

Another possibility is that the control of renal uric acid, rather than serum uric acid levels *per se*, is associated with reduced kidney function. A previous study using two community-based general population samples found that subjects having the common nonsense mutation, W258X, which is responsible for renal hypouricemia, showed significantly reduced renal function independent of age, sex, BMI, hypertension, and serum uric acid levels [8]. Furthermore, a recent study using the statistical genetics approach of Mendelian randomization demonstrated that increased genetic risk score, which was strongly associated with serum uric acid levels, was associated with significantly improved renal function in men, but not in women [40]. Analysis of individual genetic variants demonstrated that the effect size associated with serum urate did not correlate with that associated with renal function in the Mendelian randomization model [40]. This is consistent with the possibility that the physiological action of these genetic variants in raising serum urate correlates directly with improved renal function [40]. Taken together, genetic variants, which reduce or increase serum uric acid levels, rather than serum uric acid *per se*, may be associated with kidney function.

A recent study using the statistical genetics approach of Mendelian randomization has provided new insights regarding uric acid. In contrast to previous observational findings, there is no strong evidence for causal associations between uric acid and ischemic heart disease or blood pressure [41]. The approach has also demonstrated that elevated serum uric acid is a consequence, rather than a cause, of adiposity [42, 43], and is not a cause of type 2 diabetes [44] or metabolic syndrome [45]. Although we could not rely on Mendelian randomization due to the lack of genetic data, these reports and our results suggest that the association between uric acid levels and reduced kidney function is far more complex than what was previously thought.

From a clinical perspective, our results suggest that the presence of hypouricemia should prompt clinicians to look for the presence of reduced kidney function in men. Although direct evidence is lacking, reduced eGFR may be associated with AKI or nephrolithiasis, given that they are both risk factors for reduced eGFR [12, 13] and are well-known complications in patients with renal hypouricemia [9–11]. The gender specificity of the association between hypouricemia and reduced eGFR in men might be explained by the fact that the majority of patients with exercise-induced AKI associated with renal hypouricemia are men, with a male:female ratio of 8:1

[10]. Although the short-term prognosis of exercise-induced AKI associated with renal hypouricemia is generally good [10], further clinical studies are needed to determine the long-term prognosis of patients with hypouricemia.

Study Limitations and Strengths

The present study has several limitations. First, there may have been selection bias in the study population, because all participants underwent annual health checkups and may thus be generally healthier than those who did not. However, the prevalence of hypouricemia in our study was in line with previous studies that targeted the general population. Second, we cannot rule out the possibility of a confounding effect by other factors which cause hypouricemia, such as malignancies, severe liver disease, and medication use, and dietary factors. Hypouricemia can be caused not only by enhanced uric acid excretion, but also by decreased uric acid production or uric acid oxidation due to treatment with uricase. Moreover, hypouricemia in some participants might not be attributed to renal hypouricemia, as information on the primary cause of hypouricemia was not available. However, levels of aspartate transaminase, alanine transaminase, and gamma-glutamyl transpeptidase in this study were not indicative of severe liver diseases. Unfortunately, detailed information on medication use was not available. However, medication treatment for hyperuricemia rarely results in a serum uric acid level ≤ 2 mg/dl. This study was conducted using data collected in 2008, when febuxostat, a non-purine selective xanthine oxidase inhibitor, was unavailable in Japan. Dietary information was also unavailable. While dietary factors can affect serum uric acid levels, even vegetarians and individuals who eat fish but not meat rarely had serum uric acid levels ≤ 2 mg/dl [46]. Thus, it is unlikely that this would have affected our main results. Third, despite adjusting for potential confounding factors, residual confounding remains possible. Finally, given the cross-sectional design of this study, causality could not be determined. However, it is unlikely that reduced eGFR causes hypouricemia.

A major strength of this study was its large sample population. This study was a large-scale cross-sectional study with participants from all over Japan, and included more than 700 individuals with hypouricemia. To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate the prevalence of hypouricemia stratified by age and gender and assess the association between hypouricemia and reduced eGFR.

In conclusion, we found that hypouricemia is associated with reduced eGFR in men. Further studies will be needed to clarify the true biological and clinical significance of hypouricemia.

Support

This study was supported by a Health and Labour Sciences Research Grant for 'Design of the comprehensive health care system for chronic kidney disease (CKD) based on the individual risk as-

essment by Specific Health Checkups' from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. No funding agency had any role in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing the report; and the decision to submit the report for publication.

Disclosure Statement

The authors declare that they have no relevant financial interests.

