

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

特定健診における腎関連検査項目の検査頻度とその意義に関する研究

研究分担者 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授 山縣 邦弘

研究協力者 筑波大学附属病院腎臓内科 医員 永井 恵

研究要旨

本邦における、毎年の尿検査あるいは血清クレアチニン測定が妥当であるかを明らかにするために、尿検査異常の経年変化が心脳血管病(CVD)新規発症へ独立した影響を与えうるかを解析した。尿検査における定性試験の限界について検討した。尿定性検査ではA2レベルのアルブミン尿の92%において偽陰性となることがわかった。

クレアチニンより推算されるGFRの経年的な変化が心脳血管病(CVD)新規発症へ独立した影響を与えうるかを解析した。尿定性検査と尿中アルブミン検査の陽性率の地域差について検討した。

その結果経年的な検尿および血清クレアチニン測定がそれぞれCVDの発症リスク管理に有用であることが示された。またCKDのA2ステージ患者の掌握における尿タンパク定性法の限界が示された。特に沖縄と茨城の比較から定性法では尿の濃度補正が不可能で、外気温(発汗)の差が、陽性率に大きく影響することが明らかとなった。

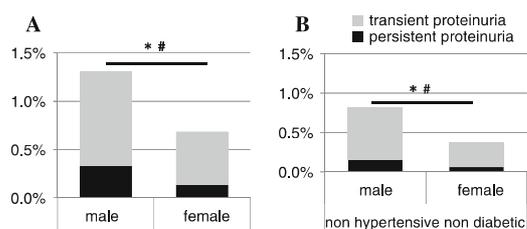
A. 研究目的

<研究の背景>

本邦の健診システムの特徴は、毎年尿定性検査を実施することにある。また、地域・自治体によっては血清クレアチニン測定も実施されている。尿定性検査は末期腎不全(ESRD)や心臓血管病(CVD)の新規発症の予測には有用であるが、諸外国では毎年実施することに対して、費用対効果の側面から否定的な意見もある。本邦における、毎年の尿検査あるいは血

清クレアチニン測定の有用性を明らかにするには、尿検査の陽性率、とりわけ新規発症率を明らかにする必要がある。我々は、本邦の試験紙法による尿検査の結果、看過できない割合が一過性の検尿異常であり、尿検査陽性の翌年に陰性となることを示した(Nagai K et al Clin Exp Nephrol 2013;17:255-60)。すなわち、蛋白尿新規発症率:男性 1.31%、女性 0.68%、次年度尿蛋白陰性はこれらの約4分の3に該当する。しかしながら、

その一過性の検尿異常自体が心血管病のリスク因子か否かには議論の余地がある。また、一過性の尿タンパク陽性には、尿タンパク \pm も含まれていることが想像される。



<解析1および解析2の目的>

尿試験紙法によるスクリーニングの当初の目的は、無症候性で発症する慢性糸球体腎炎の早期発見を目的としてきた。したがって、一般住民に対する健診の検尿健診において、尿蛋白+以上を二次検査の対象とし、尿蛋白 \pm は-と同様に扱われている。しかしながら、疾病構造の変化から、CKDが心血管病のリスク因子として重要であることが明らかとなり、高血圧、糖尿病等の生活習慣病罹患の患者の中で、将来CKDを発症する患者が主流を占め、CKDの早期発見を目的とした場合には世界的には微量アルブミン尿（試験紙法では-も含む）の有用性が認知されており、今後の特定健診の判定基準に尿蛋白 \pm の扱いをどうするのかその基盤データの作成が急務である。また、わが国では保健適応の関係で、糖尿病以外では微量アルブミン尿検査を実施し得ず、タンパク尿定量で代用している。CKDA2ステージ判定におけるタンパク尿定量検査の位

置づけを明確にする必要がある。

<解析3の目的>

血清クレアチニンの毎年測定する必要性について検討することを目的とした。eGFRの低下速度が検尿異常の有無に独立したCVDリスクか否かは結論されていない。

<解析4の目的>

CVDの新規発症率は地域性が存在する。一方、腎機能に関しては茨城と沖縄と比較した場合に腎機能が異なることが報告されている（Iseki K et al. Clin Exp Nephrol 2009;13:44-9）。この理由に関しては、腎疾患の有病率、生活習慣や経済状況の相違が想定された。これを明らかにするために、検尿異常の有無、高血圧の有無より解析することで、腎機能の違いやCVD新規発症の違いを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

