

## D. 考察

特定健診のコホートデータを用いて、一般住民における TG/HDL-C と CKD 有病率との関連を検討した。まだ横断データの解析で、因果推論は不可能であるが、今後、経時データの解析で、TG/HDL-C の CKD 発症、進展への関与についても検討する予定である。

## E. 結論

TG/HDL-C は、糖尿病と独立して CKD と関連する因子であった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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* 16: 244-249, 2012
- 2) 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* 16: 415-420, 2012
- 3) 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: 279-291, 2012
- 4) 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* 25: 342-347, 2012
- 5) 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
- 6) 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* 35: 1310-1315, 2012
- 7) 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. *Kidney Int* 81: 293-299, 2012
- 8) 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: 259-268, 2012
- 9) Ichikawa K, Konta T, Ikeda A, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Significance of past history of renal failure for the detection of high-risk individuals for cardiovascular and end-stage renal disease: analysis of data from a nationwide health checkup. *Clin Exp Nephrol* 15: 841-847, 2011
2. 学会発表
- 1) Tsuruya K, Yoshida H, Kitazono T: Possible contribution of anemia to brain atrophy in predialysis patients with chronic kidney disease. 45th Annual Meeting and Scientific Exposition of the American Society of Nephrology, San Diego, CA, USA, 2012 November.
- 2) 鶴屋和彦, 吉田寿子, 藤崎毅一郎, 北園孝成: 脳機能保護および脳萎縮予防からみた腎性貧血治療. 第57回日本透析医学会学術集会・総会, 札幌, 2012年6月.
- 3) 鶴屋和彦, 吉田寿子, 川口淳, 藤崎毅一郎, 山田俊輔, 土本晃裕, 田中茂, 末廣貴一, 中野敏昭, 谷口正智, 北園孝成: 保存期慢性腎臓病患者における貧血の脳萎縮に及ぼす影響. 第55回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2012年6月.
- 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。

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））  
分担研究報告書

「特定健診から見た地域住民のCKDにおける血圧コントロール」

研究分担者

今田 恒夫 山形大学医学部内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）講座 准教授  
藤元 昭一 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座 教授

**研究要旨：**慢性腎臓病（CKD）の降圧目標は130/80 mmHg以下であるが、実臨床におけるCKD患者の血圧コントロール状況は満足できるものではない。本研究では、全国の健診受診者のデータをもとに、地域住民のCKDにおける血圧、治療状況を横断的に解析した。その結果、地域住民のCKDにおける血圧コントロールは、その治療頻度、降圧度ともに不十分であり、薬物治療と食事生活習慣改善を併用した、より積極的な介入が必要であることが明らかとなった。

**A. 研究目的**

近年、慢性腎臓病は、末期腎不全や心血管疾患、死亡の危険因子として注目されており、CKDの発症進行を抑制する治療法の確立が望まれている。

CKDの発症進行には、年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙など様々な因子が関与しているが、予後に最も強く関連する因子として高血圧があげられる。日本では通院中のCKD患者の91.9%、高リスクCKD患者の80.3%に高血圧が合併するとの報告がある。

CKD患者における降圧目標値は、CKD診療ガイド2012では130/80 mmHg以下とされ、この目標を達成するために、食事生活習慣の是正、腎保護作用のある降圧薬の使用が勧められている。

CKDにおける血圧コントロールの重要性は広く認識されているが、実際の血圧コントロール状況は必ずしも満足できるものではない。その理由として、降圧薬を服用していない高血圧を伴うCKD患者が少なくないこと、または降圧薬服用中であってもその効果が不十分であることなどがあげられる。米国の一般住民を対象としたNHANES研究では、高血圧を伴うCKD患者で降圧治療を

受けているのは49.7～68.3%に過ぎず、その大部分（70.7～78.7%）が降圧目標値に達していないことが報告されている。また、降圧目標達成には、年齢、性別、人種などが関連することも示唆されている。しかし、日本人含むアジア人を対象とした詳細な検討はなされていない。

本研究は、日本全国の健診受診者を対象に、慢性腎臓病における血圧コントロール状況を明らかにすることを目的として行われた。

**B. 研究方法**

解析対象者は、特定健診を受診した676,905人から抽出したデータ欠損のない250,130人（男性40.4%、平均年齢63.6歳、喫煙13.7%、飲酒45.3%、高血圧44.8%、糖尿病9.4%、脂質異常症55.4%、肥満25.5%、心血管疾患既往9.1%、腎疾患既往0.6%）で、健診会場で測定した血圧値をもとに横断的に解析した。

血圧値は、健診会場で座位で5分間安静後、2回血圧を測定し、その平均値を解析に使用した。高血圧の治療状況については、問診票による自己申告情報を用いた。CKDの定義

は、蛋白尿(1+以上)、腎機能低下(推定GFR値 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のどちらか、または両方を有するものとした。さらに、蛋白尿、推定GFR値により、対象者をCKDステージ毎に分類し、血圧コントロール状況との関連を検討した。

降圧目標達成に関連する因子については、多変量ロジスティック解析により検討した。P値<0.05を有意とした。

(倫理面への配慮) 本研究は、すでに福島県立医科大学にて承認されている。本研究は既存データを利用するものであり健診受診者個人よりの承諾書は不要である。解析結果や情報を医師会会員及び極力した各自治体に報告、公表することによって、保健行政の遂行に役立つことが期待される。個人データを全て数値化し連結可能な匿名化したデータベースを利用する。

### C. 研究結果

CKDは健診受診者250,130人中45,845人(18.3%)にみられた。CKD群は、非CKD群と比較し、平均年齢が高く、男性、糖尿病、脂質異常症、肥満の頻度が高かった。CKD群の収縮期・拡張期血圧の平均値は非CKD群より高値で、CKDステージの進行とともに、収縮期血圧は上昇傾向、拡張期血圧は低下傾向を示した(Fig.1)。

高血圧の頻度は、CKD群58.0%、非CKD群41.8%と、CKD群で有意に高値であった。CKDステージの進行とともに高血圧の頻度は上昇し、ステージ4~5では83~84%であった(Fig.2)。未治療高血圧はCKD群の16%にみられ、その頻度はCKDの早期ステージ1~2でより高値であった(Fig.2)。

血圧が降圧目標(130/80mmHg以下)に到達している割合はCKD群全体の34%で、CKDステージ間で大きな差はなかった。しかし、降圧治療中の群では、目標到達率は22%と低値であった(Fig.3)。

尿蛋白2+以上については、より厳しい降圧目標(CKD診療ガイド2009では125/75mmHg未満)が求められているが、この血圧値に到達しているのは15%と少なく、降圧治療

を受けている群で、その到達率はより低値であった(Fig.4)。

CKD群における降圧目標未到達と関連する因子について多変量解析を行ったところ、年齢、性別、飲酒、喫煙、糖尿病、脂質異常症、肥満、高血圧治療、腎機能、尿酸、蛋白尿が独立因子としてあげられた(Table.1)。

