

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業))

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺 毅

平成 27 (2015) 年 4 月

目次

I.	平成26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.	「特定健診受診者の死亡アウトカムに関する研究」井関邦敏	13
2.	「特定健診への尿中アルブミン定量検査追加の有用性に関する検討」	
	山縣邦弘 他	15
3.	「要因解析・アウトカム関連」	鶴屋和彦 20
4.	「健診項目因子分析(血圧、蛋白尿と腎機能低下)」	
	今田恒夫	23
5.	「新規CKD発症におよぼす血圧、および新規脳・心疾患発症におよぼすeGFRの関連」	
	藤元昭一 他	25
6.	「生活習慣病ならびにCKDの新規発症と腹囲の関連」	
	笠原正登 他	29
7.	「飲酒並びに喫煙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 他 34
8.	「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)の改善効果に関する研究」	成田一衛 他 39
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、柴垣有吾 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(第二報)」	近藤正英、山縣邦弘 他 51
IV.	研究成果の刊行物・別刷	55
V.	資料	135

平成 26 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

(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))

「特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な慢性腎臓病 (CKD) 地域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	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院	院長
	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
	柴垣 有吾	聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科	准教授
	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
研究協力者	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
	永井 恵	筑波大学附属病院腎臓内科	医員
	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
	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臓器連関研究センター	特任助教
	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
	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腎臓内科学	
	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
	森 潔	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
	横井 秀基	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学	助教

区分	氏名	所属	職名
研究協力者	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
	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・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	清野みゆき	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	

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))

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 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院 院長

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

柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

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

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目的とする。

全国 27 都道府県に属する自治体国保を中心とする保険者の協力を得て作成した、特定健診受診コホート群の個人の経年的観察が可能なデータセットを用いた CKD 並びに CVD 発症進展の要因解析と、人口動態調査の死亡個票と特定健診データの突合による死亡リスク解析を実施し、特定健診データから把握される生活習慣病前駆病態(高血圧前症、尿酸値軽度上昇)や生活習慣因子(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)、行動変容ステージ、体重、腹囲などに関連する、CKD の一次予防や重症化防止の観点から新たに注目すべき危険因子が新たに抽出された。さらに eGFR の経時的な測定は CVD 発症予測因子としての意義も明らかになった。また特定健診受診者集団にお

いて、その死因は新生物(46.3%)、循環器系疾患(21.6%)、損傷、中毒およびその他の外因の影響(11.4%)であることが判明し、全死亡、癌死、心血管死のいずれも死亡リスクは高BMIとともに低BMIで高かった。

医療経済学的解析では、CKD診療におけるかかりつけ医と腎臓専門医の連携強化や生活・栄養指導などの多因子介入が費用対効果に優れることが新たに示された。

A . 研究目的

我々は、先行研究(H20-22年度循環器疾患等生活習慣病総合研究事業(循環器疾患・糖尿病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)の位置付けに関する検討」)で、CKDの早期診断、保健指導における特定健診の問題点を指摘し、アルブミン尿と原病を重視した新CKD重症度分類に基づく病期別患者数とリスク別診療分担案を提示した。日本腎臓学会の現在のCKD医療連携基準である「腎臓専門医への紹介基準」は、エビデンスに依るのではなく、専門医のコンセンサスと言える。

本研究は、日本人のエビデンスに基づく医療経済的にも許容されるCKDの早期発見、保健指導、かかりつけ医と腎臓専門医が有機的に結合した総合的CKD地域診療システム確立を目的とする。

B . 研究方法

(1)全国特定健診受診者コホート群からのデータ収集継続と解析用データセットの作成：

先行研究で確立した全国特定健診受診者コホート群からのデータ収集を継続し個人の経年的解析が可能なデータセットを作成、随時updateする。

(2)人口動態調査死亡票を利用した特定健診受診者の死亡アウトカムの抽出と解析用データセットの作成：

保険者の協力により新たに入手した健診受診者の生年月日、性別、居住地、死亡年月日を用いて、厚生労働省から提供された人口動態調査死亡票データ(平成20年4月1日~平成24年12月31日の国内の全死亡約600万件分、死因情報を含む)と、健診データの突合を行う。

(3)CKD発症・進展、CVD発症、死亡に対するリスク解析(横断的、縦断的要因解析)とリスク評価法の確立：

上記(1)、(2)で作成されたデータセットを用いて、特定健診の全問診項目、必須及び自主的測定項目(血清Cr値、尿酸、血尿など)、メタボリック症候群判定、保健指導レベルの各因子とCKD発症・進展、心血管イベント(CVD)、死亡などアウトカムとの関連を横断的・縦断的に検討し、個人のリスク評価法を検討する。

(4)腎臓病健診並びにCKD医療連携の医療経済解析：

国内の先行研究データ(FROM-J, CKD-JAC等)や既存文献、統計データを用いて経済モ

デル(Markov モデル)を作成し検尿、血清クレアチニン測定による腎臓病健診やCKD 医療連携の費用対効果、財源影響を分析する。

(5) 健診・保健指導要綱及び医療連携での受診基準の作成：

本研究から得られるCKD 進行・心血管イベント・死亡に対する定量的リスク評価、既存疫学研究成果に基づき、かかりつけ医と腎臓専門医への受診勧奨、紹介・逆紹介基準を作成し、個人の危険度別(テラメード)の保健指導・医療連携プログラムの提言と検証を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」受診者へのインフォームドコンセントを必須としない観察研究に該当する。同指針に従い、研究内容を研究代表者の機関、健診実施自治体などのウェブサイト公開し、参加の拒否権の保障を明記する。また、健診受診者データは保険者側でユニークかつ研究者側での受診者の個人識別情報との連結が不可能な匿名(暗号)化番号を付された後に提供を受けることで、受診者の個人情報保護する。

C . 研究結果

(1) 全国特定健診受診者コホート群からのデータ収集継続と解析用データセットの作成：

全国 27 都道府県の自治体国保を中心とする約 200 の保険者の特定健診受診者コホート群から延べ約 230 万件のデータを収集、最長 4 年間の個人の縦断的観察が可能な標準解析ファイルを昨年度までに作成し、逐次データ

の回収を継続、ファイルのアップデートを行った。

(2) 人口動態調査死亡票を利用した特定健診受診者の死亡アウトカムの抽出と解析用データセットの作成：

沖縄、茨城、福島各県の 50 市町村から特定健診受診者の死亡年月日の追加提供を受け、健診データとの突合を実施し、解析用データファイル(第一次)を作成した。データファイルの拡大、更新のため、新たに 36 市町村(福岡県、宮崎県、大阪府)から突合に必要なデータを収集した。

(3) CKD 発症・進展、CVD 発症、死亡に対するリスク解析(横断的、縦断的要因解析)とリスク評価法の確立：

研究分担者、研究協力者から提案された解析課題について、分担して解析を継続した。

本年度は、CKD 発症・進展、CVD 発症リスクに関連して、

横断的解析として、

- ・「低尿酸血症と腎機能低下」
- ・「飲酒並びに喫煙習慣と蛋白尿の関連」
- ・「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)の改善効果」
- ・「CKD有病率の地域差と生活習慣病診療実態」

縦断的解析として、

- ・「血圧、蛋白尿の腎機能変化への影響」
- ・「血清尿酸値と腎機能変化」
- ・「TG/HDL-C比とCKD新規発症」
- ・「生活習慣病ならびにCKDの新規発症と腹囲の関連」
- ・「行動変容ステージと高血圧症新規発症の関連」

- ・「GFR年間低下率とCVD新規発症」
 - ・「肥満、非肥満におけるeGFRの心血管イベント発症予測における意義」
 - ・「日本人GFR推算式とCKD-EPI式によるeGFRのCVD新規発症予測能」
 - ・「新規CKD発症におよぼす血圧、および新規脳・心疾患発症におよぼすeGFRの関連」
- の各テーマにつき新知見が集積され、成果を公表、公刊した。

また死亡リスクに関連して、前項(2)で作成したデータセットに含まれる、3県50市町村の平成20年度特定健診受診者136,146名のうち平成24年12月31日までに死亡した受診者1,790名を特定し、健診データとの突合の結果、主たる死因は新生物(46.3%)、循環器系疾患(21.6%)、損傷、中毒およびその他の外因の影響(11.4%)であることが判明した。全死亡、癌死、心血管死のいずれも死亡リスクは高BMIとともに低BMIで高いU字型を呈していた。

(4)腎臓病健診並びにCKD医療連携の医療経済解析：

FROM-J研究の成果に基づいてマルコフモデリングによる経済モデルを構築しCKD医療連携の医療経済解析を試みた。その結果、モデルによっ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り栄養指導を強化する介入を普及することは、費用対効果に優れる政策決定であることが明らかになった。

(5)健診・保健指導要綱及び医療連携での受診基準の作成：

先行研究で呈示したCKD重症度分類に基づ

くリスク別診療分担案をベースに、上記(1)-(4)の成果を反映した試案を検討した。

D. 考察

本研究により特定健診受診者における個人の経年的変化とアウトカムの解析が可能な有用なデータベースが確立できたと言える。

CKDの発症進展の要因解析では日本人一般住民集団で、特定健診データから把握される生活習慣病前駆病態(高血圧前症、尿酸値軽度上昇など)や生活習慣因子(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)、行動変容ステージ、体重、腹囲など、CKDの一次予防や重症化防止の観点から新たに注目すべき危険因子が抽出された。さらに一般住民集団におけるeGFRの経時的な測定のCVD発症予測因子としての意義も明らかになることにより、CVD抑制戦略におけるCKDに着目した早期からの生活習慣病対策の重要性が示唆された。

これら個々の要因解析の結果は個人リスク評価法のための価値の高い基礎データとなりうるとともに、健診・保健指導、医療連携の方略や制度設計を検討する上で、生活習慣への介入の際の保健指導上の着眼点や医学的介入や医療連携のタイミングなどに関する有用な知見を含むものと考えられた。

さらに、本研究の医療経済解析で医療連携促進や生活・栄養指導などの介入が費用対効果に優れていることが示され、CKD診療における多因子治療の意義と医療経済的合理性を示すものと考えられる。

E . 結論

特定健診受診者の個人の経年変化とアウトカムの観察が可能な全国規模のデータベースの解析から、特定健診受診者におけるCKD発症進展、CVD発症、死亡のリスク要因の解明を進めた。

CKDの視点からのリスク解析と生活習慣病対策により、保健指導等の疾病予防のための効率的な多因子介入に繋がる可能性がある。

個人リスク評価に基づき、医療経済的効率を配慮した特定健診・保健指導プログラムの改善とそれに連携した医療連携システム構築の必要性を証明した。

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) Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Konta T, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Asahi K, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. *Am J Nephrol* 41: 138-146, 2015
- 2) Nagai K, Yamagata K: Quantitative evaluation of proteinuria for health checkups is more efficient than the dipstick method. *Clin Exp Nephrol* 19: 152-153, 2015
- 3) Hirayama A, Konta T, Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Blood pressure, proteinuria, and renal function decline: associations in a large community-based population. *Am J Hypertens* 2015 Feb 11. [Epub ahead of print]
- 4) Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, ohashi Y, Watanabe T: Significance of estimated glomerular filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations. *Clin Exp Nephrol* 2014 Nov 30. [Epub ahead of print]
- 5) Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Iseki C, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Narita I, Kondo M, Kimura K, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population. *J Hypertens* 32: 2371-2377, 2014
- 6) Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, Asahi K, Iseki K, Iseki C, Tsuruya K, Yamagata K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Konta T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K: Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum

- creatinine as a screening tool in the general Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 2014 Aug 24 [Epub ahead of print]
- 7) Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Fukushima T, Watanabe T: Comparison of predictive value for first cardiovascular event between Japanese GFR equation and coefficient-modified CKD-EPI equation. *Clin Exp Nephrol* 2014 Jul 26 [Epub ahead of print]
 - 8) 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* 18: 885-891, 2014
 - 9) 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* 18: 899-910, 2014
 - 10) Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Asahi K, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: A Population-based cross-sectional study. *PLoS One* 9: e108718, 2014
 - 11) Kamei K, Konta T, Hirayama S, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T: A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant* 29: 2286-2292, 2014
 - 12) Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T: Annual decline in glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria. *Nephrology (Carlton)* 19: 574-580, 2014
 - 13) 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
 - 14) 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: *Atherosclerosis* 233: 260-267, 2014

2 . 学会発表

- 1) Iseki K, Asahi K, Yamagata K, Kondo M, Iseki C, Watanabe T: Mortality risk by body mass index (BMI) among Japanese screened cohort. *World Congress of Nephrology 2015*, Mar.16, 2015 Cape Town, South Africa.
- 2) Watanabe T, Kimura H, Asahi K: Stage of health behavior change is associated with new onset of hypertension. *World Congress of Nephrology 2015*, Mar.15, 2015 Cape Town, South Africa.
- 3) Nagai K, Yamagata K, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T: Geographic difference in the prevalence of proteinuria and microalbuminuria in Japan: Okinawa versus Ibaraki. *4th Annual meeting of CKD Frontier*, Feb. 28, 2015, Nagoya.
- 4) Nagai K, Yamagata K, Saito C, Iseki K, Asahi K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T: Geographic Difference in the Prevalence of Proteinuria and Albuminuria in Japan: Okinawa versus Ibaraki. *ASN Kidney Week 2014*, Nov. 15, 2014, Philadelphia, PA
- 5) Nagai K, Yamagata K, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T: Annual Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate Is a Risk of Cardiovascular Events Independent of Proteinuria. *ASN Kidney Week 2014*, Nov. 15, 2014, Philadelphia, PA
- 6) Hirayama A, Sato H, Kamei K, Ichikawa K, Konta T, Fujimoto S, Moriyama T, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T: The Association between Blood Pressure and Change of Renal Function in a Community-Based Population: A Longitudinal Survey of a Nationwide Cohort in Japan. *ASN Kidney Week 2014*, Nov. 13, 2014, Philadelphia, PA
- 7) 旭浩一：進捗状況：横断・縦断研究および死亡突合。「**特定健診受診者コホート研究**」**報告会**。2014年8月1日，那覇
- 8) 近藤正英：健診のコスト分析。「**特定健診受診者コホート研究**」**報告会**。2014年8月1日，那覇
- 9) 山縣邦弘：FROM-J研究から見た保健指導の効果。「**特定健診受診者コホート研究**」**報告会**。2014年8月1日，那覇
- 10) 渡辺毅：特定健診の意義、今後の課題。「**特定健診受診者コホート研究**」**報告会**。2014年8月1日，那覇
- 11) 旭浩一：Part I CKDに関わる生活習慣(病)：わが国の疫学・臨床研究から(1) 健診コホート 特定健診データ解析。**第57回日本腎臓学会学術総会サテライトシンポジウム「生活習慣と腎疾患」**2014年7月27日,福島
- 12) 旭浩一：研究の概要。**厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性**

- 疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「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」成果報告会 2014年7月26日,福島
- 13) 井関邦敏：特定健診受診者の予後：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「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」成果報告会 2014年7月26日,福島
- 14) 今田恒夫：地域住民の腎機能変化における血圧・尿酸の影響：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「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」成果報告会 2014年7月26日,福島
- 15) 吉田寿子：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。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「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」成果報告会 2014年7月26日,福島
- 16) 藤元昭一：BMI別の蛋白尿陽性率はUカーブを呈する。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「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」成果報告会 2014年7月26日,福島
- 17) 若杉三奈子：5つの健康習慣とCKD。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「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」成果報告会 2014年7月26日,福島
- 18) 守山敏樹：アルコール摂取量、 γ -GTPと蛋白尿。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「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」成果報告会 2014年7月26日,福島
- 19) 山縣邦弘：特定健診受診者の腎機能、蛋白尿の経年変化と心血管病新規発症との関係。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「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」成果報告会 2014年7月26日,福島
- 20) 近藤正英：CKD対策の医療経済。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「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」成果報告会 2014年7月

26日,福島

- 21) 渡辺毅、旭浩一：公開セッション：公的班研究の現状と課題「特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的なCKD地域医療連携システムの制度設計」．**第57回日本腎臓学会学術総会**,2014年7月6日,横浜
- 22) 旭浩一、渡辺毅：特定健診データから見たCKD発症・進展の要因．**第57回日本腎臓学会学術総会**,2014年7月6日,横浜
- 23) 若杉三奈子、風間順一郎、成田一衛、井関邦敏、藤元昭一、守山敏樹、山縣邦弘、今田恒夫、鶴屋和彦、近藤正英、旭浩一、木村健二郎、渡辺毅：5つの健康習慣（禁煙、体重管理、飲酒、運動、食事）は回復性睡眠と関連する：横断観察研究．**第57回日本腎臓学会学術総会**,2014年7月6日,横浜
- 24) 寺脇博之、中山昌明、旭浩一、井関邦敏、木村健二郎、守山敏樹、山縣邦弘、成田一衛、藤元昭一、鶴屋和彦、今田恒夫、近藤正英、旭浩一、渡辺毅：特定健診データに基づいたMDRD式とCKD-EPI式との新規心血管疾患発症予測能に関する比較．**第57回日本腎臓学会学術総会**,2014年7月6日,横浜
- 25) 永井恵、大久保麗子、斎藤知栄、井関邦敏、旭浩一、鶴屋和彦、守山敏樹、木村健二郎、成田一衛、藤元昭一、今田恒夫、近藤正英、山縣邦弘、渡辺毅：連続特定健診結果から

みる心臓血管病新規発症率に与えるCKDの影響．**第57回日本腎臓学会学術総会**,2014年7月5日,横浜

- 26) 安田宜成、柴田清、鈴木貞夫、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、松尾清一：CKD有病率の地域差には生活習慣病診療実態が関連する．**第57回日本腎臓学会学術総会**,2014年7月5日,横浜
- 27) 佐藤祐二、藤元昭一、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、藤元昭一、成田一衛、近藤正英、木村健二郎、旭浩一、渡辺毅：BMIと蛋白尿の関連はU字型を示す～横断および前向き研究から～．**第57回日本腎臓学会学術総会**,2014年7月5日,横浜
- 28) 亀井啓太、市川一誠、今田恒夫、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：地域住民における血清尿酸値と腎機能変化の関連．**第57回日本腎臓学会学術総会**,2014年7月4日,横浜

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。

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

特定健診受診者の死亡アウトカムに関する研究

研究分担者 井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 部長・診療教授

研究要旨：2008年度の特定健診受診者を対象に3地区自治体（沖縄、茨城、福島県）の協力を得て人口動態データベースと突合を行った。まず体格（BMI）と予後（2012年度末までの死亡、心血管系死亡）との関連を検討した。男女ともにBMI 25.0kg/m²前後が死亡率最低であった。
CKDとの関連については今後さらに検討が必要である。さらに生活習慣関連因子と死亡の関連を検討するべく現在、協力自治体（福岡市、豊中市、新潟市、山形県）との交渉中である。

A．研究目的

特定健診受診者(2008年度)を対象に2012年度末までの死亡、死因を調査する。

B．研究方法

協力の得られた3地区自治体（沖縄、茨城、福島県）の協力を得て人口動態データベースと突合を行った。突合は性、生年月日、地区番号を基に行い、各地区の国保連合会、関連機関の協力により確認を行った。（倫理面への配慮）

受診者の個人情報には匿名化し、個人を特定できないようにし、集団として公表する。

C．研究結果

研究対象者数：総計136,114名（男性 42.6%，平均年齢 62.9再）。死亡者数：2012年度末までに1,790名。粗死亡率：1.32%（男性 2.09%，女性 0.74%）

BMIと粗死亡率との関連：BMI(<18.5, 18.5-24.9, 25.0-29.9, 30.0 kg/m²)別に粗死亡率は男性で5.28, 2.08%, 1.84%, 2.38%, 女性で1.03%, 0.68%, 0.80%, 0.99%であった。心血管系死亡も同様に男性 0.95%, 0.46%, 0.47%, 0.67%, 女性 0.26%, 0.13%, 0.14%, 0.13%であった。男女ともに死亡の約半数は悪性腫瘍死であった。

D．考察

今後、さらに生活習慣関連因子と死亡の関連を検討するべく協力自治体（福岡市、豊中市、新潟市、山形県）との交渉中である。

E．結論

これまでの検討では肥満よりもむしろやせ（BMI<18.5 kg/m²）による死亡率の増加が顕著であった。CKDとの関連については今後さらに検討が必要である。

F．研究発表

1. 論文発表：

1. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, et al. U-shaped association between body mass index and proteinuria in a large Japanese general population sample. Clin Exp Nephrol 18(1):75-86, 2014
2. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, et al. The association between the triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol ratio and chronic kidney disease in Japanese adults Atherosclerosis 233:260-267, 2014
3. Ishigami T, Yamamoto R, Nagasawa Y, et al. 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]
4. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, et al. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. Clin Exp Nephrol (2014 in press)
 5. Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. Nephrol Dial Transplant 29(12):2286-2292, 2014
 6. Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, et al. Comparison of predictive value for first cardiovascular event between MDRD and CKD-EPI equation. Clin Exp Nephrol July 26, 2014 (Epub)
 7. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, et al. A Population-based Cross-sectional Study. Plos One. PloS One 9 (9): e108718
 8. Uchida D, Kawarazaki H, Tominaga N, et al. Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population. Clin Exp Nephrol Aug 24, 2014 (Epub)
 9. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, et al. New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population. J Hypertension Sept 4, 2014 (Epub ahead of print)
 10. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, et al. Significance of estimated glomerular filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations. Clin Exp Nephrol. 2014 Nov 30. [Epub ahead of print]
 11. Hirayama A, Konta T, Kamei K, et al. Blood pressure, Proteinuria and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-based population. Am J Hypertens (accepted, 20150108)