References

- 1 Esparza Martín N, García Nieto V: Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia* 2011;31:44–50.
- 2 Ogino K, Hisatome I, Saitoh M, Miyamoto J, Ishiko R, Hasegawa J, Kotake H, Mashiba H: Clinical significance of hypouricemia in hospitalized patients. *J Med* 1991;22:76–82.
- 3 Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P: Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:6858–6862.
- 4 Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P: Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J* 1986;235:747–754.
- 5 Simic MG, Jovanovic SV: Antioxidation mechanisms of uric acid. *J Am Chem Soc* 1989;111:5778–5782.
- 6 Cutler RG: Antioxidants and aging. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1 suppl):373S–379S.
- 7 Ramsdell CM, Kelley WN: The clinical significance of hypouricemia. *Ann Intern Med* 1973;78:239–242.
- 8 Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, Hiura Y, Nishimura K, Morisaki T, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Miki T: Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: the J-SHIPP Suita study. *Am J Nephrol* 2010;32:279–286.
- 9 Ohta T, Sakano T, Ogawa T, Kato J, Awaya Y, Kihara H, Kinoshita Y: Exercise-induced acute renal failure with renal hypouricemia: a case report and a review of the literature. *Clin Nephrol* 2002;58:313–316.
- 10 Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T; ARF Associated with Renal Hypouricemia Research Group: Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1447–1453.
- 11 Hisatome I, Tanaka Y, Ogino K, Shimoyama M, Hiroe K, Tsuboi M, Yamamoto Y, Hamada N, Kato T, Manabe I, Kinugawa T, Ohtahara A, Yoshida A, Shigemasa C, Takeda A, Sato R: Hematuria in patients with renal hypouricemia. *Intern Med* 1998;37:40–46.
- 12 Coca SG, Singanamala S, Parikh CR: Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81:442–448.
- 13 Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC: Chronic kidney disease in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2069–2075.
- 14 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* 2012;81:293–299.
- 15 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* 2012;16:259–268.
- 16 Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982–992.
- 17 Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity: New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002;66:987–992.
- 18 Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M, Ueki K: Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2010;1:212–228.
- 19 American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 1):S62–S69.
- 20 Harrison NA, Rainford DJ, White GA, Cullen SA, Strike PW: Proteinuria – what value is the dipstick? *Br J Urol* 1989;63:202–208.
- 21 Steel RG: A multiple comparison rank sum test: treatments versus control. *Biometrics* 1959;15:560–572.
- 22 Stevens PE, Levin A: Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825–830.
- 23 Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E: Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2221–2228.
- 24 Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452–458.
- 25 Hisatome I, Ogino K, Kotake H, Ishiko R, Saito M, Hasegawa J, Mashiba H, Nakamoto S: Cause of persistent hypouricemia in outpatients. *Nephron* 1989;51:13–16.
- 26 Takahashi T, Tsuchida S, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, Saito S, Komatsu K, Takashina K, Takada G: Recurrent URAT1 gene mutations and prevalence of renal hypouricemia in Japanese. *Pediatr Nephrol* 2005;20:576–578.
- 27 Nicholls A, Snaith ML, Scott JT: Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J* 1973;1:449–451.
- 28 Wingrove CS, Walton C, Stevenson JC: The effect of menopause on serum uric acid levels in non-obese healthy women. *Metabolism* 1998;47:435–438.
- 29 Hak AE, Choi HK: Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women – the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R116.
- 30 Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E: Age at menopause and mortality in Japan: the Jichi medical school cohort study. *J Epidemiol* 2006;16:161–166.
- 31 Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S: Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001;24:691–697.
- 32 Domrongkitchai P, Sritara P, Kitiyakara C, Stitthanchakul W, Krittaphol V, Lolekha P, Cheepudomwit S, Yipintsoi T: Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:791–799.

- 33 Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R: Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407–2413.
- 34 Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS: Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1204–1211.
- 35 Akasaka H, Yoshida H, Takizawa H, Hanawa N, Tobisawa T, Tanaka M, Moniwa N, Togashi N, Yamashita T, Kuroda S, Ura N, Miura T; BOREAS-CKD1 Investigators: The impact of elevation of serum uric acid level on the natural history of glomerular filtration rate (GFR) and its sex difference. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1932–1939.
- 36 Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M: Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56:264–272.
- 37 Wang S, Shu Z, Tao Q, Yu C, Zhan S, Li L: Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:767–776.
- 38 Ostendorf BN, Blau O, Uharek L, Blau IW, Penack O: Association between low uric acid levels and acute graft-versus-host disease. *Ann Hematol* 2015;94:139–144.
- 39 Fang P, Li X, Luo JJ, Wang H, Yang XF: A double-edged sword: uric acid and neurological disorders. *Brain Disord Ther* 2013;2:109.
- 40 Hughes K, Flynn T, de Zoysa J, Dalbeth N, Merriman TR: Mendelian randomization analysis associates increased serum urate, due to genetic variation in uric acid transporters, with improved renal function. *Kidney Int* 2014;85:344–351.
- 41 Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Lawlor DA, Timpson NJ: Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ* 2013;347:f4262.
- 42 Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Lyytikäinen LP, Siitonen N, Loo BM, Jula A, Seppala I, Saarikoski L, Lehtimäki T, Hutri-Kahonen N, Juonala M, Kahonen M, Huupponen R, Viikari JS, Raitakari OT: Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in young finns study. *Atherosclerosis* 2012;223:497–503.
- 43 Lyngdoh T, Vuistiner P, Marques-Vidal P, Rousson V, Waeber G, Vollenweider P, Bochud M: Serum uric acid and adiposity: deciphering causality using a bidirectional mendelian randomization approach. *PLoS One* 2012;7:e39321.
- 44 Pfister R, Barnes D, Luben R, Forouhi NG, Bochud M, Khaw KT, Wareham NJ, Langenberg C: No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: a mendelian randomisation approach. *Diabetologia* 2011;54:2561–2569.
- 45 McKeigue PM, Campbell H, Wild S, Vitart V, Hayward C, Rudan I, Wright AF, Wilson JF: Bayesian methods for instrumental variable analysis with genetic instruments ('mendelian randomization'): example with urate transporter SLC2A9 as an instrumental variable for effect of urate levels on metabolic syndrome. *Int J Epidemiol* 2010;39:907–918.
- 46 Schmidt JA, Crowe FL, Appleby PN, Key TJ, Travis RC: Serum uric acid concentrations in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: a cross-sectional analysis in the epic-oxford cohort. *PLoS One* 2013;8:e56339.