Fig. 1. The blood pressure levels in CKD and non-CKD subjects

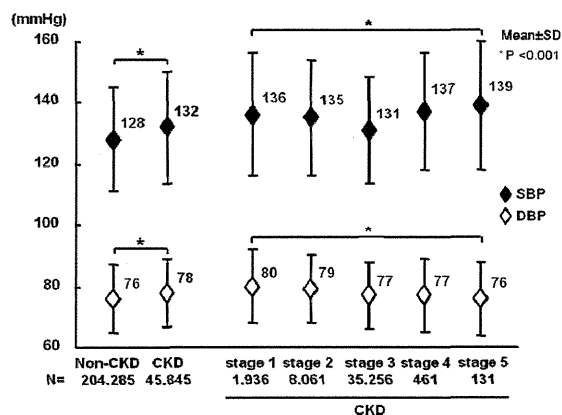


Fig. 2. The hypertension status in CKD and non-CKD subjects

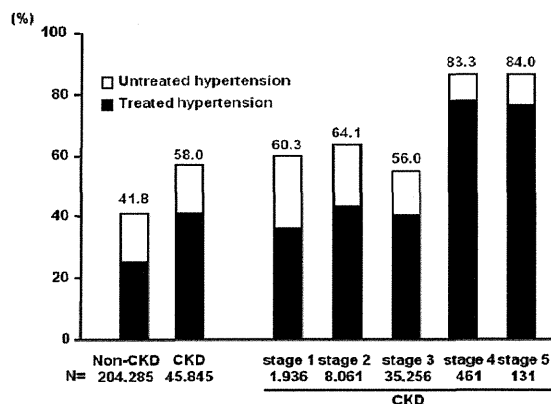
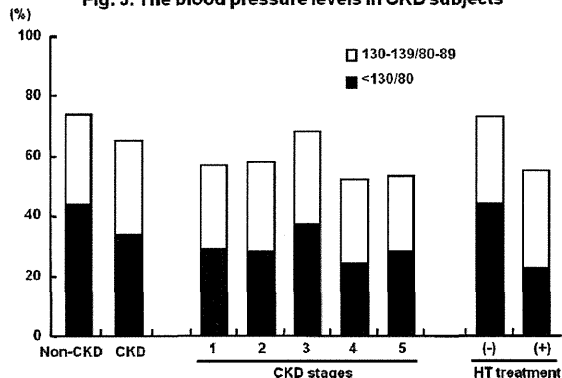
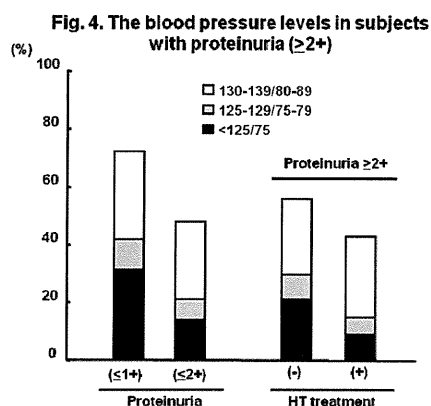


Fig. 3. The blood pressure levels in CKD subjects





**Table 1. Multiple logistic regression analysis predicting factors associated with suboptimal blood pressure control in CKD subjects**

	OR	95%CI	P value
Age (per 10 year increase)	1.21	1.17-1.24	<0.001
Gender male	1.25	1.20-1.31	<0.001
Drinker	1.27	1.21-1.32	<0.001
Smoker	0.86	0.81-0.92	<0.001
Diabetes	1.13	1.06-1.21	<0.001
Dyslipidemia	1.18	1.14-1.23	<0.001
Obesity	1.63	1.56-1.71	<0.001
Anti-hypertensive medication	2.36	2.26-2.47	<0.001
eGFR <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	0.97	0.89-1.06	0.539
Proteinuria (> 1+)	1.52	1.40-1.64	<0.001

#### D. 考察

全国的な健診データベースを使用した本研究結果から、CKDステージの進行とともに、高血圧の合併が増加すること、日本人健診受診者中のCKD該当者の大部分は、目標降圧値に達していないことが明らかになった。特に、CKDステージが進行した例、高度の尿蛋白を伴う例などで、降圧目標未到達率が高く、その原因として、降圧薬の不十分な使用法や食事生活習慣の関与が示唆された。

CKD群は、非CKD群と比較して、収縮期・拡張期血圧は高値で、CKDステージの進行とともに収縮期血圧の上昇、拡張期血圧の低下、脈圧の開大がみられた。これはCKDの進行に伴い、動脈硬化が進行していることを反映している可能性がある。

降圧治療の頻度、目標到達率をみると、CKD早期ステージでは高血圧未治療の割合が高く、進行したステージでは、治療率が高いが目標血圧への到達率が低かった。このことは、CKDのステージによって、高血圧治療における問題点が異なることを示唆している。特に尿蛋白2+以上では、目標とする血圧125/75mmHg未満を達成しているのは20%以下と少なく、現実的に達成が困難な状況であった。

多変量解析の結果から、目標血圧未到達に関連する因子として、糖尿病や脂質異常症などの基礎疾患以外に、飲酒、肥満などもあげられた。血圧コントロールには、適切な薬物治療とともに、基礎疾患の改善や食事生活習慣の是正も重要であることが示唆された。

本研究の解釈において注意すべき点として、1回の健診会場の血圧を用いており、家庭血圧の情報がない点、使用している降圧薬の種類について不明である点などがあげられる。

#### E. 結論

地域住民のCKDにおける血圧コントロールは、その治療頻度、降圧度ともに不十分であり、薬物治療と食事生活習慣改善を併用した、より積極的な介入が必要と思われる。

#### G. 研究発表 論文発表

1. 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.* 25: 342-327, 2012.

2. Kudo K, Konta T, Degawa N, Saito S, Kondo R, Kayama T, Kubota I. Relationship between kidney damage and stroke types in Japanese patients. *Clin Exp Nephrol.* 16: 564-569, 2012.
3. Mashima Y, Konta T, Ichikawa K, Ikeda A, Suzuki K, Wanezaki M, Nishiyama S, Watanabe T, Kubota I. Rapid decline in renal function after acute myocardial infarction. *Clin Nephrol.* 79:15-20, 2013.
4. Daimon M, Konta T, Oizumi T, Karasawa S, Kaino W, Takase K, Jimbu Y, Wada K, Kameda W, Susa S, Saito T, Kubota I, Kayama T, Kato T. Higher plasma renin activity is a risk factor for total mortality in older Japanese individuals: the Takahata study. *Metabolism.* 61:504-511, 2012.
5. Konta T. Recent progress in the management of CKD. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 54:17-20, 2013.
6. Suzuki K, Konta T, Ichikawa K, Ikeda A, Niino H, Hoshikawa M, Takahashi T, Abiko H, Ito M, Masakane I, Matsunaga T, Kudo K, Sato H, Degawa N, Kubota I. Comparison of Mortality between Japanese Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients: A 5-Year Multicenter Follow-Up Study. *Int J Nephrol.* 2012:231018, 2012.
7. Sato M, Hozawa A, Konta T, Shao L, Otani K, Narimatsu H, Sasaki S, Kato T, Kubota I, Yamashita H, Kayama T, Fukao A. Relationship between dietary intake and microalbuminuria: findings from the Takahata study. *Clin Exp Nephrol.* 16:147-155, 2012.

