

- chronic kidney disease in the Japanese general population. *J Hypertens*. 2014 Sep 4.
- 15) Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konta T, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: a cross-sectional study based on a Japanese health database. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108718. doi: 10.1371/journal.pone.0108718. eCollection 2014.
- 16) 木村健二郎、鈴木芳樹、石倉健司、守山敏樹 Round Table Discussionガイドラインにおける食事療法の問題点と今後 *Nephrology Frontier* 13(1) 12-19, 2014
- 17) 守山敏樹 人間にとっての水と塩の役割 特集生活習慣病における水と塩 : 成人病と生活習慣病 44(10) 1141-1146, 2014
- 18) 守山敏樹 [CKDにおける高血圧管理]、〈生活習慣の改善〉運動療法 特集 腎と高血圧-温故知新 : 腎と透析 77(4) 575-577, 2014
- 学会発表
- 1) 1) Toshiki Moriyama Symposium 1 [Aging Society and LOH] 9th Japan-ASEAN Men's Health & Aging Conference May 31. ウランバートル、モンゴル
- 2) 守山敏樹 第59回日本透析医学会学術集会・総会 市民公開講座 『なめんなよ！慢性腎臓病』 講演4 「腎臓病」 2014年6月22日(日) グランフロント大阪 ナレッジキャピタル コングレコンベンションセンター
- 3) 守山敏樹 第44回栄養学連続講義 『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013』と透析予防 2014年7月18日(金) 大阪大学中之島センター
- 4) 松本綾子・長澤康行・山本陵平・新澤真紀・蓮池由起子・倉賀野隆裕・楽木宏実・猪阪善隆・中西健・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 特定健診における、尿蛋白陽性率に対する飲酒量と喫煙の影響 日本腎臓学会総会、名古屋、2015

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

「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」

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連関研究センター 特任助教

研究要旨

蛋白尿は、腎疾患の予後規定因子の一つであり、心血管病の独立した危険因子でもある。そのため、蛋白尿発症を防ぐことは腎疾患および心血管病を防ぐことに繋がる。健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿の発症率が低いことが既に明らかになっているが、これまでの報告では健康習慣の改善効果の影響が評価されていなかった。そこで、本研究事業で作成した全国特定健診データセットを用いて、5つの健康習慣（禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事）の改善と蛋白尿発症との関連を検討した。男女とも研究開始時の5つの健康習慣の遵守数が多いほど1年後の蛋白尿発症率が低く、それとは独立に、1年後に5つの健康習慣の遵守数が増えると蛋白尿の発症率が低いことを明らかにした。本研究により、わずか1年の改善であっても健康習慣は蛋白尿発症に有意な影響を示すことを見いだした。特定健康診査の問診票で得られる生活習慣の情報を生かし、保健指導で生活習慣の改善へ繋げることで、蛋白尿発症率を低下させ、ひいては腎疾患および心血管病を防ぐ可能性が示唆された。5つの健康習慣の遵守数が多いほど、さまざまな疾患の発症率が低く、生命予後が良好であることから、5つの健康習慣を用いた評価と保健指導は、腎疾患や心血管病のみならず、さまざまな疾患予防に繋がる包括的で効果的な保健指導と考えられる。

A. 研究目的

5つの健康習慣（禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事）の遵守数が多いほど、冠動脈疾患、2型糖尿病、脳卒中、突然死、癌、認知症といったさまざまな疾患の発症率が低く、生命予後が良好であることがすでに明らかになっている。

私共は、佐渡市の特定健診・後期高齢者健診データを用いて5つの健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿の発症率が低いことを明らかにした。さらに、集団危険寄与割合は47%であったことから、仮にこの5つの健康習慣が蛋白尿発症の原因とされる場

合、すべての健診受診者が5つの健康習慣をすべて遵守すれば蛋白尿新規発症を半減できる可能性が示唆された。蛋白尿は腎疾患の予後規定因子であり、さらに心血管病の独立した危険因子でもあることから、蛋白尿発症を防ぐことは腎疾患のみならず心血管病をも防ぐことに繋がる。

しかし、この検討では、症例数が十分でなく、生活習慣の改善効果までは評価できていなかった。特定健康診査・特定保健指導では、健診結果に基づいて一人ひとりであった情報提供が結果の通知と同時に全員に行われ、動機付け支援や積極的支援に該

当した人には特定保健指導が行われることから、生活習慣の改善、すなわち、5つの健康習慣の遵守数が増加することが期待される。また、短期間の生活習慣の改善効果がどの程度かが明らかになれば、その情報提供を行うことで、生活習慣改善のきっかけとなる可能性がある。

本研究の目的は、本研究事業で作成したデータセットを用いて、5つの健康習慣と蛋白尿発症との関連を多数例で再評価を行い、さらに保健指導等による生活習慣の改善効果についても検討を行うことである。

B. 研究方法

本研究事業で作成したデータセットを用いたコホート研究である。2008年特定健診受診時に40～74歳でCKDに該当せず、2009年の特定健診も受診した者を解析対象者とし、欠損値のある者は除外した。

5つの健康習慣は先行研究と同様に、健康的な生活習慣に1点を、不健康な習慣には0点を与え、5項目を合計した（スコアは0から5点）。

①禁煙（禁煙なら1点）

「現在、たばこを習慣的に吸っている」が「いいえ」は1点、「はい」は0点とした。

②体重管理（BMI(Body mass index)が25kg/m²未満なら1点）

特定健診の身長、体重より以下の計算でBMIを計算した。

$$\text{BMI} = \text{体重(kg)} \div (\text{身長(m)} \times \text{身長(m)})$$

③節酒（1日1合（アルコール換算約20g/日）未満なら1点）

④運動習慣（2つとも「はい」なら1点）

「1回30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施」

「日常生活において歩行または同等の身体活動を1日1時間以上実施」

軽く汗をかく運動30分を週2回行うと6

エクササイズ/週に相当し、歩行1時間を週7日行うと21エクササイズ/週に相当し、合計27エクササイズ/週となる。エクササイズガイド2006（厚生労働省）では週23エクササイズ以上を推奨しているため、このように設定した。

