

調査における死亡年月日がずれている場合であり、現在確認を進めている。

人口動態調査によって選択された死因では男女ともに新生物が男 35.8%、女 43.5%と最も多く、次いで循環器系が男 27.9%、女 26.4%と多かった。また、損傷、中毒及びその他の外因の影響も男 10.2%、女 10.1%と多かった。本コホートは開始時年齢の内訳が男で 50 歳代 16.6%、60 歳代 35.8%、70 歳代 31.2%、女で 50 歳代 23.2%、60 歳代 35.2%、70 歳代 23.1%と比較的高年齢の対象者が多い集団であり、近年の人口動態統計の 50 歳代から 70 歳代にかけての傾向とほぼ相当するものと考えられた。

現在、今年度に収集した死因情報について再コーディングも含めたデータ化作業を実施中であり、今後、死因情報からも補完した循環器疾患の罹患情報を確定させて循環器疾患のリスク要因についてより詳細な検討を行う。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, et al. Gender-specific risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide for future onset of congestive heart failure and mortality in the general population. *Int J Cardiol.* 2010 Aug 20;143(2):124-9.
- 2) Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Prehypertension subtype with elevated C-reactive protein: risk of

ischemic stroke in a general Japanese population. *Am J Hypertens.* 2010 Oct;23(10):1108-13.

- 3) Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population. *Circ J.* 2010 Mar 25;74(4):792-7.
- 4) Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta.* 2010 Nov 11;411(21-22):1774-80.

### 2. 学会発表

- 1) Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, et al. Poor self-rated health independently contributes to increases in risks for incident cardiovascular disease and all-cause mortality. Nutrition, physical activity and metabolism / cardiovascular disease epidemiology and prevention 2011 scientific sessions. Atlanta, GA : Mar 22-25, 2011.
- 2) Ohsawa M, Tanno K, Itai K, et al. Smoking additively increases risks for death, acute myocardial infarction and stroke among males with chronic kidney disease. Nutrition, physical activity and metabolism / cardiovascular disease epidemiology

- and prevention 2011 scientific sessions. Atlanta, GA : Mar 22-25, 2011.
- 3) Tonari Y, Ohsawa M, Kubo Y, et al. The combination of CRP level and LDLC/HDL-C ratio can more effectively predict incident myocardial infarction. Nutrition, physical activity and metabolism / cardiovascular disease epidemiology and prevention 2011 scientific sessions. Atlanta, GA : Mar 22-25, 2011.
- 4) Higashiguchi M, Ohsawa M, Tanno K, et al. The higher ratio of dietary Omega-6PUFA to Omega-3 PUFA independently increases risks for death and incident myocardial infarction among male smokers. Nutrition, physical activity and metabolism / cardiovascular disease epidemiology and prevention 2011 scientific sessions. Atlanta, GA : Mar 22-25, 2011.
- 5) 小野田敏行、丹野高三、大澤正樹、他。地理的要因が脳卒中罹患におよぼす影響について～岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から～。第 21 回日本疫学会学術総会。2011 年 1 月。札幌
- 6) 板井一好、丹野高三、大澤正樹、他。岩手県北地域の死亡、循環器疾患罹患状況および介護認定状況—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から—。第 21 回日本疫学会学術総会。2011 年 1 月。札幌
- 7) 丹野高三、大澤正樹、小野田敏行、他。血清アルブミン値と body mass index の組み合わせと介護認定ならびに死亡との関連—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果から—。第 21 回日本疫学会学術総会。2011 年 1 月。札幌
- 8) 斗成陽子、久保祐子、阿部妙子、他。LDL-C/HDL-C 比と高感度 CRP の層別化による中年男性心筋梗塞発症リスク評価—岩手県北地域コホート研究の平均 5.6 年の追跡結果—。第 21 回日本疫学会学術総会。2011 年 1 月。札幌
- 9) Tanaka F, Onoda T, Segawa T, et al. Relationship between glomerular filtration rate, albuminuria and the risk of cardiovascular disease in the general population. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会。2011 年 3 月。横浜
- 10) Ohsawa M, Tanno K, Onoda T, et al. Lack of anti-hypertension therapy among people with CKD contributes to four-fold higher risk for stroke. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会。2011 年 3 月。横浜
- 11) Ohsawa M, Tanno K, Onoda T, et al. Regular drinking habit contributes to higher risks for stroke both men and women with CKD. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会。2011 年 3 月。横浜
- 12) Koeda Y, Tanaka F, Segawa T, et al. Prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide level for cardiovascular events in patients

- with atrial fibrillation. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会. 2011 年 3 月. 横浜
- 13) Onodera M, Koeda Y, Segawa T, et al. Plasma B-type natriuretic peptide level is a valid tool for risk stratification of cardiovascular events and death in diabetes subjects. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会. 2011 年 3 月. 横浜
- 14) Takahashi T, Tanaka F, Segawa T, et al. Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for acute myocardial infarction or sudden death: A community-based longitudinal study. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会. 2011 年 3 月. 横浜
- 15) Sato K, Tanaka F, Takahashi T, et al. Plasma B-type natriuretic peptide is a potent predictive biomarker for the onset of cardiovascular events in a high risk population. 第 75 回日本循環器学会総会・学術総会. 2011 年 3 月. 横浜
- 16) Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Impact of lipid ratio indices on the incidence of myocardial infarction and sudden death in the general population. 第 75 回日本循環器学会総会・学術総会. 2011 年 3 月. 横浜
- 17) Makita S, Onoda T, Ohsawa M, et al. Influence of mild alcohol consumption on cardiovascular diseases in men from the general population. 第 75 回日本循環器学会総会・学術総会. 2011 年 3 月. 横浜
- 18) 瀬川利恵、田中文隆、肥田頼彦、他. 血漿 BNP 濃度はメタボリック症候群患者の心血管疾患発症リスクの層別化に有効である. 第 84 回日本内分泌学会. 2011 年 4 月. 神戸
- 19) 丹野高三. LDL 直接測定法の疫学調査への応用. 第 43 回日本動脈硬化学会総会・学術集会シンポジウム. 2011 年 7 月. 札幌

#### F. 知的所有権の取得状況

特になし

#### 引用文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：都道府県別にみた死亡の状況—平成 17 年都道府県別年齢調整死亡率の概況—。  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/other/05sibou/index.html>
- 2) 厚生労働省 平成 17 年人口動態統計
- 3) M Nakamura, et al.: Association between serum C-reactive protein levels and microalbuminuria : A population based cross-sectional study in northern Iwate, Japan. Internal medicine 43: p919-25, 2004.
- 4) M Ohsawa, et al.: CRP levels are elevated in smokers but unrelated

to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Preventive medicine* 41: p651-6, 2005.