資料

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化事業
(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

日時: 2014年7月26日(土) 12:30~14:30

会場: コラッセふくしま

【研究成果報告会プログラム】

研究代表者挨拶 渡辺 毅

1. 研究の概要

旭 浩一(福島県立医科大学医学部慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座)

2. 特定健診受診者の予後

井関 邦敏(琉球大学医学部付属病院血液浄化療法部)

3. 地域住民の腎機能変化における血圧・尿酸の影響

今田 恒夫(山形大学医学部循環・呼吸・腎臓内科学講座)

4. 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

吉田 寿子(九州大学大学院包括的腎不全治療学講座)

5. BMI別の蛋白尿陽性率はUカーブを呈する

藤元 昭一(宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座)

6. 5つの健康習慣とCKD

若杉三奈子(新潟大学教育研究院医歯学系臓器連関研究センター)

7. アルコール摂取量、 γ -GTPと蛋白尿

守山 敏樹(大阪大学保健センター)

8. 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

山縣 邦弘(筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学)

9. CKD対策の医療経済

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)

総括 渡辺 毅



公立大学法人福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座

TEL : 024-547-1206 FAX : 024-548-3044

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化事業
(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

研究成果報告会

プログラム・抄録集

平成26年7月26日
12:30~14:30
コラッセふくしま

プログラム

研究代表者挨拶 渡辺 毅

1. 研究の概要

旭 浩一（福島県立医科大学医学部 慢性腎臓病（CKD）病態治療学講座）

2. 特定健診受診者の予後

井関 邦敏（琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部）

3. 地域住民の腎機能変化における血圧・尿酸の影響

今田 恒夫（山形大学医学部 循環・呼吸・腎臓内科学講座）

4. 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

吉田 寿子, 鶴屋和彦（九州大学大学院 包括的腎不全治療学講座）ほか

5. CKDの高リスク群としての肥満と痩身

藤元 昭一¹⁾, 佐藤 佑二²⁾（宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座¹⁾, 宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部²⁾）

6. 5つの健康習慣とCKD

若杉三奈子¹⁾, 成田 一衛²⁾（新潟大学教育研究院医歯学系 臓器連関研究センター¹⁾, 新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学²⁾）

7. 飲酒者および非飲酒者における γ -glutamyltransferase (GGT) と蛋白尿の関連

守山 敏樹¹⁾, 山本 陵平²⁾（大阪大学保健センター¹⁾, 大阪大学医学系研究科 老年・腎臓内科学²⁾）ほか

8. 特定健診受診者の蛋白尿、腎機能の経年変化と心臓血管病新規発症との関係

永井 恵, 山縣 邦弘（筑波大学医学医療系 臨床医学域腎臓内科学）

9. CKD対策の医療経済

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）

総括

渡辺 毅

1. 研究の概要

旭 浩一

福島県立医科大学医学部 慢性腎臓病 (CKD) 病態治療学講座

慢性腎臓病 (CKD) 対策は、健診でのCKDの早期発見、保健指導による一次予防、かかりつけ医と腎臓専門医への適切な受診勧奨および医療連携が有機的に連動する必要がある。現行の特定健康診査(特定健診)には制度的にCKDの位置づけがなく、血清クレアチニン値の測定は各保険者の任意に実施されているのが現状である。本研究は、特定健診受診者コホート群でのエビデンスに基づき1)心血管病、透析導入、死亡の個人リスクの定量的評価法、2)個人リスク別の健診・保健指導法、3)受診勧奨基準、4)かかりつけ医・専門医間の紹介・逆紹介基準の策定と、その基準による医療連携のアウトカム及び医療経済への影響の解析を進め、効果的なCKD医療連携システムを提言することを目的とする。

本研究では先行研究(平成20-22年度循環器疾患等生活習慣病総合研究事業「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置づけに関する検討」)を発展させ、昨年度までに全国27都道府県の基礎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で最長5年間延べ225万件の特定健診データを収集し、逐次これを継続している。

これまでに、4年分の個人の縦断的観察が可能な標準解析ファイルを作成し、特定健診データから抽出される諸病態(血圧、血糖、脂質、肥満、尿酸、メタボリックシンドロームなど)、生活習慣因子(食事、運動、喫煙、体重管理、睡眠、飲酒)などとCKDの発症・進展や心血管病発症との関連についての横断的・縦断的観察研究を分担して進めてきた。これに加え、厚労省と一部自治体の協力を得て、健診データと人口動態調査死亡票との突合をすすめ、受診者の死亡アウトカム、死因の解析を進めている。さらにCKDマスキングの費用対効果、財源影響分析などの医療経済学的な解析も行っている。

解析結果を踏まえ、CKD・CVDの発症進展を予防し、医療経済とも調和した効果的な地域医療連携システムの制度を設計するための提言を纏める予定である。

2. 特定健診受診者の予後

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部

2008年度より導入された特定健診（Specific Health Check, SHC）は生活習慣の是正によって改善が期待される疾患（メタボリック症候群、肥満、高血圧、糖尿病、痛風・高尿酸血症、およびCKD）の早期発見、発症予防、治療を目的としている。それらのアウトカムについては現在、連続受診者を対象に調査中である。CKDは心血管疾患のみならず、感染症、悪性腫瘍、認知症、骨折などとの関連も指摘されている。

我々はさらに厚労省の許可を得て、2008～2012年度の死亡個票を入手し2008年度のSHC健診受診者の死亡をアウトカムとした調査を実施中である。これまでに協力の得られている3地域（沖縄、茨城、福島）を対象に性、生年月日、地域を手掛かりに突合を行っている。複数の候補者が生じた場合でも、国保関係者の協力（資格喪失者、死亡）により、最終的には突合可能である。

死亡個票では腎不全による死亡も判明するので、透析導入者と併せて腎不全発症数および透析受け入れ率（Acceptance Rate, AR）などが推定可能である。ARの違いが透析患者の地域差の一因になっている可能性が考えられる。

3. 地域住民の腎機能変化における血圧・尿酸の影響

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

【背景と目的】高血圧や高尿酸血症は、慢性腎臓病（CKD）発症進行の重要な危険因子である。日本人地域住民における血圧・血中尿酸レベルと腎機能変化の関係を明らかにするため、全国的な特定健診データベースを用いて検討した。

【研究方法】対象：2008年に13道府県で特定健診を受診しデータ収集が可能であった605,456人の中から、2008年と2010年に受診した165,847人（男性40%、平均年齢63歳）を解析対象とした。検討項目：健診会場での血圧・血中尿酸値と血清Crにより推定したeGFRの2年間変化（2008-2010年）の関連について、交絡因子で補正した重回帰分析を用いて検討した。さらに、背景因子によるサブグループにおいて同様の解析を行った。

【研究結果】血圧と腎機能低下：登録時の収縮期血圧のみが独立した関連因子となり、拡張期血圧、脈圧は有意な因子とならなかった。サブグループ解析では、蛋白尿陽性、糖尿病の群で、収縮期血圧の腎機能低下への影響が大きかった。尿酸と腎機能低下：登録時の血清尿酸値とeGFR変化は有意な逆相関を示し、男性では5.7mg/dL以上、女性では4.4mg/dL以上で、対照群と比較してeGFR低下が有意に大きかった。サブグループ解析では、女性、蛋白尿陽性、糖尿病、非飲酒の群で血清尿酸のeGFR低下への影響が大きかった。

【考察】本検討で、収縮期血圧と血中尿酸は、腎機能低下の独立因子であることが示された。血圧の腎機能低下への影響は、蛋白尿陽性、糖尿病の群で相対的に大きく、これらの群では腎保護のために降圧がより重要と思われた。尿酸と腎機能の関連については、高尿酸血症の基準値（7mg/dL）より低い血清尿酸値でもeGFRが低下傾向であったことから、腎保護の観点からは、より低値を目標とすることも考慮すべきと考えられた。尿酸の腎機能低下への関連が相対的に強い群（女性、蛋白尿陽性、糖尿病、非飲酒）では、血中尿酸コントロールの意義が大きいと思われた。

【結論】日本人地域住民において、血圧（特に収縮期血圧）と血中尿酸は2年間の腎機能低下の関連因子であり、その影響は背景因子により異なる可能性があった。

4. 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

吉田寿子¹, 鶴屋和彦^{1,2}, 永田雅治², 北園孝成², 平方秀樹³

1. 九州大学大学院 包括的腎不全治療学
2. 九州大学大学院 病態機能内科学
3. 福岡赤十字病院

【背景・目的】近年、脂質異常症は、CKD の発症・増悪因子であることが報告されているが、詳細な機序は不明である。TG/HDL-C は、インスリン抵抗性の指標として注目されているが、最近では超低比重リポ蛋白とも関連することが報告されている。そこで今回、TG/HDL-C と CKD の関係について検討した。

【方法】平成 20 年度の特定健診データのうち、データ欠損のない 216,007 例を対象に男女別に解析した。TG/HDL-C で四分位 (男性 : <1.26, 1.26-1.98, 1.99-3.18, >3.18, 女性 : <0.96, 0.96-1.44, 1.45-2.22, >2.22) に分け、蛋白尿陽性 ($\geq 1+$), eGFR 低値 (<60 mL/min/1.73 m²), および CKD (蛋白尿陽性あるいは eGFR 低値) との関係について検討した。

【結果】TG/HDL-C の上昇にしたがって BMI, 腹囲, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 空腹時血糖, HbA1c は上昇, 高血圧, 糖尿病, 肥満, 喫煙, 服薬 (降圧薬, 抗糖尿病薬, 脂質異常症改善薬) の頻度は上昇し, 飲酒と運動習慣の頻度は低下した (全て P for trend <0.001)。これらの変数を調整因子としてロジスティック回帰分析を行ったところ, TG/HDL-C の上昇とともに CKD の頻度は上昇し (P for trend <0.001), 最低四分位を比較基準とした時の最高四分位の CKD, 蛋白尿陽性, eGFR 低値へのオッズ比は, それぞれ, 男性 1.57, 1.13, 1.72, 女性 1.41, 1.23, 1.47 と有意に高値であった。層別解析では, 糖尿病または高血圧の有無にかかわらず TG/HDL-C と CKD に有意な相関が認められ, 合併ありの群において, より関係が強かった (P for interaction <0.001)。

【結論】日本人の一般住民において, TG/HDL-C は CKD のリスクに関連する指標である。

5. CKD の高リスク群としての肥満と痩身

藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科 血液・血管先端医療学講座
佐藤 祐二 宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部

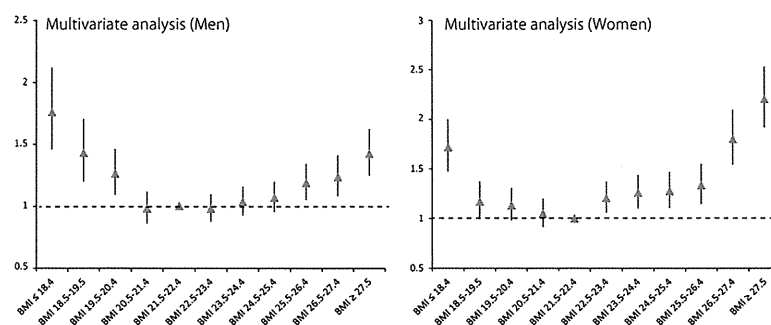
体格とCKDの関連については、肥満者では蛋白尿を含めてCKDが多いとの報告は多いが、BMI全体を俯瞰しての蛋白尿との関連についてあまり報告はない。

最初に、2008年の特定健診受診者データ212,251名（男性85,183名、年齢中央値66歳；女性127,068名、年齢中央値65歳）を、BMIで11群に男女別に分けて、蛋白尿（試験紙法 $\geq 1+$ ）との関連について、logistic解析を用いて横断的に調べた。BMI 21.5-22.4 kg/m²の群を対照とした場合のBMIと蛋白尿との関連を示すオッズ比はU字型を示した。さらに性差が顕著で、痩身との関連では、男性BMI < 20.4 kg/m²、女性 < 18.4 kg/m²、一方、肥満との関連では、男性BMI ≥ 25.5 kg/m²、女性BMI ≥ 22.5 kg/m²で、有意に蛋白尿との関連がみられた（Fig. 1）（CEN 18:75-86, 2014）。

続いて、2008年度と2010年度のデータがそろっている特定健診受診者133,011名データを用いて横断研究を行ない、その中で2008年度に蛋白尿が陰性で心血管合併症を有しない126,939名のデータを用いて縦断研究を行なった。我々の先行研究と同様に、受診者をBMI別に11群に分け、各群と蛋白尿との関連についてlogistic解析を用いて調べた。年齢・腹囲・身長・体重・血圧・耐糖能・eGFR・中性脂肪・LDLコレステロール・降圧薬使用・抗糖尿病薬使用・抗高脂血症薬使用・喫煙・飲酒で補正すると、BMIと蛋白尿の関連は横断研究で先行研究と同じくU字型を示し、結果の妥当性が示された。縦断研究でもBMIと蛋白尿の関連はU字型を呈し、BMI高値群（24.5 kg/m²以上）における蛋白尿出現は、男性・高中性脂肪血症・血圧高値・糖尿病・eGFR・観察期間中の体重変化と有意に関連していた。一方、BMI低値群（18.5 kg/m²未満）では、男性のみが関連していた（投稿中）。

BMI高値とともに、BMI低値は蛋白尿のリスクであるが、両者を結びつける因子は明らかでなかった。CKD進展防止の意味からは、いわゆる肥満者のみでなく、痩身の受診者への注視も必要である。

Fig. 1 OR and 95 % CI for proteinuria (urine dipstick protein $\geq 1+$) by grading BMI.