解析1)

わが国の2008年～2011年に2年以上連続して特定健診を受診し、尿蛋白検査と血清クレアチニンを受けた463,723人中、受診初年度に脳卒中(脳出血、脳梗塞等)、心臓病(狭心症、心筋梗塞等)の既往がない患者327,893人を対象とした。年齢は39歳～75歳、男女比は1:1.55であった。新規発症については、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した。また、 のいずれかを発症した場合を、CVDとした。尿蛋白レベル(±)が、尿蛋白(-)と比較してCVDの新規発症のリスクとなるかを明らかにするため尿蛋白レベルを(-)、(±)、(+以上)の3グループに層別化した。それぞれについて、翌年に新規CVD発症をアウトカムとする生存分析を行った。さらに、初年度の(+/-)に対して、翌年の尿蛋白レベルにより増悪群、不変群、寛解群に分類し、各群におけるCVDの新規発症率をアウトカムとする生存分析を行った。また、特定健診項目を共因子とする調整後の解析も行った。「特定健診項目」とは、特定健診の検査および問診項目である、性別、年齢、BMI、血圧、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、血糖値、尿蛋白の有無、糖尿病治療の有無、降圧薬治療の有無、脂質異常症治療の有無、調査開始年のeGFR値を指す)

解析2)

茨城県において2008年～2009年に特定健診を受診した対象者のうち、試験紙法による尿検査、尿タンパク定量検査、尿アルブミン定量検査のすべてを同時に実施し、かつ、筑波大学の疫学倫理審査委員会で承認を経た研究課題「特定健康診査における腎機能マーカーの意義に関する検討」(通知番号：740(医の倫理委員会)、通知番号：67(疫学研究審査))に同意した1,584人(男性821人、女性763

人)を解析対象とした。年齢は40歳～75歳であった。

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

定量アルブミン尿(A)の区分は、KDIGO(2012年)に準じて、A1:<30 mg/g creatinine(Cre)、A2:30-300 mg/gCre、A3:>300 mg/gCreと分類した。定量タンパク尿(P)の区分は、CKDガイド2013に準じて、P1:<150 mg/gCre、P2:150-500 mg/gCre、P3:>500 mg/gCreと分類した。定性タンパク尿(D)の区分は、D1:±、D2:+、D3:≥2+と分類した。尚、1,318人の対象者は尿タンパク定量検査で感度以下であったため、P1に分類した。

解析3)

eGFRの年次変化率(%/年)がCVDの新規発症に寄与するかを明らかにするため、特定健診を受診した対象者におけるeGFRの年次変化率を説明因子、CVDの新規発症率をアウトカムとする生存分析を行った。本解析対象は**(解析1)**と同様である。また、新規CVD発症の定義は、**(解析1)**と同様である。解析は性別を分けて実施した。特定健診項目を調整した解析も行った。

解析4)

2008年に沖縄と茨城における40歳～80歳の特定健診を受診した者のうち、試験

紙法による尿タンパク定性検査、尿アルブミン定量検査、血清クレアチニン濃度測定、尿クレアチニン濃度測定のすべてを同時に実施している受診者を対象とした。沖縄は、11,882人(男性55.5%)、茨城は、2,596人(男性49.9%)であった。尿アルブミン定量結果は、尿クレアチニン濃度により補正した。尿アルブミン量と腎機能は年齢および性別に強く影響されるため、性別および年齢層別化のうえ、 $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ の受診者を除外して解析した。

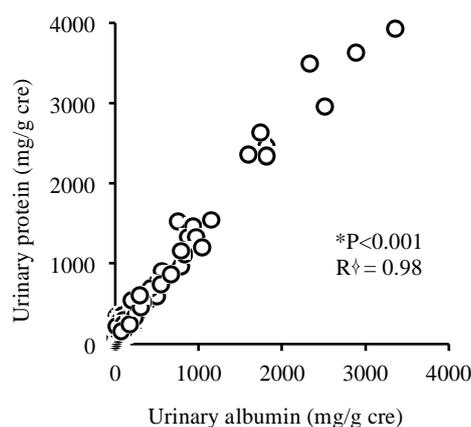
C. 研究結果

結果1)

