

2014/3006A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業))

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)
地域医療連携システムの制度設計
(H24 - 難治等(腎) - 一般-006)

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡 辺 毅

平成27(2015)年4月

目次

I.	平成26年度研究組織構成員名簿	1	
II.	総括研究報告		
	「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)地域医療連携システムの制度設計」	渡辺 毅 他	3
III.	分担研究報告		
1.	「特定健診受診者の死亡アウトカムに関する研究」	井関邦敏	13
2.	「特定健診への尿中アルブミン定量検査追加の有用性に関する検討」	山縣邦弘 他	15
3.	「要因解析・アウトカム関連」	鶴屋和彦	20
4.	「健診項目因子分析(血圧、蛋白尿と腎機能低下)」	今田恒夫	23
5.	「新規CKD発症におよぼす血圧、および新規脳・心疾患発症におよぼすeGFRの関連」	藤元昭一 他	25
6.	「生活習慣病ならびにCKDの新規発症と腹囲の関連」	笠原正登 他	29
7.	「飲酒並びに喫煙習慣と蛋白尿の関連 ～実効ある特定保健指導プログラムの提言に向けた検討～」	守山敏樹 他	34
8.	「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)の改善効果に関する研究」	成田一衛 他	39
9.	「自治体の特定健診データからみたCKDの実態調査 ～血清クレアチニンを測定しない場合のCKD見逃し率の推定等～」	木村健二郎、柴垣有吾 他	45
10.	「慢性腎臓病(CKD)に対するかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の地域での連携の費用対効果に関する研究(第二報)」	近藤正英、山縣邦弘 他	51
IV.	研究成果の刊行物・別刷		55
V.	資料		135

平成26年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
 (難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))

「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)地域医療連携システムの制度設計」

研究組織

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	渡辺 毅	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座	教授
研究分担者	井関 邦敏	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部	部長・診療教授
	鶴屋 和彦	九州大学大学院包括的腎不全治療学講座	准教授
	山縣 邦弘	筑波大学医学医療系腎臓内科学	教授
	守山 敏樹	大阪大学保健センター	教授
	木村健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院	院長
	成田 一衛	新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学	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
	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
	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	准教授
	笠原 正登	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部	特定准教授
	柴垣 有吾	聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科	准教授
	旭 浩一	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座	准教授
研究協力者	菱田 明	焼津市立総合病院	病院事業管理者
	松川 洋子	北海道上川町役場保健福祉課健康増進グループ	副主幹
	寺脇 博之	福島県立医科大学附属病院人工透析センター	特命准教授
	塚本 和久	福島県立医科大学会津医療センター糖尿病・代謝・腎臓内科	教授
	佐藤 博亮	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座	准教授
	井関 千穂	琉球大学医学部第三内科	研究員
	吉田 寿子	九州大学大学院包括的腎不全治療学講座	助教
	永井 恵	筑波大学附属病院腎臓内科	医員
	山本 陵平	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学	助教
	安田 隆	聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科	准教授
	富永 直人	聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科	助教
	若杉三奈子	新潟大学教育研究院臓器連関研究センター	特任助教
	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
	星 淑玲	筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学	研究員
	大久保麗子	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓内科学	
	保野 慎治	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部	特定助教
	森 潔	京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター	特定准教授
	横井 秀基	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学	助教
	仲川 孝彦	京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター	特定准教授
	森山 賢治	武庫川女子大学薬学部臨床病態解析学	教授

	安藤 亮一 柏原 直樹 駒井 則夫 田村 雅仁 寺田 典生 島村 芳子 野入 英世 安田 宜成 吉田 英昭	武蔵野赤十字病院腎臓内科 川崎医科大学医学部腎臓・高血圧内科学 川崎医科大学医学部腎臓・高血圧内科学 産業医科大学病院 腎センター 高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科 高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科 東京大学医学部附属病院血液浄化療法部 名古屋大学大学院医学系研究科循環器・腎臓・糖尿病(CKD)先進診療システム学 札幌医科大学医学部循環器・腎臓・代謝内分泌内科	部長 主任教授 准教授 部長・教授 教授 助教 准教授 准教授 講師
事務局	森 由紀子	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 〒960-1295 福島市光が丘1 TEL: 024-547-1206 FAX: 024-548-3044	
経理事務担当者	清野みゆき	公立大学法人福島県立医科大学 企画財務課研究支援担当 TEL: 024-547-1825 FAX: 024-547-1991 e-mail: rs@fmu.ac.jp	

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業))

総括研究報告書

「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) 地域医療連携システムの制度設計」

研究代表者

渡辺 毅 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 教授

研究分担者

井関邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 部長・診療教授

木村健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院 院長

守山敏樹 大阪大学保健センター 教授

山縣邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授

成田一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学 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

鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学講座 准教授

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

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 准教授

笠原正登 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM 推進部 特定准教授

柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

旭 浩一 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 准教授

研究要旨：

本研究事業は、全国統一的な特定健診の特色を活かした汎用性があり、科学的、効率的、経済的に許容可能な CKD 医療連携システムを確立するため、①特定健診によるエビデンスに基づく個人リスクの定量的評価法の確立と、テーラーメイドな健診・保健指導プログラム、受診勧奨基準の設定、②新しい CKD 重症度分類に対応したかかりつけ医から腎臓専門医への紹介・逆紹介基準の作成、③作成された基準による医療連携のアウトカムおよび費用対効果の検討を目的とする。

全国 27 都道府県に属する自治体国保を中心とする保険者の協力を得て作成した、特定健診受診コホート群の個人の経年的観察が可能なデータセットを用いた CKD 並びに CVD 発症進展の要因解析と、人口動態調査の死亡個票と特定健診データの突合による死亡リスク解析を実施し、特定健診データから把握される生活習慣病前駆病態（高血圧前症、尿酸値軽度上昇）や生活習慣因子（禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事）、行動変容ステージ、体重、腹囲などに関連する、CKD の一次予防や重症化防止の観点から新たに注目すべき危険因子が新たに抽出された。さらに eGFR の経時的な測定は CVD 発症予測因子としての意義も明らかになった。また特定健診受診者集団にお

いて、その死因は新生物(46.3%)、循環器系疾患(21.6%)、損傷,中毒およびその他の外因の影響(11.4%)であることが判明し、全死亡、癌死、心血管死のいずれも死亡リスクは高BMIとともに低BMIで高かった。

医療経済学的解析では、CKD 診療におけるかかりつけ医と腎臓専門医の連携強化や生活・栄養指導などの多因子介入が費用対効果に優れることが新たに示された。

A. 研究目的

我々は、先行研究(H20-22年度循環器疾患等生活習慣病総合研究事業(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討」)で、CKDの早期診断、保健指導における特定健診の問題点を指摘し、アルブミン尿と原病を重視した新CKD重症度分類に基づく病期別患者数とリスク別診療分担案を提示した。日本腎臓学会の現在のCKD医療連携基準である「腎臓専門医への紹介基準」は、エビデンスに依るのではなく、専門医のコンセンサスと言える。

本研究は、日本人のエビデンスに基づく医療経済的にも許容されるCKDの早期発見、保健指導、かかりつけ医と腎臓専門医が有機的に結合した総合的CKD地域診療システム確立を目的とする。

B. 研究方法

(1) 全国特定健診受診者コホート群からのデータ収集継続と解析用データセットの作成:

先行研究で確立した全国特定健診受診者コホート群からのデータ収集を継続し個人の経年的解析が可能なデータセットを作成、随時 update する。

(2) 人口動態調査死亡票を利用した特定健診受診者の死亡アウトカムの抽出と解析用データセットの作成:

保険者の協力により新たに入手した健診受診者の生年月日、性別、居住地、死亡年月日を用いて、厚生労働省から提供された人口動態調査死亡票データ(平成20年4月1日~平成24年12月31日の国内の全死亡約600万件分、死因情報を含む)と、健診データの突合を行う。

(3) CKD発症・進展、CVD発症、死亡に対するリスク解析(横断的、縦断的要因解析)とリスク評価法の確立:

上記(1)、(2)で作成されたデータセットを用いて、特定健診の全問診項目、必須及び自主的測定項目(血清Cr値、尿酸、血尿など)、メタボリック症候群判定、保健指導レベルの各因子とCKD発症・進展、心血管イベント(CVD)、死亡などアウトカムとの関連を横断的・縦断的に検討し、個人のリスク評価法を検討する。

(4) 腎臓病健診並びにCKD医療連携の医療経済解析:

国内の先行研究データ(FROM-J, CKD-JAC等)や既存文献、統計データを用いて経済モ

デル(Markov モデル)を作成し検尿、血清クレアチニン測定による腎臓病健診やCKD 医療連携の費用対効果、財源影響を分析する。

(5) 健診・保健指導要綱及び医療連携での受診基準の作成：

本研究から得られるCKD 進行・心血管イベント・死亡に対する定量的リスク評価、既存疫学研究成果に基づき、①かかりつけ医と腎臓専門医への受診勧奨、紹介・逆紹介基準を作成し、②個人の危険度別(テラーモード)の保健指導・医療連携プログラムの提言と検証を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」受診者へのインフォームドコンセントを必須としない観察研究に該当する。同指針に従い、研究内容を研究代表者の機関、健診実施自治体などのウェブサイト公開し、参加の拒否権の保障を明記する。また、健診受診者データは保険者側でユニークかつ研究者側での受診者の個人識別情報との連結が不可能な匿名(暗号)化番号を付された後に提供を受けることで、受診者の個人情報保護する。

