

7月

22. 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
23. 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

24. 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

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
(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・総合研究報告書

自治体の特定健診データからみたCKDの実態調査

～血清クレアチニンを測定しない場合のCKD見逃し率の推定等～

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、血清クレアチニ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。

表1. 対象患者の特性

	Total n =	CKD without UP n =	CKD with UP n =
	538,846	69,506	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

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。個人情報は取り扱わない。

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未滿である患者は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。

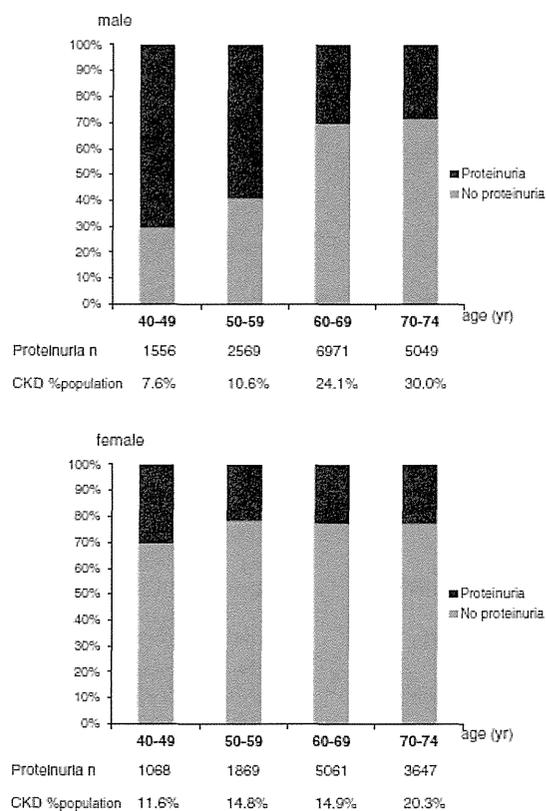
この蛋白尿陰性患者の特性をeGFRの程度(表2)と性別・年齢別(図1)に検討した。蛋白尿は腎機能低下に伴い、有病割合が上昇した。又、蛋白尿は男性に多く、又、年齢が若い程、有病割合が高い傾向にあった。

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。

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場合は21.9%と蛋白尿を有さない割合が高い。

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)

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)

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

4. 肥満とCKD合併の関係

表4. 肥満とCKD有病割合

	① CKD なし	② CKD あり	総計
①やせ	28,578 87.2%	4,180 12.8%	32,758 100.0%
②普通	312,998 83.5%	61,714 16.5%	374,712 100.0%
③軽度肥満	96,287 77.7%	27,618 22.3%	123,905 100.0%
④中等度肥満	10,903	3,701	14,604

	74.7%	25.3%	100.0%
⑤高度肥満	1,144	426	1,570
	72.9%	27.1%	100.0%
⑥肥満	200	99	299
	66.9%	33.1%	100.0%
総計	450,110	97,738	547,848
	82.2%	17.8%	100.0%

表4に示されるようにBMIが増加するとCKDの有病割合が増えることが示された。

5. 血清クレアチニン測定の実施および未実施例の背景および測定の影響

2008年の両群間（全例）の比較において年齢、BMI、HbA1c、降圧薬服用率、脂質改善薬服用率、薬剤服用率（降圧薬、血糖降下薬、脂質改善薬のいずれかの服用）についてはクレアチニン測定群（以下測定群）が有意に高く、LDLは未測定群が有意に高かった（表5）。また、測定群においてeGFR60未満の群では60以上の群と比較して年齢、血圧、LDL、各薬剤の服用率が高かった。

2009年の両群間比較においてBMI、DBP、HbA1c、降圧薬服用率、脂質改善薬服用率、薬剤服用率は測定群が有意に高く、LDLは未測定群が有意に高かった（表6）。

eGFRは測定群が有意に高く、また測定群において08年から09年のeGFR変化率（△eGFR%）は08年のeGFRが60未満の群では増加がみられた。

2008年から2009年の降圧薬、血糖降下薬、脂質改善薬およびこれらのいずれかの薬剤（薬剤）の服用状況について、投与継続、新規投与、投与中止、投与なしの4つの区分に

わけ、その構成比を両群について算出した（表7）。

降圧薬、脂質改善薬、薬剤の服用状況について両群間に有意差が認められた。また、投与継続および新規投与を合算した2009年時点における各薬剤の両群の服用率は、
表5. 2008年症例背景

