

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

分担研究報告書

分担研究者	堀尾 勝
	井関邦敏
	伊藤貞嘉
	四方賢一
	富田公夫
	細谷龍男

CKD早期発見に必要な腎機能推算式の開発に関する研究

分担研究者

堀尾 勝 大阪大学大学院医学系研究科 准教授

研究協力者

猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科 准教授

安田宜成 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

慢性腎臓病の早期発見、治療には腎機能評価が必須である。血清 Cr を用いた GFR 推算式が用いられているが、推算の正確度は十分とはいえない。近年、腎機能の指標として用いられている血清シスタチン C を用いることで GFR 推算の正確度が改善するか検討を行った。血清シスタチン C、年齢、性別による GFR 推算式の±30%正確度は 75%で、血清 Cr による GFR 推算式と有意な差は無かった。血清シスタチン C、血清 Cr、年齢、性別による 4 項目 GFR 推算式の正確度は 82%と有意な改善を認めた。

A. 研究目的

慢性腎臓病の早期発見、治療には腎機能評価が必須である。現在、血清 Cr を用いた GFR 推算式が用いられているが、推算の正確度は十分とはいえない。推算 GFR とイヌリンクリアランスによる実測 GFR を比較すると、実測値の±30%の範囲に入る症例が 75%程度であり、25%は実測値から大きくはずれる。近年、新しい腎機能マーカーとして用いられている血清シスタチン C は性別、加齢の影響が少ないとされ、血清シスタチン C による GFR 推算式は腎機能評価に有用と考えられる。CKD 早期発見に必要な腎機能推算式を開発するため、シスタチン C の CKD 診療における意義を検証し、Cys-C と血清クレアチニンを併用することにより、より正確な GFR 推算式を作成できるかを検

討した。シスタチン C は測定法の標準化が進行中である。このため現段階の推算式作成は基礎的検討とした。

B. 研究方法

日本腎臓学会が血清 Cr による GFR 推算式の作成、評価を行うために収集した 763 例の実測イヌリンクリアランス、血清 Cr、血清シスタチン C のデータを解析し、血清シスタチン C による推算式の作成、評価を行った。推算式は体表面積補正 GFR を従属変数、血清シスタチン C、血清 Cr、年齢、性別を説明変数として重回帰式として作成した。413 例(Development data set)より推算式を作成し、残りの 350 例(Validation data sey) を用いて式の評価を行った(表 1)。

C. 研究結果

はじめに、実測 GFR と血清 Cr、実測 GFR と血清シスタチン C、血清 Cr と血清シスタチン C の関係を 763 例で検討した。GFR 低下に伴い、血清 Cr は増加するが、同じ GFR であっても血清 Cr 値に変動がみられ、腎機能が半分以下とならないと明かな異常値には至らないことが示された。血清シスタチン C も同程度の変動が認められるが、軽度腎機能低下時の血清濃度の増加は血清 Cr 値より大きい可能性が推測された (図 1)。末期腎不全においては、血清 Cr 値が増加するのに対し、血清シスタチン C の増加は 5mg/L 程度で頭打ちとなる (図 2)。

1/血清 Cr と GFR の関係では原点に収束するのに対し 1/血清シスタチン C は原点よりはずれたポイントに収束し、腎外の代謝・排泄経路の存在が示唆された (図 3)。

シスタチン C による GFR 推算式を以下に示す。

シスタチン C を用いた GFR 推算式

$$\text{GFR} = 67 \text{Cys-C}^{-1.307}$$

$$\text{GFR} = 135 \text{Cystatin-C}^{-1.285} \text{Age}^{-0.17} \times 0.898 \text{ (if female)}$$

$$\text{GFR} = 151 \text{Cys-C}^{-0.581} \text{Cr}^{0.651} \text{Age}^{-0.207} \times 0.789 \text{ (if female)}$$

シスタチン C のみによる 1 項目 GFR 推算式は $\pm 30\%$ 正確度は 76% であった。血清 Cr による年齢、性別を加えた 3 項目 GFR 推算式の $\pm 30\%$ 正確度の 75% と有意な差は無かった。年齢、性別を加えたシスタチン C によ

る 3 項目 GFR 推算式は $\pm 30\%$ 正確度は 75% であり、血清 Cr による 3 項目 GFR 推算式と差を認めなかった。血清シスタチン C、血清 C、年齢、性別による 4 項目 GFR 推算式は $\pm 30\%$ 正確度は 82% であり、血清 Cr による 3 項目 GFR 推算式より有意に正確度の改善を認めた (図 5)。また血清 Cr による 3 項目 GFR 推算式と血清シスタチン C、による 3 項目 GFR 推算式の平均値を用いても正確度は 81% であり、同等の改善が認められた。

D. 考察

シスタチン C は腎外での代謝・排泄が推測され、末期腎不全では使用すべきでないと考えられた。血清シスタチン C と血清 Cr の両者を使用すると推算式の正確度が改善することから、血清シスタチン C は血清 Cr とは異なった腎機能以外の要因で変動することが推測され、両者を併用することで推算式の正確度が向上したと考えられる。

シスタチン C は測定法の標準化が進行中である。このため現段階の推算式作成は基礎的検討とし、モデルの最適化などの検討を行い、シスタチン C 測定法の標準化後に最終的な式を作成することとした。

E. 結論

血清シスタチン C、血清 Cr、年齢、性別を用いた GFR 推算式は血清 Cr、年齢、性別による GFR 推算式より有意な正確度の改善を示し、CKD 診療に有用と考えられる

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. on behalf of the collaborators developing the Japanese equation for estimating GFR.

Revised Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate (GFR) from Serum Creatinine in Japan

Am J Kidney Dis. 53:982-992, 2009.

Tsuda H, Isaka Y, Takahara S, Horio M. Discrepancy between serum levels of low molecular weight proteins in acute kidney injury model rats with bilateral ureteral obstruction and bilateral nephrectomy Clin Exp Nephrol 13: 567-570, 2009.

Tanaka H, Hamano T, Fujii N, Tomida K, Matsui I, Mikami S, Nagasawa Y, Ito T, Moriyama T, Horio M, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients. Bone. 45: 949-955, 2009.

Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konda T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol. 13:621-630, 2009.

Kakuta Y, Okumi M, Ichimaru N, Abe T,

Nonomura N, Okuyama A, Kojima Y, Isaka Y, Takahara S, Imai E, Horio M. Utility of the Japanese GFR estimation equation for evaluating potential donor kidney function. Clin Exp Nephrol. 2009 Oct 6. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

特になし

	Development dataset	Validation dataset	p value
N	413	350	
男性 n, (%)	262 (63%)	203 (58%)	0.1
年齢(歳)	51.4 ±16.5	53.9±17.5	0.04
身長(cm)	163.2 ±8.8	161.6 ±9.5	0.01
体重(kg)	61.0 ±12.9	60.4 ±12.7	0.5
体表面積(m ²)	1.65 ±0.19	1.63 ±0.19	0.2
BMI	22.8 ±3.8	23.0 ±3.8	0.4
糖尿病 n, (%)	82 (20%)	77 (22%)	0.5
高血圧 n, (%)	235 (57%)	202 (58%)	0.8
腎移植後 n, (%)	9 (2%)	2 (1%)	0.06
腎移植ドナー n, (%)	1 (0%)	10 (3%)	0.003
血清Cr(mg/dl)	1.52 ±1.59	1.88 ±1.70	0.6
血清シスタチンC(mg/L)	1.60 ±1.07	1.59 ±0.98	0.9
mGFR(ml/min/1.73m ²)	59.1±35.4	45 ±25	0.5

Data は 平均 ±SD または N数 (%)で表示.
mGFR: measured GFR

表 1 対象の年齢、疾患など

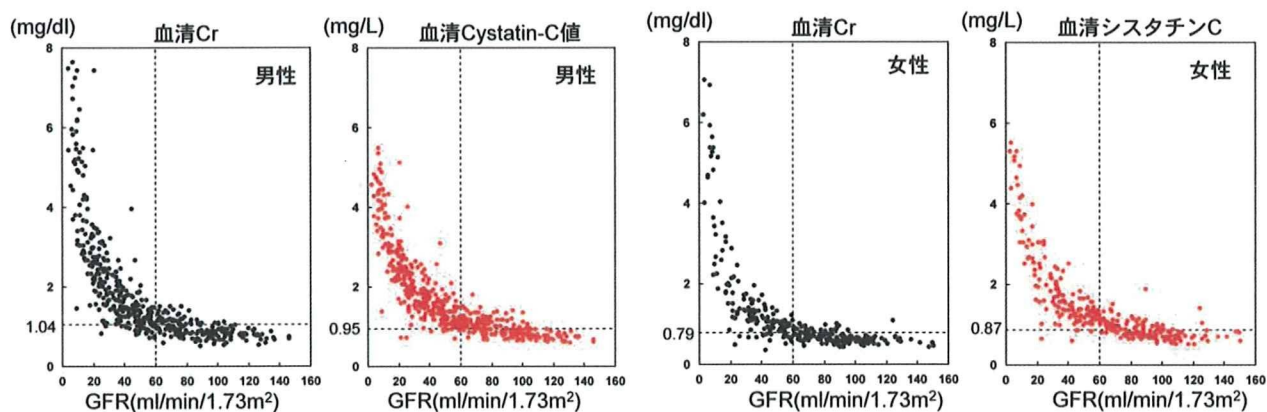


図 1 血清 Cr と GFR の関係

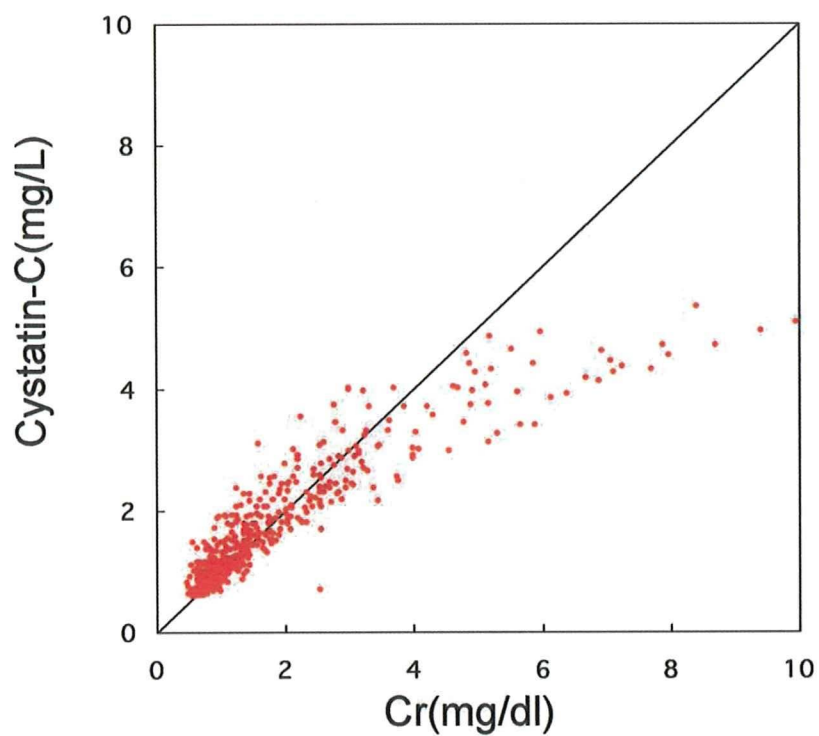


図2 血清Crと血清シスタチンCの相関

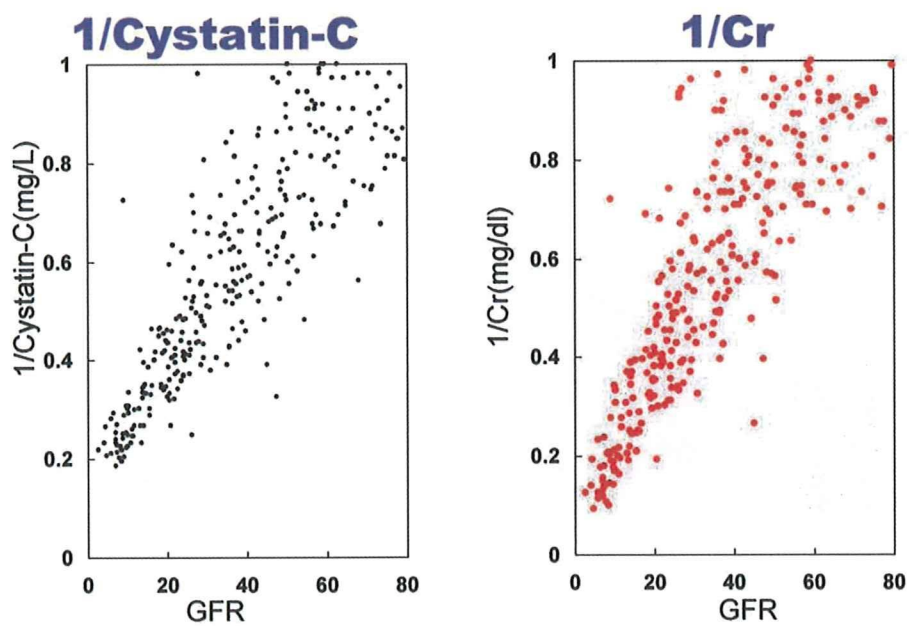
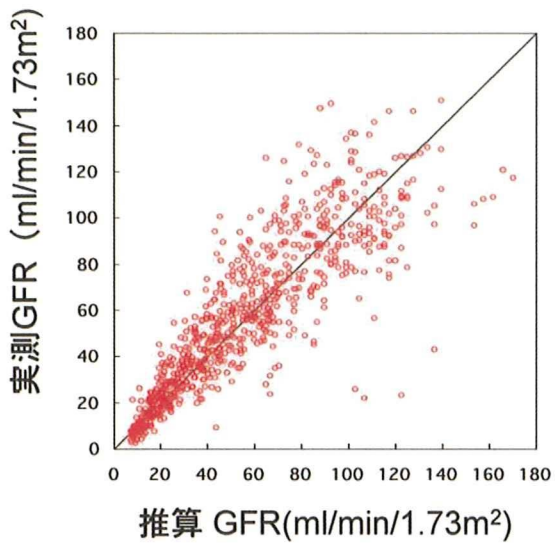


図3 1/Cr、1/シスタチンCとGFRの関係

Cystatin-Cのみによる
推算式

$$\text{GFR} = 67 \text{Cys-C}^{-1.307}$$



年齢、性別、Cystatin-C
Crによる推算式

$$\text{GFR} = 151 \text{Cys-C}^{-0.581} \text{Cr}^{-0.651} \text{Age}^{-0.207} \times 0.789 \text{ (if female)}$$

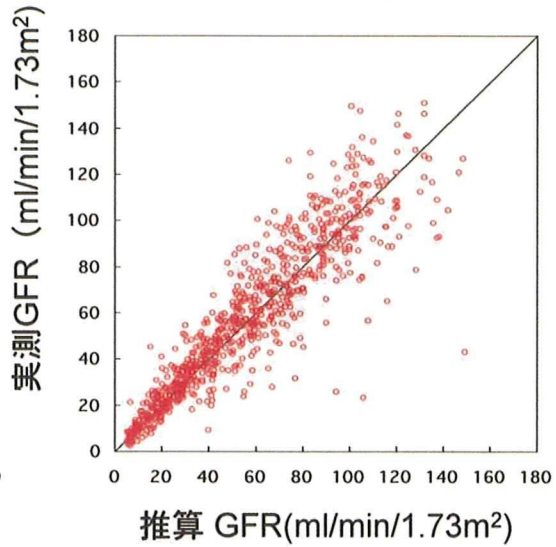


図4 推算 GFR と実測 GFR の関係

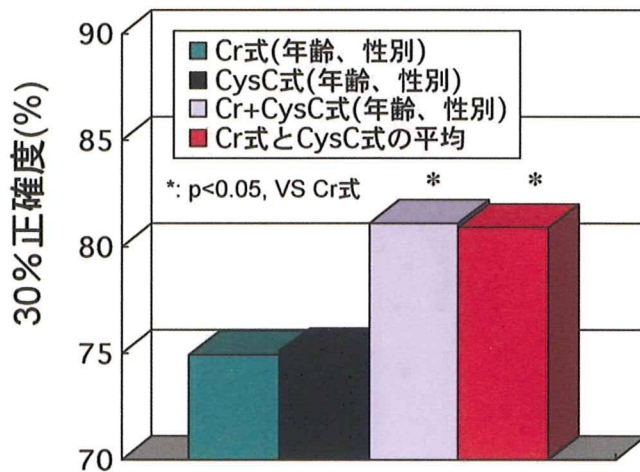


図5 推算式別の30%正確度

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

分担研究報告書

腎不全発症の地域差に関する研究

分担研究者

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部

研究要旨

日本透析医学会の資料によると沖縄県の年度末患者数の増加は全国よりも速い速度で推移しており、とくに DM 腎症が増加している。透析患者数が全国平均レベルである茨城県の健診受診者と比較すると高血圧、糖尿病患者の割合が高く、 $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ の頻度が男性で有意に高いことが判明した。人口約 11 万人の浦添市をモデル地区として市医師会および各医療機関の協力により住民健診、かかりつけ医、腎臓専門医の各段階での CKD 患者の動向が把握するための基盤整備を行っている。現在、進行中の他のプロジェクトを含めて総合的に CKD 患者の発症率、進行度および透析導入率の調査を実施している。また今年度は平成 20 年度に実施された特定健診受診者のデータを国保連合会および協会健保より提供を受け（約 11.7 万人）、分析を進めている。両者を併せて沖縄県の医療保険者の 9 割を占めることより県全体の実態を反映するものと考えられる。

A. 研究目的

わが国の慢性透析患者数は依然として増加しており国民約 450 人に一人の割合である。すでに人口 100 万人対で 3000 人（333 人に 1 名）を超えている地域も数か所出現している。透析患者数には CKD ステージ 5 の有病率以外にも透析施設数、スタッフ数、そのほか社会・経済的条件も影響している。したがって透析患者の有病率は保存期腎不全の治療、健診受診率、文化的背景などが複雑に関連する透析療法への受け入れ率（Acceptance Rate）と考えられる。沖縄県は透析患者（とくに DM 腎症）の多発地域であり予防対策が急務である。

われわれは沖縄県全域を対象に 1972 年～2000 年の全ての透析患者を登録し透析患者の病態、生命予後について検討している（沖縄透析研究、Okinawa Dialysis Study:

OKIDS registry)。また、県下の成人の約 14% が受診している住民健診（職域、人間ドックを含む）のデータベース（1983,1993,2003 年度、沖縄県総合保健協会データベース）を利用して CKD の頻度、発症率に及ぼす因子について検討し、さらに両レジストリーデータの突合および病歴調査より住民健診時のデータの透析導入に及ぼす影響を検討している。加えて平成 20 年度特定健診受診者を対象に CKD の頻度および関連因子を検討している。本研究班ではこれらのコホート研究を総括し、他地域との比較研究を行い腎不全発症の地域差の要因を検討する。

B. 研究方法

現在、下記の 7 プロジェクトを通じて調査研究を進めている（表 1）。

1) 特定健診受診者コホート：国保連合会、協

会健保の特定健診受診者を対象に2008～2010年度のデータを収集する。2008年度については約11.6万人のデータの提供を受けた。

2) 日本透析導入患者コホート研究 (Japan Dialysis Cohort Study, J-IDCS)

2009,4-2010,3 導入患者、2013,3 まで予後調査。とくに透析導入時の健診受診歴の有無、治療・身体状況を調査している。日本腎臓学会 JKDR を利用(倫理委員会 222 承認済み)。

3) 浦添モデル: 浦添市医師会(人口約11万)、健診センター、腎臓内科医、透析施設(6か所)が協力して健診～透析導入の経過を調査している。また下記クリニックの協力をえてCKD レジストリーを作成している: 徳山クリニック・データベース(腎臓内科医の外来患者)、なかむらクリニック(睡眠障害専門外来の受診者)、浦添総合病院健診センター(糖尿病専門外来)。

4) 検尿の効果検証委員会(日本腎臓学会)

透析へいたる経過について委員会の担当委員よりデータを収集し、マルコフ過程にて分析する計画である。

5) 腎疾患重症化予防のための戦略研究 (FROM-J,2008年度～)

基幹施設: 琉球大学、協力地区医師会: 中部、南部、那覇、浦添の4地区医師会の参加により230例のCKD患者を登録し、前向き介入研究を実施している。

6) 糖尿病性腎症コホート。田仲クリニックの専門外来患者(N=863)

7) 沖縄透析研究 (Okinawa Dialysis Study, OKIDS)

C. 研究結果

日本透析医学会の資料によると沖縄県の年度末患者数の増加は全国よりも速い速度

で増加しつつある(図1)。透析患者数が全国平均レベルである茨城県の健診受診者と比較すると、沖縄県の方が高血圧、糖尿病患者の割合が高くeGFR<45ml/min/1.73m²の頻度が男性で有意に高いことが判明した(図2)。浦添市は人口約11万で市医師会および医療機関の協力体制が整備されており、住民健診、かかりつけ医、腎臓専門医の各段階での患者の動向が把握するための基盤整備を行っている(図3)。現在、進行中の他のプロジェクトを含めて総合的にCKD患者の発症率、進行度および透析導入率を調査している。

D. 考察

沖縄県では時間的、空間的に悉皆性の高い臨床疫学的研究が可能である。今後、医療経済的側面も考慮にいたった分析を進める必要がある。また文化的、人種的にも類似点の多い、近隣アジア諸国との連携も合わせてすすめる必要もある。

E. 結論

CKDの早期発見・治療により末期腎不全の導入率が減少することが期待される。効率的で確実かつ実現可能な対策に資する臨床疫学的研究が求められ、本研究はその一助になると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iseki K, Horio M, Imai E, Matsuo S, and Yamagata K. Geographic difference in prevalence of chronic kidney disease

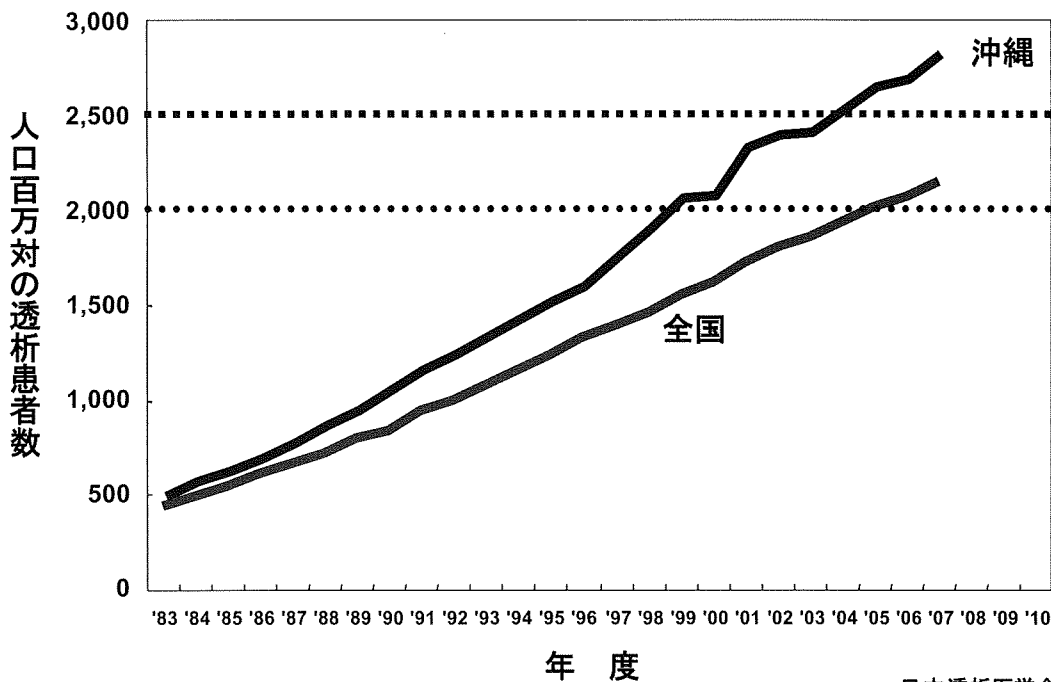
- among Japanese screened subjects: Ibaraki vs. Okinawa. Clin Exp Nephrol 13:44-49, 2009
- 2) Kohagura K, Tomiyama N, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Prevalence of anemia according to stage of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese. Clin Exp Nephrology 13: 614-620, 2009
 - 3) Iseki K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: a Japanese perspective on a worldwide problem. J Nephrology 21: 305-312, 2008
 - 4) Iseki K. Editorial Comments. Gender differences in chronic kidney disease. Kidney Int 74: 415-417, 2008
 - 5) Iseki K, Tokashiki K, Iseki C, Kohagura K, Kinjo K, and Takishita T. Proteinuria and decreased body mass index as a significant risk factor in developing end-stage renal disease. Clin Exp Nephrol 12: 363-369, 2008
 - 6) Iseki K. Chronic kidney disease (CKD) in Japan: from early predictions to current facts. Nephron Clinical Practice 110; 268-272, 2008
 - 7) Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for CKD. Kidney Int 72: Suppl 107: S4-S9, 2007
 - 8) Iseki K, Kohagura K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, and Takishita S: Changes in demographics and the prevalence of chronic kidney disease in Okinawa, Japan (1993 to 2003). Hypertens Res 30: 55-62, 2007
 - 9) Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Kinjo K, Takishita S. Risk of developing low GFR or elevated serum creatinine in a screened cohort in Okinawa, Japan. Hypertens Res 30: 167-174, 2007
 - 10) Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, and Iseki K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. Kidney Int 69; 369-374, 2006
 - 11) Iseki K. Screening for renal disease – what can be learned from Okinawa experience - Nephrol Dial Transplant (Editorial). 21:839-843, 2006
 - 12) Iseki K, Tozawa M, Ikemiya Y, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between dyslipidemia and the risk of developing end-stage renal disease in a screened cohort. Clin Exp Nephrol 9; 46-52, 2005
2. 学会発表
- 特になし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表1

沖縄県におけるコホート研究

1. 特定健診受診者コホート：国保連合会、協会健保
2008年度のデータ借用し解析中
2. 日本透析導入患者コホート研究（Japan Dialysis Cohort Study, J-IDCS）
2009.4-2010.3 導入患者、協力施設で倫理委員会審議中
日本腎臓学会倫理委員会承認済み
3. 浦添モデル&厚生科学研究（渡辺班、今井班）
浦添市医師会、健診センター、腎臓内科医、透析施設が協力
健診～透析導入の経過を調査：2007年度より事業開始
徳山クリニック・データベース：腎臓内科医の外来患者を登録
なかむらクリニック：睡眠障害専門外来の受診者を登録（N=4,000）
4. 検尿の効果検証委員会（日本腎臓学会）
研究班班員よりデータ収集中
5. 戦略研究（2008年度～）
基幹施設：琉球大学
協力地区医師会：中部、南部、那覇、浦添の4地区医師会
4地区医師会で31名の「かかりつけ医」、230名のCKD患者が登録
介入A群（南部、那覇、浦添）、介入B群（中部）
6. 糖尿病性腎症コホート
田仲クリニック：糖尿病専門外来の受診者を登録（N=863）
7. 沖縄透析研究（Okinawa Dialysis Study, OKIDS）
1971-2000（N=5,243）, extend to 2010（40 yrs）

年度末透析患者数の推移



日本透析医学会資料

図1 沖縄の透析患者数の増加は全国平均より多い

GFR低値(<45 ml/min/1.73m²) の頻度

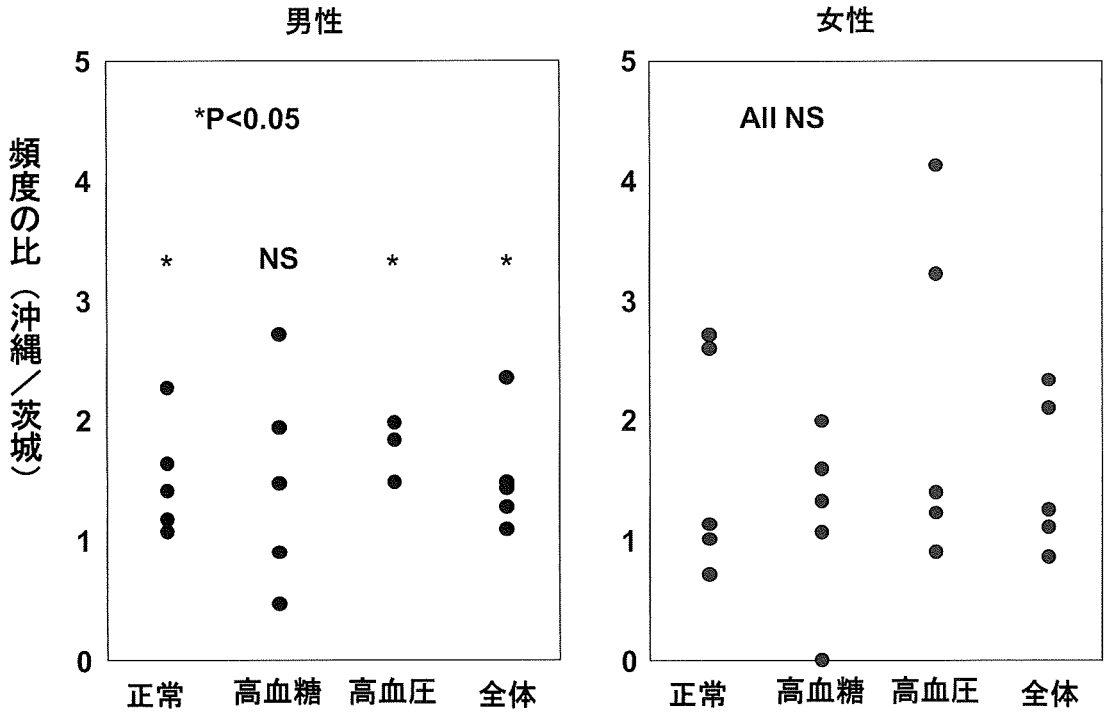
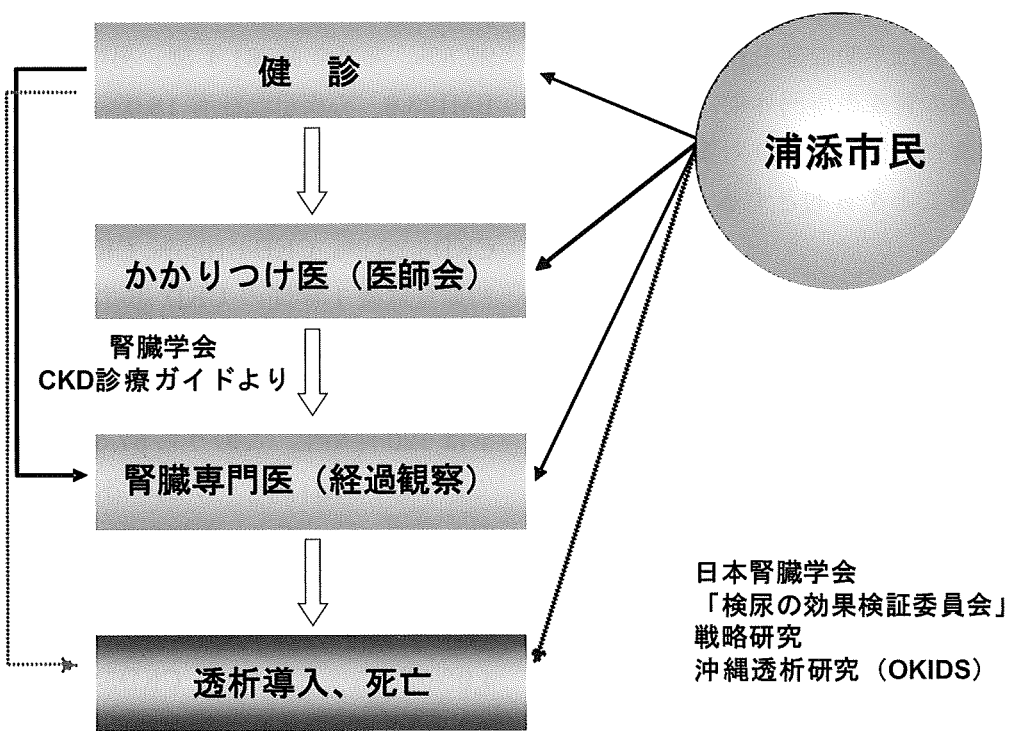


図 2

Iseki K, et al. *Clin Exp Nephrol* 13: 44-49, 2009

図3

浦添モデル概念図



厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

宮城県内腎疾患専門外来患者の実態に関する調査研究

分担研究者 伊藤貞嘉 東北大学大学院医学系研究科腎高血圧内分泌科

研究協力者 中山昌明 東北大学大学院医学系研究科腎不全対策研究講座

研究要旨

宮城県内の腎疾患専門外来に通院している CKD 2,712 例の一年間の短期予後を検討した。心疾患や脳卒中の発症、および総死亡に対して腎機能（CKD ステージ）は有意な影響因子となっていたが、その程度は基礎疾患により大きく異なり、高血圧性腎症や糖尿病性腎症での影響は大きいものの、慢性腎炎例での影響は確認されなかった。基礎疾患を踏まえた CKD 対策が必要と考えられた。

A. 研究目的

慢性腎臓病(CKD)対策の一環として腎専門施設への患者紹介の重要性が強調されているが、専門外来での患者実態、治療状況、予後に関しては不明な部分が多い。本研究は宮城県内の腎疾患専門外来に通院中の患者の実態調査を行い、CKD 対策の課題を明らかにすることを目的とする（長陵 CKD 研究）。

B. 研究方法

県内 11 施設の腎臓高血圧外来に通院している患者の登録を行い、患者の基礎特性とその後の予後をカルテおよび主治医の情報に基づき収集した。

（研究の倫理面への配慮）

本調査研究は東北大学倫理委員会の承諾を得て行われた。

C. 研究結果

解析対象患者特性と治療状況：2009 年末の

時点で計 4,019 例の外来患者が登録された。

基礎疾患：原発性腎疾患 32.9%（内 IgA 腎症 45.1%）、高血圧関連 32.3%、糖尿病性腎症 7.0%、全身性疾患・その他の腎疾患 27.8%。平均年齢 61.4 歳、男性 51.7%、BMI23.6、心疾患既往有 18.0%、外来血圧 135/85 mmHg、CKD ステージ（eGFR ml/min）分布：CKD1+2;54.2%、CKD3;28.2%、CKD4;10.5%、CKD5;7.1%。

初期登録後 1 年間の CKD 患者転帰：登録患者の中で、CKD 定義に合致する例 2,712 例を対象とし解析した。1 年目で総イベントは 120 件発生。このうち 57.5%は心疾患であった。CKD ステージ別の各種イベント発生頻度（①心疾患、②脳卒中、③総死亡）は、CKD1+2:①1.4%②1.1%③0.4%、CKD3:①2.3%②1.0%③0.9%、CKD4:%①4.9%②1.5%③2.6%、CKD5:①8.1%②2.2%③3.7%であり、腎機能低下と各種イベント発生との間には明らかな相関が認められた。しかし基礎疾患別による解析では、

原発性腎疾患例の CVD イベント発生は少なく、高血圧性腎症や糖尿病性腎症例と大きく違っていた。

D. 考察

腎専門外来に通院例の約 4 割は高血圧、糖尿病の生活習慣病患者であり、これらの患者群で心・脳血管疾患、特に心疾患イベント発症との関連が大であった。CKD に関連する血管障害や死亡率の増加には、生活習慣病を基礎とした全身血管障害を有する例が主体となっていることが想定された。

E. 結論

CKD に関連する心臓・脳疾患イベントや死亡増加には生活習慣病が大きく関与しており、このため腎の基礎疾患を踏まえた CKD 対策が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

第 52 回日本腎臓学会学術総会

中山昌明、伊藤貞嘉、他．宮城県腎疾患専門外来受診患者 3,516 例の実態：宮城長陵 CKD 研究会．腎臓会誌 2009; 51(3): 257.

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

CKDの早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する調査研究に関する研究

分担研究者

四方賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター・教授

研究要旨

1. メタボリックシンドロームにおけるCKD発症の危険因子を解析するため、岡山県、広島県の2施設の健診受診者約17,000名を検討し、男性では腹部肥満、女性では高血圧を有する者でeGFRが有意に低下する事が明らかとなった。
2. メタボリック症候群における腎障害（CKD）発症危険因子としてのアディポカインの意義について検討するため、Vaspin血中濃度の測定を行った。Vaspin血中濃度は健常者に比べ2型糖尿病患者で有意に高値であり、BMI、皮下脂肪面積と相関を認める事を明らかにした。
3. 2型糖尿病患者においてメタボリックシンドロームが腎症の発症進展に与える影響を解析することを目的とし、前向き観察研究を予定している。

A. 研究目的

1. メタボリックシンドロームにおけるCKD発症の危険因子を解析すると共にCKDと動脈硬化・心血管疾患との関連を明らかにすることを目的とした。
2. アディポカインや炎症マーカーの測定を行い、メタボリックシンドロームにおける腎障害、心血管疾患の病態を解析することを目的とした。
3. 2型糖尿病患者においてメタボリックシンドロームが腎症の発症進展に与える影響を解析することを目的とした。

B. 研究方法

1. 岡山県南部健康づくりセンターで健康度測定を行った施設利用者11,711名(対象1: 男性3,674名, 女性8,037名)を対象に体格指数(BMI, 腹囲), 血清クレアチニン,

eGFRを測定した。対象患者のうち男性636名, 女性940名(対象2)については代謝パラメーター(血圧・血糖・脂質)の測定も行った。中国中央病院人間ドック受診者5,696名(男性2,659名, 女性3,037名)を対象に体格指数及び代謝パラメーターを測定した。

2. 2型糖尿病患者275名と健常者257名の血中Vaspin濃度を測定し、体格指数、内臓脂肪面積、代謝パラメーターとの関連について検討を行った。

3. 2型糖尿病患者200名の内臓脂肪面積、尿中アルブミン、ABI/baPWVや血清炎症マーカー(TNF- α , IL-18)を測定しメタボリックシンドロームが腎症発症及び心血管疾患の危険因子となるか前向きに検討する。

C. 研究結果

1. 岡山県南部健康づくりセンター施設利用

者の検討では、対象 1 では男女共に BMI、体脂肪率、腹囲が eGFR と有意な負の相関を認めた。対象 2 の検討ではメタボリックシンドロームの有無により eGFR に有意な差は認められないものの男性では腹部肥満、女性では高血圧を有する者で eGFR が有意に低下する事が明らかとなった（論文投稿中）。中国中央病院人間ドック受診者の検討では、男性では腹部肥満を有する者で eGFR が有意に低かった。女性ではメタボリック症候群・腹部肥満の頻度が低く、メタボリック症候群・腹部肥満を有するもので eGFR は低下傾向を認めたものの統計学的な有意差は認めなかった。

2. 健診者、2 型糖尿病患者のいずれも Vaspin 血中濃度は 0.5-5ng/ml の範囲に分布した。約 7-8%において 10ng/ml 以上の著しい高値を示した。また Vaspin 血中濃度は健常者に比べ 2 型糖尿病患者で有意に高値であり ($0.99 \pm 0.04\text{ng/ml}$ v.s. $0.86 \pm 0.02\text{ng/ml}$; $p < 0.005$)、BMI、皮下脂肪面積と相関を認める事が明らかとなった。

D. 考察

1. 岡山県南部健康づくりセンター施設利用者の検討では、一般地域住民において eGFR と身体組成との関連を検討した結果、男女とも弱いながらも負の相関を認め、男性では特に体脂肪率と、女性では腹囲との相関係数が高かった。これらの相関係数は体重との相関係数よりも高値を示したことから、体重よりも脂肪量、脂肪分布が eGFR の低下に影響していることが示唆された。対象 2 の検討では、男性では腹部肥満の有無、女性では高血圧の有無でのみ年齢補正後も有意差は認めたものの、メタボリック

シンドロームの有無では eGFR の有意差は認めなかった。対象 2 が対象 1 に比較すると少数例であったこと、糖尿病初期における GFR の亢進を反映したためか、高血糖の基準を満たす者は満たさない者に比較すると eGFR が有意ではないものの逆に高い傾向であったことなどが影響したのではないかと考えられた。今後は baPWV を指標として、動脈硬化と eGFR との関連を検討する予定である。

中国中央病院人間ドック受診者の検討においても、男性における腹部肥満と eGFR 低下との関連が示唆され、今後は Fat scan を用いて内臓脂肪面積を測定し詳細な解析を行う予定である。

2. Vaspin 血中濃度は肥満度 (BMI、皮下脂肪面積) と関係している事が明らかとなった。今後は Vaspin 血中濃度と eGFR、尿中アルブミンとの関連を検討し、CKD の病態とアディポカインの関係を解析する予定である。さらに遺伝素因との関連を検討するために、vaspin 高値群 (3 名)、vaspin 低値群 (3 名) のゲノム DNA を用いて vaspin 遺伝子の全長 (35kb) をシークエンスし vaspin 高値群に共通する SNPs を同定する予定である。

3. 今後は、岡山大学病院、国立岡山医療センター、岡山済生会総合病院、おさふねクリニックの 4 施設にて患者登録を行い、観察を開始する予定である。

E. 結論

岡山県及び広島県の一般住民において、メタボリックシンドロームの構成因子と CKD の進展の間に関連が認められることが明らかになった。

Vaspinは2型糖尿病患者で有意に高値であり、肥満度(BMI, 皮下脂肪面積)と関係が認められる。

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

虚血性腎症の発症率と危険因子の同定に関する研究

分担研究者 富田 公夫 熊本大学腎臓内科教授

研究協力者 江田 幸政 熊本大学腎臓内科准教授

研究要旨

CKD の臨床的重要性が認識されるようになってきたが、その中でも頻度的に重要な腎硬化症は除外診断で判断されることが多く詳細が分かっていない。そのため腎硬化症や虚血性腎症のリスク因子をコホート研究で分析する。

A. 研究目的

CKD の中でも頻度が高い腎硬化症、虚血性腎疾患のリスク因子をコホート研究を立ち上げて解析し、CKD の早期発見、進展防止に役立つ。

尿病などのリスクがない場合の低下速度は 0.3～0.5 とされており、今回の検診データはより悪いデータを示している。おそらく何らかの因子が影響して悪化しているはずで、この要因がおそらく腎硬化症のリスクとなっていると考えられる。

B. 研究方法

熊本市の特定検診のデータの提供を受けてコホート研究を行う。データの有用性・信頼性を上げるため、熊本市と協力して教育活動なども推進する。

CKD の大きな要因である血圧では、男性では年齢による変化はあまり認められなかったが、女性では年齢とともに上昇傾向を示した。

（研究の倫理面への配慮）

個人特定不可の疫学調査で問題ない。

E. 結論

研究初年度であり十分なデータ解析はなされていないが、基礎的な解析データが得られた。ただ検診の受診率は男 13%、女 17.4%と極めて低レベルであり、信頼性向上のためには検診受診率を向上させる必要がある。

C. 研究結果

40～74 歳の国民健康保険加入者 11 万人中 1.7 万人の検診データを解析した。尿蛋白 (1+) 以上を示す人は 5.84% で、eGFR は男 74.0、女 76.2 (平均年齢 63 歳) であった。eGFR が 50 未満の人は男性で 3.81%、女性で 2.59% であった。

D. 考察

世代別 eGFR の推移から男は年に 0.6、女は 0.57 の GFR 低下が認められた。高血圧や糖

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

研究成果の刊行物・別刷

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyazawa N, Abe M, Souma T, Tanemoto M, Abe T, Nakayama M, Ito S.	Methylglyoxal augments intracellular oxidative stress in human aortic endothelial cells.	Free Radic Res.	44(1)	101-7	2010
Nakayama M, Kabayama S, Nakano H, Zhu WJ, Terawaki H, Nakayama K, Katoh K, Satoh T, Ito S.	Biological effects of electrolyzed water in hemodialysis.	Nephron Clin Pract.	c9-15	112(1)	2009
Guo Q, Mori T, Jiang Y, Hu C, Osaki Y, Yoneki Y, Sun Y, Hosoya T, Kawamata A, Ogawa S, Nakayama M, Miyata T, Ito S.	Methylglyoxal contributes to the development of insulin resistance and salt sensitivity in Sprague-Dawley rats.	J Hypertens.	27(8)	1664-71	2009
Nakayama K, Nakayama M, Terawaki H, Murata Y, Sato T, Kohno M, Ito S.	Carbonated soft drinks and carbonyl stress burden	J Toxicol Sci.	34(6)	699-702	2009
Toyohara T, Suzuki T, Morimoto R, Akiyama Y, Souma T, Shiwaku HO, Takeuchi Y, Mishima E, Abe M, Tanemoto M, Masuda S, Kawano H, Maemura K, Nakayama M, Sato H, Mikkaichi T, Yamaguchi H, Fukui S, Fukumoto Y, Shimokawa H, Inui K, Terasaki T, Goto J, Ito S, Hishinuma T, Rubera I, Tauc M, Fujii-Kuriyama Y, Yabuuchi H, Moriyama Y, Soga T, Abe T.	SLC04C1 transporter eliminates uremic toxins and attenuates hypertension and renal inflammation.	J Am Soc Nephrol.	20(12)	2546-55	2009
Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. on behalf of the collaborators developing the Japanese equation for estimating GFR	Revised Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate (GFR) from Serum Creatinine in Japan	Am J Kidney Dis	53	982-992	2009