

令和5年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

日本人一般住民におけるCKDによる心血管リスクの性・年齢による違いの検討

研究分担者 石川鎮清 自治医科大学情報センター 教授

研究協力者 白石裕子 自治医科大学地域医療学センター総合診療部門 助教

研究要旨

日本人一般住民において、慢性腎臓病（CKD）が心血管疾患（CVD）に与える性・年齢別の影響についてはよくわかっていない。今回、日本人の一般住民に対して、CKDのCVDに対するリスクを性別、年齢別で層別に解析した。対象は全国12地区で1992-1995年で収集したベースライン12,490人のうち、eGFRの計算ができた5,163人を対象とした。平均追跡期間は約10年であった。アウトカムは脳卒中、心筋梗塞の発症および突然死とし、合計で175例であった。Cox比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行ったところ、CKDによる全CVD、脳卒中、心筋梗塞、突然死のハザード比は、それぞれ、1.18（95%信頼区間0.83-1.68）、0.96（0.63-1.46）、3.02（1.2-7.62）、1.29（0.43-3.87）であった。年齢別では、心筋梗塞のハザード比は65歳未満で7.24で、65歳以上で1.65であった。性別では、心筋梗塞のハザード比は、男性で3.55、女性で2.09であった。若年および男性でCKDによる心筋梗塞のリスクが上昇していた。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）は、日本のみならず全世界で主要な公衆衛生的な問題となっている。過去の報告では、CKDは人口の13%に上るとされる[1]。CKDは、心血管疾患に発展し、CKDの死亡原因の約50%がCVDとなっている[2, 3]。久山町研究では、40歳以上の2,634人を前向きに追跡したところ、12年間の追跡期間で、CKDによるCVD発症は3倍となっていた[4]。一方、テヘランの都市部住民による研究では、CKDはCVDの独立したリスクとはなっていなかった[5]。日本では、心筋梗塞の発症より脳卒中の発症の方が多く、欧米では、粥状硬化による心筋梗塞の発症

が脳卒中より多い[6]。欧米に比べて、アジアでは高血圧による影響が大きく脳卒中の発症は、心筋梗塞の約2.5倍となっている[7]。

CKDのCVDに対するリスクは年齢、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙が影響する。JMSコホート研究では、日本人の田舎の一般住民を対象に追跡調査を行っており、糖尿病の有病率は低く、心筋梗塞の発症は外国に比べてかなり低かった。CKDのCVDに対するリスクは、性や年齢、人種によって異なっている[8, 9]。

今回JMSコホート研究のデータを用いて、CKDのCVDに対する性、年齢による影響について検討した。

B. 研究方法

対象者

JMS コホート研究は、1992 年より開始された全国 12 地区での地域一般住民を対象とした循環器疾患に関する大規模コホート研究である [10]。研究の参加者は 12,490 人(男性 4,911、女性 7,579 人)であり、ベースラインデータの収集は 1992 年から 1995 年にかけて行われ、平均追跡期間は 10.8 年であった。12,490 人のうち、eGFR が計算でき、追跡調査が行えた 5,163 人(男性 1,866 人、女性 3,297 人)を対象とした。

データ収集

ベースラインデータは、健診受診時に収集した。性別、年齢、BMI、血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒、中性脂肪(TG)、総コレステロール(TC)、血清クレアチニン(Cr)、血糖、HbA1c を収集した。既往歴、生活習慣については自記式調査法で行った。血圧は座位 5 分安静後に自動血圧計(BP203RV-II, 日本コーリン)で測定した。高脂血症は TG \geq 150 mg/dL、TC \geq 220 mg/dL または高脂血症治療中とした。糖尿病は、HbA1c \geq 6.5%、随時血糖 \geq 200 mg/dL または糖尿病治療中とした。eGFR は日本腎臓病学会による補正式(MDRD-eGFR) [11]を用いた。KDOQI ガイドラインにより eGFR < 60 mL/min/1.73 m² を CKD と定義した [12]。