	2008年Cre測定群			2008年Cre未測定群	Total	p値 測定群vs未測定群
	測定群計	eGFR<60	eGFR≥60			
総症例数 n (%)	24144 (97.1%)	20909 (84.2%)	32042 (12.9%)	7156 (2.9%)	248327 (100%)	
男性 n (%)	9415 (38.2%)	7916 (38.1%)	14955 (46.7%)	2808 (39.1%)	97523 (39.3%)	0.7299
60歳以上 n (%)	18403 (76.2%)	15507 (74.2%)	28936 (90.3%)	5253 (73.1%)	189266 (76.2%)	<0.0001
年齢 ave±sd	63.7 ± 7.7	63.3 ± 7.9	66.6 ± 5.5	63.3 ± 7.8	63.7 ± 7.7	<0.0001
08年DBP ave±sd	23.1 ± 3.2	23.6 ± 3.1	22.1 ± 3.2	22.8 ± 3.1	23.1 ± 3.2	<0.0001
08年DBP ave±sd	129.2 ± 17.3	129 ± 17.3	130.8 ± 17.1	129.6 ± 17.2	129.3 ± 17.3	0.1046
08年DBP ave±sd	76.2 ± 10.5	76.1 ± 10.5	77.1 ± 10.5	76.2 ± 11	76.2 ± 10.5	0.6469
08年HbA1c ave±sd	5.33 ± 0.59	5.33 ± 0.6	5.33 ± 0.54	5.27 ± 0.61	5.32 ± 0.59	<0.0001
08年LDL ave±sd	125.8 ± 29.8	125.8 ± 29.8	127 ± 29.7	128 ± 29.9	125.9 ± 29.8	<0.0001
08年eGFR ave±sd	75.5 ± 15.6	74.9 ± 13.8	74.4 ± 5.3			
08年降圧薬 n (%)	66812 (27.7%)	55040 (26.3%)	11872 (37.1%)	1892 (26.3%)	68804 (27.7%)	0.0081
08年血糖降下薬 n (%)	10650 (4.4%)	8972 (4.2%)	1678 (5.2%)	310 (4.3%)	10960 (4.4%)	0.6756
08年脂質改善薬 n (%)	38160 (15.8%)	31844 (15.2%)	6316 (19.7%)	1054 (14.7%)	39214 (15.8%)	0.008
08年薬剤 n (%)	48753 (19.7%)	24692 (35.7%)	15081 (47%)	2492 (34.7%)	92245 (37.1%)	<0.0001

表6. 2009年各種パラメータ

	2009年Cre測定群			2009年Cre未測定群	Total	p値 測定群vs未測定群
	測定群計	eGFR<60	eGFR≥60			
09年BMI ave±sd	23.1 ± 3.2	23 ± 3.2	23.6 ± 3.1	22.9 ± 3.1	23.1 ± 3.2	<0.0001
09年DBP ave±sd	128.5 ± 16.7	128.2 ± 16.7	130.3 ± 16.6	128.8 ± 17	128.5 ± 16.7	0.1839
09年DBP ave±sd	75.6 ± 10.3	75.4 ± 10.3	76.4 ± 10.3	75.1 ± 10.4	75.5 ± 10.3	0.0003
09年HbA1c ave±sd	5.34 ± 0.58	5.34 ± 0.58	5.35 ± 0.54	5.27 ± 0.58	5.34 ± 0.58	<0.0001
09年LDL ave±sd	125.1 ± 29.5	125 ± 29.5	125.4 ± 29.3	127.9 ± 30.2	125.1 ± 29.5	<0.0001
09年eGFR ave±sd	75.3 ± 15.9	75 ± 14.8	77.6 ± 10.5	74.3 ± 15.8	75.3 ± 15.9	<0.0001
08-09年△eGFR%	0.8 ± 28.2	-0.4 ± 14.4	8.6 ± 67.5			
09年降圧薬 n (%)	74461 (30.9%)	61426 (29.4%)	13035 (40.7%)	2093 (29.1%)	76554 (30.8%)	0.0015
09年血糖降下薬 n (%)	12223 (5.1%)	10346 (4.9%)	1877 (5.9%)	337 (4.7%)	12660 (5.1%)	0.1484
09年脂質改善薬 n (%)	44902 (18.6%)	37632 (18%)	7270 (22.7%)	1242 (17.3%)	46144 (18.6%)	0.0041
09年薬剤 n (%)	99849 (41.4%)	83273 (39.9%)	18467 (51.4%)	2771 (38.6%)	102811 (41.3%)	<0.0001

表7. 服薬状況

		2008年Cre測定群			未測定群	Total
		測定群計	eGFR<60	eGFR≥60		
降圧薬	投与継続	26.8%	25.4%	35.9%	25.3%	26.8%
	新規投与	4.0%	3.9%	4.8%	3.8%	4.0%
	投与中止	0.9%	0.9%	1.2%	1.0%	0.9%
	投与なし	68.2%	69.7%	58.1%	69.9%	68.3%
	p値 測定vs未測定		0.0148			
血糖降下薬	投与継続	3.8%	3.7%	4.6%	3.8%	3.8%
	新規投与	1.2%	1.2%	1.3%	0.9%	1.2%
	投与中止	0.6%	0.6%	0.7%	0.5%	0.6%
	投与なし	94.4%	94.5%	93.5%	94.8%	94.4%
	p値 測定vs未測定		0.0398			
脂質改善薬	投与継続	13.9%	13.4%	17.0%	12.6%	13.8%
	新規投与	4.7%	4.6%	5.7%	4.7%	4.7%
	投与中止	1.9%	1.8%	2.7%	2.1%	1.9%
	投与なし	79.4%	80.2%	74.6%	80.7%	79.5%
	p値 測定vs未測定		0.018			
薬剤	投与継続	35.5%	34.1%	45.1%	33.0%	35.5%
	新規投与	5.9%	5.8%	6.3%	5.6%	5.9%
	投与中止	1.7%	1.6%	1.9%	1.7%	1.7%
	投与なし	56.9%	58.5%	46.7%	59.7%	57.0%
	p値 測定vs未測定		<0.0001			