⑤食習慣（2つとも、「いいえ」なら1点）

「夕食後に間食（3食以外の夜食）をとることが週に3回以上ある」

「朝食を抜くことが週に3回以上ある」

5つの健康習慣スコアの変化は、先行研究と同様、2009年時の5つの健康習慣の遵守数から2008年時の遵守数を引いて求めた（-5から+5点）。5つの健康習慣の遵守数の変化により、悪化群（-5から-1点）、不変群（0点）、改善群（+1から+5点）の3群に分け、評価した。

アウトカムは蛋白尿の新規発症とし、2009年の特定健診時の尿蛋白が(1+)以上の場合を蛋白尿発症と定義した。

男女別に解析し、ロジスティック回帰分析を用いて、5つの健康習慣スコアの変化と蛋白尿発症との関連を検討した。

（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、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。使用したデータセットは個人を特定できない状態となっている。

C. 研究結果

解析対象者は99,404人（平均年齢63.6歳、男性36.9%）、2008年健診時に5つの健康習慣の遵守数が5（最も望ましい）の人は、男性13.9%、女性20.5%であった。

2009年の健診時に、男性23.1%、女性18.4%で5つの健康習慣が1点以上改善した。男性19.4%、女性16.9%は1点以上悪

化し、男性 57.5%、女性 64.7%では前年と不変であった。

1年後、男性 1,434 人 (3.9%)、女性 1,514 人 (2.4%) で蛋白尿を発症した。男女とも、研究開始時の 5 つの健康習慣の遵守数が多いほど蛋白尿発症率が低かった (図 1)。研究開始時の 5 つの健康習慣が同じ遵守数でも、1年後の 5 つの健康習慣の変化 (改善、不変、悪化) により、蛋白尿発症率が異なっていた。

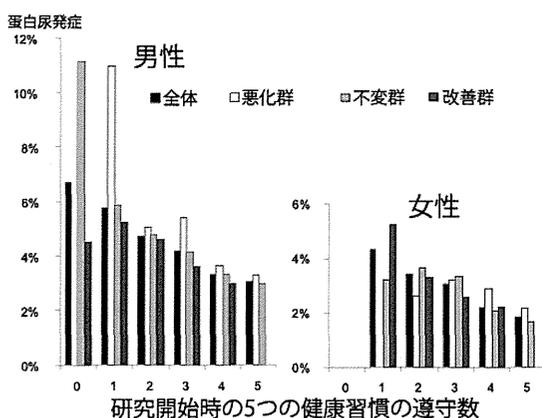


図 1. 5 つの健康習慣と蛋白尿発症

男女とも、研究開始時の 5 つの健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿発症率が低かった (■; P for trend < 0.001)。研究開始時の遵守数が同じでも、1年後の遵守数の変化により、蛋白尿発症率は異なっていた。

年齢、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症の有無で補正後も、研究開始時の 5 つの健康習慣の遵守数が 1 増加する毎に、男性で 18% (95%信頼区間、13-22%)、女性 24% (18-29%) 蛋白尿の発症率が低下し、それとは独立に、1年後に 5 つの健康習慣の遵守数が 1 増加する毎に、男性で 13% (6-19%)、女性は 13% (6-20%)、蛋白尿の発症率が低下した。この関係は、年齢階級、高血圧症、糖尿病の有無による層別解析でも同様の結果であった。(図 2)。

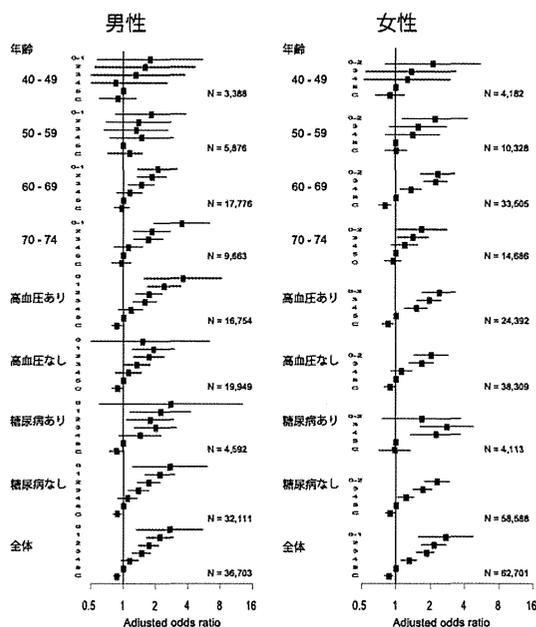


図 2. 層別解析結果

男女とも、研究開始時の 5 つの健康習慣の遵守数 (0 ~ 5) が多いほど、蛋白尿発症率が低かった。それとは独立に、1年後の遵守数の変化 (C) も有意な蛋白尿発症率低下と関連していた。

D. 考察

5 つの健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿発症率は低く、それとは独立に 5 つの健康習慣の改善は、わずか 1 年と短い期間であっても、蛋白尿の発症率低下に寄与することを明らかにした。蛋白尿は腎疾患の予後規定因子であり、さらに心血管病の独立した危険因子でもあることから、蛋白尿発症を防ぐことは腎疾患のみならず心血管病をも防ぐことが期待される。

さらに、5 つの健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿発症予防のみならず、2 型糖尿病、冠動脈疾患、脳卒中、突然死、癌、認知症の発症が少なく、生命予後が良好であることが明らかになっていることから (図 3)、5 つの健康習慣による評価と介入は、さまざまな疾病予防に繋がることが期待される。そのため、特定健診の保健指導時に、5 つの健康習慣の遵守数を計算し、指導を行うことは、より効果的な保健指導に繋がる可能性がある。

