

我が国における慢性腎臓病の進展因子の探索

慶應義塾大学保健管理センター

専任講師 神田 武志

(共同研究者)

慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝科	助教	浦井 秀徳
慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝科	准教授	脇野 修
慶應義塾大学 腎臓内分泌代謝科	教授	伊藤 裕
慶應義塾大学 衛生学公衆衛生学教室	講師	阿部 貴行
慶應義塾大学 保健管理センター	助教	武田 彩乃
慶應義塾大学 保健管理センター	准教授	広瀬 寛
慶應義塾大学 保健管理センター	准教授	井ノ口 美香
慶應義塾大学 保健管理センター	教授	徳村 光昭
慶應義塾大学 保健管理センター	教授	河邊 博史

はじめに

現在、世界的規模で末期腎不全患者が増加しており、わが国においても透析患者数は2016年に32万人を超え増加の一途を辿っている。これは人口100万人あたり約2,500人が透析患者であることを示しており、患者の生命予後、QOL、医療経済的な面から末期腎不全の進展抑制が喫緊の課題である。透析予備軍である慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者は蛋白尿の有無、腎機能 (GFR) ($GFR < 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$) にて診断されるが、全国で約1,330万人が罹患し、成人の8人に1人がCKDであると推定されている。CKD患者は末期腎不全への進展リスクが増大するばかりでなく、心血管イベントの発症リスクも対照群に比し約3倍に増加することから、CKDの成因の解明が急務である。

CKDの危険因子として、我々は出生時体重と肥満に着目した。我が国では、出生時体重が1980年代より減少しており、原因として妊娠前の痩せや妊娠中の栄養摂取不足、喫煙、妊娠高血圧症候群などの影響が考えられる。出生時体重が減少することにより、腎臓糸球体数が少なくなり残存糸球体の肥大が生じ、GFRが減少、アルブミン尿が増加することが報告されている¹。しかし、日本における疫学的検討は乏しく、我々は首都圏私立高校に在籍する男子生徒の出生時体重のデータのある計3,737名の出生時体重とeGFR、蛋白尿の1998年から2015年までの経時的な検討を行った。

又、CKDの危険因子として肥満の関与が指摘されているが、そのメカニズムは明らかではない。肥満で中心的な役割を果たすレプチンの受容体を欠損したラットではアルブミン尿が認められるが²、我々は糸球体の蛋白漏出バリアーとして機能する血管内皮のレプチン受容体に着目し実験を行った。

結 果

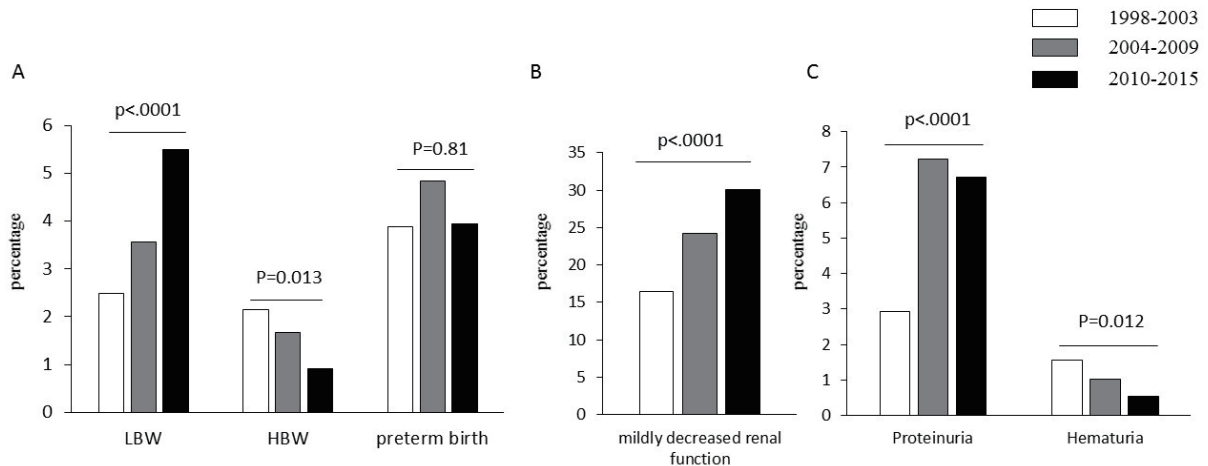
1998年から2015年までの観察期間を3期間に分け、現体重、出生時体重、血圧、採血データの推移を比較した(表1)。現体重、BMIは過去18年で差は認められなかったが、平均出生時体重は $3213.4 \pm 383.8\text{g}$ (1998-2003年) から $3116.2 \pm 382.3\text{g}$ (2010-2015年) へと有意に減少した。早産の割合は変わらなかったものの、低出生体重の割合は有意に増加した($p < 0.0001$) (図1A)。また、各期間において超低出生体重 (VLBW $< 1500\text{g}$) の生徒は1名ずつであった。平均eGFRは $105.1 \pm 15.9\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (95%信頼区間, 104.1-106.0) (1998-2003年)、 $99.7 \pm 14.1\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (95%信頼区間, 99.0-100.5) (2004-2009年)、 $97.4 \pm 13.8\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (95%信頼区間, 96.6-98.1) (2010-2015年) ($p < 0.0001$) と有意に低下した(表1)。血中中性脂肪値は1998-2003年と比較して、2010-2015年で有意に増加した($p < 0.0001$)。収縮期血圧は同様であったが、拡張期血圧と平均血圧は有意に増加した。

表 1. Demographic, anthropometric, and laboratory characteristics of the study population

	1998-2003 n=1164	2004-2009 n=1261	2010-2015 n=1312	Trend test #1 p value	Trend test #2 p value	Trend test #3 p value
Height(cm)	170.6 ± 5.6	170.9 ± 5.5	170.6 ± 5.7	0.99	0.52	0.99
Weight(kg)	60.3 ± 8.3	60.9 ± 8.7	60.5 ± 8.6	0.49	0.15	0.87
BMI(kg/m ²)	20.7 ± 2.5	20.8 ± 2.6	20.8 ± 2.5	0.52	0.24	0.94
SBP(mmHg)	114.8 ± 12.6	116.9 ± 13.4	113.9 ± 12.9	0.069	0.20	0.066
DBP(mmHg)	61.5 ± 8.2	65.9 ± 9.1	63.1 ± 9.7	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Mean BP	79.2 ± 8.2	82.8 ± 9.9	80.0 ± 9.8	0.047	<0.0001	0.037
Creatinine(mg/dl)	0.75 ± 0.10	0.79 ± 0.10	0.81 ± 0.10	<0.0001	<0.0001	<0.0001
eGFR(ml/min)	105.1 ± 15.9	99.7 ± 14.1	97.4 ± 13.8	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Total cholesterol(mg/dl)	169.7 ± 27.6	167.3 ± 27.1	167.2 ± 26.8	0.029	0.013	0.17
Triglyceride(mg/dl)	49.0 (36.0-66.0)	52.0 (39.0-75.0)	56.0 (41.0-80.0)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
High density lipoprotein(mg/dl)	63.3 ± 13.2	65.8 ± 13.4	62.6 ± 11.6	0.21	0.039	0.0049
Uric acid(mg/dl)	6.1 ± 1.2	5.9 ± 1.1	5.9 ± 1.1	0.0015	0.0008	0.0016
Glucose(mg/dl)	88.7 ± 6.5	84.8 ± 9.4	86.0 ± 7.2	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Birth Weight(g)	3213.4 ± 383.8	3170.6 ± 382.7	3116.2 ± 382.3	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Gestational age(wk)	39.1 ± 1.5	39.1 ± 1.6	39.0 ± 1.4	0.25	0.29	0.50

Note. BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate. Values are expressed as mean ± SD. TG value are expressed as median(IQR).
Trend test #1: a trend test with a linear contrast between 3 time periods, Trend test #2: a trend test with a contrast showing plateau at a middle category between 3 time periods.
Trend test #3: linear trend across years

図 1



軽度腎機能障害($60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \leq \text{eGFR} < 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)の割合は16.4%(1998-2003年)から30.0%(2010-2015年; $p < 0.0001$)へと増加した(図1B)。また、有意な蛋白尿増加の割合も認められた($p < 0.0001$)(図1C)。

出生時体重別の軽度腎機能障害の推移

次に軽度腎機能障害への出生時体重に対する影響を検討するため、出生時体重別の腎機能の推移を検討した(表2)。1998-2003年では軽度腎機能低下の割合は10.3%から19.6%程度であった。高出生体重群を除いた全ての群で経時的に軽度腎機能低下の割合は有意に増加したが、特に低出生体重群で顕著であった。出生時体重が3000-3999gの群では有意に12.2%増加した(p for trend < 0.001)。低出生時体重群では10.3%(1998-2003年)から41.7%(2010-2015年)(p for trend = 0.002)へ増加し、増加幅は31.3%であった。

表 2. Prevalence of mildly reduced renal function based on birth weight category in 1998-2003, 2004-2009, and 2010-2015

	1998-2003	2004-2009	2010-2015	Total change (95% CI)	p value#
Birth weight (g)					
<2500	10.3 (3/29)	28.9 (13/45)	41.7 (30/72)	31.3 (15.4 to 47.2) [§]	0.0020
2500-2999	19.6 (58/296)	32.9 (117/356)	32.8 (136/415)	13.2 (6.8 to 19.6) [§]	<0.001
3000-3999	15.6 (127/812)	20.9 (175/839)	27.9 (226/811)	12.2 (8.3 to 16.2) [§]	<0.001
≥4000	11.1 (3/27)	0 (0/21)	14.3 (2/14)	3.2 (-25.0 to 18.7)	0.98

§, $p < 0.05$ for a comparison between 1998-2003 and 2010-2015.