降圧薬：30.8% vs 29.1%（測定群vs未測定群）、血糖降下薬：5.0% vs 4.7%、脂質改善薬：18.6% vs 17.3%、薬剤：41.4% vs 38.6%、であり、いずれの薬剤についても実施群

の服用率が高かった。同様に測定群においてeGFRが60未満の群では60以上の群と比較して投与継続および新規投与の割合はいずれの薬剤においても高かった。

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; in press

2. 学会発表

1. 安田隆, 河原崎 宏雄, 内田 大介, 旭 浩一, 井関 邦敏, 鶴屋 和彦, 山縣 邦弘, 守山 敏樹, 藤元 昭一, 渡辺 毅, 今田 恒夫, 近藤 正英, 柴垣 有吾, 木村 健二郎.
一般人口における慢性腎臓病 (CKD) とCKDリスク

との関連：特定コホートにおける横断的解析.
第36回日本高血圧学会総会

2. 瀧康洋, 安田 隆, 河原崎 宏雄, 鈴木 智, 旭浩一, 井関 邦敏, 鶴屋 和彦, 山縣 邦弘, 守山 敏樹, 藤元 昭一, 今田 恒夫, 近藤 正英, 渡辺 毅, 柴垣 有吾, 木村 健二郎
一般人口における高血圧と慢性腎臓病 (CKD) との関連：特定健診受診者コホートにおける横断的解析. 第36回日本高血圧学会総会

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・総合研究報告書

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 CKD 地域連携システムに関する医療経済研究

分担研究者

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、システムの両輪となる、特定健康診査と地域での医療連携について、エビデンスに基づいた医療経済研究を行った。特定健康診査については、尿蛋白のみを必須項目とする現状では、医療費が削減されていることが示された。地域での医療連携についても、栄養指導の強化を通じてのかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携の強化が費用対効果に優れた政策であると考えられ、今後の普及が望まれることを明らかにした。

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、

- 1)特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する財源影響分析、
- 2)CKD 関連の経済評価に必要となる CKD ステージ別の健康関連 QOL (効用値) に関する研究、
- 3)CKD 対策としての地域連携システムに関する費用効果分析、

を行った。

これらの研究の結果として、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

- 1)特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する財源影響分析

分担研究者らは、特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する費用効果分析を行い論文発表 (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. 2012 Apr;16(2):279-91.) してきている。この経済モデルが 15 年間有効であると仮定して、国立社会保障・人口問題研究所の全国将来推計人口を当てはめて、財源影響分析を行った。分析対象とした財源の範囲は保険者が負担する特定健康診査での腎機能検査費と、慢性腎臓病とその続発症としての慢性腎不全及び心血管疾患にかかる診療報酬である。なお、使用した経済モデルによる費用効果分析の結果としては、尿蛋白のみが必須項目とされているものの約 60%の保険者が血清クレアチニンも健診項目に含めている現状から血清クレアチニンも必須項目化する場や、尿蛋白のみを必須項目とする現状維持の場合の、いずれも費用対効果に優れる政策であることが明らかにされている。

2)CKD 関連の経済評価に必要となる CKD ステージ別の健康関連 QOL (効用値) に関する研究

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。経済評価で効果の指標として使用を推奨されている質調整生存年 (Quality-adjusted life-years: QALYs)を算出するために必要不可欠な GFR ステージ別の効用値については、分担研究者らの先行研究(Tajima R, Kondo M, Kai H, Saito C, Okada M, Takahashi H, Doi M, Tsuruoka S, Yamagata K. Measurement of health-related quality of life in patients

with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D). Clin Exp Nephrol. 2010 Aug;14(4):340-8.)が、2008 年に筑波大学付属病院外来に通院していた患者において EQ-5D によって効用値測定を行い GFR ステージ 1~5 別に報告してきていた。本研究では、537 例を追跡した患者コホートにおいて再度 EQ-5D によって効用値測定を行い、ステージ 3a とステージ 3b 別の効用値も求めた。

3)CKD 対策としての地域連携システムに関する費用効果分析

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に診療システムの有用性を検討する研究」(戦略研究: From-J) の 3.5 年の追跡結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。尚、From-J では、栄養指導が介入の主要要素のひとつである。(倫理面への配慮)

