2-12. NIPPON DATA2010 尿所見（尿中 Cr, Na, K, 尿中アルブミン等）課題執筆グループ報告

リーダー
研究協力者　久松 隆史　（岡山大学学術研究院医歯薬学域公衆衛生学分野）
メンバー
研究協力者　有馬 久富　（福岡大学医学部衛生・公衆衛生学教室）
研究協力者　前田 俊樹　（福岡大学医学部衛生・公衆衛生学教室）
研究協力者　香坂　俊　（慶應義塾大学医学部循環器内科学）
研究分担者　門田　文　（滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門）
研究分担者　大久保 孝義（帝京大学医学部 衛生学公衆衛生学講座）
研究代表者　三浦 克之　（滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター予防医学部門）

【研究計画】

尿アルブミン･クレアチニン比､糸球体濾過量と脳心血管疾患発症および死亡との関連の検討､日本での KDIGO 分類の評価

1. 研究背景

尿アルブミン・クレアチニン比（UACR）と糸球体濾過量（GFR）はそれぞれ脳心血管疾患発症の独立したリスク因子であることが報告されている（Nagata et al., Am J Epidemiol 2013）。しかし、日本人集団を対象として、さらに、試験紙法ではなく UACR を実測して循環器疾患発症との関連をみた研究はあまり多くない。さらに UACR と eGFR を組み合わせた慢性腎臓病（CKD）のリスク分類（KDIGO 分類）は、脳心血管疾患や死亡と関連することが報告されているが（Stevens et al., Kidney Int 2024; CKD Prognosis Consortium, JAMA 2023）、日本人集団を対象としたエビデンスはほとんど存在しない。

2. 研究目的

スポット尿から算出した UACR と eGFR 別に脳心血管疾患および死亡との関連を調査し、さらに UACR と eGFR を組み合わせた KDIGO 分類を用いて、日本人集団における脳心血管疾患および死亡リスクを明らかにすることを目的とする。

3. 研究方法

3.1 対象者

NIPPON DATA2010 の参加者のうち、血清 Cr 値および尿蛋白の検査が施行されている者。

3.2 解析方法

・曝露因子：UACR、eGFR

GFR 区分	eGFR(mL/min/1.73m^2)
G1	≥90
G2	60-89
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	<15

尿蛋白区分	UACR
A1	＜30
A2	30～299
A3	≥300

*なお対象者数・イベント数が限られるため、一部カテゴリーは統合して解析を行う

・アウトカム：心血管疾患（冠動脈疾患、脳卒中、心不全）、全死亡、心血管疾患による死亡、複合アウトカム（心血管疾患＋全死亡）

・統計解析：

- Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比と 95%信頼区間を算出
- 調整因子：年齢、性別、喫煙(No-,Ex- and Current smoker)、飲酒(<20,20≤ <40,and ≥40g/day)、身体活動、BMI(<25 and 25≤)、収縮期血圧、降圧薬使用、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患の既往
- 感度分析：年齢層別、性別、高血圧・糖尿病の有無による層別解析

3.3 結果

3.3.1 記述統計

総対象者数は 2,748 で年齢の平均値は 58.9 歳､性差は女性が 57.1％であった｡G ステージで G1:653 (23.8％)、G2:1,761 (64.1％)、G3：272 (9.9％)、G4：46 (0.4％)、G5：5 (0.2％)であった。A ステージでは A1：2,278 (82.9％)、A2：382 (13.9％)、G3：88 (3.2％)であった。

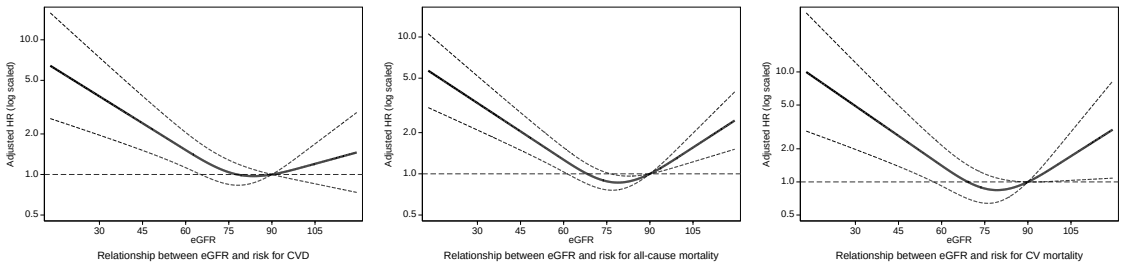
3.3.2 罹患率および COX 比例ハザードモデル

eGFR ステージ別

	Case/person year	Incidence rate(×1000)	HR (95%CI)	p for trend
CVD				
G1+2	96/19151	5.01	1.00 (Reference)	
G3a	33/2015	16.38	1.73 (1.13 to 2.65)	0.0545
G3b+4+5	9/354	25.39	2.02 (0.99 to 4.13)	
All-cause death				
G1+2	160/20205	7.92	1.00 (Reference)	
G3a	61/2214	27.55	1.47 (1.08 to 2.02)	<0.001
G3b+4+5	25/401	62.27	2.54 (1.62 to 3.98)	
Vascular death				
G1+2	32/20205	1.58	1.00 (Reference)	
G3a	14/2214	6.32	1.62 (0.82 to 3.18)	0.0229
G3b+4+5	6/401	14.95	2.95 (1.16 to 7.50)	