追跡調査

脳卒中、心筋梗塞および突然死を 2005 年まで追跡調査で確認した。毎年の健診

を利用し、確認出来なかった場合は、郵送や電話で直接対象者に確認し、脳卒中または心筋梗塞の発症が疑われる場合には、受診した病院で確認の上、発症登録を行った。死亡については、厚生労働省の許可を得て死亡小票の閲覧により死亡日および死因を確認した。転出は役所において確認した。

アウトカム

非てんかん性の神経学的欠損が 24 時間以上持続するものとした。心筋梗塞は WHO の MONICA の基準に従った [13]。

統計解析

値は平均値±標準偏差および割合で示した。平均値の差は t 検定、割合は χ^2 検定で行った。Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を計算した。年齢は 65 歳以上と未満で層別に解析し、性別でも層別に解析した。Model 1 は調整なし、Model 2 は性と年齢で調整、Model 3 は年齢、性、BMI、収縮期血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒で調整した。Model 4 は、年齢別では 65 歳未満と 65 歳以上で分けて、性、BMI、収縮期血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒で調整した。Model 5 は、性別で分けて、年齢、BMI、収縮期血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、飲酒で調整した。解析には SPSS ver. 26.0 を使い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

(倫理面への配慮)

今回の研究は倫理審査委員会の承認のも

と行っている（自治医科大学 Epidemiology 03-01）。

C. 研究結果

平均年齢は 59.9 歳±12.2 歳、65 歳以上は 19.7%（1,015 人）であった。CKD（eGFR<60）は、17.8%で、eGFR の CKD 群では、平均は 53.8±5.3 で、非 CKD 群では、82.5±19.5 であった（表 1）。平均追跡期間は 10.0 年±2.3 年で、CVD172 例のうち、CKD 群は 49 例、非 CKD 群は 123 例で、脳卒中、心筋梗塞、突然死はそれぞれ、135 例、21 例、16 例であった。65 才未満と 65 才以上の CKD 群における粗発症率は対 10 万人年で、それぞれ全イベント 338.6 対 856.9、脳卒中 238.7 対 579.9、心筋梗塞 69.9 対 166.6、突然死 27.8 対 99.5 であった。男性と女性の粗発症率は対 10 万人年で、それぞれ全イベント 845.8 対 331.9、脳卒中 514.9 対 259.2、MI 252.5 対 28.6、SD 62.5 対 42.8 であった（表 2）。

全イベント、脳卒中、MI、SD の多変量調整 HR（95%CI）は、それぞれ 1.18（0.83-1.68）、0.96（0.63-1.46）、3.02（1.2-7.62）、1.29（0.43-3.87）であった。全イベント、脳卒中、SD の多変量調整 HR は、有意に上昇しなかった。65 才未満の対象者において、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、MI、SD の HR（95%CI）はそれぞれ 1.67（1.0-2.79）、1.2（0.66-2.18）、7.24（1.82-28.77）、7.81（0.67-90.66）であり、全イベントおよび MI 発症のリスクにおいて有意差が認められた。65 才以上の対象者において、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、

MI、SD の HR（95%CI）は、それぞれ 1.11（0.68-1.8）、1.02（0.57-1.83）、1.65（0.49-5.64）、および 0.89（0.23-3.39）であり、全ての発症のリスクに有意差は認めなかった。

男性では、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、MI、SD の HR（95%CI）はそれぞれ 1.3（0.81-2.1）、1.01（0.56-1.83）、3.55（1.25-10.06）、0.85（0.17-4.25）で有意差が認められた。女性では、非 CKD 群に対する CKD 群の、全イベント、脳卒中、MI、SD の HR（95%CI）はそれぞれ 1.02（0.6-1.72）、0.87（0.48-1.58）、2.09（0.29-14.92）、2.15（0.41-11.27）で有意差は認めなかった（表 3）。