- 5) 板井一好, 他: 岩手県北コホート研究の登録時横断解析結果ならびに初期追跡結果 — 介護認定, 脳卒中発症登録に着目した解析結果—. *岩手公衛誌*, 18(2): p.25-41, 2006.
- 6) M Ohsawa, et al.: Cardiovascular risk factors in the Japanese northeastern rural population. *Int J Cardiol* 137: p226-35, 2009.
- 7) 小野田敏行, 他: 岩手県北地域における死亡、脳卒中と心筋梗塞罹患、心不全発症および要介護認定状況について — 岩手県北地域コホート研究の平均 2.7 年の追跡結果から—. *日循予防誌*, 45(1): p.32-48, 2010.

表 1-1 男性の観察人年と死亡率

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	死亡数	率
-39	300	1,692	2	( 1.2)
40-49	813	4,757	12	( 2.5)
50-59	1,520	8,643	30	( 3.5)
60-69	3,282	18,259	156	( 8.5)
70-79	2,861	15,471	347	(22.4)
80-	385	1,934	103	(53.2)
計	9,161	50,757	650	(12.8)

表 1-2 女性の観察人年と死亡率

(/1,000人年)

年齢階級	人数	人年	死亡数	率
-39	800	4,075	2	( 0.5)
40-49	1,980	11,171	11	( 1.0)
50-59	4,017	22,534	32	( 1.4)
60-69	6,095	34,286	112	( 3.3)
70-79	4,004	22,470	191	( 8.5)
80-	412	2,220	52	(23.4)
計	17,308	96,756	400	( 4.1)

表2 性別にみた原死因の選択状況

死因	男		女	
	数	率	数	率
I 感染症及び寄生虫症	6	( 0.9)	9	( 2.3)
II 新生物	231	( 35.8)	173	( 43.5)
III 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	14	( 2.2)	8	( 2.0)
IV 内分泌, 栄養及び代謝疾患	5	( 0.8)	3	( 0.8)
V 精神及び行動の障害	0	( 0.0)	1	( 0.3)
VI 神経系の疾患	11	( 1.7)	5	( 1.3)
VII 眼及び付属器	0	( 0.0)	0	( 0.0)
VIII 耳及び乳様突起の疾患	0	( 0.0)	0	( 0.0)
IX 循環器系の疾患	180	( 27.9)	105	( 26.4)
X 呼吸器系の疾患	94	( 14.6)	22	( 5.5)
X I 消化器系の疾患	15	( 2.3)	19	( 4.8)
X II 皮膚及び皮下組織の疾患	1	( 0.2)	0	( 0.0)
X III 筋骨格系及び結合組織の疾患	2	( 0.3)	3	( 0.8)
X IV 腎尿路生殖器系の疾患	12	( 1.9)	7	( 1.8)
X V 妊娠, 分娩及び産じょく	0	( 0.0)	0	( 0.0)
X VI 周産期に発生した病態	0	( 0.0)	0	( 0.0)
X VII 先天奇形, 変形及び染色体異常	1	( 0.2)	0	( 0.0)
X VIII 症状, 徴候等で他に分類されないもの	8	( 1.2)	3	( 0.8)
X IX 損傷, 中毒及びその他の外因の影響	66	( 10.2)	40	( 10.1)
計	646	(100.0)	398	(100.0)

表 3 - 1 性別にみた原死因の選択状況（開始調査時65歳未満）

死因	男		女	
	数	率	数	率
I 感染症及び寄生虫症	2	( 2.2)	1	( 1.2)
II 新生物	36	( 39.1)	47	( 56.6)
III 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	1	( 1.1)	3	( 3.6)
IV 内分泌，栄養及び代謝疾患	2	( 2.2)	0	( 0.0)
V 精神及び行動の障害	0	( 0.0)	0	( 0.0)
VI 神経系の疾患	1	( 1.1)	2	( 2.4)
VII 眼及び付属器	0	( 0.0)	0	( 0.0)
VIII 耳及び乳様突起の疾患	0	( 0.0)	0	( 0.0)
IX 循環器系の疾患	20	( 21.7)	12	( 14.5)
X 呼吸器系の疾患	5	( 5.4)	3	( 3.6)
X I 消化器系の疾患	3	( 3.3)	2	( 2.4)
X II 皮膚及び皮下組織の疾患	0	( 0.0)	0	( 0.0)
X III 筋骨格系及び結合組織の疾患	1	( 1.1)	0	( 0.0)
X IV 腎尿路生殖器系の疾患	2	( 2.2)	0	( 0.0)
X V 妊娠，分娩及び産じょく	0	( 0.0)	0	( 0.0)
X VI 周産期に発生した病態	0	( 0.0)	0	( 0.0)
X VII 先天奇形，変形及び染色体異常	0	( 0.0)	0	( 0.0)
X VIII 症状，徴候等で他に分類されないもの	1	( 1.1)	1	( 1.2)
X IX 損傷，中毒及びその他の外因の影響	18	( 19.6)	12	( 14.5)
計	92	(100.0)	83	(100.0)

表 3-2 性別にみた原死因の選択状況（開始調査時65歳以上）

死因	男		女	
	数	率	数	率
I 感染症及び寄生虫症	4	( 0.7)	8	( 2.5)
II 新生物	195	( 35.2)	126	( 40.0)
III 血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害	13	( 2.3)	5	( 1.6)
IV 内分泌，栄養及び代謝疾患	3	( 0.5)	3	( 1.0)
V 精神及び行動の障害	0	( 0.0)	1	( 0.3)
VI 神経系の疾患	10	( 1.8)	3	( 1.0)
VII 眼及び付属器	0	( 0.0)	0	( 0.0)
VIII 耳及び乳様突起の疾患	0	( 0.0)	0	( 0.0)
IX 循環器系の疾患	160	( 28.9)	93	( 29.5)
X 呼吸器系の疾患	89	( 16.1)	19	( 6.0)
X I 消化器系の疾患	12	( 2.2)	17	( 5.4)
X II 皮膚及び皮下組織の疾患	1	( 0.2)	0	( 0.0)
X III 筋骨格系及び結合組織の疾患	1	( 0.2)	3	( 1.0)
X IV 腎尿路生殖器系の疾患	10	( 1.8)	7	( 2.2)
X V 妊娠，分娩及び産じょく	0	( 0.0)	0	( 0.0)
X VI 周産期に発生した病態	0	( 0.0)	0	( 0.0)
X VII 先天奇形，変形及び染色体異常	1	( 0.2)	0	( 0.0)
X VIII 症状，徴候等で他に分類されないもの	7	( 1.3)	2	( 0.6)
X IX 損傷，中毒及びその他の外因の影響	48	( 8.7)	28	( 8.9)
計	554	(100.0)	315	(100.0)



厚生労働科学研究費補助金(腎疾患対策研究事業)

健診データを基盤として、慢性腎臓病該当者の医療費過剰支出と  
末期腎不全発症リスクを評価するデータベース構築研究  
分担研究報告書

慢性腎臓病該当者の死亡リスク・循環器疾患罹患リスク・介護認定リスクの定量的評価

5年間の追跡調査結果報告

研究分担者 大澤 正樹

(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座講師)

