

201121002A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 今井 圓裕

平成 24 (2012) 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. 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	9
堀尾 勝	
2. CKD 発症の地域差の研究	12
井関 邦敏	
3. 宮城県内腎疾患専門外来患者の実態に関する調査研究	14
伊藤 貞嘉	
4. メタボリック症候群と CKD の関連に関する調査研究	17
四方 賢一	
5. 虚血性腎症の発症率と危険因子の同定に関する研究	21
富田 公夫	
6. 高齢者における薬物性腎障害の調査	24
細谷 龍男	
III. 班員名簿	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷	29
V. 市民公開講座	111

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・特任教授

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
総括研究報告書

「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」

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・特任教授

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・准教授

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院・血液浄化部・部長

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・教授

四方 賢一 岡山大学病院・新医療研究開発センター・教授

富田 公夫 熊本大学大学院・生命科学研究部腎臓内科・教授

細谷 龍男 東京慈恵会医科大学・腎臓・高血圧内科・教授

研究要旨

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として、以下の重要6項目に関して平成23年度も調査研究を行った。

1. 正確な腎機能の推測法と尿蛋白測定法によるCKD早期発見法の開発 CKDの早期発見に必須であるシスタチンCによるGFR推算式を作成した。血清Cr値を使用したGFR推算式、血清シスタチンC値を使用したGFR推算式、両者の平均の30%正確度は75、78、82%であった。血清Cr値と血清シスタチンC値との平均は正確度、biasとも有意に良好であり、両者を用いるとより正確なGFR推算が可能であった。
2. 末期腎不全発症の地域格差に関する原因の調査 透析患者の発症には食生活、気候、その他社会的要因の多くの要因が関与していた。CKDに新規分類により特定健診受診者の高血圧、心血管障害の頻度はGFRが低値ほど、タンパク尿が多いほど増加した。睡眠時無呼吸の患者にはCKD頻度が高かった。
3. 日本人のCKD患者の心血管病のイベント発生率と危険因子の探索 CKDの進行とともに心血管疾患の合併は高くなるが、CKD3a群と3b群の間での心疾患イベント発生リスクの違いが明らかとなり、また、糸球体濾過率の低下幅が大きい群のほうが低下幅の小さい群に比較して心血管イベント発生頻度が高かった。
4. メタボリック症候群とCKD発症・進展に関する研究 男女ともにメタボリック症候群を有する者では年齢や体格で補正してもCRPは上昇しており、アルブミン尿も増加を認めた。アルブミン尿の成因には、男性ではメタボリック症候群の構成因子で補正してもCRPが独立した寄与因子となる一方、女性ではその関係がみられなかった。健常男性において、1年間のライフスタイルへの介入により、腹囲や血清尿酸値を低下させることでeGFRの改善が認められることが明らかとなった。vaspin血中濃度とSNPrs77060950が強く相関しており、このSNPにはGATA-2とGATA-3結合部位が存在した。
5. 腎硬化症・虚血性腎症のリスク因子同定 腎硬化症に影響する因子は、年齢、男性、BMI、高尿酸血症、高血圧症、脂質代謝異常症であった。また現在の喫煙は、腎硬化症の有無と逆相関した。
6. 高齢者の薬剤性腎障害の実態調査とその予防法の確立 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%)、造影剤(5.7%)の順であった。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。

A. 研究目的

CKDを早期に発見し、適切な治療を行い、末期腎不全や心筋梗塞、心不全、脳卒中を回避するための方法を確立することを目的とした。疫学的な研究を行い、得られた問題点を臨床研究により証明することにより、CKD診療のエビデンスを獲得し、CKD診療ガイドラインに反映させた。

1. 正確な腎機能の推測法と尿蛋白測定法によるCKD早期発見法の開発プロジェクトではシスタチンC(Cys-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推算式を作成した。
2. 末期腎不全発症の地域格差に関する原因の調査プロジェクトでは、CKDステージ3-5に焦点を当てなぜ地域によって末期腎不全の発症率が異なるか調査を行った。
3. 日本人のCKD患者の心血管病のイベント発生率と危険因子の探索プロジェクトでは、腎専門医を受診する患者のCKDのステージ別にCVD発症率、リスク因子を同定する。4000名のコホートの2年目のデータを解析した。
4. メタボリック症候群とCKD発症・進展に関する研究プロジェクトではメタボリック症候群患者のレジストリーを形成する。特に腹部肥満との関係を明らかにするためにCTによる脂肪量の測定を行い、腎障害をおこすリスク因子を同定した。
5. 腎硬化症・虚血性腎症のリスク因子同定プロジェクトでは定義された虚血性腎障害に対する疫学的な調査を行い、今後のガイドラインに反映させた。
6. 高齢者の薬剤性腎障害の実態調査とその予防法の確立プロジェクトでは、薬剤性腎障害に関するアンケート調査を行い、薬剤性腎障害の発生頻度、臨床的特徴、発生前推定GFRと予後との関連などを中心に解析し、高齢者の薬剤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した。腎機能の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した。

B. 研究方法

1. イヌリンクリアランス測定を行った763例のデータを用い、GFR、血清Cr、血清シスタチンCの関係を年齢、性別を加えて多変量で解析する。血清CrによるGFR推算式の作成に用いたのと同様の413例より推算式を作成し、推算モデルの検討を行った。残りの症例を用いて既存の式との比較を行った。腎移植ドナーのデータを追加することで、健常者における推算誤差についても評価し