#: Cochran-Armitage trend test

軽度腎機能障害と蛋白尿の危険因子

次に我々は多重ロジスティクス回帰分析を用いて、軽度腎機能障害と蛋白尿と相関する因子を検討した。低出生体重は軽度腎機能低下の独立した予測因子であった(オッズ比(出生時体重<2500g/出生時体重3000-3999g)、1.51;95%信頼区間、1.00-2.55; $p = 0.047$)。また、出生時体重が2500-2999gも有意な独立した因子であった(オッズ比(出生時体重2500-2999g/出生時体重3000-3999g)、1.52;95%信頼区間、1.28-1.81; $p < 0.0001$)(表3左側)。CKDの罹患率と出生時体重とにU字型の傾向が報告されているが³、本研究では認められなかった。出生時体重に加えて、現在の体重増加、高尿酸血症が軽度腎機能悪化に有意に相関した(表3左側)。また、高尿酸血症は蛋白尿にも有意に相関した(表3右側)。更に出生時体重、血圧、採血データの相関に関して、ステップワイズ多重線形解析を行った。出生時体重が1kg減少するとeGFRは $3.44\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (95%信頼区間、2.15-4.73; $p < 0.0001$, model R^2 0.10)と低下し、過去の報告と同等であった⁴。また、尿酸値はeGFRと負の相関を認めた(coefficient, -2.43;95%信頼区間、-2.93 to -1.93; $p < 0.0001$)。

表 3. Odds ratio for mildly reduced renal function and proteinuria

	Mildly reduced renal function			Proteinuria		
	Odds ratio	95% CI	p value	Odds ratio	95% CI	p value
Birth Weight (g)						
<2500	1.51	1.00-2.55	0.047	0.87	0.36-1.79	0.73
2500–2999	1.52	1.28-1.81	<0.0001	0.86	0.61-1.20	0.39
3000–3999	1.00			1.00		
≥4000	0.37	0.13-0.84	0.016	0.64	0.10-2.11	0.52
Overweight	1.60	1.32-1.95	<0.0001	0.82	0.54-1.19	0.30
High blood pressure	0.80	0.62-1.03	0.085	1.02	0.64-1.56	0.94
Hypertriglyceridemia	0.84	0.51-1.33	0.47	1.42	0.63-2.86	0.37
Low HDL-cholesterol	0.65	0.25-1.44	0.30	0.87	0.14-3.05	0.85
Hyperglycemia	0.84	0.53-1.30	0.44	0.42	0.10-1.13	0.092
Hypercholesterolemia	1.08	0.82-1.40	0.59	1.01	0.60-1.61	0.97
Hyperuricemia	1.57	1.27-1.94	<0.0001	1.54	1.04-2.21	0.030

Abbreviations: CI, confidence interval; HDL, High density lipoprotein; Overweight, BMI ≥ 85th percentile; High blood pressure, BP ≥ 130/85 mm Hg; Hypertriglyceridemia, TG ≥ 150 mg/dL; Low HDL-cholesterol, HDL < 40 mg/dL; Hyperglycemia, Glucose ≥ 110 mg/dL;

Hypercholesterolemia, TC ≥ 200 mg/dL; Hyperuricemia, UA ≥ 7.0 mg/dL

Odds ratio and 95% CI were determined by logistic regression analysis. Adjusted for age, year, BMI, Blood pressure and metabolic parameters

血管内皮細胞のレプチンの役割を検討する目的で血管内皮特異的レプチン受容体欠損マウス (K0マウス) を作成した。高脂肪食を負荷し、表現型および内皮細胞における遺伝子発現を検討した。糸球体面積は野生型マウス (WTマウス) で $3269 \pm 129 \mu\text{m}^2$ 、K0マウスで $2874 \pm 110 \mu\text{m}^2$ と K0マウスでは脂肪食負荷による糸球体肥大が抑制された。masson's trichrome 染色の検討により糸球体内の線維化は K0マウスで有意に抑制された。尿アルブミンは WTマウス $0.656 \pm 0.052 \text{g/Cr}$ 、K0マウス $0.453 \pm 0.064 \text{g/Cr}$ と K0マウスで低値であった。またレプチン下流遺伝子である TGF β 1、PAI-1 の発現量が K0マウスの内皮細胞では抑制された。

