

特集：腎臓病の疫学研究

慢性腎臓病の疫学：久山町研究

Epidemiology of chronic kidney disease : the Hisayama Study

二宮利治

Toshiharu NINOMIYA

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カ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/1.73m²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にわたり継続中の疫学調査 (久山町研究) の成績を紹介しながら、わが国の地域住民におけるCKD頻度の時代的变化とその要因について述べ、次いでCKDが心血管病発症に与える影響を検討する。

久山町研究とは

久山町は、人口約8,000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いえる。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人)、第2集団(2,135人)、第3集団(2,742人)、第4集団(3,298人)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%、あるいはそれを超え、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者の約75%を剖検し、その死因や臓器障害を調べている。

CKDの頻度とその危険因子の時代的推移

1. CKD

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)または推算糸球体濾過値(eGFR)低下(eGFR 60 mL/分/1.73m²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。

2. 危険因子

それではCKDを増加させている要因は何であろうか。

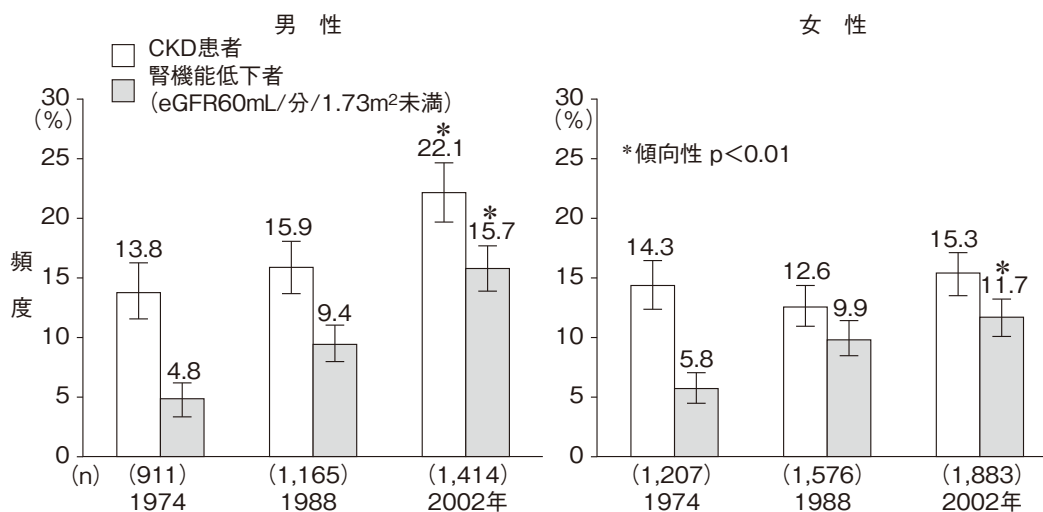


図1 CKD患者の頻度の時代的推移
久山町3集団の断面調査。40歳以上、年齢調整（文献5より引用、改変）

表1 CKDの危険因子の時代的变化(久山町3集団, 40歳以上, 年齢調整)

	男性				女性			
	1974年 (894人)	1988年 (1,162人)	2002年 (1,414人)	傾向性 p値	1974年 (1,198人)	1988年 (1,573人)	2002年 (1,883人)	傾向性 p値
年齢(歳)	56	59	61	<0.01	57	60	62	<0.01
高血圧(%)	42.0	44.4	42.5	NS	42.0	34.7	31.3	<0.01
降圧薬服用(%)	9.2	13.8	19.4	<0.01	7.9	13.3	16.8	<0.01
収縮期血圧平均値(mmHg)	139	136	134	<0.01	141	134	129	<0.01
拡張期血圧平均値(mmHg)	79	81	81	<0.01	78	76	76	<0.01
肥満(%)	11.3	24.4	29.4	<0.01	21.3	23.9	23.8	<0.01
高コレステロール血症(%)	12.4	27.1	26.9	<0.01	20.3	41.4	41.0	<0.01
糖尿病(%)	2.5	14.3	20.6	<0.01	2.0	9.0	11.5	<0.01
喫煙習慣(%)	72.2	50.6	46.7	<0.01	10.2	6.9	8.6	<0.01
飲酒習慣(%)	63.6	61.9	71.2	<0.01	5.4	9.8	29.5	<0.01

NS: not significant, 高血圧は血圧 \geq 140/90 mmHgまたは降圧薬服用ありと定義。肥満は body mass index \geq 25.0 kg/m²と定義
高コレステロール血症は血清コレステロール \geq 220 mg/dLまたは高脂血症薬服用ありと定義（文献5より引用、一部改変）

この問題を検討するために、前述の久山町の3集団において、CKDの危険因子の頻度を比較した(表1)⁵⁾。

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増加の主な要因ではないことがうかがえる。

それではほかの危険因子についてはどうであろうか。肥満 (body mass index \geq 25.0 kg/m²) 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 \geq 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

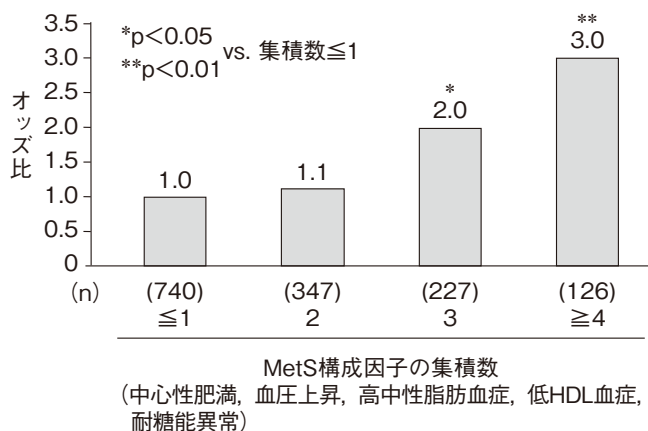


図2 MetSの構成因子の集積数別にみた腎機能低下発症のオッズ比

久山町男女1,440人, 1988～1993年, 多変量調整
調整変数: 年齢, 性, eGFR, 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より引用, 改変)

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。

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人を5年間前向きに追跡し, MetSがeGFR低下(eGFR60 mL/分/1.73m²未満)に及ぼす影響を検討した⁶⁾。MetSの有無別に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。

アンジオポエチン様因子2(angiotensin-like protein2: Angptl2)は, 内臓脂肪組織に強く発現するアディポサイト

カインであり, 血中Angptl2濃度の上昇は, 肥満や慢性炎症に伴うインスリン抵抗性を基盤としてMetSの発症に関与すると報告されている。2007年の久山町の健診を受診した40歳以上の男女3,211人を対象として, 血清Angptl2値とCKDの頻度の関係を検討した⁷⁾。CKDは尿中アルブミン/クレアチニン比30 mg/gCr以上またはeGFR60 mL/分/1.73m²未満と定義した。その結果, 血清Angptl2値の上昇に伴いCKDの頻度(性・年齢調整)は有意に上昇した(図3)。アルブミン尿とeGFR低下を別々に検討したところ, 血清Angptl2値の高い群では, アルブミン尿およびeGFR低下を有する頻度が有意に高かった。これらの関係は多変量調整後も認められた。

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。

腎血管病変とその危険因子

地域住民におけるeGFR低下の原因の一つとして, 糸球体硬化や腎細動脈硬化などの血管病変の進行が考えられる。そこで, 久山町で1962年から1994年の間に行われた連続剖検1,394例(剖検率80%)のうち, 剖検組織から腎組織が評価可能であり, 最後に受けた健診から死亡までの期間が7年以内(平均3.5年)であった839例を対象に, 糸球体硬化, 細動脈硝子化, 中小動脈硬化病変を半定量化し, 腎血管病変に関連する危険因子の探索を行った⁸⁾。eGFRと糸球体硬化, 細動脈硝子化, 中小動脈硬化はいずれも有意な負の関係にあった。糸球体硬化には年齢, 収縮期血圧, 耐糖能異常が, 細動脈硝子化には年齢, 血圧, 総コレステロール値が, 中小動脈硬化には年齢, 収縮期血圧, 心電図異常が有意な危険因子であった(表2)。腎機能低下の原因となる腎血管病変の進行には, 年齢, 血圧以外に耐糖能異常や高脂血症などの代謝性疾患も関与することが示唆された。一方, 飲酒習慣は糸球体硬化, 中小動脈硬化に対して保護的に作用していた。適度な飲酒はインスリン抵抗性を改善すると報告もあり, 飲酒による脂質代謝やインスリン抵抗性の改善が影響しているのかもしれない。

eGFR低下と心血管病発症の関係

続いて, eGFRが心血管病発症に及ぼす影響について検討してみよう。心血管病(脳卒中または心筋梗塞)の既往歴を有する者と腎不全患者を除いた40歳以上の久山町第3集

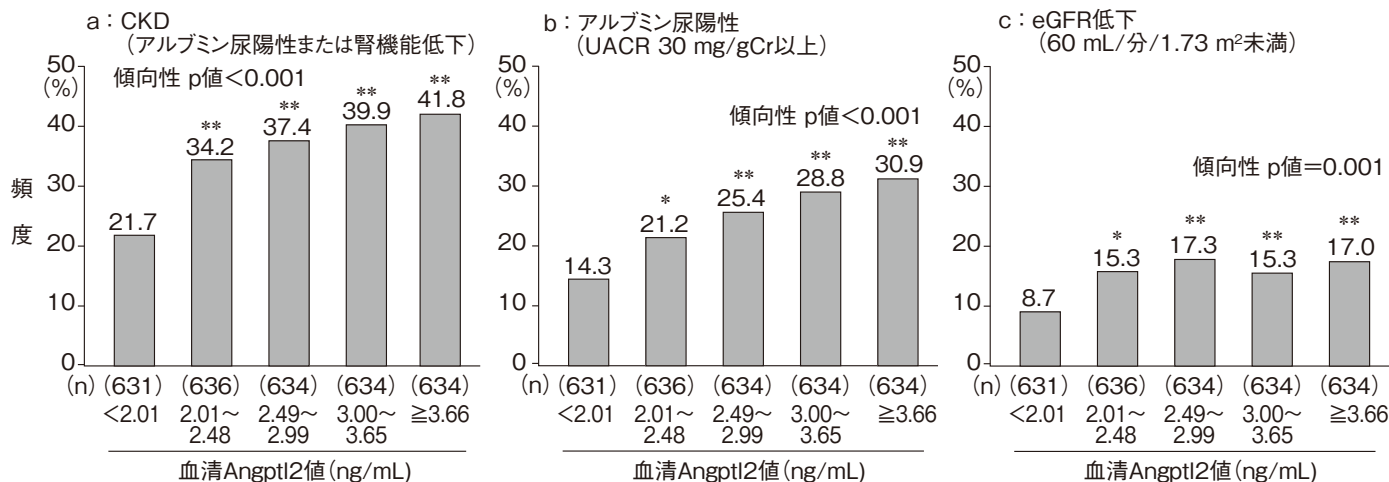


図3 血清 Angptl2 値と CKD の関係

久山町男女 3,169 人, 2007 年, 性年齢調整。UACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比

(文献 7 より引用, 改変)

表 2 腎血管病変の危険因子(久山町剖検例 839 例, 1962 ~ 1994 年)

危険因子	糸球体硬化 (オッズ比)	細動脈硝子化 (オッズ比)	中小動脈硬化 (オッズ比)
死亡時年齢(10 歳上昇ごと)	1.9**	1.3**	1.9**
性(男性/女性)	0.9	1.3	1.3
収縮期血圧(10mmHg 上昇ごと)	1.1**	1.2*	1.2**
耐糖能異常(有/無)	2.1**	1.5	
心電図異常(有/無)	1.2	1.2	2.9**
総コレステロール(1 mmol/L 上昇ごと)		1.2*	
body mass index(1kg/m ² 上昇ごと)			0.94
喫煙習慣(有/無)	0.76		0.99
飲酒習慣(有/無)	0.52*		0.58*

ロジスティック回帰モデル・逐次変数選択法。*p<0.05, **p<0.01

(文献 8 より引用, 一部改変)

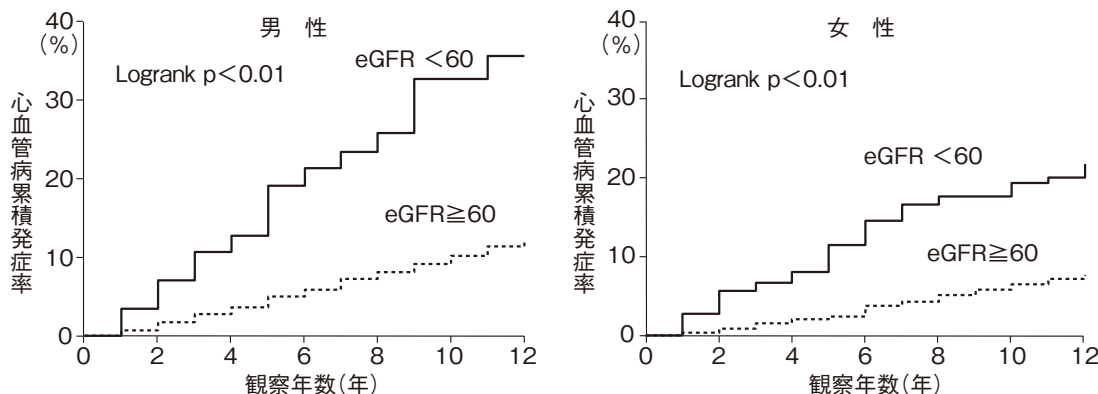


図 4 eGFR 低下の有無別にみた心血管病の累積発症率

久山町男女 2,634 人(男性 1,110 人, 女性 1,524 人), 1988 ~ 2000 年

(文献 9 より引用, 改変)

団 2,634 人を 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 60 mL/分/m² 未満の群で

12%, eGFR 60 mL/分/m² 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 4)。さらに心血管病を病型別に分け, 低下の影響をほ

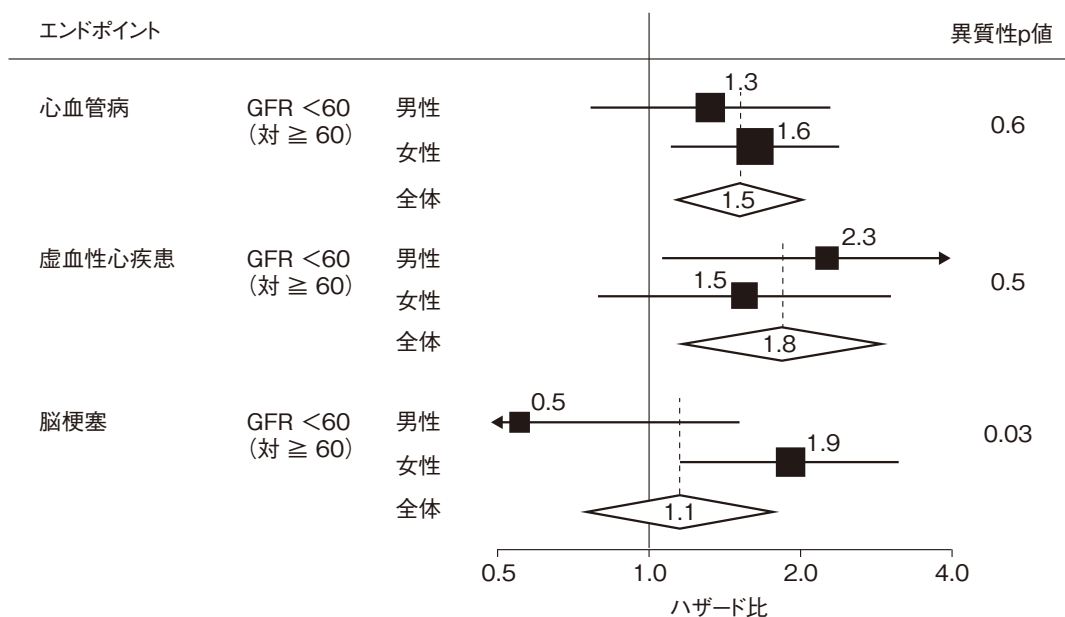


図5 eGFR低下と心血管病発症の関係

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 9 より引用, 改変)

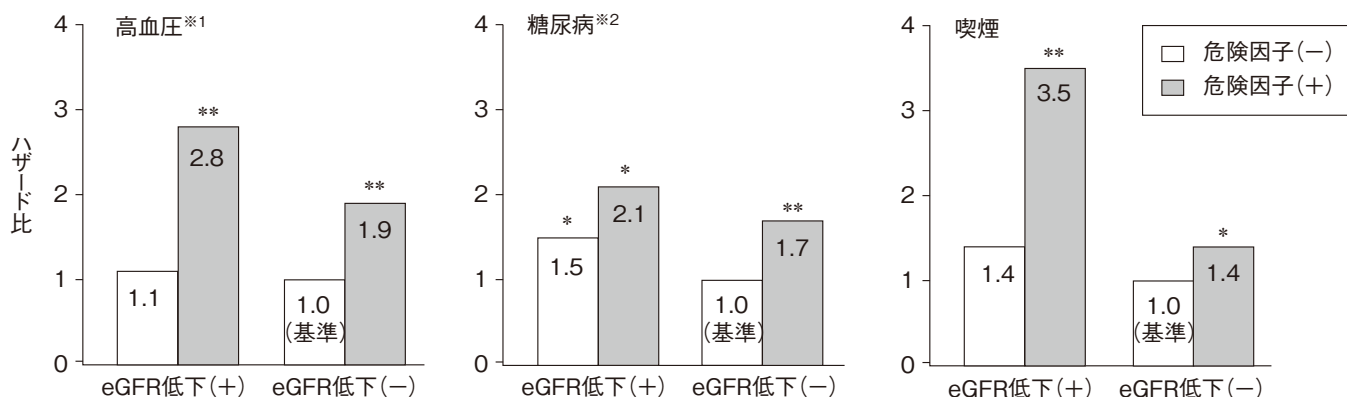


図6 危険因子の有無別にみた eGFR 低下と心血管病発症の関係

久山町男女 2,634 人, 1988~2000 年, 性・年齢調整。*p<0.05, **p<0.01 vs 基準

^{*1} 高血圧: 血圧 ≥140/90 mmHg または降圧薬服用あり

^{*2} 糖尿病: 空腹時血糖 ≥126 mg/dL または糖負荷後血糖 ≥200 mg/dL, 糖尿病治療あり (文献 9 より引用, 改変)

かの危険因子(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, body mass index, 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ハザード比(HR)で検討したところ, eGFR 低下群は, 非低下群に比べ 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(図 5)¹⁰⁾。

加えて本研究では, 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間を調べた結果, 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¹¹⁾。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¹²⁾。

以上の成績から, eGFR 低下を有する者は, 心血管病発

症，特に虚血性心疾患の高リスク群であるといえよう。

eGFR 低下とほかの危険因子が心血管病発症に及ぼす影響

さらに，CKD とほかの危険因子の合併が心血管病発症へ与える影響を検討した⁹⁾。図 6 に示すように，高血圧は eGFR 低下のない群でも心血管病発症の有意な危険因子であったが(HR=1.9, $p<0.01$)，eGFR 低下を合併するとそのリスクはさらに増大した(HR=2.8, $p<0.01$)。同様の現象は糖尿病や喫煙習慣にも認められる(糖尿病の合併：HR=2.1, $p<0.05$ ，喫煙の合併：HR=3.5, $p<0.01$)。CKD 患者の心血管病を予防するうえで，高血圧や喫煙など心血管病の危険因子の厳格な管理が重要であることがうかがえる。

おわりに

久山町の地域住民では，CKD は心血管病発症の独立した危険因子であり，その頻度は時代とともに増加傾向にある。今後，CKD の増加を予防するうえで，より徹底した高血圧管理とともに，近年著しく増加した代謝性疾患の是正が重要となっている。また，CKD 患者における心血管病発症の予防対策をいかに行うかが，今後も検討すべき課題として残されている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease : a systematic review. *Lancet* 2015 ; 385 : 1975-1982.
2. 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, et al. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 ; 67 : 2089-2100.
4. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 621-630.
5. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, et al. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 2557-2564.
6. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 383-391.
7. Usui T, Ninomiya T, Nagata M, et al. Angiotensin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Circ J* 2013 ; 77 : 2311-2317.
8. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey ; the Hisayama Study. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1508-1515.
9. 二宮利治, 清原 裕, 久保充明, 他. 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。一第 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一。透析会誌 2006 ; 39 : 94-96.
10. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 228-236.
11. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders : the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 21-30.
12. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Chronic kidney disease is associated with neovascularization and intraplaque hemorrhage in coronary atherosclerosis in elders : results from the Hisayama Study. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 373-380.