九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

慢性腎臓病の疫学および臨床研究

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

https://doi.org/10.15017/1785662

出版情報：福岡醫學雜誌. 107 (8), pp.141-147, 2016-08-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総　　説

慢性腎臓病の疫学および臨床研究

九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野

二　宮　利　治

はじめに

末期腎不全による透析患者は世界的に増加しており，医療経済上の大きな問題となっている．最近の報告によると2010年における世界の慢性透析患者数は200万人を超え，2030年にはその数は2倍以上に達すると推計されている[1]．また，わが国の慢性透析患者数も年々増加の一途をたどっており，日本透析医学会統計調査委員会の集計によると，2011年末に初めて30万人を超え，2013年末には31万人を超えた[2]．腎疾患の末期腎不全への進展を阻止するためには，その予備軍である慢性腎臓病（Chronic kidney disease : CKD）の早期発見とその管理の重要性が広く認識されつつある．CKDは，3ヶ月以上にわたり蛋白尿などの形態学的あるいは器質的な腎障害が持続しているか，糸球体濾過値（glomerular filtration rate : GFR）が60 ml/分/1.73 m^2 未満に低下している状態と定義されている[3]．わが国の疫学調査の成績によると，CKD患者数は約1,300万人と推定されており，その数は時代とともに増加傾向にある[4)5]．加えて，国内外の疫学研究より，中等度以上の腎機能低下や蛋白尿を有する者は，心血管病発症や死亡のリスクが高いことが知られていることから，わが国におけるCKDの予防対策の必要性が高まっている．そこで本稿では，福岡県久山町で長年継続している疫学調査（久山町研究）の成績を中心に，これまで我々が行ったCKDに関する疫学および臨床研究の成績を紹介する．

1．地域住民におけるCKDとその危険因子の頻度の時代的推移

久山町は，人口約8,400人の福岡市に隣接する都市近郊型の田園地域である．この町の人口・職業構成は日本全体のそれとほぼ一致しており，町住民は日本人の平均的な集団と言える．久山町研究では，1961年，1974年，1988年，2002年の循環器健診を受診した40歳以上の住民を対象として，それぞれ第1集団（1,618名），第2集団（2,135名），第3集団（2,742名），第4集団（3,298名）を設定し，追跡調査を行っている．いずれの集団も当該年齢人口の約80%であり，追跡率が99%以上と徹底した追跡調査が行われている．さらに，各集団の死亡例の約75%を剖検し，その死因や臓器障害を調べている．

まず，血清クレアチニン値の測定がなされた久山町第2集団，第3集団，第4集団において，CKDの頻度の時代的推移を検討した[5]．CKDは蛋白尿陽性（試験紙法1＋以上）または，推定GFR（estimated GFR : eGFR）低下（eGFR 60未満）と定義した．eGFRの算出には日本腎臓学会の推算式を用いた．その結果，年齢調整後のCKD患者の頻度は，男性では1974年13.8%，1988年15.9%，2002年22.1%と時代とともに増加傾向にあったが，女性ではそれぞれ14.3%，12.6%，15.3%と頻度に有意な変化を認めなかった（図1）．一方，eGFR低下者の頻度は，1974年から2002年の間に，男性で4.8%から15.7%，女性で5.8%から11.7%と時代とともに有意に増加した．

それではCKDを増加させている要因は何であろうか．この問題を検討するために，前述の久山町の3

Toshiharu Ninomiya
Department of Epidemiology and Public Health, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, JAPAN
Tel : 81-92-642-6151, Fax : 81-92-642-4854
E-mail : nino@eph.med.kyushu-u.ac.jp
Epidemiology and Clinical Research for Chronic Kidney Disease

