

201121002B

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 21-23 年度 総合研究報告書

研究代表者 今井 圓裕

平成 24 (2012) 年 4 月



## 目 次

I. 総合研究報告	
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
II. 班員名簿 .....	29
III. 研究成果の刊行物・別刷 .....	31
IV. 資料 .....	315

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

総合研究報告書

今井 圓 裕

名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科学

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

総合研究報告書

「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： 所属機関 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学  
氏名 今井圓裕
- 研究分担者： 所属機関 大阪大学大学院医学系研究科機能診断学  
氏名 堀尾 勝  
所属機関 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部  
氏名 井関邦敏  
所属機関 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学  
氏名 伊藤貞嘉  
所属機関 岡山大学新医療研究開発センター  
氏名 四方賢一  
所属機関 熊本大学大学院生命科学研究部・腎臓内科  
氏名 富田公夫  
所属機関 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科  
氏名 細谷龍男
- 研究協力者 所属機関 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学  
氏名 猪阪善隆  
所属機関 名古屋大学大学院CKD医療連携システム講座  
氏名 安田宜成  
所属機関 広島国際大学 保健医療学部  
氏名 尾形 聡  
所属機関 福島県立医科大学腎臓高血圧内分泌糖尿病代謝科  
氏名 宮崎真理子  
所属機関 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  
氏名 中山昌明  
所属機関 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学  
氏名 佐藤博  
所属機関 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野  
氏名 佐藤壽伸  
所属機関 仙台社会保険病院  
氏名 竹内和久  
所属機関 宏人会 中央クリニック  
氏名 田熊淑男  
所属機関 仙台社会保険病院  
氏名 秋保 直樹  
所属機関 仙台市立病院  
氏名 小原克也  
所属機関 東北公済病院  
氏名 栗原功  
所属機関 東北公済病院 宮城野分院  
氏名 山口裕二  
所属機関 仙台赤十字病院

氏名 清野仁  
 所属機関 仙台医療センター  
 氏名 太田耕造  
 所属機関 大崎市民病院  
 氏名 木下康道  
 所属機関 石巻赤十字病院  
 氏名 佐藤和人  
 所属機関 石巻赤十字病院  
 氏名 大高 徹也  
 所属機関 公立総合刈田病院  
 氏名 和田 淳  
 所属機関 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  
 氏名 梶谷展生  
 所属機関 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  
 氏名 利根惇仁  
 所属機関 国立岡山医療センター糖尿病内科  
 氏名 肥田和之  
 所属機関 中国中央病院内科  
 氏名 石井啓太  
 所属機関 中国中央病院内科  
 氏名 平田教至  
 所属機関 岡山県南部健康づくりセンター、香川大学医学部衛生学  
 氏名 宮武伸行  
 所属機関 おさふねクリニック  
 氏名 中村明彦  
 所属機関 熊本大学大学院生命科学研究部・腎臓内科  
 氏名 白石直樹  
 所属機関 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科  
 氏名 大野岩男  
 所属機関 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科  
 氏名 川村哲也  
 所属機関 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科  
 氏名 宇都宮保典  
 所属機関 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科  
 氏名 宮崎陽一  
 所属機関 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科  
 氏名 小倉誠  
 所属機関 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科  
 氏名 池田雅人

## 研究要旨

CKD 患者はわが国に 1330 万人いると推定されており、まさに国民病ともいえる状態にある。CKD を早期発見し、治療することは CKD が重症化し、末期腎不全や心血管病合併症に至ることを予防する。また、エビデンスに基づいた進展阻止につながる治療を標準化することは、多くがかかりつけ医による治療を改善することが期待できる。この目的で、以下の研究を行い、CKD 診療の改善につながる成果を得、ガイドラインの改訂に資することができた。

1. CKD 早期発見に必要な腎機能推算式の開発 血清シスタチン C を使用した GFR 推算式を作成し、

正確度を上げることを可能にした。シスタチンCを使用することにより、腎機能が正常な範囲、あるいは軽度低下した患者を正確に推定できるようになった。特に、るい痩患者に対して、血清Cr値による推定GFRにておこる過大評価を改善することができた。

2. CKD発症の地域差に関する研究 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ESRDへの進展率を沖縄県と茨城県で比較し、それらの要因を解析した。沖縄県の男性では、高血圧35.5%、糖尿病(空腹時血糖126mg/dL)14.2%と、茨城県の男性の高血圧31.9%、糖尿病8.4%と比較して高率であった。さらに、沖縄における末期腎不全の高発症率には食生活、気候、その他社会的要因などの多くの要因が関与していた。

3. CKD患者における心血管疾患(CVD)の危険因子の同定に関する研究 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、宮城県内11の腎臓高血圧外来に通院している患者、4019名を登録して経過観察を行った。心疾患、脳卒中、総死亡の発生頻度は1年で4.4%(120例)であった。CKD患者の心血管疾患の発症率は、原疾患により異なることが示され、CVD発症のハザード比は、糸球体腎炎を1とすると、糖尿病5.93、高血圧3.33と有意に高かった。

4. メタボリック症候群におけるCKD発症の危険因子に関する研究 男女共にBMI、体脂肪率、腹囲がeGFRと有意な負の相関を認めた。男性では腹部肥満、女性では高血圧を有する者でeGFRが有意に低下する事が明らかとなった。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。男性ではメタボリック症候群とアルブミン尿との間に相関を認め、共通の病態として炎症の関与が示唆される一方、女性ではメタボリック症候群におけるアルブミン尿の出現に炎症の関与が認められず、内臓肥満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、BMI、皮下脂肪面積、HOMA-IR、高感度CRPと相関を認め、pioglitazone投与および運動などの介入により増加した。

5. 虚血性腎症・腎硬化症の発症率と危険因子の同定に関する研究 熊本市国民健康保険の特定健診受診者の3年間のデータを用いた連結データ解析および有病率の推移から、腎硬化症/虚血性腎症の新規発症率は、0.4-0.5%/年であることが分かった。また、虚血性腎症・腎硬化症における腎機能低下度は、男性、高血圧症、BMI高値、現在の喫煙の4項目と有意に相関し、高血圧症と肥満症が腎硬化症/虚血性腎症の発症および進展に深くかかわっていることが示唆された。

6. 高齢者における薬物性腎障害に関する研究 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。

## 結論

CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関して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。



## 1 研究目的

慢性腎臓病（CKD）の早期診断・予防・治療標準化・進展阻止に関する調査研究のために、下記の6つの研究を行い、CKD 診療の標準化のためにガイドラインに反映させる。

- 1) CKD 早期発見に必要な腎機能推算式の開発
- 2) CKD 発症の地域差に関する研究
- 3) CKD 患者における心血管疾患（CVD）の危険因子の同定に関する研究
- 4) メタボリック症候群における CKD 発症の危険因子に関する研究
- 5) 虚血性腎症・腎硬化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
- 7) 腎障害患者のヨード系造影剤使用に関するガイドラインの作成
- 8) CKD 診療ガイド 2012 並びに CKD 診療ガイドラインへ研究内容を反映させる。
- 9) 本研究で得られた成果に関して、CKD 診療の普及・啓発のため市民公開講座を開催する