D. 考察

日本の地域住民において CKD の有無にかかわらず、5,163 人の対象者をほぼ 10 年間追跡した。CKD 群は MI の独立した危険因子として同定した。本研究の対象者集団では脳卒中の発症率は MI の発症率よりも高かったが、脳卒中と CKD 群に関連は見られなかった。男性における MI の発症は、CKD 群で非 CKD 群より有意に高く（3.6 倍）、女性では CKD 群と非 CKD 群で有意差はなかった。年齢で層別化した解析では、65 才未満の対象者の MI 発症のリスクは CKD 群で非 CKD 群より有意に高く（7.2 倍）、65 才以上では CKD 群と非 CKD 群で有意差はなかった。CKD 群の、非 CKD 群と比較した MI 発症のリスクは非高齢者および男性で、より顕著であった。脳卒中および SD 発症のリスクは、本研究では CKD 群と非 CKD 群の間で有意差はなかった。冠動脈疾患のリスクは、腎機能の低下と

ともに著しく上昇することがこれまでに報告されている [14]。2016年のメタ解析では、eGFR < 60 mL/min/1.73 m² のCKDに関連するMIのリスクは1.52であった [15]。本研究で、MI発症のリスクをHRで見るとCKD群で非CKD群より3.02倍高く、これまでの知見と一致した。CKD群のMI発症のリスクは、本研究ではメタ解析のそれよりも2倍高かったが、MIの発症率は著しく低かった。本研究においてDMを有する者は3.3%であり、これは日本における他のコホート研究よりも低かった [16, 17]。DMや肥満などの少ない本研究では、動脈硬化、血管の炎症などの危険因子が少なく、CVD発症数が少なかった可能性は考えられる。本第1研究で、年齢、SBP、HLがCKDと相関し、CKDとの関係はTCが増加するほど強くなり、高TG症が独立してCKDと関連していることを示した。DMは従来からあるCKDの危険因子の一つであるが、本第1研究ではCKDやeGFRの低下とは関連しなかった [18]。本研究のようにDMが少ない集団では、HLやHTがCKDやMIの発症に重要な役割を果たす可能性がある。

これまでの研究で、CKDはCVDの発症と独立して関連しており、非古典的な危険因子とみなされていた [19]。非古典的あるいは遺伝的要因は、ゲノム異常、ミネラル代謝異常、酸化的尿毒症蓄積、カルバミル化反応などの影響を受け、微小な炎症と酸化ストレスを増加させることで動脈硬化の発症に寄与すると考えられる [20, 21]。CKDを有する若年成人や男性では、肥満やHLが少ないため、微小血管の炎症が動脈硬化性疾患への移行準備の引き金

になる可能性がある。

本研究では、発症数は脳卒中がMIより多く、CKDは脳卒中の危険因子ではないことを示した。日本の10地域の住民を対象としたコホート研究であるJapan Arteriosclerosis Longitudinal Study Existing Cohort Combineでは、交絡因子を調整しても、男性ではeGFRの低下と脳卒中との間に関係はないが、女性ではeGFRの低下により脳卒中が多かった [22]。eGFRが低いアジア人では、非アジア人よりも脳卒中のリスクが高かった [23]。これら日本と諸外国でのeGFRと脳卒中の関係性の相違は、CKDの有病率が本研究では17.7%、他の研究では10~15%であるなど、対象者の背景の違いに起因している可能性がある。JMSコホート研究の対象者で、肥満、HL、DMなどの代謝性疾患を有する割合が低いにもかかわらず、CKDの有病率が高いという特徴が関連する可能性である。また、日本人の脳卒中の病型が欧米と異なり、アテローム血栓性よりラクナ梗塞が多いことと関連する可能性もある。CKD患者の脳卒中リスクは、その背景によって異なる可能性があり、さらなる研究が必要であろう。CKDは、脳卒中の危険因子としてではなく、特にHTやDMを有する人における血管損傷の重症度を示すバイオマーカーとしての可能性がある [24]。

CKDに関連するMIの発症のリスクは、本研究において非高齢者と男性で増加した。高齢者においては調整した因子の他に調整しきれないリスクの集積のためにCKDは有意な関連とならなかった可能性があり、若年者においてはCKDが単一のリス