6. 5つの健康習慣とCKD

成田 一衛 新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学
若杉三奈子 新潟大学教育研究院 臓器連関研究センター

【背景】5つの健康習慣（禁煙、体重管理、節酒、活発な身体活動、食事）は、遵守する数が多いほど、冠動脈疾患¹⁾²⁾、2型糖尿病³⁾、脳卒中⁴⁾、突然死⁵⁾、癌⁶⁾⁷⁾⁸⁾の発症が少なく、生命予後が良好⁹⁾であることが明らかになっている。さらに、蛋白尿の発症も少なく、約半数の蛋白尿は5つの健康習慣の遵守で発症を防げる可能性があることを、私共は報告した¹⁰⁾。しかし、健康習慣の改善あるいは悪化が蛋白尿発症に影響するかどうかまでは検討されていなかった。

【目的】5つの健康習慣の変化と蛋白尿発症との関連を明らかにする。

【方法】研究デザイン：コホート研究（1年間）。対象：2008年と2009年の全国の特定健診受診者（40～74歳）。除外基準：2008年データで蛋白尿(1+)以上、または、eGFRが60未満の者。主要要因：5つの健康習慣スコアの変化（悪化、不変、改善、リスクフリー）。5つの健康習慣スコアは、先行研究と同様、健康的な生活習慣に1点、不健康な習慣に0点を与え、5項目を合計し求めた（スコアは0～5点）。2009年の点数が2008年よりも減った場合を悪化、増加した場合を改善、2008年が4点以下で2009年も同じ点数だった場合を不変、両年とも5点満点の場合をリスクフリーとカテゴリー化した。その他の要因：年齢、性別、2008年の健康習慣スコア、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症の有無。アウトカム：2009年健診時の蛋白尿の有無。解析方法：ロジスティック回帰分析。

【結果】解析対象99,404人（男性36.9%）中、男性1,434人(3.9%)、女性1,514人(2.4%)で蛋白尿を発症した。男女ともベースラインの健康習慣スコアが高いほど蛋白尿発症率が低かった（ $P < 0.0001$ for trend）。年齢、ベースラインの健康習慣スコア、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症の有無で補正を行うと、不変群に比べ、男女とも悪化群は蛋白尿発症率が高く（オッズ比：男性1.22 [95%信頼区間1.05-1.41]、女性1.27 [1.10-1.48]）、男性で改善群は蛋白尿発症率が低かった（オッズ比：男性0.87 [95%信頼区間1.05-1.41]、女性0.91 [0.79-1.04]）。感度分析として、ベースラインの健康習慣スコアで層別した結果も同様であった。

【結論】わずか1年と短い期間であっても、5つの健康習慣の変化は蛋白尿発症に有意な影響をもたらすことを明らかにした。特定健診データで簡便に計算できるこの5つの健康習慣スコアを用いた個人リスク評価と、それに基づく保健指導は、CKDのみならず様々な疾病の効果的な一次予防に繋がる。

参考文献

- 1) Stampfer MJ, et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22, 2) Chiuve SE, et al. *Circulation* 2006; 114: 160-167
- 3) Hu FB, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-797, 4) Kurth T, et al. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1403-1409
- 5) Chiuve SE, et al. *JAMA* 2011; 306: 62-69, 6) Platz EA, et al. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 579-588.
- 7) Jiao L, et al. *Arch Intern Med* 2009; 169: 764-770., 8) Sasazuki S, et al. *Prev Med* 2012; 54: 112-116.
- 9) van Dam RM, et al. *BMJ* 2008; 337: a1440., 10) Wakasugi M, et al. *Hypertens Res.* 2013;36:328-333.

7. 飲酒者および非飲酒者における γ -glutamyltransferase (GGT) と蛋白尿の関連

守山敏樹 大阪大学保健センター

山本陵平 大阪大学医学系研究科 老年・腎臓内科学

【背景】アルコール摂取とCKDの関連については未だ議論の余地がある。一方、最近の研究ではアルコール摂取と関連が深いとされる血清GGTレベルがCKDの予測因子であることも示されている。しかし、アルコール摂取と、GGTが及ぼす蛋白尿への影響について同時に検討した研究はない。

【方法】40歳以上の地域一般住民を対象とした特定健診で得られた332332名の横断解析を実施した。134627名の男性、197705名の女性をGGTの4分位とアルコール摂取量に基づき20のカテゴリーに分類し、それぞれのカテゴリーにて試験紙法による尿蛋白の頻度を算出した。

【結果】男性における蛋白尿の頻度は、GGT <22、23-33、34-54 および >55 IU/L の群においてそれぞれ 1932 (5.7%)、2303 (6.6%)、2502 (7.8%)、3374 (10.1%) であり、女性では GGT <15、16-20、21-28、>29 IU/L の群においてそれぞれ 1511 (2.7%)、1627 (3.2%)、1593 (3.8%)、2498 (5.1%) であった。アルコール摂取量による4分位のサブグループで、すべての群においてGGTは蛋白尿の出現と関連していた。

