

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患政策研究分野）））

今後の慢性腎臓病（CKD）対策のあり方に関する研究
分担研究報告書

「腎疾患対策のあり方」更新に関するデータ収集

研究分担者 旭 浩一 福島県立医科大学医学部生活習慣病
・慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座 准教授
藤元昭一 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学 教授

研究協力者 山縣邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授
安田宜成 名古屋大学腎臓内科 准教授
今田恒夫 山形大学内科学第一(循環・呼吸・腎臓内科学)講座 准教授

研究要旨

特定健診・保健指導におけるCKDの位置づけを確立し、効果的な重症化予防を実現するために、健診における血清クレアチニン検査（eGFR）並びに尿蛋白定性検査の取り扱いと保健指導及び受診勧奨基準値を明確にする必要がある。日本腎臓学会の腎健診対策小委員会（委員長 山縣邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学）において根拠となる国内の限られたエビデンスを中心として検討し、現行の「標準的な健診・保健指導プログラム（厚生労働省：平成25年改訂版）」と「CKD診療ガイド2012（日本腎臓学会編）」の蛋白尿・eGFRの取り扱いの改訂案を検討した。これらの検討結果をもとに昨今のCKDの原因として、糖尿病、高血圧、動脈硬化といった生活習慣病関連の疾患によるものの増加が著しく、従来の糸球体腎炎の早期発見を目的とした腎検診に比べ、特定健診でのCKDの早期発見には微量アルブミン尿レベルの患者の抽出を重視すべきと考えられ、蛋白尿（±）の患者の慎重な対応の必要性が明らかとなった。さらに医療機関への紹介基準におけるeGFRレベルについても従来のeGFR<50未満からの区分に変更して、新たなCKD重症度分類にあわせ、eGFR<45未満（CKDステージ3b）とすることが妥当であることが明らかとなった。これらの成果を「腎健診受診者に対する保健指導、医療機関紹介基準に関する提言」としてまとめ報告した。

A. 研究目的

我が国では小児期から学校検診、職域健診、特定健診に至るまで腎健診、とりわけ検尿健診が行われている。この結果、糸球体腎炎の早期発見、早期治療開始が着実に実施されるようになり、若年者の糸球体腎炎による透析導入患者数が減少したことは明確な成果であると考えられる。この様な中で、一般人口の高齢化に伴い、透析導入となる腎原疾患も糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病に起因する疾患が主流となってきた。そこで腎健診における保健指導、特に医療機関への紹介基準について、近年の治験を交え、検討した。

B. 方法

わが国では、1970年代より腎検診が開始され、これらの健診体制はその後の老人保健法、ならびに現在の特定健診に至るまで引き継がれた。本検討では、おもに国内のこれらの住民健診の結果をもとに、今後の最良の健診後の対処法に資する研究報告を中心に主に既存の文献を元にデータ収集を行った。

C. 研究結果

I. CKD診療ガイド2012と特定健診・保健指導における尿異常の取り扱いの現況

現在使用されている日本腎臓学会のCKDガイド2012における尿異常の扱いにおいては、試験紙法による尿蛋白定性検査での（-）もしくは（±）は同じカテゴリーに位置づけられ、保健指導または受診勧奨の基準とはなっていない。（図1）一方、翌2013年（平成25年）に発行された「標準的な健診・保健指導プログラム（厚生労働省：改訂版）」のフィードバック文例集では、尿蛋白定性検査で（±）の場合、医療機関を受診して尿の再検査を推奨する対象として位置づけ（図2）、両者には不整合が存在する。

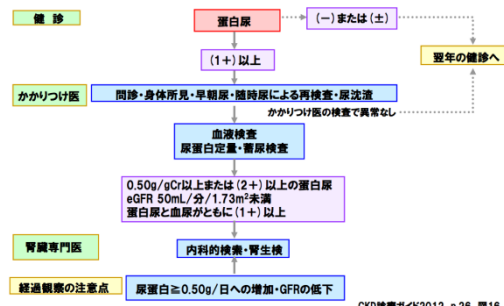


図1 CKD診療ガイド2012における尿異常の評価法

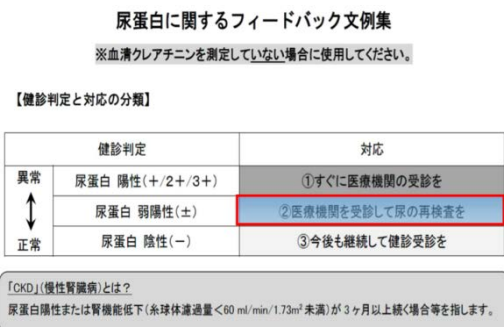


図2 現行の標準的な健診・保健指導プログラム(平成25年厚生労働省:改訂版)における尿蛋白に関するフィードバック文例

II. 尿蛋白に関するエビデンスの検討
 1) 尿蛋白定性検査と尿中アルブミン定量検査の関連
 尿蛋白定性検査は、日本を含む東アジアを中心として行われており、欧米諸国では必ずしも一般的でなくエビデンスが

必ずしも多くない。近年の日本の各種コホート研究で尿蛋白定性と尿中アルブミン定量の関係について報告されている。一般住民健診コホートである高島研究、外来通院高血圧患者（約9,000人）コホートのAVA-E研究のいずれも、尿蛋白定性プラスマイナスの6割以上が微量アルブミン尿レベルもしくは顕性アルブミン尿レベルのアルブミン尿である。（図3）

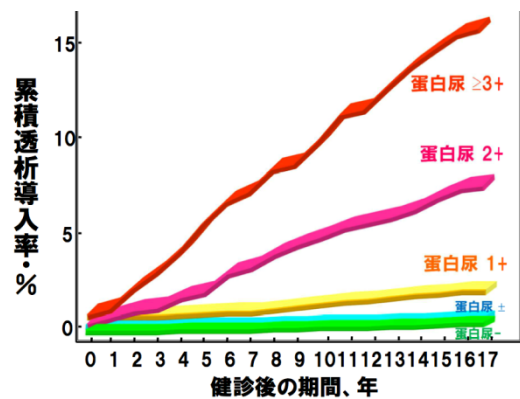
尿蛋白定性検査結果	1) 茨城研究 (特定健診受診者)			2) 高島研究 (一般住民健診)			3) AVA-E研究 (外来高血圧患者)		
	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3
-	1217 (78.8%)	300 (19.7%)	9 (0.6%)	2859 (99.5%)	297 (10.4%)	4 (0.1%)	4133 (76.9%)	1518 (28.7%)	255 (4.3%)
±				55 (1.9%)	83 (28.7%)	1 (0.3%)	438 (7.2%)	845 (15.7%)	95 (1.7%)
2+	1 (1.7%)	27 (16.8%)	30 (19.7%)	18 (0.6%)	86 (29.3%)	45 (15.5%)	87 (1.6%)	727 (13.7%)	299 (5.4%)