Adjusted variables: sex and age, BMI, drinking, smoking, and exercise, SBP, hypertension medication, diabetes, dyslipidemia, and past medical history of CVD

Spline 曲線



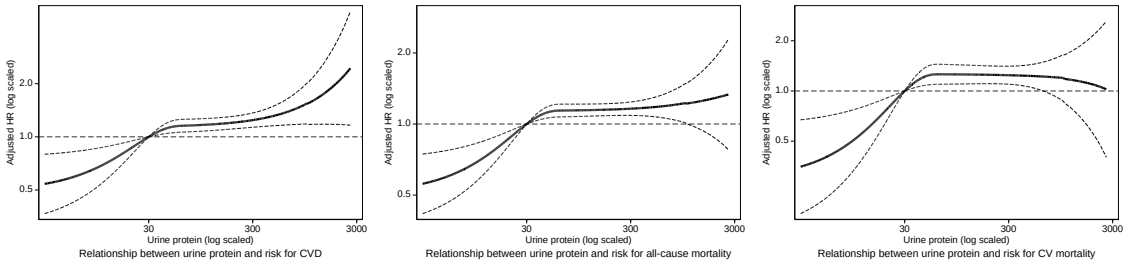
eGFR ステージ別で脳心血管疾患発症は G1+2 からステージが上がるにつれて上昇する傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった(p=0.055 for trend)。全死亡および脳心血管死では G ステージが上昇するにつれて有意な上昇トレンドを認めた(傾向性の検定：全死亡 p<0.001,脳心血管死 p=0.023)。スプライン曲線ではすべてのアウトカムで eGFR が 60 以下付近から有意なリスクの上昇を認めた。

尿蛋白ステージ別

	Case/person year	Incidence rate(×1000)	HR (95%CI)	p for trend
CVD				
A1	87/18164.7	4.79		
A2	38/2778.7	13.68	1.85 (1.22 to 2.81)	0.0047
A3	13/576.7	22.54	2.48 (1.32 to 4.65)	
All-cause death				
A1	146/19060.8	7.66		
A2	78/3077.5	25.35	2.08 (1.53 to 2.83)	0.0013
A3	22/682.3	32.24	2.23 (1.37 to 3.63)	
Vascular death				
A1	25/19060.8	1.31		
A2	20/3077.5	6.50	2.82 (1.47 to 5.41)	0.0037
A3	7/682.3	10.26	4.02 (1.57 to 10.30)	

Adjusted variables: sex and age, BMI, drinking, smoking, and exercise, SBP, hypertension medication, diabetes, dyslipidemia, and past medical history of CVD

Spline 曲線



尿蛋白ステージ別で脳心血管疾患発症、全死亡および脳心血管死全てにおいてステージが上昇するにつれて有意な上昇トレンドを認めた(傾向性の検定：脳心血管疾患発症 p=0.005　全死亡 p=0.001,脳心血管死 p=0.004)。スプライン曲線ではすべてのアウトカムにおいて UACR 30mg/g・Cr を対照としたとき、UACR の上昇と共にアウトカム発症増加のトレンドを認めた。

3.3.3 KDIGO 分類別のリスク

複合アウトカム（脳血管疾患発症＋全死亡）

	A1	A2	A3
G1+2	1.00 (Reference)	2.17 (1.59 to 2.96)	1.92 (1.09 to 3.38)
G3a	1.73 (1.24 to 2.42)	2.87 (1.84 to 4.50)	3.56 (1.28 to 9.86)
G3b+4+5	2.59 (1.40 to 4.77)	2.82 (1.22 to 6.54)	4.18 (2.14 to 8.17)

G ステージの G1＋2、A ステージ A1 を対照としたとき、G ステージおよび A ステージともに増加するごとに有意な脳血管疾患発症＋全死亡の増加を認めた。

3.4. 考察

本研究では、NIPPON DATA2010 参加者を対象に、eGFR および UACR と脳心血管疾患発症ならびに死亡との関連を検討した。その結果、eGFR の低下に伴い全死亡および脳心血管死のリスクが有意に上昇し、脳心血管疾患発症についても同様の傾向を認めた。また、UACR の上昇に伴い、脳心血管疾患発症、全死亡および脳心血管死のリスクはいずれも有意に上昇した。さらに、eGFR と UACR を組み合わせた KDIGO 分類では、両者の悪化に伴って複合アウトカム（脳心血管疾患発症＋全死亡）のリスクが段階的に上昇した。

これらの結果は、海外を中心とした先行研究と概ね一致しており、日本人一般集団においても、腎機能低下およびアルブミン尿が将来の脳心血管疾患および死亡リスクと関連することを示唆する。また、eGFR と UACR を組み合わせて評価することが、脳心血管疾患および死亡のリスク層別化に有用である可能性が示された。

本研究では一部のカテゴリーで対象者数およびイベント数が少なく、推定値の精度には限界がある。また、残余交絡の可能性も考慮する必要がある。今後、追跡期間の延長およびイベント数の蓄積により、さらに詳細な検討が必要である。

3.5. 結語

日本人一般集団において、eGFR の低下および UACR の上昇は、脳心血管疾患発症および死亡リスクの上昇と関連した。また、eGFR と UACR を組み合わせた KDIGO 分類は、これらのリスクを層別化する上で有用である可能性が示された。

4. 本年度の学会発表および採択論文

なし