

平成 23 年 5 月 9 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590836

研究課題名（和文）心血管疾患発症リスク因子としての腎機能障害：地域住民での意義と検証

研究課題名（英文）Definition and validity of chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor in the community-based population

研究代表者

中村 元行 (NAKAMURA MOTOYUKI)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：40172449

研究成果の概要（和文）：日本人の心血管疾患発症リスク因子としての慢性腎臓病（CKD）の最適な定義を明らかにする事を目的に研究を行った。血清クレアチン濃度と尿蛋白を測定した地域一般住民を対象とした（n=14131、平均 63 歳）。心血管疾患（脳卒中、心不全、心筋梗塞・突然死）を前向きに調査した（追跡期間=平均 2.7 年）。CKD の定義を糸球体ろ過速度（eGFR）と尿蛋白（UP）で、①eGFR<60、②eGFR<60 または UP 陽性、③eGFR<60 または UP 偽陽性以上、の 3 種類として各定義毎に心血管疾患発症リスク予測能を Cox の多変量回帰モデルから算出したハザード比（HR）で比較した。その結果、上記の定義で、非 CKD に比較し、最も心血管疾患発症リスクの HR が高かったのは CKD 定義③であった（HR = 1.36, 95%信頼区間 1.07-1.74; p < 0.05）。以上より、日本人での心血管疾患発症リスク因子としての慢性腎臓病（CKD）のスクリーニングのためには、血清クレアチニンの他、尿検査も必要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：The definition of chronic kidney disease (CKD) which effectively discriminates high-risk subjects for cardiovascular events (CVE) from the Japanese general population has yet to be established. The aim of this study was to examine which definition of CKD might be useful for the prediction of CVE in our population. Baseline data including serum creatinine and proteinuria were determined in community-dwelling adults (n = 14131, age = 63). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using a modified MDRD equation, and CKD was defined by the three methods: ①eGFR<60, ② eGFR<60 or proteinuria positive, ③eGFR<60 or proteinuria trace. CVE (stroke, heart failure, myocardial infarction/sudden death) were surveyed prospectively (mean follow-up = 2.7 years). As results, the most powerful definition of CKD for discriminating non-CKD in terms of CVE risk prediction was the definition of ③ (HR = 1.36, 95%CI = 1.07-1.74; p < 0.05). In conclusion, the most useful definition of CKD for CVE risk-prediction in the Japanese general population appears to be eGFR<60 and/or urine protein trace.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	1,000,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,100,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：内科

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：慢性腎臓病、心筋梗塞、脳卒中、心不全、尿蛋白、腎機能

1. 研究開始当初の背景

欧米人では糸球体濾過率(GFR) < 60ml/min/1.73m²により定義される慢性腎臓病(CKD)は、総死亡や冠動脈疾患および心不全の発症リスク因子として注目されている。しかし、欧米人と比較し、心血管事故発症率が低く、相対的にGFRが低い本邦の一般住民で果たしてどの程度の腎機能障害が心血管事故の易発症性と関連しているかは明らかではない。つまり、GFRのカットオフ値(CKDの定義)をどこに設定することが妥当なのか、あるいはどのような心血管疾患(心筋梗塞、突然死、心不全、脳卒中)のリスク因子なのかについても明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、岩手県北地域コホート研究の平成14-16年度の参加者(2.6万人)を対象として、本研究助成金を用いて平成20から22年度に予後(死亡・心血管事故など)を追跡調査し、日本人でどのようなGFRや尿蛋白で定義された腎機能障害が死亡ならびの心血管事故発症の予測に役立つかを明らかにする。

3. 研究の方法

糸球体濾過率と古典的リスクあるいは新規マーカーとの横断解析:日本人を対象とした年齢と血清クレアチニン濃度から求める糸球体濾過率(GFR)の算出式を使用し、当コホート対象者2.6万人分の推算GFRを得る。横断研究により、この値と古典的リスク因子(高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙)との関連を明らかにする。つまり、年齢や性別とGFRとの関係、リスク因子数とGFRの関係、高血圧・高脂血症・糖尿病の治療状況との関連などを明らかにする。さらに、同コホートで以前に測定してある心血管疾患の新規リスク因子あるいはマーカーとされている高感度CRP(hsCRP)、LDLコレステロール、B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、尿中アルブミン指標などどのような関連性があるものかを明らかにする。