財源影響分析、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無い。CKD 患者を対象とした効用値測定については、筑波大学医の倫理委員会の承認(承認番号 H20-295)を受けて行った。

C. 研究結果

1)特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する財源影響分析

図 1 が特定健康診査で腎機能検査を行わない (Do-nothing) 場合と (a) 尿蛋白のみを行う場合、(b) 血清クレアチニンのみ

を行う場合、(c) 尿蛋白と血清クレアチニンの両方を行う場合、(d) 現状である尿蛋白を全対象者で行い血清クレアチニンを60%の対象者で行う場合、を比較した財源影響分析の結果である。

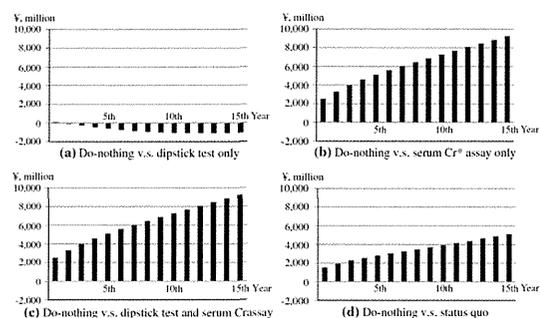


図 1 特定健康診査で腎機能検査を行わない (Do-nothing) 場合と比較した財源影響

(a) では、2年目から財源影響が負となっており、いわゆる医療費の削減が生じることが明らかになった。9年目以降では年間10億円程度の削減が生じる。しかし、(b)、(c)、(d) では財源影響は正となっており、10年目にはそれぞれ、72億円、72億円、39億円の医療費の増大が生じる。

図2が特定健康診査で尿蛋白を全対象者で行い血清クレアチニンを60%の対象者で行う現状の場合と、(a) 加えて血清クレアチニンを必須項目化する場合、(b) 血清クレアチニンのみ必須項目化して尿蛋白を必須項目から除外し全保険者が尿蛋白を行わない場合、を比較した財源影響分析の結果である。

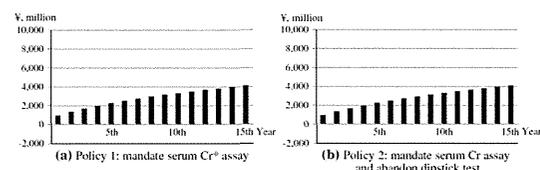


図 2 特定健康診査で尿蛋白を全対象者で行い血清クレアチニンを60%の対象者で

行う現状の場合と比較した財源影響

(b) で全保険者が尿蛋白を行わないことを仮定したのは特定健康診査での糖尿病検査で尿糖が必須項目から除外され採血によるHbA1cのみが必須項目化される場合を考えてのことである。

(a) と (b) とともに財源影響は正となっており、10年目にはそれぞれ、33億円、33億円の医療費の増大が生じる。

2)CKD 関連の経済評価に必要となる CKD ステージ別の健康関連 QOL (効用値) に関する研究

表1がGFRステージごとの効用値である。

表 1 GFR ステージ別効用値

GFR stage	Utility weight
G1	0.939
G2	0.915
G3a	0.894
G3b	0.882
G4	0.834
G5	0.798

Source: Okubo et al. 2013

3)CKD 対策としての地域連携システムに関する費用効果分析

From-Jの3.5年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 3 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。

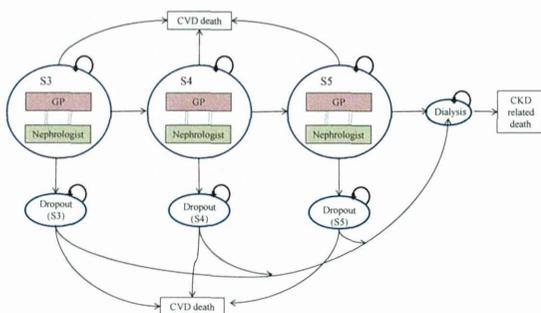


図 3 マルコフモデル

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 2 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

1) 特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する財源影響分析

本研究の結果としてもっとも着目すべきことは、特定腎機能検査を行わない場合と尿蛋白のみを行う場合の比較において、医療費の削減が生じていることが明らかにされたことである。この比較は、現行の尿蛋白のみを必須項目としている政策を反映しているものと捉えることができる。この意味では、現行の政策は医療費適正化へ貢献していると示唆される。

一方で、血清クレアチニンの必須項目化にともなっては、医療費の増大が見込まれた。ただし、この結果に基づいて直ちに特定健康診査で血清クレアチニンを行うべきではないとは言えないことに注意しなければならない。既述のように特定健康診査で血清クレアチニンを行うことについては費用効果分析によって「支払に見合う価値」があることが示されている。

