

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10649

研究課題名(和文) 推算GFR分析による慢性腎臓病(CKD)進展予防のための定量的評価スケールの開発

研究課題名(英文) Development of a new scale to evaluate risks for chronic kidney disease (CKD)

研究代表者

荒井 孝子 (ARAI, Kyoko)

静岡県立大学・看護学部・教授

研究者番号：90405580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、正常に生活しているドック受診者のeGFRの推移、健診時の全てのパラメータを分析した。危険因子、生活習慣に関わる各種パラメータを分析することで、何がeGFRの増悪因子となっているかを2項ロジスティック分析で明らかにした。eGFRの悪化に関わる因子は、男女ともに高血圧、高尿酸血症、脂質異常症、尿酸であることが明らかになった。また、eGFRcreとeGFRcysの乖離が大きくなる因子は女性、若年者、既往歴の有病率が低いこと、検査データが正常であること、やせや標準体型であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病(CKD)の多くは、糖尿病や高血圧、動脈硬化などの生活習慣病に長期罹患してeGFRが低下しCKDになるとされているが、どの危険因子に焦点をあてコントロールすべきか明かではない。この研究でeGFRの低下に関わる主要な因子を明らかにした。40歳から65歳未満の男女ともに、2項ロジスティック分析で高血圧症、高尿酸血症、脂質異常、尿酸が重要な因子と判明した。これに焦点を当てた指導、治療により健康年齢を長く保つ健指導が重要であると考えられる。具体的には、男女ともに高血圧症、高尿酸血症、高脂血症、尿酸値の調整オッズ比を反映したスケールを作成し、CKDに進展させないよう保健指導に役立てていく。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed changes in eGFR and all parameters at the time of health checkups in healthy participants. By analyzing various parameters related to risk factors and lifestyle habits, we clarified what factors exacerbate eGFR using binomial logistic regression analysis.

Hypertension, hyperuricemia, dyslipidemia, and uric acid were found to be factors associated with exacerbation of eGFR in both males and females. In addition, the factors that increased the discrepancy between eGFRcre and eGFRcys were being female or young having little previous medical history, normal test data, and thinness or normal body type.

研究分野：社会環境医学、環境看護学、予防看護学、基礎看護学

キーワード：推算GFR CKD クレアチニン シスタチンC scale

## 1. 研究開始当初の背景

平成 26 年の患者調査によると、医療機関を受診している高血圧性疾患の総患者数は 1,011 万人と多く、その年齢階級別受療率は、40 歳代後半から急激に増加することから、若年期からの生活習慣の影響が壮年期に高血圧性疾患として現れるとされている。また、高血圧は CKD などの腎疾患との関連も示唆されている。従来は、腎炎の慢性経過や蛋白尿を来す IgA 腎症などの長年に渡る経過を経て進展した結果 CKD になることが知られていたが、近年では、糖尿病や高血圧、動脈硬化などの生活習慣病に長期罹患した後に CKD を発症するケースが多いと言われていた。さらに厚生労働省によると、CKD 患者の総数は約 29 万 6,000 人であり、新たな国民病とも言われるようになってきている。CKD 患者が増加するにつれて医療費が増大し、透析に移行すれば患者の QOL の低下にも繋がるため、新規透析導入に至らぬよう未然に予防することは急務の課題である。

人間ドック受診者のほとんどはいわゆる正常生活を送っている人たちであり、eGFR (推算 GFR) の詳細な分析とその低下に日常生活の何が関与しているかを明らかにすることは、注目されている未病の状態把握と、通常生活での良好な生活を維持しいわゆる健康年齢を長く保つための保健指導にも大いに役立つと考えた。また、平成 30 年 4 月より人間ドックの検査項目として従来の eGFR<sub>cre</sub> に加えてシスタチン C による eGFR<sub>cys</sub> を追加している。この二者では、症例によりデータが乖離をする場合があり、多岐にわたる検討が必要であると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、いわゆる健常者の集団としての人間ドック受診者を対象として、正常生活者の eGFR の推移を調査し、危険因子、生活習慣に関わる各種パラメータの分析と比較検討をすることにより、何が eGFR の増悪因子で、CKD の進展に最も影響しているのかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 研究対象：