心筋梗塞、突然死および心不全の発症追跡:平成20年度秋から当該地域の全病院(二戸地区4病院、久慈地区2病院、宮古地区4病院)を対象として発症登録を開始した。心不全はフラミンガム研究の診断基準(N Engl J Med 1971)、心筋梗塞・突然死はMONICA研究基準に基づき登録する。研究者協力者や研究支援者(雇用)が月1-2度の割合で当該病院を訪問させ、非死亡の心筋梗塞症と心不全は全カルテ調査を行い悉皆性を高めた。突然死は各病院の急患リストおよび死亡診断書から確認を行った。さらに、救急搬送リストや検視情報を自治体と協議の上調査した。

4. 研究成果

CKDは、総死亡や冠動脈疾患および心不全の発症リスク因子とされている。しかし、心血管事故発症率が低く、相対的にGFRが低い本邦の一般住民で果たしてどの程度の腎機能障害が心血管事故の易発症性と関連しているかは明らかではない。そこで本研究ではCKDの有病率を一般人口明らかにするため現在進行中の岩手県北地域コホート参加者(2.6万人)を対象に検討した(肥田ら 心臓 2010)。その結果、その頻度は男性12.7%、女性13.7%であり、一般人口の中に占める割合は決して低いものとは考えられなかった。よって、次に、CKDの中のハイリスク群を如何に効率よく選別できるかを検討した。①血漿BNP濃度:同コホートのうち血中BNPを測定した13,526名を解析対象とした。その結果、そのCKDコホート(n=1,901)を対象として新規心血管事故発症(心不全、脳卒中、心筋梗塞・突然死)をエンドポイントとして追跡調査した。古典的危険因子で調整したCOX比例ハザードモデルで、BNP第4分位では他のリスク因子を調整しても心血管事故発症リスクが5.54倍(95%信頼区間:1.81-16.7)高かった(Sakuma et al. Cir J 2010)。②血清高感度CRP値:同コホートで血清hsCRP値を測定した1,074名の男性を対象とした。心血管事故(脳卒中もしくは生存心筋梗塞)と全死亡と血清hsCRP値との関係を検討した。CKD群を血清hsCRP値で5分位に分けて心血管事故および全死亡を複合事故と関係をCoxの比例ハザードモデルを用い解析した。その結果、確立された心血管事故発症の危険因子(年齢、高血圧、糖尿病、高脂血症、BMI、現喫煙)を多変量解析にて調整しても血清CRP値の第4分位および第5分位の相対ハザード比は、第1分位に対して、それぞれ1.78倍、2.77倍と有意に高かった(Koeda et al. Int Heart J 2011)。以上より、本研究で明らかになったことは、①一般人口のCKDの割合は13%前後であった。②CKDの中でも高リスク群を選別するためにhsCRP値やBNPを測定する事が有用である可能性を示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計15件)

- 1: Koeda Y, Nakamura M et al. Serum C-reactive protein levels and death and cardiovascular events in mild to moderate chronic kidney disease. International Heart J. (In press) 【査読有】