クとして有意にMI発症リスクを上昇させた可能性がある。

高リスク群を特定して改善策に取り組むことは、集団へのアプローチとして費用対効果の観点からも重要であると考えられる。本研究の対象者は、CVDのリスクを評価するために長期間追跡され、追跡率も非常に高かったため、得られた結果は、日本の地域住民における、CKDによるCVDのリスクについて重要な示唆を与える。イスラエルで行われた研究では、CKDに年齢差や性差がないことが報告されているが、後方視研究であり2年という短い追跡期間のため、この知見の価値については議論の余地がある [25]。

本研究の限界としては、対象者が、健康診断を受けた地域住民であったために、CVD発症数が少なかった可能性があり、統計解析のための十分な検出力が得られていない可能性がある。しかし、健康な地域住民では、CVD関連のCVD発症が少なかったという結果を示すことは重要である。

E. 結論

本研究対象者は、研究の対象者は、DMを有する割合が低い集団であり、MI発症率は先行研究より顕著に低く、CKDに関連するMIのリスクはメタ解析の先行研究より2倍高く、CKDに関連する脳卒中の発症のリスクは有意でなかった。CKD群における独立したMIの危険因子として、非高齢者層と男性が特定された。リスクグループの層別化、特にCKDを有する、非高齢者層と男性のリスクの管理が、MIの予防に重要であることを示唆している。

CKDは増加傾向にあり、その発症と予後、特にCVD発症との関連について、さらな

る研究が期待される。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shiraishi YA, Ishikawa Y, Ishikawa J, Matsumura M, Ishikawa S. Age and sex differences in the risk of cardiovascular diseases by chronic kidney disease in a general Japanese population. *Heart Vessels*. 2023 Sep;38(9):1164-1171.

2. 学会発表

白石裕子, 石川由紀子, 松村正巳, 石川譲治, 石川鎮清. 地域一般住民において慢性腎疾患は心血管疾患のリスクとなるか? 第32回日本疫学会学術総会. 2022年1月. 千葉.

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

表1. CKD群と非CKD群の参加者の一般的特徴

変数	全例 (n = 5,169)	CKD 群 (n = 917)	非CKD 群 (n = 4,252)	P値
年齢 (才)	53.9 ± 11.2	59.9 ± 6.8	52.6 ± 11.5	<0.001
男性 (%)	36.2	32.1	37.1	0.004
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 3.0	23.4 ± 3.0	22.9 ± 3.0	<0.001
SBP (mmHg)	126.1 ± 18.9	131.7 ± 19.0	124.9 ± 18.7	<0.001
DBP (mmHg)	76.3 ± 11.6	78.3 ± 11.1	75.8 ± 11.7	<0.001
TC (mg/dL)	191.2 ± 34.7	202.2 ± 34.7	188.8 ± 34.3	<0.001
TG (mg/dL)	122.5 ± 77.9	132.3 ± 76.1	120.4 ± 78.2	<0.001
高脂血症 (%)	36.6	48.3	34.1	<0.001
血糖 (mg/dL)	107.9 ± 28.3	111.4 ± 31.2	107.2 ± 27.7	<0.001
糖尿病 (%)	3.3	3.3	3.4	0.934
現在の喫煙習慣 (%)	22.9	14.9	24.6	<0.001
現在の飲酒習慣 (%)	41.5	35	42.9	<0.001

