

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

特定健診受診者コホートにおける
メタボリック症候群の有無と死亡アウトカムに関する研究

研究分担者

井関邦敏 琉球大学医学部付属病院血液浄化療法部 部長・診療教授

近藤正英 筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学分野 准教授

研究協力者

井関千穂 琉球大学医学部第三内科

山村麻理子 広島大学大学院教育学研究科 講師

研究要旨

eGFR と蛋白尿はそれぞれ独立した死亡危険因子であることが国際共同研究（KDIGO CKD-PC）により証明されている。わが国からは2つのコホートが参加しているが、わが国の地域差を検討するにはデータが不足している。また特定健診の眼目であるメタボリック症候群との関連については検討されていない。2008年度の特定健診受診者のデータをもとにメタボリック症候群の有無と、その後の死亡危険度の関連を検討することを目的に死亡個票との突合作業を進めている。

A．研究目的

特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な慢性腎臓病（CKD）地域連携システムの制度設計の一環として、死亡個票を用いて特定健康診査受診者のCKD関連死亡リスクを明らかにすることを目的とした。死因としては、全死因、心筋梗塞、脳卒中、腎不全に着目する。さらに、特定健診受診者の検査結果としてのメタボリック症候群の有無にも着目する。CKD対策の観点からは、特定健診受診者の検査結果と死亡アウトカムに関するエビデンスを得ることによって、地域連携システムの制度設計に際して有用な知見となる。特に、メタボリック症候群の有無

と死亡アウトカムに関するエビデンスを得ることによって、特定保健指導による効果を検証に資する有用な知見となる。

B．研究方法

本研究班で構築している特定健診受診者コホートの個票と人口動態統計の死亡個票を突合する。コホート個票と死亡個票の突合に関しては、生年月日、性別、居住自治体を鍵にする。

三年計画の一年目であった初年度は、上記の方法を厚生労働省統計情報部より死亡個票の利用許可を得て、今年度に生年月日、性別、居住自治体を鍵としたコホート個票と死亡個票の突合及び関連するデータ解析

を進めたところ、問題点が明らかになった。まず、コホート個票に対して複数の死亡個票が突合される例が誤差として処理することができないほど多い例が見られた。例えば、コホートの居住自治体として最大の人口規模をもつ川崎市では一つのコホート個票に対して十以上の死亡個票が突合される例も見られた。これは、突合したい二つの個票群に対して鍵が「粗い」ことと、居住自治体の 40 歳～74 歳人口、つまり対象者とコホートの個票数を比較して「補足率」を検討すると全体では 11.1%とどまってしまうためなどであると考えられた。転居が無いと仮定すれば、死亡個票は悉皆調査の結果である。対して、コホート個票が 11%あまりのサンプル調査の結果であるとする、死亡個票の 89%弱はコホートに入っていない住民の死亡に関するものであるとも推量できる。

この問題を克服するために二つの方法をとった。一つは、コホート個票について、特定健診受診者情報提供元である自治体や国民健康保険者から死亡情報を得ることである。コホート個票の死亡日の情報を得ることによって、死亡個票と紛れのない突合を実現し、かつ、死因の分析を可能にする方法である。

もう一つは、コホート個票に対して複数の個票が突合された場合に、その組み合わせは無作為で、さらに、死亡個票がコホートに入っている住民の死亡に関するものである確率を「補足率」であると仮定して、死亡アウトカムを期待値として計算する方法である。

(倫理面での配慮)

コホートに関するデータ収集は、研究代

表者の所属機関において臨床研究の倫理指針等の観点から研究倫理審査を受けたうえで、全国の協力者から連結可能匿名化ファイルとして提供を受けている。死亡個票は統計法第 33 条の規定にしたがい、個人情報保護等の観点から許可された利用方法のみで使用する。

C . 研究結果

全国の協力者からコホート個票の死亡日の情報を得る方法に関しては、平成 25 年度特定健診受診者の追跡データの収集に合わせてデータ収集を進めている。また、一部の比較的緊密な協力が得られる自治体や国民健康保険者、例えば沖縄県や福島県で先行してデータを入手して、メタボリック症候群の有無に着目した検討などの予備的な解析に入っている。

死亡アウトカムのリスクを期待値として計算する方法に関してコホートの初年度である平成 18 年度の受診者の平成 21 年末までの追跡として期待観測年、死因別期待死亡イベント数を計算し、蛋白尿(試験紙法)と GFR 区分による相対リスクを算出した。

表 1 a 蛋白尿別の総死亡の相対リスク期待値

蛋白尿	コホート個票数	期待観察死亡数	期待観察人年	絶対リスク(対 10 万人年)	相対死亡リスク
-	250198	3984	822064	485	1.00
±	15802	288	51390	561	1.16
+	9056	197	29568	667	1.38
2+	2985	71	9739	733	1.51
3+-	876	26	2847	906	1.87

表 1b GFR 区分別の総死亡の相対リスク期待値

GF R 区 分	コホー ト個票 数	期待 観察 死亡 数	期待観 察人年	絶対リ スク(対 10 万人 年	相対 死亡 リス ク
G1	49315	841	160932	523	1.00
G2	149604	2701	490783	550	1.05
G3a	25193	489	82905	590	1.13
G3b	2857	68	9374	720	1.38
G4	411	11	1352	840	1.61
G5	168	6	545	1118	2.14