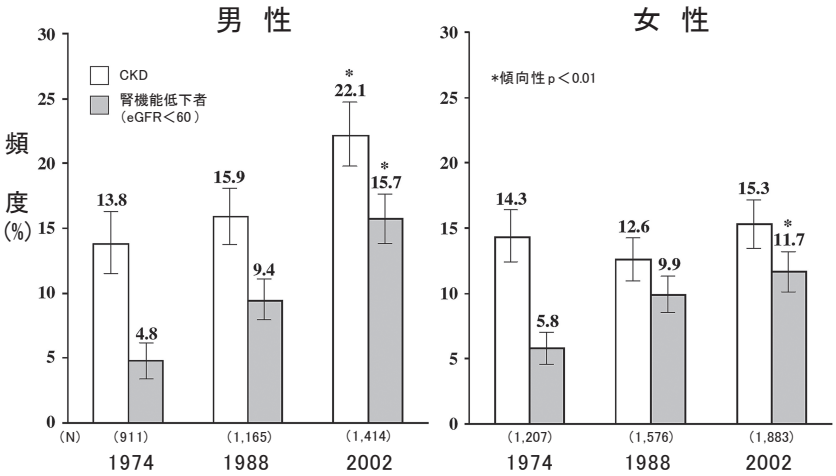

図 1 慢性腎臓病者の頻度の時代的推移
久山町 3 集団の断面調査，40 歳以上，年齢調整（文献 5 より改変）

集団において，CKD の危険因子の頻度を比較した．

腎機能障害の最大の危険因子である高血圧（血圧 140/90 mmHg 以上または降圧薬服用）の頻度は，男性では 1974 年から 2002 年の間，約 42-44%と有意な変化は認められなかったが，女性ではこの間 42.0%から 31.3%と有意に低下した．一方，各集団における降圧薬服用者の頻度を比べると，1974 年では男性 9.2%，女性 7.9%と低かったが，2002 年にはそれぞれ 19.4%，16.8%と有意に増加した．これに伴い，この間対象者の収縮期血圧の平均値は男女とも有意に低下していることから，高血圧が腎機能低下者の頻度の増加の主な要因ではないことがうかがえる．

それでは他の危険因子についてはどうであろうか．肥満（body mass index（BMI）≧ 25.0 kg/m^2）は，1974 年では男性の 11.3%，女性の 21.3%に認められたが，2002 年にはそれぞれ 29.4%，23.8%に増加した．また，高コレステロール血症（血清コレステロール値≧ 220 mg/dl または高脂血症薬服用）の頻度も男性では 12.4%から 26.9%に，女性では 20.3%から 41.0%に上昇した．糖尿病の頻度も，2002 年には男性 20.6%，女性 11.5%まで増加した．喫煙習慣は，1974 年では男性の 72.2%，女性の 10.2%に認められたが，その後 2002 年にはそれぞれ 46.7%，8.6%に減少した．飲酒習慣の頻度は男女それぞれ 1974 年の 63.6%，5.4%から 2002 年の 71.2%，29.5%に増加した．つまりわが国では，食生活を含めた生活習慣の欧米化により代謝性疾患が大幅に増えており，腎機能低下者の頻度の上昇に関与していることが示唆される．

2. メタボリック・シンドローム（MetS）と CKD 発症の関係

代謝性疾患の集積像である MetS は，動脈硬化性疾患の危険因子として知られている．インスリン抵抗性あるいは代償性の高インスリン血症を基盤として，中心性肥満，血圧上昇，脂質代謝異常（高中性脂肪血症，低 HDL 血症），耐糖能異常の代謝性異常が集簇し，動脈硬化性疾患のリスクを上昇させると考えられている．そこで，1988 年の久山町の健診を受診した eGFR 低下のない 1,440 名を 5 年間前向きに追跡し，MetS が eGFR 低下（eGFR 60 未満）に及ぼす影響を検討した[6]．MetS 有無別に eGFR 低下の累積発症率を（性年齢調整後）検討したところ，MetS（−）群では 4.8%，MetS（+）群では 10.6%で，両群間に有意差を認めた（$p < 0.01$）．さらに，MetS 構成因子の集積数別に eGFR 低下の発症リスクをみると，MetS の構成因子の集積数の増加に伴い eGFR 低下の発症リスクは増加した（図 2）．MetS の構成因子の集積数 4 以上の群における eGFR 低下発症のオッズ比（多変量調整後）は，1 以下の群に比べ 3.0 倍有意に高かった．このように，CKD の成因にインスリン抵抗性を基盤とした代謝性疾患の集簇が重要な役割を演じていると考えられる．