## 1 CKD 早期発見に必要な腎機能推算式の開発

### 1-1 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。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。より正確な腎機能評価法を確立するため、GFR 推算式のモデルの改変、新たな腎機能の指標である血清シスタチン C による GFR 推算式の作成・解析を行った。

### 1-2 研究方法

血清 Cr による GFR 推算式 (Eq-Cr) の作成・評価に用いた 763 例のデータを用いた。対象の年齢、疾患など表 1 に示す。

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 はデータを収集した 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 nephelometry immunoassay (Siemens-Dade Behring) で測定した。実測イヌリンクリアランス、血清 Cr (Scr)、血清シスタチン C (Scys) のデータを用い、Scys と GFR の関係、Scr と Scys の関係を解析した。また米国の GFR 推算式である CKD-EPI 式の評価を行った。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選択されている。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有用性を検討した。

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

2011 年にはシスタチン C の国際標準物質 (ERM-DA471/IFCC) の使用により標準化されたシスタチン C 測定が可能となった。727 例の凍結保存サンプルを再測定し、残りの 36 例については 727 例より得られた回帰式により 2006-2007 年の Scys 測定値を補正した。この標準化された Scys を用いて、GFR 推算式を作成した。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。

### 1-3 研究結果

#### 1-3-1 シスタチンCの腎外代謝・排泄

実測 GFR と Scr、実測 GFR と Scys、Scr と Scys の関係を 763 例で検討した。GFR 低下に伴い、Scr は増加するが、同じ GFR であっても Scr に変動がみられ、腎機能が半分以下とならないと明かな異常値には至らなかった。Scys も同程度の変動が認められたが、軽度腎機能低下時の血清濃度の増加は Scr 値より大きい可能性が推測された (図 1-a、図 1-b)。

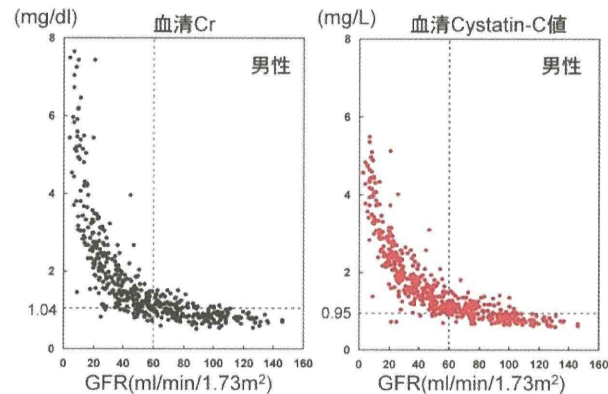


図1-a 血清Cr、血清Cystatin-CとGFRの関係 (男性)

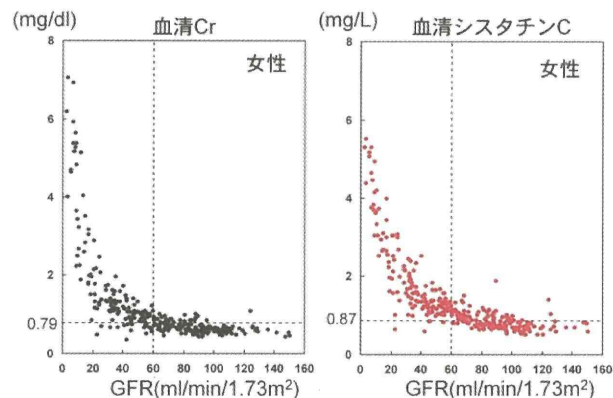


図1-b 血清Cr、血清Cystatin-CとGFRの関係 (女性)

末期腎不全においては、Scr が増加するのに対し、Scys の増加は 5mg/L 程度で頭打ちとなった (図 2)。

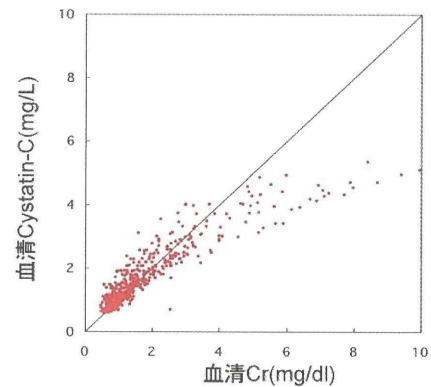


図2 血清Crと血清シスタチンCの相関

1/血清 Cr と GFR の関係は回帰直線が原点付近に収束するのに対し 1/血清シスタチンCは原点よりはずれたポイントに収束し、シスタチンCの腎外の代謝・排泄が示唆された (図 3)。

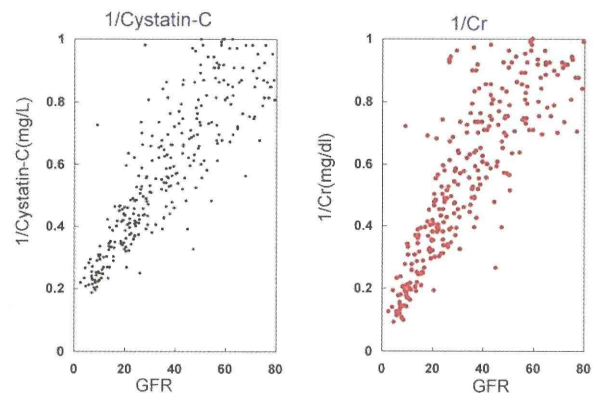


図3 1/Cr、1/シスタチンCとGFRの関係

これよりシスタチンCには 8ml/min/1.73m<sup>2</sup> の見かけ上の腎外代謝・排泄があると推測された (Horio et al. Clin Exp Nephrol. 2011, 15:868-876)。

#### 1-3-2 モデルの改変の検討とCKD-EPI式に対する補正係数

Scr による GFR 推算式はこれまで表 2 の 1) のモデルを作成し、評価を行ってきた。このモデルでは Scr 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) のモデルでは加齢に伴う GFR 低下は直線的である。近年開発された米国の



CKD-EPI 式は 4) のモデルを用いている。はじめに CKD-EPI 式の正確度を評価したが日本人では高く推算され、係数補正が必要であった。CKD-EPI 式の日本人係数は 0.813 と 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)。次に表 2-4 のモデルを用いて Scr、年齢、性別による 3 項目改変式を作成した。350 例で validation を行うと、従来の推算式 (表 2-1 のモデル) と比較し、eGFR と mGFR の相関係数、bias に大きな相違はなく、それぞれ ±30% 正確度は 75.4%、75.1% で有意な差は認めなかった。

### 1-3-3 血清シスタチンCによる GFR 推算式作成

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 4 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

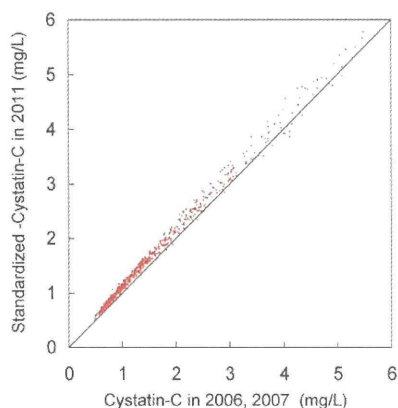


図4 血清シスタチンCの2006-2007年と2011年の測定値の相関

作成した。Scys による式 (Eq-Cys1、表 2-5 のモデル)、8ml/min/1.73m<sup>2</sup> 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。

