(%))						
Women						
N	599	1,004	3,330	11,699	11,640	28,272
Age (years)	62.3 ± 12.5	71.7 ± 10.3	66.6 ± 10.6	60.0 ± 8.7	53.7 ± 9.5	58.6 ± 10.6
BMI (kg/m²)	24.0 ± 3.9	22.9 ± 3.6	23.1 ± 3.5	23.3 ± 3.3	23.3 ± 3.2	23.3 ± 3.3
SBP (mmHG)	146.4 ± 25.7	143.1 ± 22.9	140.0 ± 22.5	133.8 ± 20.6	126.8 ± 18.4	132.3 ± 20.9
DBP (mmHG)	83.3 ± 13.4	79.4 ± 11.9	80.0 ± 11.9	79.9 ± 11.6	77.4 ± 11.3	78.9 ± 11.6
Serum Cholesterol (mmol/L)	5.7 ± 1.2	5.6 ± 1.1	5.5 ± 1.0	5.5 ± 1.0	5.3 ± 0.9	5.4 ± 1.0
Diabetes Mellitus (n(%))	79 (13.2)	83 (8.3)	223 (6.7)	504 (4.3)	301 (2.6)	1,190
Current Smoking (n(%))	43 (7.2)	83 (8.3)	249 (6.7)	748 (6.4)	784 (6.7)	1,907

表2 男女別の CVD による死亡の生涯リスク

Risk Factor Level	Index Age of Lifetime Risk			
	40 years	50 years	60 years	70 years
Men				
CKD				
Yes	23.8 (19.2–26.9)	23.4 (18.9–26.3)	23.7 (19.3–26.7)	22.2 (17.7–25.1)
No	17.4 (15.3–18.6)	17.3 (15.2–18.5)	17.3 (15.2–18.5)	16.8 (14.6–18.1)
Combination of Proteinuria and eGFR				

level				
Yes	24.3 (16.1 – 28.7)	23.9 (15.7 – 28.2)	24.2 (15.8 – 28.6)	24.0 (15.3 – 28.8)
No : 0<=eGFR<60	23.5 (18.0 – 27.8)	23.5 (18.0 – 27.8)	24.5 (19.0 – 28.7)	20.9 (15.5 – 24.7)
No : 60<=eGFR<75	19.8 (16.6 – 22.2)	20.0 (16.9 – 22.1)	20.0 (16.8 – 22.0)	19.4 (16.3 – 21.5)
No : 75<=eGFR<90	15.9 (12.9 – 17.6)	15.7 (12.8 – 17.5)	15.5 (12.6 – 17.3)	14.7 (11.7 – 16.7)
No : 90<=eGFR	13.0 (5.5 – 17.5)	13.0 (5.4 – 17.5)	12.8 (5.2 – 17.6)	12.3 (4.6 – 17.4)
Women				
CKD				
Yes	22.4 (18.4 – 25.8)	21.7 (18.1 – 24.5)	22.8 (19.2 – 25.6)	21.9 (18.4 – 24.7)
No	14.7 (13.2 – 15.8)	14.7 (13.3 – 15.9)	14.7 (13.2 – 15.8)	14.5 (13.1 – 15.7)
Combination of Proteinuria and eGFR level				
Yes	26.7 (18.3 – 32.4)	25.7 (17.3 – 31.1)	27.1 (18.7 – 32.7)	26.0 (17.4 – 31.9)
No : 0<=eGFR<60	18.7 (14.6 – 22.8)	20.1 (16.0 – 23.4)	21.0 (16.9 – 24.4)	20.7 (16.7 – 23.9)
No : 60<=eGFR<75	17.1 (14.5 – 18.9)	17.2 (14.9 – 19.0)	17.4 (15.1 – 19.2)	17.3 (15.0 – 19.1)
No : 75<=eGFR<90	13.5 (11.4 – 15.2)	13.5 (11.4 – 15.2)	13.3 (11.2 – 15.0)	13.1 (11.0 – 14.8)
No : 90<=eGFR	9.3 (4.5 – 13.0)	9.2 (4.5 – 13.0)	9.1 (4.3 – 13.0)	8.8 (4.0 – 12.8)

図1 男女別の eGFR 値と尿蛋白の組み合わせにおける 40 歳から 90 歳までの CVD による死亡の累積死亡率