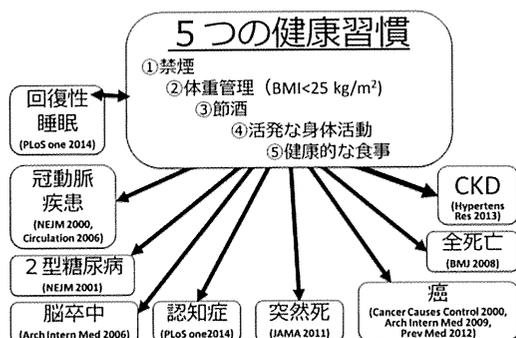


図 3. 5つの健康習慣はCKDのみならず、さまざまな疾患を予防する

遵守する5つの健康習慣の数が多ければ多いほど、疾患発症予防効果が高いことが報告されている。研究により、身体活動や食事の定義は若干異なるが、活発な身体活動、健康的な食事という点で、すべて共通している。

特定健康診査・特定保健指導では、全員に健診結果に基づいて一人ひとりにあった「情報提供」が、結果の通知と同時に行われ、さらに、階層化により「動機付け支援」「積極的支援」に該当した人に対して特定保健指導が実施される。

本データベースには保健指導実施についての情報がないため、この5つの健康習慣の改善が保健指導の効果かどうかは不明だが、保健指導の実施により、前年度よりも5つの健康習慣の遵守数を1つでも増やすことができれば、蛋白尿発症率に有意な影響を与えることができる。

さらに、この5つの健康習慣は、一般の人にもわかりやすく、特別な検査を必要としないため、保健指導に該当しない人への「情報提供」のツールとしても役立つと考えられる。自らの5つの健康習慣の遵守数を計算することにより、検査値に異常を認めなくても、個人が生活習慣を振り返る絶好の機会となりうる。すなわち、すべての健診受診者へのアプローチ（ポピュレーションアプローチ）が可能となる。

E. 結論

わずか1年と短い期間であっても生活習慣の改善は蛋白尿発症率に有意な影響を示

すことを明らかにした。特定健康診査の間診票で得られる生活習慣の情報を生かし、5つの健康習慣を用いた一人ひとりにあった情報提供、あるいは、該当者への特定保健指導を通じて、生活習慣の改善へ繋げることで、蛋白尿発症率を低下させ、ひいては腎疾患および心血管病を防ぐ可能性が示唆される。5つの健康習慣を用いた評価と保健指導は、さまざまな生活習慣の予防に繋がる包括的で効果的な保健指導と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. [Wakasugi M](#), Kazama JJ, Wada A, Taniguchi M, Iseki K, Tsubakihara Y, [Narita I](#). Regional variation in hip fracture incidence among Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 18:162-166, 2014
2. [Wakasugi M](#), Kazama JJ, Tokumoto A, Suzuki K, Kageyama S, Ohya K, Miura Y, Kawachi M, Takata T, Nagai M, Ohya M, Kutsuwada K, Okajima H, Ei I, Takahashi S, [Narita I](#). Association of warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: A prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol.* 18:662-669, 2014
3. [Wakasugi M](#), Kazama JJ, [Narita I](#), Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konta T, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: a cross-sectional

- study based on a Japanese health database. *PLoS One*. 9:e108718, 2014.
4. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Intracerebral hemorrhage was the highest cause of mortality among stroke subtypes in Japanese dialysis patients. *Hemodial Int*. 18:848-849, 2014
 5. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 86:649, 2014
 6. Wakasugi M, Matsuo K, Kazama JJ, Narita I. Higher mortality due to intracerebral hemorrhage in dialysis patients: A comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial*. 19:45-49, 2015
 7. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Anticipated increase in the number of patients who require dialysis treatment among the aging population of Japan. *Ther Apher Dial*. 2014 Dec 29. doi:10.1111/1744-9987.12266.[Epub ahead of print]
 8. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Associations between intake of miso soup and Japanese pickles and estimated 24-h urinary sodium excretion: a population-based cross-sectional study. *Intern Med*. (in press)
 9. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Tsuneo K, 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*. (in press)
2. 学会発表
1. Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Ichiei Narita. Both cardiovascular and non-cardiovascular diseases are important causes of death in dialysis patients: A comparison with the general population. 8th International Congress on Uremia Research and Toxicity, Okinawa, March 2014
 2. 若杉 三奈子, 松尾 浩司, 風間 順一郎, 成田 一衛. 透析患者の脳内出血死亡率は一般住民の3倍である. 第111回日本内科学会講演会, 東京, 2014年4月
 3. Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Kunitoshi Iseki, Yoshiharu Tsubakihara, Ichiei Narita. Hip fracture in dialysis patients. 7th International Congress of International Society for Hemodialysis, Okinawa, April 2014
 4. Minako Wakasugi, Masaaki Nagai, Saori Yokota, Kentaro Omori, Hirokazu Fujikawa, Ikuo Aoike, Tsukasa Omori, Junichiro James Kazama, Ichiei Narita. Prevalence and clinical characteristics of diagonal ear lobe crease in hemodialysis patients. 7th International Congress of International Society for Hemodialysis, Okinawa, April 2014

5. 若杉 三奈子, 永井 雅昭, 横田 さおり, 大森 健太郎, 藤川 浩一, 青池 郁夫, 大森 伯, 風間 順一郎, 成田 一衛. 血液透析患者の耳朶皺襞と心血管病既往との関連: 横断観察研究. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 2014 年 6 月
 6. 若杉 三奈子, 風間 順一郎, 成田 一衛. 日本透析医学会統計調査の公開データをを用いた二次分析の実例. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 2014 年 6 月
 7. 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, 近藤 正英, 木村 健二郎, 渡辺 毅. 低尿酸血症と腎機能低下との関連: 横断観察研究. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014 年 7 月
 8. 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, 近藤 正英, 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, 横浜, 2014 年 7 月
 9. 若杉 三奈子, 風間 順一郎, 成田 一衛. 総会長主導企画 3 「わが国の CKD 疫学研究の集大成」追加発言: 5 つの健康習慣 (禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事) の効果. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014 年 7 月
 10. 若杉 三奈子, 風間 順一郎, 成田 一衛. 味噌汁、漬物の摂取と推定塩分摂取量との関連: 横断観察研究. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜, 2014 年 10 月
- 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