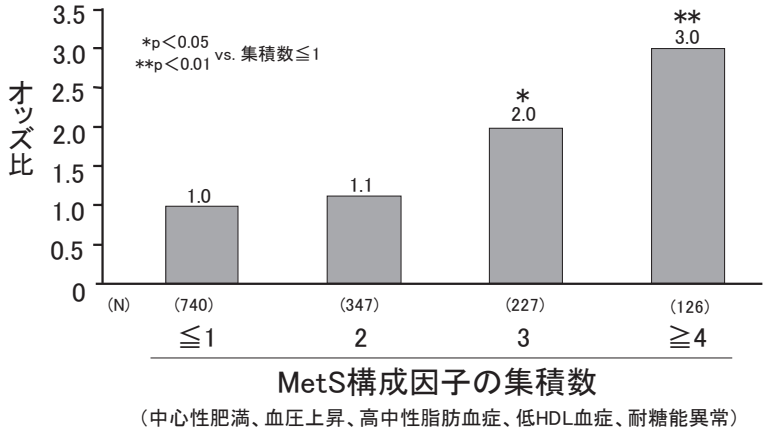

図 2 MetS の構成因子の集積数別にみた腎機能低下（eGFR ＜ 60）発症のオッズ比
久山町男女 1,440 人（eGFR ≧ 60），1988-1993 年，多変量調整
調整変数：年齢，性，eGFR（追跡開始時），蛋白尿，血清アルブミン，血清総コレステロール，ヘモグロビン，喫煙，飲酒（文献 6 より改変）

3. 久山町研究における eGFR 低下と心血管病発症の関係に関する検討

久山町住民における追跡調査の成績を用いて eGFR が心血管病発症に及ぼす影響について検討した．脳卒中あるいは心筋梗塞の既往歴を有する者を除いた 40 歳以上の久山町第 3 集団 2,634 名を 12 年間前向きに追跡した成績より，eGFR 低下の有無別に心血管病累積発症率を求めた．その結果，心血管病発症率は，男性では eGFR が 60 未満の群で 12%，eGFR が 60 以上の群で 36%，女性ではそれぞれ 8 %，22%で，男女とも eGFR 低下群で有意に高かった（図 3）[7]．さらに心血管病を病型に分け，eGFR 低下の影響を他の危険因子（年齢，高血圧，心電図異常，糖尿病，喫煙習慣，飲酒習慣，血清総コレステロール，HDL コレステロール，中性脂肪，BMI，血清総ホモシステイン，高感度 CRP）を多変量解析で調整した相対危険で検討した[3]．図 4 に示すように，eGFR が 60 未満の者は 1.5 倍心血管病の，1.8 倍虚血性心疾患の発症リスクが有意に高かった[8]．

さらに，本研究では，疫学的な検討だけでなく病理学的にも eGFR 低下と冠状動脈硬化病変の関連を明らかにした．久山町住民の連続剖検例のうち，死亡 3 年以内に健診受診していた 482 例から無作為に選出された 126 症例において，eGFR レベルと冠状動脈の動脈硬化の程度の関連を検討した結果，eGFR レベルの低下に伴い進行した動脈硬化病変を有する頻度が有意に増加した[9]．さらに，eGFR 低下群は，eGFR 非低下群に比べ，冠動脈硬化病変内にマクロファージ浸潤や新生血管を多く認められたことから，プラーク破裂のリスクが高いと考えられた[10]．このように，欧米の疫学研究の報告と同様に，福岡県久山町の地域住民においても，eGFR 低下は心血管病のリスクを有意に上昇した．

4. eGFR 低下と心血管病発症の関係に関するメタ解析の成績

次に我々は，久山町研究の成績から得た知見を，わが国の既存のコホート研究を集めた大規模統合研究である Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine（JALS-ECC）研究[11] の成績を用いて検証した．