男性の初年度尿蛋白(±)(+)以上の(-)に対するCVD新規発症のハザード比は1.14(1.05-1.25)、1.41(1.29-1.54)であった。同様に女性では1.16(1.06-1.28)、1.26(1.12-1.41)であった。男性の尿蛋白(+/-)は、翌年、66.2%が寛解、21.9%が不変、12.0%が増悪した。女性は、それぞれ、72.4%、18.9%、8.8%であった。尿蛋白(+/-)が、2年連続で出現した場合(不変群)には、(-)が2年連続で出現する場合を参照値とした時、CVDに対する調整ハザード比は、男性1.11(0.92-1.33)、女性1.09(0.88-1.35)であった。対して、増悪群は男性1.53(1.25-1.86)、女性1.26(0.95-1.65)、寛解群においても、男性1.12(1.01-1.25)、女性1.21(1.08-1.35)であった。

結果2)

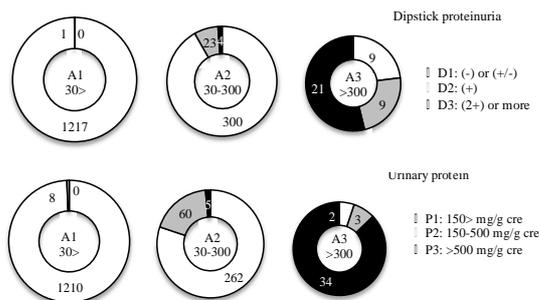
尿タンパク定量が可能であった266人の対象者において、尿アルブミン定量結果と尿タンパク定量結果との相関を解析したところ、非常に強い正相関が認められた($P < 0.001$ 、 $R^2 = 0.98$)。



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

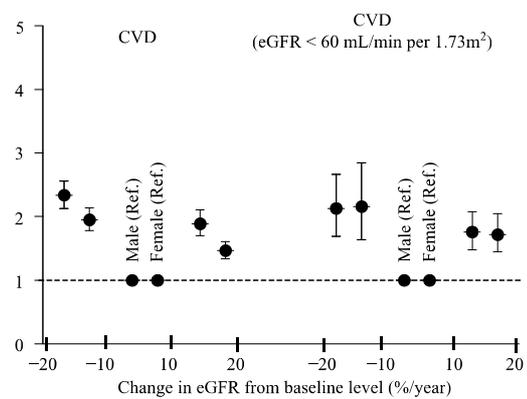
タンパク尿定性との関連では微量アルブミン尿の対象者のうち、わずか8%が尿タンパク+以上、顕性アルブミン尿のうち77%が尿タンパク+以上、54%が2+以上であった。タンパク尿 $>0.5 \text{ g/gCre}$ の77%が尿タンパク+以上、50%が尿タンパク2+以上であった。つまり、タンパク尿

定性検査では A2 レベルのアルブミン尿の 92%において偽陰性となることがわかった。



結果3)

調査開始年の尿蛋白や eGFR 値で調整した生存解析において、eGFR の 10% / 年の減少あたりの CVD 新規発症に対する調整ハザード比は、男性 1.23 (95%信頼区間 ; 1.18 – 1.28) 女性 1.14 (1.10 – 1.18)となり、経時的な eGFR の低下は CVD 発症の独立した危険因子であった。また、eGFR の-10% / 年以上の変化を eGFR 低下例と定義し、これを-10% / 年 ~ +10%/年の変化を参照値としたとき、男性で 2.34 (2.13 – 2.56)、女性で 1.95 (1.78 – 2.14)の調整ハザード比となった。さらに、eGFR<60 ml/min/1.73m² の CKD 患者においても同様に、男性で 2.13 (1.69 – 2.67) 女性で 2.16 (1.64 – 2.85) の調整ハザード比となった。+10%/年以上の変化、つまり eGFR 上昇例も参照値と比較して、男性で 1.89 (1.70 – 2.11) 女性で 1.47 (1.34 – 1.61) の調整ハザード比であり、eGFR 上昇も CVD の独立したリスク因子であることが示された。

