

薬物性腎障害の発症機序は、直接型腎障害が 54.6%と過半数を占めており、次いで過敏型腎障害が 19.0%、混合型が 5.7%であった。薬物性腎障害発見時の症状・所見は、急激な腎機能低下 (34.8%) が最も多く、次に皮疹 (12.0%)、蛋白尿 (10.5%) であった。

薬物性腎障害の治療は、被疑薬の中止 (38.2%)、保存療法 (30.4%) が多く、次にステロイド療法 (11.3%) であった。薬物性腎障害の転帰は、過半数 (55.1%) が回復を示した一方、非回復が 36.5%を占めていた。

薬物性腎障害の予後に関しては、高齢 (65 歳以上)、高血圧、DM、心疾患、脳血管疾患と薬物性腎障害の回復との間には有意な関連はなかった。しかし、既存の腎不全 (S-cr 2.0 mg/dl 以上) は薬物性腎障害回復の危険因子であり、発症前 eGFR と薬物性腎障害の回復期間は負の相関関係を示した。また、高齢者 (65 歳以上) では腎機能回復までの期間が有意に長かった。

表 腎機能が低下していると回復率が低下する

	腎機能回復	腎機能回復せず	計
Cr 2.0mg/dl 以上	3	12	15
Cr 2.0mg/dl 未満	95	39	134
計	98	51	149

D 考察、E 結論

今回の調査から、薬物性腎障害の危険因子としての既存の腎障害が再確認された。薬物性腎障害を回避するためには、特に腎障害例に対して非ステロイド性抗炎症薬、抗腫瘍薬、抗菌薬を使用する際には格別の注意が必要であると考えられた。

G 発表論文

なし

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

班 員 名 簿

課題		氏名	所属
	代表者	今井 圓裕	名古屋大学腎臓内科
CKD早期発見に必要な腎機能推算式の開発	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
	協力者	猪阪 善隆	大阪大学腎臓内科
	協力者	安田 宜成	名古屋大学腎臓内科
腎不全発症率の地域格差の研究	分担者	井関 邦敏	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部
	協力者	山縣 邦弘	筑波大学腎臓内科
	協力者	今田 恒夫	山形大学腎臓内科
	協力者	鶴屋 和彦	九州大学腎疾患治療部
	協力者	渡辺 毅	福島県立医科大学第三内科
	協力者	藤元 昭一	宮崎大学第一内科
CKD患者におけるCVDの危険因子の同定	分担者	伊藤 貞嘉	東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学
	協力者	宮崎 真理子	東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学
	協力者	佐藤 博	東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
	協力者	佐藤 壽伸	仙台社会保険病院
	協力者	中山 昌明	福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学
	協力者	竹内 和久	宏人会 中央クリニック
	協力者	田熊 淑男	仙台社会保険病院
	協力者	秋保 直樹	仙台市立病院
	協力者	小原 克也	東北公済病院
	協力者	栗原 功	東北公済病院 宮城野分院
	協力者	山口 裕二	仙台赤十字病院
	協力者	清野 仁	仙台医療センター
	協力者	太田 耕造	大崎市民病院
	協力者	木下 康道	石巻赤十字病院
	協力者	佐藤 和人	石巻赤十字病院
協力者	大高 徹也	公立総合刈田病院	
生活習慣病のCKD発症への危険因子の同定	分担者	四方賢一	岡山大学病院 新医療研究開発センター
	協力者	和田淳	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
	協力者	梶谷展生	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
	協力者	利根惇仁	国立岡山医療センター 糖尿病内科
	協力者	肥田和之	国立岡山医療センター 糖尿病内科
	協力者	石井啓太	公立学校共済組合中国中央病院 内科
	協力者	平田教至	公立学校共済組合中国中央病院 内科
	協力者	宮武伸行	香川大学医学部衛生学
協力者	中村明彦	おさふねクリニック	
腎硬化症のリスク因子の解明	分担者	富田 公夫	熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科
	協力者	白石 直樹	熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科
高齢者への薬剤投与とCKD対策が及ぼす効果の評価	分担者	細谷 龍男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	協力者	大野 岩男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	協力者	宇都宮 保典	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	協力者	宮崎 陽一	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	協力者	川村 哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	協力者	小倉 誠	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	協力者	池田 雅人	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