図3 日本人コホートにおける尿蛋白定性検査結果とアルブミン尿との関係 [1]Nagai K et al. ClinExpNephrol 19: 152-153, 2015, [2]Sato H et al. ClinExpNephrol 20: 611-617, 2016, [3]Tani Y et al. ClinNephrol 84: 270-273, 2015]

2) 尿蛋白（アルブミン）検査とリスクの関連

①尿蛋白定性検査と末期腎不全による透析導入：

沖縄県の住民健診コホートを17年間にわたって追跡した、ベースラインの尿蛋白定性検査（試験紙法）と観察期間の累積透析導入率の観察では、尿定性検査（1+）以上から蛋白尿の程度とともに累積透析導入率が増加する。（図4）



Iseki K et al. Kidney Int 63:1468-1474, 2003

図4 住民健診(沖縄県)での蛋白尿の程度と累積透析導入率

②尿アルブミン定量と総死亡・心血管死亡:

国際共同研究による解析結果では、アルブミンの尿中排泄量が増加するにしたがい、いわゆる正常アルブミン尿、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿という領域にかかわらず、総死亡もしくは心血管死亡のハザードが直線的に増加することが示されている。また、腎機能低下とアルブミン尿の増加とはそれぞれ独立して死亡リスク増加させ、両者は相加的にリスクを増加させる関係といえる。(図5)

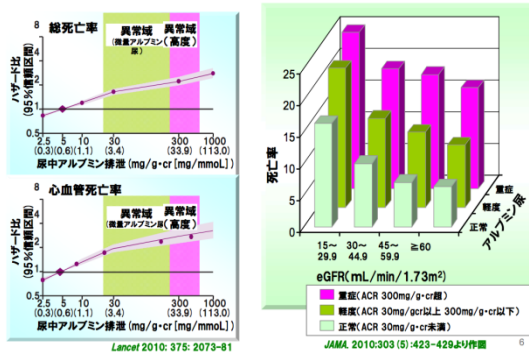


図5 アルブミン尿と死亡リスクの関係

③尿蛋白定性検査と心血管イベント既往:

厚労科研(渡辺班)による我が国の特定健診受診者コホートの横断解析で、尿蛋白定性検査と心血管イベントの既往との関連を検討した。尿蛋白(-)、(±)または(1+)及び(2+)以上と3群に分けた場合、心血管イベントの既往率は前述の尿アルブミンと死亡リスクの関連と同様の傾向を示していた。(図6)

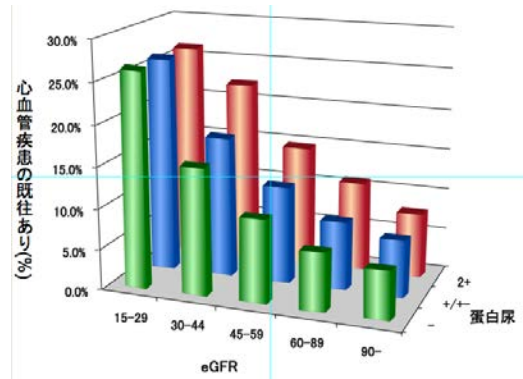


図6 心血管疾患既往への蛋白尿と腎機能低下の影響:平成20-22年度厚労科研(渡辺班)による全国の特定健診コホート群のデータ(n=332,174)解析結果(IsekiK et al. ClinExpNephrol 16: 244-249, 2012)

④尿蛋白定性検査の経年変化とリスク

a) 特定健診における尿蛋白(定性検査)の個人の経年変化:

アルブミン尿や蛋白尿は、一般に同一検体での再現性は良好であるが、同一個人における検査結果の経時的・経年的な変動が指摘される。厚労科研(渡辺班)の特定健診受診者コホートでの尿蛋白定性検査の同一個人での経年変化の検討では、2008年の尿蛋白(±)(8.6%)であった受診者のうち、1年後2009年度再び(±)であった者が約21%、(1+)以上に悪化した者が約12%と約1/3で尿蛋白が次年度も持続し、(-)への改善は約2/3であった。(表1)経年変化の要因には飲水状態による希釈・濃縮効果などの検体採取条件などとともに生活習慣改善、生活習慣病の適切な治療などがあると考えられる。

表1 特定健診における尿蛋白の1年間の変化(厚労科研(渡辺班):特定健診2008年、2009年連続受診者(n=166,048)での解析(未発表データ))

2008年 尿蛋白	2009年 尿蛋白	全受診者を100%とした場合の割合	2008年尿蛋白各群を100%とした場合の割合
(-) 86.2%	(-)	77.8%	90.2%
	(±)	6.1%	7.1%
	(1+)以上	2.4%	2.8%
(±) 8.6%	(-)	5.8%	67.3%
	(±)	1.8%	20.8%
	(1+)以上	1.0%	11.9%
(1+)以上 5.2%	(-)	2.1%	39.6%
	(±)	0.9%	16.8%
	(1+)以上	2.3%	43.5%

b) 尿蛋白の経年変化と心血管疾患リスク (オランダ) :

オランダの一般住民8,496人における尿中アルブミン排泄量のベースラインからの4年間の変化と心血管疾患の相対リスク [95%信頼区間]は、観察期間のアルブミン排泄量低値持続群に対し高値 (微量アルブミン尿領域以上) 持続群は3.62 [2.65-4.94]、高値から低値への改善1.84 [1.06-3.18]と相対リスクの有意の改善を示した。(図7)

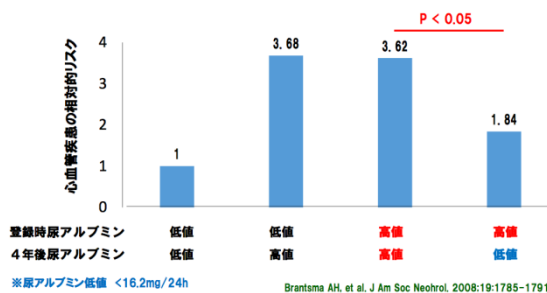


図7 尿アルブミンの経年的な変化と心血管疾患リスク(オランダ一般住民におけるデータ)