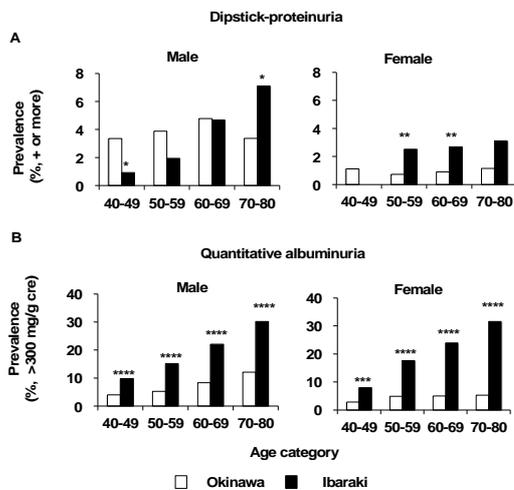


結果4)

年齢および性別を合わせて、沖縄と茨城における受診者の背景因子を比較した場合、沖縄は茨城よりも、BMI が高く、収縮期血圧および拡張期血圧が低く、血清クレアチニン値が高値であった。

尿タンパク定性検査の結果から、茨城の男性は加齢とともに蛋白尿の陽性率が上昇する。一方、沖縄の男性は加齢による変化を認めない。そのため、40~49 歳では茨城の蛋白尿陽性率が低く、70~80 歳のそれは逆に高い。女性は全体的に加齢による傾向を見出しにくいですが、やはり、茨城における 50 歳以降の受診者の蛋白尿陽性率が沖縄より高い。

尿アルブミン定量検査において、沖縄と茨城における受診者で、加齢による顕性アルブミン尿 (>300 mg/gCre) 陽性率の上昇を男女ともに認めた。また、いずれの年齢層においても茨城の受診者の顕性アルブミン尿陽性率が沖縄と比較して高かった。



D. 考察

1. 尿蛋白±は、男女とも有意な CVD 新規発症の危険因子であった。従来、検尿健診は、自覚症状の無い、将来慢性腎不全に進行する危険性の高い糸球体疾患の早期発見を目的としていた。このような観点からは尿蛋白の程度が将来的な腎機能障害発症と強く相関することから、尿蛋白の程度の強い、+以上を異常として対応してきた。しかしながら、中高齢者においては、将来的な腎不全の予測と同時に、CVD 発症の予測因子としての検尿の位置づけを検討する必要がある。従来の検討から微量アルブミン尿レベルが、有意な CVD 発症のリスク因子であることは周知の事実として認識されてきた。このような中で、特定健診における尿蛋白±症例の扱いは検討される予知がある。ただし、このような±例では相当数の一過性尿蛋白や顕性尿蛋白への移行例が含まれる。本研究結果から、尿蛋白(+/-)は、増悪または寛解、即ち尿タンパク定

性の増悪または消失という変動があることが、CVD 新規発症のリスクであった。毎年の尿タンパク検査の有用性と、+/-例の問題点が明らかとなった。

2. クレアチニン補正した尿アルブミン定量と尿タンパク定量の結果は、非常に強い相関を認めたことから、CKD ステージングにおいて尿タンパク定量が尿アルブミン定量の代替法としてある程度使用可能であることがわかった。

実際の CKD ステージングに準じた集計結果を観察すると、A3 (顕性アルブミン尿) の対象者を拾い上げるためには、尿中アルブミン定量同様、尿中クレアチニン定量による濃度補正が可能な尿タンパク定量が有用であった。一方で、A2 (微量アルブミン尿) の対象者は、尿タンパク定量および尿タンパク定性検査のいずれにおいても、大部分を拾い上げることができなかった。

以上から、尿タンパク定量検査は、完全には尿アルブミン定量検査を代替するものではなく、その限界に留意する必要がある。心血管合併症や末期腎不全の発症リスクを管理する上で、CKD ステージ A2 の評価を実施するためには、本邦においても尿アルブミン定量検査を CKD の原因 (C 区分) に関わらず、適応されるべきだと考える。試験紙法による尿タンパクスクリーニングについては、医療経済的にも合理性が証明されているが (Kondo M et al. Clin Exp Nephrol.

2012;16:279-91) 尿アルブミン定量検査をスクリーニング目的に実施した場合の医療経済分析を行うことも必須である。

3. 本研究から、eGFR の年次変化率(% / 年) は、調査開始年の尿蛋白や eGFR 値を含めた調整後にも、明らかな CVD の発症リスク因子であることが明らかとなった。健診において、毎年の尿タンパク検査に加えて、毎年 eGFR 検査を実施することで、より効率的に CVD 新規発症の危険性の高い患者を見出しうるが示された。今後は、eGFR の年次変化率が大きい理由を明らかにすること、その知見を基盤として、毎年の血清クレアチニン測定を行う医療経済学的な有用性を検討する必要がある。

そもそも、加齢により eGFR は緩やかに低下する。-10%/年の変化は、腎疾患の存在が疑われるが、今回の検討では、-10%/年以上の変化は-10%/年~+10%/年の変化群と比較して、有意に多数の対象者で尿タンパク(2+)以上の高度蛋白尿を呈していた。しかし、この解析は eGFR の変化と高度蛋白尿の因果関係を明らかにするものではない。一方、+10%/年以上の変化も CVD リスクであることを本解析で示した。類似する研究報告は幾つかあるものの決定的な説明となりうる文献は見出せなかった。血清クレアチニンは筋肉量に反映されるため、我々は、るいそうと eGFR の経年的上昇との関係を疑い、eGFR 変化率と BMI の変化率とを相関解

析した。その結果、eGFR 変化と BMI 変化は負に相関していた。BMI 低下する全身状態の対象者では血清クレアチニンが低下し、eGFR 上昇の結果となり、CVD を新規発症したことが想像される。この解析では、残念ながら eGFR 上昇と CVD 発症の因果を本研究で説明することはできなかった。

4. 尿アルブミン定量法による結果から、沖縄と茨城の特定健診受診者の顕性アルブミン尿陽性率が明らかに異なることが示された。顕性アルブミン尿陽性率は、沖縄と茨城の男女ともに、加齢に従って上昇する事実が確認された。一方で、尿タンパク定性検査では、沖縄の受診者における加齢による蛋白尿陽性率の変化を見出せなかった。尿アルブミン定量法と試験紙法による尿タンパク定性法の違いは、尿濃度への依存性である。尿アルブミン定量法は尿クレアチン濃度により補正するため、受診者の尿量に影響されないが、尿タンパク定性は、尿量(尿濃度)に強く影響を受ける。従って、これら2つの検査法による結果の解離、すなわち、試験紙法による蛋白尿陽性率の加齢に伴う上昇が欠如していたことは、尿濃度が説明の一つとして考えられる。尿濃度が、検査時期(気温)などに影響された可能性は検討していないが、沖縄の一般住民に尿の濃縮あるいは希釈能の障害があることも想像される。

E . 結論

1 . 尿蛋白 (+/-) は、翌年の尿蛋白 (+/-) を確認できれば、(-) と、CVD 新規発症のリスク評価の上で、同等に扱うことができる。

2 . 顕性アルブミン尿と微量アルブミン尿の拾い上げに対して、尿タンパク定量法の有用性と限界がそれぞれ示された。今後、本邦において、尿アルブミン定量検査の適応拡大も考慮されるべきである。

3 . eGFR の年次変化率 (% / 年) は、CVD の発症リスク因子である。

4 . 沖縄と茨城のアルブミン尿陽性率には差がある。この事実を確認するには、試験紙法による尿タンパク定性検査では限界がある。

以上から、経年的な血清クレアチニン測定および検尿がそれぞれ CVD の発症リスク管理に有用であることが示される一方で、尿試験紙法の限界も明らかとなった。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Okubo R, Kondo M, Hoshi SL, Yamagata K. Cost-effectiveness of obstructive sleep apnea screening for patients with diabetes or chronic kidney disease. *Sleep Breath*. 2015 Feb 3. in press
2. Nagai K, Yamagata K. Quantitative evaluation of proteinuria for health

checkups is more efficient than the dipstick method. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19(1): 152-3.