自治体の特定健診データからみたCKDの実態調査

～血清クレアチンを測定しない場合のCKD見逃し率の推定等～ (第三報)

研究分担者	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
	柴垣有吾	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
研究協力者	笠原正登	京都大学臨床研究総合センターEBM推進部
	保野慎治	京都大学臨床研究総合センターEBM推進部
	安田 隆	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	富永直人	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の早期発見に絶好の機会であるが、CKD関連では尿検査のみで血清クレアチニンが必須項目となっていないため、CKDを見逃す可能性がある。本年度は昨年、一昨年度に引き続き、血清クレアチンを自主的に測定している24の自治体の約54万人の特定健診のデータを用い、血清クレアチニン値測定によるCKD診断能を再検証した。対象住民におけるCKDの頻度は18.1%であったが、その71.4%もの多くが尿蛋白陰性であり、これらの患者では血清クレアチニンの測定をしない限り、CKDを見逃す可能性が示された。この結果は、昨年度までの結果と同様、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ことを示している。今年度はこれらの見逃し（尿蛋白陰性CKD）症例の特性について検討を加えた。女性・高齢者など健診受診率の高い群に多いことから、血清クレアチニン値の追加が重要であることが示唆された。さらに、見逃し症例の割合は糖尿病 (47.9%)、脂質異常症 (69.3%)、高血圧 (66.8%)、メタボリック症候群(57.1%) 以上に、生活習慣病を持たない群の78.1%もの多くを占める事が明らかにされ、健診以外で医療機関を受診することの無いこの患者群における血清クレアチニン未測定によるCKD見逃しの重要性を浮き彫りにすることが出来た。

A. 研究目的

特定健診はCKDの早期発見に絶好の機会であるが、CKD関連では尿検査のみで血清クレアチニンが必須項目となっていないためCKDを見逃す可能性がある。

本年度は昨年、一昨年度に引き続き、血清クレアチニンを自主的に測定している計24の自治体の約54万人の特定健診のデータを用い血清クレアチニン値測定によるCKD診断能を再検証した。さらに、今年度は尿検査のみではCKD診断

を見逃す、尿蛋白陰性のCKD症例の特性について検討を加えた。

B. 研究方法

対象者：24府県の2008年の健診受診者のうち、年齢が40-74歳で血清クレアチニンが自主的に測定されていた554,678人のデータを対象とした。男性が41.6%、平均年齢は62.8歳であった。

解析

JMP version 10.0.2 (SAS institute Inc, North Carolina, USA)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。

表 1. 対象患者の特性

	Total n=538,846	CKD without UP n=69,506	CKD with UP n=27,790
Age, years	62.8 ± 8.7	65.6 ± 7.2	63.9 ± 8.6
Males, n (%)	223,881 (41.6)	30,982 (44.6)	16,145 (58.1)
Diabetes mellitus, n (%)	44,255 (8.2)	5,629 (8.1)	6,126 (22.0)
Dyslipidemia, n (%)	238,096 (44.2)	32,584 (46.9)	14,402 (51.8)
Hypertension, n (%)	216,639 (40.2)	32,825 (47.2)	16,315 (58.7)
Metabolic syndrome, n (%)	48,544 (9.0)	7,584 (10.9)	5,693 (20.5)
CKD, n (%)	97,296 (18.1)	69,506 (100)	27,790 (100)
Body height, cm	157.5 ± 8.6	157.6 ± 8.3	159.0 ± 8.7
Body weight, kg	57.9 ± 10.7	58.8 ± 10.3	61.9 ± 11.9
Body mass index, kg/m ²	23.2 ± 3.3	23.6 ± 3.2	24.4 ± 3.9

Waist size, cm	83.8 ± 9.3	84.8 ± 9.0	86.8 ± 10.1
Systolic blood pressure, mmHg	129.1 ± 17.8	130.0 ± 17.6	136.0 ± 19.3
Diastolic blood pressure, mmHg	76.5 ± 10.9	76.7 ± 10.7	79.6 ± 11.6
Pulse, /min	52.6 ± 12.8	53.2 ± 12.9	56.4 ± 14.5
Fasting plasma glucose, mg/dL	97.7 ± 20.8	97.1 ± 17.3	109.5 ± 35.9
HbA1c (NGSP), %	5.3 ± 0.69	5.3 ± 0.57	5.7 ± 1.2
Triglycerides, mg/dL	121.3 ± 82.3	127.1 ± 76.6	144.3 ± 107.5
HDL cholesterol, mg/dL	62.0 ± 16.2	59.5 ± 15.8	58.3 ± 16.3
LDL cholesterol, mg/dL	125.4 ± 30.6	126.3 ± 30.3	124.5 ± 32.8
AST, IU/L	24.4 ± 11.3	24.6 ± 10.0	27.1 ± 16.5
ALT, IU/L	22.0 ± 14.4	21.5 ± 13.0	25.5 ± 18.8
GGTP, IU/L	37.0 ± 48.7	35.6 ± 44.0	52.8 ± 75.4
Hemoglobin, g/dL	13.5 ± 2.1	13.7 ± 2.1	13.8 ± 2.2
Uric acid, mg/dL	5.2 ± 1.4	6.0 ± 1.4	5.8 ± 1.5
Creatinine, mg/dL	0.72 ± 0.25	0.97 ± 0.38	0.87 ± 0.58
eGFR categories, mL/min/1.73m ² , n (%)			
G1, ≥90	107,085 (19.9)	-	4,164 (15.0)
G2, 60-89	354,118 (65.7)	-	15,489 (55.7)
G3a, 45-59	68,906 (12.8)	63,279 (91.0)	5,627 (20.2)
G3b, 30-44	7,320 (1.4)	5,637 (8.1)	1,683 (6.1)
G4, 15-29	996 (0.18)	404 (0.6)	592 (2.1)
G5, <15	421 (0.08)	186 (0.3)	235 (0.8)
G3a-G5, <60	77,643 (14.4)	69,506 (100)	8,137 (29.3)
Proteinuria, n (%)			
Negative or trace	511,056 (94.8)	69,506 (100)	-
1+ or more	27,790 (5.2)	-	27,790 (100)