2) CKD 関連の経済評価に必要となる CKD ステージ別の健康関連 QOL (効用値) に関する研究

本研究で、CKD ステージ別の健康関連 QOL (効用値) がステージ 3a、3b 別に利用可能になった。

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今後の医療経済研究の基礎研究として大きな成果である。

3) CKD 対策としての地域連携システムに関する費用効果分析

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。

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。

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 地域連携システムの両輪となる、特定健康診査と地域での医療連携について、エビデンスに基づいた医療経済研究を行った。特定健康診査については、尿蛋白のみを必須項目とする現状では、医療費が削減されていることが示された。一方で、その先行研究となる特定健康診査における腎機能検査の費用効果分析では、血清クレアチニンを検査項目に追加することも費用対効果に優れることが既に示されている。これから、特定健康診査による個人リスク評価に基づく CKD 対策は医療経済学の立場からは、いっそう推進すべきであるといえる。

地域での医療連携についても、栄養指導の強化を通じてのかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携の強化が費用対効果に優れた政策であると考えられ、今後の普及が望まれるといえる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1 Okubo R, Kai H, Kondo M, Saito C, Yoh K, Morito N, Usui J, Yamagata K. Health-related quality of life and prognosis in patients with chronic kidney disease: a 3-year follow-up study. Clin Exp Nephrol. 2014 Oct;18(5):697-703

2 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。

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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
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
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	862-868	2012
Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T	Prevalence of chronic kidney disease in China.	Lancet	380	213-214	2012
Konta T, 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
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
Kondo M, Yamagata K, Hoshi X, 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
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
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	Clin Exp Nephrol	16	244-249	2012
旭 浩一、井関邦敏、鶴屋和彦、山縣邦弘、守山敏樹、藤元昭一、吉田英昭、渡辺 毅	慢性腎臓病 (CKD) におけるメタボリックシンドローム (MetS) ・脂質異常症の実態と意義～特定健診受診者コホートにおける横断的解析～	Therapeutic Research	33	16-19	2012
Nagai K, Saito C, Watanabe F, Ohkubo R, Sato C, Kawamura T, Uchida K, Hiwatashi A, Kai H, Ishida K, Sairenchi T, Yamagata K	Annual incidence of persistent proteinuria in the general population from Ibaraki annual urinalysis study	Clin Exp Nephrol	17	255-260	2013
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
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
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	Association of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney	Atherosclerosis	233	260-267	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	885-891	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
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
Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konda 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
Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konda 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
Kamei K, Konda 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
Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konda 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
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, Konda 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
Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konda 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
Sato Y, Fujimoto S, Konda 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
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
Hirayama A, Konda 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.		Feb 11. [Epub ahead of print]	2015
Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Konda 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

研究成果の刊行物・別刷

Association of High Pulse Pressure With Proteinuria in Subjects With Diabetes, Prediabetes, or Normal Glucose Tolerance in a Large Japanese General Population Sample

YUICHIRO YANO, MD¹
 YUJI SATO, MD, PHD²
 SHOUICHI FUJIMOTO, MD, PHD³
 TSUNEO KONTA, MD, PHD⁴
 KUNITOSHI ISEKI, MD, PHD⁵
 TOSHIKI MORIYAMA, MD, PHD⁵
 KUNIHIRO YAMAGATA, MD, PHD⁵

KAZUHIKO TSURUYA, MD, PHD⁵
 HIDEAKI YOSHIDA, MD, PHD⁵
 KOICHI ASAHI, MD, PHD⁵
 ISSEI KURAHASHI, MD, PHD⁶
 YASUO OHASHI, MD, PHD⁷
 TSUYOSHI WATANABE, MD, PHD⁵

OBJECTIVE—To examine whether there is a difference in the association between high pulse pressure and proteinuria, independent of other blood pressure (BP) indices, such as systolic or diastolic BP, among subjects with diabetes, prediabetes, or normal glucose tolerance.

RESEARCH DESIGN AND METHODS—Using a nationwide health checkup database of 228,778 Japanese aged ≥ 20 years (mean 63.2 years; 39.3% men; none had pre-existing cardiovascular disease), we examined the association between high pulse pressure, defined as the highest quintile of pulse pressure (≥ 63 mmHg, $n = 40,511$), and proteinuria ($\geq 1+$ on dipstick, $n = 12,090$) separately in subjects with diabetes ($n = 27,913$), prediabetes ($n = 100,214$), and normal glucose tolerance ($n = 100,651$).

RESULTS—The prevalence of proteinuria was different among subjects with diabetes, prediabetes, and normal glucose tolerance (11.3 vs. 5.0 vs. 3.9%, respectively; $P < 0.001$). In subjects with diabetes, but not those with prediabetes or normal glucose tolerance, high pulse pressure was associated with proteinuria independently of significant covariates, including systolic BP (odds ratio 1.15 [95% CI 1.04–1.28]) or diastolic or mean BP (all $P < 0.01$). In patients with diabetes, a +1 SD increase of pulse pressure (+13 mmHg) was associated with proteinuria, even after adjustment for systolic BP (1.07 [1.00–1.13]) or diastolic or mean BP (all $P < 0.05$).

CONCLUSIONS—Among the Japanese general population, there was a significant difference in the association between high pulse pressure and proteinuria among subjects with diabetes, prediabetes, and normal glucose tolerance. Only in diabetes was high pulse pressure associated with proteinuria independent of systolic, diastolic, or mean BP levels.

In the systemic circulation, the kidney has unique features: vascular resistance in the glomerular afferent arterioles is low, and the myogenic response of the glomerular arterioles is insensitive to changes in the other BP indices of systolic blood pressure (BP), including pulse pressure (1–3). These characteristics suggest that pressure pulsatility may contribute to barotrauma-induced renal microvascular injury, and in turn causes glomerular ultrastructural changes (e.g., podocyte loss and glomerular basement membrane thickness) (1–6).

In fact, several cross-sectional studies performed in general or hypertensive populations have demonstrated a significant association between pulse pressure and albuminuria (7,8), and some longitudinal studies have underscored the importance of pulse pressure as a risk factor for increased albuminuria in general or hypertensive populations (9,10); however, few studies have directly examined the impact of high pulse pressure on albuminuria with adjustment for other BP components, such as systolic BP, diastolic BP, and/or mean BP levels. Since renal autoregulation is particularly impaired in patients with diabetes (1–3,11–13), we hypothesized that the association between high pulse pressure and albuminuria would be more prominent in patients with diabetes than in subjects without diabetes (14–16); as of yet, however, there have been no studies examining this hypothesis directly in a large database. Furthermore, the association of pulse pressure with albuminuria has never been explored in prediabetics, who are classified as being at an intermediate stage between normal glucose tolerance and diabetes (17), but prediabetics have been shown to have a significantly increased risk of developing not only diabetes but also cardiovascular disease (18).

In the current study, therefore, we examined the association of high pulse pressure with proteinuria separately in each of subjects with diabetes, prediabetes, and normal glucose tolerance, using a large nationwide

From the ¹Divisions of Community and Family Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan; ²Circulatory and Body Fluid Regulation, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan; the ³Dialysis Division, University of Miyazaki Hospital, Miyazaki, Japan; the ⁴Department of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan; the ⁵Steering Committee for the "Research on the Positioning of Chronic Kidney Disease in Specific Health Check and Guidance in Japan," Tokyo, Japan; the ⁶Department of Planning, Information, and Management, University of Tokyo, Tokyo, Japan; and the ⁷Department of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Sciences, School of Health Sciences and Nursing, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

Corresponding author: Shouichi Fujimoto, fujimos@fc.miyazaki-u.ac.jp.

Received 18 November 2011 and accepted 14 February 2012.

DOI: 10.2337/dc11-2245

This article contains Supplementary Data online at <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc11-2245/-/DC1>.

© 2012 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

database of subjects recruited from the national health checkup system in Japan.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Study population

This study was performed as a part of the prospective ongoing “Research on the Positioning of Chronic Kidney Disease in Specific Health Check and Guidance in Japan” project. A new annual health check program, “The Specific Health Check and Guidance in Japan”, was started by the Japanese government in 2008, targeting early diagnosis and intervention for metabolic syndrome. The target population comprises Japanese citizens between the ages of 40 and 74 years. In Japan, there are 47 administrative divisions (prefectures), and 13 of these prefectures (Yamagata, Miyagi, Fukushima, and Niigata from the Tohoku region in northeastern Japan; Tokyo, Kanagawa, and Ibaraki from the Kanto region in central Japan; Osaka, Okayama, and Kochi from the Kansai, Tyugoku, or Shikoku region in western Japan; and Fukuoka, Miyazaki, and Okinawa from the Kyushu region in southern Japan), which were randomly distributed across Japan, agreed with the aims of this study and performed data collection prospectively from 2008 to 2009. Data were sent to an independent data center, the non-profit organization Japan Clinical Research Support Unit after anonymization in a linkable fashion, and verified by trained staff (K.I. and Y.O.). After that, the database was locked with a security password, which contained the participant’s information managed by a research ID number but did not contain the participant’s name, and was sent to each investigator on a recordable compact disc.

There were a total of 346,942 subjects (mean age, 63.4 years; 41% [$n = 141,938$] men) for whom information on age, sex, BP, BMI, habitual smoking or drinking, use of antihypertensive drugs, and previous history of cardiovascular diseases (i.e., stroke and cardiac diseases such as angina and myocardial infarction) were available, as well as data on the serum creatinine level and dipstick urine test for proteinuria (19). Some of the regions participating in our project (i.e., Okinawa and Osaka) concomitantly performed regular health checkups for employees as legally mandated in Japan; as a result, the database used in the present analysis also included subjects aged 20–39 years ($n = 2,025$). Among the 346,942 subjects, 29,820 subjects with a previous

history of cardiovascular disease, 243 subjects with chronic kidney disease stage 5 (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 1.5 mL/min/1.73m²), and 47 subjects with both were excluded from the present analysis. Moreover, 88,101 subjects with insufficient blood sampling data of glucose and lipid parameters were excluded. Supplementary Table 1 shows the differences in clinical characteristics between subjects who were included in the present analysis ($n = 228,778$) and those who had missing data ($n = 88,101$).