上記表 1 は、総死亡の相対リスクの期待値である。

表 2a 蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分別

心筋梗塞死亡の相対死亡リスク期待値

	-	±	+	2+	3+-
G1	1.00	1.05	1.30	1.88	1.64
G2	1.14	1.32	1.62	1.77	0.87
G3a	1.16	1.27	2.15	2.34	4.33
G3b	1.67	1.27	3.35	2.62	1.30
G4	2.19	1.64	0.19	1.24	4.21
G5	NA	NA	5.68	5.00	0.64

表 2b 蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分別

脳卒中死亡の相対死亡リスク期待値

	-	±	+	2+	3+-
G1	1.00	0.85	1.05	0.41	1.54
G2	1.12	1.25	2.00	0.70	1.84
G3a	1.37	1.61	1.19	0.61	1.14
G3b	1.66	1.18	0.30	1.62	5.04
G4	1.59	6.67	NA	0.49	12.10
G5	17.66	27.36	17.13	17.02	0.00

表 2c 蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分別

腎不全死亡の相対死亡リスク期待値

	-	±	+	2+	3+-
G1	1.00	0.79	0.99	2.05	2.26
G2	1.13	1.49	1.60	1.68	1.93
G3a	1.33	1.61	2.13	2.17	2.64
G3b	1.92	1.12	2.29	4.09	0.45
G4	1.55	8.29	3.65	4.25	3.18
G5	NA	NA	NA	1.54	12.15

上記表 2 は、心筋梗塞、脳卒中、腎不全に着目し、蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分による相対死亡リスクの期待値である。

D . 考察

メタボリック症候群の有無に着目した検討では、特定健診受診者の検査結果（メタボリック症候群の有無）と死亡アウトカムに関するわが国初の大規模エビデンスが期待できる。eGFR および蛋白尿(試験紙法)区分別の全死亡・心血管障害による死亡および透析導入率に関するエビデンスは KDIGO の CKD-PC により解析が進んでいる。わが国からは大迫、沖縄コホートが参加しているが、沖縄以外の地域のデータも加味してわが国独自の、地域差を考慮した結果が求められる。

期待値として死亡アウトカムのリスクを計算した結果に関しては、蛋白尿（試験紙法）区分では、2+で正常と比較した相対リスクが 1.61 と期待され、GFR 区分でも、G5 で G1 と比較した相対リスクが 2.14 と期待された。

さらに蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分別で死因別にみると、心筋梗塞、脳卒中、腎不全のいずれでも、腎機能検査での異常の

水準に応じて相対死亡リスクが著しく増加する傾向が認められた。

ただしここで試みた期待値を計算する方法は、特定健診対象者の転居が無いことや情報が得られていないコホートに入っていないものの死亡リスクがコホートに入っている者と変わらないことなど、強い仮定を置いた結果である。方法の妥当性や信頼性を確認するために、多様な居住自治体ごとの結果の変動を検討するなど、さらなる解析が必要であろう。

また、全国の協力者からコホート個票の死亡日の情報を得ることによって、多変量解析などの手法が利用可能になり、期待値を計算する方法では得られない知見が得られることが期待される。

E . 結論

本年度は、利用可能なデータの条件の下で方法を工夫して、健診受診者の死亡アウトカムに関する個人リスク評価につながる知見を得られた。来年度は死亡情報を追加的に得てメタボリック症候群の有無と死亡の関連を検討する。保健指導（メタボリック症候群）と連結した効果的な慢性腎臓病（CKD）地域連携システムの制度設計へと繋げていく計画である。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Iseki K, Iseki C, Kurahashi I, Watanabe T. Effect of glomerular filtration rate and proteinuria on medical cost among screened subjects Clin Exp Nephrol 17: 372-378, 2013

2) Vivekanand Jha, Guillermo

Garcia-Garcia, Kunitoshi Iseki, Zuo Li, Saraladevi Naicker, Brett Plattner, Rajiv Saran, Angela Yee-Moon Wang, Chih-Wei Yang. Chronic Kidney Disease: Global Dimension and Perspectives. Lancet 382:260-272, 2013

3) Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. U-shaped association between body mass index and proteinuria in a large Japanese general population sample. Clin Exp Nephrol 18: 75-86, 2014

2 . 学会発表

1) 佐藤祐二、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。BMI と蛋白尿の関連はU字型を示す。日腎会誌 55(3):316, 2013

2) 菅野真理、田中健一、林義満、中山昌明、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。不規則な食習慣と蛋白尿の関連。日腎会誌 55(3):316, 2013

3) 井関邦敏、松下邦洋。健診受診者における10年間のGFR変化度からみた透析導入。日腎会誌 55(3):342, 2013

4) 長澤康行・山本陵平・新澤真紀・蓮池由起子・倉賀野隆裕・楽木宏美・猪阪善隆・中西健・今田恒夫・井関邦敏・山縣邦弘・鶴屋和彦・吉田英昭・藤元昭一・旭浩一・渡辺毅・守山敏樹。特定健診コホートにおける、運動習慣の尿蛋白陽性化への影響の検討。日腎会誌 55(3):327, 2013

H . 知的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許所得 なし
- 2 . 実用新案登録 なし
- 3 . その他 なし