C. 研究結果

(1) 全国特定健診受診者コホート群からのデータ収集継続と解析用データセットの作成：

全国 27 都道府県の自治体国保を中心とする約 200 の保険者の特定健診受診者コホート群から延べ約 230 万件のデータを収集、最長 4 年間の個人の縦断的観察が可能な標準解析ファイルを昨年度までに作成し、逐次データ

の回収を継続、ファイルのアップデートを行った。

(2) 人口動態調査死亡票を利用した特定健診受診者の死亡アウトカムの抽出と解析用データセットの作成：

沖縄、茨城、福島各県の 50 市町村から特定健診受診者の死亡年月日の追加提供を受け、健診データとの突合を実施し、解析用データファイル(第一次)を作成した。データファイルの拡大、更新のため、新たに 36 市町村(福岡県、宮崎県、大阪府)から突合に必要なデータを収集した。

(3) CKD 発症・進展、CVD 発症、死亡に対するリスク解析(横断的、縦断的要因解析)とリスク評価法の確立：

研究分担者、研究協力者から提案された解析課題について、分担して解析を継続した。

本年度は、CKD 発症・進展、CVD 発症リスクに関連して、

横断的解析として、

- ・「低尿酸血症と腎機能低下」
- ・「飲酒並びに喫煙習慣と蛋白尿の関連」
- ・「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)の改善効果」
- ・「CKD有病率の地域差と生活習慣病診療実態」

縦断的解析として、

- ・「血圧、蛋白尿の腎機能変化への影響」
- ・「血清尿酸値と腎機能変化」
- ・「TG/HDL-C比とCKD新規発症」
- ・「生活習慣病ならびにCKDの新規発症と腹囲の関連」
- ・「行動変容ステージと高血圧症新規発症の関連」

- ・「GFR年間低下率とCVD新規発症」
 - ・「肥満、非肥満におけるeGFRの心血管イベント発症予測における意義」
 - ・「日本人GFR推算式とCKD-EPI式によるeGFRのCVD新規発症予測能」
 - ・「新規CKD発症におよぼす血圧、および新脳・心疾患発症におよぼすeGFRの関連」
- 各テーマにつき新知見が集積され、成果を公表、公刊した。

また死亡リスクに関連して、前項(2)で作成したデータセットに含まれる、3県50市町村の平成20年度特定健診受診者136,146名のうち平成24年12月31日までに死亡した受診者1,790名を特定し、健診データとの突合の結果、主たる死因は新生物(46.3%)、循環器系疾患(21.6%)、損傷、中毒およびその他の外因の影響(11.4%)であることが判明した。全死亡、癌死、心血管死のいずれも死亡リスクは高BMIとともに低BMIで高いU字型を呈していた。

(4) 腎臓病健診並びにCKD医療連携の医療経済解析：

FROM-J研究の成果に基づいてマルコフモデリングによる経済モデルを構築しCKD医療連携の医療経済解析を試みた。その結果、モデルによって地域でのかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携の強化を図り栄養指導を強化する介入を普及することは、費用対効果に優れる政策決定であることが明らかになった。

(5) 健診・保健指導要綱及び医療連携での受診基準の作成：

先行研究で呈示したCKD重症度分類に基づ

くリスク別診療分担案をベースに、上記(1)-(4)の成果を反映した試案を検討した。

D. 考察

本研究により特定健診受診者における個人の経年的変化とアウトカムの解析が可能な有用なデータベースが確立できたと言える。

CKDの発症進展の要因解析では日本人一般住民集団で、特定健診データから把握される生活習慣病前駆病態(高血圧前症、尿酸値軽度上昇など)や生活習慣因子(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)、行動変容ステージ、体重、腹囲など、CKDの一次予防や重症化防止の観点から新たに注目すべき危険因子が抽出された。さらに一般住民集団におけるeGFRの経時的な測定によるCVD発症予測因子としての意義も明らかになることにより、CVD抑制戦略におけるCKDに着目した早期からの生活習慣病対策の重要性が示唆された。

これら個々の要因解析の結果は個人リスク評価法のための価値の高い基礎データとなりうるとともに、健診・保健指導、医療連携の方略や制度設計を検討する上で、生活習慣への介入の際の保健指導上の着眼点や医学的介入や医療連携のタイミングなどに関する有用な知見を含むものと考えられた。

