

201022001A

厚生労働科学研究費補助金

腎疾患対策研究事業

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 今井 圓裕

平成 23 (2011) 年 4 月

## 目 次

I. 総括研究報告	
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 .....	1
今井圓裕	
II. 班員名簿 .....	19
III. 分担研究報告	
1. CKD早期発見に必要な腎機能推算式の開発 .....	21
堀尾 勝	
2. 宮城県内腎疾患専門外来患者の実態に関する調査研究 .....	25
伊藤貞嘉	
3. 腎不全発症率の地域格差に関する研究 .....	28
井関邦敏	
4. メタボリック症候群とCKDの関連に関する調査研究 .....	32
四方賢一	
5. 虚血性腎症と発症率と危険因子の同定に関する研究 .....	38
富田公夫	
6. 高齢者における薬物性腎障害の調査 .....	40
細谷龍男	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	43
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	49

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

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

総括研究報告書

今 井 圓 裕

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

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

研究代表者

今井圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科学

研究分担者

堀尾 勝 大阪大学医学系研究科・保健学専攻機能診断科学講座

井関邦敏 琉球大学医学部附属病院・血液浄化部

伊藤貞嘉 東北大学大学院医学系研究科・腎・高血圧・内分泌学

四方賢一 岡山大学病院・新医療研究開発センター

富田公夫 熊本大学大学院・生命科学研究部腎臓内科

細谷龍男 東京慈恵会医科大学・腎臓・高血圧内科

**研究要旨**

わが国の維持透析患者数は平成 22 年に 30 万人を超え、さらに増加する可能性が高い。CKD はその予備軍と考えることができ、この CKD 患者が増加し続けるかどうかが大きな問題である。その今後を予測してみたい。日本の人口は少子高齢化が急速に進んでいるが、特に高齢者の割合が増加しており、65 歳以上の高齢者の占める割合は国勢調査より 2000 年 17.3%、2010 年 23.1%であり、2020 年は 29.2%になることが予測されている。また、CKD の最大の原因である糖尿病は厚生労働省の国民健康・栄養調査によると、1997 年 690 万人、2002 年 740 万人、2007 年 890 万人であり、最近では毎年 30 万人ずつ増加している。さらに問題なのは糖尿病患者のうち約 50%が医療機関を受診しておらず、適切な医療を受けていない現実がある。この背景には、糖尿病であることの認識率が低いこともあるが、格差の拡大により医療機関を受診することができない低所得者の存在が増えてきていることも指摘しておきたい。さて、2005 年の国勢調査と 60 万人の健診のデータから計算すると 1330 万人の CKD 患者がわが国に存在する。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班では、CKD 対策を総合的に行うための早期発見するためのツールを提供し、また、CKD 患者の実態を一般住民健診のデータ、腎臓内科受診患者のデータ、透析クリニックへの通院患者のデータ、入院患者のデータを解析することにより予防、治療標準化と進展阻止につながる診療体制の構築ができることを目指して研究を進めてきた。

平成 22 年度は(1)シスタチンCを使用したCKD早期発見に必要な腎機能推算式の開発、(2)宮城県内の腎疾患専門外来患者に関する調査研究、(3)腎不全の発症の地域差に関する研究、(4)メタボリック症候群とCKDの発症に関する研究、(5)虚血性腎症の発症率と危険因子の同定に関する研究、(6)高齢者における薬物性腎障害に関する研究が各分担研究者を中心に活発に行われた。

各分担研究者の研究成果から以下のような成果が得られつつある。

1. シスタチンCと血清Cr値を併用することでより正確にGFRを推定できることが証明された。
2. 同じCKDでも糖尿病、高血圧などの生活習慣病を原疾患とする場合と、慢性腎炎によるCKDとでは腎機能低下速度、心血管合併症に差があることが明らかとなった。
3. 沖縄の腎不全患者の実態が明らかとなった。
4. メタボリック症候群のCKD発症のリスク因子として内臓肥満と炎症が重要であることが示された。また、アディポサイトカインのVaspinの濃度と関連するSNPを同定した。
5. 熊本市の住民健診の解析より、腎硬化症の有病率の推定には年齢と尿蛋白が重要な因子であることが明らかになった。
6. 2007年から2009年に発症した薬物性腎障害の被疑薬はNSAID(25.1%)、抗腫瘍薬(18.0%)、抗菌薬(17.5%)であることが分かった。また、腎機能が低下した患者に対する造影剤の使用に関するガイドラインを作成するための委員会を設立した。

