

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）

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

（H24 - 難治等（腎） - 一般-006）

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺 毅

平成26（2014）年 4月

目次

I.	平成25年度研究組織構成員名簿	1
II.	総括研究報告	
	「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 毅 他・・・ 3
III.	分担研究報告	
1.	「特定健診受診者コホートにおけるメタボリック症候群の有無と死亡アウトカムに関する研究」	井関邦敏、近藤正英 他・・・ 13
2.	「検尿判定基準と心臓および脳血管病新規発症率との関連(特定健診連続受診者からの検討)」	山縣邦弘 他・・・ 18
3.	「特定健診における中性脂肪/HDLコレステロール比とCKD新規発症の関連：縦断的解析」	鶴屋和彦・・・ 22
4.	「健診項目因子分析(血圧、尿酸と腎機能低下)」	今田恒夫・・・ 25
5.	「CKDの高リスク群としての肥満と痩身」	藤元昭一 他・・・ 28
6.	「CKD予備群に対する腎機能低下因子の検討」	笠原正登 他・・・ 31
7.	「運動習慣と蛋白尿の関連 ～実効ある特定保健指導プログラムの提言に向けた検討～」	守山敏樹・・・ 36
8.	「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)と回復性睡眠に関する研究」	成田一衛 他・・・ 40
9.	「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～」	木村健二郎 他・・・ 45
10.	「慢性腎臓病(CKD)に対するかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の地域での連携の費用対効果に関する研究」	山縣邦弘、近藤正英 他・・・ 51
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	55
V	別刷	56

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））

「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）地域医療連携システムの制度設計」

研究組織

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	渡辺 毅	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座	教授
研究分担者	井関 邦敏	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部	部長・診療教授
	鶴屋 和彦	九州大学大学院包括的腎不全治療学講座	准教授
	山縣 邦弘	筑波大学医学医療系腎臓内科学	教授
	守山 敏樹	大阪大学保健センター	教授
	木村健二郎	聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科	教授
	成田 一衛	新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学	教授
	藤元 昭一	宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座	教授
	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	准教授
	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
	笠原 正登	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部	特定准教授
研究協力者	旭 浩一	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座	准教授
	菱田 明	焼津市立総合病院	病院事業管理者
	松川 洋子	北海道上川町役場保健福祉課健康増進グループ	副主幹
	寺脇 博之	福島県立医科大学附属病院人工透析センター	特命准教授
	塚本 和久	福島県立医科大学会津医療センター糖尿病・代謝・腎臓内科	教授
	佐藤 博亮	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座	准教授
	井関 千穂	琉球大学医学部第三内科	研究員
	吉田 寿子	九州大学大学院包括的腎不全治療学講座	助教
	山本 陵平	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学	助教
	安田 隆	聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科	准教授
	柴垣 有吾	聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科	准教授
	富永 直人	聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科	助教
	若杉三奈子	新潟大学教育研究院医歯学系 臓器関連研究センター	特任助教
	佐藤 佑二	宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部	准教授
	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
	保野 慎治	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部	特定助教
	横井 秀基	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学	助教
	桑原 孝成	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学	医員
	仲川 孝彦	京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター	特定准教授
	森山 賢治	武庫川女子大学薬学部臨床病態解析学	教授
山村麻理子	広島大学大学院教育学研究科	講師	
永井 恵	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓内科学		

	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腎臓内科学	
	安藤 亮一	武蔵野赤十字病院腎臓内科	部長
	柏原 直樹	川崎医科大学医学部腎臓高血圧内科学	主任教授
	駒井 則夫	川崎医科大学医学部腎臓高血圧内科学	准教授
	田村 雅仁	産業医科大学病院 腎センター	部長・准教授
	寺田 典生	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科	教授
	島村 芳子	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科	助教
	野入 英世	東京大学医学部附属病院血液浄化療法部	准教授
	安田 宜成	名古屋大学大学院医学系研究科循環器・腎臓・糖尿病(CKD)先進診療システム学	准教授
	吉田 英昭	札幌医科大学医学部循環器・腎臓・代謝内分泌内科	講師
事務局	森 由紀子	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 〒960-1295 福島市光が丘 1 TEL: 024-547-1206 FAX: 024-548-3044	
経理事務担当者	本田 愛	公立大学法人福島県立医科大学 企画財務課研究支援担当 TEL: 024 - 547-1825 FAX: 024-547-1991 e-mail: rs@fmu.ac.jp	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））

総括研究報告書

「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
効果的な慢性腎臓病(CKD)地域連携システムの制度設計」

研究代表者

渡辺 毅 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 教授

研究分担者

井関邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 部長・診療教授

木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授

守山敏樹 大阪大学保健センター 教授

山縣邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授

成田一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学 教授

藤元昭一 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座 教授

鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学講座 准教授

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 准教授

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

笠原正登 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM 推進部 特定准教授

研究協力者

旭 浩一 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 准教授

ほか 31 名

研究要旨：

本研究事業は、全国統一的な特定健診の特色を活かした汎用性があり、科学的、効率的、経済的に許容可能な CKD 医療連携システムを確立するため、特定健診によるエビデンスに基づく個人リスクの定量的評価法の確立と、テーラーメイドな健診・保健指導プログラム、受診勧奨基準の設定、新しい CKD 重症度分類に対応したかかりつけ医から腎臓専門医への紹介・逆紹介基準の作成、作成された基準による医療連携のアウトカムおよび費用対効果の検討を進めている。

本年度も先行研究（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）の位置付けに関する検討」）から引き続き全国特定健診受診者コホート群から特定健診データの回収を継続し、本年度までに 27 都道府県に属する自治体を中心とする保険者から協力を得、平成 20 年度から 24 年度までの最長 5 年間の約 225 万件のデータを回収し、個人の経年的観察が可能なデータセットをアップデートした。さらに厚生労働省より提供を受けた人口動態調査の死亡個票と健診データの突合とリスク解析の技術的検討を行

い、一部保険者から新たに死亡年月日または被保険者資格喪失情報の提供を受けることにより、平成20年度特定健診受診者のうち死亡した受診者を特定し、特定健診データと死亡個票データを実際に突合することに成功した。

また、過年度から引き続き上記 - の基礎データとなる特定健診データの横断的・縦断的解析を実施し、「中性脂肪/HDL コレステロール比とCKD新規発症」、「血圧コントロール、尿酸値と腎機能低下」、「CKDの高リスク群としての肥満と瘦身の関連」、「検尿判定基準と心臓および脳血管病新規発症率との関連」、「CKD予備群に対する腎機能低下因子」、「血清クレアチンを測定しない場合のCKD見逃し率の推定」、「慢性腎臓病(CKD)に対するかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の地域での連携の費用対効果」、「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)と回復性睡眠の関連」、「運動習慣と蛋白尿の関連」、「不規則な食習慣とCKDの関連」などの解析から効果的な慢性腎臓病(CKD)地域連携システムの制度設計に資する新知見を得た。

A. 研究目的

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。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)の位置付けに関する検討」)で確立した58万人規模の全国コホート群の規模を拡大しつつ長期観察するとともに、人口動態調査、協力保険者などからイベント情報を取得して腎・心血管イベント発症、死亡を目的変数とする要因解析を行い、エビデンスに基づく個人リスクの定量的評価法を確立し、テーラーメイドな健診・保健指導プログラム、受診勧奨基準を設定する。さらに、先行研究(平成21-22年度地域医療基盤開発推進研究「医療連携モデルを基盤とした総合診療系医と領域別専門医の必要数算定法と専門医制度の検討」)で提案した医療需要に基づく医療連携モデルや医療供給量算出法等を参

考に、新しいCKD重症度分類に対応したかかりつけ医から腎臓専門医への紹介・逆紹介基準を作成する。また、作成された基準による医療連携のアウトカムおよび費用対効果を検討する。

以上により全国統一的な特定健診の特色を活かした汎用性があり、科学的、効率的、経済的に許容可能なCKD医療連携システムを確立するための政策提言を行うことを目指す。

B. 研究方法

(1)特定健康診査・保健指導に生活習慣病に加えてCKDを組み込み、心血管イベント発症、透析導入、死亡をアウトカムとした全国コホート群での長期間前向き観察疫学研究

先行研究のコホート(約58万人の健診受診者)をさらに規模拡大し、経年観察可能なデータセットを作成し、腎機能(eGFR)、尿蛋白を含む特定健診データの観察を継続する。健診受診者のアウトカムとして人口動態調査死亡個票を入手し、健診データと突合することにより、

死亡者ならびに死因の特定を行う。また、心・腎イベントを入手可能なレセプト情報、各種統計などからの抽出を試みる。特定健診の全質問項目・必須及び自主的測定項目（血清Cr値、尿酸、血尿など）の経年的変化量、保健指導レベルなど各因子と心血管イベント、透析導入、死亡などのアウトカムとの縦断的相関解析を実施する。

データ管理・保存は、NPO 法人日本臨床支援ユニットに委託、統計解析には東大大学院医学研究科生物統計学・大橋靖雄教授の協力を得る。

(2) 健診・保健指導要綱及び医療連携での受診基準の作成

1) CKD 進行・心血管イベント・死亡に対する定量的リスク評価に基づくかかりつけ医と腎臓専門医への受診勧奨、紹介・逆紹介基準の作成：

特定健診でCKDと診断される受診者について、末期腎不全、心血管イベント及び死亡の危険度を、eGFRを含む説明変数を危険度の重み付けにより点数化し、受診者の各目的変数に対する危険率の客観的評価スコアを作成する。

腎・心血管イベントの危険率別に、かかりつけ医、領域専門医（腎臓、糖尿病など）への受診勧奨基準を作成する。

先行研究で作成した、新たなCKD重症度分類に適合したCKDの頻度と心血管イベント危険度に基づく医療連携診療分担案を基盤に本研究及び研究代表者の関与した2つの先行班研究、近く結果を公表予定の疫学研究（「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ための診療システムの有用性を検討する研究」

（FROM-J）や「日本CKDコホート研究」（CKD-JAC）などから得られる日本人のエビデンスに基づいて、各イベントの客観的評価スコアで層別化したかかりつけ医と領域専門医の診療分担基準と医療資源分配案を策定する。

2) 各個人の危険度別（テラーメード）の保健指導・医療連携プログラムの提言と検証：

保健活動自主研究グループの全国的組織（北海道上川町松川洋子氏ら）の協力を得て、CKD発症・進展の危険度も加味し、CKDに関するかかりつけ医・専門医の医療連携と連結した個人別健診・保健指導プログラムを作成する。

実施可能なコホートにおいては、保健指導実施状況・受診行動別のアウトカム（腎、心血管、生命予後）の追跡調査を行う。

3) 医療経済解析：

本研究の日本人一般住民での腎機能低下率、蛋白尿発症率、心血管イベント発症率、保健指導の介入効果、進行中の介入研究の結果から、かかりつけ医や腎専門医療施設での介入効果や本邦における医療コストを用いた経済モデルを構築し、医療資源使用からみたCKD地域医療連携システム案の効率性を費用対効果を解析し検討する。

(3) 研究分担者、研究協力者の提出した特定健診データに基づく疫学研究テーマの個別解析

上記に加え、集積したデータを用いた個別研究を研究分担者と研究協力者が提案し、研究分担者からなるステアリングコミッティにおいてテーマを調整の上、解析を実施する。

(研究の倫理面への配慮)

本研究は介入を伴わない前向き観察研究として、「疫学研究に関する倫理指針」に従い実施される。研究内容を研究代表者の研究機関ホームページに公開し、参加の拒否権の保障を明記するとともに、データ管理には受診者固有番号(ID)を使用せず、先行研究で開発された方法による暗号化された番号で管理することで個人情報保護を保証する。

C. 研究結果

1) 特定健康診査・保健指導に生活習慣病に加えてCKDを組み込み、心血管イベント発症、透析導入、死亡をアウトカムとした全国コホート群での長期間前向き観察疫学研究

過年度から引き続き、協力保険者の特定健診データの収集を継続した。本年度内に27都道府県に属する自治体を中心とする保険者から平成20年度から24年度分、延べ225万件のデータを回収し、経年的個人突合データを含む標準解析用データファイルを更新した。なお、データ回収、データセットのアップデートは逐次継続中である。

また、前年度内に厚生労働省より提供を受けた人口動態調査の死亡個票(平成20年4月1日～平成23年12月31日分)と健診データの突合ならびにリスク解析の技術的検討を継続し、利用可能なデータの条件の下で方法を工夫して、健診受診者の死亡アウトカムに関する個人リスク評価につながる知見を得た(「特定健診受診者コホートにおけるメタボリック症候群の有無と死亡アウトカムに関する研究(井関、近藤)」)。

並行して一部保険者(国保:沖縄県の沖縄市を除く全自治体、福島県福島市、同会津若松市)から新たに死亡年月日または被保険者資格喪失情報(事由含む)の提供の協力を得ることができ、平成20年度特定健診受診者分について、死亡した受診者を抽出し、特定健診データと死亡個票データとの突合が進展した。その結果、平成20年度特定健診受診者の、平成20年4月1日～平成23年12月31日の3年9か月間における死亡者は、沖縄県においては受診者69,462人中653人、福島県(福島市、会津若松市)においては受診者26,843人中336人特定された。

次年度も引き続き、同様の情報提供が可能な自治体の協力を得て、死亡例の抽出をさらに進めるとともに、特定健診受診者におけるCKD関連死亡リスク評価についての分析を進める予定である。

2) 健診・保健指導要綱及び医療連携での受診基準の作成

上述の研究方法(2)の1)定量的リスク評価に基づく受診勧奨、紹介・逆紹介基準の作成、2)危険度別保健指導・医療連携プログラムの提言と検証、3)医療経済解析の基礎データとなる特定健診データの横断的・縦断的解析を継続した。

リスク評価の基礎データの解析として、本年度は標準解析用データファイルを用いて新たに、「中性脂肪/HDLコレステロール比とCKD新規発症の関連(縦断的解析:鶴屋ら)」、「血圧コントロール、尿酸値と腎機能低下の関連(縦断的解析:今田ら)」、「CKDの高リスク群としての肥満と痩身の関連(横断的、縦断的解

析：藤元，佐藤ら）」、「検尿判定基準と心臓および脳血管病新規発症率との関連（縦断的解析：山縣ら）」、「CKD 予備群に対する腎機能低下因子の検討（縦断的解析：笠原ら）」を実施した。

また、保健指導、医療連携プログラム提言、医療経済学的解析の基礎データの解析に向けて、「運動習慣と蛋白尿の関連（横断的解析：守山ら）」、「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（木村ら）」、「慢性腎臓病(CKD)に対するかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の地域での連携の費用対効果に関する研究」(山縣、近藤)」を実施した。

3)研究分担者、研究協力者の提出した特定健診データに基づく疫学研究テーマの個別解析

前年度に引き続き、生活習慣病、生活習慣、行動変容のステージモデルと、CKD・心血管病・生活習慣病の発症進展の関連など、保健指導上重要と考えられる観点を含む、各研究者の提案に基づく個別解析テーマの横断的・縦断的解析が進展し、いくつかの新知見を得た。

「5つの健康習慣（禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事）と回復性睡眠に関する研究(成田、若杉ら)」では、特定健診問診票で得られる生活習慣情報、ことに回復性睡眠の重要性が示唆され、包括的で効果的な保健指導に繋がる重要な知見を得た。

予備的検討段階ではあるが、「不規則な食習慣とCKDの関連（菅野、旭）」の横断的解析で朝食非摂取「および」就寝前2時間以内の夕食」が主要な蛋白尿関連因子（高血圧、糖尿病、脂質異常、MetS）とは独立した蛋白尿の関連因子となることが示され、詳細な解析継続している。

D. 考察

本年度の研究活動で死亡アウトカム、死因抽出のための人口動態調査死亡個票と特定健診データの突合が可能となった。今後さらなる協力保険者の拡大を進めることにより、特定健診と死亡・死因データが一体化したデータセットの作成と解析が本格的に進展すると考えられる。

また、前年度までの多方面からのCKD関連リスクの横断的要因解析に加え、本年度は経年観察可能な標準解析ファイルに基づく縦断的要因解析がさらに進展した。リスク因子は健診検査項目の異常ばかりでなく、問診票から得られる生活習慣そのものにも見いだすことができることが示唆された。

以上より個人リスク評価、早期発見・保健指導による一次予防プログラムの設定、二次予防も含めた医療連携基準作成、及び医療経済モデル作成の際に考慮されるべき多くのパラメータが順調に集積されつつあるものと考えられる。