さらに、本研究の医療経済解析で医療連携促進や生活・栄養指導などの介入が費用対効果に優れていることが示され、CKD診療における多因子治療の意義と医療経済的合理性を示すものと考えられる。

E. 結論

- ① 特定健診受診者の個人の経年変化とアウトカムの観察が可能な全国規模のデータベースの解析から、特定健診受診者におけるCKD発症進展、CVD発症、死亡のリスク要因の解明を進めた。
- ② CKDの視点からのリスク解析と生活習慣病対策により、保健指導等の疾病予防のための効率的な多因子介入に繋がる可能性がある。
- ③ 個人リスク評価に基づき、医療経済的効率を配慮した特定健診・保健指導プログラムの改善とそれに連携した医療連携システム構築の必要性を証明した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Konta T, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Asahi K, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. *Am J Nephrol* 41: 138-146, 2015
- 2) Nagai K, Yamagata K: Quantitative evaluation of proteinuria for health checkups is more efficient than the dipstick method. *Clin Exp Nephrol* 19: 152-153, 2015
- 3) Hirayama A, Konta T, Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Blood pressure, proteinuria, and renal function decline: associations in a large community-based population. *Am J Hypertens* 2015 Feb 11. [Epub ahead of print]
- 4) Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, ohashi Y, Watanabe T: Significance of estimated glomerular filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations. *Clin Exp Nephrol* 2014 Nov 30. [Epub ahead of print]
- 5) Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Iseki C, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Narita I, Kondo M, Kimura K, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population. *J Hypertens* 32: 2371-2377, 2014
- 6) Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, Asahi K, Iseki K, Iseki C, Tsuruya K, Yamagata K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Konta T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K: Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum

- creatinine as a screening tool in the general Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 2014 Aug 24 [Epub ahead of print]
- 7) Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Fukushima T, Watanabe T: Comparison of predictive value for first cardiovascular event between Japanese GFR equation and coefficient-modified CKD-EPI equation. *Clin Exp Nephrol* 2014 Jul 26 [Epub ahead of print]
 - 8) Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Konta T, Fujimoto S, Narita I, Kimura K, Iseki K, Watanabe T: Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* 18: 885-891, 2014
 - 9) Ishigami T, Yamamoto R, Nagasawa Y, Isaka Y, Rakugi H, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Moriyama T, Watanabe T: An association between serum γ -glutamyltransferase and proteinuria in drinkers and non-drinkers: A Japanese nationwide cross-sectional survey. *Clin Exp Nephrol* 18: 899-910, 2014
 - 10) Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Asahi K, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: A Population-based cross-sectional study. *PLoS One* 9: e108718, 2014
 - 11) Kamei K, Konta T, Hirayama S, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T: A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant* 29: 2286-2292, 2014
 - 12) Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T: Annual decline in glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria. *Nephrology* (Carlton) 19: 574-580, 2014
 - 13) 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
 - 14) Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Hirakata H, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Yoshida H,

Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: *Atherosclerosis* 233: 260-267, 2014

2. 学会発表

- 1) Iseki K, Asahi K, Yamagata K, Kondo M, Iseki C, Watanabe T: Mortality risk by body mass index (BMI) among Japanese screened cohort. *World Congress of Nephrology 2015*, Mar. 16, 2015 Cape Town, South Africa.
- 2) Watanabe T, Kimura H, Asahi K: Stage of health behavior change is associated with new onset of hypertension. *World Congress of Nephrology 2015*, Mar. 15, 2015 Cape Town, South Africa.
- 3) Nagai K, Yamagata K, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T: Geographic difference in the prevalence of proteinuria and microalbuminuria in Japan: Okinawa versus Ibaraki. *4th Annual meeting of CKD Frontier*, Feb. 28, 2015, Nagoya.
- 4) Nagai K, Yamagata K, Saito C, Iseki K, Asahi K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T: Geographic Difference in the Prevalence of Proteinuria and Albuminuria in Japan: Okinawa versus Ibaraki. *ASN Kidney Week 2014*, Nov. 15, 2014, Philadelphia, PA
- 5) Nagai K, Yamagata K, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T: Annual Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate Is a Risk of Cardiovascular Events Independent of Proteinuria. *ASN Kidney Week 2014*, Nov. 15, 2014, Philadelphia, PA
- 6) Hirayama A, Sato H, Kamei K, Ichikawa K, Konta T, Fujimoto S, Moriyama T, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T: The Association between Blood Pressure and Change of Renal Function in a Community-Based Population: A Longitudinal Survey of a Nationwide Cohort in Japan. *ASN Kidney Week 2014*, Nov. 13, 2014, Philadelphia, PA
- 7) 旭浩一：進捗状況：横断・縦断研究および死亡突合。「特定健診受診者コホート研究」報告会。2014年8月1日，那覇
- 8) 近藤正英：健診のコスト分析。「特定健診受診者コホート研究」報告会。2014年8月1日，那覇
- 9) 山縣邦弘：FROM-J研究から見た保健指導の効果。「特定健診受診者コホート研究」報告会。2014年8月1日，那覇
- 10) 渡辺毅：特定健診の意義、今後の課題。「特定健診受診者コホート研究」報告会。2014年8月1日，那覇
- 11) 旭浩一：Part I CKDに関わる生活習慣(病)：わが国の疫学・臨床研究から(1) 健診コホート ①特定健診データ解析。第57回日本腎臓学会学術総会サテライトシンポジウム「生活習慣と腎疾患」2014年7月27日，福島
- 12) 旭浩一：研究の概要。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性