た。

2. 沖縄県下の特定健診データを収集した。また各コホート（浦添モデルおよび各医療機関）のデータベースの収集、検証につとめ、新たに微量アルブミン尿の解析を行った。腎疾患専門クリニック、睡眠障害クリニックおよび糖尿病専門クリニックにおけるCKD患者レジストリーについてもデータの収集を行った。また全国の透析施設を対象にした日本透析導入コホート調査（J-IDCS）のベースライン・データの解析を行った。また透析患者については引き続き日本透析医学会統計調査委員会の協力により詳細なデータベースの検証を行った。
3. 長陵CKD研究の参加11施設の登録4000名の患者のデータを基に、CKDステージ別、ならびに腎臓の基礎疾患別に、腎機能低下、各種イベント（心疾患、脳卒中、総死亡）発生、各種イベントの詳細を検討した。本年度は、各種イベント等の発生日を確定の上、コックス比例ハザードモデルを用いた解析を行った。
4. 健診受診者においてFat scanにて測定した内臓脂肪面積とeGFRとの関連を解析した。岡山県の健診受診者についてbaPWVを指標にメタボリック症候群における動脈硬化とeGFRとの関連を検討した。2型糖尿病患者の血中Vaspin濃度を基に、VaspinとeGFR、尿中アルブミンとの関連を検討した。Vaspin遺伝子の全長をシークエンスしVaspin濃度と遺伝素因との関連について解析する。2型糖尿病患者の内臓脂肪面積、尿中アルブミン、ABI/baPWVや炎症マーカーを測定しメタボリック症候群と腎症及び心血管疾患との関連を検討した。
5. 熊本市と協力し、熊本市の国民健康保険特定健診のデータの提供を受けてコホート研究を行った。年齢、性別とクレアチニン値からeGFRを計算し、他の検査データや生活習慣、血圧などのデータと比較検討した。eGFRの有意な低下レベルを統計的に求め、eGFRが低下している例では個別にリスク検討を行った。また昨年度の健診データと比較検討して、eGFRが低下している症例では個別に低下要因の解析を行う。更に健診データの有用性・信頼性を上げるため、熊本市と協力して住民啓蒙や教育活動なども推進した。
6. 前年度に実施、回収した薬物性腎障害の実態調査の解析を行った。この結果から、特に高齢者の薬物性腎障害の特徴を明らかにし、これに対する対策を確立した。また、平成7年に厚生省班会議「進行性腎障害」の老人と腎疾患分科会が実施した薬物性腎障害のアンケート調査結果と比較検討することにより、高齢者の薬物性腎障害の経年変化についても検討を行った。循環器学会、日本医学放射線学会とも協力して腎機能の

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した。

C. 研究結果

1. 国際的な標準物質 (ERM-DA471/IFCC) により標準化された測定法 (colloidal gold immunoassay, Alfresa Pharma) を用いて 727 サンプルの Scys を再測定した。2006-2007 年の測定値 (Dade Behring) は現在の標準化された血清シスタチン C 値より低値であった。次に標準化された血清シスタチン C を用いて、GFR 推算式を作成した。CKD の早期発見に必須であるシスタチン C による GFR 推算式を作成した。血清 Cr 値を使用した GFR 推算式、血清シスタチン C 値を使用した GFR 推算式、両者の平均の 30% 正確度は 75、78、82% であった。血清 Cr 推算式と血清シスタチン C 推算式との平均は正確度、bias とも有意に良好であり、両者を用いるとより正確な GFR 推算が可能であった。
2. 透析患者の多発には食生活、気候、その他社会的要因の多くの要因が関与していた。CKD に新規分類により特定健診受診者の高血圧、心血管障害の頻度は GFR が低値ほど、タンパク尿が多いほど増加した。睡眠時無呼吸の患者には CKD 頻度が高かった。
3. CVD リスクに密接に関係している血圧管理は、37.4% でガイドライン目標値 130/80 mmHg を達成しており、CKD ステージの進行、降圧薬の服用剤数と、目標達成率には逆相関する傾向がみられた。貧血管理においては、CKD4 における平均 Hb は 11.2g/dL、CKD5 では 9.7g/dL であった。赤血球造血刺激因子の使用率においても Hb11g/dL 以上を満たすのは 12.4% に過ぎず、ガイドライン目標値と実地医療の乖離がみられた。CKD stage3a と 3b との間で CVD イベントリスクの違いがあること、リスクは基礎疾患により影響を受けること、登録患者の血圧や貧血管理状況にはガイドラインとの乖離がみられることが明らかとなった。
4. 男女ともにメタボリック症候群を有する者では年齢や体格で補正しても CRP は上昇しており、アルブミン尿も増加を認めた。アルブミン尿の成因には、男性ではメタボリック症候群の構成因子で補正しても CRP が独立した寄与因子となる一方、女性ではその関係がみられなかった。健常男性において、1 年間のライフスタイルへの介入により、腹囲や血清尿酸値を低下させることで eGFR の改善が認められることが明らかとなった。vaspin 血中濃度と SNPrs77060950 が強く相関しており、この SNP には GATA-2 と GATA-3 結合部位が存在した。
5. 腎硬化症に影響する因子は、年齢、男性、BMI、高尿酸血症、高血圧症、脂質代謝異常

症、喫煙であった。肥満に関して、BMI 値をもとに四群に分け (肥満度 Q1: BMI < 20.7、Q2: 20.7 ≤ BMI < 22.7、Q3: 22.7 ≤ BMI ≤ 24.8、Q4: BMI < 24.8) Δ eGFR > 1 ml/min/1.73m² との相関を検討したところ、肥満度が上昇するに従い Δ eGFR > 1 ml/min/1.73m² の頻度が上昇した。

6. 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%)、造影剤 (5.7%) の順であった。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。

D. 考察

1. CKD 患者における血清 Cr 値による推算 GFR と血清シスタチン C 値による推算 GFR の平均が最も正確度が高い。これはシスタチン C の腎外代謝・排泄が考慮されている点が良好な結果の要因である。血清 Cr は筋肉量の影響を大きく受け、血清シスタチン C は甲状腺疾患で値が影響されることが報告されている。しかし、血清 Cr による式、2) 血清シスタチン C による式、3) 両者の平均値のどれが最も正確かは病態に応じて変わりうると思われ、今後の評価が必要である。
2. CKD 発症の地域差の要因として肥満、メタボリック症候群および早期発見、事後指導体制、療養・治療コンプライアンスなどが複雑に関与している。要因を検討することにより地域にあった CKD 対策 (認知、早期発見、早期介入) が進展すると考えられる。
3. CKD は幅広く複雑な病態と疾病構造を包含する疾患概念であり、腎臓専門外来といえども、特にステージが進行するに従い CKD 管理は簡単なものではないことが示唆された。これは身体医学的要因に加え、医療経済、専門外来とかかりつけ医との医療連携など社会医学的要因も無視できない。

- 慢性腎臓病は末期腎不全への進行の危険因子であるばかりでなく、慢性腎臓病の存在自体が心血管疾患発症の危険因子となる。本研究により、生活習慣改善支援によりeGFRが改善する可能性を示すことができ、ライフスタイルへの介入は慢性腎臓病の一次予防となるのみならず心血管疾患の予防にも寄与すると考えられた。血圧、腹囲と尿酸値がCKDの改善に寄与するメカニズムや性差を認める原因については今後の検討が必要である。