⑤尿アルブミン定量、尿蛋白定性検査と総死亡・心血管死亡リスク

a) 高島研究

我が国の一般住民約3,400人の7年間の前向き観察研究 (高島研究) では、ベースラインの尿アルブミン (アルブミン・クレアチニン比) レベル別で見るとは顕性アルブミン、微量アルブミン尿が正常アルブミン尿に比べて有意にリスクが高いことが示されている。尿定性検査で層別し同様の解析をした場合も、(-)に

対しtrace (=±)、(1+)で累積死亡率の増加傾向が認められた。(図8) また、正常アルブミン尿に対するアルブミン尿 (定量検査による)、蛋白尿 (定性検査による) の総死亡、心血管死亡のハザード比の解析では、アルブミン尿に関しては、調整後も総死亡、心血管死亡ともに有意のハザード比の上昇が見られたが、尿蛋白定性 (±) 以上は調整前に見られた総死亡に関する有意なハザード比の上昇が多因子調整後に消失した。(表2)

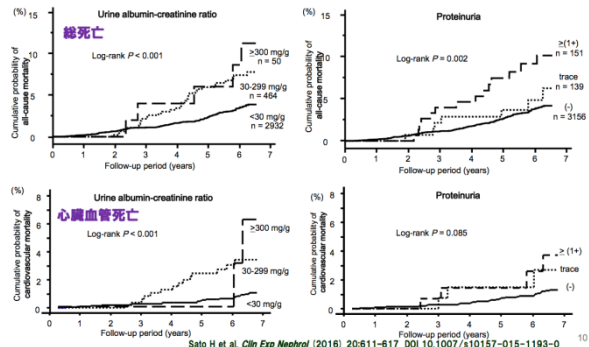


図9-1尿中アルブミンと尿蛋白の総死亡・心血管死亡への影響: 累積死亡率(高島研究)

表2尿中アルブミンと尿蛋白の総死亡・心血管死亡への影響: ハザード比(高島研究)

	Unadjusted		Adjusted*	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
All-cause mortality				
Albuminuria	2.20 (1.51-3.16)	<0.001	1.69 (1.11-2.54)	0.016
≥ trace proteinuria	2.00 (1.22-3.11)	0.007	1.61 (0.95-2.61)	0.075
> [1+] proteinuria	2.54 (1.40-4.25)	0.003	1.75 (0.91-3.09)	0.090
Cardiovascular mortality				
Albuminuria	3.84 (2.01-7.13)	<0.001	2.49 (1.21-4.99)	0.014
≥ trace proteinuria	2.38 (0.97-5.06)	0.058	1.66 (0.63-3.84)	0.290
> [1+] proteinuria	2.58 (0.77-8.44)	0.111	1.43 (0.39-4.03)	0.552

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.
*Adjusted for age, gender, hypertension, diabetes, obesity, hypercholesterolemia, smoking, alcohol consumption, eGFR, and estimated 24-hour urinary sodium excretion.

Sato H et al. Clin Exp Nephrol (2016) 20:611-617 DOI: 10.1007/s10157-015-1193-0

b) 厚労科研 (渡辺班)

約20万人規模の特定健診受診者コホートで、5年間の前向き観察で同様の検討をすると、総死亡、心血管死亡のハザード比は性・年齢調整後も尿蛋白定性 (-) に対し尿蛋白定性「(±)

以上」で有意の上昇が認められた。
 (表3-1) 但し、このコホートでも「(±)のみ」で見ると総死亡に関しては調整後も(-)に対するハザード比の有意の上昇を認めるものの、心血管死では有意差が消失した。(表3-2) 尿蛋白定性(±)の総死亡、心血管死亡のリスクとの関連に関しては、より大きなサンプルサイズと長期の観察が可能なデータベースの解析による知見が期待される。

表3-1 尿蛋白定性検査の総死亡・心血管死亡への影響(厚労科研(渡辺班):特定健診受診者(n=200,277)の5年間の縦断観察(未発表データ))

	尿蛋白(-) N = 170,965	尿蛋白(±)以上 N = 29,312	尿蛋白(1+)以上 N = 11,647
総死亡数	1772	557	291
心血管死亡数	277	111	76

	Unadjusted		Age, gender-adjusted	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
All-cause mortality				
negative proteinuria	reference		reference	
> trace proteinuria	1.85 (1.68-2.03)	<0.01	1.61 (1.46-1.77)	<0.01
≥ (1+) proteinuria	2.36 (2.08-2.66)	<0.01	1.94 (1.71-2.19)	<0.01
Cardiovascular mortality				
negative proteinuria	reference		reference	
> trace proteinuria	2.36 (1.89-2.93)	<0.01	2.04 (1.63-2.53)	<0.01
≥ (1+) proteinuria	4.02 (3.16-5.26)	<0.01	3.31 (2.55-4.26)	<0.01

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

表3-2 尿蛋白定性検査の総死亡・心血管死亡への影響(厚労科研(渡辺班):特定健診受診者(n=200,277)の5年間の縦断観察(未発表データ))

	尿蛋白(-) N = 170,965	尿蛋白(±) N = 17,665	尿蛋白(1+)以上 N = 11,647
総死亡数	1772	285	291
心血管死亡数	277	35	76

	Unadjusted		Age, gender-adjusted	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
All-cause mortality				
negative proteinuria	reference		reference	
trace proteinuria	1.46 (1.28-1.65)	<0.01	1.33 (1.16-1.51)	<0.01
≥ (1+) proteinuria	2.36 (2.08-2.66)	<0.01	1.94 (1.71-2.19)	<0.01
Cardiovascular mortality				
negative proteinuria	reference		reference	
trace proteinuria	1.23 (0.85-1.72)	0.26	1.11 (0.77-1.56)	0.55
≥ (1+) proteinuria	4.02 (3.16-5.26)	<0.01	3.31 (2.55-4.26)	<0.01

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

3) 尿蛋白が保健指導の対象たり得るかに関する検討

①尿蛋白新規発症の要因(一般住民健診データ)

茨城県の住民健診データで尿蛋白が10年後に新規に出現する要因として、

高血圧、糖尿病、脂質異常、肥満、喫煙等が有意の関連因子となり、生活習慣や生活習慣病の管理と尿蛋白発症の密接な関連が示唆された。また、血尿が有意の要因になっていることは進行性の腎炎との関連が示唆され、尿異常に対する経過観察や保健指導上、注意を要する点と考えられる。(図9)

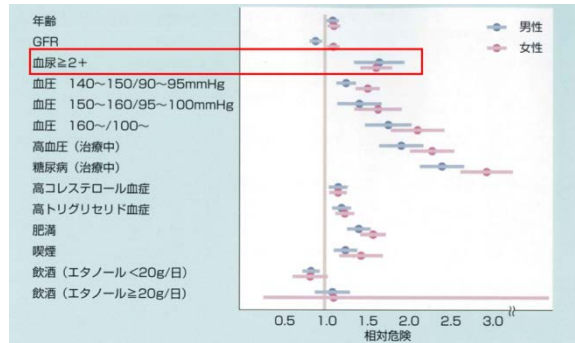
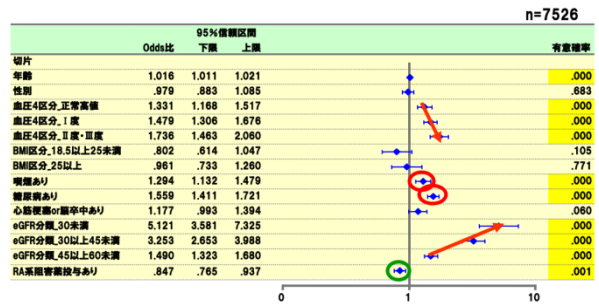


図9 住民健診において10年間に新規に蛋白尿が出現する要因の解析(Yamagata K et al. Kidney Intern 71: 159-166, 2007)

②尿蛋白の要因(外来通院高血圧患者)

我が国の高血圧症外来通院患者コホートの横断解析(AVA-E研究)で、異常アルブミン尿を呈する要因として、血圧、喫煙、糖尿病、eGFRの低下等があるが、レニン-アンジオテンシン系抑制薬の使用が有意の負の要因となっており、尿アルブミンが治療の影響により変化する可能性が示唆された。(表4)

表4 高血圧症外来通院患者アルブミン尿の異常域の要因の解析(AVA-E研究)(Tani Y et al. ClinNephrol 84: 270-273, 2015)



③生活習慣及びその変化と蛋白尿発症(厚労科研(渡辺班)の特定健診受診者コホートで生活習慣並びにその経年

変化と尿蛋白（1+）以上の新規発症との関連を検討した。特定健診の標準的な質問項目から得られる情報をもとに、5つの健康習慣すなわち、禁煙、適切な体重管理、適切な飲酒、適度な身体活動、好ましい食習慣の遵守数をスコア化し、ベースラインの遵守数と、1年後の遵守数の変化（改善、普遍、悪化）と蛋白尿の新規発症率を検討したところ、ベースラインの遵守数の多い者ほど、また1年後に遵守数が増加（改善）した者ほど、尿蛋白の新規発症が抑制されていることが示された。これは尿蛋白に対する保健指導の内容の検討に資する知見と言える。（図10）

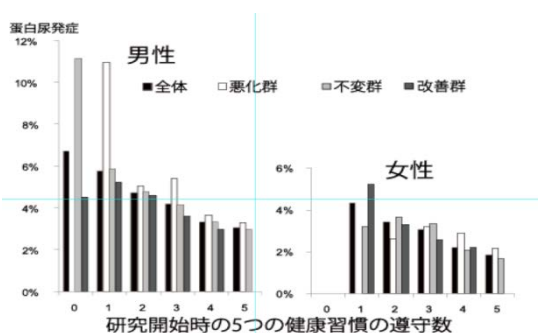


図10 5つの健康習慣の遵守数と蛋白尿新規発症の関連(Wakasugi M et al. Intern Med (in press))

以上の検討より、蛋白尿のエビデンスは次のようにまとめられる。

- ◆ アルブミン尿は量依存的な心血管イベントの危険因子である。
- ◆ 尿蛋白(±)は、6割以上が異常アルブミン尿（微量アルブミン尿または顕性アルブミン尿）である。
- ◆ 尿蛋白(±)は、微量アルブミン尿とほぼ同様の血管予後の有意な悪化要因と看做することができる。
- ◆ 尿蛋白発症の要因は、動脈硬化危険因子と悪い生活習慣であり、生活習慣改善(保健指導)は発症・進展の予防効果があると考えられる。

III. CKD診療ガイドならびに標準的な健診・保健指導プログラムにおける尿蛋白（とくに定性試験（試験紙法））の取り扱いの方向性

IIの検討を踏まえ、日本腎臓学会「腎臓健診対策小委員会」で「CKD診療ガイド」並びに「標準的な健診・保健指導プログラム」の改訂（2018年に予定）における尿所見評価の取り扱いに関する基本的な考え方（eGFRに関しては後述）を次のように整理した。

1) CKD診療ガイドにおける検尿異常の評価法の案として、尿蛋白(-)と同じカテゴリーとして扱われてきた尿蛋白定性(±)を微量アルブミン領域に位置づけ生活習慣病を背景とするリスクの一つと考え保健指導の対象とし、監視レベルを一段高めるべきである。翌年も(±)の場合は、異常アルブミン尿の可能性が高いことを踏まえて受診勧奨（精密検査）を行う方針とした。（図11）

2) 標準的な健診・保健指導プログラムの「尿蛋白に関するフィードバック文例集」では、1)と整合し尿蛋白定性(±)の扱いを2013（平成25）年版の「医療機関を受診して尿の再検査」から、何らかの保健指導を念頭に「生活習慣の改善を」とし、2年連続で尿蛋白(±)の場合は、「医療機関での定量検査」を推奨する改訂案の方向性を示した。（図12）



図11 CKD診療ガイドにおける検尿異常の評価法の改訂案

尿蛋白に関するフィードバック文例集 改訂版(案)
※血清クレアチンを測定していない場合に使用してください。

【健診判定と対応の分類】

健診判定		対応
異常	尿蛋白 陽性 (+/2+/3+)	① すぐに医療機関を受診を
	尿蛋白 弱陽性 (±)	② 生活習慣の改善を、翌年の特定健診で2年連続で尿蛋白土の場合には、医療機関受診(尿蛋白定量)
正常	尿蛋白 陰性 (-)	③ 今後も継続して健診受診を

「CKD」(慢性腎臓病)とは?
尿蛋白陽性または腎機能低下(糸球体濾過量<60 ml/min/1.73m²未満)が3ヶ月以上続く場合等を指します。

図12 標準的な健診・保健指導プログラムにおける尿蛋白に関するフィードバック文例案の改訂案

IV. CKD診療ガイド2012と特定健診・保健指導におけるeGFR(特にGFR区分のG3)の取り扱いの現況

日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012のCKD重症度分類は現在の国際基準に準拠してGFR区分G3(30 mL/分/1.73m² ≤ eGFR < 60 mL/分/1.73m²)を45mL/分/1.73m²を境にG3a、3bと分割している。しかしながら専門医への紹介基準としては、G3を我が国独自に10mL/分/1.73m²刻みで分割し、蛋白尿区分(Aグレード)も勘案しつつ、年齢別に異なる推奨を提示している。また特定健診での必須項目である尿蛋白定性検査の判定基準が含まれない。また図に黄色で示されている部分(G1A2、G2A2、G3aA1)で註釈の受診勧奨に該当しない場合の保健指導等の措置に関する記載はない。(図13)

一方、標準的な健診・保健指導プログラム(厚生労働省平成25年改訂版)の「尿蛋白及び血清クレアチンに関するフィードバック文例集」の文例では、eGFR < 50mL/分/1.73m²は尿蛋白の程度のかかわらず受診勧奨、50mL/分/1.73m² ≤ eGFR < 60mL/分/1.73m²では尿蛋白(-)は保健指導(生活習慣の改善)、(±)は医療機関で尿再検、尿蛋白(1+)以上では受診勧奨、60 mL/分/1.73m² ≤ eGFRの場合は、尿蛋白(-)が次年度健診、(±)は医療機関で尿再検、(1+)以上では受診勧奨を提示する形

となっており、CKD診療ガイド2012の専門医紹介基準との整合性が問題となる。(図14)

原疾患	蛋白尿区分			
	A1	A2	A3	
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常 30未満	微量アルブミン尿 30~299	顕性アルブミン尿 300以上
	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常 0.15未満	軽度蛋白尿 0.15~0.49	高度蛋白尿 0.50以上
高血圧 腎炎 多発性骨髄腫 移植腎 不明その他	G1 正常または高値 G2 正常または軽度低下 G3a 軽度~中等度低下 G3b 中等度~高度低下 G4 高度低下 G5 末期腎不全	≥90 60~89 45~59 30~44 15~29 <15	※1 ※1	紹介 紹介 紹介 紹介 紹介 紹介
	3ヶ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は腎臓専門医へ速やかに紹介すること			
	※1: 血尿と蛋白尿の同時存在の場合は紹介			
	※2: 尿蛋白正常の場合、腎臓専門医への紹介は、安定した70歳以上の患者ではeGFR40ml/分/1.73m ² としてもよい			

CKD診療ガイド2012

図13 CKD診療ガイド2012における専門医紹介基準の記載

尿蛋白及び血清クレアチンに関するフィードバック文例集
※血清クレアチンを測定している場合に使用してください。

【健診判定と対応の分類】

健診判定 (eGFRの単位: ml/min/1.73m ²)		尿蛋白(-)	尿蛋白(±)	尿蛋白(+)
異常	eGFR < 50	① すぐに医療機関を受診を		
	50 ≤ eGFR < 60	③ 生活習慣の改善を	② 医療機関を受診して尿の再検査を	
正常	60 ≤ eGFR	④ 今後も継続して健診受診を		

「CKD」(慢性腎臓病)とは?
尿蛋白陽性または腎機能低下(糸球体濾過量<60 ml/min/1.73m²未満)が3ヶ月以上続く場合等を指します。

腎臓の働き(糸球体濾過量、GFR)はどのように評価するのでしょうか?
血清クレアチンと年齢および性別から推算糸球体濾過量(eGFR)を計算します。
正常はおおよそ100 ml/min/1.73m²です。

図14 標準的な健診・保健指導プログラム(平成25年厚生労働省:改訂版)「尿蛋白及び血清クレアチンに関するフィードバック文例集」の文例

V. 血清クレアチン検査(eGFR)に関するエビデンスの検討

1) eGFRと心血管死亡、末期腎不全リスク(国際共同研究)

eGFR並びに尿中アルブミン排泄量別の心血管死亡もしくは末期腎不全のリスク解析(国際共同研究)で、eGFR 45 mL/分/1.73m²を境としてリスクが大きく異なることが確認されており、従来のCKDステージ3(30mL/分/1.73m² ≤ eGFR < 60mL/分/1.73m²)はeGFR 45 mL/分/1.73m²を境にGFR区分3aと3bと分割されることとなり、我が国のCKD重症度分類にもこの区分が採用されている。(図15)

	心血管死亡				末期腎不全			
	ACR <10	ACR 10~29	ACR 30~299	ACR >300	ACR <10	ACR 10~29	ACR 30~299	ACR >300
	eGFR >105	eGFR 90~104	eGFR 75~89	eGFR 60~74	eGFR >105	eGFR 90~104	eGFR 75~89	eGFR 60~74
CKDG3a	0.9	1.3	2.3	2.1	Ref	Ref	7.8	18
CKDG3b	Ref	1.5	1.7	3.7	Ref	Ref	11	20
CKDG4	1.0	1.3	1.6	3.7	Ref	Ref	3.8	48
	1.1	1.4	2.0	4.1	Ref	Ref	7.4	67
CKDG3a	1.5	2.2	2.8	4.3	5.2	22	40	147
CKDG3b	2.2	2.7	3.4	5.2	56	74	294	763
CKDG4	14	7.9	4.8	8.1	433	1,044	1,056	2,286

ACR:尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) (Levey AS. Kidney Int 2011; 80: 17-28. より引用, 改定)

図15 eGFR、アルブミン尿別心血管死亡と末期腎不全に対するオッズ比

2) 年齢とベースラインのeGFR別の経年の腎機能の推移 (末期腎不全のリスク)

我が国の一般住民健診コホートの観察による年齢およびベースラインの腎機能別の腎機能の経年変化のシミュレーションでは、特定健診の対象年齢である40~74歳で80~89歳までに末期腎不全に到達する可能性はベースラインのeGFR < 45 mL/分/1.73m²の場合は高いと推測される。(図16) なお、比較的若年の40~50歳代ではGFR区分G3aの場合、末期腎不全に到達する可能性があるが、尿蛋白(-)の場合は腎機能低下は緩徐で末期腎不全に到達しにくいことが判明している。

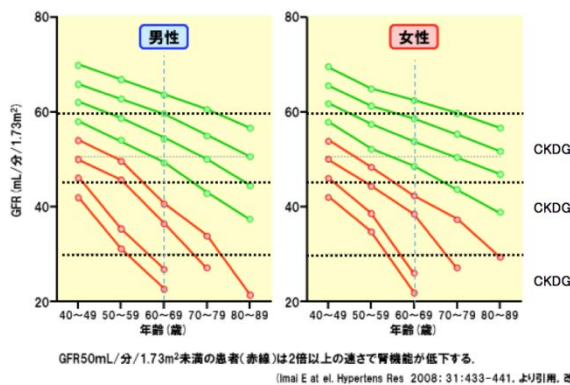


図16 一般住民健診コホートにおける各年代のeGFR別の腎機能低下速度(シミュレーション)

3) eGFRと総死亡、心血管死亡のリスク
CKDにおける専門医への紹介基準や受診勧奨の基準となるeGFRを45mL/分/1.73m²で整合性をとることの妥当性を我が国のデータで検討した。

近年発表された茨城県の一般住民健診受診コホートの約17年に亘る観察でGFR区分G1, 2 (eGFR ≥ 60mL/分/1.73m²) に対する腎機能別の総死亡並びに心血管死亡の多変量調整ハザード比を性別・年齢別に検討した結果、男女とも40歳から69歳ではeGFRが50~59 mL/分/1.73m²では有意の上昇はなく、GFRが49 mL/分/1.73m²未満から初めて有意に上昇した。(図17) また、このうち全年齢、性別のGFR区分G3での検討ではG1, 2に対し、調整ハザード比は男性はeGFR30~44 mL/分/1.73 m²での有意な上昇、女性はeGFR45~49 mL/分/1.73 m²での有意な上昇と、eGFR30~44 mL/分/1.73 m²でのハザード比の増大が認められた。(表5) 以上より、全年齢、性別において少なくともCKDステージG3bからの総死亡と心血管死亡の有意なリスク上昇が観察されるとともに、G3aとG3bにおけるリスクが異なっており、eGFR45mL/分/1.73m²を受診勧奨判断の境界とすることは妥当と考えられた。

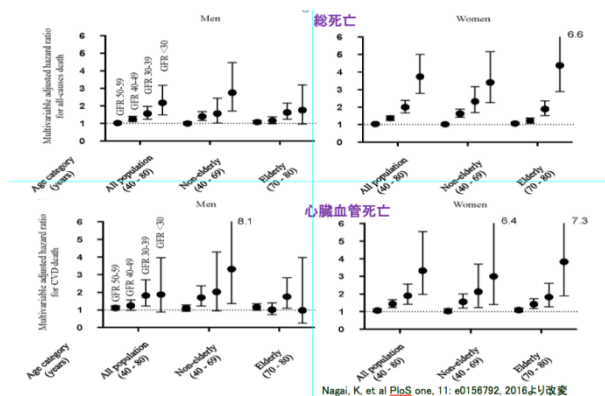


図17 一般住民健診コホートにおける各年代のeGFR別の総死亡・心血管死亡のハザード比

表5 一般住民健診コホートにおけるGFR区分G1,2に対するG3a, G3bの総死亡・心血管死亡のハザード比

Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²)							
45-49			30-44				
Men	Adjustment	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
All causes							
All ages	Age	1.10	(0.94-1.28)		1.59	(1.36-1.85)	***
	Multivariate	1.10	(0.95-1.28)	***	1.58	(1.35-1.85)	***
40-49 y	Age	1.32	(1.05-1.68)	*	1.70	(1.34-2.17)	***
	Multivariate	1.33	(1.06-1.67)	**	1.68	(1.29-2.18)	***
70-80 y	Age	1.01	(0.82-1.24)		1.56	(1.27-1.90)	***
	Multivariate	1.02	(0.82-1.27)		1.53	(1.23-2.05)	***
CVD							
All ages	Age	1.37	(1.05-1.78)	*	1.62	(1.21-2.17)	**
	Multivariate	1.25	(0.95-1.63)		1.47	(1.09-1.98)	*
40-49 y	Age	1.95	(1.32-2.98)	***	2.06	(1.31-3.24)	***
	Multivariate	1.82	(1.23-2.60)	***	1.95	(1.24-2.92)	***
70-80 y	Age	1.12	(0.78-1.59)		1.47	(0.98-2.09)	**
	Multivariate	1.03	(0.72-1.48)		1.37	(0.93-2.02)	**
Women							
All causes							
All ages	Age	1.38	(1.23-1.54)	***	1.88	(1.66-2.12)	***
	Multivariate	1.31	(1.17-1.47)	***	1.71	(1.51-1.93)	***
40-49 y	Age	1.61	(1.37-1.90)	***	2.62	(2.14-3.20)	***
	Multivariate	1.50	(1.27-1.76)	***	2.21	(1.83-2.71)	***
70-80 y	Age	1.21	(1.04-1.41)	*	1.58	(1.36-1.84)	***
	Multivariate	1.19	(1.02-1.38)	*	1.52	(1.31-1.75)	***
CVD							
All ages	Age	1.51	(1.26-1.80)	***	1.94	(1.66-2.27)	***
	Multivariate	1.38	(1.15-1.66)	***	1.70	(1.39-2.07)	***
40-49 y	Age	1.51	(1.11-2.06)	**	2.50	(2.07-3.11)	***
	Multivariate	1.34	(0.98-1.83)		2.24	(1.56-3.17)	***
70-80 y	Age	1.50	(1.20-1.86)	***	1.69	(1.33-2.16)	***
	Multivariate	1.43	(1.14-1.78)	**	1.57	(1.23-2.00)	***

*, P < 0.05
 **, P < 0.01
 ***, P < 0.001
 CI, confidence interval
 HR, hazard ratio

Nagai, K. et al. *BMC Med*. 11: e0156782. 2014.

4) eGFRの年間低下率と心血管イベント
 厚労科研(渡辺班)で特定健診を2008年
 から2010年度の間、複数回受診者の縦
 断観察(観察人年:521,123人年)で12,041
 件(23件/1000人年)の心血管疾患(非致死
 性脳卒中または虚血性心疾患)の新規発
 症を確認し、その要因を検討した。その
 結果、さまざまな既知の心血管危険因子
 (高血圧、脂質異常、糖尿病、ベースラ
 インに腎機能低下、蛋白尿、たばこ、年
 齢等)とともに、「経年的な腎機能の低下」
 が独立した危険因子として抽出された。
 (表6)

表6 特定健診受診者の心血管イベント発
 症要因と調整ハザード比(厚労科研(渡辺
 班))

Risk factor	Hazard ratio for the incidence of CVD					
	Male			Female		
	HR	C.I. (95%)	P	HR	C.I. (95%)	P
Low eGFR (eGFR < 60 ml/min/1.73m ²)	1.21	1.13-1.29	<.0001	1.18	1.09-1.26	<.0001
Proteinuria (+ or more)	1.33	1.21-1.46	<.0001	1.19	1.05-1.35	0.01
Untreated HTN (SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 mmHg)	1.05	0.93-1.17	0.46	1.06	0.92-1.21	0.41
Treated HTN (SBP < 140 and DBP < 90 mmHg)	1.81	1.69-1.94	<.0001	1.87	1.76-2.00	<.0001
HTN with treatment (SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 mmHg)	1.58	1.45-1.68	<.0001	1.61	1.49-1.73	<.0001
Hypertiglyceridemia (TG ≥ 200 mg/dl)	1.20	0.91-1.50	0.98	1.11	0.99-1.24	0.07
HyperLDL (LDL ≥ 140 mg/dl)	1.04	0.97-1.12	0.24	0.94	0.88-1.01	0.11
LowerLDL (HDL < 40 mg/dl)	1.00	0.77-1.30	0.99	1.00	0.81-1.25	0.98
Lipid-lowering drugs (yes)	1.22	1.13-1.32	<.0001	1.17	1.10-1.24	<.0001
Hyperglycemia (FBS ≥ 126 mg/dl)	1.02	0.91-1.15	0.73	1.06	0.91-1.24	0.43
Hypoglycemic drugs (yes)	1.28	1.14-1.40	<.0001	1.26	1.12-1.42	<.001
Smoking (current smokers)	1.00	0.94-1.07	0.99	1.15	1.02-1.30	0.03
Age (years)	1.06	1.05-1.06	<.0001	1.07	1.07-1.08	<.0001
BMI (+1 kg/m ²)	1.01	1.01-1.02	0.02	1.01	1.01-1.02	0.01
SGFR (-10% per year)	1.23	1.18-1.28	<.0001	1.14	1.10-1.18	<.0001

Nagai K et al. *Nephrology* 19: 574-580. 2014

以上の検討より、血清クレアチニン検査
 (eGFR)のエビデンスは次のようにまとめ
 られる。

- ◆ eGFR低下と尿蛋白陽性は独立した心
 血管イベント、末期腎不全の危険因
 子であるので、リスク評価には尿蛋

白のみでなく、GFRも加味すべきで
 ある。

- ◆ 40~74歳で eGFR < 45ml/分/1.73m²
 (CKDG3b以降)なら、80~89歳までに
 CKD5(末期腎不全)に至る可能性があ
 る。
- ◆ 心血管死亡・総死亡のハザード比は、
 40~69歳の男女で、CKDG1,2(eGFR ≥
 60ml/分/1.73m²)と比較して eGFR 50
 ~59ml/分/1.73m²では有意な上昇は
 見られず、eGFR 50 ml/分/1.73m²未
 満で初めて有意上昇に達する。また、
 GFR区分G3において総死亡・氏血管
 死亡のリスクは少なくともG3bから
 有意となり、eGFR45~49ml/分/
 1.73m²と eGFR30~44ml/分/1.73m²
 では総死亡・心血管死亡リスクに相
 違があり、受診勧奨において
 eGFR45ml/分/1.73m²でG3aとG3bに
 区分した対応をすることは妥当であ
 る。
- ◆ eGFRの年次低下速度は、年齢、蛋白
 尿、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫
 煙と独立の有意な心血管予後関連因
 子である。

VI. CKD診療ガイドならびに標準的な健
 診・保健指導プログラムにおけるeGFR並
 びに尿蛋白の取り扱いの方向性

Vの検討を踏まえ、日本腎臓学会「腎臓
 健診対策小委員会」で「CKD診療ガイド」
 並びに「標準的な健診・保健指導プロ
 グラム」の改訂(2018年に予定)の腎健診
 における保健指導・受診勧奨(紹介)基
 準の記述案を次のように整理した。

- 1) GFR区分(Gグレード)に関して従来の
 専門医紹介基準は、G3b以降(eGFR < 45 ml/
 分/1.73m²)を受診勧奨(紹介)の判断の
 基本的な境界として統一し、蛋白尿区分
 (Aグレード)も勘案し保健指導・受診勧奨
 (紹介)の対応を決定する方向とする。
 すなわち蛋白尿区分A1(尿蛋白(-))では、
 G3aは(生活習慣の改善などの)保健指導、

G3b以降を受診勧奨(紹介)、A2(微量アルブミン尿レベル=尿定性検査(±))ではG3aから受診勧奨(紹介)、G1,2は(生活習慣の改善などの)保健指導(血尿合併例は進行性腎炎を考慮し受診勧奨(紹介))、A3(顕性アルブミン尿レベル=尿定性(1+)以上)ではGFR区分にかかわらず受診勧奨(紹介)とする。(図18) 2) 標準的な健診・保健指導プログラムの「尿蛋白及び血清クレアチニンに関するフィードバック文例集」の記述案はさらに図18と図12の記述を踏まえて、 $eGFR < 45 \text{ mL/分/1.73m}^2$ と尿蛋白(1+)以上は受診勧奨とし、 $45 \text{ mL/分/1.73m}^2 \leq eGFR < 60 \text{ mL/分/1.73m}^2$ では尿蛋白(-)は生活習慣の改善(保健指導)、尿蛋白(±)は受診勧奨の対象とし、 $60 \text{ mL/分/1.73m}^2 \leq eGFR$ では尿蛋白(±)は生活習慣の改善(保健指導)と2年連続で(±)が続く場合医療機関を受診の上、蛋白尿の定量検査を推奨する方向性を示した。(図19)

原疾患	蛋白尿区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多嚢性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定性 尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	尿蛋白(-) 正常	尿蛋白(±) 微量蛋白尿	尿蛋白(1+)以上 高度蛋白尿
		0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/1.73m ²)	G1 正常または高値	≥ 90		紹介
	G2 正常または軽度低下	60~89	保健指導 血尿を伴う場合は紹介 保健指導 血尿を伴えば紹介	紹介
	G3a 軽度~中等度低下	45~59	保健指導	紹介
	G3b 中等度~高度低下	30~44	紹介	紹介
	G4 高度低下	15~29	紹介	紹介
G5 末期腎不全	<15	紹介	紹介	紹介

図18 腎健診における保健指導、受診勧奨基準案

尿蛋白及び血清クレアチニンに関するフィードバック文例集 改訂案

※血清クレアチニンを測定している場合に使用してください。 【健診判定と対応の分類】

健診判定 (eGFRの単位: mL/min/1.73m ²)		尿蛋白(-)	尿蛋白(±)	尿蛋白(+)
異常 ↑	eGFR < 45		① すぐに医療機関を受診を	
	45 ≤ eGFR < 60	③ 生活習慣の改善を		
	60 ≤ eGFR	④ 今後も継続して 維持受診を	② 生活習慣の改善を。 翌年の特定健診で2年 連続尿タンパク土の場合 には、医療機関受診 (蛋白尿の確認)	
正常 ↓				

「CKD」(慢性腎臓病)とは?
尿蛋白陽性または腎機能低下(糸球体濾過量<60 mL/min/1.73m²未満)が3ヶ月以上続く場合等を指します。

腎臓の働き(糸球体濾過量、GFR)はどのように評価するのでしょうか?
血清クレアチニンと年齢および性別から推算糸球体濾過量(eGFR)を計算します。
正常はおよそ100 mL/min/1.73m²です。

(注)平成25年版からの変更点を赤字で示した。

図19 標準的な健診・保健指導プログラムにおける尿蛋白及び血清クレアチニンに関するフィードバック文例案改訂案

D. 考察

以上の様にこれまでの腎健診の結果を元に以下の提言をまとめた。

提言1: 尿検査受診者で尿蛋白±の者は、保健指導の対象とする。これまで国内の特定健診の尿蛋白定性試験での評価では(±)と(-)は、翌年までの経過観察とされ、同カテゴリーとして対処されてきた(図1)。わが国の検討において、尿蛋白(-)の約10%、尿蛋白(±)の約60%が微量アルブミン尿(A2)相当以上の蛋白尿を認めることが明らかであり(図3)、生活習慣病等のリスク保持者の早期発見、重症化予防を目的とする健診という観点から、定性尿蛋白(±)を、(-)と同等とするのでは無く、微量アルブミン尿陽性(ステージA2)と同等と見なすべきと考えられる。具体的には生活習慣病に起因する腎障害の頻度が高く、微量アルブミン尿が腎障害やCVD発症の早期発見に繋がる可能性の高い特定健診においては、尿蛋白(±)の対象者は生活習慣の改善をすすめ、状況に応じ保健指導の対象とし、翌年の特定健診で2年連続尿蛋白(±)の場合には、医療機関受診とするなど、一段強い監視下におくことにより、慢性腎臓病の発症予防、早期発見という視点からより適切となる(図11)。高血圧や糖尿病に罹患したもので、尿蛋白(±)となった者については、医療機関受診の動機づけとしても意義がある。一方、高血圧、糖尿病の併発の無い学校健診や若年者(40歳未満)など対象者においては、尿蛋白(±)を従来通り(-)と同等に扱うことも可能と考えられる。

提言2 腎健診受診者のeGFRによる医療機関受診勧奨は、eGFR45未満(CKDステージ3b)以降とする。

我が国のCKD対策においてかかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準は、尿蛋白(一)の場合にはeGFR<50ml/分/1.73m²からとされてきた。CKD診療ガイド2012においては、CKDステージ3の予後が国際的にも検討され、CKD重症度分類が作成された。その中ではeGFR= 45 ml/分/1.73m²前後でステージ3をG3aとG3bに分けられた。しかしながらかかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準においては前述のeGFR<50 ml/分/1.73m²の判断が踏襲され、更に年齢別の腎予後の違いから、腎臓専門医への紹介基準は図13の様に定められた。この基準は詳細な判断を可能にする反面、煩雑な印象も与えるために、紹介時の利用率としての低さが問題であった。近年、日本人の健診受診者の長期の継続的観察結果をもとにCVDによる死亡リスクを検討したところ、ステージG1+G2に対し、一般にCVDの発症、死亡の多い男性で、ステージG3bから多変量調整ハザード比が1.47 (p<0.05) と有意に上昇していた。女性ではeGFR45-49 ml/分/1.73m²からCVDリスクの有意な上昇がみられるが、そのハザード比はG3bでの1.70に比し1.38と低かった(表5)。指定難病における腎機能重症度判定も国際的に認知されているCKD重症度分類に従っており、eGFRの紹介基準もステージG3を日本の独自の区分ではなく、G3aとG3bの2段階での区分とすることが合理的である。

腎機能障害進展によるCVDによる死亡リスクは男女とも70歳未満ではリスク上昇を確認できるものの、70歳から80歳の男性ではGFRが低下しても、CVDによる死亡リスクは上がらないことが明らかであった(図17)。しかしながら、尿所見の無いCKDG3aA1の患者の腎機能悪化スピードは緩慢であり(図16)、将来のESKDリスクを勘案するとCKDステージG3aA1は生活習慣の改善を図り状況に応じ保健指導、若年者では医療機関受診、CKDステージG3b以降はすべて医療機関受診とすることが妥当であると考えられた(図18)。

提言3 CKDの発症は生活習慣病重症化の指標である。

WHOのメタボリックシンドロームの定義(1999年)では糖尿病、インスリン抵抗性に加え、A2レベルのアルブミン尿の存在が定義の中に含まれている。最新のメタボリックシンドロームの国際定義International Diabetes Federation (IDF)でもアルブミン尿の存在は高血圧以上のvascular dysregulationの指標であり、今後のメタボリックシンドロームの定義にはアルブミン尿を入れるべきとされている(7)。また日本人の検討でも、メタボリックシンドロームにCKDを合併することで、CVD発症が約14%上昇(図19)する。

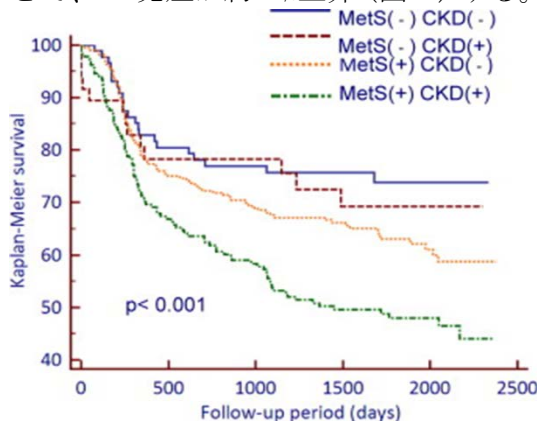


図19 日本人のCKDならびにメタボリックシンドロームの有無による生命予後(J Cardiol.;61(3):189-95 2013より改変)

メタボリックシンドロームの診断基準にアルブミン尿の有無が議論されたように、CKDの存在はメタボリックシンドロームの予後と直結することが明らかである。

E. 結論

従来の糸球体腎炎の早期発見を目的とした腎検診に比べ、特定健診でのCKDの早期発見には微量アルブミン尿レベルの患者の抽出を重視すべきと考えられ、蛋白尿(±)の患者の慎重な対応の必要性が明らかとなった。さらに健診機関から医療機関への紹介基準におけるeGFRレベルについても従来のeGFR<50未満からの区分に変更して、新たなCKD重症度分類にあわせ、eGFR<45未満(CKDステージ3b)とすることが

妥当であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

日本腎臓学会 腎臓病対策委員会腎検診対策小委員会。腎健診受診者に対する保健指導、医療機関紹介基準に関する提

言 日本腎臓学会誌第59巻2号38-42、
2017

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. なし