- 疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業）「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」成果報告会 2014年7月26日，福島
- 13) 井関邦敏：特定健診受診者の予後：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「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」成果報告会 2014年7月26日，福島
- 14) 今田恒夫：地域住民の腎機能変化における血圧・尿酸の影響。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「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」成果報告会 2014年7月26日，福島
- 15) 吉田寿子：中性脂肪/HDLコレステロール比（TG/HDL-C）は慢性腎臓病（CKD）のリスクと関連する。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「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」成果報告会 2014年7月26日，福島
- 16) 藤元昭一：BMI別の蛋白尿陽性率はUカーブを呈する。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「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」成果報告会 2014年7月26日，福島
- 17) 若杉三奈子：5つの健康習慣とCKD。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「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」成果報告会 2014年7月26日，福島
- 18) 守山敏樹：アルコール摂取量、 γ -GTPと蛋白尿。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「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」成果報告会 2014年7月26日，福島
- 19) 山縣邦弘：特定健診受診者の腎機能、蛋白尿の経年変化と心血管病新規発症との関係。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「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」成果報告会 2014年7月26日，福島
- 20) 近藤正英：CKD対策の医療経済。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））「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」成果報告会 2014年7月

26日, 福島

- 21) 渡辺毅、旭浩一：公開セッション：公的班研究の現状と課題「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CKD地域医療連携システムの制度設計」。第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月6日, 横浜
- 22) 旭浩一、渡辺毅：特定健診データから見たCKD発症・進展の要因。第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月6日, 横浜
- 23) 若杉三奈子、風間順一郎、成田一衛、井関邦敏、藤元昭一、守山敏樹、山縣邦弘、今田恒夫、鶴屋和彦、近藤正英、旭浩一、木村健二郎、渡辺毅：5つの健康習慣（禁煙、体重管理、飲酒、運動、食事）は回復性睡眠と関連する：横断観察研究。第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月6日, 横浜
- 24) 寺脇博之、中山昌明、旭浩一、井関邦敏、木村健二郎、守山敏樹、山縣邦弘、成田一衛、藤元昭一、鶴屋和彦、今田恒夫、近藤正英、旭浩一、渡辺毅：特定健診データに基づいたMDRD式とCKD-EPI式との新規心血管疾患発症予測能に関する比較。第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月6日, 横浜
- 25) 永井恵、大久保麗子、斎藤知栄、井関邦敏、旭浩一、鶴屋和彦、守山敏樹、木村健二郎、成田一衛、藤元昭一、今田恒夫、近藤正英、山縣邦弘、渡辺毅：連続特定健診結果から

みる心臓血管病新規発症率に与えるCKDの影響。第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月5日, 横浜

- 26) 安田宜成、柴田清、鈴木貞夫、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、松尾清一：CKD有病率の地域差には生活習慣病診療実態が関連する。第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月5日, 横浜
- 27) 佐藤祐二、藤元昭一、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、藤元昭一、成田一衛、近藤正英、木村健二郎、旭浩一、渡辺毅：BMIと蛋白尿の関連はU字型を示す～横断および前向き研究から～。第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月5日, 横浜
- 28) 亀井啓太、市川一誠、今田恒夫、久保田功、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、藤元昭一、木村健二郎、成田一衛、近藤正英、旭浩一、渡辺毅：地域住民における血清尿酸値と腎機能変化の関連。第57回日本腎臓学会学術総会, 2014年7月4日, 横浜

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

特定健診受診者の死亡アウトカムに関する研究

研究分担者 井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 部長・診療教授

研究要旨：2008年度の特定健診受診者を対象に3地区自治体（沖縄、茨城、福島県）の協力を得て人口動態データベースと突合を行った。まず体格（BMI）と予後（2012年度末までの死亡、心血管系死亡）との関連を検討した。男女ともにBMI 25.0kg/m²前後が死亡率最低であった。
CKDとの関連については今後さらに検討が必要である。さらに生活習慣関連因子と死亡の関連を検討するべく現在、協力自治体（福岡市、豊中市、新潟市、山形県）との交渉中である。

A. 研究目的

特定健診受診者（2008年度）を対象に2012年度末までの死亡、死因を調査する。

B. 研究方法

協力の得られた3地区自治体（沖縄、茨城、福島県）の協力を得て人口動態データベースと突合を行った。突合は性、生年月日、地区番号を基に行い、各地区の国保連合会、関連機関の協力により確認を行った。（倫理面への配慮）

受診者の個人情報には匿名化し、個人を特定できない様にし、集団として公表する。

C. 研究結果

研究対象者数：総計136,114名（男性 42.6%, 平均年齢 62.9再）。死亡者数：2012年度末までに1,790名。粗死亡率：1.32%（男性 2.09%, 女性 0.74%）

BMIと粗死亡率との関連：BMI (<18.5, 18.5-24.9, 25.0-29.9, ≥30.0 kg/m²)別に粗死亡率は男性で5.28, 2.08%, 1.84%, 2.38%, 女性で1.03%, 0.68%, 0.80%, 0.99%であった。心血管系死亡も同様に男性 0.95%, 0.46%, 0.47%, 0.67%, 女性 0.26%, 0.13%, 0.14%, 0.13%であった。男女ともに死亡の約半数は悪性腫瘍死であった。

D. 考察

今後、さらに生活習慣関連因子と死亡の関連を検討するべく協力自治体（福岡市、豊中市、新潟市、山形県）との交渉中である。

E. 結論

これまでの検討では肥満よりもむしろやせ（BMI<18.5 kg/m²）による死亡率の増加が顕著であった。CKDとの関連については今後さらに検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表：

1. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, et al. U-shaped association between body mass index and proteinuria in a large Japanese general population sample. Clin Exp Nephrol 18(1):75-86, 2014
2. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, et al. The association between the triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol ratio and chronic kidney disease in Japanese adults. Atherosclerosis 233:260-267, 2014
3. Ishigami T, Yamamoto R, Nagasawa Y, et al. An association between serum γ -glutamyltransferase and proteinuria in drinkers and non-drinkers: a Japanese nationwide cross-sectional survey. Clin Exp

Nephrol. 2014 Feb 4. [Epub ahead of print]

4. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, et al. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. Clin Exp Nephrol (2014 in press)

5. Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. Nephrol Dial Transplant 29(12):2286-2292, 2014

6. Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, et al. Comparison of predictive value for first cardiovascular event between MDRD and CKD-EPI equation. Clin Exp Nephrol July 26, 2014 (Epub)

7. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, et al. A Population-based Cross-sectional Study. Plos One. PloS One 9 (9): e108718

8. Uchida D, Kawarazaki H, Tominaga N, et al. Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population. Clin Exp Nephrol Aug 24, 2014 (Epub)

9. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, et al. New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population. J Hypertension Sept 4, 2014 (Epub ahead of print)

10. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, et al. Significance of estimated glomerular filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations. Clin Exp Nephrol. 2014 Nov 30. [Epub ahead of print]

11. Hirayama A, Konta T, Kamei K, et al. Blood pressure, Proteinuria and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-based population. Am J Hypertens (accepted, 20150108)

2. 学会発表 :

1. 若杉三奈子、風間順一郎、成田一衛、藤元昭一、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、旭浩一、木村健次郎、近藤正英、倉橋一成、大橋靖雄、渡辺毅. 低尿酸血症と腎機能低下との関連 : 横断観察研究 . 日腎会誌56(3): 406, 2014

2. 若杉三奈子、風間順一郎、成田一衛、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、藤元昭一、鶴屋和彦、今田恒夫、旭浩一、木村健次郎、近藤正英、倉橋一成、大橋靖雄、渡辺毅. 5つの健康習慣(禁煙、体重管理、飲酒、運動、食事)は回復性睡眠と関連する : 横断観察研究日腎会誌56(3): 309, 2014

3. 亀井啓太、今田恒夫、久保田功、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、藤元昭一、木村健二郎、成田一衛、近藤正英、旭浩一、渡辺毅. 地域住民における血清尿酸値と腎機能変化の関連。日腎会誌56(3): 290, 2014

4. 永井恵、大久保麗子、斎藤知栄、井関邦敏、鶴屋和彦、守山敏樹、木村健二郎、成田一衛、藤元昭一、今田恒夫、近藤正英、山縣邦弘、渡辺毅. 連続特定健診結果からみる心臓血管病新規発症率に与えるCKDの影響。日腎会誌56(3): 353, 2014