JALS-ECC 研究には，わが国における既存の前向きコホート研究の中から，17 の地域コホート研究と 4 つの職域コホート研究が参加している．このうち，血清クレアチニン値の測定がなされていた 10 の地域コホート研究の参加者から腎不全者，心血管病既発症者，血清クレアチニン値未測定者，追跡情報の利用不能者を除いた 40-89 歳の 30,657 名を平均 7.4 年間追跡し，eGFR 低下と心血管病発症の関係を検討した．

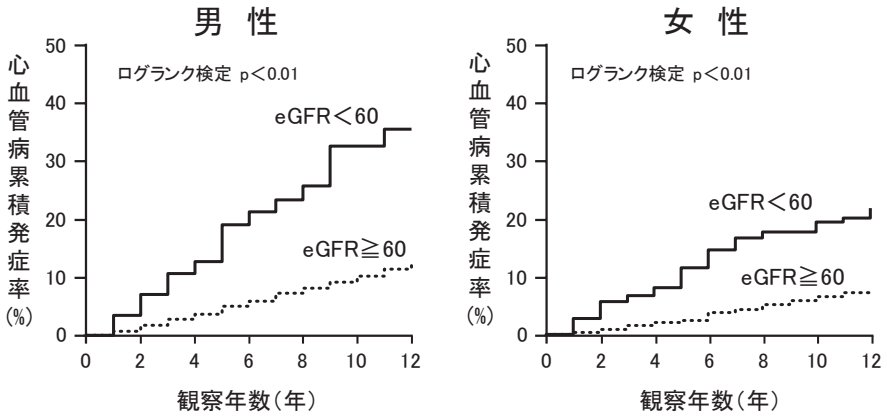

図 3　eGFR 低下の有無別にみた心血管病の累積発症率
久山町男女 2,634 人（男性 1,110 人，女性 1,524 人），1988-2000 年（文献 7 より改変）

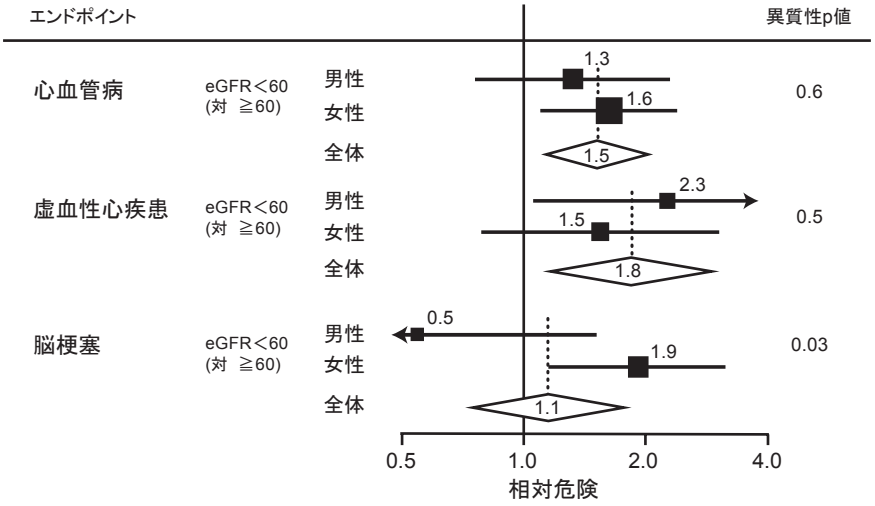

図 4　eGFR 低下と心血管病発症の関係
久山町男女 2,634 人，40 歳以上，1988-2000 年，多変量調整
調整変数：年齢，高血圧，心電図異常，糖尿病，BMI，血清総コレステロール，HDL コレステロール，中性脂肪，血清総ホモシステイン，高感度 CRP，喫煙，飲酒（文献 8 より改変）