2. Abiko A, Makita S, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: relevance of combined criteria including the serum adiponectin level for the general population. *Intern Med*. 2011;50(5):381-7. 【査読有】
3. Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Chronic kidney disease is associated with increased carotid artery stiffness without morphological changes in participants of health check-up programs. *Atherosclerosis*. 2010;213(1):306-10. 【査読有】
4. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, Nakamura M, Ogawa A, Kawamura K, Okayama A. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta*. 2010;411 (21-22):1774-80. 【査読有】
5. Tanaka F, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Onodera M, Koeda Y, Kawarura K, Terayama Y, Yoshida Y, Ogawa A, Okayama A, Nakamura M; Iwate-KENCO Study Group. Prehypertension subtype with elevated C-reactive protein: risk of ischemic stroke in a general Japanese population. *Am J Hypertens*. 2010;23(10):1108-13. 【査読有】
6. Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Itai K, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Yoshida Y, Kawamura K, Makita S, Okayama A. Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population. *Circ J*. 2010;74(4):792-7. 【査読有】
7. 肥田頼彦, 中村元行 他慢性腎臓病と血清高感度CRP値との関連性—地域住民における横断研究 (IWATE-KENCO study) *心臓* 2010; 42(3): 329-35. 【査読有】
8. Tamada M, Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a useful marker for early-stage carotid atherosclerosis. *Metabolism*. 2010;59(5):653-7. 【査読有】
9. Ohsawa M, Kato K, Itai K, Tanno K, Fujishima Y, Konda R, Okayama A, Abe K, Suzuki K, Nakamura M, et al. Standardized prevalence ratios for chronic hepatitis C virus infection among adult Japanese hemodialysis patients. *J Epidemiol*. 2010;20(1):30-9. 【査読有】
10. Takahashi T, Nakamura M, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Sakata K, Sakuma M, Tanaka F, Makita S, Yoshida Y, Ogawa A, Kawamura K, Okayama A. Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for ischemic stroke: a community-based longitudinal study. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):298-303. 【査読有】
11. Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Takahashi T, Sakuma M, Kawamura K, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Makita S; Iwate KENCO Study Groups. Gender-specific risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide for future onset of congestive heart failure and mortality in the Japanese general population. *Int J Cardiol*. 2010;143(2):124-9. 【査読有】
12. Makita S, Nakamura M, Satoh K, Tanaka F, Onoda T, Kawamura K, Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Sakata K, Okayama A, Terayama Y, Yoshida Y, Ogawa A. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):234-8. 【査読有】
13. Ohsawa M, Itai K, Tanno K, Onoda T, Ogawa A, Nakamura M, Kuribayashi T, Yoshida Y, Kawamura K, Sasaki S, Sakata K, Okayama A. Cardiovascular risk factors in the Japanese northeastern rural population. *Int J Cardiol*. 2009;137(3):226-35. 【査読有】
14. Ohsawa M, Itai K, Onoda T, Tanno K, Sasaki S, Nakamura M, Ogawa A, Sakata K, Kawamura K, Kuribayashi T, Yoshida

Y, Okayama A. Dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with CRP levels, especially among male smokers. *Atherosclerosis*. 2008;201(1):184-91.

【査読有】

15. 中村元行; 危険因子「BNP」. 動脈硬化予防 2011 印刷中【査読無】

[学会発表] (計 19 件)

1. 肥田頼彦, 中村元行 他: Chronic Kidney Disease with Elevated C-reactive Protein: High Risk for Cardiovascular Events in Apparently Healthy Men from the General Population. 日本循環器学会総会 (2009/3/22) 大阪市
2. 佐久間雅文, 中村元行 他: Is Plasma B-type Natriuretic Peptide Measurement Valid for Prediction of Cardiovascular Events and Death in Chronic Kidney Disease? A Community-based Longitudinal Study. *American Heart Association* 2008 (2008/11) New Orleans, USA
3. 高橋智弘, 中村元行 他: Comparison of Utility of Plasma BNP for Risk Assessment of Cardiovascular Events Across Sex and Age in the General Population. 第 74 回日本循環器学会 (2010 年 3 月) 京都市
4. 瀬川利恵, 中村元行 他: Framingham Risk Score, BNP, CRP, and GFR: Which is the Best Predictor for Cardiovascular Events in the Japanese General Population? 第 74 回日本循環器学会 (2010 年 3 月) 京都市
5. 肥田頼彦, 中村元行 他: Prevalence of Physical and Mental Disability (Kaigo) and Death in Patients with Heart Failure in a Rural Community Based Study. 第 74 回日本循環器学会 (2010 年 3 月) 京都市
6. 田中文隆, 中村元行 他: Is NIPPON DATA80-derived Risk Prediction Valid for Short-term Risk Assessment for the Onset of Cardiovascular Disease in the General Population? 第 74 回日本循環器学会 (2010 年 3 月) 京都市
7. 田中文隆, 中村元行 他: Incidence and Clinical Characteristics of Patients with Heart Failure: A Population-

