

評価を行った。そして、新しい推算式による eGFR60ml/1.73m<sup>2</sup>未満またはアルブミン尿有所見者を慢性腎臓病該当者と再定義して、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・末期腎不全発症リスク・要介護認定リスク・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、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。

## B. 研究方法

### 岩手県北地域コホート研究概要

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、図1参照)の一般住民を対象としたコホート研究(岩手県北地域コホート研究(Iwate KENCO Study))を開始した<sup>16)~20)</sup>。詳細については昨年度の報告書を参照されたい<sup>5)</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、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、岩手県北地域コホート研究では、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>16)~20)</sup>。

### 岩手県北地域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。血清クレアチニン測定は、酵素法によって測定され、自動解析装置(日立 7700)を用いて行った。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>16)~20)</sup>。

### 岩手県北地域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>18)~20)</sup>。尚、上記作業によって判明した死亡者の死因情報を収集するため、本研究事業を根拠として厚生労働省に人口動態統計の二次利用申請を行い、丹野講師が中心となって死因情報収集を行った。詳細については、本報告書の研究分担者(丹野高三)報告書を参考にされたい。

#### 2) 岩手県地域脳卒中発症登録事業と精度確認作業

岩手県地域脳卒中発症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。

る論文を参照されたい<sup>19)21)</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ている。詳細については昨年の報告書を参照されたい<sup>5)</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<sup>19)</sup>。コホート参加者で脳卒中を発症している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、転帰情報をコホート集団の追跡用データベースに組み入れた。

3) 岩手県北心疾患発症登録協議会による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及び心不全(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<sup>19)</sup>。詳細については昨年度報告書を参照されたい<sup>5)</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。詳細については昨年度報告書を参照されたい<sup>5)</sup>。

5) 岩手県末期腎不全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末期腎不全罹患の同定

平成 22 年より開始された岩手県末期腎不全患者登録事業により登録された患者情報との照合を同登録事業の規程に従い、地域脳卒中登録等との照合と同様の手法を用いてコホート参加者の末期腎不全罹患患者との照合を実施した。罹患が判明した患者の腎不全原因疾患、治療内容、透析導入日、合併症について交付を受け次第、コホート集団の追跡データベースに新たに組み込む予定である。詳細については分担研究報告(岩動)を参照されたい。

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<sup>6)</sup>と 2010 年に公表された CKD-EPI 日本人推算式( $eGFR_{CKDEPI}$ )<sup>11)</sup>を用いた。両推算式の内容は表 1 に示すとおりである。本研究参加者 26,469 名中血清クレアチンを測定していたのは 26,329 人であり(図 2)、本稿では血清クレアチ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 25,036 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>22)</sup>。尿中アルブミン尿による分類では上記 25,036 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、2002 年に K/DOQI ガイドラインが提唱した CKD ステージ分類:1) eGFR≥90、2) 60-89、3) 30-59、4) 15-29、5) eGFR<15 ml/minute/1.73m<sup>2</sup><sup>23)</sup>を用いて新旧二つの推算式の一貫性検定を行うとともに、年齢階級別の対象者属性比較では 2010 年以降の論文で使われるようになったサブクラス分類:1) eGFR≥105、2) 90-104、3) 75-89、4) 60-74、5) 45-59、6) 30-44、7)15-29、8) eGFR<15 ml/minute/1.73m<sup>2</sup> の 8 グループを用いた<sup>14)</sup><sup>15)</sup>。縦断研究の死亡率と罹患率算出ならびに相対リスク評価においては、8 グループをそのまま用いず、対象者数が少ないグループである、グループ 1)と 2)ならびにグループ 7)と 8)を一緒にグループにまとめ、さらに死亡率がほぼ一緒であったグループ 3)と 4)を一緒にまとめて 5 グループ 1) eGFR≥90、2) 60-89、3) 45-59、4) 30-44、5) eGFR<30 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>)に編成しなおして解析を行った。この再編成では、NICE ガイドラインに従って K/DOQI カテゴリのステージ 3 (30 ≤ eGFR < 60)を 3a (45 ≤ eGFR < 60)と 3b (30 ≤ eGFR < 45)に分類して軽度から中等度機能低下している対象者をサブクラスに分けている<sup>12)</sup>。

#### 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 分以上を経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 以上且つま

たは拡張期血圧が 90mmHg 以上且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 以上且つまたは HbA1c 6.5%以上且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者、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

研究参加者を年齢階級別(40 歳未満、40-59 歳、60-69 歳、70 歳以上)の 4 群に分けて、それぞれの群の年齢、体格指数 (body mass index: BMI)、収縮期血圧、血清脂質値、HbA1c 値、推算 GFR 値 (eGFR<sub>CKDEPI</sub> と eGFR<sub>MDRD</sub>)の平均値を求めた。また尿中アルブミン指数の中央値(25-75 パーセンタイル値)を求めた。また男性割合、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、脂質異常症割合を各群で求めた。また、CKD ステージ 8 分類の割合を eGFR<sub>CKDEPI</sub>、eGFR<sub>MDRD</sub> それぞれで求め、年齢階級別で提示した。

#### 二つの推算式の相関 CKD ステージ分類一致度検定

二つの推算式によって算出された推算 GFR の相関をみる目的で、散布図を作成し、相関

係数を求めた。また、算出された推算 GFR の分布をみる目的で、両推算式で得られた推算 GFR のヒストグラムを作成した。引き続き二つの推算式によって算出された推算 GFR を用いて分類された K/DOQI の CKD ステージ分類のクロス集計表を作成し、一致度 (concordance rate) を求めるとともに、一致係数 (kappa) を算出して、両推算式によって得られる CKD ステージ分類の一致度の検討を行った。

### 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、心筋梗塞罹患、脳卒中罹患、末期腎不全発症) 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 5 分類群別 1): eGFR $\geq$ 90 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>, 2) 60-89, 3) 45-59, 4) 30-44, 5) eGFR $<$ 30) に粗死亡率 (/1000 人年) と心筋梗塞罹患率、脳卒中罹患率、末期腎不全発症率を求めた。上記分類別にそれぞれのステージ群で、最も対象者の多いグループ 2 (60-89 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>) を基準として、各群の多変量調整ハザード比 (95% 信頼区間) を求めた。多変量調整には、性・年齢・収縮期血圧・BMI・血清総コレステロール値、血清HDLコレステロール値、HbA1c 値、アルブミン尿存在、現在喫煙、常用飲酒習慣、運動習慣を説明変数として Cox 回帰分析に投入した。

対象者を慢性腎臓病該当者 (CKD 群: eGFR<sub>CKDEPI</sub> 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満またはアルブミン尿あり (ACR $\geq$ 30 mg/g) とそれ以外 (非CKD 群) に分けて、粗死亡率、粗罹患率、を上記と同様の手法で求めた。月当たりの多変量調整平均医療費支出をCKD群と非CKD群

両群で求めて比較した。CKD 有病者が 60 歳以上に偏って分布していること、新規介護認定者では 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群で介護認定率に関しての粗罹患率を同様の手法で算出した。死亡率、罹患率、要介護認定率を両群で比較するに当たり、コホート研究登録時の年齢を60歳(要介護認定率比較では70歳)、男女比を1:1に収斂させて調整平均値 (95% 信頼区間) をポワソン回帰分析で求めた。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収受が行われないように配慮した。

今回の報告では、医療費支出データと末期腎不全罹患データを用いた。医療費情報収集に関しての具体的な個人情報の取り扱いについては、研究分担者(丹野高三)の報告書を参照されたい。また、末期腎不全罹患情報収集に関しては、研究分担者(岩動孝)の報告書を参照されたい。

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 2 は年齢階級別にみた参加者の属性である。まずこのコホート研究参加者の大きな特徴は、大半が中高年者で占められていることであり、40歳未満は全体の3.8%と非常に少ないことである。推算 GFR は、どちらの推算式を用いた場合でも、年齢とともに低下していき、各年齢階級別にみた推算 GFR の平均値を二つの推算式で比べると大きな違いは見られず、MDRD 推算式が軽度過小評価していることが示唆される。

40歳未満の参加者では微量アルブミン尿陽性が5.6%に過ぎないのに、40歳以上では15%を超えており、年齢階級別の有所見率の違いが目立っていた。一方で顕性アルブミン尿陽性者は、70歳以上でもわずかに3.4%が観察されるのみであり、全体の有所見率は2.1%であった。

年齢階級別に見たCKDステージ8分類に着目すると、40歳未満では $eGFR_{CKDEPI}$ によるK/DOQIステージ1( $eGFR \geq 90$  ml/minute/1.73m<sup>2</sup>)に分類されたのが86%も存在したのに対して、 $eGFR_{MDRD}$ でステージ1に分類されたのはわずかに52%であった。つまりK/DOQIガイドラインで腎機能正常と判断されたのは、MDRDでは例えば40歳以下の若い世代であったとしてもほぼ半分になってしまうことになる。また、MDRD推算式で正常範囲内と判断された52%に着目すると、そのうちの4割(対象者全体の2割)が105 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>以上の $eGFR$ 高値群に分類されていた。CKD-EPI推算式では76%が90-104 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>の範囲内に分類され、しかも105 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>以上の $eGFR$ 高値群に分類されたのが10%と少なかった。

対象者を40-59歳の年齢階級に着目すると、CKD-EPIの推算式では、72%が75-89 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>の範囲内に分類されていたが、MDRD推算式では上記カテゴリーに分類されたのは44%で、より一つ悪いカテゴリーである60-74 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>の範囲内に分類されたのが26.3%存在していた。K/DOQIカテゴリー分類では、ステージ1と2の分類に際して両者の推算式を用いてのステージの1から2への移動はそれほど多くはなかった。しかし、CKD-EPI推算式では1%しかなかったK/DOQIカテゴリーステージ3以上の該当者

は、MDRD 推算式では 5%まで増加していた。

対象者を 60 代に着目すると、CKD-EPI 推算式では 3.5%しかなかった K/DOQI カテゴリーステージ 3 以上の該当者は、MDRD 推算式では 12.6%まで増加していた。同じく 70 歳以上の対象者では 17%から 23%に増加していた。同時に 60 歳以上の二つの年齢階級で目立つ特徴は、CKD-EPI 推算式で K/DOQI カテゴリーステージ 2 と分類された対象者が MDRD 推算式ではむしろステージ 1 のカテゴリーに評価されてしまうケースが多いことである。

これらを要約すると、40 歳未満の若い世代では、MDRD 推算式は 90-104 のカテゴリーに属する対象者を過大評価または過小評価しているが、全体としては K/DOQI カテゴリーのステージの移動は少ない。一方で、40 歳以上の世代では、CKD-EPI 推算式で K/DOQI カテゴリーステージ 2 と分類された対象者が MDRD 推算式によってステージ 1 またはステージ 3 への過大評価と過小評価されるケースが少なくない数存在する。特にステージ 2 から 3 へ移動する対象者が多く見受けられるため、MDRD 推算式は対象者が中年以降ではステージ 3 以上の有病率を高めてしまう結果となっていた。

## 2) 二つの推算式の相関とそれぞれの推算式を用いた CKD ステージ分類の一致度

図 3 は 2 種類の推算 GFR 値の相関 ( $eGFR_{CKDEPI}$  と  $eGFR_{MDRD}$ ) を示す散布図である。斜めに走る破線は、両者が一致する点を示しており、CKD-EPI 推算式を基準として考えると、この破線より下の部分は MDRD 推算式が GFR を過小評価していることを示し、破線より上の部分は MDRD 推算式が過大評価していることを示している。二つの推算式によって得られた  $eGFR$  値の相関をみると、全体では相関係数が比較的高かった ( $r = 0.863$ ,  $p < 0.001$ )。

MDRD 推算式は  $eGFR_{CKDEPI}$  による値が 45-100 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> にある対象者の GFR を軽度過小評価していた。このコホート参加者の殆どが上記範囲内に属することから、MDRD 推算式は集団全体においては  $eGFR$  を過小評価してしまう傾向にあり、結果として  $eGFR$  の低下で定義される慢性腎臓病 (CKD) の有病率を高めてしまう可能性がある。一方で、MDRD 推算式は、 $eGFR_{CKDEPI}$  による値が 60-120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> にある対象者の GFR を中等度から高度に過大評価する傾向がみられた。特に、 $eGFR_{CKDEPI}$  による値が 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の対象者では強く過大評価している傾向がみられた。

図 4 は二つの推算 GFR 値のヒストグラムを示している。 $eGFR_{CKDEPI}$  による値の分布をみると、正規分布に近いベル型を示しており、分布の幅も狭い。一方で  $eGFR_{MDRD}$  による値の分布をみると、櫛の歯が欠けたような不連続な分布を示し、分布の幅も広い。そして、 $eGFR_{MDRD}$  による値の分布では、両端に広い傾向があるものの、特に GFR が 100 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> を超えた右方向に偏位した分布を示すのが特徴である。GFR 値がほぼ正常範囲内にある対象者の一部で、MDRD 推算式は GFR を非常に大きく過剰評価している例が少なくなく存在していることが示唆される。

表 3 は CKD-EPI 推算式による  $eGFR$  を用いた CKD ステージ分類と MDRD 推算式を用いた分類のクロス集計表である。男女全体でみると、一致度 (concordance) は 80.1% でまずまずの一致度であった。CKD-EPI 推算式と MDRD 推算式によるステージ分類の相違に着目すると、MDRD 推算式がステージを良いほうに評価 ( $eGFR$  の過大評価) した対象者は全体で 2,827 人 (10.7%)、ステージを悪いほうに評価

した対象者は 2,412 人(9.2%)であった。男女別にみると、男性では一致度が 84.0%、女性では 78.0%で女性での一致度が低かった。男性では MDRD 推算式は 9.0%でステージを良く評価し、7.0%でステージを悪い方向に評価していた。女性では 11.2%がステージを良く評価し、10.0%でステージを悪い方向に評価していた。カッパ係数をみると、男女全体では 0.494、男性で 0.590、女性で 0.442 であり、一般にカッパが 0.5 を下回る場合には一致度は低いと判断されることから、二つの推算式による CKD ステージ分類はかなり違ったものとなると結論できそうである。

### 3) 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 1,049 例、心筋梗塞は 91 例、脳卒中は 748 例、末期腎不全発症事例は 26 例であった。表 4 は 5 つの CKD ステージ分類別に見た死亡数(粗罹患率/1000 人年)ならびに罹患数(粗罹患率/1000 人年)を、それぞれ CKDEPI 推算式を使った場合と MDRD 推算式を使った場合で示してある。

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く関係は、推算式どちらを使っても共通していた。しかし、CKDEPI 推算式を使用した場合には、ステージ分類が上がるほど死亡率が急峻に上がっていくのに対して、MDRD 推算式を使用した場合には、ステージ上昇に伴う死亡率増加はより穏やかであり、NICE ガイドラインカテゴリによるステージ 3a までの死亡率上昇は目立たず<sup>12)</sup>、ステージ 3b から死亡率が急激に上昇していた。CKD-EPI 推算式を用いた場合には、ステージ 1 から 3a にかけても死亡率が目立って上昇し

ていき、ステージ 3b 以後は MDRD 推算式を使用した場合と同じ程度の死亡率が観察されている。

心筋梗塞罹患率と脳卒中罹患率は、ステージが上がるほど直線的に上昇していく関係性がどちらの推算式でも観察され、両推算式によるステージの罹患率に大きな差は見られなかった。末期腎不全発症率をみると、CKD-EPI 推算式を用いた場合には、ステージ 1 に相当するカテゴリーからは 1 例の発症者も見られなかったが、MDRD 推算式を用いた場合にはステージ 1 からは 2 名の末期腎不全発症者が確認された。CKD-EPI 推算式を用いた場合にはステージ 1 からステージ 4 にかけて指数関数的に発症率が上がっていくのに対して、MDRD 推算式では、ステージ 2 を底とした J 型の曲線を描いていた。

表 5 は K/DOQI の CKD ステージ分類 2 を基準として、各群の死亡ならびに循環器疾患罹患の相対危険度を多変量調整ハザード比で示したものである。死亡に着目すると、CKD-EPI 推算式を用いた場合には、ステージ 3a ( $45 \leq \text{GFR} < 60$ ) で死亡リスクは 1.2 倍、ステージ 3b ( $30 \leq \text{GFR} < 45$ ) では 2 倍、ステージ 4 以上 ( $\text{GFR} < 30$ ) では 3.4 倍死亡リスクが有意に上がっていたのに対して、MDRD 推算式ではステージ 3a では死亡リスクは上昇していなかった。ステージ 3b 以上では CKD-EPI 推算式とほぼ同様のリスク上昇が観察された。CKD-EPI 推算式を用いた場合の特徴として、ステージ 1 ( $\text{GFR} \geq 90$ ) の群の死亡リスクが約 2 倍も上昇していたことである。MDRD の推算式では、このリスク上昇は観察されていない。

心筋梗塞罹患と脳卒中罹患に着目すると、両推算式ともにステージ 3a で心筋梗塞罹患リスクは約 2 倍上昇していたが、そのほかのステ

ージでの心筋梗塞罹患リスクは観察されなかった。脳卒中罹患のリスク上昇はどのステージでも観察されなかった。末期腎不全発症に関しては、CKD-EPI 推算式を用いた場合にはステージ 3b 以上で、MDRD 推算式を用いた場合にはステージ 3a 以上で発症リスクが上がる事が確認された。両推算式ともにステージ 3 以降で指数関数的な発症リスクの上昇が観察された。

粗死亡率ならびに死亡の多変量調整ハザード比の検討から、生存分析においても CKD-EPI の推算式が、特にステージ 3a の軽度から中等度のリスク上昇を言い当てていることが示され、従来の MDRD 推算式ではなく、CKD-EPI 推算式を用いたほうがよりリスクの正確な評価につながると考えられる。しかし、CKD-EPI 推算式を用いた場合には、ステージ 1 に属する対象者の死亡リスクが有意に上昇することが示されたため、慢性腎臓病を定義するに当たり、単なる eGFR の低下で定義するだけでは不十分であり、死亡リスクの高いステージ1の対象者の取り扱いに注意が必要である。2012年にKDIGOでは慢性腎臓病に関する新しいガイドラインを10年ぶりに公表する予定だが現時点では内容は明らかにされていない。ただし、MDRD 推算式ではなく、CKD-EPI 推算式を用いること、NICE ガイドラインに沿ったステージ 3 のサブクラス分類、蛋白尿による層別化が盛り込まれる予定である。そこで、本報告では、死亡リスクの高かったステージ 1 の対象者を、さらにアルブミン尿陽性(微量アルブミンまたは顕性アルブミン陽性)で二つのグループに分けて死亡と循環器疾患罹患のリスク評価を追加した。

表6は、CKD-EPIの推算式でeGFRを算出し、尚且つ、ステージ1に分類されていた対象

者をアルブミン尿の有無で二つに分けて死亡と循環器疾患罹患のリスク評価を行った結果を示したものである。便宜的にアルブミン尿のない群をステージ0、アルブミン尿のある群をステージ1とした。この結果をみると、表5で観察されたeGFR90以上の群での高い死亡リスクは、アルブミン尿が陽性であった対象者(表6におけるステージ1)が強く死亡リスクを引き上げていたことが示唆される。ステージ2の対象者には多数のアルブミン尿陰性者に加えて少数のアルブミン尿陽性者の両者が含まれるため、ステージ1のリスクを過小評価している可能性があるが、それでも死亡リスクは約4倍高かった。実際には、たとえeGFRが低下していなかったとしてもアルブミン尿が存在している者の死亡リスクはもっと高いことが想定される。慢性腎臓病のリスク評価にあたっては、CKD-EPI 推算式を用いてeGFRをより正確に算出するだけでは不十分であり、アルブミン尿陽性者をリスク評価に盛り込む必要がある。

表7は慢性腎臓病(CKD)該当者を $eGFR_{CKDEPI}$ で推計されたGFRが $60\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満あるいは、アルブミン尿陽性( $ACR \geq 300\text{ mg/l}$ )と定義した場合の、CKD該当者と非該当者の死亡率、循環器疾患罹患率、介護認定率、1ヶ月あたりの医療費支出を比較したものである。

まず昨年までの報告書で用いたMDRD推算式を用いるとeGFRが $60\text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満で定義されるCKD有病率は12.7%であったのに対し、CKD-EPI推算式を用いるとわずかに6.5%まで減ってしまう。しかし死亡リスクが高い集団であるアルブミン尿陽性者を加えると、CKD有病率は28%にまではねあがる。中高年者の多いこのコホートでは、集団の四分の一以上をCKD有病者が占めてしまうこと



になる。

表 7 では上段が粗死亡率または粗罹患率、下段が性年齢調整死亡率または罹患率 (95% 信頼区間) を示している。CKD 該当者は平均年齢が高いため非該当者との粗死亡率と粗罹患率の比較ではかなりの差が観察される。死亡率と循環器疾患罹患率は 2 倍以上の開きがある。性年齢調整を行うと両群の死亡率と罹患率の差は大きく縮まる。しかし、死亡では 10 万人当たり 400 人、心筋梗塞では 50 人、脳卒中では 860 人の過剰が CKD 群で観察され、CKD 該当者の死亡リスクと循環器疾患罹患リスクは高いことが証明された。

末期腎不全発症者は非 CKD 者からは殆ど発生しておらず、末期腎不全患者予防対策として CKD 該当者がより重要となる。介護認定率に関しては、両群の差は明らかではなかった。医療費支出に関しては、詳細を研究担当者丹野の報告に譲るが、CKD 該当者は、5 年後の医療費支出において有意に医療費を押し上げていることが示された。

#### D. 考察

慢性腎臓病のステージ分類は 2002 年に公表された K/DOQI ガイドラインに基づいて行われ、日本では 2009 年に公表されたばかりの日本人 MDRD の推算式を用いて慢性腎臓病のステージ分類を行うのが現在の主流である。最新の MDRD 日本人修正式は現在の主流ではあるのだが、2010 年の CKD-EPI 日本人修正式 ( $eGFR_{CKDEPI}$ ) を用いるのが今後の主流となりそうであるため、まず本報告書では、大きく変わってきている慢性腎臓病を取り扱う環境に配慮し、新旧 2 種類の推算式を用いての CKD ステージ分類の一致度検定を実証するとともに、両方の推算式を用いた CKD ステージ分類で

縦断解析をも行った。その上で、新しい推算式をもとに推算 GFR が  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  未満で定義される CKD と微量アルブミン尿陽性のどちらかを有する対象者を慢性腎臓病と定義しなおして慢性腎臓病の予後への影響力を定量的に評価した。

本研究成果をまとめると、1) ヒストグラムを見た限りでは、CKDEPI 推算式で得られた値が幅の狭い正規分布を示したのに対して、MDRD 推算式で得られた値は、櫛の歯がかけたようないびつな分布を示しており、分布状況からは MDRD 推算式が実体とはかけ離れている可能性が示唆されたこと。2) 散布図と CKD ステージ分類のクロス集計表による CKD-EPI 推算式による推計値と MDRD 推算式による推計値の相関ならびに一致度を検定すると、両者の一致度は決して高くはないこと。そして、MDRD 推算式は全体的に CKDEPI 推算式の値を過小評価する傾向があるものの、GFR 正常群または高値群においては非常に強く過大評価する傾向があったこと。3) 年齢階級別の層化解析では、40 歳未満の若い世代では CKD-EPI 推算式による推計値が  $90\text{--}104 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  のいわゆる K/DOQI カテゴリーのステージ 1 に評価される者が多かったのに対して、MDRD 推算式では、ステージ 2 に評価する例が多かったこと。40 歳以上では、CKD-EPI 推算式による推計値がステージ 2 に評価するものが多かったのに対して、MDRD 推算式ではステージ 1 とステージ 3 の過大評価と過小評価の両者が観察されてこと。つまり、集団を構成する対象者の年齢構成により、二つの推算式は GFR 推計値を大きく違って評価することが示された。4) MDRD 推算式を用いると  $eGFR$  が  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  未満で定義される CKD 有病率は 12.7% であったのに対し、

CKD-EPI 推算式を用いるとわずかに 6.5%まで減ってしまったこと。5) K/DOQI カテゴリーのステージ分類別に粗死亡率をみると、CKD-EPI 推算式で評価したステージ分類では、ステージが上がるほど死亡率が急峻に上昇し、MDRD では上昇がおだやかであること。多変量解析を行うと、MDRD 推算式はステージ1から 3a までの明らかな死亡リスク上昇は観察されず、ステージ 3b からの死亡リスク上昇が観察された。CKD-EPI 推算式を用いた場合には、ステージ 3a からの有意な死亡リスク上昇が観察されるとともに、ステージ1の死亡リスクが明らかに上昇することが示された。6)心筋梗塞罹患リスクは両推算式ともにステージ 3a で約 2 倍上昇していた。脳卒中罹患の有意なリスク上昇は観察されなかった。末期腎不全発症リスクは両推算式ともにステージ 3 以降で指数関数的なリスク上昇が観察された。7)多変量解析で示されたステージ1群の死亡リスク上昇は、アルブミン尿陰性者では観察されず、eGFR が 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>以上であっても、アルブミン尿陽性者の死亡リスクが非常に高いことが示された。8) CKD-EPI 推算式で評価した推算 GFR とアルブミン尿陽性で CKD の再定義を行って CKD の予後への評価を行うと、年齢調整を行わない比較では CKD は死亡・循環器疾患発症リスクを 2 倍以上高めていた。性・年齢調整を施して比較すると、CKD は死亡リスクを 1.4 倍、心筋梗塞罹患リスクを 1.7 倍、脳卒中罹患リスクを 2.0 倍高めていた。医療費支出は CKD により 1 ヶ月あたり 7,000 円過剰に支出していた。要介護認定については明らかなリスク上昇は観察されなかった。

上記 1)から 4)については堀尾らが CKD-EPI の日本人用の修正式を開発すると同時に、57 万 4 千人の健診受診者で両推計式を用いて

CKD ステージ分類を比較検討して明らかにしていることの追認作業にあたる。堀尾らによると eGFR<sub>MDRD</sub> では CKD 有病率 (eGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>) が 10%であったのに対して、eGFR<sub>CKDEPI</sub> では 7.9%に減少したとしている<sup>11)</sup>。我々の検討では、12.7%から 6.5%への大幅な低下であった。この違いは集団の年齢構成による違いが影響していると考えられる。eGFR<sub>MDRD</sub> の大きな特徴は、ステージ 2 に属する対象者を、ステージ 1 とステージ 3 に過大と過小評価した両者が存在することである。eGFR<sub>CKDEPI</sub> で 60-74 ml/min/1.73m<sup>2</sup>に評価された対象者は eGFR<sub>MDRD</sub> によって 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> に評価される者が多数存在する。我々のコホート集団では 40 代以降、特に 60 代以降でこのカテゴリーに属する対象者が多かったことから、eGFR<sub>MDRD</sub> によって K/DOQI ステージ 3 と判断された者が、eGFR<sub>CKDEPI</sub> によってステージ 2 と判断された者が多くなり、その結果 CKD 該当者が大幅に減少したというのが真相と思われる。職域の健診受診者は若い世代が多く、堀尾らのデータには多くの若い世代のデータが組み込まれていたと思われるが、本コホート研究参加者は国保被保険者を対象とした健診であったことから 60 歳以降の参加者が多くなり、集団の多数派がステージ 2 の軽度 GFR 低下者で占められてしまい、両推算式による評価の違いも大きくなってしまったと考えられる。

5)~8)の項目については、現時点(平成 24 年 3 月)で日本人を対象として公表されたデータは存在していない。全てが新しい知見であり、日本人のデータで比較対照できるものはない。

昨年の報告書でも提示したが<sup>5)</sup>、ARIC 研究では、CKD ステージ分類に当て従来広く用

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<sup>24)</sup>。昨年 の報告書は最新の日本人用 MDRD 推算式を用いて、先行研究との比較を試みた。ARIC 研究結果との比較では、推算 GFR $\geq 120$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> で更に層別化して、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。しかし、CKD-EPI の推算 GFR を用いると、我々のコホート集団からは推算 GFR  $\geq 120$  の対象者は殆ど消失してしまう(図3の散布図参照)。最近の論文で使われるステージ1のサブクラス分類(eGFR $\geq 105$  と 90-104 ml/min/1.73m<sup>2</sup> に分ける)を用いると、我々のデータでは死亡リスクは eGFR $\geq 105$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> で上がることが示され(本報告書ではデータ提示せず)、Tonelli がカナダ人住民のデータを用いて示した結果と類似している。Tonelli も eGFR 高値群では蛋白尿陽性者での死亡リスク上昇を指摘しており<sup>15)</sup>、日本人を対象としても同様の検討は早急に行うべきであろう。

本報告では CKD ステージ分類別に死亡率、循環器疾患罹患率、末期腎不全発症率を示し、さらに、多変量調整ハザード比を算出して CKD の予後に与える影響を定量的に評価した。日本人を対象として CKD-EPI の推算式を用いた予後評価の報告は現時点で存在していないだけでなく、MDRD 推算式を用いた場合でも CKD ステージ別に末期腎不全発症を定量的に評価したのは本報告が日本人では初めてである。また前向きコホート研究で CKD の末期腎不全発症への影響度を評価した企画は全く存在していない。かつて井関らは沖縄県の健診受診者 10 万人のデータと透析患者のレジストリーとの照合結果から、血清

クレアチニン値が男性で 1.2、女性で 1.0mg/dl を超えると末期腎不全発症のリスクが高まることを報告したが<sup>25)</sup>、前向き観察研究ではなかったため、観察期間の設定はできず、末期腎不全発症のスピードを評価することはできなかった。本研究報告が現時点で、日本人で唯一の末期腎不全発症の速度を見出した研究報告であり、また CKD の末期腎不全発症への影響度を定量的に評価した唯一の研究報告である。

しかし、この研究の大きな限界は、26,000 人の 5 年間の観察期間で、やっと総数 24 人の新規の末期腎不全発症者を同定しただけであったという、イベント数の少なさである。死亡数はすでに 1,000 人を超えており、死亡に関しての種々のリスクの定量的評価は可能となってきたが、現時点で心筋梗塞発症と末期腎不全発症に関してはイベントの少なさから、CKD ステージ分類のようなサブクラスに分けてのリスク評価は困難である。より長い観察期間を設定して末期腎不全発症に CKD がどのような影響を及ぼしているのかを再検討する必要がある。

本研究事業では、研究分担者丹野を中心とした医療費情報収集も行った。詳細は研究分担者丹野の報告に譲るが、前向きコホート研究において、登録時に CKD と判断された対象者が、およそ 5-8 年後の医療費の支出が非 CKD 者と比較して月当たり 7,000 円ほど過剰であったとする報告は、おそらくは日本で初めての報告である。この解析結果は、横断解析とは違って、CKD を有する者は、将来の医療費支出が過剰となることを示したものであり、行政資料としての価値が高い。

CKD が将来の身体障害(disability)発症に影響を与えるのかを検討した研究は殆どみられない。本研究事業では、要介護認定が身体

障害と密接と関係していることを利用して、CKD を有する対象者が将来要介護認定を受けるのか、つまり身体障害を持つようになるのかを定量的に評価することを企画した。12,057人の既往歴のない65歳以上の対象者に限定して行った解析結果では、CKDは要介護認定リスクを高めてはいなかった。

同じく研究分担者の丹野は、本研究事業を根拠として人口動態統計資料の2次利用申請を厚生労働省に行って承認を受けた。詳細については研究者丹野の報告に譲るが、最新のデータセットには、ICD10コードに従った死因コードが付与された。CKDは確かに死亡リスクを上げていたが、どのような死因の死亡を上げていたのかはとても重要である。eGFRの低下として示される慢性腎臓病の存在は、循環器疾患罹患ならびに循環器疾患死亡リスクを高めることが多くの先行研究が示してきたことである。2011年に公表されたTonelliの論文では、eGFR高値群で観察された死亡リスク上昇について、その死因を探るべきであるとしている<sup>15)</sup>。血清クレアチニンをもとに算出するeGFRでは、骨格筋量が少なく痩せている体型の者では血清クレアチニンレベルが低くなる傾向にあり、結果としてGFRを過大評価してしまう可能性があるからである。eGFR高値群に属する者には、糖尿病などの糸球体濾過亢進状態にあるものと、栄養不良などにより骨格筋が減少してGFRが過大評価された者の両者が混在している可能性があり、もし後者(骨格筋量の減少した者)が死亡リスクを上げているのであれば、悪性新生物死亡(多くの例で羸瘦が先行する)、免疫力低下(栄養不良による羸瘦でしばしば観察される)に伴って増加する感染症死亡などのリスク上昇が観察される可能性がある。本研究事業では研究分担者丹野の精力

的な死亡情報調査が実施され、本コホート参加者でも観察されたeGFR高値者についての死因状況についても近日中に明らかにされることが期待される。

CKDが死亡、循環器疾患罹患、介護認定、末期腎不全発症にどのように影響し、そしてCKDがどの程度医療費を過剰に押し上げているのかを示した昨年の報告書のシェーマをここで再掲したい。昨年は空欄であった末期腎不全発症率と医療費支出の項目は、本年度の調査結果を解析することで穴埋めすることができた(図5)。慢性腎臓病は、死亡リスクと循環器疾患罹患リスクをあげるとともに、将来の医療費過剰支出にも影響する。慢性腎臓病を早期に発見し、進展予防と循環器疾患発症リスクを下げる対策を構築することが早急に求められる。

## E. 結論

2002年に公表されたK/DOQIガイドラインが2012年に10年ぶりに書き換えられる。現時点で日本における慢性腎臓病の取り扱いに關しての修正が行われるのかは明らかではないが、欧米では新しいGFRの推算式と新しいCKDステージ分類を用いた評価が広まりつつある。欧米での新しい潮流を受けて、新旧2種類の推算式(CKDEPI推算式とMDRD推算式)を用いてのCKDステージ分類の一致度検定と両推算式を用いたCKDステージ分類で縦断解析を行った。その結果、両者の一致度は決して高くはなく、MDRD推算式は全体的にCKD-EPI推算式の値を過小評価する傾向があり、一方でeGFR正常群または高値群においては非常に強く過大評価する傾向があった。40歳未満の若い世代ではCKD-EPI推算式による推計値が90-104 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>のス

ステージ1に評価される者が多かったのに対して、MDRD 推算式では、ステージ 2 に評価する例が多かった。40 歳以上では、CKD-EPI 推算式による推計値がステージ 2 に評価するものが多かったが、MDRD 推算式ではステージ1とステージ3の過大評価と過小評価の両者が観察された。その結果 MDRD 推算式を用いると eGFR が 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>未満で定義される CKD 有病率は 12.7%であったのに対し、CKD-EPI 推算式では 6.5%まで低下した。MDRD 推算式は NICE ガイドラインのステージ 1から 3a までの死亡リスク上昇は観察されず、3b からの死亡リスク上昇が観察された。CKD-EPI 推算式では、ステージ3aからの有意な死亡リスク上昇が観察され、ステージ1の死亡リスクも上昇していた。ステージ1群の死亡リスク上昇は、アルブミン尿陰性者では観察されず、アルブミン尿陽性者の死亡リスクが非常に高いことが示された。心筋梗塞罹患リスクは両推算式ともにステージ 3a で約 2 倍上昇し、脳卒中罹患リスク上昇は観察されなかった。末期腎不全発症リスクは両推算式ともにステージ 3 以降で指数関数的なリスク上昇が観察された。推算 GFR 低下 (< 60ml /min/1.73m<sup>2</sup>) またはアルブミン尿陽性を CKD ありと定義して比較すると、CKD は死亡リスクを 1.4 倍、心筋梗塞罹患リスクを 1.7 倍、脳卒中罹患リスクを 2.0 倍高めていた。医療費支出は CKD により 1 ヶ月あたり 7,000 円過剰に支出していた。要介護認定については明らかなリスク上昇は観察されなかった。

これらの知見は今まで日本では明らかにされていなかった知見であり、CKD が日本人一般住民の予後に及ぼす影響を評価した数少ない貴重な資料となると考えられた。上記疫学的エビデンスが今後の CKD 対策に生かされる

ことが期待される。

## F. 健康危険情報 特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Fujishima Y, Ohsawa M, Itai K, Kato K, Tanno K, Turin TC, Onoda T, Endo S, Okayama A, Fujioka T. Serum selenium levels are inversely associated with death risk among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3331-8.
- Fujishima Y, Ohsawa M, Itai K, Kato K, Tanno K, Turin TC, Onoda T, Endo S, Okayama A, Fujioka T. Serum Selenium Levels in Hemodialysis Patients Are Significantly Lower than Those in Healthy Controls. *Blood Purif*. 2011 Feb 11;32(1):43-47.
- Yokokawa, H., Yasumura, S., Tanno, K., Ohsawa, M., Onoda, T., Itai, K., Sakata, K., Kawamura, K., Tanaka, F., Yoshida, Y., Nakamura, M., Terayama, Y., Ogawa, A., Okayama, A.: Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(2):89-98.
- Koeda Y, Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Itai K, Tanno K, Ohsawa M, Makita S, Ishibashi Y, Koyama T, Yoshida Y, Omama S, Ogasawara K, Ogawa A, Kuribayashi T, Okayama A. Serum C-reactive protein levels and death and cardiovascular events in mild to moderate

chronic kidney disease.

Int Heart J. 2011;52(3):180-4.

○ Nakamura M, Tanaka F, Takahashi T, Makita S, Ishisone T, Onodera M, Ishibashi Y, Itai K, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Sakata K, Shinichi O, Ogasawara K, Ogawa A, Kuribayashi T, Okayama A. Sex-specific threshold levels of plasma B-type natriuretic Peptide for prediction of cardiovascular event risk in a Japanese population initially free of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2011;108(11):1564-9.

○ Ohsawa M, Kato K, Tanno K, Itai K, Fujishima Y, Okayama A, et al. Seropositivity for Anti-HCV Core Antigen is Independently Associated With Increased All-Cause, Cardiovascular, and Liver Disease-Related Mortality in Hemodialysis Patients. J Epidemiol 2011;21(6):491-9.

○ 大澤正樹、板井一好、丹野高三、藤島洋介、加藤香廉、岡山明、遠藤重厚、小野田敏行、坂田清美、中村元行、栗林 徹、藤岡知昭、KAREN 研究グループ  
透析患者の血清中ヒ素濃度の検討-健常対照との比較、血清ヒ素濃度が心筋梗塞ならびに虚血性脳卒中罹患リスクに与える影響  
日本循環器病予防学会誌(日循予防誌 46: 13-29 2011)第 46 巻第 1 号 13-29  
201120:30-9 (2010)

○ 大澤正樹、板井一好、丹野高三、藤島洋介、加藤香廉、近田龍一郎、岡山明、小野田敏行、坂田清美、中村元行、秋葉 隆、藤岡知昭、KAREN 研究グループ  
透析患者の死因と突然死に関する疫学研究  
日本循環器病予防学会誌(日循予防誌 in press 2012)

## 2. 学会発表

○Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Onoda T, Ogawa A, Ogasawara K, Nakamura M, Sakata K, Makita S, Omama S, Tanaka F, Ishibashi Y, Okayama A Smoking Additively Increases Risks For Death, Acute Myocardial Infarction And Stroke Among Males With Chronic Kidney Disease. 51th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention Annual Conference 2011 Atlanta, Ge March 25 2011.

○Ohsawa M, Itai K, Tanno K, Kato K, Fujishima Y, Nakamura M, Onoda T, Sakata K, Okayama A, and Fujioka T.

Elevated serum arsenic levels are associated with high risks for peripheral artery disease -related death and incident AMI. World Congress of Nephrology on April 8-12, 2011 in Vancouver, Canada

○Itai K, Ohsawa M, Tanno K, Kato K, Fujishima Y, Nakamura M, Onoda T, Sakata K, Okayama A, and Fujioka T. Lack of breakfast, unmarried status and regular drinking habit contribute to increased risks for sudden cardiac death among hemodialysis patients. World Congress of Nephrology on April 8-12, 2011 in Vancouver, Canada

○Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Onoda T, Sakata K, Fujishima Y, Kato K, Okayama A, Turin TC, Fujioka T. Unmarried men who live alone have a high risk for mortality from cardiovascular disease in Japanese hemodialysis patients World Congress of Nephrology 2011. April 8-12, 2011. Vancouver, Canada

○Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Onoda T,

Ogawa A, Ogasawara K, Omama S, Nakamura M, Ishibashi Y, Makita S, Tanaka F, Sakata K, Kuribayashi T, Fujioka Y, Okayama A Lack of Anti-hypertension Therapy among Males with CKD Additively Increases Risks for Stroke. 第75回日本循環器学会総会 2011年8月3日パシフィコ横浜

○Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Onoda T, Ogawa A, Ogasawara K, Omama S, Nakamura M, Ishibashi Y, Makita S, Tanaka F, Sakata K, Kuribayashi T, Fujioka Y, Okayama A Regular Drinking Habit Additively Increases Risks for Cardiovascular Diseases among Men with Chronic Kidney Disease. 第75回日本循環器学会総会 2011年8月4日パシフィコ横浜  
○Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Onoda T, Ogawa A, Ogasawara K, Omama S, Nakamura M, Ishibashi Y, Makita S, Tanaka F, Sakata K, Kuribayashi T, Fujioka Y, Okayama A Risk assessment of CKD-EPI equation compared with that based on MDRD study equation in the Japanese general population. 2011 Annual Meeting of the American Society of Nephrology Nov 10, 2011 Philadelphia, PA

#### H.知的財産権の出願・登録状況

特になし

#### 引用文献

1. 藤岡知昭, 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 in 平成21年度厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 腎疾患対策研究経費

総括報告書. 2010, 厚生労働省: 東京. 藤岡知昭, 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 in 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 腎疾患対策研究事業 平成22年度 総括・分担研究報告書, 藤岡知昭, . 2011, 厚生労働省: 東京.

2. 岩動孝. and 板井一好, 岩手県末期腎不全患者登録事業設立の概要, in 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 腎疾患対策研究事業 平成21年度 総括・分担研究報告書 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 藤岡知昭, 2010, 厚生労働省: 東京. p. 39-74.

3. 丹野高三, 岩手県北地域コホート研究参加者を対象とした医療費分析(進捗状況), in 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 腎疾患対策研究事業 平成22年度 総括・分担研究報告書 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 藤岡知昭, 2011, 厚生労働省: 東京. p. 35-48.

4. 大澤正樹, 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, in 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 腎疾患対策研究事業 平成21年度 総括・分担研究報告書 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 藤岡知昭, 2011, 厚生労働省: 東京. p. 105-135.
6. Matsuo, S., et al., Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*, 2009. **53**(6): p. 982-92.
  7. Rule, A.D., et al., Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 2004. **141**(12): p. 929-37.
  8. Stevens, L.A., et al., Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*, 2006. **354**(23): p. 2473-83.
  9. Stevens, L.A., et al., Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*, 2008. **51**(3): p. 395-406.
  10. Levey, A.S., et al., A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009. **150**(9): p. 604-12.
  11. Horio, M., et al., Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis*, 2010. **56**(1): p. 32-8.
  12. Crowe, E., D. Halpin, and P. Stevens, Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008. **337**: p. a1530.
  13. Matsushita, K., et al., Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 2010. **375**(9731): p. 2073-81.
  14. Skali, H., et al., Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation. *Am Heart J*, 2011. **162**(3): p. 548-54.
  15. Tonelli, M., et al., Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. *Kidney Int*, 2011. **80**(12): p. 1306-14.
  16. 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調査結果 介護認定、脳卒中発症登録に着目した解析結果. 岩手公衆衛生学会誌, 2006. **18** 巻 2 号: p. 25-41.
  17. Ohsawa, M., et al., Cardiovascular risk factors in the Japanese northeastern rural population. *Int J Cardiol*, 2009. **137**(3): p. 226-35.
  18. Makita, S., et al., Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis*, 2009. **204**(1): p. 234-8.



19. 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, 2010. 第 45 卷 1 号 p. 32-47.
20. 丹野高三, 他, 高齢者の body mass index と総死亡、循環器疾患罹患との関連—岩手県北地域コホート研究の 2.7 年の追跡調査より—. 日循予防誌, 2010. 第 45 卷 1 号 p. 9-21.
21. Omama, S., et al., Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. 77(12): p. 1345-9.
22. Jensen, J., et al., Urinary albumin excretion and history of acute myocardial infarction in a cross-sectional population study of 2,613 individuals. *J Cardiovasc Risk*, 1997. 4(2): p. 121-5.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(suppl): p. S1-266.
24. Matsushita, K., et al., Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*, 2010. 55(4): p. 648-59.
25. Iseki, K., Y. Ikemiya, and K. Fukiyama, Risk factors of end-stage renal disease and serum creatinine in a community-based mass screening. *Kidney Int*, 1997. 51(3): p. 850-4.

図1 岩手県北コホート対象地域

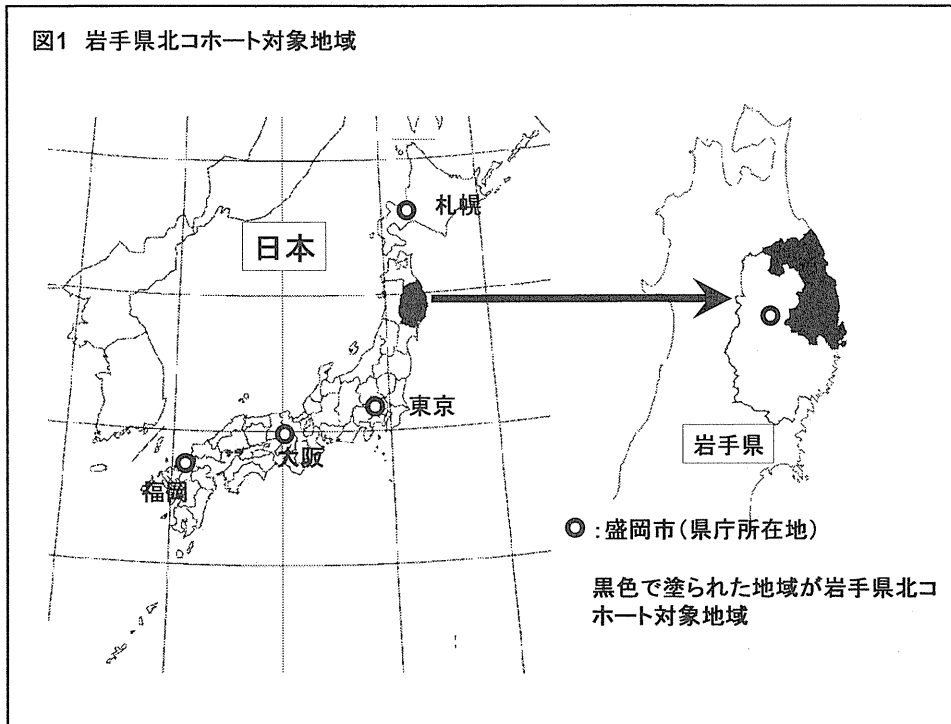


図2 岩手県北地域コホート研究参加者とCKD解析対象者フローチャート

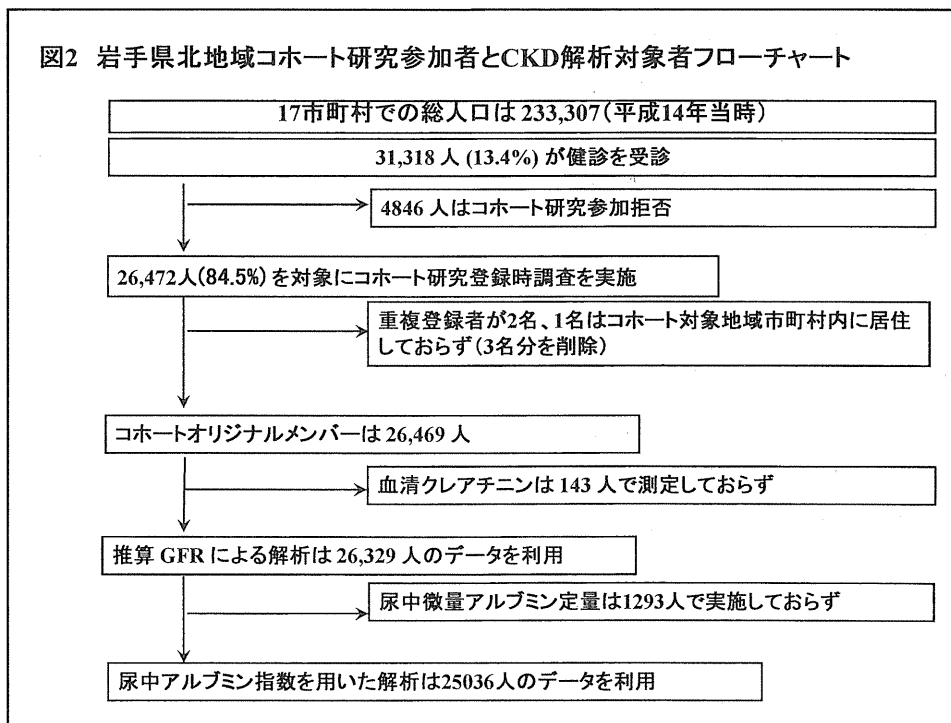


図3. 2種類の推算GFR値の相関(eGFR<sub>CKDEPI</sub>とeGFR<sub>MDRD</sub>)を示す散布図

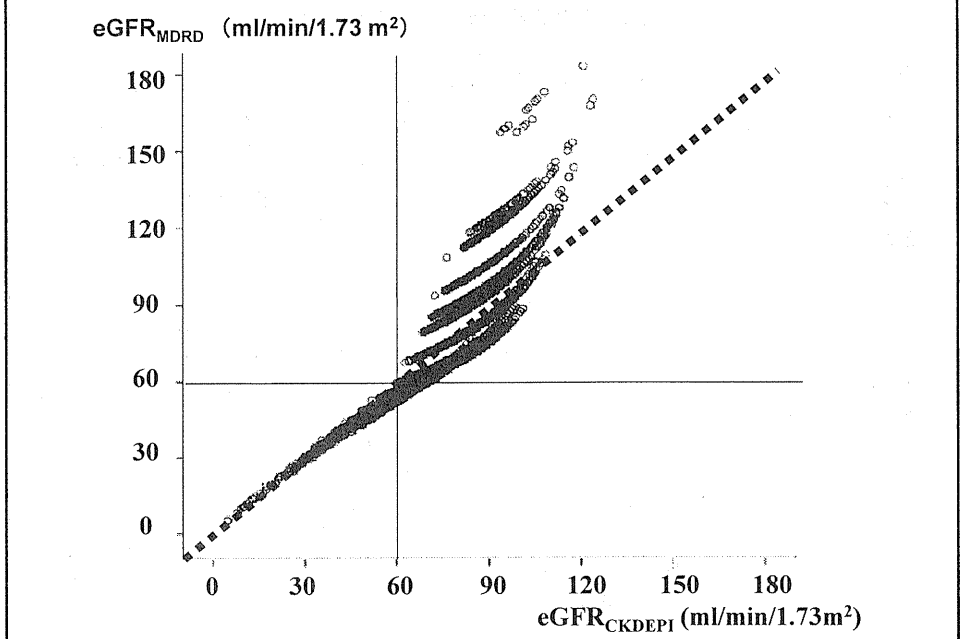


図4. 二つの推算GFR値のヒストグラム

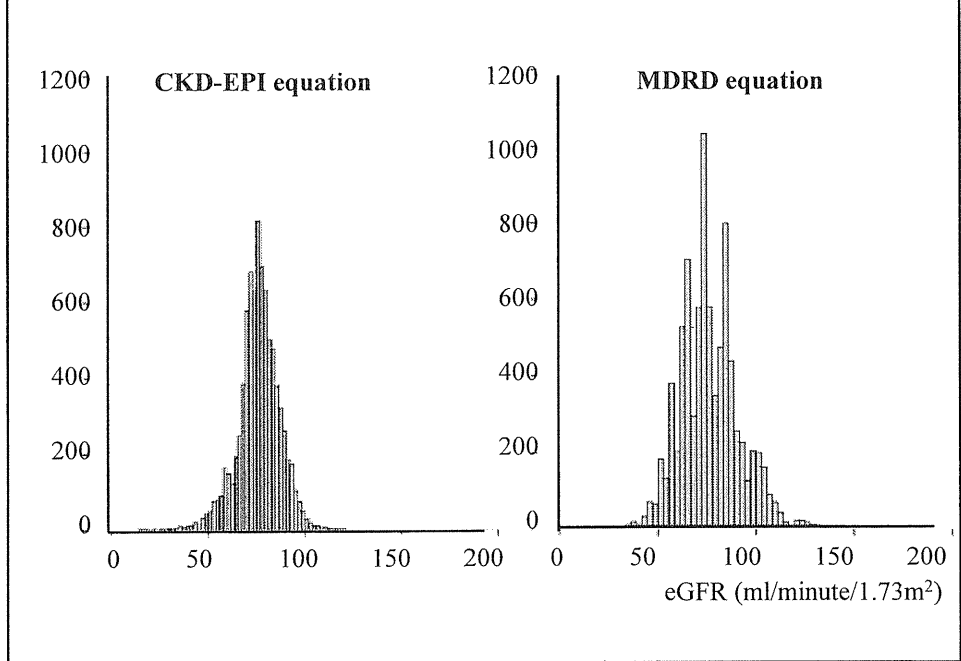


図5. CKDと非CKDの死亡・循環器疾患発症リスク・介護認定リスク・医療費支出の比較