eGFR レベル別にみた性年齢調整後の心血管病発症率（対 1,000 人年）は，90 以上の群では 2.9，60-89 の群では 4.3，60 未満の群では 6.5 と，eGFR 低下に伴い脳卒中の発症率は有意に上昇した．男女別にみても同様の関係を認めた．eGFR が 90 以上の群に比べ，eGFR が 60 未満の群における性年齢調整後の心血管病発症の相対危険は 2.3 と有意に高かった．病型別にみると，eGFR 低下群は脳卒中や心筋梗塞を発症リスクがそれぞれ 2.1 倍，3.4 倍高かった．eGFR 低下群における総死亡の性年齢調整後の相対危険は 1.7 であった．

eGFR 低下に伴い高血圧や糖尿病などの心血管病危険因子を集積しやすいことは知られている．そこで，多変量解析を用いて収縮期血圧，糖尿病，総コレステロール，BMI，喫煙習慣を調整したところ，eGFR が 60 未満の群における心血管病，脳卒中，心筋梗塞発症の相対危険はそれぞれ 1.6，1.4，2.4 と，調整前に比べ約 30%低下した（図 5）．一方，総死亡のリスクは多変量調整後も著変なかった．この成績は，高血圧や糖尿病などの古典的な心血管病危険因子の集積が，eGFR 低下者における心血管病発症のリスクを上昇

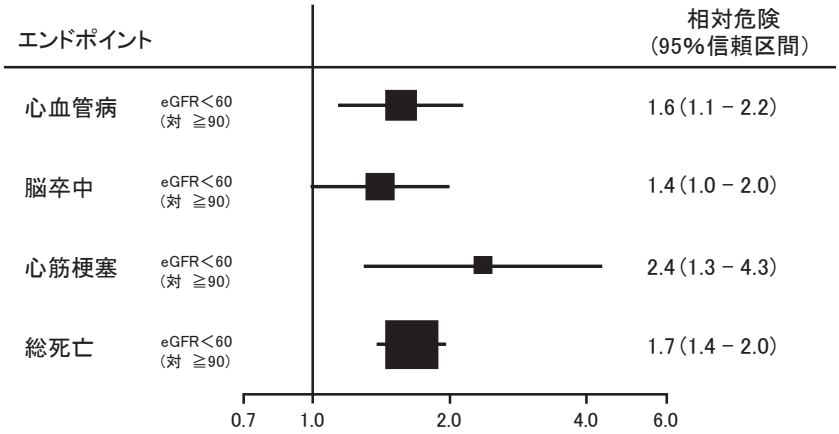

図 5 腎機能低下の心血管病発症及び総死亡に対する相対危険（メタ解析の成績）
JALS 0 次研究 30,657 人，40-89 歳，1985-2003 年（多変量調整）
調整変数：年齢，性，収縮期血圧，糖尿病，BMI，血清総コレステロール，喫煙（コホート効果は固定効果として統合）

させることを示していると考えられる．心血管病危険因子の総合的な管理が eGFR 低下者の心血管病予防につながることを示唆するものとして興味深い．さらに，古典的な心血管病危険因子のみならず，慢性炎症，酸化ストレス，血栓形成促進因子などの新しい危険因子が eGFR 低下者の心血管病発症に関与している可能性があり，この点についても今後の検討が必要であろう．

5. eGFR 低下者における高血圧が心血管病発症に及ぼす影響

JALS-ECC 研究では，腎機能別に血圧レベルが心血管病発症に与える影響も検討した（図 6）．血圧レベルは米国合同委員会の第 7 次報告の基準に従い分類した．その結果，GFR 60 ml/分/1.73 m^2 未満の群における心血管病発症の相対危険（多変量調整後）は，正常血圧群（120/80 mmHg 未満）に比べ，前高血圧症群（120-139/80-89 mmHg）では 2.6，ステージ 1 高血圧群（140-159/90-99 mmHg）では 3.8，ステージ 2 高血圧群（160/100 mmHg 以上）では 5.2 と，前高血圧症のレベルから心血管病の発症リスクは上昇しはじめ，ステージ 1 高血圧群のレベルから有意差を認めた．同様に，eGFR が 60 以上の群においても，血圧レベルと心血管病発症リスクの間に直線的な関係が存在した．