【結論】GGTが高い個人はアルコール摂取量によらず蛋白尿陽性の頻度が高く、アルコール摂取量よりも、GGTの値それ自体がCKDにより大きな影響を持つことが示唆された。

8. 特定健診受診者の蛋白尿、腎機能の経年変化と心臓血管病新規発症との関係

永井 恵, 山縣 邦弘

筑波大学医学医療系 腎臓内科学

【背景】慢性腎臓病（CKD）は、心臓血管病（CVD）の新規発症のリスクである。近年、諸外国の研究結果から、腎機能の低下速度が CVD 新規発症のリスク因子である事が明らかにされてきた。しかしながら、尿蛋白の有無や程度について、あるいは腎機能別に十分な検討はなされていない。本研究では、腎機能低下速度が低腎機能や尿蛋白と独立した CVD 新規発症の危険因子か否か検討した。

【方法】2008 年から 2011 年までの日本全国の特健診結果から、2 年間以上の連続受診者（305,486 人、527,671 人・年）を対象とした。CVD の新規発症の率および調整ハザード比を解析した。尚、問診票の前年度について既往「なし」の患者が翌年度「あり」に変わったものを新規発症と定義した。

【結果】12,041 人の CVD 新規発症（脳疾患 4,426 人および心疾患 8,298 人が含まれる）が観察期間に認められた。尿蛋白および eGFR による CKD 分類別に CVD 新規発症率を検討すると、CKD 進行に従い高い CVD 新規発症率を認めた。また、eGFR 60 未満の低腎機能（HR[95% C.I.]: 男性 1.21[1.13-1.29]、女性 1.18[1.09-1.26]）および定性 1+以上の尿蛋白（男性 1.33[1.21-1.46]、女性 1.19[1.05-1.35]）はそれぞれ、他の背景因子と独立した CVD 新規発症の危険因子であった。さらに、eGFR が-10%/年の速度で低下する場合のハザード比は、低腎機能および尿蛋白で調整すると男性 1.23[1.18-1.28]、女性 1.14[1.10-1.18]と有意な CVD 新規発症の独立した危険因子であった。

【考察・結語】急速な腎機能低下は CVD 新規発症の危険因子である。健診において尿蛋白に加え、経年的なクレアチニン測定により、腎機能低下速度を評価する事は CVD 危険群の拾い上げに有効である可能性が示唆される。

9. CKD対策の医療経済

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

CKDでは、有病率が高いものの、臨床的に有効な治療を患者として受けているものが比較的少ないことが問題のひとつである。したがって、CKD対策としては、早期治療へ繋げる早期発見を行うことが考えられる。わが国では、国民の各層に対して腎臓病を対象に含むマススクリーニングが長く行われてきた経緯がある。しかし、2008年4月から40～74歳の公的医療保険加入者全員を対象として始まった特定健診・特定保健指導では、生活習慣病対策としてメタボリックシンドロームに焦点が合わせられ、CKD対策としては位置づけられていない。そこで、CKD対策としてのマススクリーニングを検討した。

マススクリーニングのような予防医学あるいは公衆衛生対策では、費やされる社会的な資源が大きく、経済学からの検討が求められる。このような文脈での一般に行われる分析方法として、費用効果分析と財源影響分析を行った。具体的には、特定健診で必須の検査項目として行われている尿蛋白に加えて、CKD対策として血清クレアチニンを実施するなどのシナリオの費用対効果と財源影響を明らかにした。

費用効果分析の結果では、特定健診において血清クレアチニンを必須の検査項目とすることは、費用対効果に優れることが明らかになった。また、現状の政策である尿蛋白のみを必須の検査項目とすることを維持することも費用対効果に優れることが明らかになった。

財源影響分析では、いわゆる医療費への影響が推計された。なかでも、尿蛋白のみを必須の検査項目とする現状では、実は、医療費の削減に繋がっていることが示唆された。

このようにマススクリーニングのような予防医学あるいは公衆衛生対策が、医療費の削減に繋がっていることが示されることはきわめてまれで、貴重な知見である。これらの結果から、特定健診をCKD対策と位置づけて推進することは、医療経済の観点からはきわめて望ましいと考えられ、さらに血清クレアチニンを必須の検査項目として強化することに資源を投入することも、社会的に受け入れられると考えられる。

厚生労働省科学研究費補助金 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

渡辺班WGによる

「特定健診受診者コホート研究」報告会

平成 26 年 8 月 1 日

16 : 00 - 18 : 00

沖縄県国民健康保険団体連合会 (国保会館)

司会・進行：井関邦敏（琉球大学附属病院血液浄化療法部）

1. 旭 浩一（福島県立医科大学慢性腎臓病（CKD）病態治療学講座）
「進捗状況：横断・縦断研究および死亡突合」
2. 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）
「健診のコスト分析」
3. 山縣邦弘（筑波大学医学医療系臨床医学領域腎臓内科学）
「FROM-J研究から見た保健指導の効果」
4. 渡辺 毅（福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座）
「特定健診の意義、今後の課題」