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<sup>2</sup>) = 96 x Scys<sup>-1.324</sup> x 0.996<sup>Age</sup> x 0.894 (if female)
  - 2) Eq-Cys2  
男性: GFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) = (104 × Scys<sup>-1.019</sup> × 0.996<sup>Age</sup>) - 8  
女性: GFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) = (104 × Scys<sup>-1.019</sup> × 0.996<sup>Age</sup> × 0.929) - 8
  - 3) Eq-combined  
GFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) = 92x Cys-C<sup>-0.575</sup> x Cr<sup>-0.67</sup> x 0.995<sup>Age</sup> x 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<sup>2</sup>) = 194 x Scr<sup>-1.094</sup> x Age<sup>0.287</sup> x 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 5、6 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。

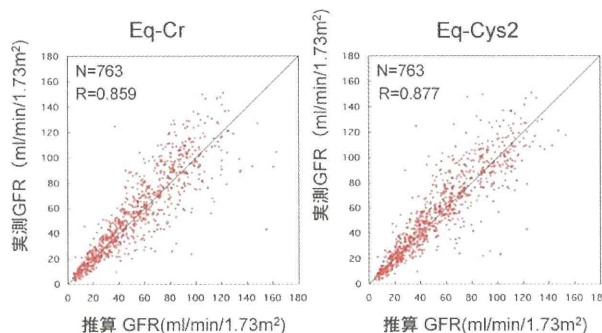


図5 推算GFRと実測GFRの相関 (Eq-CrとEq-Cys2)

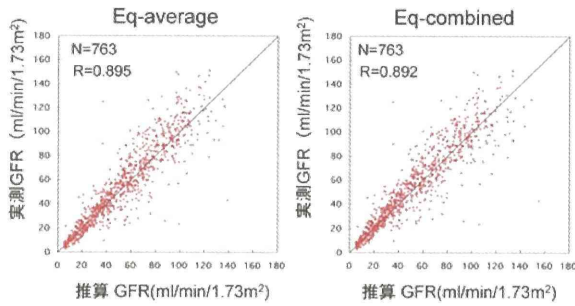


図6 推算GFRと実測GFRの相関 (Eq-averageとEq-combined)

#### 1-4 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Scr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、Scr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ScrとScysの両者を用いる方法はScrまたはScys単独の式と比較し、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思われ、今後の評価が必要である。

## 2. CKD発症の地域差に関する研究

### 2-1 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。

### 2-2 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)

### 2-3. 研究結果

#### 2-3-1 茨城県と沖縄県におけるCKDの発症頻度

図7に示すように、茨城県と沖縄県におけるGFR45ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満のCKDステージ3b以上のCKD患者の発症頻度は異なる。

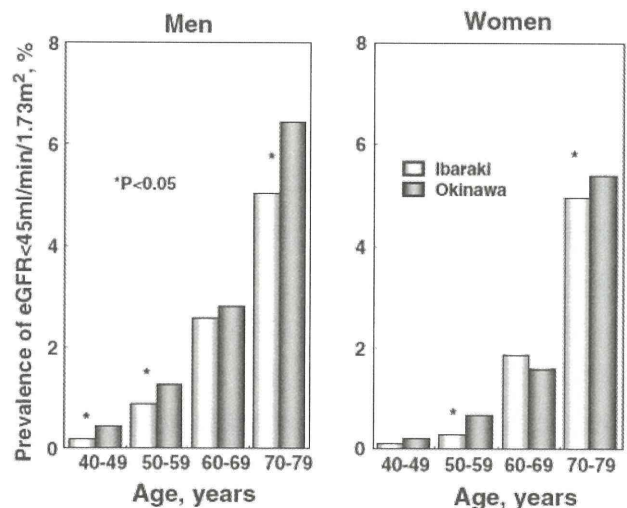


図7 茨城県と沖縄県のCKD発症頻度

## 2-3-2 CKD 発症のリスクに関連する因子

沖縄県の男性では、高血圧の頻度は 35.5%、糖尿病（空腹時血糖 126mg/dL）の頻度は 14.2%と、茨城県の男性の高血圧の頻度 31.9%、糖尿病の頻度 8.4%と比較して高率である。

さらに、沖縄における末期腎不全の高発症率には食生活、気候、その他社会的要因などの多くの要因が関与している。

## 3 CKD 患者における心血管疾患（CVD）の危険因子の同定に関する研究

### 3-1 研究目的

慢性腎臓病（CKD）の早期診断と治療介入治療標準化と進展阻止のために、CKD 患者における CVD の危険因子の同定をする

### 3-2 研究方法

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、腎臓病の進展経過、治療内容、医療予後の実態を明らかにするため、宮城県内 11 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て、登録から 5 年間の予定で前向き観察研究をおこなう。  
倫理面への配慮：文書を用いて説明し、同意文書を取得し、得られた個人情報とは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た。

### 3-3 研究結果

#### 3-3-1 登録者数

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。

#### 3-3-2 1年目の調査結果

心疾患、脳卒中、総死亡の発生頻度は全体で 4.4%（120 例）であった。イベント発症の絶対数は少ない時期にも関わらず腎臓病の原疾患の種類が CVD イベント発症に影響があり、特に糖尿病と高血圧の影響があることがわかった。22.6±11.9 ヶ月の観察期間では、高血圧性腎疾患で 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。

血圧管理は CVD リスクに密接に関係するが、ガイドライン目標値 130/80 mmHg を達成率は 37.4%であった、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見られた。

貧血管理においては、CKD4 の平均 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中、Hb11g/dL 以上は 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。

#### 3-3-3 2年目の調査結果

CKD 患者の心血管疾患の発症率は、原疾患により異なることが示された。CVD 発症のハザード比は、糖尿病 3.33、高血圧 5.93 と糸球体腎炎に比較して有意に高かった（図 8）。

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く、CKD3a と 3b 群の間での CVD リスクの違い

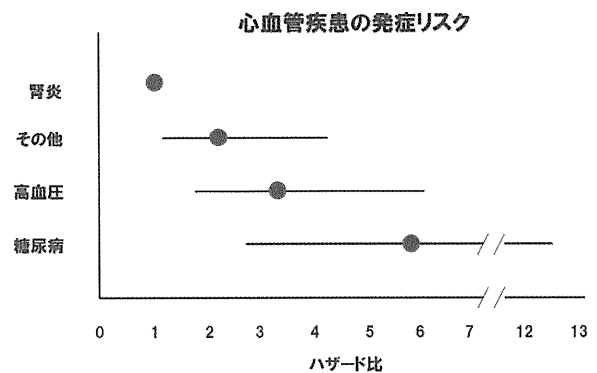


図 8. CKD の原因疾患別の心血管疾患発症リスク

#### 3-4 考察

CKD 病態が糖尿病や高血圧性腎疾患を伴う場合に CVD リスクが高くなることを示した。すなわち CKD は幅広く複雑な病態と疾病構造を呈し、治療目標ガイドラインと、実地臨床での達成度が乖離することにもつながると考えられる。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。