上記の成果を基に最終年度にかけてFROM-J研究、CKD-JAC研究などから報告される疫学的・臨床的エビデンスなども加味して、個人リスクの定量的評価法を確立するとともに、健診・保健指導プログラムや医療連携の制度案の作成を進める予定である。さらに、それらの制度案を組み込んだ経済モデルを解析して、科学的、効率的及び経済的に合理性のある包括的なCKD地域医療連携システムを提言してゆきたい。

E. 結論

本年度は人口動態調査の死亡個票と健診データの突合ならびにリスク解析の技術的検討と実際の突合作業が実施した。

定量的リスク評価に基づく受診勧奨、紹介・逆紹介基準の作成、危険度別保健指導・医療連携プログラムの提言と検証および医療経済解析の基礎データとなる特定健診データの解析が特に縦断的解析を中心として大きく進展し、多くの新たな知見を得た。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 Feb 11 [Epub ahead of print]
- 2) 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* 2014 Feb 4 [Epub ahead of print]
- 3) 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
- 4) Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: *Clin Exp Nephrol* 18: 75-86, 2014
- 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* 2013 Nov 6. [Epub ahead of print]
- 6) Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I: A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Hypertension Res* 36: 328-333, 2013
- 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* 17: 255-260, 2013
- 8) 旭浩一：Dr.の健康メモ「CKD（慢性腎臓病）」を知っていますか？ **ふくしまの国保** 62(4): 4-5, 2013
 - 9) 旭浩一：《セミナー》実地医家のベッドサイドでの武器とストラテジーの整理のために 1 .CKDの疫学 特に心血管イベントにおけるCKDの重要性の理解と対処を目指して . *Medical Practice* 30: 1873-1877, 2013
2. 学会発表
1. Kamei K, Konta T, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T: The Association between Serum Uric Acid and Change of Renal Function in a Community-based Population: A Longitudinal Survey of a Nationwide Cohort in Japan. 46th Annual Meeting and Scientific Exposition of the American Society of Nephrology, Atlanta, GA, USA, 2013 November.
 2. Yamamoto R, Shinzawa M, Teranishi J, Ishigami T, Kawada N, Nishida M, Yamauchi-Takahara K, Rakugi H, Isaka Y, and Moriyama T: Soft Drink Intake And Prediction Of Proteinuria: A Retrospective Cohort Study. 46th Annual Meeting and Scientific Exposition of the American Society of Nephrology, Atlanta, GA, USA, 2013 November.
 3. Nagasawa Y, Yamamoto R, Shinzawa M, Hasuike Y, Kuragano T, Rakugi H, Isaka Y, Nakanishi T, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T, Moriyama T: Exercise ameliorates incidence of proteinuria in a large Japanese general population sample. 46th Annual Meeting and Scientific Exposition of the American Society of Nephrology, Atlanta, GA, USA, 2013 November.
 4. Kanno M, Asahi K, Tanaka K, Hayashi Y, Nakayama M, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Watanabe T: Dietary habits are associated with proteinuria independent of major cardiovascular risk. 46th Annual Meeting and Scientific Exposition of the American Society of Nephrology, Atlanta, GA, USA, 2013 November.
 5. Yasuda Y, Shibata K, Iseki K, Moriyama T, Yamagata Y, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T: Regional differences in chronic kidney disease prevalence in Japan: a Japanese nationwide health-check study. 46th Annual Meeting and Scientific Exposition of the American Society of Nephrology, Atlanta, GA, USA, 2013 November.
 6. 旭浩一：特定健診データベースから見えるCKD発症進展の危険因子 .世界腎臓デー 2014 in 福島, 福島, 2014年3月

7. 渡辺毅、旭浩一：慢性腎臓病（CKD）対策における特定健診・保健指導の位置づけに関する検討．CKD啓発講演会「ストップ・ザ・腎不全：～シームレスなCKD診療～」 東京，2014年3月
8. 山縣邦弘：From-J 研究と腎疾患重症化予防実践事業について．CKD 啓発講演会「ストップ・ザ・腎不全：～シームレスなCKD診療～」 東京，2014年3月
9. 永田雅治，鶴屋和彦，吉田寿子，北園孝成，平方秀樹，井関邦敏，守山敏樹，山縣邦弘，吉田英昭，藤元昭一，旭浩一，渡辺毅：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．第26回腎と脂質研究会，名古屋，2014年3月
10. 旭浩一，矢野裕一郎，藤元昭一，渡辺毅：一般住民における正常血圧、高血圧前症から高血圧症への進展とCKD リスクの関連 全国規模特定健診データベースの縦断的解析 ．第17回福島高血圧研究会，郡山，2014年3月
11. 旭浩一：地域住民の生活習慣とCKD 特定健診データから ．第19回福島県糖尿病性腎症研究会，福島，2013年11月
12. 大賀由花，梅林亮子，草谷悦子，守山敏樹 第16回日本腎不全看護学会学術集会・総会 CKD 外来看護における認知症を有する超高齢者の腎代替療法開始見合わせ事例の検討 2013年11月16-17日 パシフィコ横浜 横浜
13. 若杉三奈子，風間順一郎，成田一衛．CKDと骨折．第15回日本骨粗鬆症学会骨ドック・健診分科会，大阪，2013年10月
14. 星野昌子，若杉三奈子，山田祐香，山田郁子，三五成美，五十嵐沙穂里，小林美奈子，佐藤毅，磯部修一，山崎肇，八幡和明，成田一衛．健診時の随時尿を利用した食塩摂取量評価：出雲崎町の減塩活動．第36回日本高血圧学会総会，大阪，2013年10月
15. 今田恒夫，平山敦士，渡辺哲，久保田功，井関邦敏，守山敏樹，山縣邦弘，鶴屋和彦，藤元昭一，木村健二郎，成田一衛，近藤正英，旭浩一，渡辺毅：地域住民の腎機能変化における血圧の影響：全国特定健診データベースから．第36回日本高血圧学会総会，大阪，2013年10月
16. 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，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，大阪，2013年10月
17. 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，大阪，2013年10月
18. 若杉三奈子，永井雅昭，横田さおり，大森健太郎，藤川浩一，青池郁夫，大森伯，川村和子，山本卓，松尾浩司，高橋良光，風間順一郎，成田一衛．血液透析患者に

- おける耳朶皺襞の陽性割合 . 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 , 福岡 , 2013 年 6 月
19. 若杉三奈子、風間順一郎、徳本明秀、鈴木健介、影山慎二、大矢薫、三浦義明、河内衛、高田琢磨、永井雅昭、大矢実、成田一衛 . 血液透析患者の心房細動におけるワルファリン投与の有用性 . 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 , 福岡 , 2013 年 6 月
 20. 若杉三奈子、和田篤志、谷口正智、成田一衛 . 透析患者における大腿骨頸部骨折発症の地域検討(平成 21 年度公募研究) . 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 , 福岡 , 2013 年 6 月
 21. 佐藤祐二、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭浩一、渡辺毅 . BMI と蛋白尿の関連は U 字型を示す . 第 56 回日本腎臓学会学術総会 , 東京 , 2013 年 5 月
 22. 菅野真理、田中健一、林義満、中山昌明、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭浩一、渡辺毅 . 不規則な食習慣と蛋白尿の関連 . 第 56 回日本腎臓学会学術総会 , 東京 , 2013 年 5 月
 23. 井関邦敏、松下邦洋 . 健診受診者における 10 年間の GFR 変化度からみた透析導入 . 第 56 回日本腎臓学会学術総会 , 東京 , 2013 年 5 月
 24. 長澤康行・山本陵平・新澤真紀・蓮池由起子・倉賀野隆裕・楽木宏美・猪阪善隆・中西健・今田恒夫・井関邦敏・山縣邦弘・鶴屋和彦・吉田英昭・藤元昭一・旭浩一・渡辺毅・守山敏樹 . 特定健診コホートにおける、運動習慣の尿蛋白陽性化への影響の検討 . 第 56 回日本腎臓学会学術総会 , 東京 , 2013 年 5 月
 25. 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
 26. 若杉三奈子、風間順一郎、山本卓、川村和子、松尾浩司、成田一衛 . 5 つの健康習慣 (禁煙、体重管理、飲酒、運動、食事) の遵守は慢性腎臓病の発症を大幅に減らす可能性がある . 第 56 回日本腎臓学会学術総会 , 東京 , 2013 年 5 月
 27. 若杉三奈子、松尾浩司、川村和子、山本卓、風間順一郎、成田一衛 . 日本の透析患者における自殺 / 治療拒否死亡率は、一般住民の 3 倍である . 第 110 回日本内科学会講演会 , 東京 , 2013 年 4 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（腎疾患対策研究事業））
分担研究報告書

特定健診受診者コホートにおける
メタボリック症候群の有無と死亡アウトカムに関する研究

研究分担者

井関邦敏 琉球大学医学部付属病院血液浄化療法部 部長・診療教授

近藤正英 筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学分野 准教授

研究協力者

井関千穂 琉球大学医学部第三内科

山村麻理子 広島大学大学院教育学研究科 講師

研究要旨

eGFR と蛋白尿はそれぞれ独立した死亡危険因子であることが国際共同研究（KDIGO CKD-PC）により証明されている。わが国からは2つのコホートが参加しているが、わが国の地域差を検討するにはデータが不足している。また特定健診の眼目であるメタボリック症候群との関連については検討されていない。2008年度の特定健診受診者のデータをもとにメタボリック症候群の有無と、その後の死亡危険度の関連を検討することを目的に死亡個票との突合作業を進めている。

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、死亡個票を用いて特定健康診査受診者のCKD関連死亡リスクを明らかにすることを目的とした。死因としては、全死因、心筋梗塞、脳卒中、腎不全に着目する。さらに、特定健診受診者の検査結果としてのメタボリック症候群の有無にも着目する。CKD対策の観点からは、特定健診受診者の検査結果と死亡アウトカムに関する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。特に、メタボリック症候群の有無

と死亡アウトカムに関するエビデンスを得ることによって、特定保健指導による効果を検証に資する有用な知見となる。

B．研究方法

本研究班で構築している特定健診受診者コホートの個票と人口動態統計の死亡個票を突合する。コホート個票と死亡個票の突合に関しては、生年月日、性別、居住自治体を鍵にする。

三年計画の一年目であった初年度は、上記の方法を厚生労働省統計情報部より死亡個票の利用許可を得て、今年度に生年月日、性別、居住自治体を鍵としたコホート個票と死亡個票の突合及び関連するデータ解析

を進めたところ、問題点が明らかになった。まず、コホート個票に対して複数の死亡個票が突合される例が誤差として処理することができないほど多い例が見られた。例えば、コホートの居住自治体として最大の人口規模をもつ川崎市では一つのコホート個票に対して十以上の死亡個票が突合される例も見られた。これは、突合したい二つの個票群に対して鍵が「粗い」ことと、居住自治体の 40 歳～74 歳人口、つまり対象者とコホートの個票数を比較して「補足率」を検討すると全体では 11.1%とどまってしまうためなどであると考えられた。転居が無いと仮定すれば、死亡個票は悉皆調査の結果である。対して、コホート個票が 11%あまりのサンプル調査の結果であるとする、死亡個票の 89%弱はコホートに入っていない住民の死亡に関するものであるとも推量できる。

この問題を克服するために二つの方法をとった。一つは、コホート個票について、特定健診受診者情報提供元である自治体や国民健康保険者から死亡情報を得ることである。コホート個票の死亡日の情報を得ることによって、死亡個票と紛れのない突合を実現し、かつ、死因の分析を可能にする方法である。

もう一つは、コホート個票に対して複数の個票が突合された場合に、その組み合わせは無作為で、さらに、死亡個票がコホートに入っている住民の死亡に関するものである確率を「補足率」であると仮定して、死亡アウトカムリスクを期待値として計算する方法である。

(倫理面での配慮)

コホートに関するデータ収集は、研究代

表者の所属機関において臨床研究の倫理指針等の観点から研究倫理審査を受けたうえで、全国の協力者から連結可能匿名化ファイルとして提供を受けている。死亡個票は統計法第 33 条の規定にしたがい、個人情報保護等の観点から許可された利用方法のみで使用する。

C . 研究結果

全国の協力者からコホート個票の死亡日の情報を得る方法に関しては、平成 25 年度特定健診受診者の追跡データの収集に合わせてデータ収集を進めている。また、一部の比較的緊密な協力が得られる自治体や国民健康保険者、例えば沖縄県や福島県で先行してデータを入手して、メタボリック症候群の有無に着目した検討などの予備的な解析に入っている。

死亡アウトカムリスクを期待値として計算する方法に関してコホートの初年度である平成 18 年度の受診者の平成 21 年末までの追跡として期待観測年、死因別期待死亡イベント数を計算し、蛋白尿(試験紙法)と GFR 区分による相対リスクを算出した。

表 1 a 蛋白尿別の総死亡の相対リスク期待値

蛋白尿	コホート個票数	期待観察死亡数	期待観察人年	絶対リスク(対 10 万人年)	相対死亡リスク
-	250198	3984	822064	485	1.00
±	15802	288	51390	561	1.16
+	9056	197	29568	667	1.38
2+	2985	71	9739	733	1.51
3+-	876	26	2847	906	1.87

表 1b GFR 区分別の総死亡の相対リスク期待値

GF R 区 分	コホー ト個票 数	期待 観察 死亡 数	期待観 察人年	絶対リ スク(対 10 万人 年	相対 死亡 リス ク
G1	49315	841	160932	523	1.00
G2	149604	2701	490783	550	1.05
G3a	25193	489	82905	590	1.13
G3b	2857	68	9374	720	1.38
G4	411	11	1352	840	1.61
G5	168	6	545	1118	2.14

上記表 1 は、総死亡の相対リスクの期待値である。

表 2a 蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分別

心筋梗塞死亡の相対死亡リスク期待値

	-	±	+	2+	3+-
G1	1.00	1.05	1.30	1.88	1.64
G2	1.14	1.32	1.62	1.77	0.87
G3a	1.16	1.27	2.15	2.34	4.33
G3b	1.67	1.27	3.35	2.62	1.30
G4	2.19	1.64	0.19	1.24	4.21
G5	NA	NA	5.68	5.00	0.64

表 2b 蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分別

脳卒中死亡の相対死亡リスク期待値

	-	±	+	2+	3+-
G1	1.00	0.85	1.05	0.41	1.54
G2	1.12	1.25	2.00	0.70	1.84
G3a	1.37	1.61	1.19	0.61	1.14
G3b	1.66	1.18	0.30	1.62	5.04
G4	1.59	6.67	NA	0.49	12.10
G5	17.66	27.36	17.13	17.02	0.00

表 2c 蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分別

腎不全死亡の相対死亡リスク期待値

	-	±	+	2+	3+-
G1	1.00	0.79	0.99	2.05	2.26
G2	1.13	1.49	1.60	1.68	1.93
G3a	1.33	1.61	2.13	2.17	2.64
G3b	1.92	1.12	2.29	4.09	0.45
G4	1.55	8.29	3.65	4.25	3.18
G5	NA	NA	NA	1.54	12.15

上記表 2 は、心筋梗塞、脳卒中、腎不全に着目し、蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分による相対死亡リスクの期待値である。

D . 考察

メタボリック症候群の有無に着目した検討では、特定健診受診者の検査結果（メタボリック症候群の有無）と死亡アウトカムに関するわが国初の大規模エビデンスが期待できる。eGFR および蛋白尿(試験紙法)区分別の全死亡・心血管障害による死亡および透析導入率に関するエビデンスは KDIGO の CKD-PC により解析が進んでいる。わが国からは大迫、沖縄コホートが参加しているが、沖縄以外の地域のデータも加味してわが国独自の、地域差を考慮した結果が求められる。

期待値として死亡アウトカムのリスクを計算した結果に関しては、蛋白尿（試験紙法）区分では、2+で正常と比較した相対リスクが 1.61 と期待され、GFR 区分でも、G5 で G1 と比較した相対リスクが 2.14 と期待された。

さらに蛋白尿（試験紙法）×GFR 区分別で死因別にみると、心筋梗塞、脳卒中、腎不全のいずれでも、腎機能検査での異常の

水準に応じて相対死亡リスクが著しく増加する傾向が認められた。

ただしここで試みた期待値を計算する方法は、特定健診対象者の転居が無いことや情報が得られていないコホートに入っていないものの死亡リスクがコホートに入っている者と変わらないことなど、強い仮定を置いた結果である。方法の妥当性や信頼性を確認するために、多様な居住自治体ごとの結果の変動を検討するなど、さらなる解析が必要であろう。