特定健診受診者の予後

井関邦敏（琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部）

沖縄県では透析患者数が人口 100 万人対で 3,000 人を超え県民 333 人に一人が透析患者となっている。原因の半数が糖尿病、高血圧である。2008 年度より開始されている、いわゆるメタボ健診は生活習慣の是正によって改善が期待される疾患（メタボリック症候群、肥満、高血圧、糖尿病、痛風・高尿酸血症、および CKD）の早期発見、発症予防、治療を目的としている。CKD 患者の早期発見を目的とした健診ではないが、それらのアウトカムについては現在、連続受診者を対象に厚労省の研究班（厚生労働科学省科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）を受けて行う「CKD 進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究」研究代表者：福島県立医科大学教授 渡辺毅）で調査・解析中である。CKD は心血管疾患のみならず、感染症、悪性腫瘍、認知症、骨折などとの関連も指摘されている。

ライフスタイルと CKD の発症の関係について検討が進んでいる（新潟大学 若杉三奈子）。ライフスタイルの良い群では有意に蛋白尿の出現が少なく、基礎疾患（糖尿病・高血圧・脂質異常症）の有無とは独立した CKD 発症の因子であることをすでに報告している。5 つの健康習慣（禁煙、体重管理、節酒、活発な身体活動、食事）は遵守する数が多いほど CVD、2 型糖尿病、癌の発症が少なく、生命予後が良好なことが明らかとなっている。

研究班ではさらに厚労省の許可を得て、2008～2012 年度の死亡個票（総数 600 万件以上）を入手し 2008 年度の SHC 健診受診者の死亡（CVD）をアウトカムとした調査を実施中である。死亡個票では腎不全による死亡も判明するので、透析導入者と併せて腎不全発症数および透析受け入れ率（Acceptance Rate, AR）などが推定可能である。AR の違いが透析患者の地域差の一因になっている可能性も考えられる。本研究班ではさらに、CKD 対策としてのマススクリーニングの費用効果分析と財源影響分析を行っている（筑波大学 近藤正英）。すでに、特定健診における血清クレアチニン測定を必須検査項目とすることが、費用対効果に優れることを明らかにした。

福岡県久山町の一般地域住民を対象としたコホート研究（九州大学 二宮利治）において、CKD の有病率の変化を検討している。1974 年と 2002 年の調査時における CKD の年齢調整有病率は男性 4.1%から 8.7%、女性で 7.3%から 10.7%と有意な上昇を認めている。肥満・脂質異常症・耐糖能異常などの代謝性疾患の増加が指摘されており、今後も増加が懸念される。とくに若年成人（20～40 歳）でのメタボリック症候群、2 型糖尿病が増加傾向にあり、今後も CKD の啓発活動が必要である。

研究進捗状況：特定健診データの横断・縦断研究および死亡突合

福島県立医科大学医学部 慢性腎臓病 (CKD) 病態治療学講座

旭 浩一

2008 年度から開始された特定健康診査・保健指導は、いわゆるメタボ健診として、体重、腹囲、血圧、血糖、脂質、肝機能、尿蛋白などの健診必須項目に加え、既往歴、服薬歴、生活習慣因子などの問診項目を含む全国共通の様式で実施されている。保険者により任意に測定されている血清クレアチニン値を用いて、慢性腎臓病 (CKD) に関する解析も可能である。

厚労省班研究「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」(渡辺班) では、昨年度までに全国 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データを収集し、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作成した。これを用い、班員が分担して健診データから抽出される諸病態および生活習慣因子と CKD の発症・進展や心血管病 (CVD) 発症との関連について横断的・縦断的観察研究を行っている。

これまでに、横断的研究では高血圧前症、前糖尿病状態、脈圧高値、 γ -GTP 高値などの病態や 20 歳以降の体重増加 (10kg 以上)、低 BMI、不規則な食習慣などの生活習慣因子と CKD または蛋白尿との関連などを示し、1~3 年の縦断的研究で、正常高値血圧の高血圧前症と蛋白尿の新規発症、中性脂肪・HDL コレステロール比と CKD の新規発症、低 BMI と蛋白尿の新規発症、baseline の血清尿酸値ならびに収縮期血圧と経年的腎機能低下、経年的腎機能低下と CVD 新規発症の関連などを明らかにした。以上に加え、厚労省より人口動態調査死亡票データの提供を受け、一部自治体の協力を得て健診データとの突合を実施した結果、50 自治体の 2008 年度の受診者 136,146 人のうち 2012 年末までの死亡者 1,790 人を特定し、その 21.6%の主死因が循環器系疾患であることが判明した。

わが国の健診受診者のデータから、個人のリスクの定量的評価法への応用と、CKD、CVD 予防のための個別的な健診・保健指導、地域医療連携システムの制度設計に資する着目すべき因子が抽出されつつある。