2009 年 4 月～2019 年 7 月までの人間ドック受診者のべ 186,510 名のうち単回受診者(16,285 名)および複数回受診者(25,669 名)の 41,954 名を対象にして初回受診時について検討した。次に、複数回受診者から 5 年以上の受診期間がある受診者(2,781 名)を抽出し、初回、最終受診時について分析した。最終的に全複数回受診者のうち、初回および最終回受診者(25,669 名)について検討した。また、eGFR<sub>cre</sub> と eGFR<sub>cys</sub> の乖離については、eGFR<sub>cys</sub> のデータがそろっている 60,708 名を対象とした。ただし、eGFR<sub>cys</sub> から eGFR<sub>cre</sub> を引いた際に 0 未満である者と身長データの欠損しているものを除外した。

### (2) 解析の対象データ：

解析した人間ドック受診者には、チェック項目として、年齢、性別、現病歴、既往歴の有無(糖尿病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、慢性腎臓不全、腎尿路系疾患、腎炎)、内服歴、血液検査の結果、尿タンパクの有無があり、これらを検討した。

### (3) 生活習慣との関連：

生命予後に関わる基礎疾患の発症には生活習慣が影響している可能性が高い。そのため、受診時の問診情報に基づき、年齢、性別、習慣的嗜好の有無(喫煙、飲酒)およびその程度、メタボリック症候群に該当しているか、BMI、血圧、採血データ(総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、nonHDL コレステロール、eGFR、血糖、HbA1c、尿酸)、尿蛋白、および各種の既往歴について、いずれが eGFR の悪化に関連している因子であるかを推計学的に解析した。

### (4) CKD の判断基準と eGFR<sub>cre</sub> と eGFR<sub>cys</sub> の特徴：

腎機能の評価としてクリアランス試験による糸球体濾過量が用いられるが、クリアランス試験は外来で簡単に測定できないため、血清クレアチニン値を用いた推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)が評価に使われる。eGFR は血清クレアチニン値(Cre)を用いたものと、血性シスタチン C 値(Cys)を用いたものがある。eGFR<sub>cre</sub> と eGFR<sub>cys</sub> はどちらも有効であるが、それぞれの値が必ず一致するわけではなく、CKD の重症度分類では異なる症例があると言われていた。eGFR<sub>cre</sub> と eGFR<sub>cys</sub> はそれぞれ男女で異なる計算式により求められるため、ガイドラインに準じて算出した。

(5) 解析 1:

患者の臨床データであるため、個人情報に配慮し、画像解析はデータの保存されるサーバーに接続された当該健診施設内の PC 上で行った。解析データは連結不可能匿名化された状態にし、統計的解析を行った。

eGFR 値が 60 ml/分/1.73m<sup>2</sup>以上の者を eGFR 正常群、eGFR 値が 60ml/分/1.73m<sup>2</sup>未満の者を eGFR 異常群とし、2 群に分類した。また、eGFR を算出する計算式は男女により異なるため男性の eGFR 正常群、男性の eGFR 異常群、女性の eGFR 正常群、女性の eGFR 異常群の 4 群に分類した。先ず、単回受診者および複数回の受診者の初回受診時の各種人間ドック健診データについて、eGFR 正常群と eGFR 異常群の 2 群間については独立したサンプルの t 検定、既往歴等については <sup>2</sup>検定を行い、以上の検定において有意差が見られた因子から eGFR に影響する因子を明らかにするために、二項ロジスティック回帰分析を行った。同様の工程について、男女別についても解析した。

(6) 解析 2:

複数受診例を経年的に追って 5 年以上経過すると eGFR がどのように変化するか悪化の有無別に比較検討した。初回受診時の eGFR 分類を基に、eGFR 正常群、eGFR 異常群に群分けを行った。次に、eGFR の変化に伴う各因子の変化を見るために、初回 eGFR 正常から最終 eGFR 正常へ経過した群を正常-正常群、初回 eGFR 正常から最終 eGFR 異常へ変化した群を正常-異常群、初回 eGFR 異常から最終 eGFR 正常へ変化した群を異常-正常群、初回 eGFR 異常から最終 eGFR 異常へ経過した群を異常-異常群として、4 群による分析を行った。4 群におけるそれぞれの各因子の平均値の差を比較するため、一元配置分散分析と多重比較( Bonferroni 法)を行った。次に、各群における初回受診時から最終受診時にかけての各因子の平均値の変化を見るために、4 群それぞれにおいて対応のあるサンプルの t 検定を行った。最後に、eGFR の低下に影響を与える因子について調べるために、従属変数を eGFR 分類(正常-正常群、正常-異常群)とした二項ロジスティック回帰分析(変数増加法)を行った。

(7) 解析 3:

最終的に、全受診者のうち、複数回受診者 25,669 名における初回受診時および最終回受診時において、初回受診時の eGFR 分類を基に男女別に「eGFR 正常群」、「eGFR 異常群」に群分けを行い、最終受診時において「変化なし」「悪化」「悪化維持」「改善」に分類した。初回・最終回受診時の eGFR 異常の有無別に各種人間ドック健診データについて、独立したサンプルの t 検定、既往歴等については <sup>2</sup>検定を行い、以上の検定において有意差が見られた因子から eGFR に影響する因子を明らかにするために、二項ロジスティック回帰分析を行った。さらに、年代別(39 歳以下、40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上)に層化し McNemar 検定および二項ロジスティック回帰分析を行った。

(8) 解析 4:

人間ドック受診者のべ 70,446 名のうち、シスタチン C のデータがある 62,361 例を対象とし、そのうち除外項目を除外した 60,708 名を対象とした。乖離を eGFRcre と eGFRcys の差とし、平均値と標準偏差をもとに「小さい乖離群」、「平均的な乖離群」、「大きい乖離群」の 3 群に分類した。各群の人間ドックのデータ(年齢、性別、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、non HDL コレステロール、Cre、Cys、eGFRcre、eGFRcys、尿酸、体脂肪率、尿蛋白、BMI、既往歴の有無)と乖離の関連について検討した。なお BMI と体脂肪率の 2 種類で「やせ群」、「標準群」、「肥満群」の 3 群に分類した。統計には IBM SPSS Statistics version 25 を使用し、一元配置分散分析による多重比較と、<sup>2</sup>検定と、重回帰分析(ステップワイズ法)を行った。なお、拡張期血圧と収縮期血圧、空腹時血糖と HbA1c、総コレステロールと non HDL コレステロールと LDL コレステロールはそれぞれ相関が高かったため、拡張期血圧、空腹時血糖、総コレステロール、LDL コレステロールは除外した。

(9) 倫理的配慮:

当該健診施設内でデータ解析・分析を行うこと、ならびに匿名化を行い、個人特定の出来ない形でデータの統計分析を行った。当該健診施設の患者臨床データの学術的な使用については、患者さんにいわゆる包括同意を得ている状況で行われた。共同研究者の属する施設の患者臨床データ使用による研究許可に関しては、研究倫理申請を同病院倫理委員会に申請し、平成 31 年 3 月 30 日の同施設倫理委員会で承認が得られており、この共同研究に関しては、研究倫理上問題となる状態は無い。なお、本研究に関する本学の研究倫理審査については、令和元年 12 月 19 日付けで承認された。

## 4. 研究成果

### (1) 受診者集団全体における初回受診者の傾向

単回受診者と複数回受診者の初回の人間ドックのデータを基に、eGFR を異常にさせる因子を明らかにすることを目的として分析を行った。対象者全体で見ると eGFR を異常にさせる因子は、年齢、性別、高血圧症、高尿酸血症、HDL コレステロール、non HDL コレステロール、尿酸、尿蛋白であった。また、性差を考慮した分析により eGFR を異常にさせる因子において、男性は年齢、脂質異常症、高血圧症、高尿酸血症、non HDL コレステロール、尿酸、尿蛋白であり、女性は年齢、高血圧症、HDL コレステロール、non HDL コレステロール、尿酸、尿蛋白であった。今回の研究の対象者においては eGFR を異常にさせる因子は統計的に示されたが、一般化するには至らなかった。しかしながら、eGFR を異常にさせる可能性のあるものとして注意していくことが必要であり、人間ドックなどの包括的な健診において対象集団の特徴を捉えていくことが重要であると考えられる。