3. 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)*. 2014 Sep; 19(9): 574-80.
4. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Konda 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; 18(6): 885-91.
5. 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; 18(5): 697-703.
6. Nagai K, Ueda A, Yamagata K. Successful Use of Tocilizumab in a Case of Multicentric

Castleman's Disease and End-Stage Renal Disease. Ther Apher Dial. 2014 Apr; 18(2): 210-1.

7. 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. 2013 Apr; 17(2): 255-60.
2. 学会発表
 1. 甲斐平康、斎藤知栄、大久保麗子、高橋秀人、岡田昌史、土井麻理子、成田一衛、渡辺毅、菱田明、榎野博史、松尾清一、山縣邦弘：腎疾患重症化予防のための戦略研究（FROM-J）参加患者の地域特性に関する検討。第57回日本腎臓学会学術総会。横浜。2014年7月。
 2. 永井恵、大久保麗子、斎藤知栄、井関邦敏、旭浩一、鶴屋和彦、守山敏樹、木村健二郎、成田一衛、藤元昭一、今田恒夫、近藤正英、山縣邦弘、渡辺毅：連続特定健診結果からみる心臓血管病新規発症率に与えるCKDの影響。第57回日本腎臓学会学術総会。横浜。2014年7月。
 3. 森山憲明、斎藤知栄、大久保麗子、加瀬田幸司、樋渡昭、甲斐平康、萩原正大、臼井丈一、森戸直記、楊景堯、山縣邦弘：高齢末期腎不全患者の生命予後に関する検証。第57回日本腎臓学会学術総会。横浜。2014年7月。
 4. 山縣邦弘：かかりつけ医/非腎臓専門医の診るCKDの特徴と効果的な治療法について - FROM-J研究の結果から。第57回日本腎臓学会学術総会。総会長主導企画3 わが国のCKD疫学研究の集大成。横浜。2014年7月。
 5. 大久保麗子、甲斐平康、臼井丈一、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、近藤正英、山縣邦弘：慢性腎臓病（CKD）患者におけるQOLと予後についての検討。第56回日本腎臓学会学術総会。東京。2013年5月。
 6. 森戸直記、楊景堯、藤田亜紀子、高橋智、山縣邦弘：転写因子 Mafk による糖尿病性腎症進行の防御。第55回日本腎臓学会学術総会。横浜。2012年6月。
 7. 鶴岡秀一、Schwartz George、山縣邦弘：代謝性アシドーシス(MA)は集合管主細胞のSDF-1発現を高めることで間在細胞の酸分泌を亢進させる。第55回日本腎臓学会学術総会。横浜。2012年6月。
 8. 佐藤ちひろ、斎藤知栄、富樫周、加瀬田幸司、臼井俊明、河村哲也、甲斐平康、臼井丈一、森戸直記、楊景

堯、鶴岡秀一、山縣邦弘 透析導入期の腎機能と臨床症候との関連．第 57 回日本透析医学会学術集会．札幌．2012 年 6 月．

9. 臼井俊明、臼井丈一、佐藤ちひろ、河村哲也、甲斐平康、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一、山縣邦弘：血栓性血小板減少性紫斑病の寛解維持療法におけるミゾリビンの有効例．第 42 回日本腎臓学会西部学術大会．沖縄．2012 年 10 月．
10. 岩瀬茉未子、甲斐平康、臼井丈一、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一、上杉憲子、長田道夫、山縣邦弘：高リスク群 IgA 腎症に少量ステロイドとミゾルビン併用療法が有効であった一症例．第 42 回日本腎臓学会西部学術大会．沖縄．2012 年 10 月．

11. 河村哲也、甲斐平康、臼井丈一、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一、上杉憲子、長田道夫、山縣邦弘：肉眼的血尿後 AKI を呈し組織学的に赤血球円柱腎障害を確認した IgA 腎症の 1 例．第 42 回日本腎臓学会東部学術大会．新潟．2012 年 10 月．

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし