

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 = 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

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。

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。

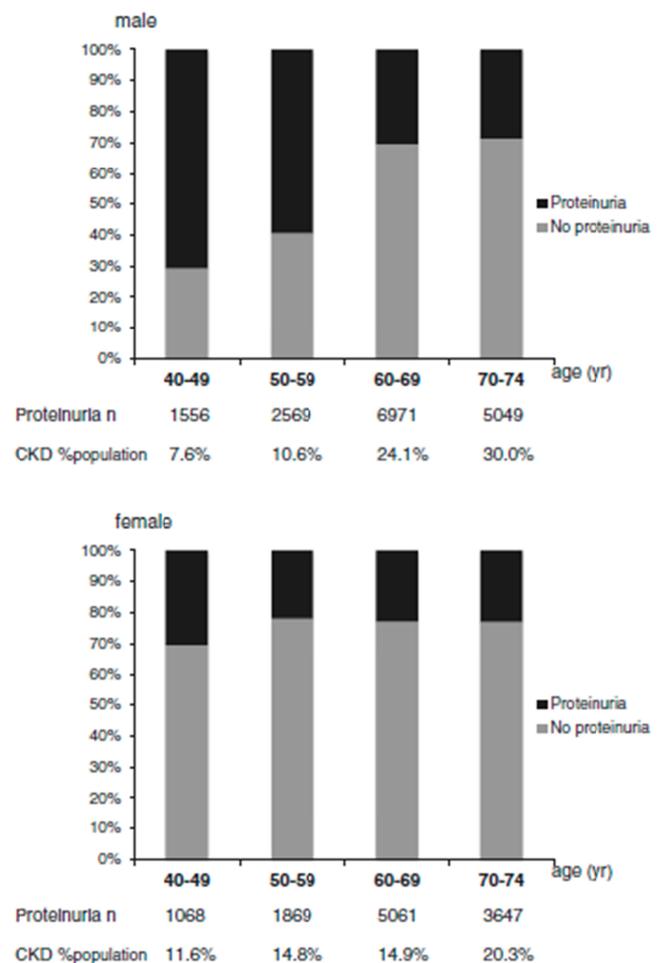
この蛋白尿陰性患者の特性をeGFRの程度(表2)と性別・年齢別(図1)に検討した。蛋白尿は腎機能低下に伴い、有病割合が上昇した。又、蛋白尿は男性に多く、又、年齢が若い程、有病割合が高い傾向にあった。

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。

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

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

	74.7%	25.3%	100.0%
高度肥満	1,144	426	1,570
	72.9%	27.1%	100.0%
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			
投症例数: n (%)	241141 (97.1%)	209099 (84.2%)	32042 (12.9%)	7186 (2.9%)	248327 (100%)	
男性: n (%)	94715 (39.3%)	79760 (38.1%)	14955 (46.7%)	2808 (39.1%)	97523 (39.3%)	0.7299
60歳以上: n (%)	184913 (76.3%)	155077 (74.2%)	28936 (90.3%)	5253 (73.1%)	189266 (76.2%)	<0.0001
年齢: ave±sd	60.7 ± 7.7	63.3 ± 7.9	66.6 ± 5.5	63.3 ± 7.8	63.7 ± 7.7	<0.0001
08年BMI: ave±sd	25.1 ± 3.2	23.6 ± 3.1	23.1 ± 3.2	22.9 ± 3.1	23.1 ± 3.2	<0.0001
08年SBP: ave±sd	125.2 ± 17.3	129 ± 17.3	130.8 ± 17.1	129.6 ± 17.7	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	125.6 ± 29.8	127 ± 29.7	128 ± 29.9	125.9 ± 29.8	<0.0001
08年eGFR: ave±sd	75.5 ± 15.6	78.9 ± 13.8	53.4 ± 5.3			
08年降圧薬: n (%)	66912 (27.7%)	55040 (26.3%)	11872 (37.1%)	1892 (26.3%)	68804 (27.7%)	0.0981
08年血糖降下薬: n (%)	10950 (4.4%)	8972 (4.3%)	1678 (5.2%)	310 (4.3%)	10960 (4.4%)	0.6766
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 (%)	89753 (37.2%)	74692 (35.7%)	15061 (47%)	2492 (34.7%)	92245 (37.1%)	<0.0001

表6. 2009年各種パラメータ

	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			
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SBP: 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	75.3 ± 10.3	75.4 ± 10.3	76.4 ± 10.3	75.1 ± 10.4	75.5 ± 10.3	0.0903
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	78 ± 14.8	57.6 ± 10.5	74.3 ± 15.8	75.3 ± 15.9	<0.0001
08-09年ΔeGFR%	0.6 ± 28.2	-0.4 ± 14.4	8.6 ± 67.5			
09年降圧薬: n (%)	74431 (30.9%)	61426 (29.4%)	13035 (40.7%)	2093 (29.1%)	76554 (30.8%)	0.0915
09年血糖降下薬: n (%)	12223 (5.1%)	10346 (4.9%)	1677 (5.9%)	337 (4.7%)	12560 (5.1%)	0.1484
09年脂質改善薬: n (%)	44992 (18.6%)	37632 (18%)	7270 (22.7%)	1242 (17.3%)	46144 (18.6%)	0.0041
09年薬剤: n (%)	99840 (41.4%)	83373 (39.9%)	16467 (51.4%)	2771 (38.6%)	102611 (41.3%)	<0.0001

表7. 服薬状況

		2008年Cre測定群			未測定群 (7,186)	Total (248,327)
		測定群計 (241,141)	eGFR≥60 (209,099)	eGFR<60 (32,042)		
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	0.0898				
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 ・降圧薬 ・血糖降下薬 ・脂質改善薬	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