#### 学会発表

1. 今田恒夫、佐藤絃子、工藤光介、真島佑介、鈴木和子、池田亜美、市川一誠、久保田功. 地域住民におけるアルブミン尿と生命予後の関連: 高島研究. 第55回日本腎臓学会学術総会, 2012

#### 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。

「CKD の高リスク群としての脈圧高値と prediabetes」

研究分担者

藤元昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授

研究協力者

佐藤祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

研究要旨

効率よく効果的に蛋白尿のハイリスク群をあらかじめ把握しておくことは健診事業を進めるうえで極めて有用である。そこで我々は血压と血糖に注目した。収縮期高血圧は有意な蛋白尿のリスクであるが、脈圧の増加について調査した。また、糖尿病のみならず耐糖能異常 (prediabetes; 前糖尿病) もリスクであろうと考えられている。そこで空腹時血糖とヘモグロビン A1C を用いるとどちらの基準で耐糖能異常を判断した場合により蛋白尿のリスクになるか検討した。

耐糖能正常群、前糖尿病群、糖尿病群に分けて検討したところ、年齢・性別・喫煙・飲酒・降圧薬内服・eGFR・空腹時血糖・中性脂肪・HDL コレステロール値・LDL コレステロール値で調整するとすべての群で、脈圧高値群が有意に蛋白尿のリスクであった。さらに収縮期血圧で補正すると糖尿病群でのみ、脈圧高値が有意に蛋白尿のリスクであった(オッズ比 1.21, 95%CI 1.03-1.43)。

また、耐糖能正常群を対照とすると、蛋白尿のリスクは種々の因子で補正しても糖尿病群のみならず前糖尿病群で有意に高値であった。前糖尿病の基準として米国糖尿病学会の基準である HbA1c 5.7-6.4%あるいは空腹時血糖 100-125 mg/dl を用いた。耐糖能正常群と比べて、蛋白尿のオッズ比は HbA1c のみで判断された前糖尿病群で 0.951 (95%CI, 0.900-1.005)、空腹時血糖でのみ判断された群で 1.217 (1.140-1.300)、HbA1c と空腹時血糖の両方を満たした群で 1.249 (1.174-1.329)、糖尿病群で 2.207 (2.096-2.324)であった。特に前糖尿病では、A1c で判断されるよりも空腹時血糖で判断された群で有意に蛋白尿のリスクであった。

よって、血圧測定記録においても脈圧を管理すること、また前糖尿病のスクリーニングには HbA1c のみならず空腹時血糖も併施することが重要と考えられた。

A. 研究目的

近年、慢性腎臓病 (CKD) が増加しており、最終的に末期腎不全となれば透析療法が必要になり、医療費の圧迫につながる。蛋白尿は CKD

の診断基準のひとつであり、腎機能が低下しないうちに蛋白尿陽性者を特定し、生活改善あるいは治療介入により CKD を進行させないことは、公衆衛生上重要である。今回、特定健診受

診者のデータを解析し、これまで報告のある、糖尿病・収縮期高血圧・肥満・高脂血症・喫煙等に加えて、蛋白尿の新たな危険因子を特定する。

## B. 研究方法

全国のうち、山形県・宮城県・福島県・新潟県・東京都・神奈川県・茨城県・大阪府・岡山県・高知県・福岡県・宮崎県・沖縄県の2008年の特定健診受診者の身体的情報・生活スタイル・尿血液データを収集し解析した。データはNPO法人日本臨床研究支援ユニットに個人名は消去され番号を振られたのちに送られ(連結不可能匿名化)、データの整理の後に各分担研究者にて解析した。

受診者を耐糖能正常群、前糖尿病群、糖尿病群に分けて、脈圧、HbA1cと空腹時血糖が蛋白尿に与える影響について、統計解析(Logistic analysis)を使用して解析した。

## C. 研究結果

各種データが揃っていて、以前に心臓脳血管疾患既往の無い受診者、228,778名を対象に解析した。耐糖能正常群(100,651名、44.0%)、前糖尿病群(100,214名、43.8%)、糖尿病群(27,913名、12.2%)であった。

脈圧を5分位に分けてみたところ、脈圧が高いほど蛋白尿の頻度が多く、それは耐糖能正常群より前糖尿病群でより、さらに糖尿病群でより高率であった(図1)。

さらに、脈圧が最も高値の群の蛋白尿へのリスクを、多変量解析を用いて解析した。年齢・性別・喫煙・飲酒・降圧薬内服・eGFR・空腹時

血糖・中性脂肪・HDLコレステロール値・LDLコレステロール値で調整すると、脈圧高値の蛋白尿に対するオッズ比と95% C. I. は、耐糖能正常群 {1.48 (1.36-1.60)}、前糖尿病群 {1.41 (1.31-1.50)}、糖尿病群 {1.63 (1.50-1.77)}と、どの群においても有意に高値であった。さらに収縮期血圧で補正すると各群においては、1.08 (0.98-1.20), 0.97 (0.89-1.05), 1.16 (1.05-1.29)と、糖尿病群においてのみ有意なリスクであった。

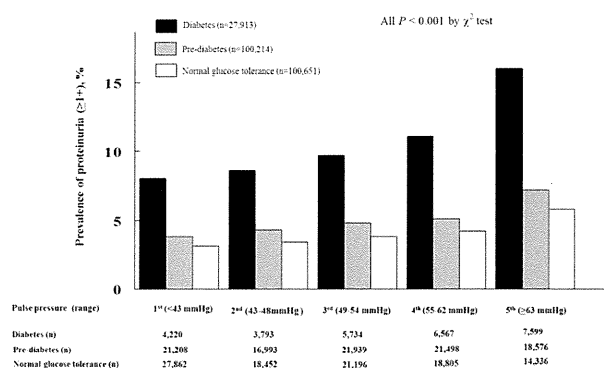


図1. 耐糖能正常群、前糖尿病群、糖尿病群の各群における、脈圧別の蛋白尿の罹患率。

一方、耐糖能正常群を対照とすると、蛋白尿のリスクは種々の因子で補正しても糖尿病群のみならず前糖尿病群で有意に高値であった。前糖尿病の基準として米国糖尿病学会の基準であるHbA1c 5.7-6.4%あるいは空腹時血糖100-125 mg/dlを用いた。耐糖能正常群と比べて、蛋白尿のオッズ比はHbA1cのみで判断された前糖尿病群で0.951 (95%CI, 0.900-1.005)、空腹時血糖でのみ判断された群で1.217 (1.140-1.300)、HbA1cと空腹時血糖の両方を満たした群で1.249 (1.174-1.329)、糖尿病群で2.207 (2.096-2.324)であった(図2)。特に前糖尿病ではA1cで判断されるよりも空腹時血糖



で判断された群で有意に蛋白尿のリスクであった。

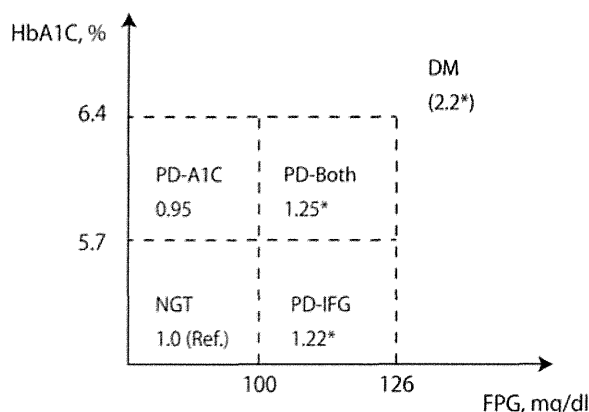


図 2. 前糖尿病群でのサブクラス別の蛋白尿に対するオッズ比。\*  $P < 0.001$  versus NGT. NGT, normal glucose tolerance; PD, prediabetes; DM, diabetes mellitus.

#### D. 考察

収縮期血圧高値と同様、脈圧高値も蛋白尿の危険因子であった。さらに収縮期血圧で調整すると糖尿病患者でのみ脈圧高値がそうであった。脈圧高値は一般的には大動脈やその分枝の硬化を反映するとされる。そうであれば脈圧高値は動脈硬化の進展度を反映しているので当然の結果として蛋白尿の危険因子となり得るのは理解される。しかし、収縮期血圧によらず糖尿病患者でのみ脈圧高値が蛋白尿の危険因子であることは、たとえば糖尿病では腎臓での血流の自動調節が障害されておりそのために高い脈圧が糸球体毛細血管網を障害し蛋白尿を来たしやすいことなどが考えられる。

米国糖尿病学会では前糖尿病を 3 つの因子で規定している。空腹時血糖、HbA1c およびブドウ糖負荷試験である。しかし大規模な健診でブドウ糖負荷試験を行うことは実際上困難で

ある。そこで空腹時血糖と HbA1c のデータが揃っている受診者で解析した。A1c で規定される前糖尿病受診者より空腹時血糖で規定される前糖尿病受診者で蛋白尿の危険度が高いことは、このふたつの前糖尿病型の耐糖能障害の起こり方の違いがあるのかもしれない。前糖尿病はインスリン抵抗性が基本病態であるが、たとえば骨格筋の、または肝臓のインスリン抵抗性の増強などの違いがあるのかもしれない。

最後に特筆すべきは、このコホートの中での前糖尿病受診者の割合の多さ (43.8%) である。単純には比べられないが、たとえば米国の大規模なコホート研究でのそれは 27.7% と報告されている。日本人を含めアジアで急激に前糖尿病と糖尿病が増加している。過量摂取、運動不足 (モータリゼーション)、民族的にインスリンの分泌能が低いなど種々の要因が考えられる。前糖尿病は糖尿病の予備群のみならずそれ自体が CKD、脳血管疾患の危険因子であり国民的対策が必要である。

#### E. 結論

脈圧高値は、特に糖尿病受診者にとって蛋白尿の危険因子である。HbA1c により規定される前糖尿病ではなく、空腹時血糖で規定される前糖尿病が蛋白尿の危険因子である。

日本人で前糖尿病が非常に増加している懸念がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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* 2012;35(6): 1310-5.

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* 2012; 27(3): 862-868.

3) 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 between prehypertension and chronic kidney disease

in the Japanese general population. *Kidney Int* 81(3): 293-299, 2012

4) Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T: Prevalence of chronic kidney disease in China. *Lancet* 380, Issue 380(9838): 213-214, 2012

## 2. 学会発表

1) 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109回日本内科学会総会 2012.4（京都）

## 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。

「特定健診における肝機能異常と蛋白尿の関連－CKD 対策に資する  
健診・保健指導プログラムの提言に向けて－」

研究分担者

守山 敏樹          大阪大学保健センター          教授

研究協力者

山本 陵平          大阪大学医学部老年・腎臓内科学          助教

**研究要旨**

本研究課題の研究計画の一つに、健診・保健指導要綱及び医療連携での受診基準の作成がある。そのうちの各個人の危険度別（テラーメイド）の健診・保健指導プログラムの提言について、分担研究を進めている。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(CVD)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る。一方、特定健康診査において必須項目である肝機能異常は受診者の層別化には含まれず、異常値への対応の具体策は示されていない。肝機能異常の主な原因である NAFLD はメタボリックシンドロームの現れであり、近年では NAFLD は CVD のリスクであることが明らかとなってきた。今年度は、肝機能異常と蛋白尿の関連に着目し、肝機能異常者に対する保健指導を CKD 対策に資する可能性を探ることを目的とした。全国から得た 33 万人の特定健診データを対象として、肝機能検査値（AST、ALT、GTP）と蛋白尿の関連を横断的に解析し、肝機能検査値異常が蛋白尿陽性と関連することを見いだした。これらの知見をどのように保健指導における CKD 対策で活用するかは今後の課題である。

**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から、特定健康診査結果を CKD 対策にも有効に利用することが望まれる。本研究では CKD 対策を念頭に置いた特定健康診査・保健指導において、各個人の危険度別（テラーメイド）の健診・保健指導プログラムの提言を行うこと

を担当し研究を進めている。

特定健診の必須項目である肝機能 (AST、ALT、 $\gamma$ -GTP:以下 GGT) は保健指導の基礎となる受診者の階層化には組み入れられておらずその取り扱い「標準的な健診・保健指導プログラム (確定版)」において、「保健指導判定値を越えている場合には、特定保健指導の際に検査結果に応じて、その病態、生活習慣の改善する上での留意点等を分かりやすく説明する必要がある」と記載されている。

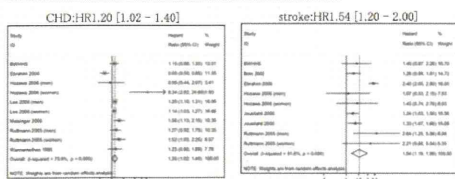
特定健診で見出される肝機能異常の原因としてはメタボリックシンドロームを背景とした non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) が重要である。一般住民において NAFLD は増加傾向を示していることがわが国でも報告されており、健診における有病率は 1989 年に 12.6% だったが 2000 年には 28.4% であったという (J Gastroenterol 38:954-61, 2003)。

また、NAFLD は CVD 発症と関連するとの報告がこれまでにいくつかなされている。

### GTPはCVD発症と関連

デザイン: GTPとCVD発症の関連を検出したコホート研究のメタ解析  
アルコール調整: non-drinker, drinkerでサブグループ解析

	CHD	文獻数	stroke	文獻数
Whole	1.20 [1.02 - 1.40]	4	1.54 [1.20 - 2.00]	9
Non-drinker	1.33 [1.00 - 1.77]	6	1.76 [0.98 - 3.16]	3



Fraser A et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:2729-35, 2007

さらに、NAFLD、GTP と CKD の関連についても知られている。

US diagnosed NAFLD、GTPはCKDと関連						
対象	診断 人(%)	観察 (年)	アウトカム 人	アルコール 調整	結果	Unit
eGFR $\geq$ 60、尿蛋白 1が陰性である韓国 男性労働者8329人	US 2516 (30.2%)	3.2	eGFR $\geq$ 60 尿蛋白 $\geq$ 1+ :324人	EtOH $>$ 20g/日 を除外	Whole cohort RR1.50[1.27-2.01] NAFLD with GTP $\uparrow$ RR2.31[1.53-3.50]	NAFLD 有無
eGFR $\geq$ 60、尿蛋白 2が陰性である2型 糖尿病患者1760人	US 1223 (69.5%)	6.5	eGFR $\geq$ 60 尿蛋白 $\geq$ 1+ 多変量補正 :547人		whole cohort HR1.49[1.10-2.20] abstainer HR1.52[1.20-2.40]	NAFLD 有無
eGFR $\geq$ 60、尿蛋白 3が陰性である韓国 男性労働者10337人	GTP	2.5	eGFR $\geq$ 60 尿蛋白 $\geq$ 1+ :366人	EtOH20g/日 で層別化解析	whole cohort HR1.71[1.22-2.39] EtOH $<$ 20g/日 HR1.45[1.02-2.06]	Q4/Q1
微量アルブミン尿 4を呈していない 成人2478人	GTP	15	微量Ab尿 :420人	多変量補正	高血圧・糖尿ありなし HR1.05[0.66-1.68] 高血圧・糖尿あり HR1.94[0.87-4.31]	Q4/Q1

1.Chang Y et al, Metabolism: 57:969-76, 2008  
2.Targher G et al, J Am Soc Nephrol 19:1564-70, 2008  
3.Ryu S et al, Clin Chem 53:71-7, 2007  
4.Lee D et al, Clin Chem 51:1185-91, 2005

本研究では、メタボリックシンドローム関連臓器障害である NAFLD と CKD の関連について、特に肝酵素異常の尿蛋白陽性に対する影響を、肝酵素異常と関連が深いと考えられるアルコール摂取量別に検討することで、尿蛋白の予測因子としての肝酵素異常の役割を明らかにすることを目的として以下の検討を実施した。

## B. 研究方法

**デザイン& settings:** 特定健康診査は 40 歳-75 歳の地域住民を対象に実施されている。本研究は 2008 年 4 月から 2009 年 5 月の間に特定健診を受診した地域住民 (宮城県、福島県、茨城県、東京都、新潟県、大阪府、福岡県、沖縄県の自治体) のデータを用いた横断研究である。

**対象:** 40 歳以上の健診受診者 506807 人のうち欠損値およびはずれ値のある者を除外した 335168 人 (男性 135814 人、女性 199354 人)

**アウトカム:** dipstick test にて尿蛋白 $\geq$ 1+  
独立変数: 性別・年齢・BMI・血圧・eGFR・HbA1c・TG・HDL

・AST・ALT・GGT・既往 (CVD)・smoking・処方 (高血圧・高脂血症・糖尿病) を考慮した。

統計解析としては、以下の方法を適切な状況で用いた。

Unpaired t-test, Mann-Whitney U test

Extension of Wilcoxon rank sum trend test, Cochran-Armitage trend test

(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) 研究対象とした特定健診受診者の健診データおよび背景情報を表1に示した。ここでは、本研究の解析に用いた健診受診者(335168名)とデータ不備のため除外された健診受診者(171639名)をそれぞれ提示し、群間比較も行ったが、殆どの項目で統計学的な有意差検出された。これは、解析数が多いために見られる現象の一つであると考えられる。しかし、具体的な数値と内容を見ていくと、その差は臨床的に意味のある差ではないと判断される。

表1 本研究対象者の背景と臨床的特徴

	Available data		Included participants	Excluded participants
	Total (n)	Included (%)		
<b>Demographic and Physical data</b>				
Age (year)	506807	66.1	66 (60 - 70)	62 (52 - 68)
Male (n (%)) <sup>†</sup>	506290	66.2	135814 (40.5)	78904 (46.1)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	506529	66.2	23.1 ± 3.3	23.5 ± 3.5
Mean arterial pressure (mmHg) <sup>†</sup>	485698	69.0	94 ± 12	94 ± 12
<b>Prefecture</b>				
Miyagi (n (%))	16640	10.4	1728 (0.5)	14912 (8.7)
Fukushima (n (%))	50304	24.9	12535 (3.7)	37769 (22.0)
Ibaraki (n (%))	39775	39.2	15578 (4.6)	24197 (14.1)
Tokyo (n (%))	40278	66.0	26597 (7.9)	13681 (8.0)
Niigata (n (%))	58882	97.0	57088 (17.0)	1794 (1.0)
Osaka (n (%))	25615	63.5	16257 (4.9)	9358 (5.5)
Fukuoka (n (%))	149785	94.0	140793 (42.0)	8992 (5.2)
Okinawa (n (%))	125528	51.5	64592 (19.3)	60936 (35.5)
<b>Laboratory data</b>				
Urinary protein ≥1+ (n (%)) <sup>†</sup>	490926	68.3	17848 (5.3)	7531 (4.8)
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	449129	74.6	75 ± 16	78 ± 21
Triglyceride (mg/dl) <sup>†</sup>	464788	72.1	101 (73 - 144)	100 (73 - 144)
Hemoglobin A1c (%) <sup>†</sup>	453706	73.9	5.3 ± 0.7	5.3 ± 0.7
GGT (IU/L) <sup>†</sup>	465779	72.0	24 (17 - 38)	23 (17 - 39)
AST (IU/L) <sup>†</sup>	458875	73.0	22 (19 - 26)	22 (19 - 27)
ALT (IU/L) <sup>†</sup>	458876	73.0	18 (14 - 24)	19 (15 - 25)
<b>Life style data</b>				
Current smoker (n (%)) <sup>†</sup>	488319	68.6	46239 (13.8)	30389 (19.8)
<b>Alcohol consumption</b>				
Rare (n (%))	242061	76.2	184315 (55.0)	57686 (33.8)
Occasional (n (%))	102970	72.6	74732 (22.3)	28238 (16.2)
Mild (n (%))	31660	79.9	25311 (7.6)	6249 (3.5)
Moderate (n (%))	43539	77.2	33623 (10.0)	9916 (9.2)
Heavy (n (%))	22676	75.8	17187 (5.1)	5489 (3.1)
<b>Current medication for comorbidities</b>				
Hypertension (n (%)) <sup>†</sup>	493692	67.9	99988 (29.8)	45731 (28.9)
Dyslipidemia (n (%)) <sup>†</sup>	491405	68.2	56247 (16.8)	23072 (14.8)
Diabetes (n (%)) <sup>†</sup>	489835	68.4	17604 (5.3)	8167 (5.3)
<b>Past history</b>				
Cardiovascular disease (n (%)) <sup>†</sup>	427655	78.4	32585 (9.7)	10336 (11.2)
Chronic kidney disease (n (%)) <sup>†</sup>	427170	78.5	2836 (0.9)	1967 (2.1)

<sup>†</sup>P < 0.001

Data are presented as mean ± SD, median (interquartile range) and number (percentage).

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; GGT, γ-glutamyltransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

Alcohol consumption: mild, ethanol intake <19 g/day; moderate, 20 - 39 g/day; heavy, ≥40 g/day

2) アルコール摂取量ごとにみた健診データ、

背景因子

アルコール摂取量が健診データに及ぼす影響をみるため、飲酒習慣ごとにデータを示す。

男性においては、アルコール摂取量と蛋白尿の頻度には J カーブの関係がみられた。eGFRと平均血圧はアルコール摂取量が増えると上昇し、肝酵素、中性脂肪も上昇した。女性でもほぼ同様の結果であったが、平均血圧はアルコール摂取量上昇によって有意の上昇を認めなかった。

表2 男性のアルコール摂取量別臨床的特徴

	Alcohol consumption <sup>†</sup>					P <sub>trend</sub>
	rate (n = 41149)	occasional (n = 34230)	mild (n = 16392)	moderate (n = 28842)	heavy (n = 15201)	
<b>Demographic and Physical data</b>						
Age (year)	67 (60 - 71)	66 (58 - 70)	68 (63 - 71)	67 (61 - 70)	64 (56 - 68)	<0.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 3.2	23.9 ± 3.1	23.3 ± 2.8	23.5 ± 2.8	23.6 ± 3.0	<0.001
Mean arterial pressure (mmHg)	94 ± 12	95 ± 11	96 ± 11	97 ± 11	99 ± 12	<0.001
<b>Laboratory data</b>						
Urinary protein ≥1+ (n (%))	3347 (8.1)	2652 (7.8)	1072 (6.5)	2110 (7.3)	1241 (8.2)	0.009
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	72 ± 16	74 ± 16	73 ± 15	76 ± 16	79 ± 16	<0.001
Triglyceride (mg/dl)	112 (81 - 160)	112 (79 - 162)	105 (76 - 150)	110 (77 - 161)	120 (82 - 186)	<0.001
Hemoglobin A1c (%)	5.5 ± 0.9	5.4 ± 0.8	5.4 ± 0.7	5.3 ± 0.7	5.2 ± 0.8	<0.001
GGT (IU/L)	25 (19 - 37)	31 (22 - 48)	33 (23 - 50)	43 (28 - 71)	60 (37 - 112)	<0.001
AST (IU/L)	22 (18 - 26)	22 (19 - 27)	23 (19 - 27)	24 (20 - 29)	26 (22 - 33)	<0.001
ALT (IU/L)	21 (16 - 28)	21 (16 - 28)	19 (15 - 26)	20 (16 - 27)	22 (17 - 31)	<0.001
<b>Life style data</b>						
Current smoker (n (%))	9410 (22.9)	7314 (21.4)	3563 (21.7)	8459 (29.3)	6104 (40.2)	<0.001
<b>Current medication</b>						
Hypertension (n (%))	12001 (29.2)	10852 (31.7)	5625 (34.3)	10943 (37.9)	5406 (35.6)	<0.001
Dyslipidemia (n (%))	5333 (13.0)	4115 (12.0)	1924 (11.7)	2975 (10.3)	1265 (8.3)	<0.001
Diabetes (n (%))	3570 (8.7)	2676 (7.8)	1118 (6.8)	1752 (6.1)	798 (5.3)	<0.001
<b>Past history</b>						
Cardiovascular disease (n (%))	6029 (14.7)	4173 (12.2)	2166 (13.2)	3336 (11.6)	1402 (9.2)	<0.001
Chronic kidney disease (n (%))	481 (1.2)	301 (0.9)	119 (0.7)	184 (0.6)	102 (0.7)	<0.001

Continuous data are presented as mean ± SD, median (interquartile range) and categorical data are presented as number (percentage).

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; GGT, γ-glutamyltransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

<sup>†</sup>Alcohol consumption: mild, ethanol intake <19 g/day; moderate, 20 - 39 g/day; heavy, ≥40 g/day

表3 女性のアルコール摂取量別臨床的特徴

	Alcohol consumption <sup>†</sup>					P <sub>trend</sub>
	rate (n = 143166)	occasional (n = 40502)	mild (n = 8919)	moderate (n = 4781)	heavy (n = 1986)	
<b>Demographic and Physical data</b>						
Age (year)	66 (61 - 70)	65 (58 - 69)	65 (59 - 69)	60 (53 - 66)	56 (47 - 62)	<0.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.5	22.5 ± 3.2	21.9 ± 3.0	22.0 ± 3.1	22.0 ± 3.2	<0.001
Mean arterial pressure (mmHg)	92 ± 12	92 ± 12	92 ± 12	93 ± 12	93 ± 13	0.274
<b>Laboratory data</b>						
Urinary protein ≥1+ (n (%))	5617 (3.9)	1301 (3.2)	239 (2.7)	178 (3.7)	91 (4.6)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	75 ± 16	77 ± 16	77 ± 15	80 ± 16	84 ± 17	<0.001
Triglyceride (mg/dl)	98 (72 - 136)	92 (67 - 128)	86 (64 - 118)	88 (64 - 125)	109 (68 - 148)	<0.001
Hemoglobin A1c (%)	5.3 ± 0.6	5.3 ± 0.6	5.2 ± 0.5	5.1 ± 0.5	5.0 ± 0.5	<0.001
GGT (IU/L)	19 (15 - 27)	20 (16 - 29)	22 (17 - 33)	27 (20 - 43)	34 (22 - 62)	<0.001
AST (IU/L)	22 (19 - 25)	21 (19 - 25)	21 (19 - 25)	22 (19 - 26)	22 (19 - 27)	0.638
ALT (IU/L)	17 (14 - 22)	17 (14 - 22)	16 (13 - 21)	17 (13 - 22)	18 (14 - 24)	<0.001
<b>Life style data</b>						
Current smoker (n (%))	5812 (4.1)	2758 (6.8)	871 (9.8)	1168 (24.4)	780 (39.3)	<0.001
<b>Current medication</b>						
Hypertension (n (%))	41354 (28.9)	10009 (24.7)	2165 (24.3)	1187 (24.8)	446 (22.5)	<0.001
Dyslipidemia (n (%))	31319 (21.9)	7270 (18.0)	1343 (15.1)	558 (11.7)	145 (7.3)	<0.001
Diabetes (n (%))	6362 (4.4)	1038 (2.6)	173 (1.9)	88 (1.8)	29 (1.5)	<0.001
<b>Past history</b>						
Cardiovascular disease (n (%))	11792 (8.2)	2713 (6.7)	576 (6.5)	292 (6.1)	106 (5.3)	<0.001
Chronic kidney disease (n (%))	1320 (0.9)	229 (0.6)	54 (0.6)	33 (0.7)	13 (0.7)	<0.001

Continuous data are presented as mean ± SD, median (interquartile range) and categorical data are presented as number (percentage).

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; GGT, γ-glutamyltransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

<sup>†</sup>Alcohol consumption: mild, ethanol intake <19 g/day; moderate, 20 - 39 g/day; heavy, ≥40 g/day

### 3) 蛋白尿と関連する因子の同定

アルコール摂取量ごとに地域調整モデルおよび多変量解析を行ったところ、加齢、BMI 上昇、平均血圧上昇、eGFR 上昇、HbA1c 上昇、肝酵素 (GGT、3種とも) 上昇、現在喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症の現在治療、心血管病および CKD 既往が蛋白尿と有意の関連を示した。

### 4) 肝酵素と蛋白尿の関連

男女別に、アルコール摂取量ごとに層別された群で GGT、AST、ALT の蛋白尿出現への関連を解析した。

男性女性いずれにおいてもこの3種の肝酵素は有意に蛋白尿陽性と関連した。その関連の優劣を判断するために AIC を算出したところ、いずれの飲酒量のサブグループにおいても、GGT が最少の値を示した。このことから、肝機能指標のうち、GGT が蛋白尿陽性との関連が最も強いことが明らかとなった。

表 4 男性における肝酵素と蛋白尿

Adding variable	Area-adjusted model		Multivariate model <sup>f</sup>		AIC
	PR [95% CI]	P	PR [95% CI]	P	
41149 male rare drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.18 [1.15 - 1.22]	<0.001	1.08 [1.05 - 1.12]	<0.001	21538
AST (per 1 SD log IU/L)	1.09 [1.05 - 1.12]	<0.001	1.06 [1.03 - 1.09]	<0.001	21546
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.10 [1.06 - 1.13]	<0.001	1.02 [0.98 - 1.05]	0.369	21557
34230 male occasional drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.24 [1.20 - 1.28]	<0.001	1.14 [1.10 - 1.18]	<0.001	17476
AST (per 1 SD log IU/L)	1.15 [1.11 - 1.19]	<0.001	1.10 [1.06 - 1.13]	<0.001	17490
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.12 [1.08 - 1.16]	<0.001	1.04 [1.00 - 1.08]	0.035	17513
16392 male mild drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.33 [1.26 - 1.39]	<0.001	1.20 [1.14 - 1.27]	<0.001	7300
AST (per 1 SD log IU/L)	1.16 [1.10 - 1.23]	<0.001	1.10 [1.04 - 1.16]	<0.001	7325
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.13 [1.07 - 1.20]	<0.001	1.04 [0.98 - 1.10]	0.153	7335
28842 male moderate drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.33 [1.28 - 1.38]	<0.001	1.24 [1.19 - 1.29]	<0.001	14260
AST (per 1 SD log IU/L)	1.21 [1.17 - 1.26]	<0.001	1.15 [1.11 - 1.19]	<0.001	14301
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.19 [1.14 - 1.23]	<0.001	1.10 [1.06 - 1.15]	<0.001	14329
15201 male heavy drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.33 [1.27 - 1.40]	<0.001	1.27 [1.20 - 1.34]	<0.001	8265
AST (per 1 SD log IU/L)	1.26 [1.21 - 1.32]	<0.001	1.22 [1.16 - 1.28]	<0.001	8269
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.16 [1.10 - 1.21]	<0.001	1.09 [1.04 - 1.16]	0.001	8316

Abbreviations: GGT,  $\gamma$ -glutamyltransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; AIC, Akaike information criterion.  
<sup>f</sup>Adjusting for area, age, body mass index, mean arterial pressure, eGFR, triglyceride, current smoking, current medication (hypertension, dyslipidemia, and diabetes), and past history (cardiovascular disease and chronic kidney disease).

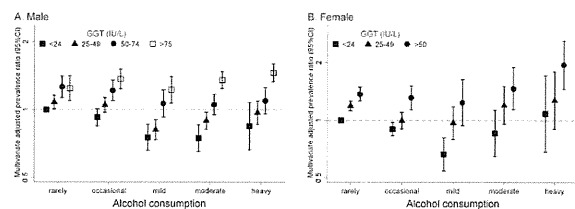
表 5 女性における肝酵素と蛋白尿

Adding variable	Area-adjusted model		Multivariate model <sup>f</sup>		AIC
	PR [95% CI]	P	PR [95% CI]	P	
143166 female rare drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.25 [1.23 - 1.28]	<0.001	1.12 [1.10 - 1.15]	<0.001	44584
AST (per 1 SD log IU/L)	1.15 [1.12 - 1.18]	<0.001	1.07 [1.04 - 1.10]	<0.001	44633
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.17 [1.15 - 1.20]	<0.001	1.03 [1.01 - 1.06]	0.015	44657
40502 female occasional drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.25 [1.19 - 1.31]	<0.001	1.12 [1.06 - 1.17]	<0.001	16994
AST (per 1 SD log IU/L)	1.17 [1.11 - 1.23]	<0.001	1.09 [1.04 - 1.14]	0.001	16999
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.19 [1.12 - 1.25]	<0.001	1.05 [0.99 - 1.11]	0.122	11608
8919 female mild drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.43 [1.30 - 1.57]	<0.001	1.25 [1.12 - 1.40]	<0.001	2085
AST (per 1 SD log IU/L)	1.22 [1.08 - 1.36]	0.001	1.12 [0.99 - 1.26]	0.062	2095
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.22 [1.08 - 1.38]	0.001	1.04 [0.92 - 1.18]	0.519	2099
4781 female moderate drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.38 [1.23 - 1.55]	<0.001	1.19 [1.04 - 1.36]	0.010	1460
AST (per 1 SD log IU/L)	1.22 [1.08 - 1.38]	0.001	1.14 [1.01 - 1.28]	0.037	1462
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.21 [1.07 - 1.37]	0.002	1.04 [0.91 - 1.18]	0.595	1466
1986 female heavy drinkers					
GGT (per 1 SD log IU/L)	1.52 [1.29 - 1.79]	<0.001	1.37 [1.12 - 1.66]	0.002	713
AST (per 1 SD log IU/L)	1.31 [1.14 - 1.50]	<0.001	1.23 [1.05 - 1.44]	0.012	717
ALT (per 1 SD log IU/L)	1.20 [1.00 - 1.43]	0.052	1.08 [0.88 - 1.32]	0.483	721

Abbreviations: GGT,  $\gamma$ -glutamyltransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; AIC, Akaike information criterion.  
<sup>f</sup>Adjusting for area, age, body mass index, mean arterial pressure, eGFR, triglyceride, current smoking, current medication (hypertension, dyslipidemia, and diabetes), and past history (cardiovascular disease and chronic kidney disease).

以上を踏まえて、アルコール摂取量ごとの GGT 層別による蛋白尿の陽性リスクを図に示す。

図 1 アルコール摂取量ごとの GGT と蛋白尿陽性の関連



## E. 結論

今回の特定健診受診者を対象とした横断研究において肝酵素検査値が蛋白尿出現の予測因子であることが明らかとなった。なかでも GTP 値がもっとも良好な予測能を示した。アルコール摂取量それ自体は尿蛋白出現への影響において J カーブを示した。肝機能異常が CKD 発症進展にいかなる影響を及ぼすかのメカニズムは明らかではないが、この知見は肝機能異

常者に対する保健指導に対する理論基盤を与えるものであり、今後の縦断研究を含む検討による確立が望まれる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Wakasugi M, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, 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
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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. Associat

- ion 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
- 9) 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.
- 10) Tsujimura A, Yamamoto R, Okuda H, Yamamoto K, Fukuhara S, Yoshioka I, Kuchi 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.
- 11) Tsuda H, Kawada N, Kaimori JY, Kitamura H, Moriyama T, Rakugi H, Takahara S, Isaka Y. Febuxostat suppressed renal ischemia-reperfusion injury via a 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.
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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

## 2. 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ージメント」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

## 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

「地域における慢性腎臓病（CKD）の包括的評価に関する研究」

研究分担者

成田 一衛 新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科学 教授

研究協力者

若杉三奈子 新潟大学教育研究院臓器関連研究センター 特任助教

研究要旨

慢性腎臓病（CKD）対策は、健診での CKD 早期発見、保健指導による一次予防、かかりつけ医と腎臓専門医への適切な受診勧奨および医療連携が有機的に連動する必要がある。このような効果的な CKD 地域医療連携システムの制度設計を行うためには、それぞれの地域の現状を包括的に評価する必要がある。しかし、これまで CKD の包括的評価に関する研究はなかった。そこで、今回、私共はこれまでの報告を元に、現時点で可能な CKD 評価方法を明らかにし、今後、本研究事業で行う研究についても検討した。

特定健診時に血清クレアチニンを測定してあれば、人口動態統計および日本透析医学会データを合わせて検討することで、地域における CKD 有病率と透析導入率を評価することが現時点でも可能であった。健診時の血清クレアチニン測定は、個人の腎機能評価のみならず、集団としての評価も可能にするという点でも有用と考えられた。ただし、CKD 有病率は健診受診率に影響を受けると考えられるため、その解釈には若干の注意が必要ではある。さらなる改善のためには、健診受診率の向上と、比較となる全国データの更新が必要であると考えられた。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）対策は、健診での CKD 早期発見、保健指導による一次予防、かかりつけ医と腎臓専門医への適切な受診勧奨および医療連携が有機的に連動する必要がある。

このような効果的な CKD 地域医療連携システムの制度設計を行うためには、それぞれの地域の現状を包括的に評価する必要がある。なぜなら、同一国内であっても、地域により CKD の現状は異なるからである。日本透析医学会の調査により、末期腎不全の発症率には地域差が

あることが示されている。また、CKD から透析導入に至る率は地域によって大きく異なることが知られている。現状を包括的に評価することは、地域の実情に即した CKD 地域医療連携システムの制度設計に繋がる。

しかし、これまで CKD の包括的評価に関する研究はなかった。そこで今回、これまでの報告をもとに、現時点で可能な地域における CKD の評価方法を明らかにし、さらに、今後、本研究事業で行う研究についても検討した。

## B. 研究方法

国際腎臓病ガイドライン (KDIGO) が提唱している「CKD の進行経過の概念モデルと治療戦略」(図 1) に、これまで報告されている評価方法を示し、現時点で可能な地域における CKD の包括的評価方法を明らかにする。KDIGO の概念モデル図は、CKD が進行するほど合併症のリスクが増すことが線の太さで表現されており、視覚的にわかりやすいためである。本研究事業で今後行う予定の研究もあわせて図に示し、将来の展望を明確にする。

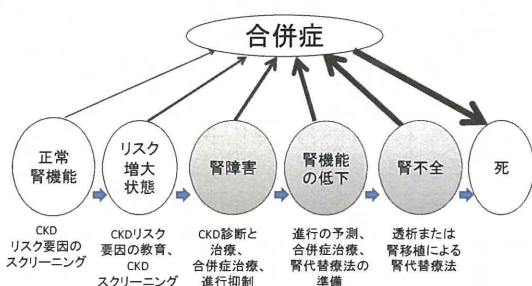


図 1. CKD 進行経過の概念モデルと治療戦略 (Levey AS et al. *Kidney Int* 2007 より一部改変)

(倫理面への配慮) 本研究はいずれも介入を伴わない観察研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行った。また、使用したデータベースはいずれも個人を特定できない状態となっている。

## C. 研究結果

KDIGO の概念モデル図 (図 1) は、評価方法を図示するには細かすぎたため、これを簡略化したものに改変した (図 2)。

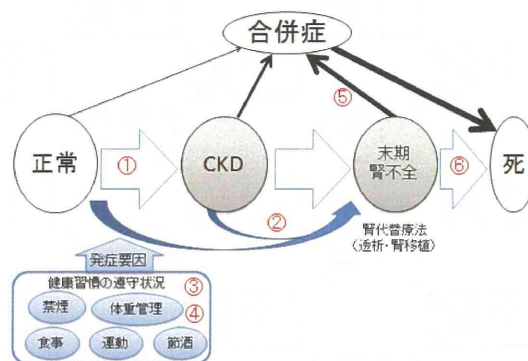


図 2. 現時点で可能な CKD 評価方法

①～⑥で示した箇所が、現時点で可能な地域における CKD 評価方法である。そのうち、①と③および④は、特定健診のデータを用いている (ただし、血清クレアチニンの測定がおこなわれている地域でのみ評価可能である)。①～⑥について、以下に簡単に説明する。

### ① CKD 有病率の評価方法 (論文 1)

特定健診時に測定された血清クレアチニン値を用いて eGFR を計算し、全国データと比較した CKD 有病率比を計算することができる。

### ②透析導入率の評価方法 (論文 2)

日本透析医学会統計調査データと人口動態統計を用いて、全国平均と比べた地域の透析導入率比を計算できる。

①、②とも、高価な統計解析ソフトがなくても 95%信頼区間を計算することができる。性年齢別に比較できるため、どの年代・性別にターゲットを絞るべきかについての情報が得られる。また、性年齢補正を行うため、高齢化が進んだ地域でも全国との比較が可能である。

### ③ 5つの健康習慣の評価 (論文 3)

5つの健康習慣 (禁煙、体重管理、食事、運動、節酒) の遵守状況が CKD 発症率と関連することが特定健診のデータで明らかになった。特定健診の標準的な問診項目から得られる情報を用いて健康習慣の評価を行うことができる

ため、既にあるデータで、他地域との比較や経年的な比較をも可能にする。ただし、比較となる全国データが現時点では公表されていないため、本研究事業で作成される全国コホート群でその数値を明らかにしていく必要がある。

#### ④20歳からの体重増加とCKD（論文4）

20歳からの体重増加が10kg以上ある人は、メタボリック症候群に該当しなくても、CKD有病率が高いことが特定健診のデータから明らかになった。特定健診の標準的な問診項目にある20歳からの体重増加の有無は、CKDリスク要因のスクリーニングとして有用と考えられた。

#### ⑤大腿骨近位部骨折の発症率（論文5）

日本透析医学会統計調査委員会のデータを用いて、年齢補正を行い一般住民と比較した透析患者の標準化骨折発症率比は男性6.2（95%信頼区間5.7～6.8）、女性4.9（4.6～5.3）と、約5倍であることが明らかになった。この方法は、骨折以外の合併症発症率、あるいは、保存期CKD患者での合併症発症率を検討する上で応用できると考えられた。

#### ⑥疾患別死亡率の検討（論文6、7）

日本透析医学会統計調査委員会わが国の慢性透析療法の現況CD-ROM版（2008年、2009年末現在）、及び、同年の人口動態調査を用いて計算することで、死亡原因別に、わが国の一般住民と比較した透析患者の標準化死亡率比および死亡率差が明らかになった。

### D. 考察

①（CKD有病率）と②（透析導入率）を組み合わせた評価は、CKDのどの段階に優先的に介入すべきかが明らかになり、効果的なCKD地域

医療連携システムの制度設計に繋がると考える。これらの計算は、特定健診で血清クレアチニンを測定してあれば、新たにデータを集めることなく評価可能である。健診時の血清クレアチニン測定は、個人の腎機能評価のみならず、集団としての評価も可能にするという点でも有用と考えられた。ただし、CKD有病率は、健診受診率に影響を受けると考えられるため、その解釈には若干の注意が必要ではある。さらなる改善のためには、健診受診率の向上と、比較となる全国データの更新が必要であると考えられた。

③、④の研究から、特定健康診査の標準的な問診票で得られる情報を、より有効に活用できる可能性が示された。これまでの保健指導は、異常値を認めてから介入することが多かったが、問診票で得られる生活習慣の情報を生かすことで、異常値を認める前からの生活習慣への効果的な介入に繋がる可能性がある。健康的な生活習慣の遵守は、良好な生命予後や、2型糖尿病、脳卒中、冠動脈疾患、癌などのさまざまな疾患の発症抑制、さらには老後のQOL向上や医療費抑制に有効であることから、CKD発症予防にとどまらず、さまざまな波及効果が期待できる。また、生活習慣は、個人の要因のみならず、周囲の環境要因にも左右される側面がある。効果的な介入のためには、個人のみならず集団レベルでの介入も必要と考えられる。そのため、特定健診データを用いて集団として生活習慣の遵守状況の評価し比較することは、CKD地域医療連携システムの制度設計に役立つと考えられた。

効果的なCKD地域医療連携システムの制度設計を行うためには、合併症対策も今後重要になってくる。合併症の有病率や発症率に関する