## 4. メタボリック症候群における CKD 発症の危険因子に関する研究

### 4-1 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。

### 4-2-1 メタボリック症候群患者の登録とデータ収集

岡山県南部健康づくりセンターで健康度測定を行った施設利用者 11,711 名(対象 1: 男性 3,674 名, 女性 8,037 名)を対象に体格指数(BMI, 腹囲), 血清クレアチニン, eGFR を測定した。対象患者のうち男性 636 名, 女性 940 名(対象 2)については代謝パラメーター(血圧・血糖・脂質)の測定も行った。同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。同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。また同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。

中国中央病院における平成 20 年度人間ドック受診者 5,696 名(男性 2,659 名, 女性 3,037 名)を対象に体格指数及び代謝パラメーターを測定した。また平成 21 年度人間ドック受診者 5,820 名(男性 2,745 名, 女性 3,075 名)については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。

### 4-2-2 血中 Vaspin 測定と SNP 解析

2 型糖尿病患者 275 名と健常者 257 名の血中 Vaspin (visceral adipose tissue derived SERPIN)濃度を測定し, 体格指数, 内臓脂肪面積, 代謝パラメーターとの関連について検討を行った。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の保護に努め, 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。

### 4-3-1 メタボリック症候群患者の登録と eGFR と生活習慣病のパラメーターの比較

岡山県南部健康づくりセンター施設利用者の検討では, 対象 1 では男女共に BMI, 体脂肪率, 腹囲が eGFR と有意な負の相関を認めた。対象 2 では, メタボリック症候群の有無により eGFR に有意な差は認められないものの, 男性では腹部肥満, 女性では高血圧を有する者で eGFR が有意に低下する事が明らかとなった。また, 同センター利用者のうち baPWV を測定した 1,264 名(男性 464 名, 女性 780 名)の解析では, eGFR と baPWV との間に逆相関を認めることを明らかにした(図 9)。健常女性において, 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/1.73m<sup>2</sup>; follow up 94.2 ± 19.9 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, p= 0.0215)、BMI 及びウエスト周囲径は有意に低下した。また血圧の変化量は, eGFR の変化量との逆相関を認めた(図 10)。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(腹囲: r = -0.249, p = 0.0094。尿酸値: r = -0.340, p = 0.0003)ことが明らかとなった(図 11)。

中国中央病院人間ドック平成 20 年度受診者の検討では、男性では腹部肥満を有する者で eGFR が有意に低値であった。女性ではメタボリック症候群・腹部肥満の頻度が低く、腹部肥満と eGFR との相関は認められなかった。平成 21 年度健診受診者の検討では、男性では eGFR が BMI、ウエスト周囲径、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 と逆相関を認めた。女性では eGFR が BMI、ウエスト周囲径、CT を用いた Fat Scan による内臓脂肪面積と逆相関を認めた。また、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,  $p < 0.001$ , 女性: OR=1.848,  $p < 0.001$ )、アルブミン尿も増加を認めた(男性: OR=1.701,  $p = 0.003$ , 女性: OR=1.429,  $p = 0.022$ )。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。

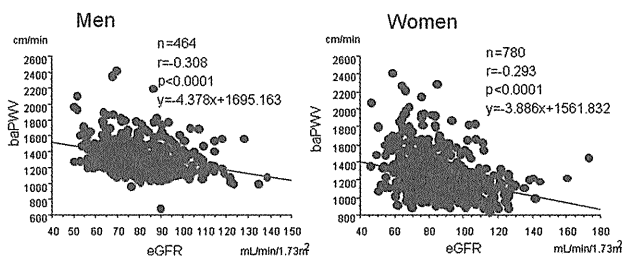


図 9 eGFR と baPWV の関係

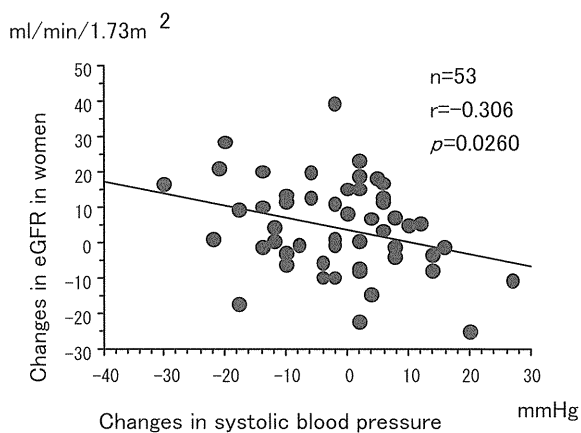


図 10 血圧の変化量と eGFR の変化量の関係

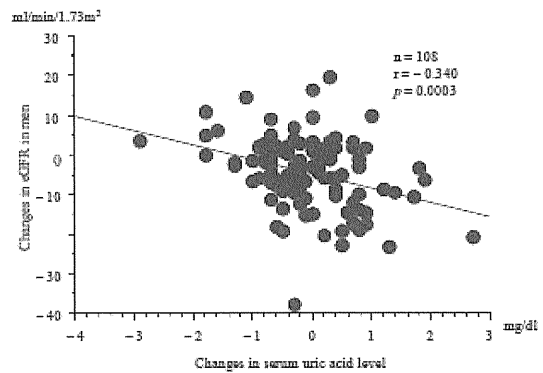


図 11 血清尿酸値の変化と eGFR の変化量の関係

#### 4-3-2 CKD 患者の血中 vaspin 濃度と SNP 解析

健診者(n=257)、2型糖尿病患者(n=275)のいずれも Vaspin 血中濃度は 0.5-5ng/ml の範囲に分布した。約 7-8%において 10ng/ml 以上の著しい高値を示した。また健診者に比べ 2 型糖尿病患者では有意に高値であった(0.99±0.04ng/ml v. s. 0.86±0.02ng/ml;  $p < 0.005$ )。Vaspin 血中濃度は、BMI、皮下脂肪面積、HOMA-IR、高感度 CRP と相関を認め、pioglitazone 投与および運動によって増加した。

Vaspin 血中濃度 10ng/ml 以上の著明高値群と 10ng/ml 未満の低値群で体格指数 (BMI, 腹囲)、内臓脂肪面積、代謝パラメーター (血圧・血糖・脂質)、CKD 関連因子 (eGFR、アルブミン尿) を検討したところ 2 群では有意な差を認めなかった。そこで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 Solexa を用いてシークエンスしたところ vaspin 高値群に共通する SNPs を 5 箇所同定した。1138 名でさらに血清 vaspin 濃度を測定したところ 7%の割合で血清 vaspin が 10ng/ml 以上と高値であった。同定された 5 つの SNPs のうち rs77060950 が vaspin 血中濃度と強く相関しており、CC (0.6 ± 0.4 ng/ml)、CA (18.4 ± 9.6 ng/ml)、AA (30.5 ± 5.1 ng/ml) ( $p < 2 \times 10^{-16}$ ) であった。この SNP には GATA-2 と GATA-3 結合部位が存在し、rs77060950 のマイナーアレルによってルシフェラーゼ活性とゲルシフトアッセイの活性上昇が認められた。