内臓肥満に関連する炎症とCKDの病態には性差がある可能性が示唆された。Vaspin血中濃度は肥満度(BMI、皮下脂肪面積)やインスリン抵抗性、また腹部肥満に基づく慢性炎症と関係し、ピオグリタゾン投与や運動で変動することから、代謝異常に対する代償因子と推定される。今後vaspin高値の患者でコホート研究を施行することによりCKDの危険因子となるかどうかを検討が必要である。

- 高血圧に加え、肥満と喫煙も高血圧と独立して腎硬化症/虚血性腎症の危険因子となることが示された。新規透析導入患者数を減少させるためには腎硬化症/虚血性腎症の腎硬化症/虚血性腎症の予防、進行抑制が不可欠であり、降圧療法に加え、禁煙および肥満改善の指導・教育が非常に重要であると考えられた。
- 薬物性腎障害の危険因子として既存の腎障害が再確認され、高齢者では腎機能回復が不良であることが明らかとなった。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、造影剤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。

E. 結論

平成23年度の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ではCKDに関連する重要な研究成果を得ることができた。計画された調査研究はほぼ予定通りに進化した。これらの成果のいくつかは現在作成中のガイドラインに直ちに反映され、今後、最適なCKD対策とCVD防止策に貢献すると思われる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, Ichimaru N, Isaka Y, Takahara S, Nishi S, Uchida K, Takeda A, Hattori R, Kitada H, Tsuruya K, Imai E, Takahashi K, Watanabe

T, Matsuo S. Performance of the Japanese GFR equation in potential kidney donors. Clin Exp Nephrol. in press. 2012

- Suzuki Y, Ito Y, Mizuno M, Kinashi H, Sawai A, Noda Y, Mizuno T, Shimizu H, Fujita Y, Matsui K, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Takei Y. Transforming growth factor- β induces vascular endothelial growth factor-C expression leading to lymphangiogenesis in rat unilateral ureteral obstruction. Kidney Int. in press. 2012
- Imai E. [Series: Clinical study from Japan and its reflections; Olmesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT)]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 100(11):3386-92. 2011
- Toda S, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Ito I, Hiramatsu H, Ozaki T, Tsuboi N, Sato W, Maruyama S, Imai E, Matsuo S. Asymptomatic diverticulosis identified by computed tomography is not a risk factor for enteric peritonitis. Nephrol Dial Transplant. in press. 2011
- Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Obi Y, Namba T, Kitamura H, Kaneko T, Okada N, Iwatani H, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. Gene polymorphisms contributing to hypertension in immunoglobulin A nephropathy. Clin Exp Nephrol. in press. 2011
- Kawada N, Moriyama T, Kitamura H, Yamamoto R, Furumatsu Y, Matsui I, Takabatake Y, Nagasawa Y, Imai E, Wilcox CS, Rakugi H, Isaka Y. Towards developing new strategies to reduce the adverse side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Nephrol. in press. 2011
- Imai E, Yasuda Y, Horio M, Shibata K, Kato S, Mizutani Y, Imai J, Hayashi M, Kamiya H, Oiso Y, Murohara T, Maruyama S, Matsuo S. Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 15(6):861-7. 2011

8. Suzuki Y, Mizuno M, Nakashima R, Hiramatsu H, Toda S, Sato W, Tsuboi N, Ito I, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Ito Y. A case of perforative peritonitis caused by a piece of bamboo in a patient on peritoneal dialysis. *Clin Exp Nephrol.* 15(6):962-5. 2011
 9. Iwatani H, Iio K, Nagasawa Y, Yamamoto R, Horii A, Okuzaki D, Inohara H, Nojima H, Imai E, Rakugi H, Isaka Y. Microarray analysis of tonsils of IgA nephropathy patients. *Adv Otorhinolaryngol.* 72:75-8. 2011
 10. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol.* 15(6):868-76. 2011
 11. Mizuno M, Ito Y, Hayasaki T, Suzuki Y, Hiramatsu H, Toda S, Mizuno T, Tatematsu M, Ozaki T, Yasuda Y, Sato W, Tsuboi N, Ito I, Maruyama S, Imai E, Matsuo S. A case of acute renal failure caused by cholesterol embolization after carotid artery stenting that was improved by peritoneal dialysis. *Intern Med.* 50(16):1719-23. 2011
 12. Li PK, Chow KM, Matsuo S, Yang CW, Jha V, Becker G, Chen N, Sharma SK, Chittinandana A, Chowdhury S, Harris DC, Hooi LS, Imai E, Kim S, Kim SG, Langham R, Padilla BS, Teo BW, Togtokh A, Walker RG, Wang HY, Tsukamoto Y; Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives. Asian chronic kidney disease best practice recommendations: positional statements for early detection of chronic kidney disease from Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives (AFCKDI). *Nephrology (Carlton).* 16(7):633-41. 2011
 13. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Katakami N, Ohtoshi K, Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y. A candidate gene approach to genetic contributors to the development of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* in press. 2011
 14. Mizuno M, Ito Y, Tanaka A, Suzuki Y, Hiramatsu H, Watanabe M, Tsuruta Y, Matsuoka T, Ito I, Tamai H, Kasuga H, Shimizu H, Kurata H, Inaguma D, Hiramatsu T, Horie M, Naruse T, Maruyama S, Imai E, Yuzawa Y, Matsuo S. Peritonitis is still an important factor for withdrawal from peritoneal dialysis therapy in the Tokai area of Japan. *Clin Exp Nephrol.* 15(5):727-37. 2011
 15. Nakamori A, Ando Y, Matsuda H, Kimura T, Minami H, Imai E, Yura T. Influence of proteinuria on renal Doppler sonographic measurements in chronic kidney disease and in diabetes mellitus. *J Clin Ultrasound.* 39(9):506-11. 2011
 16. Takabatake Y, Li XK, Mizui M, Miyasato K, Matsui I, Kawada N, Imai E, Hünig T, Takahara S, Wada T, Furuichi K, Rakugi H, Isaka Y. A superagonistic monoclonal antibody for CD28 ameliorates crescentic glomerulonephritis in wistar-kyoto rats. *Mol Med.* 17(7-8):686-96. 2011
 17. Mizuno M, Ito Y, Masuda T, Toda S, Hiramatsu H, Suzuki Y, Ozaki T, Yasuda Y, Ito I, Tsuboi N, Sato W, Maruyama S, Imai E, Matsuo S. A case of fulminant peritonitis caused by *Streptococcus mitis* in a patient on peritoneal dialysis. *Intern Med.* 50(5):471-4. 2011
 18. Akizawa T, Makino H, Matsuo S, Watanabe T, Imai E, Nitta K, Ohashi Y, Hishida A; Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group. Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. *Clin Exp Nephrol.* 15(2):248-57. 2011
2. 学会発表
 1. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) in the CKD Japan Cohort (CKD-JAC) Study. Enyu Imai, Satoshi Iimuro, Kosaku Nitta, Tsuyoshi Watanabe, Seiichi Matsuo, , Tadao Akizawa, Hirofumi Makino, Yasuo Ohashi, Akira Hishida The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 2. Erythropoietin Responses in Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional

- Analysis from the CKD-JAC Study. Tadao Akizawa, Takayuki Hamano, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Hirofumi Makino, Tsuyoshi Watanabe, Kosaku Nitta, Yasuo Ohashi, Akira Hishida The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
3. Low Serum Cultured Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells, but Not Bone-Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells, Ameliorate Rat Crescentic Glomerulonephritis by Functional Polarization of Macrophages into Immunoregulatory Phenotype. Kazuhiro Furuhashi, Naotake Tsuboi, PhD, Hangsoo Kim, Takayuki Katsuno, Takenori Ozaki, Waichi Sato, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Shoichi Maruyama The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 4. The Relationship between Minnesota Code Findings and CKD: Result from the CKD-JAC Study. Satoshi Iimuro, Takeo Okada, Enyu Imai, Kosaku Nitta, Tsuyoshi Watanabe, Seiichi Matsuo, Tadao Akizawa, Hirofumi Makino, Yasuo Ohashi, Akira Hishida The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 5. Prognostic Value of Geriatric Nutritional Risk Index for Cardiovascular and All-Cause Mortality in End-Stage Renal Disease Patients on Chronic Hemodialysis. Kaoru Yasuda, Shoichi Maruyama, Hirotake Kasuga, Tomoki Kosugi, Naotake Tsuboi, Waichi Sato, Yasuhiko Ito, Enyu Imai, Seiichi Matsuo The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 6. Association of Adipokines with Cardiovascular Mortality in Patients on Hemodialysis. Shoichi Maruyama, Kaoru Yasuda, Hirotake Kasuga, Yoshinari Yasuda, Tomoki Kosugi, Waichi Sato, Naotake Tsuboi, Yasuhiko Ito, Enyu Imai, Seiichi Matsuo The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 7. Low Serum Cultured Adipose Derived Stem Cells Ameliorate Zymosan Induced Severe Rat Peritonitis Model. Hangsoo Kim, Masashi Mizuno, Kazuhiro Furuhashi, Takayuki Katsuno, Kaoru Yasuda, Takenori Ozaki, Waichi Sato, Naotake Tsuboi, Yasuhiko Ito, Enyu Imai, Shoichi Maruyama, Seiichi Matsuo The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 8. The Structure of Health-Related QOL Varies According to Underlying Diseases of CKD: Results from the CKD-JAC Study. Yasuo Ohashi, Satoshi Iimuro, Tadao Akizawa, Enyu Imai, Seiichi Matsuo, Tsuyoshi Watanabe, Kosaku Nitta, Hirofumi Makino, Akira Hishida The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 9. Clinical Impact of the Examination of the Ocular Fundus for CKD Patients without Atherosclerosis Risk Factors. Yoshinari Yasuda, Kiyoshi Shibata, Sadao Suzuki, Sawako Kato, Shoichi Maruyama, Enyu Imai, Seiichi Matsuo The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 10. A Comparison of the Acute Kidney Injury Network and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria for Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. Hibiki Shinjo, Waichi Sato, Tomoki Kosugi, Hiroki Hayashi, Shoichi Maruyama, Enyu Imai, Yukio Yuzawa, Seiichi Matsuo The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 11. Lymphangiogenesis Develops during Peritoneal Fibrosis in Peritoneal Dialysis Patients and Rat Peritonitis Model. Hiroshi Kinashi, Yasuhiko Ito, MD, Masashi Mizuno, Yasuhiro Suzuki, Fumiko Nagura, Waichi Sato, Naotake Tsuboi, Shoichi Maruyama, Enyu Imai, Yoshifumi Takei, Seiichi Matsuo The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
 12. Validation of MDRD and Japanese eGFR Equation among Taiwanese and Korean:

Approach To Set the Fundamental Scheme for eGFR Evaluation in Asia. Yoshinari Yasuda, Masaru Horio, H. C. Chen, Ho Yung Lee, Enyu Imai, Seiichi Matsuo The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011

13. Association of Cardiac Valve Calcification and C-Reactive Protein (CRP) with Cardiovascular and All-Cause Mortality in End-Stage Renal Disease Patients - 10-Year Follow-Up Study from Induction of Hemodialysis Therapy. Yasuhiko Ito, Hirotake Kasuga, Masashi Mizuno, Keiko Kimura, Shoichi Maruyama, Enyu Imai, Seiichi Matsuo The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
14. A Candidate Gene Approach to Genetic Contributors to Development of IgA Nephropathy. Ryohei Yamamoto, Yasuyuki Nagasawa, MTatsuya Shoji, Tetsuya Kaneko, Kazunori Inoue, Hirotosugu Iwatani, Enyu Imai, Atsushi Yamauchi, Yoshiharu Tsubakihara, Hiromi Rakugi, Yoshitaka Isaka The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011
15. Evaluation of Diverticular Diseases by Computed Tomography Is Useful for Selection of Peritoneal Dialysis Modality and Asymptomatic Diverticulosis Is Not a Risk Factor for Peritonitis. Yasuhiko Ito, Susumu Toda, Masashi Mizuno, Yasuhiro Suzuki, Isao Ito, Hideki Hiramatsu, Takenori Ozaki, Waichi Sato, Naotake Tsuboi, Shoichi Maruyama, Enyu Imai, Seiichi Matsuo The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting(Philadelphia) Nov 10, 2011

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
	井関邦敏
	伊藤貞嘉
	四方賢一
	富田公夫
	細谷龍男

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 早期発見に必要な腎機能推算式の開発」

研究分担者

堀尾 勝 大阪大学大学院医学系研究科保健学 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老年・腎臓内科学 准教授

安田 宜成 名古屋大学大学院CKD医療連携システム講座 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 (Scr) 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。より正確な腎機能評価法を確立するため、国際的な標準物質により標準化された測定法を用いて、血清シスタチン C (Scys) を測定し、Scys による式 (Eq-Cys1)、シスタチン C の腎外代謝・排泄を含んだ式 (Eq-Cys2)、Scys と Scr の両者を含む式 (Eq-combined) を 413 例で作成した。従来 of Scr による推算式 (Eq-Cr) と正確度を比較すると Eq-Cys2 の正確度は高く、血清シスタチン C による推算式の有用性が明らかになった。Scr、Scys の両者を用いる Eq-combined や単純に Eq-Cr と Eq-Cys2 の平均を求める方法 (Eq-average) は Eq-Cr より正確度、bias とも有意に良好となり、より正確な GFR 推算が可能となった。

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、シスタチン C は腎外での代謝・排泄が推測され、末期腎不全の状態では血清シスタチン C の増加は頭打ちとなり血清 Cr と挙動が異なることも知られている。シスタチン C は国際的な標準物質が作成・配布されたことより、標準化された方法により血清シスタチン C を測定し、血清シスタチン C による推算式を作成し、正確度の改善が得られるかを検討した。

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 のデータを用いた (表 1)。血清 Cr はデ

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

ータを収集した 2006-2007 年に酵素法で測定した。血清シスタチン C は血清 Cr 測定と同時に測定 (Dade Behring) した。採血、採尿、クリアランス試験は通常の腎疾患診療に付随する内容で、研究内容についてインフォームドコンセントを取り、実施は倫理委員会の許可を得ている。

今年度、凍結保存した 727 サンプルについて国際的な標準物質 (ERM-DA471/IFCC) により標準化された測定法 (colloidal gold immunoassay, Alfresa Pharma) を用いて血

清シスタチンCを再測定した。残りの36例の血清シスタチンCは727例より作成した回帰式により2006-2007年の測定値を標準化シスタチンC値に補正した。

表2 GFR推算式のモデル

GFR 推算式の従来モデル

- 1) $GFR = a Cr^b Age^c Sex^d$
- 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) $GFR = a Cr^b CysC^c C^{age} Sex^d$

次に標準化されたScysを用いて、GFR推算式を作成し、従来のScrによる推算式(Eq-Cr)と比較した。推算式は体表面積補正GFRを従属変数、Scys、Scr、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 set)を用いて式の評価を行った。ScysによるGFR推算式

(Eq-Cys1)、腎外代謝・排泄を含んだScysによるGFR推算式(Eq-Cys2)、ScysとScrの両者を含むGFR推算式(Eq-combined)を作成した。Eq-CrとEq-Cys-2の平均値(Eq-average)も算出し、各推算式によるeGFRのbias、正確度を比較した。

C. 研究結果

国際的な標準物質(ERM-DA471/IFCC)により標準化された測定法(colloidal gold immunoassay, Alfresa Pharma)を用いて727サンプルのScysを再測定した。2006-2007年の測定値と2011年の標準化された血清シスタチンC値の相関を図1に示す。2006-2007年の測定値(Dade Behring)は現在の標準化された血清シスタチンC値より低値である。次に標準化された血清シスタチンCを用いて、表2-5、2-6のモデルによるGFR推算式を作成した。Scysによる式(Eq-Cys1、表2-5のモデル)、8ml/min/1.73m²の腎外代謝・排泄を含んだScys式(Eq-Cys2)、ScysとScrの両者を含む式(Eq-combined、表2-6のモデル)を413例で作成した。表3に各推算式を示す。

図1 血清シスタチンCの2006-2007年と2011年の測定値の相関

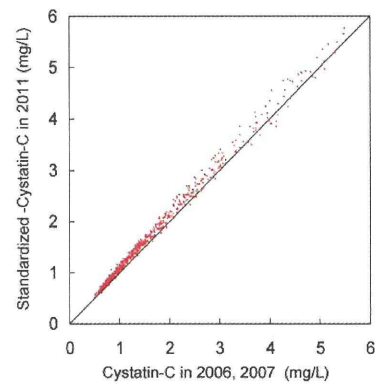


表3 血清シスタチンCによるGFR推算式

- 1) Eq-Cys1
 $GFR (ml/min/1.73m^2) = 96 \times Scys^{-1.324} \times 0.996^{Age} \times 0.894$ (if female)
 - 2) Eq-Cys2
 男性: $GFR (ml/min/1.73m^2) = (104 \times Scys^{-1.019} \times 0.996^{Age}) - 8$
 女性: $GFR (ml/min/1.73m^2) = (104 \times Scys^{-1.019} \times 0.996^{Age} \times 0.929) - 8$
 - 3) Eq-combined
 $GFR (ml/min/1.73m^2) = 92 \times CysC^{-0.575} \times Cr^{-0.67} \times 0.995^{Age} \times 0.784$ (if female)
- Eq-Cr (血清Crによる日本人のGFR推算式)**
 $GFR (ml/min/1.73m^2) = 194 \times Scr^{-1.094} \times Age^{0.287} \times 0.739$ (if female)

Eq-Cr、Eq-Cys1、Eq-Cys2、Eq-combined、Eq-averageの30%正確度は75、77、78、81、82%であった。Eq-Cr、Eq-Cys1、Eq-Cys2の間に正確度に有意差は無いが、Eq-Cys2のbiasは有意に低値であった。Eq-combined、Eq-averageはEq-Crより正確度、biasとも有意に良好であり、Scr、Scysの両者を用いるとより正確なGFR推算が可能であった(表4)。

表4 各推算式によるeGFRのbias(difference)と正確度

Models	Difference		Accuracy	
	Median(IQR)	p-value	±30%	p-value
Eq-Cr	7.1(13.2)	Ref	75%	Ref
Eq-Cys1	7.3(11.7)	0.3	77%	0.2
Eq-Cys2	6.7(10.3)	0.02	78%	0.4
Eq-combined	6.2(9.9)	<0.0001	81%	0.04
Eq-average	6.1(9.3)	<0.0001	82%	0.02

N=350,
 Difference: difference between eGFR and mGFR.
 The difference was evaluated by paired t-test.
 The accuracy was evaluated by Chi-square tests.

図2、3に763例を用いたEq-Cr、Eq-Cys2、Eq-average、Eq-combinedによるeGFRとmGFRの相関を示す。Eq-averageはEq-combinedと同等以上の相関係数を示し、350例のvalidation-においても良好な結果を示した。

図2 推算GFRと実測GFRの相関 (Eq-CrとEq-Cys2)

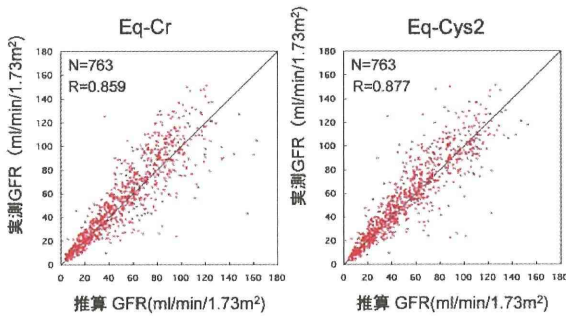
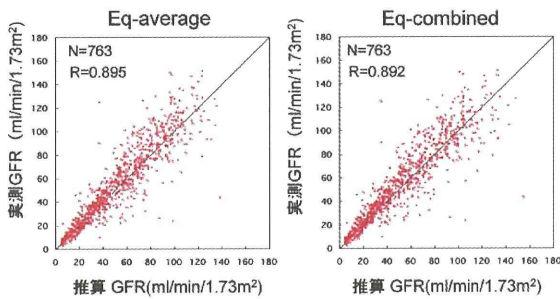


図3 推算GFRと実測GFRの相関 (Eq-averageとEq-combined)



D. 考察

Scys による推算式は Eq-Cys-2 が Eq-Cys-1 より良好であった。シスタチン C の腎外排泄・代謝の影響を考慮したことが performance 向上に寄与したと考えられる。Eq-Cys-2 は S_{Cr} による式と同等かそれ以上の正確度を示し、筋肉量の少ない症例など、S_{Cr} による式の信頼性に問題が予想される病態では、特に有用性が高いと考えられる。Eq-average、Eq-combined など S_{Cr} と Scys の両者を用いる方法は S_{Cr} または Scys 単独の式に比較し、bias (difference) は減少した。一般的には両マーカーを用いることで、より正確な腎機能評価が可能と思われる。Eq-average は Eq-combined より相関係数、bias、正確度の面で有意差はないが良好な結果を示した。Eq-average はシスタチン C の腎外代謝・排泄が考慮されている点が良好な結果の要因である可能性が考えられる。血清 Cr は筋肉量の影響を大きく受け、血清シスタチン C は甲状腺疾患で値が影響されることが報告されている。1) 血清 Cr による式、2) 血清シスタチン C による式、3) 両者の平均値のどれが最も正確かは病態に応じて変わりうると考えられ、今後の評価が必要である。

E. 結論

腎外代謝・排泄の項目を含む血清シスタチン C、年齢、性別を用いた GFR 推算式は血清 Cr、年齢、性別による GFR 推算式と同等かそれ以上の正確度を示し、CKD 診療に有用と考えられる。また、両推算式で求めた値の平均値を推算 GFR 値とすると、正確度は単独の式より改善し、より正確な腎機能評価が必要な場合に有用な指標となると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol.* 2011, 15:868-876

2. 学会発表

- Horio M, GFR equations from serum cystatin-C alone and in combination with serum creatinine. The 5th Research Forum on Chronic Kidney Disease. Nagoya, Feb 12, 2011.
- Yasuda Y, Horio M, Chen HC, Lee HY, Imai E, Matsuo S. Validation of MDRD and Japanese eGFR Equation among Taiwanese and Korean: Approach To Set the Fundamental Scheme for eGFR Evaluation in Asia. The American Society of Nephrology 44th Annual Meeting Philadelphia Nov 11, 2011.
- 堀尾勝, 今井圓裕, 安田宜成, 渡辺毅, 松尾清一 KDIGO の新しい CKD 分類に基づく日本人の CKD 頻度 第 54 回 日本腎臓学会学術総会 2011 年 6 月 16 日、横浜

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 発症の地域差の研究」

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 准教授

研究協力者

尾形 聡

広島国際大学 保健医療学部 教授

研究要旨

日本透析医学会の調査では透析患者の発症率、有病率に著明な地域差が示されている。ステージ3～5のCKD患者を対象にした生命予後および透析導入率を地域ごとに比較し、それらの要因を解析した。透析患者の多発には食生活、気候、その他社会的要因の多くの要因が関与していた。CKDに新規分類により解析すると、特定健診受診者の高血圧、心血管障害の頻度はGFRが低値ほど、タンパク尿が多いほど増加した。睡眠時無呼吸の患者にはCKD頻度が高かった。CKD発症の地域差の要因として肥満、メタボリック症候群および早期発見、事後指導体制、療養・治療コンプライアンスなどが複雑に関与していることが明らかとなった。

今後、国内の地域差のみならず国際的、人種間のCKD頻度、進展度に相違があることが明らかとなりつつある。特定健診受診者（2008年度）のアウトカム研究が必要である。

A. 研究目的

日本透析医学会の調査では透析患者の発症率、有病率に著明な地域差が示されている。透析導入率は必ずしも末期腎不全の発症率を意味せず、むしろ透析導入率（acceptance rate）と理解される。ステージ3～5のCKD患者を対象にした生命予後およびESRDへの進展率を地域ごとに比較し、それらの要因を解析する。

B. 研究方法

下記の既存データベースを用いて解析を行う。

- 1) 日本透析学会の統計調査データ：日本透析医学会2004-6年末の統計調査データベース（JRDR-09105）から、単位人口当たりの都道府県別平均透析導入患者数（ $n=102,011$ ）、2005年の国勢調査結果を用いて一般人口年齢構成で補正を行い目的変数とし、日本透析医学会統計調査データベース、ホームページ、施設会員名簿、国民栄養調査、財務省統計局の都道府県別データから合計117項目にわたり単回帰分析（一部重回帰分析）を行う。
- 2) 地域（沖縄、茨城）別の健診データおよび全国11か所の特定健診データ（旧渡辺班）
- 3) KDIGOメタ解析：eGFR、アルブミン（タンパク）尿の程度別に高血圧、心血管障害の既往率を求める。

- 4) 睡眠時無呼吸とCKD：浦添市の「なかむらクリニック」においてポリソムノグラフィ検査を用い診断確定された睡眠時無呼吸患者を対象としてONSLLEEP registryを作成。CKDの頻度、予後を検討する。

C. 研究結果

- 1) 透析患者の多発には食生活、気候、その他社会的要因の多くの要因が関与していた。
- 2) CKDに新規分類により特定健診受診者の高血圧、心血管障害の頻度はGFRが低値ほど、タンパク尿が多いほど増加した。
- 3) 睡眠時無呼吸の患者にはCKD頻度が高かった。

D. 考察

CKD発症の地域差の要因として肥満、メタボリック症候群および早期発見、事後指導体制、療養・治療コンプライアンスなどが複雑に関与している。要因を検討することにより地域にあったCKD対策（認知、早期発見、早期介入）が進展すると考えられる。

E. 結論

国内の地域差のみならず国際的、人種間のCKD頻度、進展度に相違があることが明らかと

なりつつある。特定健診受診者（2008年度）のアウトカム研究が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iseki K. Role of urinalysis in the diagnosis of chronic kidney disease (CKD). JMAJ. 54: 27-30, 2011 Iseki K.
2. Gansvoort RT, Matsushita K, van der Verde M, Astor BC, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk population: A meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney Int. 80 (1): : 93-104, 2011
3. Iseki K. Editorials. Role of chronic kidney disease in cardiovascular disease: are we different from others? Clin Exp Nephrol. 15(4): 450-455, 2011
4. Iseki K, Chiho Iseki, and Kozen Kinjo. C-reactive protein is a predictor for developing proteinuria in a screened cohort. Nephron Clin Pract. 117(1):c51-6, 2011

2. 学会発表

1. prediabetes は蛋白尿のリスクか ～ 228,778 人の特定健康診査データによる検証. 佐藤祐二、矢野裕一朗、菊池正雄、北村和雄、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭浩一、渡辺毅:第 55 回日本腎臓学会学術総会(横浜)、2012
2. Iseki K Changes in serum uric acid have reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. 44rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology (Philadelphia, USA). November 8 - 13, 2011
3. Iseki K, Iseki C, Watanabe T. Relation between glomerular filtration rate (GFR) and medical expense among the screened subjects of the Japan Health Insurance Association. 44rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology (Philadelphia, USA). November 8 - 13, 2011

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」

研究分担者

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

研究協力者

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

中山 昌明 福島県立医科大学腎高血圧内分泌糖尿病代謝学

佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野

佐藤 壽伸 仙台社会保険病院

竹内 和久 宏人会 中央クリニック

田熊 淑男 仙台社会保険病院

秋保 直樹 仙台市立病院

小原 克也 東北公済病院

栗原 功 東北公済病院 宮城野分院

山口 裕二 仙台赤十字病院

清野 仁 仙台医療センター

太田 耕造 大崎市民病院

木下 康道 石巻赤十字病院

佐藤 和人 石巻赤十字病院

大高 徹也 公立総合刈田病院

研究要旨

慢性腎臓病（CKD）における CVD の危険因子の同定をするため、宮城県内の腎臓専門外来通院中の患者の CVD 発生をエンドポイントとし、前向き観察研究を行っている。すべての患者の観察期間が満了するのは H26 年 3 月の予定であるが、現時点で CVD イベント発生は CKD のステージにより有意な影響因子であるだけでなく、CKDstage3a と 3b との間で CVD イベントリスクの違いがあること、リスクは基礎疾患により影響を受けること、登録患者の血圧や貧血管理状況にはガイドラインとの乖離がみられることが明らかとなった。以上より患者の特徴、治療管理の現状と課題に沿って効果的かつ効率的に CKD 対策を実施することが必要と考えられた。

A. 研究目的

腎臓専門外来で慢性腎臓病（CKD）患者がどのような原疾患や併存疾患を有しているか、実施されている治療内容や経過、予後、とくに腎死、心血管イベント（CVD）発生状況を調査することによって、CKD 対策の課題を明らかにする。

B. 研究方法

宮城県内 11 医療機関の腎臓専門外来に通院中の患者に文書を用いてインフォームドコンセントを取得して、登録から 5 年間、前向き観察研究をおこなう。調査項目は登録時年齢、性別、原疾患、既往歴、登録時から年 1 回、5 年

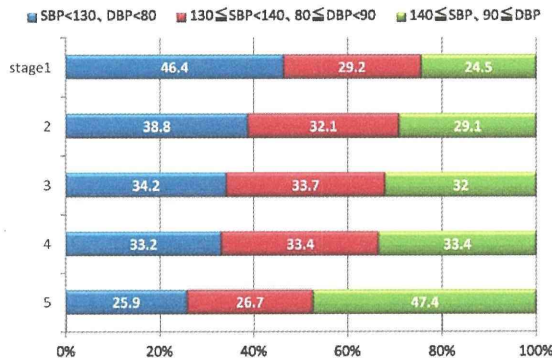
間、血圧、腎機能、尿所見、処方内容を調査する。エンドポイントは心血管イベント発生、腎死、個体死である。得られた個人情報外部と連結できないコンピュータにて保存管理することとし、研究計画は、東北大学倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

初回登録患者数は 4019 名、うち、CKD 定義に合致する患者数は 2712 名であった。平成 22 年度報告でのべたとおり、原疾患の種類が CVD イベント発症に影響があり、特に糖尿病、高血圧が影響を及ぼしていた 1)。

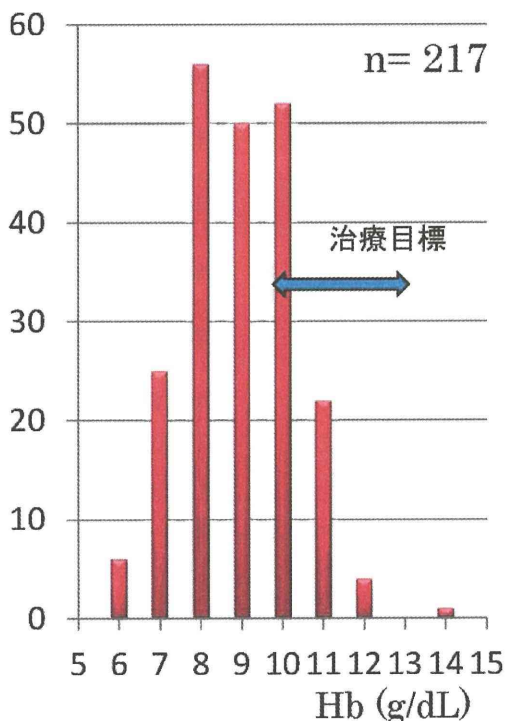
観察期間を経て、22.6±11.9ヶ月においては、高血圧性腎疾患では、開始時のCKDステージの違いによるCVDイベントの相対危険度、生存曲線に有意差がみられた2)。
CVDリスクに密接に関係している血圧管理は、37.4%でガイドライン目標値130/80mmHgを達成しており、CKDステージの進行、降圧薬の服用剤数と、目標達成率には逆相関する傾向がみられた(図1)3)。

CKDステージ別血圧



貧血管理においては、CKD4における平均Hbは11.2g/dL、CKD5では9.7g/dLであった。赤血球造血刺激因子の使用者においてもHb11g/dL以上を満たすのは12.4%に過ぎず(図2)、ガイドライン目標値と実地医療の乖離がみられた4)。

人



さらに、尿酸値と予後とも関連性が見られた⁵⁾。

2年目の調査では観察期間が長くなったことに伴ってエンドポイントに達した症例が徐々に増加してきており、CKD3aと3b群の間での心疾患イベント発生リスクの違いが明らかとなり(表1)、また、糸球体濾過率の低下幅が大きい群のほうが低下幅の小さい群に比較してイベント発生頻度が高かった⁶⁾。

D. 考察

H23年度の研究ではCKDの臨床指標とイベント発生が、糖尿病や高血圧性腎疾患を伴うとリスクが高いことだけでなく、腎機能の悪化速度とも関連しており、心疾患においてはCKDステージ3を2分した3aよりも3bでリスクが高まることを示した。さらに、登録時点での血圧や貧血の治療ガイドライン達成度が高くないことも明らかになった。これらの結果が相互にどう関連しているかは当初の予定の5年間の観察や内容を詳細に検討することが必要である。一方、CKDは幅広く複雑な病態と疾病構造を包含する疾患概念であり、腎臓専門外来といえども、特にステージが進行するに従いCKD管理は簡単なものではないことが示唆された。これは身体医学的要因に加え、医療経済、専門外来とかかりつけ医との医療連携など社会医学的要因も無視できない。

E. 結論

CKDに関連するCVDイベントリスクは、CKDステージの悪化により高まるが、登録時ステージ3の中でも3aに比して3bのリスクが高い。このステージ以降、貧血の出現や、血圧の管理も難しくなることから、このステージ以降は原疾患や糖尿病の管理も含めた、質の高いCKD対策が必要である。

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, and 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 14(4): 333-339, 2010.

2. Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, Matsushima M, Sato H, Taguma Y and Ito S. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study. *Hypertens Res* 34(10): 1106-1110, 2011.
 3. 宮澤恵実子, 古館由貴, 佐藤博, 宮崎真理子, 松島雅人, 中山昌明, 伊藤貞嘉. 慢性腎臓病 (CKD) 患者の血圧管理の現状 宮城良陵 CKD 研究. 日本腎臓学会誌:53:356, 2011. (会議録)
 4. 佐藤博, 小口真奈, 宮澤恵実子, 宮崎真理子, 松島雅人, 中山昌明, 伊藤貞嘉. 慢性腎臓病 (CKD) 患者の貧血の現状 宮城良陵 CKD 研究. 日本腎臓学会誌:53:457, 2011. (会議録)
 5. 中山昌明, 宮澤恵実子, 加藤順一郎, 村田弥栄子, 中山恵輔, 松島雅人, 宮崎真理子, 佐藤博, 佐藤壽伸, 田熊淑男, 伊藤貞嘉. 尿酸と患者予後の検討 宮城良陵 CKD 研究. 日本腎臓学会誌:53:339, 2011. (会議録)
2. 学会発表
 4. Tae Yamamoto, MD, PhD, Masaaki Nakayama, MD, PhD, Mariko Miyazaki, MD, PhD, Hiroshi Sato, Toshinobu Sato, MD, PhD, Sadayoshi Ito, MD, PhD. Rapid Progression of Chronic Kidney Disease Is Associated with Cardiovascular Mortality in the Japanese Population: The Gonryo Study (Kidney Week 2011, 10-12/NOV 2011. Philadelphia, PA.)

Table 1. Cardiovascular events among CKD stages at baseline in 2694 pts.

CKD stage at baseline	N	Progression of CKD	Cardiac disease	Stroke	CVD
Stage 1	327	73 (29.7)	3 (0.9)	3 (0.9)	6 (1.8)
Stage 2	760	57 (9.3)	6 (0.8)	7 (0.9)	13 (1.7)
Stage 3A	589	20 (4.0)	11 (1.9)	8 (1.4)	18 (3.1)
Stage 3B	423	25 (7.0)	15 (3.6)*	3 (0.7)	18 (4.3)*
Stage 4	361	36 (11.6)	20 (5.5)	6 (1.7)	26 (7.2)
Stage 5	234	144 (69.2)	14 (6.0)	4 (1.7)	16 (6.8)
Total	2694	355 (15.9)	69	31	97

Data presented as number (%). CVD, cardio-vascular disease, is the total events of cardiac disease (angina pectoris; acute myocardial infarction; congestive heart failure) and stroke (cerebral bleeding and infarction). *P<0.05 among CKD stages.

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

「メタボリック症候群とCKDの関連に関する調査研究」

研究分担者

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、アルブミン尿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おける検討では、健常男性において、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高値群に共通するSNPsのうち、vaspin血中濃度と強く相関するSNP(rs77060950)を同定した。

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。

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)について、体格指数及び代謝パラメーターに加えてCRPや尿中アルブミン排泄量を測定しメタボリック症候群におけるアルブミン尿出現の要因について検討を行った。2) 岡山県南部健康づくりセンター利用中の健常男性108名(45.3±8.0歳)について、ライフスタイルへの介入によるeGFRの変化と、その要因について解析を行った。

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)をシークエンスしvaspin高値群に共通するSNPsについて検討した。

(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保護に努め、得られたデータは匿名化し解析を行った。該当施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 1) 中国中央病院健診受診者の検討では、メタボリック症候群の診断項目について測定されている4,584名(男性2,172名,女性2,412名)で解析したところ、男女ともにメタボリック症候群を有する者では年齢や体格で補正してもCRPは上昇しており(男性: odds ratio(OR)=2.117, p<0.001, 女