考 察

日本では1980年代から出生時体重が3,240gから3,040gに低下し、低出生体重児の割合が増加している。本研究では平均出生時体重が $3213.7 \pm 383.8 \text{g}$ (1998-2003年、出生時1982-1988) から $3116.2 \pm 382.3 \text{g}$ (2010-2015年、出生時1994-2000) へと低下した。この100gの出生時体重低下の腎機能への影響を検討するため、高血圧や糖尿病などを発症していない若年者の健診データを解析した。1998-2003年より経時的に軽度腎機能障害の割合は増加したが、特に低出生体重の群で顕著に増加し、高出生体重は不変であった (表2)。低出生体重のみならず、2,500-2,999gで出生した若年者も軽度腎機能障害と関連していた。一方過去の報告では、低出生体重と高出生体重がCKDのリスクとなるU字型現象が報告されている³。研究結果の相違は出生時体重が3,000gを切ると糸球体数の数が低下し糸球体肥大が生じる⁵、若年者の検討では出生時体重の影響が認められやすいと考えられること、高出生体重では将来のCKDのリスクとなること³に由来すると考えられた。

本研究において、低出生体重と増加したBMIが軽度腎機能障害と有意に相関していた。近年、日本では肥満の有病率が増加し、4分の1の男性が過体重となっている。よって、低出生体重とその後の肥満のミスマッチがCKDを増加させるのではないかとの危惧が報告されている⁶。近年の日本におけるCKDの増加を勘案すると⁷、今後もCKDの罹患率が高い状態を推移することが予想された。

また、肥満に伴うCKDにおいて内皮レプチンシグナルの欠損は、TGF β 1、PAI-1の遺伝子発現の抑制を介して高脂肪食誘導肥満において腎保護的に作用すると考えられた。

要 約

我が国では過去30年にわたって出生時体重が減り続けているが、出生時体重の経年変化が腎機能低下に影響を与えるかは不明である。本研究では生活習慣病を発症する前段階である若年者の腎機能および血圧の年次推移を検討し、出生時体重との相関を検討した。首都圏私立高校に在籍する男子生徒の出生時体重のデータのある計3737名の健康診断の結果を解析した。1998年～2003年のデータと比較すると、2010年～2015年ではeGFRが 105.1 ± 15.9 から 97.4 ± 13.8 (mL/min/1.73 m²)と有意に低下し、軽度腎機能低下 ($60 \leq eGFR < 90$ (mL/min/1.73 m²))の割合が16.4%から30.0%へと増加した ($p < 0.0001$)。また、尿蛋白陽性者数の割合の有意な増加を認めた。出生時体重は $3,213.4 \pm 383.8$ から $3,116.2 \pm 382.3$ (g)に低下し、低出生時体重 (<2,500g)の割合は2.49%から5.49%に増加した ($p < 0.0001$)。軽度腎機能低下は低出生時体重と有意に相関していた (odds ratio (出生時体重3,000-3,999g/出生時体重<2,500g)、1.51; 95%信頼区間、1.00-2.55; $p = 0.047$)。過去18年間で若年者の出生時体重、eGFRが低下し、eGFR低下と出生時体重低下に有意な相関が認められた。我が国では低出生体重児の増加と成人における肥満のミスマッチにより生活習慣病が増加することが予測されており、レプチンなどの作用も加わり、今後の慢性腎臓病の罹患率の増加が危惧された。

文 献

1. Luyckx, VA, Brenner, BM: Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes--a global concern. *Nat Rev Nephrol*, 11: 135-149, 2015.
2. Gassler, N, Elger, M, Kranzlin, B, Kriz, W, Gretz, N, Hahnel, B, Hosser, H, Hartmann, I: Podocyte injury underlies the progression of focal segmental glomerulosclerosis in the fa/fa Zucker rat. *Kidney Int*, 60: 106-116, 2001.
3. Li, S, Chen, SC, Shlipak, M, Bakris, G, McCullough, PA, Sowers, J, Stevens, L, Jurkowitz, C, McFarlane, S, Norris, K, Vassalotti, J, Klag, MJ, Brown, WW, Narva, A, Calhoun, D, Johnson, B, Obialo, C, Whaley-Connell, A, Becker, B, Collins, AJ, Kidney Early Evaluation Program, I: Low

- birth weight is associated with chronic kidney disease only in men. *Kidney Int*, 73: 637-642, 2008.
4. Khalsa, DD, Beydoun, HA, Carmody, JB: Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol*, 31: 1509-1516, 2016.
 5. Hughson, M, Farris, AB, 3rd, Douglas-Denton, R, Hoy, WE, Bertram, JF: Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*, 63: 2113-2122, 2003.
 6. Gluckman, PD, Seng, CY, Fukuoka, H, Beedle, AS, Hanson, MA: Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *Lancet*, 369: 1081-1082, 2007.
 7. Nagata, M, Ninomiya, T, Doi, Y, Yonemoto, K, Kubo, M, Hata, J, Tsuruya, K, Iida, M, 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.