#### 4-4 考察

岡山県南部健康づくりセンター施設利用者の検討では、一般地域住民において eGFR と身体組成との関連を検討した結果、男女とも弱いながらも負の相関を認め、男性では特に体脂肪率と、女性では腹囲との相関係数が高かった。これらの相関係数は体重との相関係数よりも高値を示したことから、体重よりも脂肪量、脂肪分布が eGFR の低下に影響していることが示唆された。対象 2 の検討では、男性では腹部肥満の有無、女性では高血圧の有無でのみ年齢補正後も有意差は認められたものの、メタボリックシンドロームの有無では eGFR の有意差は認めなかった。対象 2 が対象 1 に比較すると少数例であったこと、糖尿病初期における GFR の亢進を反映したためか、高血糖の基準を満たす者は満たさない者に比較すると eGFR が有意ではないものの逆に高い傾向であったことなどが影響したのではないかと考えられた。

CKD は末期腎不全への進行の危険因子であるばかりでなく、CKD の存在自体が心血管疾患発症の危険因子となる事が報告されており(心腎連関)、我々の検討でも動脈硬化の指標である baPWV と eGFR との間に関連を認めた。さらに、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 CKD 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。我々の検討では、eGFR の改善には、女性では血圧、男性では腹囲と尿酸値の関与が強いことを示したが、これらの因子が 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。

中国中央病院人間ドック受診者の検討においては、男性では腹部肥満と eGFR 低下との関連が認められた。一方で、女性ではその関連は認められなかった。さらに、男性ではメタボリック症候群とアルブミン尿との間に相関を認め、共通の病態として炎症の関与が示唆される一方、女性ではメタボリック症候群におけるアルブミン尿の出現に炎症の関与が認められず、内臓肥満と 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ている事が明らかとなった。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。

### 5. 虚血性腎症・腎硬化症の発症率と危険因子の同定に関する研究

#### 5-1 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。

#### 5-2 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。

#### 5-3 研究結果

研究初年度 2008 年度の計 16723 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有意に多く、年齢階層別でも同様であった。脂質代謝異常は 40-54 歳までの若年群では男性に多いが、65 歳以上では女性で多かった。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 18.0%、女性 10.3%と男性で有意に多かった。また合併症ごとの CKD 有病率(eGFR<60)は、蛋白尿群で 25.7%と当然高いが、高血圧群 17.3%、糖尿病群 16.7%、脂質代謝異常群 15.0%とこれら疾患をいずれも認められない除外群の 8.1%と比較して 2 倍程度高く、これら疾患の CKD への関与が示唆された。

また eGFR 60 未満群における尿蛋白陽性率では、尿蛋白(±)以下群の割合が 88.7%を占め、CKD における腎硬化症・虚血性腎症の占める割合が非常に高いことが示唆された。蛋白尿±以下で eGFR 60/ml/分/1.73m<sup>2</sup> 未満を腎硬化症・虚血性腎症(以下腎硬化症)と定義すると、腎硬化症の頻度は、男性で 15.4%、女性で 9.5%と男性で有意に高かった(図 12)。

年齢階層別では、59 歳以下では男女間に大きな差は認められず、女性では腎硬化症有病率が加齢とともに緩やかに上昇するのに対し、男性では 60 歳以降急峻な上昇を見せ、男性の 70-74 歳では腎硬化症有病率は 23.7%に達した。

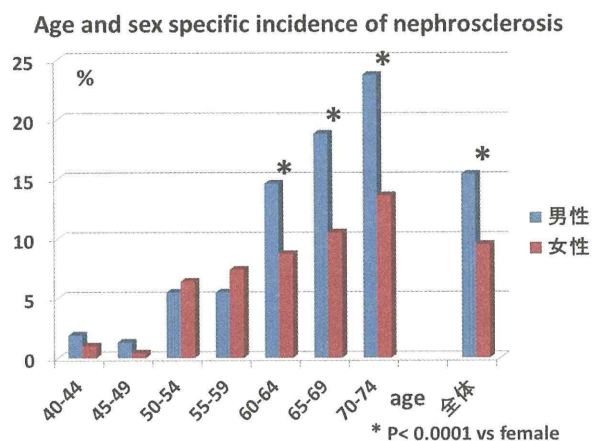


図 12 腎硬化症の頻度

全体から尿蛋白(1+)以上の群を腎炎群として除外し、腎硬化症の危険因子(eGFR 60 未満となる危険因子)を今回の検診で得られた項目で検討したところ、性別、年齢、血圧、AST、脂質、腹囲、BMI、尿酸値、現在喫煙の有無、メタボリック症候群の有無などにて腎硬化症群および non-CKD 群間に有意差を認め、これらの因子と腎硬化症/虚血性腎症の関連が示唆された(表 1)。

表 1: 腎硬化症の有無と背景因子

	non-CKD n = 13786		Nephrosclerosis/Ischemic Nephropathy n = 1958		p
	values	s.d. or %	values	s.d. or %	
male	4784	34.7%	969	49.5%	<0.0001*
age (years)	62.8	8.5	66.9	5.8	<0.0001*
SBP (mmHg)	128.7	17.9	131.9	17.5	<0.0001*
DBP (mmHg)	75.3	10.8	76.7	10.6	<0.0001*
MBP (mmHg)	93.1	12.1	95.1	11.8	<0.0001*
AST (U/L)	24.5	13.1	25.5	13.8	<0.0048*
ALT (U/L)	22.4	17.1	22.3	13.7	0.871
g-GTP (U/L)	34.6	43.5	35.4	41.7	0.4554
LDL (mg/dl)	127.1	30.2	128.4	30.4	0.0691
HDL (mg/dl)	65	16.5	61.3	16.7	<0.0001*
TG (mg/dl)	118.6	76.4	129.3	78.1	<0.0001*
FBS (mg/dl)	97	18.3	97.1	15.5	0.873
HbA1c-NGSP (%)	5.7	0.6	5.7	0.5	0.1629
waist circumference (cm)	82.8	9.4	84.7	8.7	<0.0001*
MetS	1657	12.0%	369	18.8%	<0.0001*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8	3.2	23.4	2.9	<0.0001*
SUA (mg/dl)	4.9	1.3	5.8	1.4	<0.0001*
hyperuricemia (≥7mg/dl)	888	6.4%	399	20.3%	<0.0001*
current smoking	1881	13.6%	191	9.8%	<0.0001*
hypertension	5566	40.4%	1066	54.4%	<0.0001*
DM	373	2.7%	163	8.4%	0.0733
dislipidemia	7234	52.4%	1189	60.7%	<0.0001*