研究要旨

岩手県北コホート研究では、平成21年10月までの追跡調査を終了して、生死情報、心筋梗塞罹患、脳卒中罹患、新規介護認定情報を取り込んだデータベースが本年度完成した。これを受けて、慢性腎臓病が、死亡リスク、心筋梗塞罹患リスク、脳卒中罹患リスク、介護認定リスクにどのような影響を与えているかを定量的に評価した。

縦断研究の解析結果、推算GFRで定着したCKD群と非CKD群での層別化では、CKDが心筋梗塞罹患リスクを2倍高めていたが、死亡、脳卒中、介護認定のリスクは殆ど上げていなかった。CKDステージIII以上の腎機能障害は単独では死亡率を殆ど上げていないのに対し、ステージII以下であっても、微量アルブミン尿( $ACR \geq 30 \text{mg/g}$ )が陽性だと、死亡率は3.36から4.40/1000人年まで上昇していた。微量アルブミン陽性は、ステージIII以上のCKD者では死亡率を6.15/1000人年まで上昇させていた。脳卒中罹患率も微量アルブミンの存在で上昇していた。ARIC研究を参考としたCKD分類を試みると、推算GFR $\geq 120$ 群では死亡リスクがあがる可能性が示された。またこの群では、脳卒中罹患の多変量調整相対危険が有意に2倍も上昇していた( $p < 0.05$ )。

欧米と日本で行われた代表的な疫学研究の成果との対比では、岩手県北コホート研究参加者の特徴として、推算GFRの中等度低下は死亡リスクの上昇に繋がらないことが上げられた。岩手県北コホート研究では、推算GFRの中等度低下は心筋梗塞罹患リスクを上げていた。先行研究と同様に、推算GFRの低下と微量アルブミンの同時存在は、死亡リスクと心筋梗塞罹患リスクを強くおしあげていた。

事業最終年度に当る来年度には、末期腎不全罹患情報、医療費情報が収集されて岩手県北コホート研究のデータベースに追加さえる見込みである。この事業の完成により、慢性腎臓病が、死亡、循環器疾患罹患、末期腎不全発症、介護認定、そして医療費支出にどのように影響を与えているのかを包括的に解析検討できるデータベースが完成する。これにより、日本人の地域一般住民において、慢性腎臓病の存在がどのように個人の予後不良や社会の負担に関っているのかが明らかにされることが期待される。

## A. 研究目的

この研究事業の目的は、医療保険被保険者の医療費・健診・介護情報・疾患発症・死亡のデータを統括して管理する組織とデータベースの構築をはかり、健診情報をもとに把握した住民の健康状況(慢性腎臓病有病)が疾患発症や医療費支出・介護費支出にどのように影響するのかを定量的に評価する体制を整えることである<sup>1)</sup>。

本研究事業(以下藤岡班研究と呼ぶ)では、既存コホート研究参加者を対象として、新たに末期腎不全の罹患調査を追加し、市町村の保有するレセプトデータを収集して医療費分析を追加する新規事業を立ち上げた。研究1年目の平成21年度は、岩手県医師会の岩動副会長を中心として岩手県末期腎不全登録協議会を設立し、初年度は盛岡市とその近郊に存在する透析治療施設で末期腎不全登録を実施した。また岩手医科大学医学部の丹野講師が中心となって、既存コホート参加者の医療費情報収集が開始され、平成21年度は市町村との医療費情報取り扱いについての覚書取り交わし業務を実施した。これらの事業は3年間の研究期間中にコホート参加者全体をカバーできる範囲にまで広げていく予定である<sup>1)</sup>。

藤岡班研究事業は2年目も上記事業を継続して実施中であるが、現時点でコホート参加者全員分をカバーできていない。但し、岩手県北コホート研究では平成20年度までに収集された死亡データ、循環器疾患罹患データ、新規介護認定データがすでにデータベースとして構築されている。この報告書では、慢性腎臓病該当者が非該当者と比較して総死亡リスク・循環器疾患罹患リスク・要介護認定リスク・末期腎不全罹患リスク・医療費過剰支出リスクがどの程度上昇するのかについて、まだデータ

蓄積が不十分な二つの項目(末期腎不全罹患と医療費過剰支出)を除いた3項目(総死亡リスク・循環器疾患罹患リスク・要介護認定リスク)について、平均5年間の追跡調査結果を用いて解析を行い、その結果を報告する。来年度には末期腎不全罹患と医療費情報収集が一通り終了し、さらに平成23年度までの追跡調査が延長される予定である。3年間の調査終了時には、慢性腎臓病該当者の5項目のリスク(総死亡・循環器疾患罹患・要介護認定・末期腎不全罹患・医療費支出)について、定量的な評価が可能となることが期待できる。

## B. 研究方法

### 岩手県北コホート研究概要

研究分担者岡山が中心となって、平成14年から岩手県北部に位置する3保健医療圏(二戸保健医療圏、久慈保健医療圏、宮古保健医療圏)の一般住民を対象としたコホート研究(岩手県北コホート研究(Iwate KENCO Study))を開始した(図1参照)。この研究は公益信託日本動脈硬化予防研究基金(Japan Arteriosclerosis Prevention Fund:JAPF)<sup>2)</sup>の研究助成を受けて開始され、関係する研究機関(平成14年当時)は、岩手医科大学(脳神経外科学講座(小川彰)、第二内科学講座(平盛勝彦)、衛生学公衆衛生学講座(岡山明)、岩手大学教育学部(栗林徹)、岩手県保健福祉部、岩手県予防医学協会、岩手県環境保健研究センター、3保健所(二戸・久慈・宮古)、17市町村(二戸市、九戸村、軽米町、一戸町、種市町、大野村、久慈市、山形村、野田村、普代村、田野畑村、岩泉町、田老町、新里村、宮古市、川井村、山田町)であった。その後神経内科学講座の加入があり、岩手医科大学研究室再編と市町村再編による加盟組織の名称

変更があり今日に至っている<sup>3)</sup>。

## 研究参加者

平成14年度から3年間をかけて18市町村で登録作業を行い、健康診査を受診した総数31,318人(男11,003人、女20,315人)のうち、研究参加の同意が得られたのは26,472名(男9,162名、女17,310名、同意取得率84.5%)であった。健診を重複して受けた者が2名、対象地域内市町村に住所を有さないものが1名存在したため、実際には26,469名(男性9,161名、平均年齢63.9歳;女性17,308名、平均年齢61.1歳)の参加者を対象にコホート研究は開始された(図2)。尚、岩手県北コホート研究では、すべての研究参加者からインフォームドコンセントを取得し、研究内容については、岩手医科大学倫理委員会の倫理審査承認を得て、ヘルシンキ宣言のガイドラインに則って行われた<sup>3)</sup>。

## 岩手県北コホート研究登録調査

登録時調査は、市町村の行っている一般健康診査項目(血液検査、身長測定、体重測定、血圧測定)とそれに付け加えて本研究参加者に行われた生活習慣問診と栄養調査ならびに血液・尿検査追加調査項目(血漿HbA1c測定、血清高感度CRP測定、血漿BNP測定、尿中アルブミン測定)からなる(表1参照)。測定項目の詳細については、すでに公表してある論文を参照されたい<sup>3~5)</sup>。