また、全国の協力者からコホート個票の死亡日の情報を得ることによって、多変量解析などの手法が利用可能になり、期待値を計算する方法では得られない知見が得られることが期待される。

E . 結論

本年度は、利用可能なデータの条件の下で方法を工夫して、健診受診者の死亡アウトカムに関する個人リスク評価につながる知見を得られた。来年度は死亡情報を追加的に得てメタボリック症候群の有無と死亡の関連を検討する。保健指導（メタボリック症候群）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へと繋げていく計画である。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 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

2) Vivekanand Jha, Guillermo

Garcia-Garcia, Kunitoshi Iseki, Zuo Li, Saraladevi Naicker, Brett Plattner, Rajiv Saran, Angela Yee-Moon Wang, Chih-Wei Yang. Chronic Kidney Disease: Global Dimension and Perspectives. Lancet 382:260-272, 2013

3) 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

2 . 学会発表

1) 佐藤祐二、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭浩一、渡辺毅。BMI と蛋白尿の関連はU字型を示す。日腎会誌 55(3):316, 2013

2) 菅野真理、田中健一、林義満、中山昌明、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭浩一、渡辺毅。不規則な食習慣と蛋白尿の関連。日腎会誌 55(3):316, 2013

3) 井関邦敏、松下邦洋。健診受診者における10年間のGFR変化度からみた透析導入。日腎会誌 55(3):342, 2013

4) 長澤康行・山本陵平・新澤真紀・蓮池由起子・倉賀野隆裕・楽木宏美・猪阪善隆・中西健・今田恒夫・井関邦敏・山縣邦弘・鶴屋和彦・吉田英昭・藤元昭一・旭浩一・渡辺毅・守山敏樹。特定健診コホートにおける、運動習慣の尿蛋白陽性化への影響の検討。日腎会誌 55(3):327, 2013

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

検尿判定基準と心臓および脳血管病新規発症率との関連

（特定健診連続受診者からの検討）

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 筑波大学大学院疾患制御医学専攻腎臓内科学 永井 恵

研究要旨

特定健診連続受診者における尿蛋白の程度ならびに eGFR の経時的変化が心臓血管病新規発症に与える影響を検討した。尿蛋白 \pm は、尿蛋白-に比べ男性 1.14 (1.05 - 1.25)、女性 1.16 (1.06 - 1.28)の調整ハザード比で有意に新規 CVD 発症のリスク因子であった。また eGFR の 15%/年以上の減少は 15%/年未満の減少と比較したとき、男性で 2.87 (2.53 - 3.25)、女性で 2.68 (2.42 - 2.97)の調整ハザード比であり、独立した CVD 発症リスク因子であった。連続して血清クレアチニン検査を施行することで、CVD 発症予知に有用であることが明らかとなった。

A . 研究目的

一般住民に対する健診の検尿健診において、尿蛋白 \pm は - と同様に扱われている、これはこれまで学校検診などで糸球体腎炎の早期発見を目的とした健診での判断基準を基にしている。しかしながら、世界的な CKD の普及とともに、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、世界的には微量アルブミン尿（試験紙法では - も含む）が明確な心臓血管病ならびに腎不全のリスク因子と認知されており、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。

B . 研究方法

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。

解析 1) 尿蛋白レベル(\pm) 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 (-)、(\pm)、(+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 発症をアウトカムに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。

解析 2) 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。尚、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 値を調整した解析も行った。

C . 研究結果

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%が消失、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。

2. 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 15%/年以上の減少が一つの目安となり、これは 15%/年未満の減少と比較したとき、男性で 2.87 (2.53 - 3.25)、女性で 2.68 (2.42 - 2.97)の調整ハザード比となった。

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関連することから、尿蛋白の程度の強い、+以上を異常者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 ± 症例の扱いは今後検討の予知がある。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、男性の増悪群と、男女とも寛解群において、CVD 新規発症リスクであることが明らかとなった。特定健診の連続受診者で比較的軽症の CVD 新規発症例に限定されていること、新規発症に伴う治療内容の変化など、この結果には調査項目以外の多くの要因が存在することから、今後は適切な前向きコホートなどによる、CVD 新規発症と尿蛋白 ± との関係の検討が必要と考えられた。

2. 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った。連続して 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ことが明らかとなった。

E . 結論

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

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Feb 11. [Epub ahead of print]
2. 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. 2013 Nov 6. [Epub ahead of print]
3. 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..
4. Tsuruoka S, Kai H, Usui J, Morito N, Saito C, Yoh K, Yamagata K. Effects of irbesartan on inflammatory cytokine concentrations in patients with chronic glomerulonephritis. Intern Med. 2013;52(3):303-8.

- | | | |
|---|-----------------------------|------------------|
| <p>5. 山縣邦弘：患者を専門医に紹介する
タイミング-腎臓専門医との連携。
編集 今井圓裕 別冊・医学のあゆ
み『CKD診療ガイド2012ガイドブッ
ク』 医歯薬出版株式会社 東
京:61-66, 2013</p> | <p>2. 実用新案登録
3. その他</p> | <p>なし
なし</p> |
|---|-----------------------------|------------------|

2. 学会発表

1. 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回日本腎臓学会総会 東
京 5月, 2013
2. 山縣邦弘：シンポジウム 2 CKD 対
策の現状と今後：CKD 診療における
生活指導の役割：FROM-J 研究での知
見を踏まえて - .第3回日本腎臓リ
ハビリテーション学会学術集会
宇都宮 3月 抄録集 p47, 2013
3. 山縣邦弘：From-J 研究の報告 .世界
腎臓デーに合わせたCKD 啓発イベン
ト「ストップ・ザ・腎不全～CKD 啓
発活動とチーム医療～」 東京ガー
デンパレス(東京)3月16日, 2013
4. 山縣邦弘：腎臓病予防のための生活
習慣と食事習慣 .慢性腎臓病{CKD}
シンポジウム 東京国際フォーラ
ム 3月16日, 2013

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

特定健診における中性脂肪/HDLコレステロール比とCKD新規発症の関連：縦断的解析

研究分担者

鶴屋 和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学講座 准教授

研究の要旨： これまでに本研究班では、特定健康診査の横断データを解析し、CKD罹患率に相関する因子の解析を行ってきた。その因子の一つには脂質代謝異常も含まれ、最近インスリン抵抗性や超低比重リポ蛋白との相関が注目されている中性脂肪/HDLコレステロール比（TG/HDL-C）とCKD罹患率との相関関係を明らかにした。今回、非CKD（蛋白尿陰性、 $eGFR >60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）の受診者における経年データを用いて、TG/HDL-CのCKD新規発症に及ぼす影響について検討した。男女ともに、TG/HDL-Cが上昇するにしたがってCKD新規発症リスクは増加し、ベースラインの $eGFR$ による層別解析においても、どの階層でも同様の傾向が認められた。以上より、TG/HDL-Cは、CKD新規発症の予知因子であることが示唆された。

A. 研究目的

健診による早期発見、保健指導による一次予防、かかりつけ医と腎臓専門医の連携を3つの柱として慢性腎臓病（CKD）対策が行われている。本研究班における研究目的は、平成20年度より開始された特定健康診査のデータを前向きに収集し、CKDの進行や心血管病（CVD）発症イベント、死亡に対する危険率を明らかにし、さらには、各種危険率別に、かかりつけ医、領域専門医（腎臓、糖尿病など）への受診推奨基準、かかりつけ医と領域専門医の診療分担基準と医療資源分配案を策定することである。

要因解析の一部として、脂質代謝異常とCKD新規発症との関係を明らかにすることを目的に以下の研究を行った。

B. 研究方法

平成20～22年度厚労科研循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「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」で得られた3年分の匿名化データを用いて、前向きコホートとして解析を実施した。推算糸球体濾過量（ $eGFR$ ）が $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上でかつ蛋白尿のない受診者のうち、平成20～22年の間の初回受診時のデータをベースラインデータとし、1年後にCKDの評価が可能であった169,790名を抽出し、解析

を行った。中性脂肪/HDLコレステロール比（TG/HDL-C）の四分位で層別化し、受診者のCKD新規発症に対する危険率を算出した。

全ての調査は、厚生労働省・文部科学省の制定する「疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日、平成20年12月1日一部改訂）」に従って実施された。研究計画は、福島県立医科大学の倫理審査委員会による承認を得ており、既存データの収集にあたっては、各自治体との間に覚書を交換したうえで個人情報の保護に務めた。

C. 研究結果

対象者の平均年齢は63歳であった。年齢、BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、ヘモグロビンA1c（HbA1c）、TG、血清クレアチニン値は男性が高値を示し、LDL、HDLコレステロールは女性が高値であった。次に、TG/HDL-Cの四分位で層別化した。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、喫煙歴（あり）、飲酒習慣（あり）、運動習慣（なし）、治療歴（高血圧、脂質異常症、糖尿病）が高かった。年齢と既往歴（心疾患・脳疾患）の頻度に関しては男女で異なり、TG/HDL-Cの上昇にしたがって年齢は男性では有意に低下、女性では有意に上昇し、既往歴は男性で相関なく、女性では有意に増加した。これらの変数を

調整因子として用いたロジスティック回帰分析を行ったところ, TG/HDL-C の階層が高くなるごとに, 1年後のCKD新規発症リスクは, 男性で1.11, 1.14, 1.27, 女性で, 1.09, 1.13, 1.39と有意に上昇した(表1)。さらに, ベースラインのeGFRで層別化し, 同様の解析を行ったところ, eGFRの程度にかかわらず, TG/HDL-Cの上昇に伴いCKDの新規発症リスクは有意に増加し, 糖尿病の有無で層別しても同様の傾向であった(図1, 2)。

表 1.

	TG / HDL-C			
	Q1	Q2	Q3	Q4
男性				
人数 (n)	16,245	16,231	16,259	16,23
CKD発症 (n)	1,301	1,578	1,710	1,88
年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.24 (1.15 - 1.34)	1.37 (1.27 - 1.48)	1.61 (1.49 - 1.74)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.11 (1.02 - 1.20)	1.14 (1.05 - 1.24)	1.27 (1.17 - 1.38)
女性				
人数 (n)	26,204	26,213	26,253	26,14
CKD発症 (n)	1,629	1,925	2,110	2,64
年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.15 (1.07 - 1.23)	1.24 (1.16 - 1.33)	1.55 (1.49 - 1.61)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.09 (1.01 - 1.16)	1.13 (1.05 - 1.21)	1.35 (1.29 - 1.41)

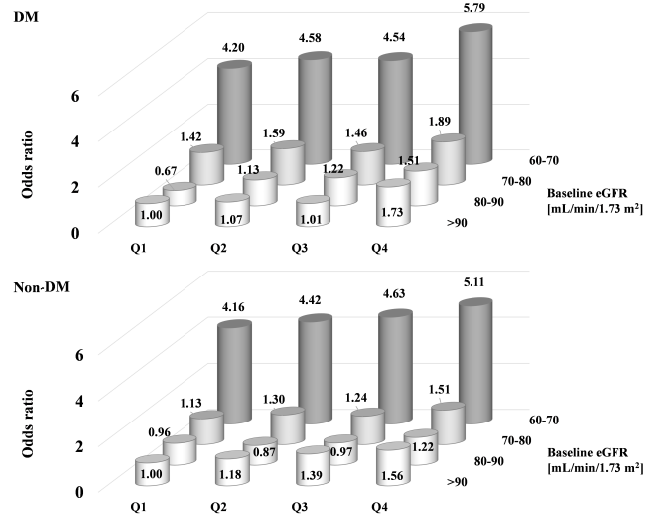
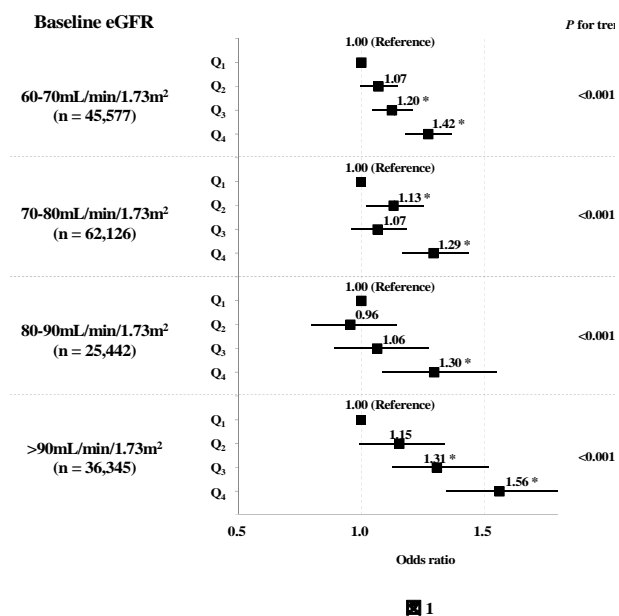


図 2

D. 考察

特定健診の経時観察データを用いて, TG/HDL-C のCKD新規発症リスクへの影響について検討した結果, 有意なリスク因子であることが明らかとなった。この結果は, 超低比重リポ蛋白のCKD発症への寄与の可能性を示唆し, CKD対策における脂質異常症対策の重要性を示唆するものである。短期データでの解析であることから, 今後は, 長期データを解析し, TG/HDL-CとCKD発症について検討していく予定である。

E. 結論

TG/HDL-Cは, CKD新規発症に寄与する因子であることが示唆された。

G. 研究発表

論文発表

1. 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 the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: Analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis*. 233:260-267, 2014
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 Feb 11. [Epub ahead of print]

3. 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 α -glutamyltransferase and proteinuria in drinkers and non-drinkers: a Japanese nationwide cross-sectional survey. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Feb 4. [Epub ahead of print]

学会発表

1. 永田雅治, 鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成, 平方秀樹, 井関邦敏, 守山敏樹, 山縣邦弘, 吉田英昭, 藤元昭一, 旭浩一, 渡辺毅: 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. 第 26 回腎と脂質研究会 (2014, 名古屋)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

健診項目因子分析（血圧、尿酸と腎機能低下）

研究分担者

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・准教授

研究要旨

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。重回帰分析で、収縮期血圧と血中尿酸は、2年間の腎機能低下の独立因子であることが示された。収縮期血圧の腎機能低下への影響は、蛋白尿陽性、糖尿病の群で、血中尿酸の腎機能低下への影響は、女性、65歳以上、非肥満、非高血圧、非飲酒の群で相対的に大きかったことから、これらの因子の影響は背景因子により異なる可能性があった。

A. 研究目的.

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。

B. 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人から、2008-2010年に3年連続して受診した110,616人（男性38.7%、平均年齢64.0歳）を対象とした。

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、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。

（倫理面への配慮）

本研究のデータは匿名化されており、受診者

の個人情報保護されている。

C. 研究結果

血圧と腎機能低下

登録時の収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧とeGFR変化は、単回帰分析では有意な逆相関（全て $P < 0.001$ ）となり、分散分析では収縮期血圧130mmHg以上、拡張期血圧70mmHg以上、脈圧50mmHg以上の群でeGFR低下がみられた（図1）。交絡因子を補正した重回帰分析では収縮期血圧のみが独立した関連因子（10mmHg上昇による回帰係数 -0.215 、95%信頼区間 $[-0.353, -0.081]$ 、 $P = 0.002$ ）となり、拡張期血圧、脈圧は有意な因子とならなかった（表1）。サブグループ解析では、蛋白尿陽性、糖尿病ありの群で、収縮期血圧の腎機能低下への影響が大きかった（図2）。

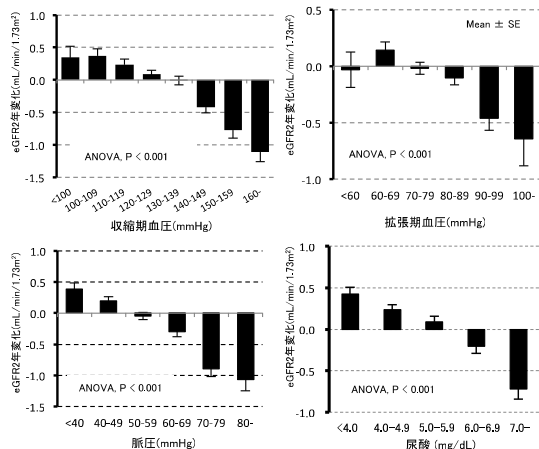


図1. 収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、尿酸とeGFR2年変化

表1. eGFR2年変化の関連因子:重回帰分析

項目	回帰係数	95%信頼区間	P値
収縮期血圧(+10mmHg毎)	-0.215	(-0.353, -0.081)	0.002
拡張期血圧(+10mmHg毎)	0.115	(-0.024, 0.258)	0.108
脈圧(+10mmHg毎)	0.026	(-0.109, 0.166)	0.711
尿酸(+1mg/dL毎)	-0.242	(-0.303, -0.181)	<0.001

補正因子: 年齢, 性別, BMI, eGFR, HbA1c, TG, HDL-C, LDL-C, 飲酒, 喫煙, 尿蛋白

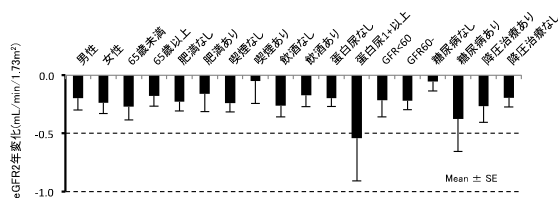


図2. サブグループ別: 収縮期血圧10mmHg増加毎のeGFR2年変化

尿酸と腎機能低下

登録時血清尿酸値が低い群ほど eGFR 低下は大きかったが、交絡因子で補正後すると、血清尿酸値と eGFR 変化は有意な逆相関を示した(図1)。重回帰分析では血清尿酸値が 1.0mg/dL 増加するごとに eGFR は 0.242 低下した(95%信頼区間 [-0.303, -0.181], P < 0.001) (表1)。サブグループ解析では、女性、高齢、非肥満、非高血圧、非飲酒の群で血清尿酸の eGFR 低下への影響が大きかった(図3)。

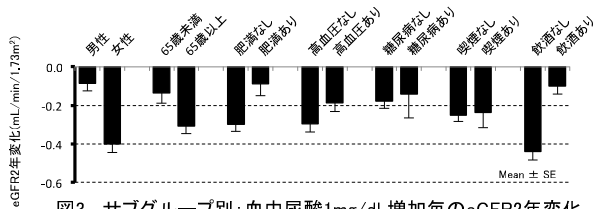


図3. サブグループ別: 血中尿酸1mg/dL増加毎のeGFR2年変化

D. 考察

本検討で、収縮期血圧と血中尿酸は、重回帰分析により、腎機能低下の独立因子であることが示された。収縮期血圧 130 mmHg 以上では eGFR が低下傾向であったことから、ガイドラインによる血圧目標値 (130/80 mmHg 以下) は健診受診者でも妥当と思われた。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。拡張期血圧、脈圧は単変量解析では有意だが、多変量解析では独立因子ではないことから、その評価は収縮期血圧と合わせて行うべきと思われた。

尿酸と腎機能の関連については、血中尿酸値 6 mg/dL の群では eGFR が低下傾向であったことから、腎保護の観点からは、高尿酸血症(7 mg/dL) よりも低値を目標とすることも考慮すべきと考えられた。血中尿酸の腎機能低下への影響は、女性、65 歳以上、非肥満、非高血圧、非飲酒の群で相対的に大きく、これらの群では腎保護のために血中尿酸コントロールの意義が大きいと思われた。

E. 結論

日本人地域住民において、血圧(特に収縮期血圧)と血中尿酸が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。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) 今田恒夫、平山敦士、渡辺哲、久保田功、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、藤元昭一、木村健二郎、成田一衛、近藤正英、旭浩一、

渡辺毅：地域住民の腎機能変化における血圧の影響：全国特定健診データベースから．日本高血圧学会学術総会，大阪，2013年10月24日

2) Kamei K, Konta T, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T: The Association between Serum Uric Acid and Change of Renal Function in a Community-based Population: A Longitudinal Survey of a Nationwide Cohort in Japan. Annual meeting of American Society of Nephrology. Atlanta, USA. Nov. 7, 2013,

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 難治性疾患克服研究事業（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

CKD の高リスク群としての肥満と痩身

研究分担者 藤元昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授
研究協力者 佐藤祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

研究要旨：

体格と慢性腎臓病(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。

そこで特定健診受診者 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 $\geq 1+$ ）との関連を横断的に調べた。

BMI は 1 kg/m^2 ずつ $18.5\text{-}27.5 \text{ kg/m}^2$ で分けた。BMI $22\pm 0.5 \text{ kg/m}^2$ の群を対照群とした。BMI 11 群間では、年齢・腹囲・身長・体重・喫煙・飲酒・降圧薬使用・抗糖尿病薬使用・抗高脂血症薬使用・蛋白尿頻度・eGFR・血圧に有意な差が認められた。BMI と蛋白尿との関連を示すオッズ比は U 字型を示した。これは年齢・腹囲・収縮期血圧・eGFR・空腹時血糖・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・飲酒といった因子で補正した。さらに性差が顕著で男性では BMI $< 20.4 \text{ kg/m}^2$ で有意に蛋白尿との関連が強かったが女性では 18.4 kg/m^2 未満でそうであった。また男性では BMI $\geq 25.5 \text{ kg/m}^2$ で、女性では BMI $\geq 22.5 \text{ kg/m}^2$ で有意に蛋白尿との関連がみられた。

BMI で群わけすると蛋白尿との関連は U 字型を示した。また、性差も顕著であった。いわゆる肥満者のみでなく、‘痩身’の受診者にも蛋白尿との強い関連がみられており、CKD 進展防止の意味からも両群への注視が必要である。

A. 研究目的

慢性腎臓病(CKD)の重要な診断基準のひとつが蛋白尿である。また、腎臓病診断のきっかけにおよび経過観察に用いられるのも蛋白尿である。これまで肥満者、言い換えればメタボリック症候群患者では蛋白尿の頻度が高く、また腎機能低下者も多いとの報告が繰り返し存在する。特定健診の本来の目的はメタボリック症

候群患者を抽出し適切な保健指導を行うことでCKDのみならず、脳心血管合併症の予防を主たる目的としている。そこで今回は肥満者のみならず痩身者にも注目して蛋白尿との関連を調査した。

B. 研究方法

全国のうち、山形県・宮城県・福島県・新潟

県・東京都・神奈川県・茨城県・大阪府・岡山県・高知県・福岡県・宮崎県・沖縄県の2008年の特定健診受診者の身体的情報・生活スタイル・尿血液データを収集し解析した。データはNPO法人日本臨床研究支援ユニットに個人名は消去され番号を振られたのちに送られ(連結不可能匿名化)、データの整理の後に各分担研究者にて解析した。

受診者をBMIで11群に分けし、さらに男女別に分けて蛋白尿に与える影響について、統計解析(Logistic analysis)を使用して解析した。

C. 研究結果

各種データが揃っていて、以前に心臓脳血管疾患既往の無い受診者、212,251名を対象に解析した。男性が85,183名で年齢の中央値(四分位範囲)が66(58-70)歳、BMI 23.6(21.8-25.5)、女性が127,068名で年齢が65(59-70)歳、BMI 22.4(20.4-24.7)であった。

BMIを1 kg/m²ずつ11群に分けた(<18.5, 18.5-19.4, 19.5-20.4, 20.5-21.4, 21.5-22.4, 22.5-23.4, 23.5-24.4, 24.5-25.4, 25.5-26.4, 26.5-27.4, 27.5≤)。BMI 21.5-22.4 kg/m²の群を対照として蛋白尿との関連をLogistic解析を用いて調べた。男女とも、また単変量解析でも多変量解析でもU字型を示した(図1)。多変量解析では年齢・腹囲・収縮期血圧・eGFR・空腹時血糖・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・飲酒といった因子で補正した。さらに性差が顕著で男性ではBMI<20.4 kg/m²で有意に蛋白尿との関連が強かったが女性では18.4 kg/m²未満でそうであった。また男性ではBMI≥25.5 kg/m²で、女性ではBMI≥22.5 kg/m²で有意に蛋白尿との関連がみられた。

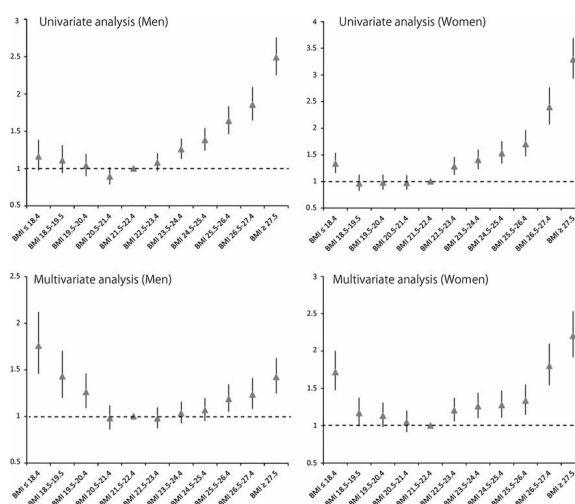


図1. BMI群の蛋白尿へのオッズ比を男女別・単変量分析・多変量分析でみたもの

一方、年齢別(49歳未満、50-59歳、60-69歳、70歳以上)にBMIと蛋白尿の関連をみると、蛋白尿との有意な関連がみられるBMI低値群で年齢が若い傾向にあった(図2)。

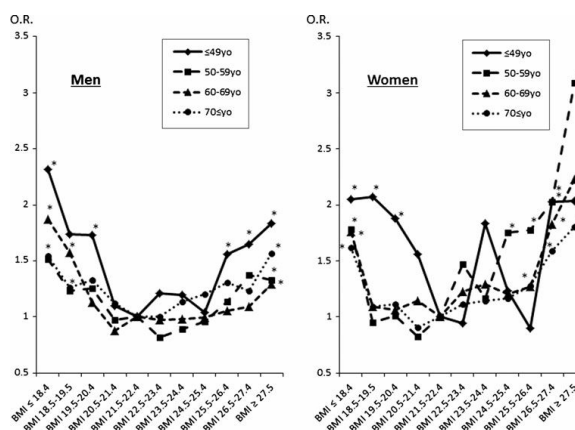


図2. 年齢のBMI別における蛋白尿のオッズ比への影響を男女別にみたもの

D. 考察

BMI高値は国の内外を問わずCKD、脳心血管障害のリスクであることはよく知られている。この研究ではBMI高値、特に日本人女性においてはBMI 22.5 kg/m²以上の群からすでに有意に蛋白尿との関連がみられた。WHOの基準による

と BMI 25 kg/m² 以上を over weight、30 kg/m² 以上を obesity としているがアジア人には不
適当だとの指摘もある。同じ BMI 値で比べた
ときにアジア人と Caucasian では脂肪成分がア
ジア人のほうが多いと報告されている。体脂肪
率から計算した台湾でのデータでは BMI 23
kg/m² 以上を over weight、25 kg/m² 以上を
obesity とすることを提唱している。蛋白尿と
の関連からみるとこの提唱は日本人にも該当
すると思われる。

BMI が男性で 20.4 kg/m² 未満、女性で 18.4
kg/m² 未満の群で有意な蛋白尿との関連がみら
れた理由については今回明らかにできなかつ
た。想定される要因としては、まずは起立性蛋
白尿がある。これは痩身者に多いものでもあり
その可能性がある。また、喫煙率が痩身者に多
かったが、いわゆる COPD は蛋白尿と関連があ
るとの報告もある。しかし、今回は肺疾患の有
無は調査項目に無く明確にはできなかつた。担
癌者もたとえば膜性腎症合併などで蛋白尿と
の関連があるが、やはり調査項目に無く担癌状
態は把握できなかつた。さらに低出生体重者は
BMI 低値と関連があり、生まれつきネフロン数
が少ないので過剰ろ過から蛋白尿が発現する
可能性もあるが、出生時状況は把握できておら
ずこれも不明であった。

E . 結論

BMI 低値は BMI 高値とともに蛋白尿のリスク
である。BMI 低値群における CKD の進行に注視
が必要である。これは横断研究であり、縦断研
究での検討が望まれる。

G . 研究発表

1. 論文発表

1) 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
2013 May 8 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 佐藤祐二、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、
山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭
浩一、渡辺毅：BMI と蛋白尿の関連は U 字型を
示す。第 56 回日本腎臓学会学術総会
2013.5 (東京)

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

CKD予備群に対する腎機能低下因子の検討

研究分担者

笠原 正登 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部

研究協力者

保野 慎治 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センターEBM推進部
横井 秀基 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学
桑原 孝成 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学
仲川 孝彦 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター
森山 賢治 武庫川女子大学薬学部臨床病態解析学

研究要旨

2008年から2011年の特定検診データを用いて、腎機能が正常から軽度低下した症例におけるCKD予防に向けたリスク因子およびその影響についてeGFRを指標として検討を行った。

2008年のeGFR層別にみた3年後のCKD移行率はeGFRの低下とともに非線型的に増加し、2008年eGFRが70未満の層から急激な増加がみられ、CKD予防に向けたリスク管理の観点からeGFRが70以上80未満の症例を解析対象とした。

2008年から2011年のeGFRの変化によって区分したeGFR増加群と減少群において、平均SBP、平均脈圧、平均LDL-C、平均尿酸値はeGFR増加群が減少群と比較して有意に低値であった。同期間の変化量として 腹囲、LDL-C、尿酸値はeGFR増加群が減少群と比較して有意に低下量が大きかった。

各因子について2008年から2011年の平均値および変化率の層別にみると平均腹囲が基準内（男性85cm未満、女性90cm未満）の群が基準外の群と比較して2011年eGFRは高値であり、低下率の増加に伴ってeGFRの増加がみられた。平均SBPが140mmHg未満の群が以上の群と比較して2011年eGFRが高値であったが、低下率の増加に伴ってeGFRの低下がみられた。平均LDL-Cが140mg/dL以上群および未満群の間で2011年eGFRに差はみられなかったが、低下率の増加に伴ってeGFRの増加がみられた。平均尿酸値7mg/dL以下の群が7を超える群と比較して2011年eGFRが高値であり、低下率の増加に伴ってeGFRの増加がみられた。

平均腹囲85cm以上（女性90cm以上）、平均SBP140mmHg以上、平均尿酸値7mg/dL以上をリスク因子と定義するとeGFR変化量はリスク因子の集積に伴って低下した。また、腹囲の減少、LDL-Cの低下、尿酸値の低下をリスク低下と定義するとeGFR変化量はリスク低下数に伴って低下量が減少した。

2011年データを用いてeGFRが70未満となるリスクに対して、カットポイントを7mg/dLとした場合の尿酸値のオッズ比は2.11、カットポイントを140mg/dLとした場合のLDL-Cのオッズ比は1.10であった。SBPでは2011年単年データによるオッズ比は有意ではなく、2008年から2011年の平均値でカットポイントを140mmHgとした場合で1.21であった。

今回の対象集団においてはeGFR低下のリスク因子として腹囲、血圧、LDL-C、尿酸値が挙げられ、これらのリスクを総合的に管理することで腎機能維持に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

CKDは腎不全のみならず心血管疾患発症のリスク因子でもあり、心血管疾患のリスク因子とされている高血圧、脂質異常症、高尿酸血症はCKDのリスク因子である。また、これらはCKDの進展によって増悪する悪循環につながることを示されている。平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究報告によると本邦におけるCKD患者はGFRステージG1で約2800万人、G2で6300万人、G3a以下で約1100万人と報告されておりeGFRが60以上90(mL/min/1.73m²)未満のG2に該当する症例が半数以上を占める。腎機能が正常から軽度低下した段階におけるリスク因子のコントロールによって腎機能のさらなる低下

を未然に防ぐことは心血管疾患の発症においても重要である。今回の研究においては腎機能が正常から軽度低下例を対象として、腎機能低下につながるリスク因子およびその管理目標について検討を行った。

B. 研究方法

1. eGFRへの影響因子の検討

2008年の特定検診データのうち性別、年齢、身長、体重、血圧、血糖、脂質、肝機能、腎機能、既往歴、服薬状況について欠損値のない76464例を対象として、eGFRとの関連性について多変量解析を実施しeGFRへの影響因子を検討した。

2. 解析対象の検討

2008年において脳卒中、心臓病（狭心症、心筋梗塞）、慢性腎不全の既往がなく、eGFRの影響因子として抽出された各因子について2008年から2011年までのデータを有する症例を対象として、2008年eGFRの層別（90以上、80以上かつ90未満、70以上かつ80未満、60以上かつ70未満、50以上かつ60未満、30以上かつ50未満、30未満）に2011年のCKD移行率を評価し、解析対象を設定した。

3. 影響因子の検討

1) eGFR変化区分別各因子の評価

2008年から2011年のeGFR変化量（eGFR）が10%以上増加した群をeGFR増加群、10%以上減少した群をeGFR減少群、eGFRが±10%未満を不変群と定義し、これらの群間における各因子の平均値および変化量を検討した。

2) 各因子のeGFRへの影響の検討

eGFR増加群および減少群間で統計学的な有意差がみられた因子について2008年から2011年の平均値および変化量の層別に2011年eGFRへの影響を検討した。

3) リスク因子の集積とeGFRへの影響の検討

2008年から2011年の平均値の層別評価において2011年eGFRに有意な差のみられた因子について、これらをリスク因子と定義し、その集積数とeGFRの変化量を検討した。

4) リスク因子の低下とeGFRへの影響の検討

2008年から2011年の変化量の層別評価において有意な差のみられた因子について、これらの低下をリスク低下と定義してその集積数とeGFRの変化量を検討した。

5) eGFR低下に対する各因子のオッズ

eGFRが70未満となるリスクに対するeGFRへの影響因子について2011年および2008年から2011年のデータを用いてオッズ比を算出した。

4. 統計解析

解析ソフトはJMP version.10.0.2(SAS Institute Inc. USA)を用い、危険率5%未満を統計学的に有意とした。多変量解析はステップワイズ法および最小二乗法を用いた。多群間の比較は分散分析を実施し、2群間の比較にはTukey-KramerのHSD検定を用いた。オッズ比の検定には²検定を用いた。

C. 研究結果

1. eGFRへの影響因子の抽出

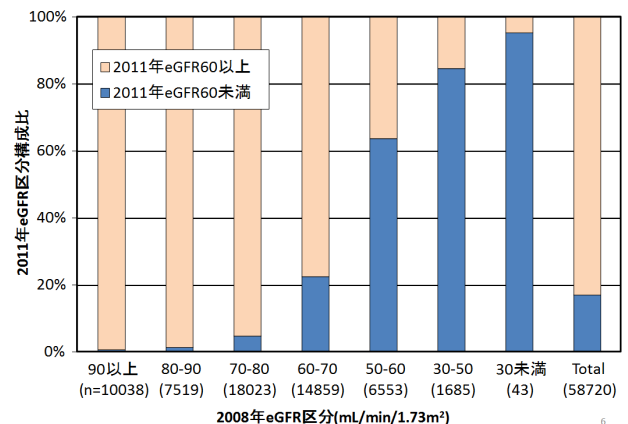
2008年の特定検診データ(n=76464)を用いて、性別、年齢、身長、体重、BMI、腹囲、SBP、DBP、脈圧、空腹時血糖、HbA1c、TG、HDL-C、LDL-C、AST、ALT、 γ -GTP、ヘモグロビン、尿酸、血清クレアチニンを変数としてeGFRへの影響についてステップワイズ法および最小二乗法による多変量解析を実施した。性別(p<0.0001)、年齢(p<0.0001)、腹囲(p=0.0001)、SBP(p=0.0283)、脈圧(p<0.0001)、HbA1c(p<0.0001)、LDL-C(p<0.0001)、 γ -GTP(p<0.0001)、尿酸(p<0.00

01)、血清クレアチニン(p<0.0001)が有意な変数として選択された($R^2=0.7613$, p<0.0001)。

2. 解析対象の検討

eGFRの影響因子として抽出された性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、 γ -GTP、尿酸、血清クレアチニンおよびeGFRについて2008年から2011年までのデータを有する58720例を対象として2008年eGFRの層別評価を行った(Fig1)。2011年eGFRが60未満の割合は全体の17.1%であり、2008年eGFRの各層ではそれぞれ eGFR 90以上:0.8%、80以上90未満:1.5%、70以上80未満:4.9%、60以上70未満:22.6%、50以上60未満:62.8%、30以上50未満:84.7%、30未満:95.3%であった。2008年のeGFR層別にみた2011年のCKD移行率はeGFRの低下とともに非線形的に増加し、2008年eGFRが70以上80未満の層におけるCKD移行率が4.9%であるのに対し、60以上70未満の層では22.6%と急激な増加がみられた。特定検診によるCKD予防の観点からはeGFRが70を割り込む前段階におけるリスク管理が重要であると考え、2008年eGFRが70以上80未満の症例18023例を解析対象とした。

Fig1: eGFRと3年後のCKD頻度



3. 影響因子の検討

1) eGFR変化区分別各因子の評価

解析対象18023例の症例背景をTable.1に示す。eGFR増加群は3116例(17.3%)、不変群は10153例(56.3%)、減少群は4754例(26.4%)であった。2008年eGFRは全体では75.3±2.2(mL/min/1.73m²)、各群ではそれぞれ75.3±2.2、75.3±2.3、75.3±2.1で群間に差はみられなかった。

2009年から2011年のeGFRは2009年(全体、増加群、不変群、減少群:79.20±9.26、81.27±10.24、75.80±8.80、69.94±7.80)、2010年(74.11±9.35、81.40±10.19、74.71±7.82、68.07±7.79)、2011年(73.86±9.70、89.40±6.53、74.28±3.41、62.58±4.27)で2009年から2011年においては3群間で有意差がみられた(いずれもP<0.0001)(data not shown)。

eGFRの変化区分別の2008年から2011年の各因子の平均値をTable.2に示す。SBP、脈圧、LDL-C、尿酸はeGFR増加群が減少群に比較して有意に低値で、 γ -GTPは増加群が有意に高値であった。eGFRの変化区分別の2008年から2011年の各因子の変化量をTable.3に示す。腹囲、LDL-C、尿酸はeGFR増加群が減少群と比較して

有意な低下がみられた。一方、SBP、脈圧はeGFR減少群が増加群と比較して有意な低下がみられた。

Table.1: 2008年症例背景

	Total	eGFR増加群	eGFR不変群	eGFR減少群
n	18023 (100.0%)	3116 (17.3%)	10153 (56.3%)	4754 (26.4%)
男性:n (%)	6628 (36.8%)	1216 (39.0%)	3592 (35.4%)	1820 (38.3%)
年齢: mean ± sd	62.6 ± 7.0	61.8 ± 7.7	62.5 ± 7.0	63.3 ± 6.6
身長: mean ± sd	156.1 ± 8.5	156.2 ± 8.6	155.9 ± 8.4	156.4 ± 8.4
体重: mean ± sd	57.1 ± 10.2	57.5 ± 10.4	56.8 ± 10.0	57.5 ± 10.2
腹囲: mean ± sd	83.6 ± 8.8	84.0 ± 9.0	83.4 ± 8.8	83.6 ± 8.7
SBP: mean ± sd	128.7 ± 17.3	127.8 ± 17.0	128.3 ± 17.2	130.1 ± 17.6
脈圧: mean ± sd	52.3 ± 12.5	51.7 ± 12.4	52.1 ± 12.3	53.1 ± 12.7
LDL-C: mean ± sd	127.0 ± 29.4	127.2 ± 29.8	127.2 ± 29.2	126.4 ± 29.6
γ-GTP: mean ± sd	32.4 ± 36.7	35.2 ± 42.3	31.7 ± 34.4	32.1 ± 37.5
HbA1c: mean ± sd	5.27 ± 0.52	5.27 ± 0.51	5.26 ± 0.50	5.30 ± 0.58
尿酸: mean ± sd	5.09 ± 1.26	5.15 ± 1.34	5.06 ± 1.25	5.14 ± 1.25
eGFR: mean ± sd	75.3 ± 2.2	75.2 ± 2.2	75.3 ± 2.3	75.3 ± 2.1

Table.2: 2008-2011年平均値

	Total	eGFR増加群	eGFR不変群	eGFR減少群	多重比較	増加群 vs 減少群
腹囲: mean ± sd	83.4 ± 8.5	83.7 ± 8.6	83.3 ± 8.5	83.6 ± 8.5	0.0025	0.6033
SBP: mean ± sd	128.1 ± 14.2	127.7 ± 13.9	127.7 ± 14.2	129.0 ± 14.3	<0.0001	0.0004
脈圧: mean ± sd	52.3 ± 9.9	52.2 ± 9.9	52.1 ± 9.7	52.8 ± 10.2	0.0002	0.0263
LDL-C: mean ± sd	125.3 ± 24.8	123.9 ± 25.1	125.6 ± 24.7	125.6 ± 24.7	0.0007	0.0137
γ-GTP: mean ± sd	31.7 ± 31.6	34.3 ± 37.1	31.1 ± 29.6	31.4 ± 31.6	<0.0001	<0.0001
HbA1c: mean ± sd	5.30 ± 0.49	5.30 ± 0.51	5.28 ± 0.47	5.32 ± 0.50	0.0001	0.0721
尿酸: mean ± sd	5.1 ± 1.2	5.0 ± 1.2	5.0 ± 1.2	5.3 ± 1.2	<0.0001	<0.0001
eGFR: mean ± sd	73.9 ± 9.7	89.4 ± 6.5	74.4 ± 3.4	62.6 ± 4.3	<0.0001	<0.0001

Table.3: 2008-2011年変化量

	Total	eGFR増加群	eGFR不変群	eGFR減少群	多重比較	増加群 vs 減少群
Δ腹囲: mean ± sd	-0.2 ± 4.9	-0.5 ± 5.1	-0.2 ± 4.8	0.0 ± 4.9	<0.0001	<0.0001
ΔSBP: mean ± sd	-0.8 ± 15.7	0.5 ± 15.9	-0.6 ± 15.4	-2.1 ± 16.0	<0.0001	<0.0001
Δ脈圧: mean ± sd	0.3 ± 12.5	1.4 ± 12.8	0.3 ± 12.3	-0.5 ± 12.5	<0.0001	<0.0001
ΔLDL-C: mean ± sd	-3.3 ± 25.9	-6.4 ± 25.7	-3.2 ± 25.4	-1.5 ± 26.8	<0.0001	<0.0001
Δγ-GTP: mean ± sd	-1.4 ± 26.6	-2.0 ± 36.6	-1.1 ± 23.3	-1.8 ± 25.5	0.0987	0.6006
ΔHbA1c: mean ± sd	0.04 ± 0.32	0.04 ± 0.34	0.04 ± 0.29	0.04 ± 0.37	0.5320	0.8899
Δ尿酸: mean ± sd	-0.02 ± 0.77	-0.35 ± 0.78	-0.04 ± 0.71	0.25 ± 0.8	<0.0001	<0.0001
ΔeGFR: mean ± sd	-1.4 ± 9.5	14.2 ± 5.8	-0.9 ± 2.7	-12.7 ± 4.0	<0.0001	<0.0001

2) 各因子のeGFRへの影響の検討

eGFR増加群と減少群間において2008年から2011年の平均値として有意な差がみられた因子のうち腹囲、SBP、LDL-C、UAについて平均値および変化量の層別に2011年のeGFR値の評価を行った。

) 腹囲

2008年から2011年の平均腹囲が男性では85cm未満(女性では90cm未満)および85cm以上(女性では90cm以上)をそれぞれ基準内群(n=12859)、基準外群(n=5164)とした。また同期間の変化率が-5%超(n=3152)、-5%~0%(n=5788)、+0%~5%未満(n=6016)、+5%以上(n=3067)の層別に2011年eGFRを比較した(Fig.2)。全例の2011年eGFRは73.86 ± 9.70で平均腹囲が基準内の群は基準外の群と比較してeGFRが有意に高値であ

Fig.3: SBPとeGFR

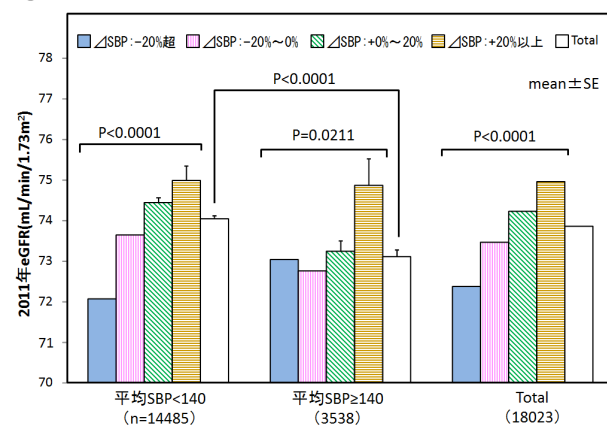
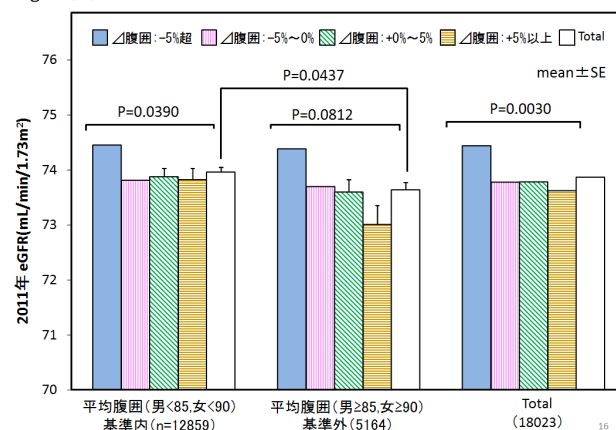


Fig.2: 腹囲とeGFR



た(73.95 ± 9.67 vs 73.63 ± 9.78, p=0.0437)。また、腹囲変化率の層別にみると2011年eGFRは群間に差がみられ、減少率の大きい群においてeGFRが高値であった(全例: -5%超群: 74.43 ± 10.34, -5%~0%群: 73.77 ± 9.37, +0%~5%未満群: 73.78 ± 9.58, +5%以上群: 73.61 ± 9.86, p=0.0030)。

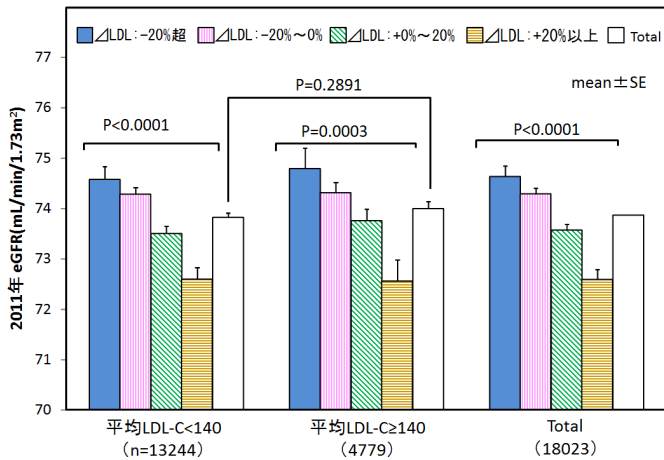
) SBP

平均SBPが140mmHg未満および140mmHg以上、また、同期間の変化率が-20%超、-20%~0%、+0%~5%、+5%以上の層別に2011年eGFRを比較した(Fig.3)。全例のeGFRは73.86 ± 9.70、平均SBPが140mmHg未満群では140mmHg以上群と比較してeGFRが有意に高かった(74.04 ± 9.68 vs 73.12 ± 9.76, p<0.0001)。また、SBPの減少率の増加にしたがってeGFRの低下がみられた(全例: -20%超群: 72.38 ± 10.05, -20%~0%群: 73.47 ± 9.46, +0%~5%群: 74.23 ± 9.65, +5%以上群: 74.96 ± 10.16, p<0.0001)。

) LDL-C

平均LDL-Cが140mg/dL未満および140mg/dL以上、また、変化率が-20%超、-20%~0%、+0%~20%、+20%以上の層別に2011年eGFRを比較した(Fig.4)。全例のeGFRは73.86 ± 9.70、平均LDL-Cが140mg/dL未満群と140mg/dL以上群では有意な差はみられなかった(p=0.2891)がLDL-Cの減少率の増加にしたがってeGFRの増加がみられた(全例: -20%超群: 74.63 ± 10.43, -20%~0%群: 74.28 ± 9.57, +0%~20%群: 73.57 ± 9.56, +20%以上群: 72.58 ± 9.53, p<0.0001)。

Fig.4: LDL-CとeGFR



尿酸

平均尿酸値が7mg/dL以下および7mg/dL超、また、変化率が-10%超、-10%~0%、+0%~10%、+10%以上の層別に2011年eGFRを比較した(Fig.5)。全例のeGFRは 73.86 ± 9.70 、平均尿酸値が7mg/dL以下の群では7mg/dL以上の群と比較してeGFRが有意に高かった(73.99 ± 9.73 vs 71.95 ± 9.15 , $p < 0.0001$)。また、尿酸の減少率が増加するにしたがってeGFRの増加がみられた(全例: -10%超群: 77.33 ± 10.24 , -10%~0%群: 75.11 ± 9.39 , +0%~10%群: 72.99 ± 8.82 , +10%以上群: 70.29 ± 9.19 , $p < 0.0001$)。

Fig.5: UAとeGFR

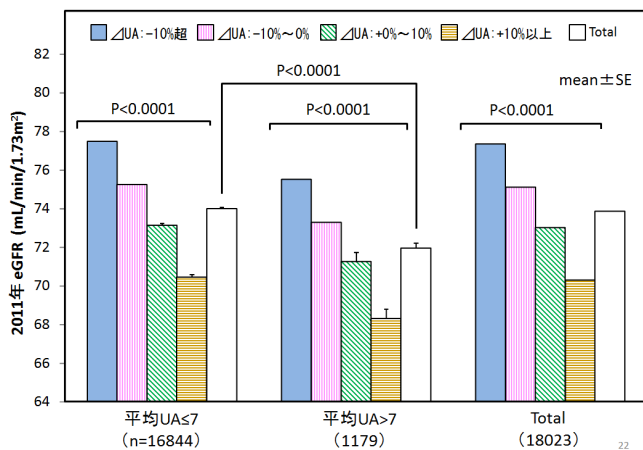
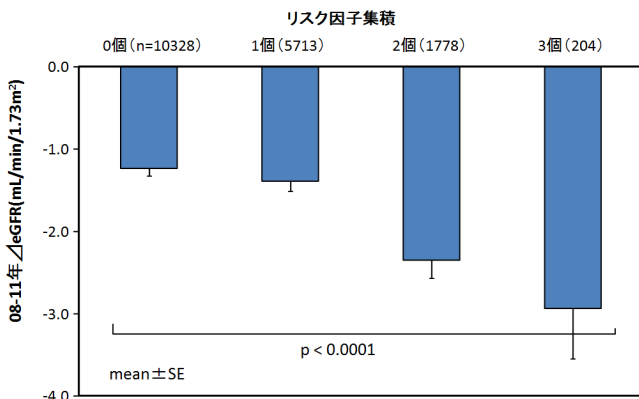


Fig.6: リスク因子の集積と ΔeGFR

リスク因子: 平均腹囲 $\geq 85\text{cm}$ (女性 $\geq 90\text{cm}$), 平均SBP $\geq 140\text{mmHg}$, 平均UA $\geq 7\text{mg/dL}$



3) リスク因子の集積とeGFRへの影響

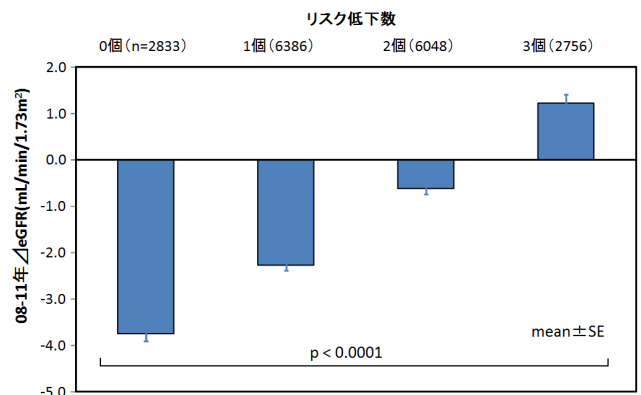
2008年から2011年の平均値の層別評価において、その低下とeGFRの増加に関連性がみられた平均腹囲(Fig.2)、平均SBP(Fig.3)、平均UA(Fig.5)について、平均腹囲85cm以上(女性90cm以上)、平均SBP140mmHg以上、平均UA7mg/dL超を各々、リスク因子と定義し、その集積数とeGFRの変化量を評価した(Fig.6)。リスク因子の集積に伴いeGFRの低下量は増大した(リスク因子0個: -1.23 ± 9.44 , 1個: -1.39 ± 9.56 , 2個: -2.35 ± 9.45 , 3個: -2.93 ± 8.76 , $p < 0.0001$)。

4) リスク因子の軽減とeGFRへの影響

2008年から2011年の変化量の層別評価において、その低下とeGFRの増加に関連性がみられた腹囲変化量(Fig.2)、LDL-C変化量(Fig.4)、UA変化量(Fig.5)について、これらの減少をリスク低下と定義し、その集積数とeGFRの変化量を評価した(Fig.7)。リスク低下の集積に伴ってeGFRの低下量は減少した(リスク低下0個: -3.74 ± 8.63 , 1個: -2.26 ± 9.30 , 2個: -0.61 ± 9.61 , 3個: $+1.22 \pm 9.62$, $p < 0.0001$)。

Fig.7: リスクの低下と ΔeGFR

リスク低下: 腹囲減少, LDL-C低下, 尿酸値低下



5) eGFRの低下に対する各因子のオッズ

eGFRが70未満となるリスクについて、LDL-C, SBP, 尿酸の各因子のオッズ比を2011年データを用いて算出した(Table.4)。

Table.4: eGFR低下に対する各因子のオッズ

Factor	Cut point	11eGFR ≥ 70	11eGFR < 70	Odds	95% CI	P value
SBP	11 SBP < 140	9454	4384	1.02	0.94-1.10	0.5774
	11 SBP ≥ 140	2840	1345			
	08-11 Ave SBP < 140	9998	4487	1.21	1.11-1.30	<0.0001
	08-11 Ave SBP ≥ 140	2296	1242			
LDL-C	11 LDL-C < 100	2452	1068	1.08	1.00-1.18	0.0400
	11 LDL-C ≥ 100	9842	4661			
	11 LDL-C < 120	5655	2533	1.07	1.00-1.14	0.0251
	11 LDL-C ≥ 120	6639	3196			
	11 LDL < 140	9009	4088	1.10	1.02-1.18	0.0070
11 LDL ≥ 140	3258	1641				
UA	11 UA ≤ 7	11528	5026	2.11	1.89-2.34	<0.0001
	11 UA > 7	766	703			

SBP

2011年のSBPが140mmHg以上の140mmHg未満に対するオッズ比は有意ではなかった($p = 0.5774$)が、2008年から2011年の平均SBPを用いてカットポイントを140とした場合のオッズは1.21($p < 0.0001$)であった。

) LDL-C

2011年のLDL-Cが100mg/dL以上の100mg/dL未満に対するオッズ比は1.08($p=0.040$)、カットポイントを 120, 140とした場合のオッズ比はそれぞれ1.07($p=0.0251$), 1.10($p=0.0070$)であった。

) 尿酸

2011年の尿酸値が7mg/dLを超える場合の7mg/dL以下に対するオッズ比2.10($p<0.0001$)であった。

D. 考察

我々は、予防の観点から今後のCKDを発症する予備群と考えられる腎機能 eGFR:70-80ml/minを重要視し、この腎機能経度低下群に対してこれらの群のさらなる腎機能低下に関する要因を検討した。

今回の検討では、肥満群、非肥満群のいずれの群でも腹囲を5%以上低下させるほうが、有意に腎機能改善を認めることが明らかとなった。これは、BMIがコントロールされていない人でも、少しの生活習慣の改善から効果が現れ始めることを意味しており、早期介入のモチベーションにつながる結果であった。

血清LDL値に関して、平均のLDL値が140mg/dL以上および未満の両群において、LDL値が増加すると腎機能は悪化し、減少すると改善する事が明らかとなった。これは、尿酸値でも同様で、尿酸値7.0mg/dL以上と以下の両群に分けて比較しても同様の結果が得られた。さらに、尿酸値の比較では、尿酸値の平均値が7.0mg/dLより低値の群のほうが、高値の群よりも腎機能が改善している事が明らかとなった。本来腎機能低下による尿酸排泄低下が高尿酸血症の原因となる事は知られているが、今回のように尿酸排泄に影響の少ない腎機能群(eGFR:70-80ml/min)を対象にしており、その中でもより尿酸を低下させる方が腎機能の更なる改善を認めたことは、高尿酸血症治療の方向性を決める上で重要な結果であると考えられる。

平均腹囲85cm(女性90cm)以上、平均SBP140mmHg以上、平均尿酸値 >7.0 mg/dLをリスク因子として、これらのリスク因子が腎機能に及ぼす影響を検討すると、因子の個数の多い方が腎機能低下は大きく、逆に因子をすべて減少させると腎機能が上昇することが明らかとなり、検診指導の方向性を検討する課題が明確になってきたと考える

E. 結論

平均腹囲85cm(女性90cm)以上、平均SBP140mmHg以上、平均尿酸値 >7 は腎機能低下に対するリスク因子であり、これらを改善することは腎機能保護にとって重要なファクターである事が明らかとなった。

(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。個人情報情報は取り扱わない。

G. 研究発表 なし

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

「運動習慣と蛋白尿の関連 ～実効ある特定保健指導プログラムの提言に向けた検討～」

研究分担者
守山 敏樹

大阪大学保健センター

教授

研究要旨：

特定健康診査・保健指導において、CKDを対象とした保健指導は設定されていない。しかし、CKDは特定健康診査・保健指導制度の最大の目標である心血管疾患のリスクであり、かつ医療経済の負担を増す末期腎不全・透析に至るリスクでもあり、CKD対策を抜きにした特定健康診査・保健指導の実施は実効性に問題が生じる可能性が予想される。今回、我々の班研究で収集した特定健診を対象とした横断研究において運動習慣は蛋白尿出現の予防因子であることが明らかとなった。運動習慣は生活習慣の一つの中核をなすものであり、それがCKD発症進展に及ぼす影響を及ぼすかは、今後の保健指導のあり方を考える上で有用性が高く、エビデンスに基づいた実効性のある保健指導法構築に寄与することが期待される。また、この保健指導法の中で運動習慣に関する保健指導は、特定健康診査後の介入として食事指導と並んで重要な位置づけにある。運動習慣が、蛋白尿の予防すなわちCKDの発症の予防効果があることが示唆される本研究結果は非常に重要な知見と考えられる。

A. 研究目的

特定健康診査・保健指導では、メタボリックシンドロームを対象とした保健指導が体系的に実施されている。一方、近年の研究によりわが国に1350万人程度存在することが明らかとなったCKDは特定健康診査の結果に基づく保健指導の対象とはなっていない。CKDが心血管イベントのリスク因子であり、またメタボリックシンドロームがCKDの発症・進展因子であることが明らかとなってきた現状を踏まえると特定健康診査結果に基づいたCKD対策を推進することは国民の健康増進を考える上で意義深い。本研究は特定健康診査・保健指導におけるCKD対策のあり方について、特に実効のある保健指導の進め方の具体案を提示することを目的とする。

本年度は、保健指導の対象となる運動習慣に焦点をあて、本研究班で収集した特定健診コホートのデータを用いて横断研究を実施した。

運動習慣は、図1に示されるように虚血性心疾患の発症を予防することはよく知られ

ている。

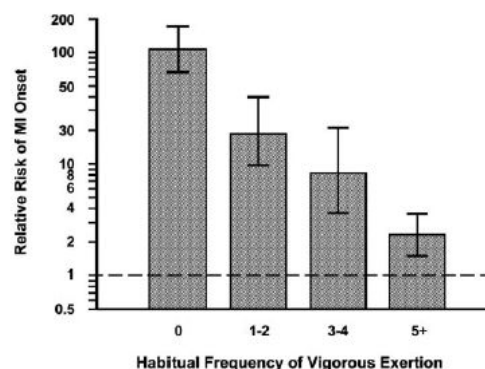


図1 運動習慣と虚血性心疾患の関連 Thompson-PD, Franklin BA, et al, Circulation. 2007 May 1;115(17):2358-68.

この機序としては耐糖能を良くし、糖尿病を予防し、また同様にメタボリック症候群を予防する効果によるものが想定されてきた。近年、糖尿病と同程度にCKDは虚血性心疾患のリスクを上昇させることが報告されてきた。

しかしながら運動習慣が、CKDの発症を予

防することで、虚血性心疾患の予防効果を持つ可能性についての検討はなされてきていない。

以上をふまえて、運動習慣が蛋白尿予防因子として効果を持つかどうかについて以下の検討を行った。

B . 研究方法

当研究班で収集した沖縄・茨城・宮城・新潟・東京・大阪・福島・福岡で特定健診を受け、検討項目に関して欠損値の無い290213人を対象とした。

運動スコアは、運動習慣（「1日30分以上の軽く汗をかく運動を週1日以上、1年以上実施」、「日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施」、「ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い」）のうち該当する項目の合計を運動スコア(0~3)と定義した。アウトカムとしては、尿蛋白(+)以上とした。説明変数として、年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往を検討した。

このデータを基に運動スコアによる、蛋白尿陽性に対するハザード比を検討した。さらに運動スコアとBMIの間に男性においてのみインターラクションがあったので、男女に分け、BMI毎の運動スコアによる、蛋白尿陽性に対するハザード比の検討を行った。

(倫理面への配慮)

提供された情報には個人を特定できるものは含まれないよう配慮されている。

C . 研究結果

1)運動スコアの蛋白尿の陽性に対するハザード比の検討(全体)

運動スコアは全体として、尿蛋白の陽性率を有意に低下させた(運動スコア1 0.9 [0.86 - 0.94], $P<0.001$, 運動スコア2 0.85 [0.81 - 0.9], $P<0.001$, 運動スコア3 0.77 [0.73 - 0.81] $HR0.9$, $P<0.001$)。(図2)

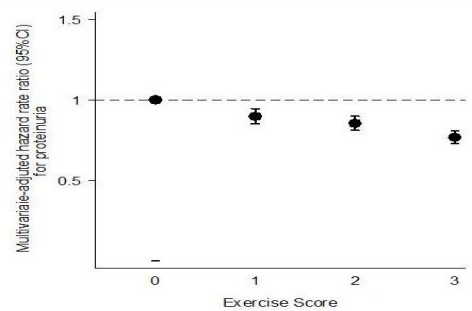


図2 運動スコアの蛋白尿陽性に対するハザード比 (年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往で調整)

2) BMIで層別化を行った運動スコアの蛋白尿の陽性に対するハザード比の検討(男女別)

運動スコアとBMIの間に男性においてのみインターラクションがあった。そこで、BMIで5分位にわけて検討を行うと、第3分位(22.9<BMI<24.1)以上では運動スコアによる尿蛋白陽性率の改善は有意には認めなくなった。(図3)

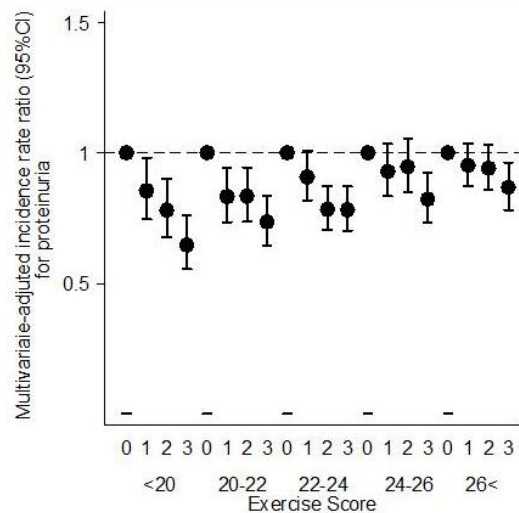


図3 男性におけるBMIで層別化した運動スコアの蛋白尿陽性に対するハザード比 (年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往で調整)

女性においては、BMIに関連なく運動スコアによる尿蛋白陽性率の改善が認められた(図4)。男性におけるBMI上昇が運動スコアによる尿蛋白陽性率改善効果を減弱させ

るのは、肥満が運動の良い効果を打ち消す可能性とレポートバイアス(運動していると報告しているが実際はしていない)の可能性が考えられた。

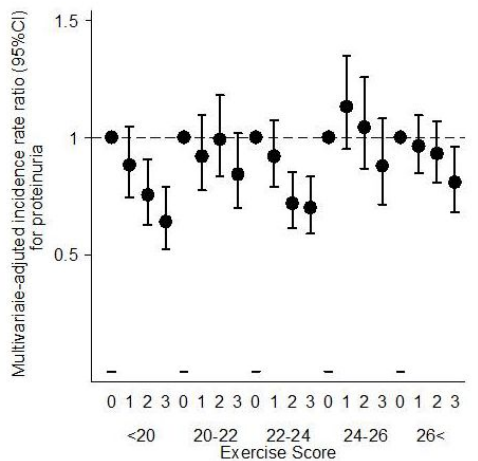


図4 女性におけるBMIで層別化した運動スコアの蛋白尿陽性に対するハザード比 (年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往で調整)

D. 考察

健康診断時に問診を通して得られる生活習慣に関する情報が保健指導に当たって重要であることに異論はないと考えられるが、どのような生活習慣がCKDの発症・進展に関与するかのエビデンスは限られている。本研究で初めて運動習慣が蛋白尿出現の予防因子であることが明らかとなった。これを踏まえてCKD対策のなかで運動習慣に対する有効な保健指導を確立していくことが必要である。

E. 結論

今回の特定健診を対象とした縦断研究において運動習慣が蛋白尿出現の予防因子であることが明らかとなった。運動習慣は生活習慣の一つの中核をなすものであり、それがCKD発症進展にいかなる影響を及ぼすかは、今後の保健指導のあり方を考える上で有用性が高く、エビデンスに基づいた実効性のある保健指導法構築に寄与することが期待される。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, Takao T, Yamamoto R, Nishida M, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Nonomura N. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology*. 2013;82(4):814-9.
- 2) Mikami A, Matsushita M, Adachi H, Suganuma N, Koyama A, Ichimi N, Ushijima H, Ikeda M, Takeda M, Moriyama T, Sugita Y. Sense of coherence, health problems, and presenteeism in Japanese university students. *Asian J Psychiatr*. 2013 Oct;6(5):369-72.
- 3) Nakanishi K, Nishida M, Ohama T, Moriyama T, Yamauchi-Takahara K: Smoking associates with visceral fat accumulation especially in women. *Cir J* 2014 in press
- 4) 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 and Watanabe T: An association between serum -glutamyltransferase and proteinuria in drinkers and non-drinkers: a Japanese nationwide cross-sectional survey. *Clin Exp Nephrol*. 2014 in press
- 5) 守山敏樹 CKDと薬剤：特集CKDの外来診療 -up to date 成人病と生活習慣病 43(1) 103-107, 2013
- 6) 守山敏樹 CKD悪化予防のための診療の実際 栄養管理：慢性腎臓病（CKD）診療の新たなステージ『CKD診療ガイド2012』を手がかりとして- *Progress In Medicine* 33(2) 231-234, 2013

単行本

- 1) 守山敏樹 「加齢と腎疾患の予知・予防」
高年齢労働者のための職場づくり-65歳
定年制に対応する労働安全衛生戦略-神
代雅晴編著 中央災害防止協会 p60-70,
2013

学会発表

- 1) Yamamoto R, Shinzawa M, Teranishi J,
Ishigami T, Kawada N, Nishida M,
Yamauchi-Takahara K, Rakugi H,
Isaka Y, Moriyama T: Soft drink
intake And prediction of
proteinuria: a retrospective cohort
study. ASN Kidney Week 2013, Atlanta
GA, Nov5-10
- 2) 大賀由花, 梅林亮子, 草谷悦子, 守山敏
樹 第16回日本腎不全看護学会学術集
会・総会CKD外来看護における認知症を有
する超高齢者の腎代替療法開始見合わせ
事例の検討 2013年11月16-17日 パシ
フィコ横浜 横浜

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

「5つの健康習慣（禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事）と回復性睡眠に関する研究」

研究分担者

成田 一衛 新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科学 教授

研究協力者

若杉 三奈子 新潟大学教育研究院臓器関連研究センター 特任助教

研究要旨

生活習慣病対策には睡眠障害の改善も重要である。さまざまな生活習慣病発症予防に有効な5つの健康習慣と、非回復性睡眠（睡眠で休養が十分とれていない）との関連を、本研究事業で作成した全国特定健診データセットを用いて検討した。男女とも5つの健康習慣スコアが高いほど非回復性睡眠の割合が低く、年齢、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、CKDで補正後も、5つの健康習慣スコアが高いほど回復性睡眠の割合が低いことを明らかにした。本研究により、特定健康診査の標準的な問診票で得られる情報をより有効に活用できる可能性が示された。これまでの保健指導は、異常値を認めてから介入することが多かったが、問診票で得られる生活習慣の情報を生かすことで、異常値を認める前からの生活習慣への効果的な介入に繋がる可能性がある。回復性睡眠は、生活習慣改善のモチベーションに繋がる可能性があり、特定健診の保健指導時に5つの健康習慣とともに睡眠についても指導を行うことで、包括的で効果的な保健指導に繋がる。

A. 研究目的

睡眠障害と生活習慣病には相互に密接な関連がある。例えば、睡眠時間はCKD、肥満、2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症、冠動脈疾患といった、さまざまな生活習慣病の発症と関連があることが疫学研究で多数報告されている。さらに、睡眠時間だけでなく、睡眠の質がその関係に影響を与えることが報告されている。そのため、従来の生活習慣病対策に加え、睡眠障害の改善も重要である。

事実、厚生労働省が健康寿命の延伸などを実現するために2000年に提言した“21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）”

でも、睡眠を含めた休養について具体的な数値目標が掲げられていた。しかし、評価作業チームによる健康日本21の最終評価では、その割合は減少し目標値を達成していたが、睡眠の確保のために睡眠補助品やアルコールを使うことがある人の割合は増加していた。そのため、2013年度からの健康日本21（第二次）でも、引き続き、睡眠による休養を十分とれていない者の割合の減少を目標に掲げている。

しかし、具体的に何をどうすれば、睡眠による休養を十分とれていない者の割合を減らせるのかは明らかではない。

そこで、私共は特定健診での問診に着目した。

特定健診の標準的な問診票には、「睡眠で休養が十分とれている(1. はい 2. いいえ)」が含まれている。この情報と、同じく特定健診から計算できる5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)との関連を明らかにすれば、特定健診での保健指導時に、生活習慣と共に介入が期待できる。私共は、5つの健康習慣を特定健診の標準的な問診項目と計測値から簡便に評価する方法を作成し、遵守する健康習慣の数が多いほど、慢性腎臓病(CKD)の発症が少ないことをすでに報告した。

本研究の目的は、5つの健康習慣スコアと回復性睡眠との関連を明らかにすることで、睡眠による休養を十分とれていない者の割合を減少するための具体的な提言を行うことである。

B. 研究方法

本研究事業で作成したデータセットを用いた横断観察研究である。40~74歳の2008年特定健診受診者を解析対象とし、欠損値のある者は除外した。5つの健康習慣スコアは先行研究と同様に、健康的な生活習慣に1点、不健康な習慣には0点を与え、5項目を合計し求めた(スコアは0から5点)。

禁煙(禁煙なら1点)

「現在、たばこを習慣的に吸っている」が「いいえ」だと1点、「はい」だと0点とした。

体重管理(BMI(Body mass index)が25kg/m²未満なら1点)

特定健診の身長、体重より以下の計算でBMIを計算した。

$BMI = \text{体重(kg)} \div (\text{身長(m)} \times \text{身長(m)})$

節酒(1日1合(アルコール換算約20g/日)未満なら1点)

運動習慣(2つとも「はい」なら1点)

「1回30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施」

「日常生活において歩行または同等の身体

活動を1日1時間以上実施」

この設定根拠は、エクササイズガイド2006(厚生労働省)で週23エクササイズ以上を推奨しているためである。軽く汗をかく運動30分を週2回行うと6エクササイズ/週に相当し、歩行1時間を週7日行うと21エクササイズ/週となり、合計27エクササイズ/週で、上記の推奨範囲内となる。

食習慣(2つとも、「いいえ」なら1点)

「夕食後に間食(3食以外の夜食)をとることが週に3回以上ある」

「朝食を抜くことが週に3回以上ある」

アウトカムは非回復性睡眠とし、「睡眠で休養が十分とれている」が「はい」なら回復性睡眠、「いいえ」なら非回復性睡眠と定義した。男女別に解析し、ロジスティック回帰分析を用いて、5つの健康習慣スコアと非回復性睡眠との関連を検討した。

(倫理面への配慮)本研究はすでに福島県立医科大学にて承認されている。本研究は、介入を伴わない観察研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行った。使用したデータセットは個人を特定できない状態となっている。

C. 研究結果

解析対象者は男性97,062人(平均年齢63.9歳)、女性146,705人(同63.7歳)であり、男性18,678人(19.2%)、女性38,539人(26.3%)が非回復性睡眠と回答した。男女とも加齢とともに非回復性睡眠の割合は減少した(P for trend < 0.0001)。5つの健康習慣スコアが高いほど、非回復性睡眠の割合が低かった(図1)。

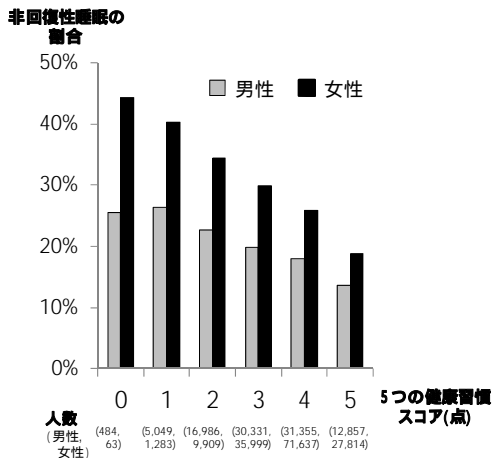


図1. 5つの健康習慣スコアと非回復性睡眠の割合

男女とも、遵守する5つの健康習慣の数が多いほど、非回復性睡眠の割合が低かった(P for trend < 0.0001)。

年齢、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、CKDの有無で補正後も、5つの健康習慣スコアが低いことは非回復性睡眠の有意なリスク要因であった(健康習慣スコアが5点(最も望ましい健康習慣)に比した0点のオッズ比(95%信頼区間): 男性 1.59 (1.29-1.97)、女性 2.88 (1.74-4.76))。脳卒中、心臓病、慢性腎不全の既往の有無で補正しても同様であり、年齢階級、薬剤使用、肥満の有無による層別解析でも同様の結果であった。

D. 考察

5つの健康習慣スコアが高いほど回復性睡眠の割合が低いことを明らかにした。本研究により、特定健康診査の標準的な問診票で得られる情報をより有効に活用できる可能性が示された。これまでの保健指導は、異常値を認めてから介入することが多かったが、問診票で得られる生活習慣の情報を生かすことで、異常値を認める前から不健康な生活習慣に介入することができる。5つの健康習慣は、CKD予防のみならず、遵守する数が多いほど、2型糖尿病、冠動脈疾患、脳卒中、突然死、癌の発症が少なく、生命予後が良好であることが明らかになっており(図2)、5つの健康習慣による評価と介入は、さまざまな疾病予防に繋がる。さらに

本研究結果から、回復性睡眠にも繋がる可能性が示唆された。

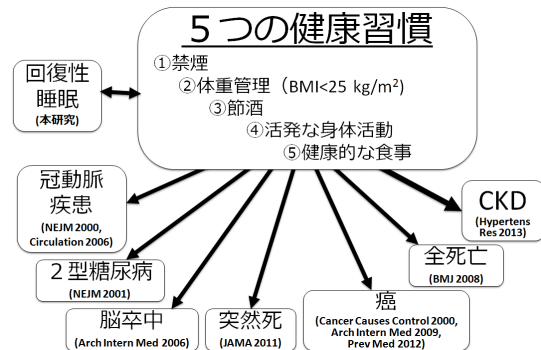


図2. 5つの健康習慣はCKDのみならず、さまざまな疾患を予防する

遵守する5つの健康習慣の数が多いほど、疾患発症予防効果が高いことが報告されている。研究により、身体活動や食事の定義は若干異なるが、活発な身体活動、健康的な食事という点で、すべて共通している。本研究結果から、回復性睡眠との関連が明らかになった。

特定健診の保健指導時に、生活習慣と一緒に睡眠についても指導を行うことは、より効果的な保健指導に繋がる可能性がある。快眠を健康のバロメータと感じている国民は多いため、回復性睡眠を得ることが生活習慣改善のモチベーションに繋がる可能性があるからである。さらに、特定健診・保健指導の場を利用することは、全国的な実践が可能となり、健康日本21(第二次)の目標達成のための有効な対策案となりうる。

本研究は横断研究であるため、因果関係については言及できない。すなわち、不健康な生活習慣が非回復性睡眠の原因なのか、あるいは逆に、非回復性睡眠が不健康な生活習慣の原因なのかは明らかではない。今後、本研究事業で作成したデータセットを用いた縦断研究を行い、5つの健康習慣の変化と非回復性睡眠の割合の変化について検討する予定である。

E. 結論

遵守する5つの健康習慣の数が多いほど、回復性睡眠の割合が高いことを明らかにした。5つの健康習慣を用いた保健指導は、様々な疾患予防に加え、回復性睡眠に繋がる可能性がある。

特定健診の保健指導時に 5 つの健康習慣とともに睡眠についても指導を行うことで、包括的で効果的な保健指導に繋がる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I. A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study. **Hypertens Res.** 36:328-333, 2013
- 2) Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I. Cause-Specific Excess Mortality Among Dialysis Patients: Comparison With the General Population in Japan. **Ther Apher Dial.** 17:298-304, 2013
- 3) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Increased Risk of Hip Fracture among Japanese Hemodialysis Patients. **J Bone Miner Metab** 31:315-321, 2013
- 4) Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, Taniguchi M, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Regional variation in hip fracture incidence among Japanese hemodialysis patients. **Ther Apher Dial.** 2013 Aug 27. doi: 10.1111/1744-9987. 12074 [Epub ahead of print]
- 5) Wakasugi M, Kazama JJ, Tokumoto A, Suzuki K, Kageyama S, Ohya K, Miura Y, Kawachi M, Takata T, Nagai M, Ohya M, Kutsuwada K, Okajima H, Ei I, Takahashi S, Narita I. Association of warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: A prospective cohort study. **Clin Exp Nephrol.** 2013 Oct 11.

[Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 若杉三奈子、風間順一郎、山本卓、川村和子、松尾浩司、成田一衛 . 5 つの健康習慣 (禁煙、体重管理、飲酒、運動、食事) の遵守は慢性腎臓病の発症を大幅に減らす可能性がある . 第 56 回日本腎臓学会学術総会 , 東京 , 2013 年 5 月
- 2) 若杉三奈子、松尾浩司、川村和子、山本卓、風間順一郎、成田一衛 . 日本の透析患者における自殺 / 治療拒否死亡率は、一般住民の 3 倍である . 第 110 回日本内科学会講演会 , 東京 , 2013 年 4 月
- 3) 若杉三奈子、永井雅昭、横田さおり、大森健太郎、藤川浩一、青池郁夫、大森伯、川村和子、山本卓、松尾浩司、高橋良光、風間順一郎、成田一衛 . 血液透析患者における耳朶皺襞の陽性割合 . 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 , 福岡 , 2013 年 6 月
- 4) 若杉三奈子、風間順一郎、徳本明秀、鈴木健介、影山慎二、大矢薫、三浦義明、河内衛、高田琢磨、永井雅昭、大矢実、成田一衛 . 血液透析患者の心房細動におけるワルファリン投与の有用性 . 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 , 福岡 , 2013 年 6 月
- 5) 若杉三奈子、和田篤志、谷口正智、成田一衛 . 透析患者における大腿骨頸部骨折発症の地域検討 (平成 21 年度公募研究) . 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 , 福岡 , 2013 年 6 月
- 6) 若杉三奈子、風間順一郎、成田一衛 . CKD と骨折 . 第 15 回日本骨粗鬆症学会骨ドック・健診分科会 , 大阪 , 2013 年 10 月
- 7) 星野昌子、若杉三奈子、山田祐香、山田郁子、三五成美、五十嵐沙穂里、小林美奈子、佐藤毅、磯部修一、山崎肇、八幡和明、成田一衛 . 健診時の随時尿を利用した食塩摂取量評価 : 出

雲崎町の減塩活動・第36回日本高血圧学会総
会，大阪，2013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（腎疾患対策研究事業）

分担研究報告書

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	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	教授
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	特定准教授
	保野慎治	京都大学臨床研究総合センターEBM推進部	特定助教
	安田 隆	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	准教授
	柴垣有吾	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	准教授
	富永直人	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	助教

研究要旨

特定健診はCKDを早期発見できる絶好の機会であるが血清クレアチンが必須項目となっていないため、CKDを見逃す可能生が指摘されている。本年度は昨年度に引き続き、血清クレアチンを自主的に測定している24の自治体の約55万人の特定健診のデータを用いて再検証した。対象住民におけるCKDの頻度は、17.8%であったが、血清クレアチンを測定しなければ、CKDの70～90%を見逃す可能性が示された。この結果は昨年度の結果と同様、特定健診では、血清クレアチ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、血清クレアチン測定の実施および未実施例の背景および測定の影響を検討したが、その結果の解釈には更なる検討が必要である。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、尿蛋白が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。

A . 研究目的

特定健診はCKDを早期発見できる絶好の機会であるが血清クレアチンが必須項目となっていない。そのため、CKDを見逃す可能生が指摘されている。本研究では昨年度に引き

続き血清クレアチンを自主的に測定している自治体の特定健診のデータを用いて、もし、血清クレアチンが測定されなかったらどの程度CKDを見逃す可能生があるかを検証した。健診データは昨年度の20自治体のデータ

に新たに追加された4自治体のデータを含め、
クリーンアップしたものをを用いた。

また、上記データを用いて血清クレアチニン測定の有無の背景と影響も検討した。

B . 研究方法

対象者：表 1 に示す24府県の2008年の健診受診者のうち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40.5%、年齢63±8 (平均±SD) 歳であった。

表 1 . 解析に用いた住民

	度数	%	累積 %	平成24年度報告に用いた度数	
有効	茨城県	15,708	2.8	2.8	15,708
	沖縄県	69,496	12.5	15.4	137,996
	宮崎県	42,534	7.7	23.0	46,234
	宮城県	15,772	2.8	25.9	15,772
	熊本県	20,958	3.8	29.7	10,913
	高知県	29	0.0	29.7	29
	佐賀県	2,831	0.5	30.2	2,834
	埼玉県	3,426	0.6	30.8	3,433
	新潟県	37,891	6.8	37.6	35,579
	神奈川	50,037	9.0	46.6	50,054
	石川県	6,591	1.2	47.8	6,005
	大阪府	17,685	3.2	51.0	18,707
	長崎県	13,943	2.5	53.5	6,708
	長野県	14,925	2.7	56.2	11,718
	東京都	22,032	4.0	60.2	26,161
	徳島県	4,224	0.8	61.0	4,328
	栃木県	5,838	1.1	62.0	5,838
	福岡県	145,358	26.2	88.2	145,426
	福島県	9,219	1.7	89.9	9,221
	北海道	36,025	6.5	96.4	26,301
岐阜県	7,789	1.4	97.8		
千葉県	3,522	0.6	98.4		
福井県	1,347	0.2	98.6		
兵庫県	7,498	1.4	100.0		
合計	554,678	100 %		578,965	

解析：JMP version 10.0.2 (SAS institute Inc, No

rth 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。
個人情報を取り扱わない。

C . 研究結果

1 . CKDの頻度

eGFR<60 ml/min/1.73m²の頻度は14.2%、尿蛋白1+以上の頻度は5.2%で、どちらかまたは両者を有するCKDの頻度は17.8%であった。

2 . eGFRによるCKDのステージの頻度

G1 4.2%,G2 16.3%,G3a 70.8%,G3b 7.3%,G4 1.1%,G5 0.3%でステージ別の頻度には男女で大きな差異は見られなかった。

3 . 血清クレアチニンを測定しない場合のCKDの見逃し率(表2,表3,表4,表5)

表 2 . eGFR(1: eGR < 60 ml/min/1.73m²)と尿蛋白のクロス表

	UP		総計
	- ~±	+ 以上	
eGFR>=60	453,660	20,199	473,859
	95.7%	4.3%	100.0%
	86.7%	70.6%	85.8%
eGFR<60	69,865	8,392	78,257
	89.3%	10.7%	100.0%
	13.3%	29.4%	14.2%
合計	523,525	28,591	552,116
	94.8%	5.2%	100.0%
	100.0%	100.0%	100.0%

血清クレアチニンと尿蛋白を測定した住民 55,2116人のうちeGFR<60ml/min/1.73m²のCKDは78,257人であった。そのうち尿蛋白陰性者は69,865人(89.3%)であった。すなわち、血清クレアチニンを測定しなければ、eGFR<60ml/min/1.73m²の住民の89.3%がCKDと認識されないという結果であった。また、尿蛋白陰性群でのCKDの頻度は13.3%であった。

表3 . CKD (1: eGR < 60 ml/min/1.73m² and/or 尿蛋白1+以上) と尿蛋白のクロス表

	UP		総計
	- ~±	+ 以上	
G1	0 0.0%	4,136 100.0%	4,136 100.0%
G2	0 0.0%	16,063 100.0%	16,063 100.0%
G3a	63,907 91.7%	5,782 8.3%	69,689 100.0%
G3b	5,441 75.6%	1,758 24.4%	7,199 100.0%
G4	426 40.7%	621 59.3%	1,047 100.0%
G5	91 28.3%	231 71.7%	322 100.0%
総計	69,865 71.0%	28,591 29.0%	98,456 100.0%

eGFR<60ml/min/1.73m² and/or 尿蛋白1+以上で定義されたCKD98,456人の住民のうち、尿蛋白を有するのはわずか29.0%であった。すなわち、尿蛋白のみの測定ではCKDの71.0%を見逃す可能性があることが示された。eGFRによるステージ別の見逃し率は、G3a 91.7%、G3b 75.6%、G4 40.7%、G5 28.3%で、特にG3で見逃し率が高いこ

とが分かった (CKDの定義からG1とG2におけるCKDでは尿蛋白は100%陽性である)

表4 . 全体での年代別CKDの割合

	CKD なし	CKD あり	総計
40歳未満	1,198 95.5%	56 4.5%	1,254 100.0%
40歳代	43,636 93.4%	3,097 6.6%	46,733 100.0%
50歳代	81,595 88.9%	10,171 11.1%	91,766 100.0%
60歳代	213,717 81.6%	48,182 18.4%	261,899 100.0%
70歳以上	113,514 75.4%	36,950 24.6%	150,464 100.0%
総計	453,660 82.2%	98,456 17.8%	552,116 100.0%

表5 . CKD群での年代別尿蛋白の有無

	UP		総計
	- ~±	+ 以上	
40歳未満	10 17.9%	46 82.1%	56 100.0%
40歳代	1,046 33.8%	2,051 66.2%	3,097 100.0%
50歳代	6,028 59.3%	4,143 40.7%	10,171 100.0%
60歳代	35,314 73.3%	12,868 26.7%	48,182 100.0%
70歳以上	27,467 74.3%	9,483 25.7%	36,950 100.0%
総計	69,865 71.0%	28,591 29.0%	98,456 100.0%

年齢別にみると、年齢が上がるにつれて、CKDが増加するとともに、尿蛋白陰性のCKDの割合も増加することも示された。すなわち、CKDのうち、尿蛋白陰性の割合は40歳台では33.8%、50歳台では59.3%、60歳台では73.3%、70歳以上

では74.3%であった。

4. リスク因子の有無による解析

(1) 高血圧

高血圧の有無とCKDの有無が同時に判断出来た住民489,043人のうち、高血圧患者は146,405人、29.9%であった。高血圧患者でのCKDは32,459人、36.0%と、この住民群におけるCKD90,098人、18.4%に比して高頻度であった。CKDのうち尿蛋白陰性はこの住民群では71.0%であったが、高血圧患者では63.9%であった。尿蛋白の陽性率はこの住民全体では5.2%であったが、高血圧を有する住民では 36.1%と高かった。

(2) 糖尿病

糖尿病の有無とCKDの有無が同時に判断出来た住民540,266人のうち糖尿病患者は43,305人、8.0%であった。糖尿病患者でのCKDは10,892人、25.2%、この住民におけるCKD 95,460人、17.7%に比して高頻度であった。CKDのうち尿蛋白陰性はこの住民では71.0%、糖尿病患者では46.5%であった。

尿蛋白の陽性率は全住民では5.2%であったが、糖尿病を有する住民では13.5%と高かった。

(3) 脂質異常症

脂質異常症の有無とCKDの有無が同時に判定出来た住民551,903人のうち脂質異常症患者254,941人、46.2%であった。脂質異常症でのCKDは50,268人、51.1%で、この住民でのCKD98,420人、1

7.8%に比して高頻度であった。この住民群におけるCKDのうち71.0%は尿蛋白陰性であったが、脂質異常症患者では69.4%であった。尿蛋白の陽性率は全住民では5.2%であったが、脂質異常症を有する住民では6.0%とやや高かった。

(4) 肥満

BMIが増えるとCKDの頻度が上昇することが示された(表6)。

表6. BMIとCKDのクロス表

	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 74.7%	3,701 25.3%	14,604 100.0%
高度肥満	1,144 72.9%	426 27.1%	1,570 100.0%
肥満	200 66.9%	99 33.1%	299 100.0%
総計	450,110 82.2%	97,738 17.8%	547,848 100.0%

(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7）。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。

表7. 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 (%)	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 (%)	184013 (76.3%)	155077 (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BMI: ave ± sd	23.1 ± 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	129.2 ± 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%)	0.0081
08年血糖降下薬: n (%)	10650 (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

2009年の両群間の比較において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8）。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（ $\frac{eGFR_{09}-eGFR_{08}}{eGFR_{08}}$ ）は08年のeGFRが60未満の群では増加がみられた。

表8. 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	75.6 ± 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	78 ± 14.8	57.6 ± 10.5	74.3 ± 15.8	75.3 ± 15.9	<0.0001
08-09年 $\frac{eGFR}{eGFR}$	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%)	12560 (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 (%)	99840 (41.4%)	83373 (39.9%)	16467 (51.4%)	2771 (38.6%)	102611 (41.3%)	<0.0001

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9）。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、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。

表9. 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	投与継続	35.5%	34.1%	45.1%	33.0%	35.5%
	降圧薬	5.9%	5.8%	6.3%	5.6%	5.9%
	血糖降下薬	1.7%	1.6%	1.9%	1.7%	1.7%
	脂質改善薬	56.9%	58.5%	46.7%	59.7%	57.0%
	p値: 測定vs未測定	<0.0001				

D. 考察

今回の約55万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のCKDの見逃しが、CKD全体の71.0%にもなることが示されたことは意義が大きい。特に、eGFR<60 ml/min/1.73m²のCKDに限ると実に89.3%が見逃されることになる。本年度の結果は、昨年度の結果

と整合性のあるものであった。

特定検診における血清クレアチニン測定の有無による各種リスク因子および翌年の腎機能への影響を検討した。2008年の尿蛋白陰性例のうちクレアチニン測定群は未測定群と比較して同年の年齢、BMI、HbA1c、が高く、降圧薬および脂質改善薬の服用も高率であったがLDLは未測定群が高値であった。2009年の検診データにおいても同様の結果であったが同年のeGFRは測定群が有意に高かった。

2009年におけるeGFRが2008年においてクレアチニンを測定した群において高かった一因としてはeGFR低値例に対する薬物療法を含むリスク管理が影響していた可能性が示唆され、特定健診においてクレアチニンを測定しCKDリスクを勘案した治療を行うことが重要であると考えられる。これらの結果と解釈については、今後、更に検討していく必要があると思われる。

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、尿蛋白が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70～90%を見逃す可能性が示された。特定健診で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。血清クレアチニンを測定していない自治体の保健師は、CKDの危険因子をもつ住民の積極的な血清クレアチニン測定を促すことが重要である。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表 なし

H.知的所有権の出願・取得状況

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（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

慢性腎臓病（CKD）に対するかかりつけ医/非腎臓専門医と
腎臓専門医の地域での連携の費用対効果に関する研究

分担研究者

山縣邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授
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

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 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エビデンスに基づく経済モデルの構築を進めた。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の診療システムの有用性を検討研究」（戦略研究：From-J）の成果に基づいてマルコフモデルの作成を行った。最終年度である次年度には、遷移確率や費用を組み込んで費用対効果を明らかにする予定である。

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、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の地域での連携を強化する施策の費用対効果を明らかにすることを目的とした。本研究の結果として、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

主に、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の診療システムの有用性を検討研究」（戦略研究：From-J）の成果に基づいて、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る介入の経済モデルを構築し、介入の選択に伴う増分費用効果比を推定することを通じて、費用対効果を検討する。

なお、From-J における連携ではかかりつけ医/非腎臓専門医による栄養指導が中核を担っており、本分担研究の目指す保健指導と連結した CKD 対策にあたるものである。

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。From-J の成果の範囲を超えて経済モデル作成に必要な情報に関しては原則として文献等に依るが、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、後述の経済モデルに適用できる値の日本での報告が無いため、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.)を拡張して、本モデルに適用できる値を求めた。

(倫理面への配慮)

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ない。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

経済モデルの構築は From-J の成果のとりまとめと並行して進めた。今年度末までの段階で地域での連携強化介入の対象として GFR ステージ 3a 以降の患者を想定することを決めた。

マルコフモデルとしては図 1 のように GFR ステージを分けたモデルを作ることを決めた。マルコフモデル上の健康状態間の遷移確率および費用に関しては、今年度末の段階で推計中である。

表 1 が GFR ステージごとの効用値である。2008 年に筑波大学付属病院外来に通院していた 537 例を追跡した患者コホートにおいて EQ-5D によって効用値測定を行い GFR ステージ別にまとめたものである。

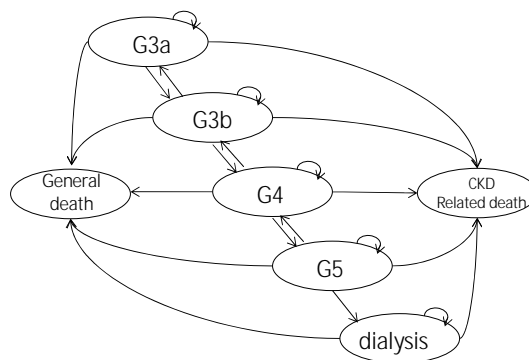


図 1 マルコフモデル

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

D . 考察

3 年計画 2 年目の今年度は、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中核をになう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の構築を進めた。具体的には From-J の成果に主に基づくモデル構築を進めている。この作業を From-J の成果のとりまとめと並行して行ってきたが、そのとりまとめも進捗し、最終年度早々には、経済モデルでの

遷移確率や費用を確定して、費用対効果を明らかにできる見込みである。

また、経済モデルへの入力としてもう一つ重要な効用値に関しては、論文発表して準備が完了した。

E . 結論

3 年計画の初年度であった昨年の分担研究報告書で述べた以降の研究計画どおりに進捗している。最終年度である 26 年度には、効果的な CKD 地域連携システムの効率性や医療費への影響も定量的にあきらかにしていく予定である。

G . 研究発表

1. 論文発表

1 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 Feb 11. [Epub ahead of print]

2 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. 2013 Nov 6. [Epub ahead of print]

3 Kato N, Kondo M, Okubo I, Hasegawa T. Length of hospital stay in Japan 1971-2008: Hospital ownership and cost-containment policies. Health Policy. 2014 Jan 9. [Epub ahead of print]

4 . 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..

5. Tsuruoka S, Kai H, Usui J, Morito N, Saito C, Yoh K, Yamagata K. Effects of irbesartan on inflammatory cytokine concentrations in patients with chronic glomerulonephritis. Intern Med. 2013;52(3):303-8.

6 近藤正英 . 最新医学・別冊新しい診断と治療の ABC11「CKD(慢性腎臓病)慢性腎不全改訂第 2 版」第 4 章管理治療:医療経済 . 大阪:最新医学社, 2013 .

2. 学会発表
なし。

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 Feb 11 LEpub ahead of printJ
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 -glutamyltransferase and proteinuria in drinkers and non-drinkers: a Japanese nationwide cross-sectional survey	Clin Exp Nephrol			2014 Feb 4 LEpub ahead of printJ
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
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
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			2013 Nov 6. LEpub ahead of printJ
Wakasugi M, Kazama J], Yamamoto S, Kawamura K, Narita I	A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study	Hypertension Res	36	328-333	2013
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
旭浩一	Dr.の健康メモ iCKD(慢性腎臓病)Jを知っていますか?	ふくしまの国保	62(4)	4-5	2013
旭浩一	《セミナー》 実地医家のベッドサイドでの武器とストラテジーの整理のために 1.CKDの疫学 特に心血管イベントにおけるCKDの重要性の理解と対処を目指して	Medical Practice	30	1873-1877	2013