表2. 全イベント, 脳卒中, 心筋梗塞, 突然死のイベント数および粗発生率

CKD群と非CKD群の年齢・性別による比較

CKD 群	総数	全イベント		脳卒中		心筋梗塞		突然死	
		CKD 群	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率	イベント数
総数	917	49	489.8	34	338.2	10	98.5	5	49
(n = 5, 163)									
年齢群別									
< 65 (才)	639	24	338.6	17	238.7	5	69.9	2	27.8
(n = 4, 148)									
≥ 65 (才)	278	25	856.9	17	579.9	5	166.6	3	99.5
(n = 1, 015)									
性別									
男性	294	26	845.8	16	514.9	8	252.5	2	62.5
(n = 1, 866)									
女性	623	23	331.9	18	259.2	2	28.6	3	42.8
(n = 3, 297)									
非CKD 群	総数	全イベント		脳卒中		心筋梗塞		突然死	
		非CKD 群	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率	イベント数	粗発生率	イベント数
総数	4,246	123	272.1	101	223.1	11	24.1	11	24.1
(n = 5, 163)									
年齢群別									
< 65 (才)	3,509	67	177.5	61	161.5	5	13.2	1	2.6
(n = 4, 148)									
≥ 65 (才)	737	56	750.1	40	532.9	6	78.7	10	130.5
(n = 1, 015)									
性別									
男性	1,572	70	424.2	53	320.2	9	53.8	8	47.7
(n = 1, 866)									
女性	2,674	53	184.6	48	167.2	2	6.9	3	10.4
(n = 3, 297)									

表3. CKD群における非CKD群に対するイベントの単変量解析および多変量解析

	総数			全イベント			脳卒中			心筋梗塞			
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	
総数													
model 1	1.84	1.31 - 2.6	0.001	1.48	0.98 - 2.24	0.06	4.74	1.97 - 11.39	0.001	2.26	0.77 - 6.64	0	
model 2	年齢, 性別	1.25	0.88 - 1.77	0.21	1.02	0.67 - 1.54	0.93	3.48	1.42 - 8.54	0.01	1.25	0.43 - 3.69	0.68
model 3	多変量	1.18	0.83 - 1.68	0.36	0.96	0.63 - 1.46	0.85	3.02	1.2 - 7.62	0.02	1.29	0.43 - 3.87	0.65
年齢群別													
< 65 (Age)													
model 1		1.88	1.18 - 3.01	0.01	1.46	0.85 - 2.5	0.17	5.19	1.5 - 17.99	0.01	10.49	0.95 - 115.7	0.06
model 4	多変量	1.67	1 - 2.79	0.05	1.2	0.66 - 2.18	0.55	7.24	1.82 - 28.77	0.005	7.81	0.67 - 90.66	0.1
≥ 65 (Age)													
model 1		1.17	0.73 - 1.88	0.51	1.1	0.63 - 1.95	0.73	2.19	0.67 - 7.18	0.2	0.8	0.22 - 2.95	0.73
model 4	多変量	1.11	0.68 - 1.8	0.68	1.02	0.57 - 1.83	0.96	1.65	0.49 - 5.64	0.42	0.89	0.23 - 3.39	0.89
性別													
男性													
model 1		2.04	1.3 - 3.2	0.002	1.63	0.93 - 2.85	0.09	4.71	1.82 - 12.2	0.001	1.43	0.3 - 6.91	0.65
model 5	多変量	1.3	0.81 - 2.1	0.28	1.01	0.56 - 1.83	0.97	3.55	1.25 - 10.06	0.02	0.85	0.17 - 4.25	0.85
女性													
model 1		1.75	1.07 - 2.86	0.03	1.49	0.86 - 2.58	0.15	4.27	0.6 - 30.32	0.15	4.18	0.84 - 20.74	0.08
model 5	多変量	1.02	0.6 - 1.72	0.95	0.87	0.48 - 1.58	0.65	2.09	0.29 - 14.92	0.46	2.15	0.41 - 11.27	0.36

CKD: 慢性腎臓病, HR: ハザード比, CI: 信頼区間, BMI: 体格指数, SBP: 収縮期血圧

CKD群は, 本研究において, 腎臓病推定糸球体濾過量 (MDRD-eGFR) < 60mL/min/1.73m²と定義した. CKD群における非CKD群に対する解析はCox比例ハザード解析による (Model1~5). model 1: 調整なし. model 2: 年齢と性別で調整. model 3: 年齢, 性別, BMI, SBP, 高脂血症, 糖尿病, 現在の喫煙および飲酒習慣で調整. model 4: 各年齢群の性, BMI, SBP, 高脂血症, 糖尿病, 現在の喫煙および飲酒習慣で調整. model 5: 各性別の年齢, BMI, SBP, 高脂血症, 糖尿病, 現在の喫煙および飲酒習慣で調整.