5. 佐藤祐二、藤元昭一、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、成田一衛、近藤正英、木村健二郎、旭浩一、渡辺毅. BMIと蛋白尿の関連はU字型を示す～横断および前向き研究から～。日腎会誌56(3): 290, 2014

6. 安田宜成、柴田清、鈴木貞夫、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、松尾清一. CKD有病率の地域差には生活習慣病診療実態が関連する。日腎会誌56(3): 352, 2014

7. 寺脇博之、中山昌明、旭浩一、井関邦敏、木村健二郎、守山敏樹、山縣邦弘、成田一衛、藤元昭一、鶴屋和彦、今田恒夫、近藤正英、渡辺毅・特定健診データに基づいたMDRD式とCKD-EPI式との新規心血管疾患発症予測能に関する比較。日腎会誌56(3): 307, 2014

G. 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
(難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

特定健診への尿中アルブミン定量検査追加の有用性に関する検討

研究分担者 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授 山縣 邦弘

研究協力者 筑波大学附属病院腎臓内科 医員 永井 恵

研究要旨

尿アルブミン定量検査は、末期腎不全の発症および心血管病の新規発症のリスク因子として広く用いられ、慢性腎臓病 (CKD) のステージングにも標準的に使用されている。しかし、わが国の特定健診を初めとする健診での検尿検査では試験紙法による尿タンパク定性検査が行われている。そこで、特定健診受診者を対象に本邦で CKD ステージングに代替的に用いられる尿タンパク定量および尿アルブミン定量検査を実施し、比較検討した。対象は茨城県の特定健診受診者のうち、試験紙法による尿定性検査、尿アルブミン定量検査、尿タンパク定量検査のすべてが測定された 1,584 人である。尿中クレアチニン補正による尿アルブミン定量の結果と尿タンパク定量の結果間には極めて強い相関が認められ、顕性アルブミン尿の対象者の 87%では高度タンパク尿を呈していた。しかしながら、タンパク尿定性との関連では微量アルブミン尿の対象者のうち、わずか 8%が尿タンパク+以上、顕性アルブミン尿のうち 77%が尿タンパク+以上、54%が 2+以上であった。高度タンパク尿の 77%が尿タンパク+以上、50%が尿タンパク 2+以上であった。つまり、タンパク尿定性検査では A2 レベルのアルブミン尿の 92%において偽陰性となることがわかった。本研究から、CKD の A2 ステージ患者の掌握における尿タンパク定性法の限界が示された。

A. 研究目的

尿アルブミン定量検査は、糖尿病性腎症の早期発見に広く使用されている。慢性腎臓病 (CKD) のステージングにおける A 区分決定のために尿アルブミン定量検査が標準的に適用される。しかし、本邦では特定健診を含め、検尿スクリーニングに試験紙法が採用されており、CKD

の正確なステージ診断は簡易的に 1+を A2, 2+以上を A3 として代用するとされてきた (Kidney Int 2011. 80:17-28, CKD ガイド 2012. p.3)。

一方、本邦では CKD の原因 (C 区分) に関わらず、尿タンパク定量検査および尿試験紙法による尿タンパク定性検査を用いることができる。よって、本邦にお

いては、それら両者を A 区分の指標として代替的に用いてきたが、その根拠を得るためには、尿タンパク定量検査と尿アルブミン定量検査を同時に検討・比較されるべきであり、課題であった。

本研究は、尿タンパク定量検査が、1) 尿アルブミン検査とどの程度相関するのか、2) 尿試験紙法と比べて尿タンパク定量検査は微量アルブミン尿や顕性アルブミン尿を有する CKD 患者の拾い上げをできるのか、を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

茨城県において 2008 年～2009 年に特定健診を受診した対象者のうち、試験紙法による尿検査、尿タンパク定量検査、尿アルブミン定量検査のすべてを同時に実施した 1,584 人(男性 821 人、女性 763 人)を解析対象とした。年齢は 40 歳～75 歳であった。

尿タンパク濃度および尿アルブミン濃度はともに、尿クレアチニン濃度により除算して補正した。

定量アルブミン尿 (A) の区分は、KDIGO (2012 年) に準じて、A1 : <30 mg/g creatinine (Cre)、A2 : 30-300 mg/gCre、A3 : >300 mg/gCre と分類した。定量タンパク尿 (P) の区分は、CKD ガイド 2013 に準じて、P1 : <150 mg/gCre、P2 : 150-500 mg/gCre、P3 : >500 mg/gCre と分類した。定性タンパク尿 (D) の区分は、D1 : ±、D2 : +、D3 : ≥2+ と分類し