続いて，降圧療法が心血管病発症に及ぼす影響を検討した無作為化介入研究の成績から，eGFR 低下者において降圧療法が心血管病発症に及ぼす影響を検討した．Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study（PROGRESS）研究は，脳血管障害の既発症者 6,105 名において，ペリンドプリルとインダパミドによる降圧療法が，脳卒中再発や心血管病発症の予防に有用であることを証明した無作為化臨床研究である．この研究では，eGFR 低下の有無に関わらず，降圧療法は心血管病発症の相対危険を約 25-30% 低下させた（図 7）[12]．さらに，この降圧療法による予防効果は，治療開始時の収縮期血圧 140 mmHg 以上のみならず，収縮期血圧 140 mmHg 未満の eGFR 低下群においても認められた[13]．

また，この研究では腎機能別に降圧療法の絶対効果を算出した．その結果，5 年間に 1 例の心血管病発症を予防するために必要な治療数（Number Needed to Treat）は eGFR が 60 以上の群では 19 名，eGFR が 60 未満の群では 11 名で，GFR 低下群において降圧療法の絶対効果がより大きかった．このように，eGFR 低下者の心血管病を予防する上でより厳格な血圧管理が重要であるといえよう．

さらに，降圧治療の無作為化臨床試験の統合研究である Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration（BPLTTC）研究における 152,290 人（うち eGFR が 60 未満の者 30,295 人）のデータを用いて，慢性腎臓病者における降圧療法の心血管病発症に対する影響を降圧剤の種類別に検討した[14]．その結果，eGFR 低下の有無に関わらず，降圧薬治療群はプラセボ群に比べ，心血管病の発症リスクが 17%

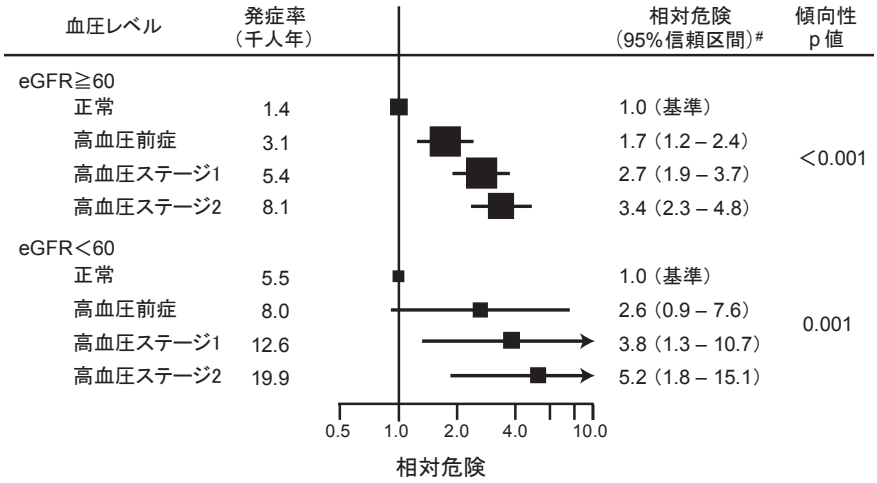

図 6 腎機能低下の有無別にみた血圧レベルと心血管病発症の関係（メタ解析の成績）
JALS 0 次研究 23,033 人，40-89 歳，1985-2003 年（多変量調整）
調整変数：年齢，性，糖尿病，BMI，血清総コレステロール，喫煙（コホート効果は固定効果として統合）