based Registry Study. 第 74 回日本循環器学会 (2010 年 3 月) 京都市

8. 小野寺正幸, 中村元行 他; Peripheral-BP, Central-BP, and PWV: Which is the Most Useful Predictor for Cardiovascular Events and Death in the General Population? 第 74 回日本循環器学会 (2010 年 3 月) 京都市
9. 佐藤権裕, 中村元行 他; BNP, CRP, GFR, 尿中アルブミン; 一般住民においてどれが心不全発症予測指標として有用か? 第 13 回日本心不全学会 (2009 年 10 月) 福岡市.
10. 田中文隆, 中村元行 他; 睡眠時間と高血圧症罹患との関連: 地域健常住民での横断研究. 第 46 回日本臨床生理学会 (2009 年 10 月) 盛岡市
11. 永野雅英, 中村元行 他: Abnormal Lipids Profile is an Important Factor Increasing Pulse Wave Velocity: Longitudinal Community-based Study: 第 74 回日本循環器学会 (2010 年 3 月) 京都市
12. 瀬川利恵, 中村元行 他; 日本人の心血管疾患発症リスク因子としての慢性腎疾患 (CKD) の最適定義は? 第 106 回日本内科学会 (2009 年 4 月) 東京都
13. 瀬川利恵, 中村元行 他; Framingham Risk Score, BNP, CRP, Urinary Albumin, and GFR: Which is the Best Predictor for Onset of Heart Failure in the General Population? *Heart Failure* 2010 (2010 年 5 月) Berlin
14. 小野寺正幸, 中村元行 他; Plasma B-type Natriuretic Peptide Level is a Valid Tool for Cardiovascular Risk Stratification in Diabetes Subjects. *European Society of Cardiology* 2010 (2010 年 9 月) Stockholm
15. 肥田頼彦, 中村元行 他; Which Arterial Stiffness Parameter is the Most Useful Predictor for Cardiovascular Events and Death in the General Population? *European Society of Cardiology* 2010 (2010 年 9 月) Stockholm
16. 田中文隆, 中村元行 他; Plasma B-type Natriuretic Peptide is a Potent Predictive Biomarker for the Onset of

Cardiovascular Events in a High Risk Population. American Heart Association 2010 (2010年11月) Chicago

17. 瀬川利恵、中村元行 他; 血漿BNPは糖尿病患者の心血管疾患発症高リスク群の層別化に有用である. 日本内科学会総会 (2010年4月) 東京都
18. 佐藤権裕、中村元行 他; Plasma B-type Natriuretic Peptide is a Potent Predictive Biomarker for the Onset of Heart Failure in a High Risk Population. 日本心不全学会(2010年11月) 東京都
19. 小野寺正幸, 中村元行 他; いずれの動脈ステイフネス指標が心血管事故発症あるいは死亡の予測因子として有用か? 日本心臓病学会 (2010年9月) 東京都

[図書] (計1件)

中村元行; シナジ. 循環器検査のグノーチイ・セアウトン「BNPの正常値を考える」2009; 150-2

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 元行 (NAKAMURA MOTOYUKI)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 40172449

(2) 研究分担者

なし

(3) 研究協力者

田中 文隆 (TANAKA HUMITAKA)
岩手医科大学・医学部・講師
研究者番号: 80405761

蒔田 真司 (MAKITA SHINJI)
岩手医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 60306024

瀬川 利恵 (SEGAWA RIE)
岩手医科大学・医学部・嘱託講師
研究者番号: 60347870

高橋 智弘 (TAKAHASHI TOMOHIRO)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80438449

佐藤 権裕 (SATO KENYU)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10593634

肥田 頼彦 (KOEDA YORIHICO)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20609672