### (2) 5年以上の継続的な受診者における経年変化の特徴

初回受診時と最終回受診時の eGFR 分類を基に、4 群に分けて分析を行った結果、eGFR が 5 年以上の期間で正常から異常へと変化した群は、正常を維持した群とは初回の時点において、すでに各因子の平均値や既往歴に差があるということが明らかとなり、その中でも収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c に関連性があることが示唆された。しかし、予測精度がかなり低く、eGFR に影響を与える因子について明らかにできたとはいえなかった。これらの結果と、今回の対象の特徴として eGFR が初回も最終回も正常である人の割合が全体のおよそ 8 割を占めていたことから、分析を行う上で eGFR 正常群の影響が大きかったものと推測される。今回用いた人間ドックのデータには、運動習慣、食習慣、睡眠などの生活習慣の要因が含まれていなかったが、腎機能低下の因子として生活習慣が深く関連されており、生活習慣の要因も含め eGFR の低下との関係を分析していく必要がある。

### (3) 継続的に人間ドックを受診した対象者の eGFR の変化に影響を与えた因子

初回・最終回受診時の eGFR 異常の有無別および男女別に分析を行った。男性の初回受診時における eGFR の悪化に影響を与えた因子として、高血圧症、高尿酸血症、脂質異常症、尿酸、HbA1c が選択された。最終回受診時においては、高血圧症、高尿酸血症、脂質異常症、尿酸が選択された。一方、女性においては、初回受診時には高血圧症、尿酸、脂質異常症が選択された。最終回受診時には、高尿酸血症、高血圧症、尿酸、脂質異常症、HbA1c が選択された。

そこで、男女別、年齢階層別に影響要因について検討した。最も母数が多い 40 歳以上 65 歳未満において初回、最終回ともに既往歴および多くの各種データとの間に有意差がみられた。男性においては、初回受診時の eGFR の悪化に関連する要因は、高血圧症 (2.330)、高尿酸血症 (2.274)、脂質異常症 (1.492)、尿酸 (1.387) であったが (Hosmer-Lemeshow 検定  $p=0.08$  判別率的中率は 90.6%)、最終回受診時には、高尿酸血症 (2.565)、高血圧症 (2.089)、HbA1c (1.454)、脂質異常症 (1.394)、尿酸 (1.277) であった (Hosmer-Lemeshow 検定  $p=0.52$  判別率的中率は 85.7%)。一方、女性においては、初回受診時の eGFR の悪化に関連する要因は、高血圧症 (2.032)、尿酸 (1.753) であったが (Hosmer-Lemeshow 検定  $p=0.67$  判別率的中率は 94.3%)、最終回受診時には、高尿酸血症 (2.632)、尿酸 (1.745)、高血圧症 (1.691)、脂質異常症 (1.333) であった (Hosmer-Lemeshow 検定  $p=0.17$  判別率的中率は 90.2%)。

従来、腎障害の因子として高血圧、糖尿病、IgA 腎症などが腎不全に導く因子として注目されているが、高齢化に伴い、腎硬化症についても着目されている。経年変化において、男女ともに危険因子とされたのは、高尿酸血症、高血圧、脂質異常症、尿酸であった。男女ともに高血圧症よりも高尿酸血症のほうがオッズ比が高いことを踏まえ、尿酸値の適正化とともに高尿酸血症のコントロールが重要であることを示唆している。