CKD: chronic kidney disease, UP: proteinuria, eGFR: estimated glomerular filtration rate

C. 研究結果

1. CKDの有病割合

コホートの特性は表1に示した通りで、推算糸球体濾過量 (eGFR) が60 ml/min/1.73m²未満である患者は14.4% (n=77,643)、蛋白尿 (UP) 陽性患者は5.2% (n=27,790) であり、CKD (eGFR<60 or UP陽性) は18.1% (n=97,296)に認めた。

2. 腎機能別および性別・年齢別の蛋白尿の有病割合

全97,296名のCKDのうち、表2に示すように71.4%で蛋白尿が陰性であった。つまり、71.4%ものCKD患者が尿検査のみではCKDと診断されない (見逃し) ことを示唆した。

この蛋白尿陰性患者の特性をeGFRの程度 (表2) と性別・年齢別 (図1) に検討した。蛋白尿は腎機能低下に伴い、有病割合が上昇した。又、蛋白尿は男性に多く、又、年齢が若い程、有病割合が高い傾向にあった。

この結果から、CKD見逃しは健診をよく受診する層に多く、健診における血清クレアチニンの測定は効率的にCKDを拾い上げることを強く示唆する結果となった。

表2 腎機能 (GFR category) 別の蛋白尿の有病割合

CKD	Proteinuria		Total
	Negative or trace	1+ or more	
GFR category, n (%)			
G1	-	4,164 (100)	4,164
G2	-	15,489 (100)	15,489
G3a	63,279 (91.8)	5,627 (8.17)	68,906
G3b	5,637 (77.0)	1,683 (23.0)	7,320
G4	404 (40.6)	592 (59.4)	996
G5	186 (44.2)	235 (55.8)	421
G3a-G5	69,506 (89.5)	8,137 (10.5)	77,643
Total	69,506 (71.4)	27,790 (28.6)	97,296

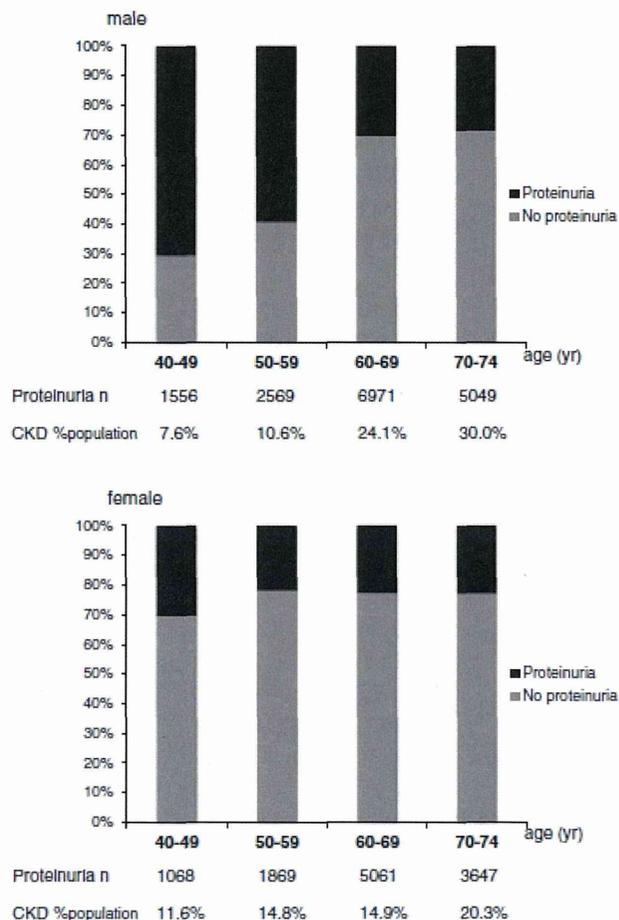


図1：性別・年齢別の蛋白尿有病割合

3. 併存症別の患者特性及び有蛋白尿CKD患者の有病割合

次に併存症別の患者特性及び有蛋白尿のCKD患者の有病割合を表3-1, 2に示す。

表3-1 併存症別の患者特性(1)

	DM n= 44,255	DL n= 238,096	HTN n= 216,639
Age, years	65.22 ± 7.22	63.43 8.02	65.07 ± 7.36
Males, n (%)	25,494 (57.6)	100,405 (42.2)	100,387 (46.3)
eGFR, mL/min/1.73m ²			
G1, ≥90	9,886 (22.3)	43,678 (18.3)	37,683 (17.4)
G2, 60-89	26,826 (60.6)	157,429 (66.1)	140,680 (64.9)
G3a, 45-59	6,045 (13.7)	32,540 (13.7)	32,902 (15.2)
G3b, 30-44	1,148 (2.6)	3,714 (1.6)	4,397 (2.0)
G4, 15-29	277 (0.63)	534 (0.22)	726 (0.34)
G5, <15	73 (0.16)	201 (0.084)	251 (0.12)
G3a-G5, <59	7,543 (17.0)	36,989 (15.5)	38,276 (17.7)
Proteinuria			
Negative to trace	38,129 (86.2)	223,694 (94.0)	200,324 (92.5)
1+ to more	6,126 (13.8)	14,402 (6.0)	16,315 (7.5)
DM, n (%)	-	22,501 (9.5)	18,662 (8.6)
DL, n (%)	22,501 (50.8)	-	102,595 (47.4)
HTN, n (%)	18,662 (42.2)	102,595 (43.1)	-
MS, n (%)	12,763 (28.8)	42,250 (17.7)	35,383 (16.3)
CKD, n (%)	11,755 (26.7)	46,986 (19.7)	49,140 (22.7)
Within those w CKD			
CKD w/o UP, n (%)	5,629 (47.9)	32,584 (69.3)	32,825 (66.8)
CKD w UP, n (%)	6,126 (52.1)	14,402 (30.7)	16,315 (33.2)

DM: 糖尿病、DL: 脂質異常症、HTN: 高血圧、MS: メタボリック症候群

表3-2 併存症別の患者特性(2)

	MS n = 48,543	No comorbidities n = 72,297
Age, years	64.12 ± 8.00	60.58 ± 9.55
Males, n (%)	33,325 (68.6)	26,084 (36.0)
eGFR, mL/min/1.73m ²		
G1, ≥90	7,458 (15.4)	14,452 (20.0)
G2, 60-89	33,634 (69.3)	50,462 (69.8)
G3a, 45-59	8,053 (16.6)	6,968 (9.6)
G3b, 30-44	1,134 (2.3)	381 (0.53)
G4, 15-29	220 (0.45)	21 (0.029)
G5, <15	44 (0.091)	13 (0.018)
G3a-G5, <59	9,451 (19.5)	7,383 (10.2)
Proteinuria		
Negative to trace	42,850 (88.3)	70,330 (97.3)
1+ to more	5,693 (11.7)	1,967 (2.7)
DM, n (%)	12,763 (26.3)	-
DL, n (%)	42,250 (87.0)	-
HTN, n (%)	35,383 (72.9)	-
MS, n (%)	-	-
CKD, n (%)	13,277 (27.4)	9,000 (12.4)
Within those w CKD		
CKD w/o UP, n (%)	7,584 (57.1)	7,033 (78.1)
CKD w UP, n (%)	5,693 (42.9)	1,967 (21.9)

糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリック症候群を合併するCKD患者において、蛋白尿を有さない割合はそれぞれ47.9, 69.3, 66.8, 57.1%であるのに対し、これらを合併しない患者においては、78.1%とより蛋白尿を有さない割合が高いことが示されている。

D. 考察

今回の約54万人の特定健診データからは、血清クレアチニンを測定しない場合、CKDの見逃しが、全体の71.4 %にもなることが示されたことは意義が大きい。本年度の結果は、昨年度までの結果と整合性があった。

さらに今年度はこのような尿検査のみでは見逃しのリスクの高いCKD患者（蛋白尿を有さない低腎機能患者）の特性を明らかにすることが出来た。この観点における知見は大きく分けて2つ挙げられる。

(1) 特定健診を多く受ける患者層（高齢・女性）がCKDを見逃す可能性が高い

今回の検討で蛋白尿陰性CKD患者は女性 CKDの76.5%（男性CKDでは65.7%）と女性に多く認め、又、蛋白尿陰性割合は高齢ほど多い（60歳以上では70%超、男性の60歳未満では30-40%程度）傾向が認められた。この患者層は特定健診を最も利用する層であることから、特定健診において血清クレアチニン値を追加することで、より効率的にCKD患者を拾い上げることが出来ることを示唆している。

(2) 合併症の無い患者でCKDを見逃す可能性が高い

合併症の無い患者は医学的検査を受ける機会が特定健診以外にはほとんどないと考えられる。よって、そのような患者においては特定健診が唯一患者を拾い上げることの出来る機会である。その意味において、特定健診で血清クレアチニンを測定することの意義は大きいと考えること

が出来る。

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、血清クレアチニンを測定することが必須であることが示された。

血清クレアチニンを測定していない自治体の保健師は、高血圧、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームなどのCKDの危険因子をもつ住民に対して、尿蛋白が陰性であっても積極的に血清クレアチニンを測定する機会を得るように働きかけることが重要である。

E. 結論

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%以上を見逃す可能性が示された。特に、特定健診を受診することの多い女性や高齢者、あるいは特定健診が唯一の医学的検査を受ける機会となっている合併症の少ない患者で見逃される可能性が高い事が示された。このような結果から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と結論付けられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

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]

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

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

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)

研究分担者

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
山縣邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授

研究協力者

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

研究要旨

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 地域連携システムの中核をになう地域連携と保健指導の強化に関するエビデンスに基づく経済モデルを構築し費用効果分析を行った。具体的には厚生労働科学研究費補助金 (腎疾患対策研究事業)「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討研究」(戦略研究: From-J) 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た。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。

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、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を強化する施策の費用対効果を明らかにすることを目的とした。具体的には、厚生労働科学研究費補助金 (腎疾患対策研究事業)「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討研究」(戦略研究: From-J) の結果に基づいてステージ 3 以降の CKD 患者に対する栄養指導等の介入を普及、つまり、保険適

用するという政策決定が社会的・経済的に許容できるかどうかを明らかにすることである。本研究の結果として、地域における CKD 対策に関する経済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。

B. 研究方法

From-J の 3.5 年の追跡結果に基づいて、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る介入の経済モデルを構築し、介入の選択に伴う増分費用効果比を推定することを通じて、費用対効果を検討した。

なお、From-J における連携ではかかりつけ医/

非腎臓専門医による栄養指導が中核を担っており、本分担研究の目指す保健指導と連結したCKD対策にあたるものである。

経済モデルの作成に当たっては、CKD患者の進展に関するマルコフモデルを作成し、介入の選択肢に応じた判断樹と組み合わせる。From-Jの成果の範囲を超えて経済モデル作成に必要な情報に関しては文献等に依った。

(倫理面への配慮)