た。尚、1,318 人の対象者は尿タンパク定量検査で感度以下であったため、P1 に分類した。

これらの尿検査と同時に血清クレアチニンおよび血清シスタチン C を用いて以下のごとく算出した eGFR を比較した。

$$eGFR_{cre} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \text{ (女性は } \times 0.739\text{)}$$

$$eGFR_{cys} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929^*) - 8$$

Cre : 血清クレアチニン濃度 (mg/dL)

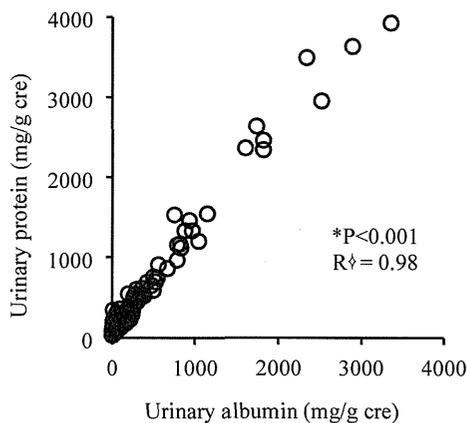
Cys : 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

* : 女性に限り適応される

尚本研究は筑波大学の疫学倫理審査委員会承認を得て実施した。「特定健康診査における腎機能マーカーの意義に関する検討」(通知番号 : 740 (医の倫理委員会))。

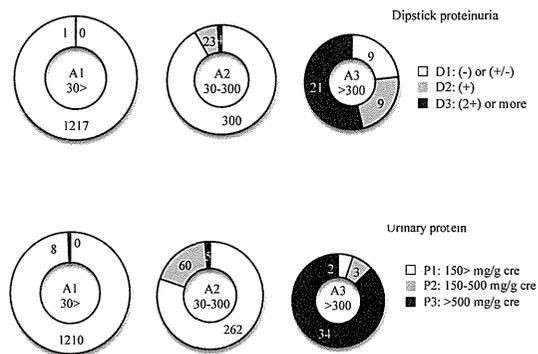
C. 研究結果

尿タンパク定量が可能であった 266 人の対象者において、尿アルブミン定量結果と尿タンパク定量結果との相関を解析したところ、非常に強い正相関が認められた ($P < 0.001$ 、 $R^2 = 0.98$)。

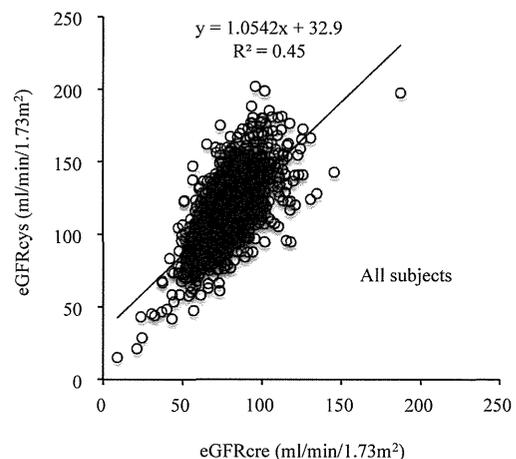


定量アルブミン尿区分における、定性タンパク尿あるいは定量タンパク尿の分布を示す。A1 区分に該当するアルブミン尿を認めない対象者は概ね D1 および P1 であった。一方、A2 区分（微量アルブミン尿）の対象者のうち、92%が D1 区分、80%が P1 区分であった。また、A3 区分（顕性アルブミン尿）の対象者のうち、46%が非 D3 区分（つまり、D1 区分+D2 区分）、13%が非 P3 区分（つまり、P1 区分+P2 区分）であった。

タンパク尿定性との関連では微量アルブミン尿の対象者のうち、わずか 8%が尿タンパク+以上、顕性アルブミン尿のうち 77%が尿タンパク+以上であった。タンパク尿 0.5 g/gCre の 77%が尿タンパク+以上、50%が尿タンパク 2+以上であった。つまり、タンパク尿定性検査では A2 レベルのアルブミン尿の 92%において偽陰性となることがわかった。



また、シスタチン C による eGFR とクレアチニンによる eGFR との関係であるが、eGFR70 以上では両者の乖離が大きくなり、一般的に知られているように、正常域での腎機能評価法としての eGFR の限界が明らかとなった。



D. 考察

クレアチニン補正した尿アルブミン定量と尿タンパク定量の結果は、非常に強い相関を認めたことから、CKD ステージングにおいて尿タンパク定量が尿アルブミン定量の代替法として妥当であることが支持された。

実際の CKD ステージングに準じた集計結果を観察すると、A3（顕性アルブミ