## 岩手県北コホート研究追跡調査

### 1) 生死情報確認作業

平成21年10月31日までの住民異動情報の閲覧を実施し、全対象者の生死および転出の有無を確認した。死亡の場合には死亡日付を確認して追跡終了とした。転出の場合には転出日付および転出先住所を確認し、転出先がコホート研究対象の市町村の場合には観察

継続、研究対象外の地域の場合には追跡終了とした。追跡終了の場合は追跡終了の日付、転出のない生存者の場合は照会日または閲覧した台帳の作成日を生死の最終確認日とした<sup>3)</sup>。

### 2) 岩手県地域脳卒中登録事業と精度確認作業

岩手県地域脳卒中登録事業は県および県医師会が全県下医療機関の協力を得て平成3年から継続して実施している脳卒中の全数登録調査であり、脳卒中を診療した医師が脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作および病型不明の脳卒中に分類して登録票を作成し、医師会成人病登録室に送付することにより登録が行われている。本登録事業の規程などの詳細はすでに公表されている論文を参照されたい<sup>3)6)</sup>。

本研究の悉皆性を確保するため、コホート研究対象地域内で急性期脳卒中の診療を担当する全病院においてコホート研究開始時期からの脳卒中診療担当科の全入院診療録の閲覧を行った。閲覧ではまず、調査を行う時期を全て含む入院者リストを医療機関の入退院簿から作成し、このリストの入院診療録を全て確認することにより対象の確認漏れがないようにした。閲覧は、本作業のために医師会が雇用する看護師が各医療機関に出張して行い、既登録と確認できなかった全ての脳卒中例について、登録票を新規に作成して登録室に送付した。送付された各登録票について登録室において重複の確認を行ったうえでデータベースに登録した。診療録の閲覧と登録票の記載方法については研究担当医師が指導し、初回作業に同行して採録基準および登録手順の確認を行った<sup>7)</sup>。

コホート研究参加者との照合にあたっては

同登録事業の規程に則って資料利用の申請を行い県の審査を経て登録運営委員会の承認を得た。照合は成人病登録室内にて電子的に登録情報と対象者情報を突合した。詳細については公表されている論文を参照された<sup>3)</sup>。コホート参加者で脳卒中を発症していることと確認された例については、臨床診断、発症、初診、入院および退院の年月日、医療機関名、診療科、初診時所見、検査・手術の有無、家族歴、既往歴、治療歴、脳卒中の発生場所および状況、退院時の状況、転帰の情報について交付を受けてコホート集団の追跡用データベースに組み入れた。

### 3) 岩手県北心疾患登録協議会による登録事業と精度確認作業およびコホート参加者の罹患の同定

岩手県北地域および沿岸地域の心疾患発症状況を明らかにするため、二戸、久慈、宮古保健医療圏の医療機関と岩手医科大学内科学講座心血管・腎・内分泌分野および衛生学公衆衛生学講座が平成15年に協議会を組織し、作成した規約に則って心筋梗塞と急性死および心不全(心不全は宮古保健医療圏を除く)の全数発症登録を継続実施している。登録は診療した医師がWHO MONICA 診断基準9)に基づく心筋梗塞の登録票またはフラミンガム研究基準による心不全の診断基準に従った登録票に記載し、岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座内のデータ管理室に送付することによって行っている。本登録事業の詳細は文献<sup>7)</sup>に記載されている。なお、急性心筋梗塞はWHO MONICA 診断基準のうち、胸痛、心電図、心筋逸脱酵素の3項目から確実な心筋梗塞症と診断できた例のみを罹患ありと判断した。可能性例についてはカルテ調査から臨床的にはほぼ心筋梗塞と考えられる例も

採用しなかった。また、剖検は診断基準に取り上げなかった。

照合にあたっては同登録協議会の規約に則って資料利用の申請を行い協議会の承認を得た。衛生学公衆衛生学講座データ管理室内にて脳卒中発症登録情報との照合と同様の手順にて電子的に登録情報と対象者情報を突合して一致した者を同一例と判定した。心筋梗塞は急性心筋梗塞登録票にて「確実な心筋梗塞症」が選択できた症例とした。コホート参加者で心筋梗塞と判定された例について、登録された臨床診断、発症、初診、入院および退院の年月日、医療機関名、診療科、初診時症状、入院時処置、転帰について交付を受けて脳卒中発症登録情報と同様にコホート集団の追跡用データベースに組み入れた<sup>3)</sup>。

### 4) コホート対象者の介護保険認定の確認

コホート参加者の介護保険認定状況の確認について了承の得られた市町村について、広域行政組合の管理する介護認定情報との電子的な突合を行い、コホート対象者の介護保険認定情報の交付を受けた。交付を受けた項目は認定履歴番号、認定年月日、認定結果、一次判定結果および認定調査項目の各結果である。平成19年末までに認定状況の確認の了承が得られなかった2町村の男962名、女1,770名については突合を行わなかった。

介護情報の収集においても市町村や市町村広域連合の保有する介護情報の目的外使用に関して、予めデータ利用の覚書を取り交わした。介護情報の収集は、岩手県環境保健研究センターが各市町村と覚書を交わして実施した。覚書では、市町村の保有する住民の介護認定データの提供は、コホート研究参加者において予め病院情報や行政資料を利用することに同意していることが確認できる者に限定し

てその情報を提供する形をとること、同意者以外の者の情報が漏洩しない対策をとること、得られた情報の利用法についても明確に示すことが取り上げられている。

#### 統計ならびに解析手法

##### CKD 定義

推算糸球体濾過量(推算 GFR)は日本人のために開発された MDRD の式(推算 GFR =  $174 \times (\text{血清クレアチニン値})^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ ; 女性の場合には更に  $\times 0.739$ )に従って算出した<sup>8)</sup>。2010 年現在新たに CKD-EPI の提唱した推算 GFR が日本人でもより精度の高い推算式である可能性が報告されたが<sup>9)</sup>、現時点で日本腎臓学会を始めとして MDRD の式が公式に使われている現状を考慮して本報告でも MDRD の日本人修正式を用いて推算 GFR を算出した。本研究参加者 26,469 名中血清クレアチニンを測定していたのは 26,329 人であり。本稿では血清クレアチニンを測定していた者のみを解析対象とした。

随時尿を用いて行われた尿中微量アルブミン値と尿中クレアチニン値を測定した 25,580 人では、アルブミンクレアチニン比 (albumin/creatinine ratio: ACR mg/g) を算出し、ACR 値により対象者をアルブミン尿陰性 (ACR < 30)、微量アルブミン尿 (30 ≤ ACR ≤ 300)、顕性アルブミン尿陽性 (ACR > 300 mg/g) の 3 群に分類した<sup>10)</sup>。尿中アルブミン尿 による分類では上記 25,580 人を解析対象とした。