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

研究分担者	堀尾 勝
	伊藤貞嘉
	井関邦敏
	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

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。日本人症例に適合するかは明らかでないので、CKD-EPI 式に対する日本人の係数を算出するとともに同様のモデルによる血清 Cr、血清シスタチン C 由来の GFR 推算式を作成し、従来の推算式と正確度を比較した。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。新たなモデルにより作成した式を 350 例で評価すると、従来式と比較し bias、正確度の有意な改善は無く、改変モデルの有用性は明かでなかった。

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。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 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

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。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

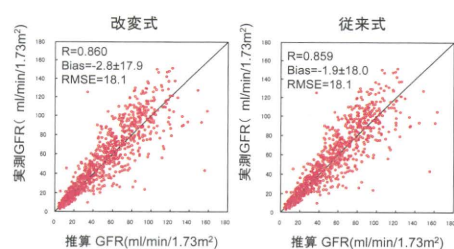
- ① $GFR = 194 Cr^{-1.094} Age^{-0.287} \times 0.739$ (if female)
- ② $GFR = 135 Cystatin-C^{-1.285} Age^{-0.17} \times 0.898$ (if female)
- ③ $GFR = 151 Cys-C^{-0.581} Cr^{-0.651} Age^{-0.207} \times 0.789$ (if female)
- ④ $GFR = 90 Cr^{-1.091} 0.993 Age \times 0.738$ (if female)
- ⑤ $GFR = 86 Cys-C^{-1.283} 0.996 Age \times 0.898$ (if female)
- ⑥ $GFR = 87 Cys-C^{-0.575} Cr^{-0.653} 0.995 Age \times 0.789$ (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

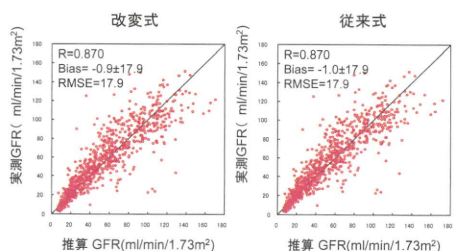
す。両推算式では相関係数、bias に大きな相違は認めなかった。350 例の validation-data による評価を行うと Cr、年齢、性別による 3 項目改変式の±30% 正確度は 75.4% であり、従来の 3 項目式の 75.1% と有意な差は認めなかった。

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。

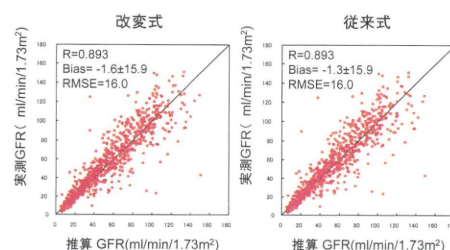
図 2 年齢、性別、シスタチンC による推算 GFR と実測 GFR の関係



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	RMSE	30%
		ml/min/1.73m ²		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、年齢と血清濃度と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 Dis.* 56: 32-38, 2010.

厚生労働科学研究費補助金 腎疾患対策研究事業
平成22年度 分担研究報告

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内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野

研究協力者

中山昌明 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野

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（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（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

1. 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

2. 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. 112(1) : c9-15, 2009

3. 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

4. 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

5. 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

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
平成22年度 分担研究報告

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

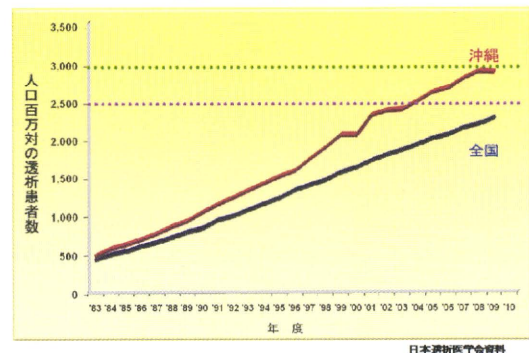
研究要旨

沖縄県の透析患者数は人口100万人対で約3,000人であり、全国平均の2,280人を大きく上回っている。透析患者数が全国平均並みである茨城県に比し、肥満者、高血圧者が多く特にGFR<45ml/min/1.73m²で両県の差異が顕著であった。現在、平成20年度の特定健診受診者のデータを収集し、CKDの頻度、関連因子および地域差を検討する目的で全国12か所のデータを入手し検討している。沖縄県の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、平成20年度のデータベースを解析中である。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/1.73m²の頻度は前者が6.7%、後者が16.3%と大きく異なり、経済・社会的側面の影響も否定できない。検尿の結果(蛋白尿・血尿)で見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。CKDの発見の遅れおよび不十分な治療が透析患者数多発の要因と考えられる。

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。またひきつず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。

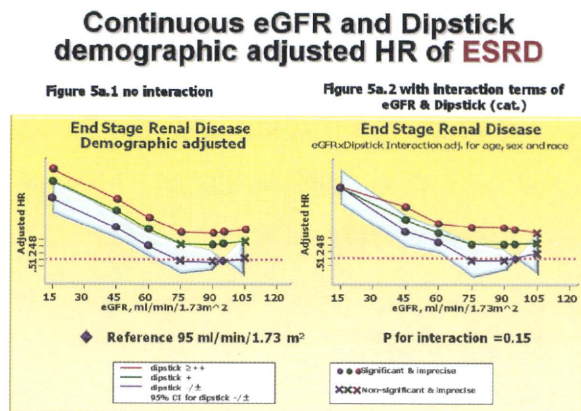
C. 研究結果

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/1.73m²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。



今後は、CKDの構成要素である蛋白尿有無とeGFRレベル別に生活習慣病、CVDの発症率、死亡率に対する寄与度とその寄与度に影響を与える諸因子を検討する必要がある。さらに腎機能低下と尿蛋白の変化に対する諸因子の寄与度とそれに対する影響因子、蛋白尿とeGFR測定の意義と限界、経済性、および特定保健指導のCKD、CVDと生活習慣病の発症・経過への効果の解明が期待される。今年度は断面調査を進める予定である。次年度以降、特定健康診査での蛋白尿とeGFRを組み合わせた現状分析および前向き観察予後調査を行う。

沖縄(日本)に透析患者が多い理由

1. 遺伝要因

低身長、低筋肉量、低ネフロン数
心血管障害発症後の高い生存率

2. 環境要因

肥満、メタボリック症候群

薬物: NSAIDs, 抗生物質, 造影剤

3. 社会的要因

導入率(透析施設、導入基準など)

地域差、性差の要因?

Iseki K. *Nephron Clinical Practice* 110: 268-272, 2008
Iseki K. *Kidney Int* 74: 415-417, 2008

E. 結論

CKDの有病率・発症率および透析導入率には多くの要因が想定される。十分なデータ数および経年的観察が必要である。今回、そのための沖縄県内および全国レベルでの基礎資料の収集を終了した。

G. 研究発表

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. 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

3. 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

学会発表

1. 4th 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

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

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 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

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 国立岡山医療センター 糖尿病内科

肥田和之 国立岡山医療センター 糖尿病内科

石井啓太 公立学校共済組合中国中央病院 内科

平田教至 公立学校共済組合中国中央病院 内科

宮武伸行 香川大学医学部衛生学

中村明彦 おさふねクリニック

研究要旨

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ため、広島県の健診受診者の解析を行い、内臓肥満及び炎症が、CKD の発症に関与することが示唆された。岡山県の健診受診者について、動脈硬化と eGFR との間に関連が認められることを明らかにした。健常女性において、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。
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 血中濃度と遺伝素因との関連を検討するために、vaspin 遺伝子の全長 (35kb) をシークエンスしたところ vaspin 高値群に共通する SNPs を 4 箇所同定した。
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、前向き観察研究を開始している。

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- α 、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)²⁾。

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 ± 17.9 ml/min/1.73m²; follow up 94.2 ± 19.9 ml/min/1.73m², 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)。³⁾

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を用いてシーケンスしたところ、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 との間に関連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. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし