

201223001A

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業 (腎疾患対策研究事業))

CKD進展予防のための特定健診と特定保健指導の

あり方に関する研究

(H22－腎疾患－ 一般－ 001)

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 木村 健二郎

平成25 (2013) 年 3月

目 次

「CKD進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究」

I. 平成24年度研究組織構成員名簿

II. 総括研究報告

血清クレアチニンを測定しないことによるCKDの見逃しの評価

木村健二郎 他 ----- 1

III. 分担研究報告

1. CKD進展予防のための保健指導プログラム策定に資する指標の検討

渡辺毅 他 ----- 5

2. 特定健診における受診者の食塩摂取量の評価法の確立

藤垣嘉秀 他 ----- 9

3. CKDにおける運動習慣の検討

守山敏樹 ----- 11

4. CKD進展予防のための特定健診・保健指導に関する基本的な考え方と学習教材

松川洋子 ----- 17

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 21

V. 研究成果の刊行物・別刷

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
「CKD進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究に関する研究」
研究組織

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	木村健二郎	聖マリアンナ医科大学・腎臓・高血圧内科	教授
研究分担者	渡辺毅 藤垣嘉秀 柴垣有吾 笠原正登	福島県立医科大学・腎、内分泌・代謝内科 浜松医科大学・第一内科教室 聖マリアンナ医科大学・腎臓・高血圧内科 京都大学EBMセンター	教授 講師 准教授 准教授
研究協力者	守山敏樹 松川洋子 旭浩一 安田隆 保野慎治 安田日出夫 小田巻眞理 谷 重喜	大阪大学保健センター 北海道上川町役場保健福祉課医療給付グループ 福島県立医科大学・腎、内分泌・代謝内科 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 京都大学EBMセンター 浜松医科大学・第一内科 浜松医科大学・健康栄養学科 浜松医科大学・情報医学	教授 主査 講師 准教授 助教 助教 教授 教授
事務局	富永直人	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	助教
事務局	マクベイン由紀	〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 TEL:044-977-8111 FAX:044-977-7873	
経理事務担当者	久保田恭司	聖マリアンナ医科大学・財務部 TEL:044-977-8111 内線 5851 FAX:044-977-9310	

総括研究報告

血清クレアチニンを測定しないことによるCKDの見逃しの評価

研究代表者

木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

研究要旨

特定健診はCKDを早期発見できる絶好の機会であるが血清クレアチニンが必須項目となっていないため、CKDを見逃す可能生が指摘されている。本研究では血清クレアチニンを自主的に測定している20の自治体の578,965人の特定健診のデータを用いて検証した。対象住民におけるCKDの頻度は、18.6%であった。eGFR < 60 ml/min/1.73m²の81,572人のうち尿蛋白陰性者は72,956人(89.4%)であった。eGFR < 60 ml/min/1.73m² および/または尿蛋白1+以上で定義されたCKD 102,061人の住民のうち、尿蛋白陰性者は71.5%であった。すなわち、特定健診では血清クレアチニンを測定しなければ、CKDの70~90%を見逃す可能性があった。特定健診では、血清クレアチニンの測定を必須化することが必要である。本研究は研究班の全体研究として行ったものである。

研究分担者：

渡辺毅 福島県立医科大学
腎、内分泌・代謝内科

藤垣嘉秀 浜松医科大学
第一内科教室

柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学

笠原正登 京都大学 EBM センター

研究協力者：

守山敏樹 大阪大学保健センター

松川洋子 北海道上川町役場保健福祉課医療給付グループ

旭浩一 福島県立医科大学
腎、内分泌・代謝内科

保野慎治 京都大学 EBM センター

安田 浜松医科大学

日出夫 第一内科

小田巻 浜松医科大学

眞理 健康栄養学科

谷重喜 浜松医科大学
情報医学

富永直人 聖マリアンナ医科大学
腎臓・高血圧内科

A. 研究目的

特定健診はCKDを早期発見できる絶好の機会であるが血清クレアチニンが必須項目となっていない。そのため、CKDを見逃す可能生が指摘されている。本研究では血清クレアチニンを自主的に測定している自治体の特定健診のデータを用いて、もし、血清クレアチニンが測定されなかったらどの程度CKDを見逃す可能生があるかを検証することを目的とした。

B. 研究方法

対象者：表1に示す20府県の2008年の健診受診者のうち血清クレアチニンが自主的に測定されていた578,965人のデータを対象とした。男性42%、年齢61±10（平均±SD）歳であった。

表 1. 解析に用いた住民

	度数	パーセント	有効パーセント	累積パーセント
有効				
茨城県	15708	2.7	2.7	2.7
沖縄県	137996	23.8	23.8	26.5
宮崎県	46234	8.0	8.0	34.5
宮城県	15772	2.7	2.7	37.3
熊本県	10913	1.9	1.9	39.1
高知県	29	0	0	39.1
佐賀県	2834	5	5	39.6
埼玉県	3433	6	6	40.2
新潟県	35579	6.1	6.1	46.4
神奈川県	50054	8.6	8.6	55.0
石川県	6005	1.0	1.0	56.1
大阪府	18707	3.2	3.2	59.3
長崎県	6708	1.2	1.2	60.4
長野県	11718	2.0	2.0	62.5
東京都	26161	4.5	4.5	67.0
徳島県	4328	7	7	67.7
栃木県	5838	1.0	1.0	68.7
福岡県	145426	25.1	25.1	93.9
福島県	9221	1.6	1.6	95.5
北海道	26301	4.5	4.5	100.0
合計	578965	100.0	100.0	

解析

SPSS version 17.0 (IBM, Chicago, IL)を用いた。

(倫理面への配慮)

匿名化された健診データを用いる後ろ向き解析であるため、倫理的な問題は生じない。個人情報には取り扱わない。

C. 研究結果

1. CKD の頻度

eGFR<60 ml/min/1.73m² の頻度は 14.6%、尿蛋白 1+以上の頻度は 5.2%で、どちらかまたは両者を有するCKDの頻度は 18.6%であった。

2. eGFRによるCKDのステージの頻度

G1 4.1%, G2 15.4%, G3a 71.2%, G3b 7.7%, G4 1.1%, G5 0.5% で、ステージ別の頻度には男女で大きな差異は見られなかった。

3. 血清クレアチニンを測定しない場合のCKDの見逃し率 (表 2, 表 3, 表 4, 表 5)

表 2. eGFR(1: eGR < 60 ml/min/1.73m²)と尿蛋白(0:陰性)のクロス表

		UP01		合計	
		0	1		
GFR01	0	度数	458697	20489	479186
		GFR01 の %	95.7%	4.3%	100.0%
		UP01 の %	86.3%	70.4%	85.5%
1		度数	72956	8616	81572
		GFR01 の %	89.4%	10.6%	100.0%
		UP01 の %	13.7%	29.6%	14.5%
合計		度数	531653	29105	560758
		GFR01 の %	94.8%	5.2%	100.0%
		UP01 の %	100.0%	100.0%	100.0%

血清クレアチニンと尿蛋白を測定した住民 560,758 人のうち eGFR < 60 ml/min/1.73m² のCKDは 81,572 人であった。そのうち尿蛋白陰性者は 72,956 人(89.4%)であった。すなわち、血清クレアチニンを測定しなければ、eGFR < 60 ml/min/1.73m² の住民の 89.4%がCKDと認識されないという結果であった。また、尿蛋白陰性群でのCKDの頻度は 13.7% であった。

表 3. CKD (1: eGR < 60 ml/min/1.73m² and/or 尿蛋白 1+以上) と尿蛋白(0:陰性)のクロス表

		UP01		合計	
		0	1		
GFRgrade	G1	度数	0	4355	4355
		%	.0%	100.0%	100.0%
G2		度数	0	16134	16134
		%	.0%	100.0%	100.0%
G3a		度数	66276	5917	72193
		%	91.8%	8.2%	100.0%
G3b		度数	6041	1812	7853
		%	76.9%	23.1%	100.0%
G4		度数	450	632	1082
		%	41.6%	58.4%	100.0%
G5		度数	189	255	444
		%	42.6%	57.4%	100.0%
合計		度数	72956	29105	102061
		%	71.5%	28.5%	100.0%

eGFR < 60 ml/min/1.73m² and/or 尿蛋白 1+以上で定義されたCKD 102,061 人の住民のうち、尿蛋白を有するのはわずか 28.5% であった。すなわち、尿蛋白のみの測定ではCKDの 71.5%を見逃す可能性があることが示された。eGFRによるステージ別の見逃し率は、G3a 91.8%, G3b 76.9%, G4 41.6%, G5 42.6% で、特にG3で見逃し率が高いことが分かった (CKDの定義

から G1 と G2 における CKD では尿蛋白は 100% 陽性である)。

表 4. 全体での年代別 CKD の割合

			CKD01		合計
			0	1	
年齢10歳刻み	40歳未満	度数	11145	2114	13259
		%	84.1%	15.9%	100.0%
40歳代	度数	53395	6608	60003	
	%	89.0%	11.0%	100.0%	
50歳代	度数	85605	13922	99527	
	%	86.0%	14.0%	100.0%	
60歳代	度数	198978	45513	244491	
	%	81.4%	18.6%	100.0%	
70歳以上	度数	109578	36786	146364	
	%	74.9%	25.1%	100.0%	
合計	度数	458701	104943	563644	
	%	81.4%	18.6%	100.0%	

表 5. CKD 群での年代別尿蛋白の有無

			UPO1		合計
			0	1	
年齢10歳刻み	40歳未満	度数	1110	549	1659
		%	66.9%	33.1%	100.0%
40歳代	度数	3089	2624	5713	
	%	54.1%	45.9%	100.0%	
50歳代	度数	8423	4438	12861	
	%	65.5%	34.5%	100.0%	
60歳代	度数	33118	12032	45150	
	%	73.4%	26.6%	100.0%	
70歳以上	度数	27216	9462	36678	
	%	74.2%	25.8%	100.0%	
合計	度数	72956	29105	102061	
	%	71.5%	28.5%	100.0%	

年齢別にみると、年齢が上がるにつれて、CKD が増加するとともに、尿蛋白陰性の CKD の割合も増加することも示された。すなわち、CKD のうち、尿蛋白陰性の割合は 40 歳台では 54.1%、50 歳台では 65.5%、60 歳台では 73.4%、70 歳以上では 74.2%であった。

4. リスク因子の有無による解析

(1) 高血圧

高血圧の有無と CKD の有無が同時に判断出来た住民 492,118 人のうち、高血圧患者は 229,751 人、46.7%であった。高血圧患者での CKD は 55,086 人、24%と、この住民群における CKD 95,063 人、19.3%に比して高頻度であった。CKD のうち尿蛋白陰性はこの住民群では 71.5%であったが、高血圧患者では 66.8%で

あった。尿蛋白の陽性率はこの住民全体では 5.2%であったが、高血圧を有する住民では 7.8%と高かった。

(2) 糖尿病

糖尿病の有無と CKD の有無が同時に判断出来た住民 319,661 人のうち糖尿病患者は 54,790 人、17.1%であった。糖尿病患者での CKD は 14,377 人、26.2%、この住民における CKD 61,116 人、19.1%に比して高頻度であった。CKD のうち尿蛋白陰性はこの住民では 71.5%、糖尿病患者では 49.9%であった。尿蛋白の陽性率は全住民では 5.2%であったが、糖尿病を有する住民では 13.0%と高かった。

(3) 脂質異常症

脂質異常症の有無と CKD の有無が同時に判断出来た住民 513,556 人のうち脂質異常症患者 294,266 人、57.3%であった。脂質異常症での CKD は 58,953 人、20.0%で、この住民での CKD 93,083 人、18.1%に比して高頻度であった。この住民群における CKD のうち 71.5%は尿蛋白陰性であったが、脂質異常症患者では 70.2%であった。CKD のうち尿蛋白陰性はこの住民では 71.5%、脂質異常症では 70.2%であった。尿蛋白の陽性率は全住民では 5.2%であったが、脂質異常症を有する住民では 6.0%とやや高かった。

(4) 肥満

BMI が増えると CKD の頻度が上昇することが示された(表 5)。

表5. BMI と CKD のクロス表

		CKD01		合計
		0	1	
18.5未満 やせ	度数	27238	4573	31811
	%	85.6%	14.4%	100.0%
18.5~25.0 普通	度数	312684	65581	378265
	%	82.7%	17.3%	100.0%
25.0~35.0 軽度肥満	度数	102971	29543	132514
	%	77.7%	22.3%	100.0%
35.0~40.0 中等度肥満	度数	12622	4151	16773
	%	75.3%	24.7%	100.0%
35.0~40.0 高度肥満	度数	1437	513	1950
	%	73.7%	26.3%	100.0%
40.0以上 超肥満	度数	258	113	371
	%	69.5%	30.5%	100.0%
合計	度数	457210	104474	561684
	%	81.4%	18.6%	100.0%

D. 考察

今回の約 58 万人の特定健診データからは、血清クレアチンを測定しない場合の CKD の見逃しが、CKD 全体の 71.5%にもなることが示されたことは意義が大きい。特に、eGFR < 60 ml/min/1.73m² の CKDに限ると実に 89.4%が見逃されることになる。

特定健診は CKD のスクリーニングとして計画されているわけではないが、CKD を早期に発見して対策をたてることのできる絶好のチャンスである。CKD は末期腎不全のみならず心血管疾患の高危険群であるから、特定健診を活かして CKD 対策を立てることは国民の健康を維持するためには喫緊の課題である。そのためには尿蛋白のみでは全く不十分であり、血清クレアチンを測定することが必須であることが示された。

また、今回の横断データの解析では、高齢になるにしたがい尿蛋白陰性の CKD が増加していることも示された。いわゆる腎硬化症の頻度が増加していることを反映している可能性がある。腎硬化症は末期腎不全で透析導入になる原因疾患として増加しつつあることを考えると、高齢化社会を迎えて重要な知見と思われる。また、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満では CKD の頻度が高くなることも示された。

E. 結論

特定健診では血清クレアチンを測定しなければ、CKD の 70~90%を見逃す可能性が示された。特定健診で血清クレアチンの測定を必須化することが必要である。

F. 健康危険情報 無し

G. 研究発表 無し

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

分担（テーマ別ワーキンググループ）研究報告

分担研究報告書

平成 24 年度厚生労働科学研究（腎疾患対策研究事業）

「CKD進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究」

CKD進展予防のための保健指導プログラム策定に資する指標の検討

研究分担者 渡辺 毅 福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科 教授
研究協力者 旭 浩一 福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科 准教授
松川洋子 北海道上川町役場 保健福祉課・医療給付グループ 主査

研究要旨

特定健診受診者コホートのデータベースを用いて、prehypertension（高血圧前症）とprediabetes（前糖尿病状態）のCKDリスクとの関連につき解析し、CKD早期発見と進展予防のための保健指導におけるリスク抽出や介入における意義を検討した。

A. 研究目的

1) 特定健診協力コホートの拡大とデータベースの構築

前年度に引き続き特定健診データの提供に協力するコホートを募り、経年変化量の解析が可能なデータベースの構築を図る。

2) CKD 進展予防のための特定保健指導にあたり、リスク抽出や介入に当たって特に着眼すべき指標を検討する。【共同研究者：藤元昭一、佐藤佑二、矢野祐一郎（宮崎大学医学部血液血管先端医療学、第一内科）】

a. 一般住民における prehypertension（高血圧前症）とCKDの関連性

Prehypertension（高血圧前症：pre-HT，血圧 120-139/80-89mmHg）と心血管イベントとの関連が知られている。Pre-HT と慢性腎臓病（CKD）の関連性について検討する。

b. Prediabetes（前糖尿病状態）のCKDリスクの検討

糖尿病発症のリスクの高い者を見出して、早期に介入することによりその発症を未然に防ぐことの重要性が高まっており、

prediabetes（pre-D：血糖値が正常値よりは高いものの、糖尿病と診断されるほどではない状態）の概念が米国糖尿病学会（American Diabetes Association：ADA）から提唱されている。従来 Fasting Plasma Glucose 100-125 mg/dl または OGTT 2 時間値 140-200 mg/dl のいずれかを満たすものとされ、2010 年のガイドライン改訂で HbA1C 5.7-6.4%（国際標準値）が新たな基準に追加された。Pre-D はCVDのリスクとの報告はあるが、蛋白尿との関連については定かではない。Pre-D が蛋白尿のリスクかどうか検討した。

B. 研究方法

1) 特定健診協力コホートの拡大とデータベースの構築

全国の自治体保健師並びに所属自治体へ複数年度の特定健診データ提供についての協力依頼、データ提供のための契約締結を継続した。

2)-a 一般住民における prehypertension（高血圧前症）とCKDの関連性

上記データベースを用い、年齢、性、BMI、収縮期・拡張期血圧のすべてそろう対象者

で、なおかつ心血管イベント既往を有する者、およびその既往の有無が不明瞭なケースを除外した合計 232,025 例を対象に、pre-HT と慢性腎臓病 (CKD) 並びにその危険因子との関連を横断的に検討した。血圧はガイドラインに準じて (1) 至適血圧, <120/80mmHg (n=75,474); (2) 正常血圧, 120-129/80-84mmHg (n=59,194); (3) 正常高値血圧, 130-139/85-89mmHg (n=46,547); (4) 高血圧, 血圧 \geq 140/90mmHg あるいは高血圧治療中 (n=50,810) の 4 群に分類した。CKD は eGFR 60mL/min/1.73 m² 未満あるいは蛋白尿 (試験紙法>1+) と定義した。

2)-b Prediabetes (前糖尿病状態) の CKD リスクの検討

上記データベースを用い、年齢、性、BMI、収縮期・拡張期血圧のすべてそろった対象者で、なおかつ心血管イベント既往を有する者、およびその既往の有無が不明瞭なケースを除外した合計 228,778 例を対象に pre-D と蛋白尿 (試験紙法>1+) の関連を横断的に検討した。特定健診データにおける pre-D 判定の定義として ADA の新基準である HbA1c (5.7-6.4% : 国際標準値) 単独 (PD-A1c) のほかに空腹時血糖値異常 (100-125 mg/dl) 単独 (PD-IFG)、その両者 (PD-Both) の計 3 種類を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究事業に関する研究計画は日本腎臓学会倫理委員会の承認を得ている。本研究の実施に当たっては「疫学研究に関する倫理指針」を遵守する。なお解析に用いたデータセットは連結不可能匿名化処理がなされており、対象者の個人情報保護されている。

C. 研究結果

1) 特定健診協力コホートの拡大とデータベースの構築

全国 309 自治体へ協力依頼を行い、特定健

診データ提供のための契約を 138 自治体と締結した (平成 24 年 10 月まで)。データ回収、編集を進め、全国 24 都道府県の自治体国保を中心に延べ約 168 万件の健診データ (特定健診初年度 (平成 20 年度) 分約 69 万件、最長 4 年分) を入手し、経年観察可能なデータデータセットを作成した。

2)-a 一般住民における pre-hypertension (高血圧前症) と CKD の関連性

血圧カテゴリー別における CKD の頻度は、男性 (n=89,732) では至適血圧群 : 13.9%、正常血圧群 : 15.6%、正常高値群 : 18.1%、高血圧群 : 20.7% であるのに対して、女性 (n=142,293) では至適血圧群 : 10.9%、正常血圧群 : 11.6%、正常高値群 : 12.9%、高血圧群 : 15.0% と、その頻度に性差が認められた。(P<0.001 by chi square test)

年齢補正後のロジスティック解析では、CKD のリスクは至適血圧に対し、男性では正常高値血圧の pre-HT で有意に大となった (OR (95% CI) : 1.11 (1.05-1.17), P<0.001)。一方、女性では pre-HT では有意とならなかった。肥満 (BMI>25 kg/m²) は男女ともに CKD のリスクを増加 (OR (95% CI) : 男性 1.43 (1.38-1.49), P<0.001、女性 OR (95% CI) : 1.26 (1.22-1.31), P<0.001) させ、男性において至適血圧との比較で CKD リスクに対する pre-HT との相加的効果を認めた。

2)-b Prediabetes (前糖尿病状態) の CKD リスクの検討

3 種類いずれかの定義に合致する例 (全 pre-D) は全体の 43.8%、定義別の内訳は PD-A1c 53.7%、PD-IFG 21.7%、PD-Both 24.5% であり、ADA の HbA1c を用いる新基準では PD-IFG の 21.7% が検出されることが判った。全 pre-D では種々の因子で補正しても、正常血糖者に比べて蛋白尿のリスクが有意に高かった。(Odds ratio (OR) : 1.093, 95% 信頼区間 (CI) 1.046-1.142, p<0.01)。Pre-D の定義別に蛋白尿のリスクを評価すると、PD-IFG で

OR; 1.217, 95%CI; 1.140-1.300、PD-Bothで OR; 1.249, 95%CI; 1.174-1.329 と有意であったが PD-A1c では有意ではなかった。

D. 考察

1) 特定健診協力コホートの拡大とデータベースの構築

健診検査項目、各種臨床指標ばかりでなく問診項目の経年的観察から明らかになる受療行動、生活習慣およびその改善に対する意欲などの変容などに着目した解析が今後の保健指導プログラムの策定のために貴重な知見となり得ると考えられる。収集したデータ量、データベース作成にかかる作業量は膨大であり、データベースの詳細な解析の余地が極めて大きい。本研究事業終了後も本データベースを関連研究で有効に活用すべきと考えられる。

2)-a 一般住民における prehypertension(高血圧前症) と CKD の関連性

男女ともに CKD の頻度は血圧上昇とともに増大し、肥満により CKD のリスクは増加するが、男性では正常高値血圧の pre-HT であっても CKD の独立した有意のリスク因子となり、特に肥満を伴う場合にはリスクが相加的に増大することが示唆される。CKD の早期発見と進行予防のための介入の際に留意すべき事項と考えられる。

2)-b Prediabetes (前糖尿病状態) の CKD リスクの検討

pre-D は蛋白尿のリスクである。preD の定義として HbA1c 単独の基準に比べ、空腹時血糖異常を用いた基準の方がより蛋白尿のリスクを反映し、蛋白尿のリスク評価の際に留意すべきと考えられる。

E. 結論

1. 特定健診データの経年的提供が可能なデータベースを拡大した。

2. データベースの解析により高血圧前症の男性における肥満は CKD のリスク評価ならびにテーラーメイドの保健指導プログラム立案上の着眼点となり得ること、preD が蛋白尿のリスクであり、その検出には空腹時血糖異常を用いるのが望ましい可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population -A nationwide database of 232,025 persons-. *Kidney International* 81: 293-299 2012

2) Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3862-3868, 2012

2. 学会発表

1) Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kitamura K, Watanabe T: Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria. *Kidney Week 2012 (Annual Meeting of American Society of Nephrology)* 2012. 11. 1 San Diego

2) Kikuchi M, Fujimoto S, Sato Y, Kitamura K, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yoshida H, Asahi K, Watanabe T: Hyperuricemia is associated with proteinuria in women, but not in men: A cross-sectional study of Japanese general population. *Kidney Week*

2012 (Annual Meeting of American Society of Nephrology) 2012. 11. 1 San Diego

3) 佐藤佑二、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: 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討. 第55回日本腎臓学会学術総会 平成24年6月2日. 横浜市

4) 石神敏博、山本陵平、長澤康行、猪阪善隆、今田恒夫、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: 特定健診受診者における肝酵素と尿蛋白の関連性の検討. 第55回日本腎臓学会学術総会 平成24年6月2日. 横浜市

5) 矢野裕一郎、佐藤祐二、藤元昭一、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、旭浩一、渡辺毅: 脈圧と蛋白尿の関連性—糖尿病 vs. 非糖尿病での比較検討—. 第101回日本内科学会 平成24年4月14日. 京都市

6) 若杉三奈子、成田一衛、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: 成人以降の体重増加は慢性腎臓病と関連する. 第101回日本内科学会 平成24年4月14日. 京都市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究報告書

平成 22 年度厚生労働科学研究（腎疾患対策研究事業）
「CKD進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究」

特定健診における受診者の食塩摂取量の評価法の確立

研究分担者 藤垣 嘉秀 浜松医科大学内科学第一講座 准教授
研究協力者 安田日出夫 浜松医科大学内科学第一講座 助教
研究協力者 小田巻眞理 浜松大学健康栄養学科 教授
研究協力者 谷 重喜 浜松医科大学情報医学 教授

研究要旨：

特定健診においても採取可能であると考えられるスポット尿を用いた検討において、単一スポット尿よりも眠前尿と来院時尿の尿中Na/クレアチニン比の平均を用いた推算1日食塩摂取量は、24時間蓄尿からの実測1日食塩摂取量との相関に優れることを確認した。2スポット尿を用いた新たな1日食塩摂取量推算式を作成し、単一スポット尿を用いる既存の推算式と比較し高い相関係数を示すことを確認した。CKD指導において重要と考えられる1日蛋白摂取量に関しても尿中尿素窒素/クレアチニン比および推算クレアチニン排泄量を用いMaroni式にて検討した。単一スポット尿よりも眠前尿と来院時尿での尿中尿素窒素/クレアチニン比が1日蛋白摂取量推算に優れた。特定健診の場では24時間蓄尿は困難であるが、健診前日の眠前尿を持参し受診時尿を採取することで比較的精度良く1日食塩摂取量/1日蛋白摂取量の推算が可能であることが示された。

A. 研究目的

特定健診における受診者の食塩摂取量および蛋白摂取量の評価法の検討と、これに基づく特定保健指導と指導効果の評価法の確立を目指す。

B. 研究方法

(1) スポット尿による1日食塩摂取量の推算：

眠前尿と来院時尿からクレアチニン(Cr)とNa濃度を測定し、尿中Na/Crから既存の推算1日Cr排泄量を用いた1日Na排泄量から1日食塩摂取量を推算し、蓄尿からの実測1日食塩摂取量との相関を検討した。

対象は、浜松医科大学附属病院腎外来に通院中の患者の延べ353尿検体。眠前尿と来院時尿（健診受診時を想定）を採取し、単一尿および眠前尿と来院時尿の平均Na/Cr排泄および推算Cr排泄量から導いた推算1日食塩摂取量と実測1日食塩摂取量との相関を検討した。また、2スポット尿を用いた新たな推算式の作成を試みた。

Validationの実施：対象は、聖マリアンナ医科大学腎外来に通院中の患者の65尿検体。

(2) スポット尿による1日蛋白摂取量の推算：

1日食塩摂取量の推算に使用した検体を用いて、尿中尿素窒素（UN）、Cr濃度、尿蛋白濃度を測定し、1日蛋白摂取量をMaroniの式を用いて推算した。スポット尿では1日尿中尿素窒素量をUN/Cr比から1日尿中Cr

排泄量を用いて、1日尿蛋白排泄量を尿蛋白/Cr比から1日尿中Cr排泄量を用いて算出した。

（倫理面への配慮）

浜松医科大学および聖マリアンナ医科大学での倫理審査を経て、被験者には説明と同意を文書で実施した。

C. 研究結果

(1) スポット尿による1日食塩摂取量の推算：延べ353尿検体で、推算1日尿中クレアチニン排泄量から±30%以内の24時間蓄尿検体280尿検体を適切に蓄尿された検体とし、そのうち利尿薬使用を除外した、216尿検体を検討対象とした。

スポット尿からの推算1日食塩摂取量と蓄尿からの実測1日食塩摂取量との相関係数rは、来院時尿0.48、眠前尿0.50、来院時と眠前尿の平均0.66で来院時と眠前尿の平均が最も高い相関係数を示した。

新たな推算式：来院時と眠前尿の尿中Na/Cr比の平均を用いて新たな1日食塩摂取量推算式を作成した。

Estimated Salt Intake (g/day)=

$2.73 \times \log \{ (\text{mean urinary Na/Cr ratio of 2 spot urine collections}) \times \text{estimated Cr excretion} / 10 \} + 1.71$

・Log: natural logarithm

・mean urinary Na/Cr ratio (mEq/mg) : mean value of 2 spot urine samples

・ estimated Cr excretion (mg/day): Kawasaki's equation (Clin Exp Pharmacol Physiol 1993;20:7-14)

216 検体での新たに作成した推算式での相関は $r=0.57$ で、スポット尿を用いた既存推算式(J Hum Hypertension 2002; 16:97-103)では $r=0.38$ であり、新たに作成した推算式が優れた。

Validation: 検討に適切な 17 尿検体を使用し、新たに作成した推算式での相関は $r=0.70$ で、スポット尿を用いた既存推算式では $r=0.61$ であり、新たに作成した推算式での優性が確認された。

(2) スポット尿からの 1 日蛋白摂取量の検討: スポット尿からの尿中 UN/Cr 比と蓄尿からの尿中 UN/Cr 比との相関係数 r は、来院時尿で 0.72、眠前尿 0.72、来院時と眠前尿の平均 0.83 で来院時と眠前尿の平均が最も高い相関係数を示した。さらに、Maroni の式を用いて推算したスポット尿からの 1 日蛋白摂取量と蓄尿からの 1 日蛋白摂取量との相関係数 r は来院時尿で 0.64、眠前尿 0.66、来院時と眠前尿の平均 0.72 で来院時と眠前尿の平均が最も高い相関係数を示した。

D. 考察

CKD を念頭においた特定保健指導には、減塩指導が欠かせない。また、蛋白摂取量の把握と指導も CKD 進展抑制には重要である。多人数での集団指導の効果は不良であることはよく知られており、健診受診者の 1 日食塩摂取量及び 1 日蛋白摂取量の把握を基本とした、保険指導を受ける必要のある健診者の絞り込みによる少人数での指導が必要である。検便を持参するように、健診前日の眠前尿を持参することは可能と考え

られる。今回、眠前尿と受診時尿の両者を用いることで、比較的精度良く 1 日食塩摂取量および 1 日蛋白摂取量を推算することができる可能性が示された。

しかし、新たな食塩摂取推算式作成においては、使用検体の 80% で食塩排泄に影響の可能性があるレニン・アンジオテンシン抑制薬を使用していることや Validation の検体数が少数であることが問題点として残る。

E. 結論

特定健診前日の眠前尿を持参し、受診時尿を採取することにより比較的精度良く 1 日食塩摂取量および 1 日蛋白摂取量を推算することができる可能性が示唆された。今後、保健指導必要者の 1 日食塩/蛋白摂取量の基準設定と選定を念頭にした評価法の確立が必要である。また、繰り返しの評価・指導による指導効果の判定法の確立も必要である。

F. 研究発表

(1) Hideo Yasuda, Yoshihide Fujigaki, Shigeki Tani, Mari Odamaki, Naoto Tominaga, Koichi Asahi, Toshiki Moriyama, Tsuyoshi Watanabe, Akira Hishida, Kenjiro Kimura. Study on estimating daily sodium and urea nitrogen excretion from 2 spot urine samples for dietary guidance to people receiving specific medical checkup. The 2nd Chronic Kidney Disease Frontier Meeting 2013. 2. 23 in Nagoya

(2) 安田日出夫、藤垣嘉秀、谷重喜、小田巻眞理、富永直人、旭浩一、守山敏樹、渡辺毅、菱田明、木村健二郎。健診受診者を念頭にした 1 日食塩および蛋白摂取量推定法の検討。第 56 回 日本腎臓学会学術総会 平成 25 年 5 月 12 日発表予定

G. 知的財産の出願・登録状況 なし

CKD における運動習慣の検討

分担研究者

守山 敏樹

大阪大学保健センター

教授

研究要旨：

特定健康診査・保健指導において、CKD を対象とした保健指導は設定されていない。しかし、CKD は特定健康診査・保健指導制度の最大の目標である心血管疾患のリスクであり、かつ医療経済の負担を増す末期腎不全・透析に至るリスクでもあり、CKD 対策を抜きにした特定健康診査・保健指導の実施は実効性に問題が生じる可能性が予想される。今回、我々の班研究で収集した特定健診を対象とした横断研究において運動習慣は蛋白尿出現の予防因子であることが明らかとなった。運動習慣は生活習慣の一つの中核をなすものであり、それが CKD 発症進展にいかなる影響を及ぼすかは、今後の保健指導のあり方を考える上で有用性が高く、エビデンスに基づいた実効性のある保健指導法構築に寄与することが期待される。また、この保健指導法の中で運動習慣に関する保健指導は、特定健康診査後の介入として食事指導と並んで重要な位置づけにある。運動習慣が、蛋白尿の予防すなわち CKD の発症の予防効果があることが示唆される本研究結果は非常に重要な知見と考えられる。

A. 研究目的

特定健康診査・保健指導では、メタボリックシンドロームを対象とした保健指導が体系的に実施されている。一方、近年の研究によりわが国に 1350 万人程度存在することが明らかとなった CKD は特定健康診査の結果に基づく保健指導の対象とはなっていない。CKD が心血管イベントのリスク因子であり、またメタボリックシンドロームが CKD の発症・進展因子であることが明らかとなってきた現状を踏まえると特定健康診査結果に基づいた CKD 対策を推進することは国民の健康増進を考える上で意義深い。本

研究は特定健康診査・保健指導における CKD 対策のあり方について、特に実効のある保健指導の進め方の具体を提示することを目的とする。

本年度は、保健指導の対象となる運動習慣に焦点をあて、本研究班で収集した特定健診コホートのデータを用いて横断研究を実施した。

運動習慣は、図 1 に示されるように虚血性心疾患の発症を予防することはよく知られている。

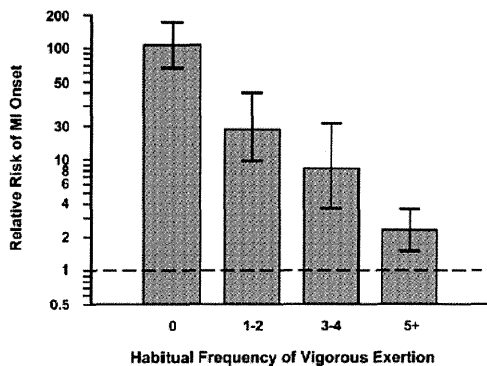


図1 運動習慣と虚血性心疾患の関連
Thompson-PD, FrankliBA, et al, Circulation. 2007 May 1;115(17):2358-68.
この機序としては耐糖能を良くし、糖尿病を予防し、また同様にメタボリック症候群を予防する効果によるものが想定されてきた。近年、糖尿病と同程度にCKDは虚血性心疾患のリスクを上昇させることが報告されてきた。しかしながら運動習慣が、CKDの発症を予防することで、虚血性心疾患の予防効果を持つ可能性についての検討はなされてきていない。以上をふまえて、運動習慣が蛋白尿予防因子として効果を持つかどうかについて以下の検討を行った。

B. 研究方法

当研究班で収集した沖縄・茨城・宮城・新潟・東京・大阪・福島・福岡で特定健診を受け、検討項目に関して欠損値の無い290213人を対象とした。運動スコアは、運動習慣（「1日30分以上の軽く汗をかく運動を週1日以上、1年以上実施」、「日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施」、「ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い」）のうち該当する項目の合計を運動スコア(0~3)と定義した。アウトカムとしては、尿蛋白(+)以上とした。説明変数として、年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・

TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往を検討した。

このデータを基に運動スコアによる、蛋白尿陽性に対するハザード比を検討した。さらに運動スコアとBMIの間に男性においてのみインターアクションがあったので、男女に分け、BMI毎の運動スコアによる、蛋白尿陽性に対するハザード比の検討を行った。

(倫理面への配慮)

提供された情報には個人を特定できるものは含まれないよう配慮されている。

C. 研究結果

1) 運動スコアの蛋白尿の陽性に対するハザード比の検討 (全体)

運動スコアは全体として、尿蛋白の陽性率を有意に低下させた(運動スコア1 0.9 [0.86 - 0.94], $P<0.001$, 運動スコア2 0.85 [0.81 - 0.9] , $P<0.001$, 運動スコア3 0.77 [0.73 - 0.81] HR0.9, $P<0.001$)。(図2)

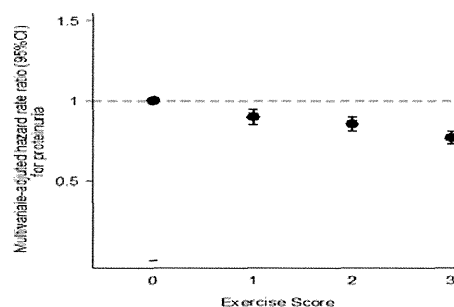


図2 運動スコアの蛋白尿陽性に対するハザード比 (年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往で調整)

2) BMIで層別化を行った運動スコアの蛋白尿の陽性に対するハザード比の検討 (男女別)

運動スコアとBMIの間に男性においてのみインタラクションがあった。そこで、BMIで5分位にわけて検討を行うと、第3分位(22.9<BMI<24.1)以上では運動スコアによる尿蛋白陽性率の改善は有意には認めなくなった。(図3)

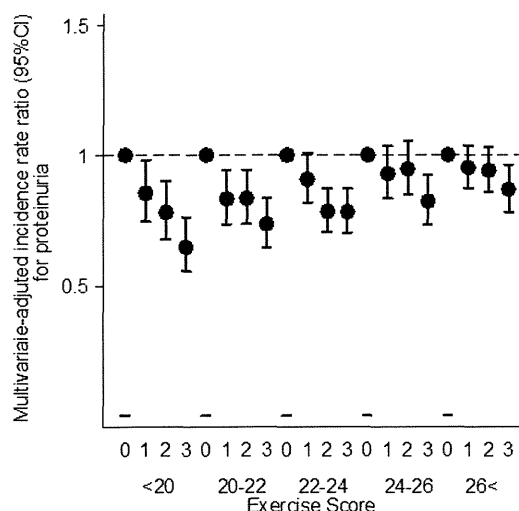


図2 男性におけるBMIで層別化した運動スコアの蛋白尿陽性に対するハザード比(年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往で調整)

女性においては、BMIに関連なく運動スコアによる尿蛋白陽性率の改善が認められた(図3)。男性におけるBMI上昇が運動スコアによる尿蛋白陽性率改善効果を減弱させるのは、肥満が運動の良い効果を打ち消す可能性とレポートバイアス(運動していると報告しているが実際はしていない)の可能性が考えられた。

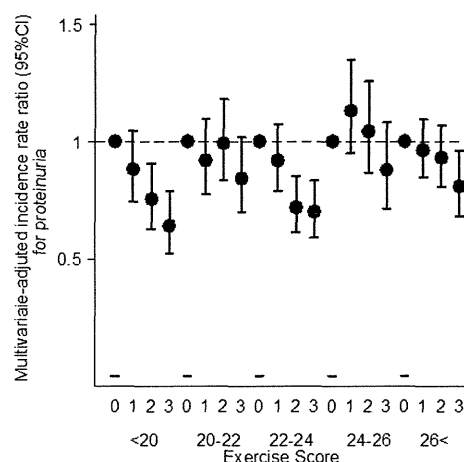


図3 女性におけるBMIで層別化した運動スコアの蛋白尿陽性に対するハザード比(年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往で調整)

D. 考察

健康診断時に問診を通して得られる生活習慣に関する情報が保健指導に当たって重要であることに異論はないと考えられるが、どのような生活習慣がCKDの発症・進展に関与するかのエビデンスは限られている。本研究で初めて運動習慣が蛋白尿出現の予防因子であることが明らかとなった。これを踏まえてCKD対策のなかで運動習慣に対する有効な保健指導を確立していくことが必要である。

E. 結論

今回の特定健診を対象とした縦断研究において運動習慣が蛋白尿出現の予防因子であることが明らかとなった。運動習慣は生活習慣の一つの中核をなすものであり、それがCKD発症進展にいかなる影響を及ぼすかは、今後の保健指導のあり方を考える上で有用性が高く、エビデンスに基づい

た実効性のある保健指導法構築に寄与することが期待される。

F. 研究発表

論文発表

Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, Shinzawa M, Obi Y, Teranishi J, Ishigami T, Yamauchi-Takahara K, Nishida M, Rakugi H, Isaka Y, Moriyama T. Self-reported Sleep Duration and Prediction of Proteinuria: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* Mar;59(3):343-55, 2012.

Iseki K, Asahi K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Konta T, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol.* Apr;16(2):244-9, 2012.

Konta T, Ikeda A, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Blood Pressure Control in a Japanese Population With Chronic Kidney Disease: A Baseline Survey of a Nationwide Cohort. *Am J Hypertens.* 2012 Mar;25(3):342-7.

1) Wakasugi M, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Weight gain after 20 years of age is associated with prevalence of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 16(2): 259-268, 2012

2) 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.* 2012 Feb;16(1):25-9.

3) Omori H, Kawada N, Inoue K, Ueda Y, Yamamoto R, Matsui I, Kaimori J, Takabatake Y, Moriyama T, Isaka Y, Rakugi H. Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Aug;16(4):549-56.

4) Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Yoshida H, Iseki K, Watanabe T. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 16(2): 279-291, 2012

5) Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association of High Pulse Pressure With Proteinuria in Subjects With Diabetes, Prediabetes, or Normal Glucose Tolerance in a Large Japanese General Population Sample. *Diabetes Care.* Jun;35(6):1310-5. 2012

6) Obi Y, Hama H, Suzuki Y, Isaka Y, Moriyama T. Implausible similarities in patient characteristics between two randomized controlled studies: a coincidence is unlikely. *Kidney Int.* 2012 Jul;82(1):115-6; author reply 116-7.

7) Tsujimura A, Yamamoto R, Okuda H, Yamamoto K, Fukuhara S, Yoshioka I, Kiuchi H, Takao T, Miyagawa Y, Nishida M, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Nonomura N. Low serum free testosterone level is associated with carotid intima-media thickness in

- middle-aged Japanese men. *Endocr J.* 2012 Sep 30;59(9):809-15.
- 8) Tsuda H, Kawada N, Kaimori JY, Kitamura H, Moriyama T, Rakugi H, Takahara S, Isaka Y. Febuxostat suppressed renal ischemia-reperfusion injury via reduced oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Oct 19;427(2):266-72. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.032. Epub 2012 Sep 17.
 - 9) Sanada S, Nishida M, Ishii K, Moriyama T, Komuro I, Yamauchi-Takahara K. Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparently healthy men. *Circ J.* 2012 Nov 22;76(12):2884-91. Epub 2012
 - 10) 柏原直樹、木村健二郎、岡田浩一、守山敏樹、大野岩男 Round Table Discussion CKD診療ガイドラインの評価と改訂の方向性 *Nephrology Frontier* 11 (3) 228-234, 2012
 - 11) 守山敏樹 CKD指導のかなめ 生活指導・食事指導 *メビオ* 29(9) 57-60, 2012
 - 12) 守山敏樹 CKDにおける尿酸管理の重要性 *メビオ* 29(9) 98-104, 2012
 - 13) 守山敏樹 生活指導・食事指導 成人：CKD診療ガイド2012 ガイドブック *医学のあゆみ*243(9) 793-797, 2012
 - 14) 守山敏樹 CKDにおける尿酸管理の重要性：CKD診療ガイド2012 ガイドブック *医学のあゆみ*243(9) 842-848, 2012
 - 15) 守山敏樹 CKDと薬剤：特集CKDの外来診療 -up to date 成人病と生活習慣病 43(1) 103-107, 2013
 - 16) 守山敏樹 CKD悪化予防のための診療の実際 栄養管理：慢性腎臓病（CKD）診療の新たなステージ『CKD診療ガイド2012』を手がかりとして - *Progress In Medicine* 33(2) 231-234, 2013
 - 17) 守山敏樹 輸液量法今日の治療指針2012 515-516,医学書院, 東京 2012
 - 18) 守山敏樹 CKD患者の生活指導について教えてください：CKD診療ガイド2012 Q&A 115-117 診断と治療社 東京2012
 - 19) 守山敏樹 CKD患者の食事指導について教えてください：CKD診療ガイド2012 Q&A 118-119 診断と治療社 東京2012
 - 20) 守山敏樹 CKD患者の無症候性高尿酸血症はどのように治療するのでしょうか？：CKD診療ガイド2012 Q&A 137-139 診断と治療社 東京 2012
 - 21) 守山敏樹 痛風発作があるCKD患者はどのように治療するのでしょうか？：CKD診療ガイド2012 Q&A 156-158 診断と治療社 東京 2012

学会発表

- 1) 守山敏樹 日本抗加齢医学会 講演会 腎・血管の老化とアンチエイジング 2012年1月15日（日）千里ライフサイエンスセンター 大阪
- 2) 守山敏樹 第55回日本腎臓学会学術総会 よくわかるシリーズ「CKDにおける高尿酸血症のマネジメント」2012年6月1日 パシフィコ横浜 横浜
- 3) 守山敏樹 第55回日本腎臓学会市民公開講座「新しい現代病：慢性腎臓病について考えよう」慢性腎臓病からみた高血圧治療の重要性2012年7月15日（日）くまもと県民交流館パレア 10階 パレアホール
- 4) 守山敏樹 第42回日本腎臓学会西部学術大会 生涯教育講座 よくわかる腎臓病検尿異常をみたら何を考えどう対処する？2012年10月27日（土）沖縄コンベンションセンター 宜野湾市