本稿では慢性腎臓病(以下 CKD)のステージ分類にあたり、Kidney Disease Outcome Quality Initiative(以下 K/DOQI)または日本腎臓学会の提唱した CKD ステージ分類を採用した。尚、考察においては先行研究を参考として複数の CKD ステージ分類別に岩手県北コホート参加者のステージ別の属性比較、死

亡率、罹患率、死亡罹患相対危険の比較を行った。

##### 合併症ならびにリスク因子の定義

収縮期および拡張期血圧は、少なくとも安静 5 分以上をへて坐位にて自動血圧計 (BP-103i II, Nippon Colin)を用い、右腕で計測した。計測は 2 回行い、その平均値を用いた。高血圧は収縮期血圧が 140mmHg 以上かつまたは拡張期血圧が 90mmHg 以上かつまたは降圧薬内服中の場合とした。身長と体重から Body mass index(BMI)を算出した。BMI30 以上を肥満と定義した。糖尿病は随時血糖 200mg/dl 以上かつまたは HbA1c 6.5%以上かつまたは抗糖尿病薬使用中(含むインスリン)とした。脂質異常症は総コレステロールが 220mg/dl 以上または HDL コレステロール 40mg/dl 未満または抗高脂血症薬内服治療中とした。喫煙者は現在喫煙している人、常用飲酒者は現在 1 週間に 5 日以上定期的に飲酒している人、運動習慣のある者は 1 日 60 分以上の運動を月 8 回以上行っている人と定義した。登録時調査では問診により既往歴調査を行っている。本研究では、自己申告により心筋梗塞の既往があると答えたもの、脳卒中の既往があると答えた者をそれぞれ既往歴ありとした。

##### 対象者属性比較

研究参加者を K/DOQI または日本腎臓学会の提唱した CKD ステージ分類別に分けて、それぞれの群の年齢、BMI、収縮期血圧、血清脂質値、HbA1c 値、尿素窒素、血清クレアチニン、高感度 CRP 値、血漿 BNP 値、尿中アルブミン指数の平均値を求めた。また男性割合、肥満者割合 (BMI ≥ 30kg/m<sup>2</sup>)、喫煙者割合、常用飲酒者割合、運動習慣者割合、高血圧症割合、糖尿病割合、脂質異常症割合を角群

で求めた。尚、推算 GFR90 以上の群において、リスクがないものを正常者、リスク(高血圧、脂質異常、喫煙習慣、肥満、アルブミン尿陽性: ACR $\geq$ 30mg/g)のある者をステージ I に分類した。

推算 GFR60ml/分/1.73m<sup>2</sup> 未満の CKD ステージ III 以上に分類されるものを CKD ありとして、年齢 10 歳階級ごとに CKD 有病者数(有病率)を男女別に求めた。また、微量アルブミン尿該当者と顕性アルブミン尿該当者についても 10 歳階級ごとに男女別に有病率を算出した。

### 生存分析

観察期間は、イベント存在例では登録調査日からイベント発症(総死亡、循環器疾患死亡、感染症死亡、悪性新生物死亡)までの年数(人年)を求め、イベントの無いものでは登録調査日から最終調査日時までの期間を観察期間(人年)とした。CKD ステージ分類別に粗死亡率(/1000 人年)と心筋梗塞罹患率、脳卒中罹患率を求めた。上記分類別にそれぞれのステージ群で、多変量調整死亡率と罹患率(95%信頼区間)を算出した。多変量調整死亡率・罹患率は、ポアソン回帰分析を用いて算出した。調整死亡率(罹患率)は、解析対象集団の年齢と BMI の平均、現在喫煙・常用飲酒・高血圧・糖尿病・脂質異常の割合の平均値で修正を行った。

対象者を K/DOQI(日本腎臓学会)CKD ステージ分類の III 以上(CKD あり群)とそれ以外(非 CKD 群)別に粗死亡率、粗罹患率、多変量調整死亡率、多変量調整罹患率を上記と同様の手法で求めた。CKD 有病者が 60 歳以上に偏って分布していること、新規介護認定者で 65 歳未満の者が殆どいなかったことから、心筋梗塞既往者、脳卒中既往者、介護認定既

往者を除外した 65 歳以上の参加者に限定して CKD あり群と、非 CKD 群で粗死亡率、多変量調整死亡率、粗罹患率、多変量調整罹患率を同様の手法で算出した。

CKD が死亡、疾患発症(心筋梗塞、脳卒中)、介護認定に与える影響をみるために、CKD のそれぞれに与える相対危険を算出した。相対危険は Cox 回帰分析によって得られる CKD の持つハザード比を代用した。尚相対危険算出に当り、心筋梗塞の既往者、脳卒中既往者、介護認定既往者を除外した(図 2 参照)。性年齢調整ハザード比と多変量調整ハザード比をエンドポイント別に算出した。多変量調整では、年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常、肥満、喫煙、常用飲酒を説明変数として投入した。解析では、強制投入法を用いてすべての説明変数を投入した。P 値は両側で 5%未満を有意とした。統計解析には PASW statistics, Version 18 を用いた。

### 倫理面への配慮

本研究は平成 14 年 4 月に岩手医科大学倫理審査委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に従って実施が開始された。本研究では個人情報保護法を遵守するとともに、厚生労働省ならび文部科学省による「疫学研究に関する倫理指針」に従って以下のように実施した。

登録時調査は市町村が老人保健法に基づいて行った基本健康診査と同時に行ったが、事前に市町村の広報に本コホート研究について告知するとともに問診票を配布した。会場では文書および口頭にて研究の説明を行い、今後の行政(役場等)情報および医療機関情報を用いた追跡調査について説明し、署名による同意が得られた者のみを研究参加者とした。

発症情報および介護情報の確認では地域

発症登録または要介護認定を行う団体の承認を得て照合を行った。照合にあたっては、カナ氏名、生年月日、性別の情報を電子的に突合し、全一致したものを該当者の罹患または要介護認定として情報の交付を受けた。一致度が高いものについては画面上に表示し、団体の担当者の確認を受けて該当者か否かの判定を行った。以上の手続きにより該当者以外のデータの收受が行われないように配慮した。

登録時調査および追跡調査結果は全て岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座内に設置した常時電子施錠されたデータ管理室内に保管した。匿名化しない追跡用データベースは同室内に設置する外部とネットワーク接続しないPCに格納し、管理者のみが操作した。研究解析には管理者が匿名化(氏名、受診番号および市町村より下の住所の削除、生年月日、死亡年月日、罹患年月日などの年月日情報の丸め処理)を行った解析用データベースを使用した。

## C. 研究結果

### 1) 参加者属性

表1はステージ分類別に見た参加者の属性である。コホート参加者をCKDステージ分類別に分けると、正常者1,229人(4.7%)、ステージI 3,432人(13.0%)、ステージII 18,297人(69.4%)、ステージIII 3,323人(12.6%)、ステージIV 36人(0.1%)、ステージV 12人(0.05%)であった。本コホート参加者は60歳以上が多く、参加者に占める正常者の割合が5%に満たない状況であった。全体の7割がCKDステージ分類のIIに該当した。ステージ分類が高いほど年齢が高く、収縮期血圧が高く、総コレステロールが高く、HDLコレステロールが低く、BUNとクレアチニンは高く、尿中ア