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and Ethical Guidelines for Epidemiological Research (1 November 2007, Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology and Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan). Ethical approval from the respective institutional review boards was also granted.

Baseline measurement

All subjects completed a self-administered questionnaire to document their medical history, current medications, smoking habits (current smoker or not), and alcohol intake (daily drinker or not). The study physicians performed a physical examination of each subject and rechecked their medical history to improve the precision of the information. Body height and weight were measured in light clothing without shoes, and the BMI was calculated (kg/m²). BP measurement and blood and urine sampling were performed at each local medical institution to cooperate with the nationwide medical checkup. According to the recommendations of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshou/iryouseido01/info03a.html>), BP was measured by medical staff using a standard sphygmomanometer or an automated device on the right arm after the subject had rested for 5 min in a seated position with the legs not crossed. Conversation as well as alcohol/caffeine consumption was also avoided before measurement. Pulse pressure was calculated as systolic BP – diastolic BP, and mean BP was calculated as diastolic BP + (pulse pressure/3).

Blood samples were collected after an overnight fast and were assayed within 24 h with an automatic clinical chemical analyzer. All measurements were conducted locally rather than at a central laboratory without calibration among different laboratories, despite the fact that beginning several years ago, standardized methods to measure laboratory data were recommended

and widely adopted by the activity of the Japan Society of Clinical Chemistry.

The value for hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) was estimated as a National Glycohemoglobin Standardization Program equivalent value calculated with the following equation (20): HbA_{1c} (%) = HbA_{1c} (Japan Diabetes Society) (%) + 0.4%.

Diabetes was defined in accordance with American Diabetes Association guidelines (17) as a fasting glucose concentration of 126 mg/dL or higher, HbA_{1c} 6.5% or higher, or self-reported use of antihyperglycemic drugs. Diagnosis of prediabetes was based on the new American Diabetes Association criterion of impaired fasting glucose (fasting plasma glucose 100–125 mg/dL) or HbA_{1c} 5.7–6.4%, or both (17).

Urinalysis by the dipstick method was performed on a single spot urine specimen collected in the early morning after overnight fasting. Urine dipstick results are interpreted by the medical staff in each local medical institution and recorded as –, ±, 1+, 2+, and 3+. In Japan, it is recommended and widely adopted by the activity of the Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards (<http://jcccls.org/>) that all urine dipstick tests be manufactured so that a urine dipstick result of 1+ will correspond to a urinary protein level of 30 mg/dL. In the current study, proteinuria was defined as 1+ or more. eGFR was derived using the following equation (21): eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × age (years)^{-0.287} × serum creatinine (mg/dL)^{-1.094} (if women × 0.739).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with SPSS version 18.0 J software (SPSS, Chicago, IL). Data were expressed as the means ± SD (age, BMI, eGFR, and BP values) or median and interquartile range (glucose and lipid parameters). Clinical parameters and BP or metabolic values according to the presence of diabetes or prediabetes were compared using ANOVA, and categorical parameters were compared with the χ^2 test. We subdivided the study population according to the quintiles of pulse pressure, and the prevalence of proteinuria ($\geq 1+$) was compared by χ^2 test among each group of the quintiles of pulse pressure separately in subjects with diabetes, prediabetes, or normal glucose tolerance, respectively. The highest quintile of pulse pressure (≥ 63 mmHg, $n = 40,511$) was defined as the high pulse pressure group in the present analysis.

Next, we used a multivariable logistic regression analysis to examine the independent

association of high pulse pressure with proteinuria ($\geq 1+$) separately in subjects with diabetes, prediabetes, or normal glucose tolerance, respectively. In the initial model (Model 1), these associations were assessed with adjustment for age, sex, BMI, current smoking and daily drinking, the presence of antihypertensive medications, and eGFR. Extended models were used to assess whether the association of high pulse pressure with proteinuria ($\geq 1+$) was attenuated by the potential confounding effects of glucose and lipid parameters (Model 2) and systolic BP (Model 3). In addition, to minimize the influence of systolic BP in the association between pulse pressure and proteinuria, we examined the association only in patients with diabetes whose systolic BP was within the normal BP range (i.e., <130 mmHg) (22). Finally, we examined the association of a +1 SD increase of pulse pressure (+13 mmHg), rather than pulse pressure as a dichotomous variable, with proteinuria in patients with diabetes by a multivariable logistic regression analysis. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

RESULTS

Clinical characteristics of the study population

The mean age \pm SD of the 228,778 subjects was 63.2 ± 8.9 years, and 89,877 of

the subjects (39.3%) were men. There were 27,913 subjects (12.2% of the total subject population) with diabetes, of whom 10,980 subjects (39.1%) were taking antihyperglycemic medications. There were 100,214 subjects (43.8%) with prediabetes. The clinical characteristics according to the presence of diabetes or prediabetes are shown in Table 1. Compared with subjects with normal glucose tolerance (as a reference), the odds ratio (OR) for the increased risk of proteinuria ($\geq 1+$) in diabetes itself was 2.14 (95% CI 2.03–2.25), and that in prediabetes was 1.10 (1.05–1.14), even after adjustment for significant covariates, such as age, sex, BMI, current smoking and daily drinking, the presence of antihypertensive medications, and systolic BP level (both $P < 0.001$).

Pulse pressure and proteinuria

Clinical characteristics and metabolic or BP parameters according to the quintile of pulse pressure are shown in Supplementary Table 2. The increasing prevalence of proteinuria ($\geq 1+$) in accordance with the increasing pulse pressure was more prominent in subjects with diabetes than those without diabetes (Fig. 1). Supplementary Table 3 shows the prevalence of proteinuria subdivided by the dipstick positive scale according to the quintile of pulse pressure with or without diabetes.

Next, a multivariable logistic regression analysis was performed to examine the independent association between the highest quintile of pulse pressure and proteinuria, separately in subjects with diabetes, prediabetes, and normal glucose tolerance. In patients with diabetes, the highest quintile of pulse pressure (≥ 63 mmHg) was positively associated with proteinuria, independently of significant covariates, including systolic BP (Models 1–3 in Table 2). When we examined the association between pulse pressure and proteinuria only in patients with diabetes whose systolic BP was within the normal range (i.e., <130 mmHg, $n = 11,074$ [39.7%]), the highest quintile of pulse pressure still remained significantly associated with proteinuria (OR 1.46 [95% CI 1.03–2.08]; $P = 0.04$, respectively), even after adjustment for significant covariates, as shown in Model 2 in Table 2. When diastolic BP or mean BP was entered into Model 3 in Table 3 in place of systolic BP, the association between the highest quintile of pulse pressure and proteinuria still remained significant (1.61 [1.49–1.75] and 1.42 [1.31–1.55]; both $P < 0.001$, respectively). In contrast, the highest quintile of pulse pressure in subjects with prediabetes or normal glucose tolerance was not associated with proteinuria independently of systolic BP (Model 3 in Table 2). When

Table 1—Characteristics of the study population according to the presence of diabetes or prediabetes

	Diabetes ($n = 27,913$)	Prediabetes ($n = 100,214$)	Normal glucose tolerance ($n = 100,651$)	P value
Age (years)	65.2 \pm 7.3	64.2 \pm 7.9	61.6 \pm 9.8	<0.001
Men, n (%)	14,626 (52.4)	40,077 (40.0)	35,174 (34.9)	<0.001
BMI (kg/m^2)	24.1 \pm 3.7	23.3 \pm 3.3	22.5 \pm 3.1	<0.001
Current smoker, n (%)	4,846 (17.4)	12,960 (12.9)	13,971 (13.9)	<0.001
Daily drinker, n (%)	7,162 (25.7)	22,825 (22.8)	21,521 (21.4)	<0.001
eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$)	76.2 \pm 17.8	74.7 \pm 15.6	76.1 \pm 15.9	<0.001
Proteinuria ($\geq 1+$), n (%)	3,164 (11.3)	5,013 (5.0)	3,913 (3.9)	<0.001
Glucose and lipid parameters				
Fasting glucose (mg/dL)*	125.0 (100.0–143.0)	98.0 (90.0–105.0)	89.0 (84.0–93.0)	<0.001
HbA _{1c} (%)*	6.2 (5.6–6.9)	5.4 (5.3–5.6)	5.0 (4.8–5.1)	<0.001
Triglycerides (mg/dL)*	112.0 (79.0–162.0)	101.0 (74.0–142.0)	91.0 (67.0–127.0)	<0.001
LDL (mg/dL)*	123.0 (104.0–145.0)	127.0 (108.0–148.0)	124.0 (105.0–144.0)	<0.001
HDL (mg/dL)*	57.0 (48.0–68.0)	60.0 (51.0–72.0)	63.0 (53.0–75.0)	<0.001
Antihypertensive drugs, n (%)	11,101 (39.8)	29,157 (29.1)	21,410 (21.3)	<0.001
Antihyperlipidemic drugs, n (%)	6,823 (24.4)	17,440 (17.4)	12,233 (12.2)	<0.001
Antihyperglycemic drugs, n (%)	10,980 (39.1)	0 (0)	0 (0)	<0.001
BP parameters				
Systolic BP (mmHg)	133.4 \pm 17.5	129.7 \pm 17.0	125.7 \pm 17.2	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	77.1 \pm 10.8	76.8 \pm 10.5	75.1 \pm 10.7	<0.001
Pulse pressure (mmHg)	56.2 \pm 13.4	52.9 \pm 12.4	50.6 \pm 12.2	<0.001

Data are expressed as the means \pm SD or percentage. P values were obtained by ANOVA or χ^2 test. *Variables with skewed distribution are expressed as median (interquartile range).