これまでに行った研究の進捗と今後の計画を図1に示す。

### 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

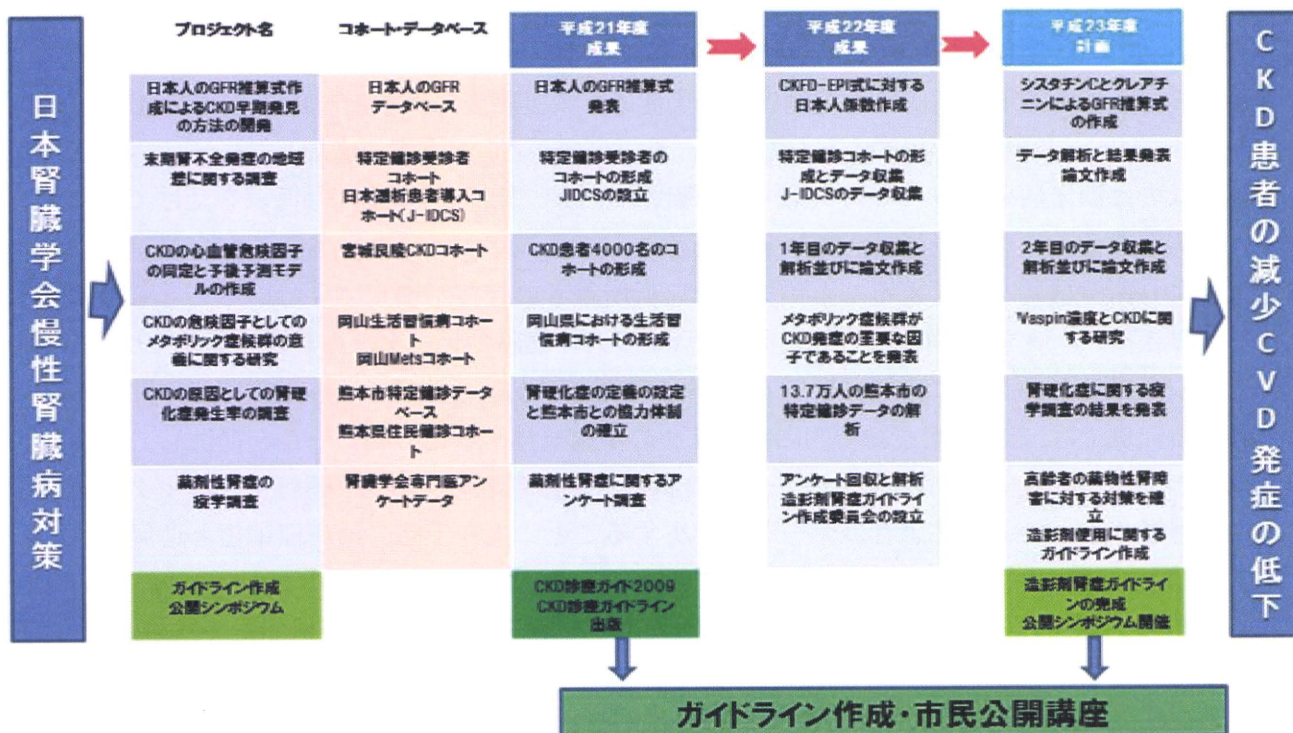


図1 CKDの早期発見、予防、治療標準化、進展阻止に関する研究の成果と今後の目標

## CKD 早期発見に必要な腎機能推算式 の開発

分担研究者

堀尾 勝 大阪大学大学院医学系研究科

研究協力者

猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科

安田宜成 名古屋大学大学院医学系研究科

### 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。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、加齢の影響が血清 Cr より少ないが、血清シスタチン C のみによる GFR 推算式では十分な正確度が得られず、血清 Cr との併用が必要であることを明らかにした。近年開発された米国の CKD-EPI 式は Cr 値が一定の場合、加齢に伴う GFR 低下がより直線的になるよう推算モデルが改変されている。このモデルが日本人症例に適合するかは明らかでないので、CKD-EPI 式の日本人の係数を算出するとともに新たな改変式として血清 Cr、血清シスタチン C 由来の推算式を作成し、正確度の改善が得られるかを検討した。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、

表 1 対象の年齢、疾患など

	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 <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> )	59.1±35.4	45 ±25	0.5

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

血清 Cr、血清シスタチン C、血清 Cr+血清シスタチン C による推算式を作成、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。従属変数、説明変数をすべて対数変換後に重回帰式を作成する従来法と、年齢のみ対数変換しない改変モデルにより 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

GFR 推算式はこれまで表 2 の 1) から 3) のモデルを作成し、評価を行ってきた。このモデルでは血清 Cr が一定の場合、加齢に伴い GFR 低下は若年者で高齢者に比較し、大きくなる特徴を有する。これに反し、表 2 の 4) から 6) のモデルでは加

齢に伴う GFR 低下は直線的である。

表 2 GFR 推算式のモデル

GFR 推算式の従来モデル	
1)	$GFR = a Cr^b Age^c$
2)	$GFR = a CysC^b Age^c Sex^d$
3)	$GFR = a Cr^b CysC^c Age^d Sex^e$
年齢を指数に設定した改変モデル	
4)	$GFR = a Cr^b C^{age} Sex^d$
5)	$GFR = a CysC^b C^{age} Sex^d$
6)	$GFR = a Cr^b CysC^c D^{age} Sex^e$

表 3 GFR 推算式

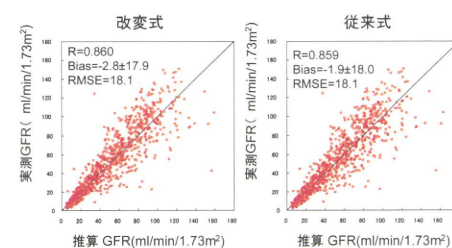
①	$GFR = 194 Cr^{-1.094} Age^{-0.287}$ x0.739 (if female)
②	$GFR = 135 Cystatin-C^{-1.285} Age^{-0.17}$ x0.898 (if female)
③	$GFR = 151 Cys-C^{-0.581} Cr^{-0.651} Age^{-0.207}$ x0.789 (if female)
④	$GFR = 90 Cr^{-1.091} 0.993 Age$ x0.738 (if female)
⑤	$GFR = 86 Cys-C^{-1.283} 0.996 Age$ x0.898 (if female)
⑥	$GFR = 87 Cys-C^{-0.575} Cr^{-0.653} 0.995 Age$ x0.789 (if female)