ルブミン指数が高かった。糖尿病有病率と高血圧症有病率も高くなっていた。特にCKDステージ分類が高くなるほど年齢が非常に高くなることから、ステージ群間での死亡率や疾患発生率の比較検討には慎重な解釈を要すると考えられた。

表2は年齢階級別に見たCKD(ステージIII以上)有病率である。男女ともに49歳以下ではCKD有病者は殆ど存在しないのに対し、60歳以降でCKD有病率が10%を超えていた。60-70代ではCKD有病率の性差はみられないが、50代と80代では女性のCKD有病率が男性より高かった。

表3は年齢階級別にみたアルブミン尿陽性者有所見率である。顕性アルブミン尿は全世界でも数パーセントしか存在しないのに対して、微量アルブミン陽性該当者はコホート参加者全体の20%を超えていた。CKDステージIII以上で定義されるCKD有病者は60歳以降に有病率が10%を超えていたのに対して、微量アルブミン尿該当者は40歳以上でその有病率が10%を超えており、eGFRの指標に比べてより中年世代のリスク評価に有効であることが推測された。

### 2) 生存分析

平成21年10月の時点で平均5.6年の追跡調査(総観察人年146,843人年)を終了した。観察期間中に確認された死亡は1049例、心筋梗塞は91例、脳卒中は748例であった。表4はCKDステージ分類別に見た死亡数(粗罹患率/1000人年)と多変量調整死亡率(95%信頼区間)ならびに罹患数(粗罹患率/1000人年)と多変量調整罹患率(95%信頼区間)である。

死亡率に着目するとステージが高くなるほど粗死亡率は高くなっていた。しかし、多変量調

整死亡率をみると、正常群からステージ III 群までの調整死亡率は 4/1000 人年でほぼ一定であり、死亡リスクに影響を与えることが示唆されたステージ III 群でさえ、死亡リスクを上げているとはいえなかった。

心筋梗塞粗罹患率は正常群とステージ IV 群以上でイベントがなく、これらの群での評価はできなかったが、ステージ I 群から III 群にかけて、粗罹患率と多変量調整罹患率はともにステージ上昇とともに罹患率が高くなる関係性が認められた。脳卒中粗罹患率は、CKD ステージ分類が上がるほど高くなっていったが、多変量調整罹患率はステージ分類にかかわらず全ての群で 4/1000 人年程度でほぼ一定であった。

表 5 は対象者を CKD あり(ステージ III 以上)となして 2 群に分けて、それぞれの群で死亡数(粗死亡率/1000 人年)と多変量調整死亡率(95%信頼区間)、罹患数(粗罹患率)と多変量調整罹患率を示したものである。粗死亡率は CKD 群が非 CKD 群の約 2 倍高いが、多変量調整死亡率は両群ともに 4/1000 人年で差はみられなかった。多変量調整脳卒中罹患率も両群で 3/1000 人年でほぼ同等であった。心筋梗塞罹患率は、CKD 群は非 CKD 群より高く、多変量調整をしても CKD 群は非 CKD 群の 2 倍の罹患率であった。65 歳以上で既往歴のない参加者に限定した解析を行っても、死亡率と脳卒中罹患率は両群で差はみられなかった。既往歴のない 65 歳以上の参加者の心筋梗塞罹患率は、非 CKD 群は 0.57 で CKD 群は 1.18/1000 人年であった。新規介護認定率はそれぞれ 237 と 257/1000 人年であった。

表 6 は Cox 回帰分析を用いて算出した CKD 群の死亡、心筋梗塞罹患、脳卒中罹患、介護認定の相対危険である。多変量調整ハザード

による解析によると、CKD は心筋梗塞罹患のリスクを有意に 2 倍高めていたが、死亡、脳卒中、介護認定のリスクを有意に上げているわけではなかった。

表 7 は、CKD 群と非 CKD 群でそれぞれアルブミン尿陰性群 (ACR<30mg/g) と陽性群 (ACR≥30mg/g) で層別化して 4 群の死亡数(粗死亡率)と多変量調整死亡率(95%信頼区間)、ならびに粗罹患率と多変量調整罹患率を示したものである。

推算 GFR で層別化した CKD 群と非 CKD 群での層別化では、CKD が心筋梗塞罹患リスクを 2 倍高めていたが、死亡、脳卒中、介護認定のリスクは殆ど上げていなかった。しかし、アルブミン尿を評価指標に取り上げると、アルブミン尿は死亡リスクと脳卒中罹患リスクを上げることが示されている。死亡率に着目すると、CKD ステージ III 以上の腎機能障害は死亡率を 3.36 から 3.41 と殆ど上げていないのに対し、ステージ II 以下であっても、微量アルブミン尿 (ACR≥30mg/g) が陽性だと、死亡率は 3.36 から 4.40/1000 人年までが上昇していた。微量アルブミン陽性は、ステージ III 以上の CKD 者では死亡率が 6.15/1000 人年まで上昇させていた。脳卒中罹患率も微量アルブミンの存在で罹患率は上昇しており、死亡率と脳卒中罹患率に関しては、推算 GFR より微量アルブミンの存在がよりリスクを強く上げていたといえる。

既往歴のない 65 歳以上の対象者に限定した上記解析結果に注目すると、推算 GFR の低下と微量アルブミンの存在はそれぞれ単独では死亡率や脳卒中罹患率を上げていないが、両者が相乗的に死亡率と脳卒中罹患率をあげていることが認められた。心筋梗塞罹患率に関しては、微量アルブミンの存在よりも推算 GFR の低下が単独で罹患率を上げていた。



推算 GFR 低下と微量アルブミン尿の存在が死亡リスク、心筋梗塞罹患リスク、脳卒中罹患リスク、介護認定リスクをどの程度あげるのかを示したのが表 8 である。推算 GFR の低下は、心筋梗塞罹患リスクを 2 倍高めていたのに対して、死亡リスク、脳卒中罹患リスク、介護認定リスクには影響していなかった。微量アルブミンの存在は、死亡リスクと脳卒中罹患リスクを 1.3-1.4 倍高めていたが、心筋梗塞罹患リスクと介護認定リスクに明らかな影響は与えてはいなかった。推算 GFR 低下と微量アルブミン尿陽性が同時に存在すると、死亡リスクは 1.9 倍、心筋梗塞罹患リスクは 2.1 倍、脳卒中罹患リスクは 1.4 倍あがっていた(いずれも  $p < 0.05$ )。介護認定リスクも 1.2 倍高かったが、有意性は明らかではなかった ( $p = 0.07$ )。

#### D. 考察

本研究結果をまとめると、1) 一般住民を CKD ステージ分類別に層別化してその属性を示し、CKD ステージ別の特徴を明らかにした。2) 一般地域住民を対象とした集団で世代別に CKD 有病率を明らかにした。3) CKD ステージ分類別に具体的な死亡率、心筋梗塞罹患率、脳卒中罹患率、介護認定率、ならびにそれらの多変量調整死亡率(罹患率)を示した。4) CKD が死亡、心筋梗塞罹患、脳卒中罹患、新規介護認定に与える影響度を多変量調整した相対危険で定量的に評価した。5) CKD ステージ分類と微量アルブミン尿の組み合わせ評価を実施し、尿中アルブミン陽性であることが CKD ステージの各群の相対危険を相乗的に挙げることを定量的に示した。

3)、4)、5)については日本で行われた先行研究では示されていない新しい知見である。また日本人を対象とした先行研究と比較し、当研究のサンプルサイズと総観察期間は大きい。

本研究結果の持つ大きな強みであり、得られた解析結果の信頼性と精度が十分に高いことが期待される。但し、CKD の概念は比較的新しいものであり、また先行研究では CKD の定義が論文によってまちまちとなっている現状がある。CKD が一般住民の予後に与える影響を見る場合には、CKD の定義をその都度比較する研究間で照らし合わせて慎重な比較検討を実施する必要がある。したがって、本稿では先行研究との比較に当り、岩手県北コホートのデータを可能な限りそれぞれの先行研究の解析手法に合わせて解析を試み、同じ土俵で比較検討を実施して、各研究で得られた解析結果と岩手県北コホート研究の解析結果との違いについて、慎重な解釈を実施した。以下に先行研究と当研究結果の比較について述べる。

#### 1) 欧米の先行研究と岩手県北コホート研究の解析結果比較

表 9 は欧米で行われた CKD に関する疫学研究の中で代表的な研究成果を一覧にしたものである。まず、血清クレアチニン測定法が現在の主流である酵素法で測定されるようになったのは 2000 年代以降であり、それ以前はヤッフ法測定が多かったことから、同じ推算 GFR 式を用いたとしても、値そのものがそれぞれの研究で違っていることを考慮する必要がある。本研究では、先行論文で求められた推算 GFR 値の実測値とのずれに関しては係数による修正を試みても困難であると考えられるためそのまま論文で使用されている値を用いた。また研究それぞれのアウトカム評価が異なるため、岩手県北コホート研究の解析結果も先行研究のデザインに可能な限り近づけて対比させた。

フラミンガム研究と Go らによる CKD の疫学研究では、CKD ステージ分類のステージ III

( $15 \leq \text{GFR} < 60$ )を二つに層別化して解析を行っている。Goらは推算 GFR を  $45 \text{ ml/min/1.73m}^2$  で層別し、フラミンガム研究では女性は  $45-60$ 、男性は  $51-64 \text{ ml/min/1.73m}^2$  で層別化して、それぞれステージ IIIa と IIIb というステージ III のサブグループ解析を行っている。フラミンガム研究ではステージ IIIa では死亡リスクや冠動脈イベント発症リスクの上昇が見られず、ステージ IIIb で冠動脈イベント発症リスクの上昇がみられたと報告しているのに対して<sup>11)</sup>、Goらは、ステージ IIIa 群でも死亡リスクや心血管イベントリスクが上がっていたと報告した<sup>12)</sup>。

ARIC 研究では、CKD ステージ分類に当って従来広く用いられてきた MDRD の推算 GFR 推算式に代わって CKD-EPI の推算 GFR 推算式を推奨しているが、本稿では他の研究成果との比較も考慮して MDRD 推算式による結果を引用した。ARIC 研究ではステージ I または正常に分類される群を推算  $\text{GFR} \geq 120 \text{ ml/min/1.73m}^2$  で更に層別化して、推算 GFR 高値群を設定し、推算 GFR 高値群 ( $\geq 120 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) ではむしろ死亡リスクや ESRD 発症リスクが上がることを示し、さらに比較対照群を ( $90 \leq \text{GFR} < 120$ ) に設定することでステージ II 群の ESRD 移行リスク上昇が明らかになることを示した。また ARIC 研究では、末期腎不全 (ESRD) 発症リスクを評価していることも特徴的である。推算 GFR 高値群は基準群の 2 倍 ESRD 発症リスクを有していること、ステージ II 群でも ESRD 発症リスクが 3 倍近く高いこと、推算 GFR が低下するほど ESRD 発症リスクが指数関数的に増加することが示されている<sup>13)</sup>。

上記 3 研究は CKD の分類に当たり、推算 GFR 低下単独の評価で予後への影響度をみた研究である。NHANNES 研究では、CKD ステージ分類に加えて、尿中微量アルブミン定

量による蛋白尿の分類を加えてリスクの層別化を図った。約 13 万人年に及ぶ観察研究にもかかわらず、推算 GFR 低下は単独では死亡リスクを上げておらず、むしろ推算 GFR が正常であっても微量アルブミンの存在が有意に死亡リスクを上げていること、両者が同時に存在することで死亡リスクが相乗的に上がることを示した<sup>14)</sup>。AKDN 研究では、Framingham や Goらの研究と同様にステージ III を二つに層別化して、NHANNES と同様に尿タンパク存在が相乗的にリスクを上げるのかを検討している。AKDN 研究では単なるリスク評価にとどまらず、多変量調整死亡率と罹患率を算出したところに特徴がある。AKDN 研究結果を見ると、推算  $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  を基準とした場合 (死亡率  $6/1000$  人年) ステージ IIIa ( $45 \leq$  推算  $\text{GFR} < 60$ ) の調整死亡率はそれほど高くないのに対し ( $7/1000$  人年)、微量アルブミン尿の存在がより調整死亡率を上げていた ( $9.9/1000$  人年)。ステージ IIIb ( $30 \leq$  推算  $\text{GFR} < 45$ ) の死亡率は、微量アルブミン尿存在と同程度の死亡率であった。心筋梗塞罹患率と ESRD 発症率は、推算 GFR の低下とアルブミン尿の存在が相乗的に罹患率を上げていたが、特に顕性アルブミン尿存在者で推算 GFR の低下が指数関数的に罹患リスクを高めていた<sup>15)</sup>。

岩手県北コホート研究も欧米で行われた研究と同様のデザインで比較を試みた。表 10 は欧米の研究で示された報告スタイルに則って岩手県北コホート研究のデータを解析したものである。

ARIC 研究のグループ分けに従って、比較対照群を ( $90 \leq \text{GFR} < 120$ ) に設定して、死亡と心筋梗塞罹患、脳卒中罹患の多変量調整相対危険を算出した。ARIC 研究ではステージ III ( $30 \leq \text{GFR} < 60$ ) で死亡リスクが上昇していたの

に対し、岩手県北コホート研究の解析結果では、推算 GFR が 30 未満のステージ IV 以上で初めて死亡リスクが上がっていた。有意ではなかったものの、岩手県北コホート研究参加者においても推算 GFR  $\geq 120$  群では死亡リスクがあがる可能性が示された。しかもその相対危険は ARIC と全く同じ 1.27 であった。岩手県北コホート参加者では推算 GFR  $\geq 120$  群が 280 名しか存在しておらず、観察期間が 5.6 年と比較的短かったことから ARIC 研究のような有意なリスク上昇とはならなかった可能性がある。この群では、脳卒中罹患の多変量調整相対危険が有意に 2 倍も上昇しており ( $p < 0.05$ )、日本人においても推算 GFR が過剰に亢進している住民の予後が悪いことについて十分に検討し、周知を図る必要性がありそうである。また岩手県北コホート参加者の特徴として挙げられるのは、III 群の心筋梗塞罹患リスクが 3 倍も高かったことであり、欧米のデータに比べて、岩手県北コホート研究参加者では推算 GFR の中等度の低下が心筋梗塞罹患リスクを強く押し上げている可能性がある。有意性は確立されなかったものの、ステージ II の心筋梗塞罹患リスクも 1.6 倍高く推計された。また、脳卒中罹患リスクと推算 GFR 低下との間には有意な関係性が見られなかったことも特徴的であった。

岩手県北コホート参加者を対象として AKDN 研究や NHANES 研究の分類に沿って、ステージ III 未満 (推算 GFR  $\geq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) かつ微量アルブミン陰性 (ACR  $< 30$ mg/g) を基準として、ステージ IIIa 群、IIIb 群、IV 群でそれぞれアルブミン尿による層別化を行って多変量調整死亡率と心筋梗塞罹患率、相対危険を算出した。

岩手県北コホート参加者では、微量アルブミン陰性者では、ステージ IIIa、IIIb 群ともに有

意な死亡率上昇は観察されなかった。この理由として、微量アルブミン尿のない推算 GFR 低下者の数が非常に少なく、統計的パワーが不足していたことが考えられる。一方推算 GFR が低下していなくとも微量アルブミン尿が単独で存在するだけで死亡リスクは 1.3 倍上昇していた ( $p < 0.05$ )。微量アルブミン尿と推算 GFR の低下は相乗的に死亡リスクを上げていることが、岩手県北コホート研究でも観察された。また顕性アルブミン尿有所見者数は少なかったものの、ステージ IIIa 以上の CKD 者の死亡リスクを強く押し上げていた。心筋梗塞罹患については、微量アルブミン尿単独ではリスクを上げず、中等度推算 GFR 低下 (ステージ IIIa) が心筋梗塞罹患リスクを 2.4 倍上げていた ( $p < 0.05$ )。

## 2) 日本の先行研究と岩手県北コホート研究の解析結果比較

表 11 は日本で行われた CKD に関する疫学研究の中で代表的な研究成果を一覧にした表である。ここでは、久山研究<sup>16)</sup>、茨城研究<sup>17)</sup>、NIPPON DATA90<sup>18)</sup>、大迫研究<sup>19)</sup>を取り上げた。先にも述べたように 10 年以上の観察期間を有する縦断研究の多くが血清クレアチニン測定をヤッフエ法で行っており、本研究で用いられた酵素法による測定値とのズレが問題となっている。血清クレアチニンを基に算出する推算 GFR 式においては、Yaffe 法測定を用いた場合の日本人の推算式修正方法などが提案されているが、本報告では岩手県北コホートの推算 GFR は最新の日本人の MDRD 推算式を用いて、各論文で示された推算 GFR 値は修正せずに比較を試みた。

久山研究では 2005 年当時の MDRD の推算式を用いている<sup>16)</sup>。この式では血清尿素窒素と血清アルブミン値が用いられる。

表 12 は日本で行われた先行研究結果と岩手県北コホート研究結果を対比させた表である。茨城研究のクラス分けではリスクの違いが明確ではなかったため省略した。

久山研究と岩手県北コホート研究結果を比較すると、男性の場合は心血管イベント(心筋梗塞と脳卒中の複合エンドポイント)、心筋梗塞(久山研究では虚血性急性死を含むが岩手県北コホートでは急性心筋梗塞例のみ)の相対危険はほぼ同じ値であった。一方女性では、久山研究ではCKDが脳卒中発症リスクを上げていたのに対し、岩手県北コホートでは脳卒中発症リスクを上げていなかった。

NIPPON DATA ではヤッフエ法による血清クレアチニン測定が行われている。2006年当時のMDRDの推算式<sup>20)21)</sup>とCockcroft-Gaultの推算式<sup>22)</sup>の両者を用いて推算GFRを算出し、それぞれでクラス分けをして死亡相対危険を定量的に評価している。多変量調整の説明変数は完全に一致はできないが、推算GFR評価とクラス分けを一致させて両研究結果を比較するとともに、新しい日本人の推算GFR推算式(MDRD<sup>2)</sup><sup>8)</sup>を用いて岩手県北コホート研究参加者で総死亡リスクを検討した。

旧式のMDRD日本人修正推算式による推算GFRを用いた場合、NIPPON DATAでは、ステージIIIbから死亡リスクが有意に上がっていたが、岩手県北コホート研究では、ステージIIIaで死亡リスクが有意に上昇していた。Cockcroft-Gaultの推算式を用いた場合には両研究ともに各群の相対危険はほぼ同じであったが、岩手県北コホートでは、ステージIIIbで有意に死亡リスクの上昇が観察された。相対危険の絶対値に大きな差がないことから、両研究間でみられた統計的有意性の差は、対象者数と観察期間の違いによる統計的パワーに

よる差が現れたものと思われる。ステージVの対象者が岩手県北コホートで少なかったことを除くと、その他のグループでは岩手県北コホートで死亡リスクがより低いステージで有意に上昇していることが認められたことは、岩手県北コホートの総観察期間がNIPPON DATA90の2倍の観察期間を有していることが強みとなっていると思われる。

大迫研究は、本研究が行われている岩手県で行われ、しかも研究参加者の平均年齢はともに62歳で、男女比は大迫が0.59、岩手が0.65とやや岩手県北コホートの方が女性の割合が高い。解析結果は大迫では推算GFR70未満、40未満ともに死亡リスクと脳卒中発症リスクが有意に上昇していたが、岩手県北コホート研究では、死亡リスク、脳卒中罹患リスクともにそれほど上昇してはいなかった。顕性蛋白尿の予後への影響を見ると、大迫研究と岩手県北コホート研究はともに死亡リスクを2倍あげ、脳卒中罹患リスクは大迫が1.4倍、岩手が1.7倍リスクを上げていた。両研究とも顕性蛋白尿の予後への影響力が強いことが示され、しかもその影響力の強さが似通っていたのに対し、推算GFRで判定されたCKD有病状態の予後への影響に違いがみられたことは、ほぼ同じ地域に住む同年代の一般住民を対象としていることを考慮すると、ヤッフエ法測定と酵素法測定の違いによって生じる推算GFR値そのものの信頼性に問題がある可能性があり、複数の研究によって導き出された結論を参照するにあたり慎重な配慮が改めて必要であることが認識された。

### 3) 岩手県北コホート研究の今後の課題と期待される成果

岩手県北コホート研究は、現在研究分担者の丹野が、本研究事業(厚生労働科学研究費