費用効果分析部分については経済モデル研究のため倫理面の問題はない。

C. 研究結果

From-Jの3.5年の追跡から得られた主要なエビデンスとして、1)有意に高い受診継続率(コントロール群: 83.8%, 介入群: 88.5%)、2)有意に高い専門医への紹介率(コントロール群: 15.9%, 介入群: 34.3%)と有意に高い一般医への再紹介による共同診療率(コントロール群: 57.4%, 介入群: 59.6%)、3)有意に遅いステージ3でのeGFR低下速度(コントロール群: 2.4 ml/min/1.73 m²/year, 介入群: 1.9 ml/min/1.73 m²/year)を経済モデルに組み込んだ。

図1のようにGFRステージを分け、医師・医療機関間の紹介・再紹介を反映させ、心血管イベントや透析へ進展を組み込んだマルコフモデルを構築した。遷移確率については、上述の主要なエビデンスおよび文献から算出・引用した。

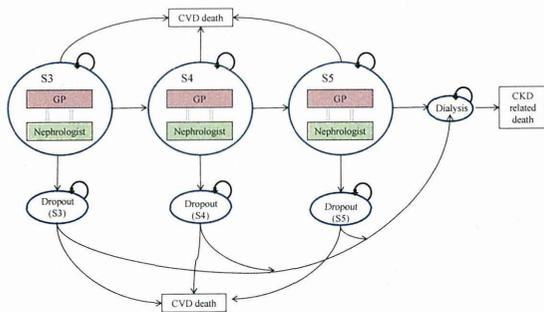


図1 マルコフモデル

費用については、From-Jにおける実査等から、栄養指導の介入を、年次換算した栄養士の研修費

用と4回の交通費を含む指導料患者から、1人当たり13,012円とし、かかりつけ医の一般処方薬剤費を表1の様にした。

表1 かかりつけ医年間一般処方薬剤費 (円)

ステージ	介入あり	介入なし
3	28,885	29,296
4	29,671	32,354
5	40,244	38,490

その他の費用は、専門家意見や文献に依った。

半年サイクルで15年間マルコフモデルを走らせたところ、増分効果が、0.1794QALYに対して、増分費用が5,524円となり、増分費用効果比は、1QALY獲得当たり30,731円となった。

D. 考察

得られた増分費用効果比はよく使用されている閾値1QALY獲得当たり5,000,000円と比較すると極めて費用対効果に優れる値である。

E. 結論

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地域連携システムにおいては、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ことが、医療経済的にも望ましい政策であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1 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. 2014 Dec;18(6):885-91.

2. 学会発表

1 Kondo M, Okubo R, Hoshi SL, Okada M, Doi

M, Takahashi H, Kai H, Saito C, Iseki K, Steering Committee of From-J. Cost-effectiveness of renal outcome modification by educational intervention for moderate-stage chronic kidney disease in Japan. ISN World Congress of Nephrology 2015. March13-17, 2015. Cape Town, South Africa.

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。

研究成果の刊行物・別刷

研究成果の刊行に関する一覧表
(謝辞のあるものを以下に記載する)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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.	Reduced Kidney Function: A Cross-Sectional	Am J Hypertens.		Feb 11. [Epub ahead of print]	2015
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		Nov 30. [Epub ahead of print]	2014
Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konta T, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T.	Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: a cross-sectional study based on a Japanese health database.	PLoS One.	9	e108718.	2014
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
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		Aug 24. [Epub ahead of print]	2014
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
Kamei K, Konta T, Hirayama A, 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
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		Jul 26. [Epub ahead of print]	2014
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 estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria	Nephrology (Carlton)	19	574-580	2014
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	885-591	2014

Association between Hypouricemia and Reduced Kidney Function: A Cross-Sectional Population-Based Study in Japan

Minako Wakasugi^a Junichiro James Kazama^b Ichiei Narita^c Tsuneo Konta^c
Shouichi Fujimoto^c Kunitoshi Iseki^c Toshiki Moriyama^c Kunihiro Yamagata^c
Kazuhiko Tsuruya^c Koichi Asahi^c Kenjiro Kimura^c Masahide Kondo^c
Issei Kurahashi^d Yasuo Ohashi^e Tsuyoshi Watanabe^c

^aCenter for Inter-Organ Communication Research, ^bDepartment of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, ^cSteering Committee for 'Design of the Comprehensive Health Care System for Chronic Kidney Disease (CKD) Based on the Individual Risk Assessment by Specific Health Checkups', Fukushima, ^diAnalysis LLC, and ^eDepartment of Integrated Science and Engineering for Sustainable Society, Chuo University, Tokyo, Japan

Key Words

Uric acid · Risk factors · Oxidative stress · Kidney disease · Epidemiology · Diabetes mellitus

Abstract

Background: Hypouricemia, conventionally defined as a serum uric acid level of ≤ 2 mg/dl, is considered a biochemical disorder with no clinical significance. However, individuals with renal hypouricemia have a high risk of urolithiasis and exercise-induced acute kidney injury, both of which are risk factors for reduced kidney function. **Methods:** To test the hypothesis that individuals with hypouricemia would be at a higher risk of reduced kidney function, we conducted a population-based cross-sectional study using data from the Specific Health Checkups and Guidance System in Japan. Logistic analysis was used to examine the relationship between hypouricemia and reduced kidney function, defined as estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m². **Results:** Among 90,710 men (mean age, 63.8 years) and 136,935 women (63.7 years), 193 (0.2%) and 540 (0.4%) were identified as having hypouricemia, respectively. The prevalence of

hypouricemia decreased with age in women (p for trend < 0.001), but not in men (p for trend = 0.24). Hypouricemia was associated with reduced kidney function in men (odds ratio, 1.83; 95% confidence interval, 1.23–2.74), but not in women (0.61; 0.43–0.86), relative to the reference category (i.e., serum uric acid levels of 4.1–5.0 mg/dl) after adjusting for age, drinking, smoking, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, and history of renal failure. Sensitivity analyses stratified by diabetic status yielded similar results. **Conclusions:** This study is the first to provide evidence that hypouricemia is associated with reduced kidney function in men. Further research will be needed to determine the long-term prognosis of individuals with hypouricemia.