さらに Multivariate logistic regression analysis を行い、腎硬化症に影響する因子の odds ratio を算出したところ、年齢 (OR: 10 歳あたり 2.1170、p<0.0001)、男性 (対女性、OR: 1.4913、p<0.0001)、BMI (OR: 1.0314、p=0.0003)、高尿酸血症(≥7mg/dl、OR: 3.1536、p<0.0001)、高血圧症 (OR: 1.1935、p=0.0007)、脂質代謝異常症 (OR: 1.2567、p<0.0001) などの因子が腎硬化症の有無に強く関連した(表 2)。また現在の喫煙は、腎硬化症の有無と逆相関した (OR: 0.6919、p<0.0001)。また 2009 年度および 2010 年度のデータ解析にてもほぼ同様の結果が得られた。

2008 年度と 2010 年度のデータを用い、新規腎硬化症/虚血性腎症の発生率を検討した。10113 名が 2008 年度と 2010 年度の両方の年に検診を受診しており、そのうち蛋白尿陰性者は 9187 名であった。新規の腎硬化症/虚血性腎症発生者数はこの 2 年間で 77 名であり、1 年間に約 0.4%の発生率となった。2008 年度の年齢別腎硬化症割合からは、1 歳年をとるごとに約 0.5%腎硬化症者割合が増加する計算となる。以上から、40-74 歳の年代においては、新規の腎硬化症/虚血性腎症が発生率は 0.4 -0.5%程度と推測された。

次に 2009 年度と 2010 年度のデータを用い、eGFR 低下の危険因子の検討を行った。2009 年度から 2010 年度の 1 年間の eGFR の低下量を ΔeGFR とし、ΔeGFR > 1 ml/min/1.73m<sup>2</sup> に対する Multivariate logistic regression analysis を

行ったところ、男性、高血圧症、BMI 高値、現在の喫煙の4項目が有意に相関した。

表2：腎機能低下度と相関因子

	Unadjusted			Adjusted <sup>a</sup>			Fully Adjusted <sup>b</sup>		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
male (vs female)	1.2807	1.1893 - 1.3790	<0.0001 <sup>*</sup>				1.2128	1.1211 - 1.3111	<0.0001 <sup>*</sup>
age (10 years)	1.0335	0.9847 - 1.0851	0.1835				1.0276	0.9773 - 1.0809	0.2887
hypertension	1.1895	1.1062 - 1.2790	<0.0001 <sup>*</sup>	1.1598	1.0764 - 1.2496	<0.0001 <sup>*</sup>	1.1322	1.0487 - 1.222	0.0015 <sup>*</sup>
DM	1.1339	0.9940 - 1.2935	0.0512	1.0779	0.9428 - 1.2297	0.2706			
dyslipidemia	0.9675	0.9003 - 1.0397	0.368	0.9721	0.9043 - 1.0451	0.4439			
waist circumference (10 cm)	1.0926	1.0499 - 1.1371	<0.0001 <sup>*</sup>	1.0673	1.0244 - 1.1119	0.0018 <sup>*</sup>			
Metabolic syndrome	1.1399	1.0107 - 1.2856	0.0128 <sup>*</sup>	1.0528	0.9297 - 1.1902	0.4152			
obesity (BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> )	1.1267	1.015 - 1.2507	0.008 <sup>*</sup>	1.093	0.9997 - 1.1941	0.6509			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.0284	1.0165 - 1.0405	<0.0001 <sup>*</sup>	1.0218	1.0097 - 1.0340	0.0004 <sup>*</sup>	1.0377	1.0051 - 1.0702	0.0050 <sup>*</sup>
hyperuricemia ( $\geq$ 7 mg/dl)	1.0475	0.9172 - 1.1964	0.4934	0.9051	0.7862 - 1.0399	0.16			
current smoking	1.2236	1.0940 - 1.3635	0.0001 <sup>*</sup>	1.137	1.0121 - 1.2758	0.0307 <sup>*</sup>	1.1458	1.0107 - 1.2859	0.0221 <sup>*</sup>

<sup>a</sup>adjusted for age and sex.

<sup>b</sup>adjusted for age, sex, BMI, current smoking status and presence/absence of hypertension.

さらに肥満に関して、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)  $\Delta$ eGFR > 1 ml/min/1.73m<sup>2</sup> との相関を検討したところ、肥満度が上昇するに従い  $\Delta$ eGFR > 1 ml/min/1.73m<sup>2</sup> の頻度が上昇することが分かった。Q4/Q1 の OR は、1.235 (95%CI: 1.1128 - 1.3714, p < 0.0001) であった (図 13)。

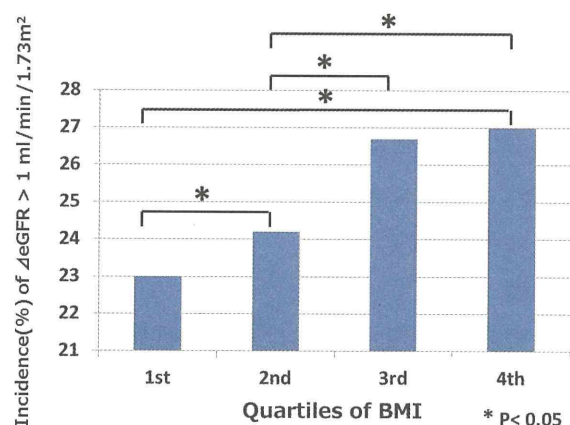


図 13：肥満度と腎機能低下度の相関

#### 5-4 考察

熊本市国民健康保険の特定健診受診者では、糖尿病および高血圧の有病率は男性で女性より高く、また高齢となる程増加し、本邦における他の報告と同様の傾向を示した。ただし蛋白尿陽性率に関しては、他の報告では男性で女性より高く、年齢とともに増加するのに対し、熊本市特定健診

受診者の男性では若年より高く、年齢に伴う増加を見せなかった。この原因は不明である。また、eGFR60 未満 (CKD ステージ 3 以上) 群の蛋白尿陽性率は 11.3%と低く、CKD における腎硬化症・虚血性腎症の重要性が示された。その危険因子としては、これまで重要視されてきた高血圧に加え、肥満が腎硬化症/虚血性腎症の発症および進展に深くかかわっていることが示唆された。また現在の喫煙は、両解析で相反する結果となった。本解析では、過去の喫煙歴に関してはデータを得ることが出来ず、現在の喫煙のみに関しての相関を検討しており、健診などにて高血圧やCKD、糖尿病などの疾患を指摘されている、あるいはこれらの疾患で既に治療を受けているような受診者では、既に禁煙を行っているため、longitudinal な解析では現在の喫煙は腎機能低下と正の相関を示したが、cross-sectional な解析では負の相関を示したものと考えられる (smoking paradox)。今後より長期のコホート研究や介入試験により、腎硬化症・虚血性腎症と肥満との関連を検討する必要があると思われる。

#### 1) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

例えば米国では、末期腎不全患者の 25%が高血圧性腎硬化症 (透析導入原因疾患の第 2 位) によるとされ、非常に高頻度であり問題となっているが、一方で正確に診断すると頻度はより低いのではないかと、という意見もあり、世界的にも腎硬化症・虚血性腎症の頻度やその対策が大きな問題となっている。このような状況の中で、一般住民健診における腎硬化症・虚血性腎症の頻度およびその危険因子を解析した本研究の学術的・社会的意義は高いと言える。

#### 2) 今後の展望について

最終的な末期腎不全に至る腎硬化症の頻度を検討するには、より長期のコホート解析が必要と思われる。また、さらには危険因子に対する介入試験を行い、危険因子を改善することによる腎硬化症の発症あるいは進行の抑制を



証明することが必要となる。

## 6. 高齢者における薬物性腎障害に関する研究

### 6-1 研究目的

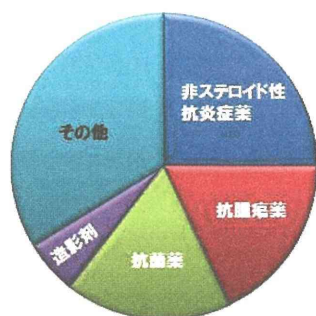
18歳以上を対象にした薬物性腎障害に関するアンケート調査を行い、薬物性腎障害の発生頻度、臨床的特徴、発生前推定GFR(発生前CKD病期)、基礎疾患やメタボリックシンドロームなどの合併症と予後との関連、危険因子などを中心に解析し、高齢者の薬物性腎障害の特徴を非高齢者と対比することにより明らかにすることにより、その予防法の確立につなげる。

### 6-2 研究方法

2007年1月1日～2009年12月31日までの3年間に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。

### 6-3 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14)。



**薬剤性腎障害のため入院治療を必要とした薬剤**  
(平成22年度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14 薬物性腎障害を起こす薬剤 (%)

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。

## 6. 結論

我々がおこなった研究はCKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関して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行した。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。

## 7 研究発表

### 1) 国内

口頭発表	37件
原著論文による発表	0件
それ以外(レビュー等)の発表	31件
そのうち主なもの	

### 口頭発表

1. 大野岩男、高齢者における薬物性腎障害の調査、第54回日本腎臓学会総会公開セッション、平成23年6月、東京
2. 第54回日本腎臓学会学術総会、白石直樹、富田公夫、腎硬化症・虚血性腎症の発症率と危険因子の同定に関する研究、日腎会誌2011; 53(3):332
3. 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、矢野裕一郎、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
4. 今井圓裕 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 特別企画 第 53 回日本腎臓学会総会 2010 年 6 月 16 日 神戸
  5. 今井圓裕 CKD ステージ分類と糖尿病腎症の病期分類:新しいCKD 重症度分類は糖尿病腎症分類を変えるか? 糖尿病性腎症合同委員会シンポジウム 第 54 回日本糖尿病学会総会 2011 年 5 月 20 日 札幌
  6. 今井圓裕 慢性腎臓病のチーム医療における薬剤師の役割 第 21 回日本医療薬学会 2011 年 10 月 2 日 神戸
  7. 今井圓裕 CKD 病期分類と今後の課題 第 54 回日本腎臓学会総会 2010 年 6 月 15 日 横浜
  8. 今井圓裕 CKD 診療の課題と展望 第 40 回日本腎臓学会西部学術大会 2010 年 10 月 9 日 広島国際会議場
  9. 堀尾勝 日本人の正常腎機能-腎移植ドナーの GFR 測定結果を中心として 第 52 回日本腎臓学会学術総会 2009 年 6 月 5 日、横浜
  10. 堀尾勝 シンポジウム II 慢性腎臓病の臨床検査 糸球体濾過能の評価法 第 41 回日本臨床検査自動化学会 2009 年 10 月 10 日、横浜
  11. 堀尾勝 腎機能の低下の予測 第 53 回日本腎臓学会学術総会 2010 年 6 月 18 日、神戸
  12. 堀尾勝 日本人の GFR 推算式 第 53 回日本腎臓学会学術総会 2010 年 6 月 17 日、神戸
  13. 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
  14. 松下裕一、小川大輔、橘洋美、豊田智子、佐藤千景、和田淳、四方賢一、槇野博史:PPAR  $\delta$  アゴニストは抗炎症効果により糖尿病性腎症の進展を抑制する. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会. さっぽろ芸術文化の館 (札幌市), 2011
  15. 梶谷展生、四方賢一、小寺亮、宮本聡、廣田大昌、佐藤千景、小川大輔、和田淳、槇野博史:Telmisartan は PPAR・活性化を介した抗炎症効果により糖尿病性腎症の進展を抑制する. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会. さっぽろ芸術文化の館 (札幌市), 2011
  16. 高塚哲全、四方賢一、小寺亮、片岡仁美、宮本聡、廣田大昌、梶谷展生、佐藤千景、小川大輔、和田淳、槇野博史:糖尿病性腎症の病態進展に関連する microRNA の網羅的解析. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会. さっぽろ芸術文化の館 (札幌市), 2011
  17. 小川大輔、松下裕一、四方賢一、和田淳、佐藤千景、橘洋美、豊田智子、槇野博史:糖尿病性腎症における PPAR  $\delta$  アゴニストの腎保護効果. 第 54 回日本腎臓病学会学術集会. パシフィコ横浜 (横浜市), 2011
  18. 四方賢一:腎症の成因. 第 44 回糖尿病学の進歩. 大阪国際会議場, 2010 年
  19. 四方賢一:糖尿病性腎症の成因としての Microinflammation. 第 53 回日本糖尿病学会. ホテルグランヴィア岡山, 2010
  20. 四方賢一:糖尿病血管合併症の病態としての Microinflammation. 第 53 回日本歯周病学会. サポート高松 (高松市), 2010
  21. 四方賢一:Microinflammation の新しい展開. 第 25 回糖尿病合併症学会シンポジウム「糖尿病性腎症の新しい展開」. 大津プリンスホテル (大津市), 2010
  22. 松下裕一、小川大輔、佐藤千景、和田淳、四方賢一、槇野博史:糖尿病マウスにおける PPAR  $\delta$  アゴニストの腎保護効果. 第 25 回日本糖尿病合併症学会. ピアザ淡海滋賀県立県民交流センター (大津), 2010
  23. 小川大輔、松下裕一、四方賢一、和田淳、佐藤千景、槇野博史:糖尿病性腎症の進展における PPAR  $\delta$  アゴニストの有効性の検討. 第

- 24 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会. ホテルコスモスクエア国際交流センター (大阪), 2010
24. 松下裕一、小川大輔、佐藤千景、和田淳、四方賢一、槇野博史:糖尿病性腎症における PPAR  $\delta$  アゴニストの有効性の検討. 第 53 回日本糖尿病学会. ターミナルスクエア (岡山市), 2010
25. 小寺亮、四方賢一、片岡仁美、高塚哲全、佐々木基史、宮本聡、廣田大昌、梶谷展生、佐藤千景、小川大輔、和田淳、槇野博史:Exendin-4 の抗酸化作用と抗炎症作用を介した腎保護効果の解析-1 型糖尿病モデルラットを用いた検討-. 第 53 回日本糖尿病学会. 岡山全日空ホテル (岡山市), 2010
26. 小川大輔、松下裕一、四方賢一、和田淳、佐藤千景、槇野博史:糖尿病性腎症の進展における核内受容体 PPAR  $\delta$  の役割の検討. 第 53 回日本腎臓学会学術総会. 神戸ポートピアホテル (神戸市), 2010
27. 四方賢一:遺伝子改変動物を用いた糖尿病性腎症の成因の解明 第 23 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会シンポジウム 1 岡山国際交流センター (岡山市), 2009
28. 四方賢一:糖尿病と CKD ~管理の面から~ チーム医療による集約的治療の意義. 日本糖尿病学会年次学術集会ジョイントシンポジウム 4. 大阪国際会議場 (大阪市), 2009
29. 宮本聡、四方賢一、佐々木基史、西下伸吾、佐藤千景、片岡仁美、小寺亮、廣田大昌、梶谷展生、槇野博史:Cholecystokinin は抗炎症作用を介し糖尿病性腎症の進展を抑制する. 第 23 回日本糖尿病・肥満動物学会. 岡山国際交流センター (岡山市), 2009
30. 小寺亮、片岡仁美、四方賢一、佐藤千景、佐々木基史、西下伸吾、宮本聡、廣田大昌、梶谷展生、槇野博史:Exendin4 による抗炎症作用を介した腎保護作用. 第 23 回日本糖尿病肥満動物学会. 岡山国際交流センター, 2009
31. 小寺亮、片岡仁美、四方賢一、佐藤千景、佐々木基史、西下伸吾、宮本聡、廣田大昌、梶谷展生、小川大輔、槇野博史:Exendin4 の 1 型糖尿病ラットに対する抗炎症作用を介した腎保護作用. 第 52 回日本糖尿病学会. 大阪国際会議場 (大阪市), 2009
32. 梶谷展生、四方賢一、永瀬亮、佐々木基史、宮本聡、小寺亮、廣田大昌、佐藤千景、西下伸吾、小川大輔、和田淳、槇野博史:糖尿病性腎症の発症・進展におけるシアラoadヘジン陽性マクロファージの役割の検討. 第 52 回日本糖尿病総会. 大阪国際会議場 (大阪市), 2009
33. 宮本聡、四方賢一、佐々木基史、西下伸吾、佐藤千景、片岡仁美、小寺亮、廣田大昌、梶谷展生、槇野博史:Cholecystokinin は抗炎症作用を介し糖尿病性腎症の進展を抑制する. 第 52 回日本糖尿病学会. 大阪国際会議場 (大阪市), 2009
34. 更井啓、四方賢一、四方泰史、大森一慶、渡辺直美、和田淳、槇野博史:糖尿病性血管障害における edaravone の腎保護作用についての検討. 第 52 回日本糖尿病学会. 大阪国際会議場 (大阪市), 2009
35. 宮本聡、四方賢一、佐々木基史、西下伸吾、佐藤千景、片岡仁美、小寺亮、廣田大昌、梶谷展生、槇野博史:Cholecystokinin は抗炎症作用を介し糖尿病性腎症の進展を抑制する. 第 24 回日本糖尿病合併症学会. 岡山コンベンションセンター (岡山市), 2009
36. 小寺亮、片岡仁美、四方賢一、佐藤千景、佐々木基史、宮本聡、廣田大昌、梶谷展生、高塚哲全、槇野博史. 1 型糖尿病モデルラットにおける exendin4 の抗酸化ストレス、抗炎症作用を介した腎保護効果. 第 24 回日本糖尿病合併症学会. 岡山コンベンションセンター (岡山市), 2009
37. 小川大輔、松下裕一、四方賢一、佐藤千景、和田淳、槇野博史:糖尿病性腎症の進展における PPAR アゴニストの有効性の検討. 第 21 回日本糖尿病性腎症研究会 (東京). 2009

38. 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 第 54 回日本腎臓学会学術総会 (2011 年)
39. 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 第 54 回日本腎臓学会学術総会 (2011 年)
40. 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 第 54 回日本腎臓学会学術総会 (2011 年)
41. 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. 第 52 回日本腎臓学会学術総会 (東京)2009

#### 単行本

1. 【腎不全の最近の動向と阻止対策-原疾患とメカニズムに基づいた治療法の新展開 原疾患別に見た腎不全阻止への取り組み】腎硬化症. 白石直樹, 富田公夫. カレントセラピー 2011; 29(8): 677-686
2. 松尾清一 今井圓裕編 CKD 診療 現場の疑問に答える Q&A 中外医学社 2011 年
3. 今井圓裕: 腎機能検査 「内科学書 第 7 版」. 小川 聡編. 中山書店, 359-363, 2009
4. 今井圓裕: 糸球体濾過量、腎血漿流量、尿管機能 「専門医のための腎臓病学 第 2 版」. 今井圓裕、富野康日己、内山 聖編 医学書院. P 62-68, 2009
5. 今井圓裕: 慢性腎臓病 「ガイドライン外来診療 2010」 泉 孝英編 日経メディカル開発 p 500-505, 2010
6. 今井圓裕: 無症候性蛋白尿ならびに血尿 「今日の診断指針 第 6 版」. 金沢一郎、永井良三編. P1023-1025 医学書院, 東京 2010

7. 今井圓裕, 堀尾 勝, 安田宜成: 糸球体濾過量と腎血漿流量 「臨床検査法提要 第 33 版」. 金井正光, 奥村伸生, 戸塚 実, 矢富裕編. P1391-1397 金原出版.

#### 論文発表

1. 今井圓裕 CKD の病因・病態 AKI と CKD 腎と透析 69 巻増刊号 p31-35, 2010
2. 今井圓裕: CKD の定義とステージ分類を再考する 月刊糖尿病 3:16-23, 2011
3. 今井圓裕: 腎・泌尿器疾患のインフォームドコンセントと治療選択 CKD stage 1-3 腎と透析 69: 731-736, 2010
4. 安田宜成、今井圓裕、松尾清一: CKD 対策活動 臨床透析 26: 1019-1026, 2010
5. 小寺 亮、四方 賢一: 特集 糖尿病性腎症の克服を目指して—Microinflammation—. メディカルビューポイント, 2011
6. 小寺 亮、四方 賢一: 糖尿病性腎症と CKD —新たな展開と治療法の選択—. 糖尿病性腎症の治療 1: 血糖コントロール. 月刊糖尿病, 2011
7. 小寺 亮、四方 賢一: 糖尿病性腎症—病態の解明と最新治療戦略—糖尿病性腎症の最新治療戦略. 医学のあゆみ, 2011 年
8. 松下裕一、四方賢一: 糖尿病性腎症: 晩期糖尿病の管理と注意点. 腎疾患・透析 最新の治療 2011-2011
9. 四方賢一: 生活習慣病治療のパラダイムシフト—慢性炎症を標的とした治療戦略—. 岡山医学会雑誌 第 123 巻 pp. 197-206, 2011
10. 小寺亮、四方賢一: 糖尿病性腎症治療薬開発の動向 細胞 42(4), 2010
11. 廣田大昌、四方賢一: 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(4), 2010
12. 廣田大昌、四方賢一: 糖尿病における CKD の成因と治療『プラクティス』27(3), 2011
13. 小寺亮、四方賢一: II. 糖尿病性腎症糖尿病性腎症の病理. 日本臨床 68(9), 2010