

主論文の要旨

**Longitudinal Study of the Decline in Renal Function
in Healthy Subjects**

〔 健常者における腎機能低下速度に関する縦断研究 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 准教授)

馬場 美香

【背景】

CKD は予防医学において注目されている。CKD という状況が、腎不全のリスクのみならず、あらゆる原因による死亡や心血管疾患のリスクを増加させる為である。腎機能低下の予測因子は、現時点の腎機能と蛋白尿の程度であるが、最近、低下速度も予測因子になると示唆されている。低下速度が速いと、死亡や心血管疾患のリスクが増加することが示された。一方、腎機能は自然な加齢でも低下し、疾患と加齢の両方が腎機能へ影響しうる。しかし、今までのところ、健常者の自然な腎機能低下速度はよくわかっていない。更に、薬剤の効果判定において、腎保護作用を有する場合、新しいエンドポイントとして 40% または 30%腎機能低下時点を用いる提案もある。健常者の加齢による自然な腎機能低下速度を把握することは、日常診療に有用であると考えた。

【目的】

日本の大きなコホートを使って、健常者の、eGFR 基準値（横断研究）と eGFR 低下速度基準値（縦断研究）を求めることを研究の目的とし、低下速度へ関連する因子の評価も行った。

【方法】

18 歳以上の検診受診者を対象に、Flow diagram (Figure 1) に従って疾患の無い人を健常者と定義し (Table 1)、後ろ向き横断及び縦断研究を行った。横断研究では、男女別・年齢群別 eGFR 基準値をノンパラメトリック法で求めた (対象者: 72,521 人)。縦断研究では、各人の eGFR 低下速度を mixed model analysis で求め、これを男女・年齢群・腎 stage で層別化をして、eGFR 低下速度基準値を求めた (対象者: 45,586 人)。“平均への回帰”を最少にする為、各人の eGFR 低下速度を腎 stage で層別化する際、切片 eGFR 値を、ベースライン eGFR 値として使用した。速度基準値は 2 種類で表記した (“ml/min/1.73m²/year”, “%/year” ([ml/min/1.73m²/year] / [intercept of eGFR] ×100))。低下速度とベースライン 15 因子 (切片 eGFR 値、年齢、性別、尿蛋白、尿酸、HbA1c、空腹時血糖、収縮期血圧、P、Ca、HDL-cholesterol、non-HDL-cholesterol、log triglycerides、BMI、喫煙歴) との関連を線形最少 2 乗法で解析した (対象者: 43,438 人)。eGFR 値は、日本人推算式 (eGFR (ml/min/1.73m²) = 194 × sCr^{-1.094} × Age^{-0.287} (if female × 0.739)) で計算した。全ての解析は、STATA software (ver. 13.1) を用いた。

【結果】

横断研究にて、男女別・年齢群別 eGFR 基準値を得た (Table 2, Figure 2)。加齢と共に、各年齢層の eGFR 値は減少していた。平均 (±SD) eGFR 値は、83.7±14.7ml/min/1.73m² だった。縦断研究にて、男女別・年齢群別・腎 stage 別 eGFR 低下速度基準値を得た (Table 3, Table 4)。同じ腎 stage であれば、年齢に関わらず、

低下速度はほぼ同じだった (Figure 3)。ベースライン eGFR 値が高い程、低下速度は速く、低い程 (stage G1→G3b)、低下速度は遅くなっていた (Figure 3)。eGFR 低下速度基準値を用いて、腎機能の推移をシミュレーションした (Figure 4)。緩やかに下へ凸のカーブを描き、低下速度の傾向を表す形であった。速度に対する関連因子の評価では、ベースラインの eGFR 値が、強く速度へ関連しており (Table 5)、同様に、eGFR 値が高い程、低下速度は速く、低い程、遅くなっていた。平均(±SD) eGFR 低下速度値は、 $-1.07 \pm 0.42 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{year}$ ($-1.29 \pm 0.41\%/\text{year}$)、平均(±SD) eGFR 値は、 $81.5 \pm 11.6 \text{ ml/min/1.73m}^2$ だった。

【考察】

日本の大きなコホートを使って、健常者の、男女別・年齢群別 eGFR 基準値と、男女別・年齢群別・腎 stage 別 eGFR 低下速度基準値を初めて示した。ベースラインにおいて全対象者は健康であり、縦断研究は健常者の自然な eGFR 低下速度を示していると考えた。低下速度は、主に、年齢ではなく、ベースライン eGFR 値に依存して変化し、ベースライン eGFR 値が高い程速く、低い程遅くなっていた。この傾向は、健常者が stage G4 や G5 などの advanced renal stage に進行し難い事を示している。なぜ、eGFR 値が低くなる程低下速度が遅くなるのかは不明だが、腎機能が減少するに従って、何らかの代償機構が働くのだろうと考えた。

横断研究において、50 歳以上の男女の 5%は、eGFR 値が $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 未満であり、stage G3a の CKD となる。eGFR 基準値の 2.5%~97.5%を健常者の eGFR 値と考えるならば、eGFR カットオフ値は、例えば 50~54 歳では 56 (男性) と 57 (女性) ml/min/1.73m^2 となる。また、縦断研究において、eGFR 低下速度基準値の平均 $\pm 2\text{SD}$ は、健常者の自然な加齢による腎機能低下速度を表していると考えた。横断研究と縦断研究の違いについて、横断研究が示しているものは、初回の eGFR 値の分布であり、世代の eGFR 変化を示している。一方、縦断研究が示しているものは、各人の腎機能変化の軌道を捉えており、こちらが真の腎機能変化速度を示している。

連続した測定値を取り扱う縦断研究において、“平均への回帰”の効果を最少にする様に努めた。各人の低下速度を層別化する際、初回 eGFR 測定値を使用せず、切片 eGFR 値を使った。また、連続データの解析に mixed model analysis を使った (縦断研究データは、測定回数の中央値は男女とも 4 回、平均観察期間は男性で 4.19 ± 2.45 年、女性で 4.35 ± 2.47 年だった)。その上で、“平均への回帰”の効果が、結果に影響を及ぼすかどうかを確認する為に、sensitivity analyses を行った。eGFR 測定回数 5-18 回の人、または、観察期間 4 年以上の人だけを対象にして低下速度を再計算した。結果は、ベースライン eGFR 値が高い程低下速度は速く、低い程速度は遅くなっていた (また、この低下速度値は、全対象者の低下速度値と近似する値だった)。よって、“平均への回帰”効果が今回の低下速度の傾向 (eGFR が高い程速く、低い程遅い) の原因ではないと、sensitivity analyses を実施して判断した。

【結論】

健常者において、男女別・年齢群別 eGFR 基準値と、男女別・年齢群別・腎 stage 別 eGFR 低下速度基準値を示した。低下速度は、年齢ではなく、ベースライン eGFR 値に主に依存していた。ベースライン eGFR 値が高い程、低下速度は速く、eGFR 値が低い程、速度は遅かった。