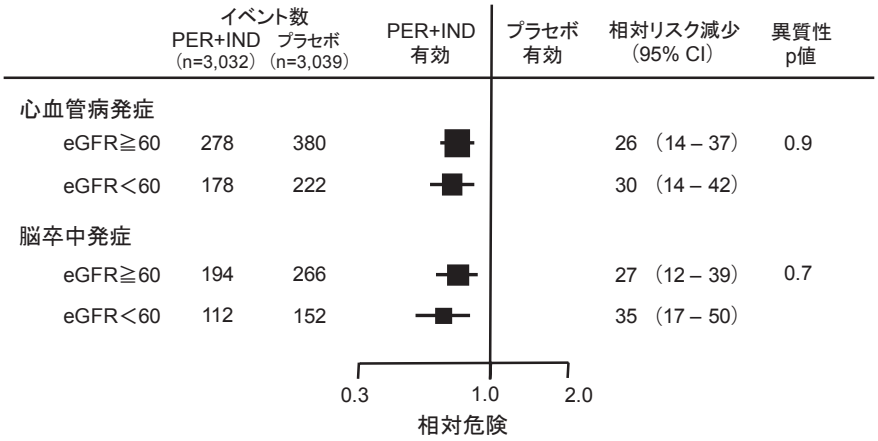

図 7 腎機能レベル別にみた心血管病発症に対する降圧療法の効果（相対リスク）
PROGRESS 6,071 人，追跡期間平均 3.9 年
PER：ペリンドプリル，IND：インダパミド

（収縮期血圧 5 mmHg 低下毎）有意に低下した．さらに，ACE 阻害薬，Ca 拮抗薬，利尿薬・β 遮断薬の降圧薬の種類の違いにより，降圧治療による心血管病発症の予防効果に差を認めなかった．本研究では，慢性腎臓病患者の心血管病予防において，降圧薬の種類よりも積極的な降圧が重要であることを明らかにした．

おわりに

以上の成績は，わが国の一般住民において CKD は心血管病発症の有意な危険因子であることを示唆している．さらに，CKD 患者の心血管病発症および腎症進行を予防するうえで厳格な降圧治療が大きな鍵を握ることを示しており，今後の CKD の管理・予防対策の実現に大きく貢献すると考えられる．

参 考 文 献

1) Liyanage T, Ninomiya T (Co-first author), Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, Zhao MH, Lv J, Garg AX, Knight J, Rodgers A, Gallagher M, Kotwal S, Cass A and Perkovic V : Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease : a systematic review. Lancet 385 : 1975-1982, 2015.

2) 一般社団法人日本透析医学会統計調査委員会．図説 わが国の慢性透析医療の現況．日本透析医学会 http://docs.jsdt.or.jp/overview/

3) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N and Eknoyan G : Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 67 : 2089-2100, 2005.

4) Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A and Matsuo S : Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 13 : 621-630, 2009.

5) Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M and Kiyohara Y : Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population : the Hisayama Study. Nephrol Dial Transplant 25 : 2557-2564, 2010.

6) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, Hirakata H and Iida M : Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population : the Hisayama Study. Am J Kidney Dis 48 : 383-391, 2006.

7) 二宮利治，清原裕，久保充明，平方秀樹，飯田三雄：一般住民における慢性腎臓病と心血管病発症の関係：久山町研究．―第 50 回日本透析医学会・第 48 回日本腎臓学会合同ワークショップより―．透析会誌 39：94-96，2006.

8) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H and Iida M : Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. Kidney Int 68 : 228-236, 2005.

9) Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y and Sueishi K : Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders : the Hisayama study. Am J Kidney Dis 55 : 21-30, 2010.

10) Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Onimaru M, Fujii H, Itabe H, Nakashima Y, Sueishi K, Tsuruya K, Oda Y, Kitazono T and Kiyohara Y : Chronic kidney disease is associated with neovascularization and intraplaque hemorrhage in coronary atherosclerosis in elders : results from the Hisayama Study. Kidney Int 84 : 373-380, 2013.

11) Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H ; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group : Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease : an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. Circulation 2008 ; 118 : 2694-2701, 2008.

12) Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, Gallagher M, Jardine M, Cass A, Neal B, Macmahon S and Chalmers J : Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering : data from the PROGRESS study. J Am Soc Nephrol 18 : 2766-2772, 2007.

13) Ninomiya T, Perkovic V, Gallagher M, Jardine M, Cass A, Arima H, Anderson C, Neal B, Woodward M, Omae T, MacMahon S, Chalmers J ; PROGRESS Collaborative Group : Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease : PROGRESS trial. Kidney Int 73 : 963-970, 2008.

14) Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A, Baigent C, Chalmers J, Li N, Woodward M, MacMahon S ; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease : meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 347 : f5680, 2013.

（特に重要な文献については，数字をゴシック体で表記している．）