### (4) CKD の判断基準と eGFRcre と eGFRcys の乖離をする対象者の特徴

eGFRcre と eGFRcys の乖離に影響を与える因子について分析を行った。eGFRcys から eGFRcre を引いた eGFR 差の分布より、eGFRcre と eGFRcys には乖離が生じていることがわかった。3 群で見ると、eGFR が 60mL/分/m<sup>2</sup>以下では乖離が小さく、eGFR が 60mL/分/m<sup>2</sup>以上で乖離が大きくなっていった。小さい乖離群から大きい乖離群にかけて女性、若年者 (60 歳未満) の割合が高くなり、既往歴の有病率は低くなり、BMI 分類は 25 未満の割合が高く、メタボリックシンドローム判定では該当者の割合が低くなっていった。また、血圧や血液検査データの平均値では 3 群全てで正常範囲内であったが、大きい乖離群が最も良好な値であった。乖離が大きくなる因子は女性であることが示され、乖離が大きい群の特徴として若年者であること、既往歴の有病率が低いこと、検査データが正常であること、やせや標準体型などが示された。BMI の 3 群間で見ると、男女ともにやせ群から肥満群にかけて乖離は小さくなっていったが、年齢を含めて比較すると、40 代の女性やせ群、次いで 30 代の女性やせ群、40 代の女性標準群の順で乖離が大きくなっていった。体脂肪率の 3 群間で見ても、18~39 歳女性やせ群、次いで 40~59 歳女性やせ群、18~39 歳女性標準群の順で乖離が大きくなっていった。よって乖離が大きくなりやすい女性では eGFR のデータを扱う際には注意が必要である。eGFRcre と eGFRcys の平均値を取り、eGFR

の正確度を高めるか、対象の特徴に適した eGFR を選択することが重要であると考え。人間ドックでは包括的な検査が行われるため、検査値が対象の特徴に適したものであるか読み取る際に注意し、疾患の早期発見・早期治療に繋げていくことが重要である。

#### (5) 研究の総括

本研究から、以下の二つのことが重要な結果として導かれた。

長期にわたってドック受診し、かつ追跡できたデータを二項ロジスティックで分析した結果、eGFR 悪化をもたらす危険因子の調整オッズ比は、高尿酸血症、高血圧症、脂質異常症の既往歴、検査時の尿酸値、HbA1C が選択された。従って、この値を入れた scale を作成できる。今回のデータに含まれない、その後のドック検診受診例で scale 値を算出し、経過を追うことでスケールの有用性を具体的に明らかにする必要がある。

クレアチニンによる eGFR と、シスタチンによる eGFR には乖離が出る場合があり、その条件が明らかになった。どちらが Gold standard であるとは言えないため、今後は、この乖離する条件を理解した臨床での解釈が必要である。

以上より、今後ますます問題となる国民の生活習慣病のうち CKD 進展をもたらす危険因子が、より具体的に重みづけされた値として明らかになった。今後の CKD の臨床、保健指導を含めた予防活動に大きな意義があると考え。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 荒井孝子
2. 発表標題 ドック健診の健常者データから分析したeGFR低下に関わる因子
3. 学会等名 第62回日本人間ドック学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒井孝子
2. 発表標題 人間ドックを受診した“健常者”におけるeGFRを低下させる因子の検討
3. 学会等名 日本総合健診医学会 第49回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 望月彩月
2. 発表標題 初回受診時の人間ドックにおいてeGFR異常にかかわる因子の検討
3. 学会等名 第63回日本人間ドック学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中澤亜衣
2. 発表標題 人間ドックデータにおけるeGFRの短期的変化に影響する因子の検討
3. 学会等名 第63回日本人間ドック学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上智香子
2. 発表標題 人間ドックデータで検討したeGFRcreとeGFRcysの乖離に関する研究
3. 学会等名 第63回日本人間ドック学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	東野 定律  (HIGASHINO Sadanori)  (60419009)	静岡県立大学・経営情報学部・教授    (23803)	
研究分担者	武田 英孝  (TAKEDA Hidetaka)  (70245489)	国際医療福祉大学・臨床医学研究センター・教授    (32206)	
研究分担者	池田 俊也  (IKEDA Shunya)  (90193200)	国際医療福祉大学・医学部・教授    (32206)	
研究分担者	B A B A Y E V T A M E R L A N  (BABAYEV TAMERLAN)  (30810874)	国際医療福祉大学・医学部・助教    (32206)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	天野 隆弘  (AMANO Takahiro)		
研究協力者	竹中 恒夫  (TAKENAKA Tsuneo)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関