© 2015 S. Karger AG, Basel

Introduction

Little is known about the clinical epidemiology of hypouricemia due to its low prevalence in the general population. Hypouricemia is conventionally defined as a serum uric acid concentration of ≤ 2 mg/dl [1], and occurs

in about 2% of hospitalized patients and less than 0.5% of the general population [2]. It remains unclear whether age and sex affect its prevalence, and the long-term prognosis of individuals with hypouricemia is yet to be clarified. Uric acid is one of the most important antioxidants in human plasma [3–5] and is positively correlated with lifespan in primates [6]. Individuals with hypouricemia are hypothesized to be at increased risk of atherosclerotic diseases and cancer, due to the decreased antioxidant potential resulting from lower uric acid levels [3]. Yet, there exists no clinical evidence supporting this hypothesis.

In general, hypouricemia is considered a biochemical disorder with no clinical significance, other than serving as a marker for underlying diseases [7]. However, a recent study reported that subjects having the common nonsense mutation, W258X, which is responsible for renal hypouricemia, showed significantly reduced renal function independently of age, sex, BMI, hypertension, and serum uric acid levels [8]. In addition, renal hypouricemia is known to be associated with two complications, acute kidney injury (AKI) [9, 10] and nephrolithiasis [10, 11]. Because both AKI and urolithiasis are risk factors for reduced kidney function [12, 13], we hypothesized that individuals with hypouricemia may be at greater risk of reduced kidney function.

Here, we present the results of a large cross-sectional study reporting the gender specificity of age-related prevalence of hypouricemia, and its association with reduced kidney function in the general Japanese population.

Methods

Study Population

This cross-sectional study used data obtained from the Japanese specific health check and guidance system (SHC) in 2008. The SHC has been described elsewhere [14, 15]. Briefly, the SHC is a new health-care strategy aimed at early diagnosis and intervention for metabolic syndrome, and was initiated by the Japanese government in 2008. Participants answered a self-administered questionnaire covering their medical history, smoking habits, alcohol intake, and exercise pattern. Trained staff then measured the height, weight, blood pressure, and waist circumference of each participant, after which serum and spot urine samples are collected. Participants diagnosed with metabolic syndrome were obligated to receive repeated lifestyle guidance over a 6-month period after an annual health examination.

Twenty-four prefectures (Hokkaido, Miyagi, Yamagata, Fukushima, Ibaraki, Tochigi, Tokyo, Saitama, Kanagawa, Niigata, Nagano, Ishikawa, Gifu, Osaka, Okayama, Tokushima, Kochi, Fukuoka, Saga, Nagasaki, Oita, Kumamoto, Miyazaki, and Okinawa) that agreed with our study purpose were included in the present analysis. Data were sent to and verified by an independent data center (NPO Japan Clinical Research Support Unit; Tokyo,

Japan). Anonymity of all participants was maintained, and the study was conducted in conformity with the Declaration of Helsinki, Japanese privacy protection laws, and ethical guidelines for epidemiological studies published by the Ministry of Education, Science and Culture, and the Ministry of Health, Labour and Welfare. The study protocol was approved by the ethics committee of Fukushima Medical University (No. 1485).

Hypouricemia

Serum uric acid levels were measured by an enzymatic method and categorized as ≤ 2 , 2.1–3.0, 3.1–4.0, 4.1–5.0, 5.1–6.0, 6.1–7.0, and >7 mg/dl, with the middle category (4.1–5.0 mg/dl) set as the reference category. Hypouricemia was defined as a serum uric acid level ≤ 2 mg/dl [1].

Kidney Function

Serum creatinine levels were measured by an enzymatic method. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was obtained by using the Japanese GFR equation [16]. The main outcome was reduced kidney function, defined as eGFR <60 ml/min/1.73 m².

Other Covariates

Information regarding current smoking, alcohol, and exercise habits; history of stroke, heart disease; and use of medications for diabetes mellitus, hypertension, or hypercholesterolemia was collected from the questionnaire. Information regarding history of renal failure was collected using the questionnaire, which included the following question: ‘Have you ever been told by a doctor that you have chronic renal failure or have you ever received treatment for chronic renal failure (dialysis)?’ If the answer was ‘yes,’ the participant was considered to have a history of renal failure. A history of renal failure mainly consists of a past history of AKI and/or chronic kidney disease stage 4 or 5. A current smoker was defined as an individual who has smoked a total of 100 or more cigarettes, or smoked for 6 months or longer and has been smoking, for the last 1 month. A daily drinker was defined as an individual who drinks alcohol every day.

Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height squared (m²). Obesity was defined as a BMI ≥ 25 kg/m², according to the Japan Society for the Study of Obesity [17]. The value of hemoglobin A1c (HbA1c) was estimated as a National Glycohemoglobin Standardization Program equivalent value calculated with the following equation: HbA1c (%) = HbA1c (Japan Diabetes Society) (%) + 0.4% [18]. Diabetes was defined in accordance with American Diabetes Association guidelines as a fasting glucose concentration of 126 mg/dl or higher, HbA1c 6.5% or higher, or self-reported use of anti-hyperglycemic drugs [19]. Hypertension was defined as the use of antihypertensive medications, a systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg and/or a diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, or both. Hypercholesterolemia was defined as the use of cholesterol-lowering medications, a low-density lipoprotein cholesterol level ≥ 140 mg/dl, or both. Proteinuria was defined by a dipstick urinalysis score of 1+ or greater (equivalent to ≥ 30 mg/dl), because of poor discrimination between negative and trace positive dipstick readings [20].

Statistical Analyses

Data were analyzed separately by gender, and presented as mean (standard deviation) or median (interquartile range) for continuous variables and percent for categorical variables. A comparison of clin-