米国の CKD-EPI 式は 4) のモデルを用いている。CKD-EPI 式の日本人係数は 0.813 であり、従来の MDRD 式の係数 0.808 とほぼ同じ数値となった (Horio et al. Am J Kidney Dis. 56: 32-38, 2010)。表 3 にこれまで作成した 1) から 3) の推算式 (①-③) と、新たに作成した 4) から 6) の改変式 (④-⑥) を示す。

図 1 に Cr、年齢、性別による 3 項目改変式 (④式) と従来の推算式 (①式) が実測 GFR とどのような関係にあるかを示す。両推算式では相関係数、bias に大きな相違は認めなかった。350 例の

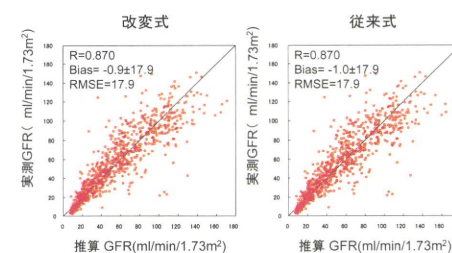
validation-data による評価を行うと Cr、年齢、性別による 3 項目改変式の ±30% 正確度は 75.4% であり、従来の 3 項目式の 75.1% と有意な差は認めなかった。

図 1 年齢、性別、Cr による推算 GFR と実測 GFR の関係



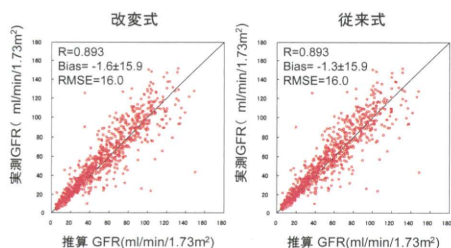
シスタチン C、年齢、性別による 3 項目改変式 (⑤式) の結果を図 2 に示す。350 例の validation-data による評価を行うと ±30% 正確度は 76.6% であり、Cr 由来の従来式 (①式)、シスタチン C 由来の従来式 (②式) 以上の有意な正確度の改善は得られなかった。

図 2 年齢、性別、シスタチン C による推算 GFR と実測 GFR の関係



Cr、シスタチン C、年齢、性別による 4 項目改変式 (⑥式) の結果を図 3 に示す。350 例の validation-data による評価を行うと ⑥式の ±30% 正確度は 82.3% であり、従来の 4 項目式 (③式) の 82.0% と有意な差は認めなかった。

図 3 年齢、性別、Cr、シスタチンCによる推算 GFR と実測 GFR の関係



350 例の validation-data による Bias、RMSE、正確度の結果を表 4 に示す。従来式と比較し、正確度、Bias の有意な改善は認められなかった。どちらのモデルにおいても、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 推算式より正確度は高く、CKD 診療に有用である。

表 4 350 例における Bias、RMSE、正確度

		Bias ml/min/1.73m <sup>2</sup>	RMSE	30% Accuracy
Cr の3項目式	従来(①式)	-2.1±19.0	19.1	75.1%
	改変(④式)	-3.1±18.9	19.1	75.4%
Cys-C の3項目式	従来(②式)	-1.2±17.8	17.9	75.4%
	改変(⑤式)	-1.0±17.9	17.9	76.6%
Cr+Cys-C の4項目式	従来(③式)	-1.4±16.9	16.9	82.0%
	改変(⑥式)	-1.7±16.9	16.9	82.3%

#### D 考察

推算モデルの正確度は使用するモデルの妥当性に依存している。血清 Cr や血清シスタチン C 濃度と GFR の関係は血清濃度の逆数に近似した値が GFR によく相関することは理にかなっており、推算モデルとして現在のモデルを用いることに問題は無い。これに対し、腎機能の影響を除いた血清 Cr や血清シスタチン C 濃

度と年齢の関係は不明である。血清 Cr では Cr 産生量、Cr の尿細管分泌の影響を受け、血清シスタチン C も産生量や腎外排泄・代謝の影響を受けると推測される。どちらも腎機能が変わらない場合、加齢とともに血清濃度は低下する関係にあるが、年齢と血清濃度の関係を表すのにどのようなモデルが日本人に最適かは不明である。今回の 350 例の検討では、従来モデルと改変モデルの有意な差はなく、相違が小さいため、現在の N 数では差が検出されないものと推測される。

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、さらなる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。また、血清シスタチン C には腎外排泄・代謝の影響が存在すると推測されるので、この点を加味した推算式開発も必要と思われる。

#### 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。加齢に伴う GFR 低下がより直線的になるような推算モデルの有用性は明かではなく、さらなる検討が必要である。

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Horio M, Imai E, Yasuda Y,



- Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation for Japanese: Accuracy and Use for Population Estimates. *Am J Kidney.* 56(1): 32-38, 2010.
2. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, Nelson RG, Van Deventer M, Wang HY, Zuo L, Zhang YL, Levey AS.: Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2010 in press
  3. Horio M, Yasuda Y, Takahara S, Imai E, Watanabe T, Matsuo S.: Comparison of a simple and a standard method for inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol.* 14(5):427-30,2010
  4. Matsuo S, Yasuda Y, Imai E, Horio M.: Current status of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equations for Asians and an approach to create a common eGFR equation. *Nephrology (Carlton).* Suppl 2:45-8,2010
  5. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, Inoue K, Uehata T, Kaneko T, Okada N, Moriyama T, Horio M, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y.: Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 56(2):313-24,2010
  6. Hosoya T, Okada H, Horio M, Ohno I, Tamura S, Sugimoto H, Tsushima Y, Hayashi H, Fukuda K, Korogi Y, Yoshifumi N.: Guidelines for administering gadolinium-based contrast agents to patients with renal dysfunction--second edition. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 51(7):839-42,2009
  7. 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.* 14(1):63-7,2010

## 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・腎臓・高血圧・内分泌分野

中山昌明 福島県立医科大学腎臓内科

### 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。このために腎専門外来に通院するC

KD患者のコホートを作成し、前向きに観察研究を行う（宮城良陵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からインフォームドコンセントを取得し、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を基に収集した。

（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（eG

FR 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（表1）。

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）は表2に示すように、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（表3）。

表1 CKDステージごとの心血管イベント、脳卒中、死亡の発症数とCKDステージ1+2の患者を対照とした場合のオッズ比<sup>1)</sup>

Events					Univariate analysis		Multivariate analysis	
CKD stage	N	CVD	Stroke	Death	OR	95%CI	OR	95%CI
CKD1+2	1088	14	10	4	1.00		1.00	
CKD3	1010	22	6	6	1.29	0.70-2.17	0.54	0.30-0.98
CKD4	361	15	6	7	2.73	1.55-4.83	0.79	0.38-1.66
CKD5	233	18	5	7	4.66	2.63-8.23	0.95	0.39-2.28

CVD: 心血管病、OR; オッズ比、CI: 95%信頼区間、心血管イベントには狭心症、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、脳卒中、全死亡を含む。

表2 原疾患ごとの心血管イベント、脳卒中、死亡の発症数とオッズ比<sup>1)</sup>

Events					Univariate analysis		Multivariate analysis	
CKD stage	N	CVD	Stroke	Death	OR	95%CI	OR	95%CI
<b>Primary renal disease</b>								
CKD1+2	641	4	1	1	1.00		1.00	
CKD3	467	5	1	1	1.29	0.41-4.04	0.32	0.07-1.41
CKD4	135	1	0	1	0.72	0.09-6.02	0.11	0.00-1.38
CKD5	63	0	0	1	1.54	0.18-13.03	0.14	0.00-2.98
<b>Hypertensive nephropathy</b>								
CKD1+2	81	3	0	0	1.00		1.00	
CKD3	264	8	2	1	1.16	0.31-4.30	0.21	0.03-1.32
CKD4	72	5	3	1	3.70	0.95-14.27	0.32	0.04-2.37
CKD5	41	4	2	3	4.48	1.05-19.03	0.20	0.01-2.18
<b>Diabetic Nephropathy</b>								
CKD1+2	58	3	2	0	1.00		1.00	
CKD3	80	6	0	2	0.99	0.29-3.31	0.87	0.23-3.26
CKD4	61	5	2	2	1.29	0.38-4.34	1.08	0.23-5.06
CKD5	84	12	3	3	2.45	0.83-7.14	1.77	0.36-8.69

CVD: 心血管病、OR: オッズ比、CI: 95%信頼区間、

CVDには狭心症、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、脳卒中、全死亡を含む

表3 原疾患ごとの心血管病および死亡の発症数と原発性糸球体腎炎を基準としたオッズ比<sup>1)</sup>

Underlying renal disease	Events			Multivariate analysis <sup>a</sup>	
	CVD	Stroke	Death	OR	95% CI
PRD	10	2	4	1.00	
HN	20	7	5	2.87	1.37-6.02
DN	26	7	7	11.88	4.58-31.83
ON	13	11	8	3.59	1.81-7.09

CVD: 心血管病、OR: オッズ比、CI: 95%信頼区間、CVDには狭心症、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、脳卒中、全死亡を含む

## 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

1. Nakayama M, Sato T, Sato H, Yamaguchi Y, Obara K, Kurihara I, Sato K, Hotta O, Seino J, Miyata M, Takeuchi K, Nakayama K, Matsushima M, Otaka T, Kinoshita Y, Taguma Y, Ito S: Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease: the Gonryo study. Clin Exp Nephrol. 2010 Aug;14(4):333-9.

### 2. 学会発表

1. 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：宮城良陵 CKD 研究会. 腎臓会誌 2009; 51(3): 257

## 腎不全発症率の地域格差に関する研究

分担研究者

井関邦敏

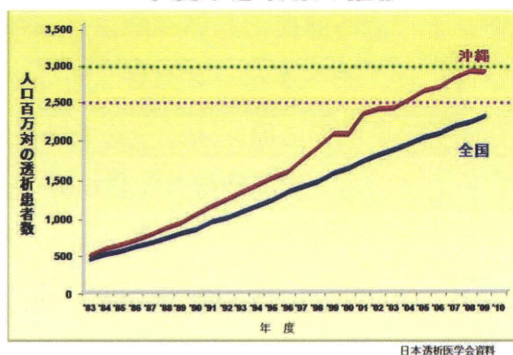
琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部

### A 研究目的

日本透析医学会の統計調査委員会の現況報告で明らかな慢性透析患者の多

発地域である沖縄県においてその発症要因について沖縄県内の患者コホート、健診受診者の調査分析および他地域と比較を通じて検討する。

年度末患者数の推移



### B 研究方法

平成20年度の特定健診受診者（全国および沖縄県）のデータを収集し、CKDの頻度、関連因子および地域差を検討する。また地域住民、クリニック受診者を対象にコホート調査を行う。またひきつづき日本透析医学会の統計調査データ資料を利用する。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（2008年改訂版）に基づく倫理的原則、並びに本研究実施計画書、臨床研究に関する倫理指針、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して実施する。個人の特定ができない数値化されたデータベースを用いる。また各大学倫理委員会、および当該医療機関、健診実施機関による審査、承認の後、実施する。連結可能匿名化データのみ使用する。結果は各協力機関にも報告する。

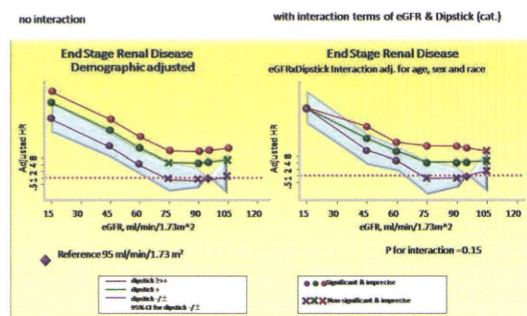
## C 研究結果

沖縄県の平成 20 年度特定健診（国保）では健診受診率 26.0%（全国 25.8%）、特定保健指導対象者の割合は全国一の 21.3%（全国 15.3%）であった。国保連合会および協会健保において関係者の理解が得られ、データベースの貸与を受けた。両方で県内の医療保険者の約 9 割をカバーしている。協会健保（N=45140）と国保連合会（N=71971）のデータを比較すると eGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup> の頻度は前者が 6.7%、後者が 16.3%と大きく異なっている。年齢、性を考慮した比較が必要であるが、経済・社会的側面の影響も否定できない。日本透析医学会の分析（学会報告予定）では男女ともに貯蓄残高と都道府県別の導入率が負の相関を示した。検尿の結果（蛋白尿・血尿の有無）でみると検尿異常者では検尿正常者に比し CKD ステージ 3~5 の頻度が約 2 倍であった。

## D 考察

2009 年度の KDIGO で CKD の分類についてわれわれのデータも参考に（以下の図）、eGFR に加えて蛋白尿の有無を加えることが提案され、今後使用されることになった。

## Continuous eGFR and Dipstick demographic adjusted HR of ESRD



## G 研究発表

### 1. 論文発表

- 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
- Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, and Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 13: 621-630, 2009
- Yamagata K, Makino H, Akizawa T, Iseki K, Itoh S, Kimura K, Koya D, Narita I, Mitarai T, Miyazaki M, Tsubakihara Y, Watanabe T, Wada T, Sakai O, and Advisory Committee for FROM-J. Design and methods

of a strategic outcome study for chronic kidney disease - Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J) - *Clin Exp Nephrol* 14; 144-151, 2010

4. Iseki K. Renal outcomes in chronic kidney disease. *Nephrology* 15: S273-S276, 2010
5. Iseki K, Chiho Iseki, and Kozen Kinjo. C-reactive protein is a predictor for developing proteinuria in a screened cohort. *Nephron Clin Pract* 117: C51-C56, 2011

## 2. 学会発表

1. 4<sup>th</sup> AFCKDI. Iseki K. Pan Asian CKD registry: Background and Japanese CKD registry. 2010, 6/4 Seoul
2. APCN2010. Iseki K. Chronic kidney disease: from early prediction to current facts. 2010, 6/5 Seoul
3. KDIGO Controversies Conference: CKD and CVD. 2010, 10/29 London

## メタボリック症候群とCKDの関連に関する調査研究

### 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

### 研究協力者:

梶谷展生 和田淳 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科

利根惇仁 肥田和之 国立岡山医療センター 糖尿病内科

石井啓太、平田教至 公立学校共済組合 中国中央病院 内科

官武伸行 香川大学医学部衛生学

中村明彦 おさふねクリニック

### A 研究目的

1. メタボリック症候群における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、メタボリック症候群における腎障害、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症候群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. 1) 中国中央病院人間ドック受診者5,820名(男性2,745名、女性3,075名)を対象に体格指数、代謝パラメーター及びCTを用いたFat Scanによる皮下脂肪

面積、内臓脂肪面積を測定し、内臓肥満とCKDとの関連を解析した。2) 岡山県南部健康づくりセンターで健康度測定及びbaPWV測定を行った1,244名(男性464名、女性780名)を対象に、eGFRとbaPWVとの関連を解析した。3) 岡山県南部健康づくりセンターを利用中の健常女性53名(46.0±10.9歳)を対象に、1年間のライフスタイルへの介入による血圧降下とeGFRの変化との関連について検討した。

2. 血中vaspin濃度と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)をシーケンスしvaspin高値群に共通するSNPsについて検討した。

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- $\alpha$ 、IL-18)を測定しメタボリック症候群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。

(倫理面への配慮)

いずれの研究においても、文書により説

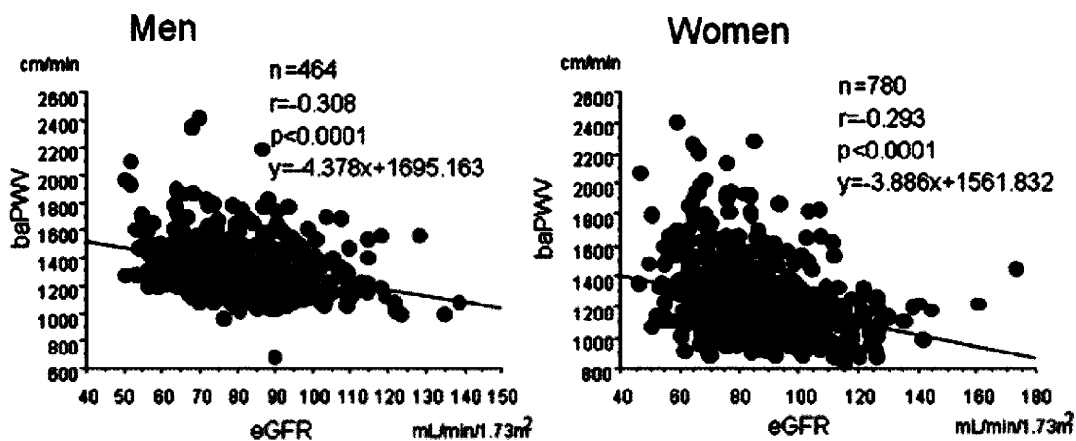
明を行い、同意を得た。被験者のプライバシー及び個人情報の保護に努め、得られたデータは匿名化し解析を行った。

### C 研究結果

1. 1) 中国中央病院健診受診者の検討では、男性ではeGFRがBMI、腹囲、CTを用いたFat Scanによる皮下脂肪面積、内臓脂肪面積及びCRPと逆相関を認め、アルブミン尿がBMI、腹囲、HOMA-IR、CTを用いたFat Scanによる皮下脂肪面積、内臓脂肪面積及びCRPと正相関を認めた。女性ではeGFRがBMI、腹囲、CTを用いたFat Scanによる内臓脂肪面積と逆相関を認め、アルブミン尿がHOMA-IR、CRPと正相関を認めた。

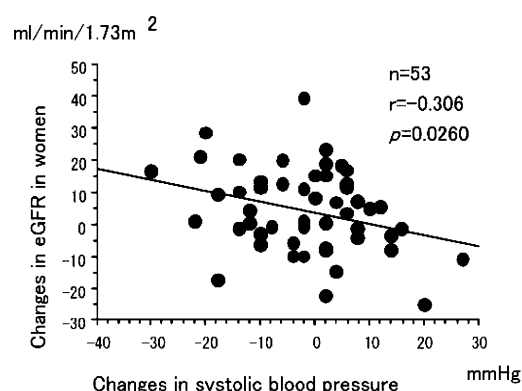
2) 岡山県南部健康づくりセンターの健診受診者1244名について、eGFRとbaPWVとの関連を解析し、eGFRとbaPWVとの間に逆相関を認めることを明らかにした(図1)<sup>2)</sup>

図1 baPWVとeGFRの関係



3) 1年間のライフスタイルへの介入により、eGFRは有意な上昇を認め(baseline  $90.0 \pm 17.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ; follow up  $94.2 \pm 19.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ,  $p=0.0215$ )、BMI及び腹囲は有意に低下した。また、収縮期血圧が低下するとともにGFRの改善が認められた(図2)<sup>3)</sup>

図2 収縮期血圧の変化量とeGFRの変化量との関係



2. 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Solexaを用いてシーケンシングしたところ、vaspin高値群に共通するSNPsを4箇所同定した。

3. 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、患者登録及び観察を開始している。

#### D 考察

中国中央病院健診受診者の検討では、男性では内臓肥満と炎症、及びアルブミン尿との間に相関を認め、内臓肥満およ

びCKDの病態に炎症が関与することが示唆された。女性では内臓肥満とアルブミン尿との間に相関が認められず、内臓肥満とCKDとの関連には性差がある可能性が示唆されるため、今後はさらに症例数を増やして検討を行うと共に、血液中アディポカインと炎症性サイトカイン濃度を測定し、メタボリック症候群におけるCKDの発症因子を検討する予定である。また、過去の健診データを後ろ向きに解析することにより、CKDの進行におけるメタボリック症候群の関与を検討する予定である。

岡山県南部健康づくりセンターの検討では、動脈硬化とeGFRとの間に相関が認められる事が明らかとなった。今後は、心腎連関の観点から、全身持久力とCKDとの関連について検討する予定である。また健常女性において、ライフスタイルへの介入はCKDへの進展を予防する上で重要な要素であることが示唆された。そこで、健常男性においてもライフスタイルへの介入がCKDへの進展予防に関与するか否かを検討する予定である。

Vaspin濃度と遺伝素因との関連について、vaspin高値群に共通するSNPsを同定した。今後は、健診受診者と糖尿病患者における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。



## E 結論

メタボリック症候群における CKD の発症危険因子について解析した。メタボリック症候群における CKD 発症には、肥満によるインスリン抵抗性と炎症が関与していることが強く示唆された。また、ライフスタイルへの介入により CKD の発症を予防できる可能性が示唆された。

## G 研究発表

### 1. 論文発表

1. Miyatake N, Shikata K, Makino H, Numata T: Relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and metabolic syndrome in Japanese. *Acta Med Okayama* 64: 203-206, 2010.
2. Miyatake N, Shikata K, Makino H, Numata T: Relation between estimated glomerular filtration rate and pulse wave velocity in Japanese. *Intern Med* 49: 1315-1320, 2010.
3. Miyatake N, Shikata K, Makino H, Numata T: Decreasing systolic blood pressure is associated with improving estimated glomerular filtration rate (eGFR) with lifestyle modification in Japanese healthy women. *Acta Med Okayama* 64: 339-343, 2010.
4. Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, Nakatou T, Hiramatsu M, Makino H: Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 88: 171-176, 2010.
5. Sato C, Shikata K, Hirota D, Sasaki M, Nishishita S, Miyamoto S, Kodera R, Ogawa D, Kajitani N, Makino H. P-selectin glycoprotein ligand-1 deficiency is protective against obesity-related insulin resistance. *Diabetes* 60: 189-199, 2011.
6. Tone A, Shikata K, Nakagawa K, Hashimoto M, Makino H. Renoprotective effects of clarithromycin via reduction of urinary MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. *Clin Exp Nephrol.* in press.
7. Kodera R, Shikata K, Kataoka H, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, Kajitani N, Nishishita, S, Sarai K, Hirota D, Sato C, Ogawa D, Makino H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates diabetic renal injuries through

- anti-inflammatory effects.  
Diabetologia in press.
8. 梶谷展生, 四方賢一: 糖尿病性細小血管症(第2版)-発症・進展制御の最前線- II. 糖尿病性細小血管症の発症・進展の分子メカニズム Microinflammation の関与. 日本臨床 68 Suppl 9: 61-64, 2010.
  9. 廣田大昌, 四方賢一: 特集 糖尿病合併症とその治療に関するエポックメイキングトピックスの展開 腎症の寛解は可能か?: 最近のエビデンスより. 糖尿病診療マスター 8: 403-406, 2010.
  10. 廣田大昌, 四方賢一: 特集: 糖尿病と慢性腎臓病(CKD) 糖尿病におけるCKDの成因と治療. プラクティス 27: 272-280, 2010.
  11. 小寺亮, 四方賢一: 特集 腎疾患治療法開発の最前線~糖尿病性腎症治療薬開発の動向~. 細胞 42: 147-150, 2010.
  12. 小寺亮, 四方賢一: 新たなステージへ進む糖尿病診療 各論: DPP-4 阻害薬の登場で薬物療法はどう変わるか 月刊薬事 52: 345-349, 2010.
  13. 小寺亮, 四方賢一: 糖尿病性細小血管症-III 糖尿病性腎症の病理 (Pathology of diabetic nephropathy). 日本臨床 68 Suppl 9: 370-374, 2010.
  14. 四方賢一: VIII 糖尿病腎症 4. 腎不全期. 糖尿病最新の治療 2010-2012. 南江堂, 2010.
  15. 四方賢一: 新しい時代の糖尿病治療 ~インクレチン製剤への期待~. 山県郡医師会会報 第8号: 46-47, 2010.
  16. 四方賢一, 槇野博史: シンポジウム: 慢性合併症の臨床2(腎症) 1 腎症の成因. 糖尿病学の進歩(第44集) 2010. 診断と治療社, 2010.
  17. 四方賢一, 槇野博史: 糖尿病腎症の形態的アプローチ. 糖尿病ナビゲーター 第2版. メジカルレビュー, 2010.
  18. 四方賢一: 病期から見た合併症対策 発言1 腎症の病期に応じた対応のポイント. 対糖尿病合併症対策のイノベーション 成因から管理、治療まで. pp.196-203, 2010
  19. 南条輝志男, 羽田勝計, 四方賢一, 高木均, 中村二郎: 病期から見た合併症対策 総合討論. 対糖尿病合併症対策のイノベーション 成因から管理、治療まで. pp.222-235, 2010

## 虚血性腎症と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 熊本大学大学院医学歯学研究部・腎臓内科

研究協力者

白石 直樹 熊本大学大学院医学歯学研究部・腎臓内科

### A 研究目的

CKD の中でも頻度的に重要である腎硬化症及び虚血性腎症は、aging との相違の問題などを含め、概念や定義に未解決な部分が残されている。本研究では腎硬化症や虚血性腎症のリスク因子を解析し、CKD の早期発見、進展防止に役立てる。

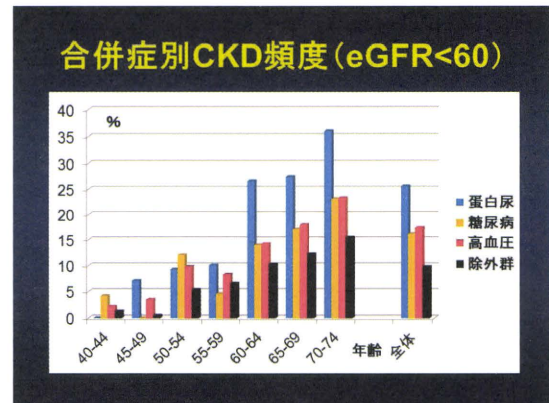
### B 研究方法

熊本市の特定健診のデータ（40～74 歳の国民健康保険加入者：2008 年度～2010 年度）の提供を受けてコホート研究を行う。また、データの信頼性を高めるため、熊本市と協力して受診率を高めるための教育活動推進を行う。（研究の倫理面への配慮）本調査研究は、個人特定不可のデータを元にしたものであり、また熊本大学倫理委員会の承諾を得て行われている。

### C 研究結果

主要データに欠落のない 16527 名のデータを解析した。糖尿病有病率は男性 11.8%、女性 6.1%、高血圧有病率は男性 49.6%、女性 39.8%でどちらも男性の方が多かつ

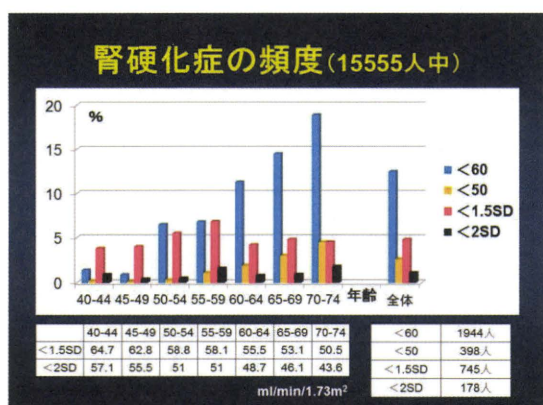
た。尿蛋白陽性率（1+以上）は、男性 8.6%、女性 4.3%であり、やはり男性の方が多かった。CKD 有病率は、eGFR 60 未満とすると、男性 18.1%、女性 10.4%、eGFR 50 未満とすると男性 3.9%、女性 2.6%であった。



また CKD 有病率 (eGFR<60/eGFR<50) は、糖尿病合併群では 16.2/5.2 %、高血圧合併群では 17.4/4.9 %、尿蛋白陽性群では 25.6/12.0 %、これらのいずれも認めない群では 9.8/1.6 %であり、糖尿病、高血圧、尿蛋白の eGFR 低下への関与が疑われた。

### D 考察

腎硬化症を、尿蛋白±あるいは-で、腎機能低下を認める群と定義し、そのラインを①eGFR<60、②eGFR<50、あるいは aging を考慮に入れ、糖尿病、高血圧、尿蛋白を合併しない群の③1.5SD 値未満、あるいは④2SD 値未満とすると、腎硬化症有病率は、それぞれ①12.5%、②2.6%、③4.8%、④1.1%となった。



#### E 結論

血尿検査を実施した 2010 年度のデータを得てコホート解析を行うが、やはり aging の扱いが解析のポイントになると考えられる。

#### G 研究発表

なし

### 高齢者における薬物性腎障害の調査

#### 研究分担者

細谷龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科、

#### 研究協力者

大野岩男、宇都宮保典、宮崎陽一、川村哲也、小倉 誠、池田雅人

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科、

#### A 研究目的

18 歳以上を対象にした薬物性腎障害に関するアンケート調査を行い、薬物性腎障害の発生頻度、臨床的特徴、発生前推定 GFR (発生前 CKD 病期)、基礎疾患やメタボリックシンドロームなどの合併症と

予後との関連、危険因子などを中心に解析し、高齢者の薬物性腎障害の特徴を非高齢者と対比することにより明らかにすることにより、その予防法の確立につなげる。

#### B 研究方法

2007 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日までの 3 年間に於いて発生した薬物性腎障害の実態調査 (アンケート調査) を、腎臓専門医が常駐する全国の主な大学病院、基幹病院、計 47 施設にて行った。なお、本研究は、疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年度文部科学省・厚生労働省告示第 1 号) に則っており、また東京慈恵会医科大学倫理委員会において承認済みである。

#### C 研究結果

アンケート回収率は 61.7% であり、全入院患者における薬物性腎障害の発症頻度は 0.94% であった。解析症例 183 例における、薬物性腎障害の被疑薬は非ステロイド性抗炎症薬 (25.1%)、抗腫瘍薬 (18.0%)、抗菌薬 (17.5%) の順であった。

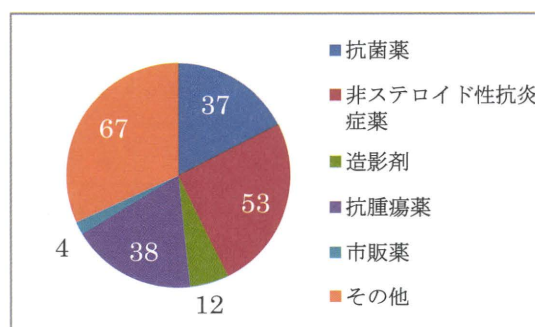


図 1 薬物性腎障害を起こす薬剤 (%)