2. 学会発表：

1. 若杉三奈子、風間順一郎、成田一衛、藤元昭一、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、旭浩一、木村健次郎、近藤正英、倉橋一成、大橋靖雄、渡辺毅. 低尿酸血症と腎機能低下との関連：横断観察研究 .日腎会誌56(3): 406, 2014

2. 若杉三奈子、風間順一郎、成田一衛、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、藤元昭一、鶴屋和彦、今田恒夫、旭浩一、木村健次郎、近藤正英、倉橋一成、大橋靖雄、渡辺毅. 5つの健康習慣（禁煙、体重管理、飲酒、運動、食事）は回復性睡眠と関連する：横断観察研究日腎会誌56(3): 309, 2014
3. 亀井啓太、今田恒夫、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. 地域住民における血清尿酸値と腎機能変化の関連。日腎会誌56(3): 290, 2014
4. 永井恵、大久保麗子、斎藤知栄、井関邦敏、鶴屋和彦、守山敏樹、木村健二郎、成田一衛、藤元昭一、今田恒夫、近藤正英、山縣邦弘、渡辺毅。連続特定健診結果からみる心臓血管病新規発症率に与えるCKDの影響。日腎会誌56(3): 353, 2014
5. 佐藤祐二、藤元昭一、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、成田一衛、近藤正英、木村健二郎、旭浩一、渡辺毅。BMIと蛋白尿の関連はU字型を示す～横断および前向き研究から～。日腎会誌56(3): 290, 2014
6. 安田宜成、柴田清、鈴木貞夫、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、松尾清一。CKD有病率の地域差には生活習慣病診療実態が関連する。日腎会誌56(3): 352, 2014
7. 寺脇博之、中山昌明、旭浩一、井関邦敏、木村健二郎、守山敏樹、山縣邦弘、成田一衛、藤元昭一、鶴屋和彦、今田恒夫、近藤正英、渡辺毅・特定健診データに基づいたMDRD式とCKD-EPI式との新規心血管疾患発症予測能に関する比較。日腎会誌56(3): 307, 2014

G. 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
(難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

特定健診への尿中アルブミン定量検査追加の有用性に関する検討

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 筑波大学附属病院腎臓内科 医員 永井 恵

研究要旨

尿アルブミン定量検査は、末期腎不全の発症および心血管病の新規発症のリスク因子として広く用いられ、慢性腎臓病 (CKD) のステージングにも標準的に使用されている。しかし、わが国の特定健診を初めとする健診での検尿検査では試験紙法による尿タンパク定性検査が行われている。そこで、特定健診受診者を対象に本邦で CKD ステージングに代替的に用いられる尿タンパク定量および尿アルブミン定量検査を実施し、比較検討した。対象は茨城県内の特定健診受診者のうち、試験紙法による尿定性検査、尿アルブミン定量検査、尿タンパク定量検査のすべてが測定された 1,584 人である。尿中クレアチニン補正による尿アルブミン定量の結果と尿タンパク定量の結果間には極めて強い相関が認められ、顕性アルブミン尿の対象者の 87% では高度タンパク尿を呈していた。しかしながら、タンパク尿定性との関連では微量アルブミン尿の対象者のうち、わずか 8% が尿タンパク + 以上、顕性アルブミン尿のうち 77% が尿タンパク + 以上、54% が 2+ 以上であった。高度タンパク尿の 77% が尿タンパク + 以上、50% が尿タンパク 2 + 以上であった。つまり、タンパク尿定性検査では A2 レベルのアルブミン尿の 92% において偽陰性となることがわかった。本研究から、CKD の A2 ステージ患者の掌握における尿タンパク定性法の限界が示された。

A . 研究目的

尿アルブミン定量検査は、糖尿病性腎症の早期発見に広く使用されている。慢性腎臓病 (CKD) のステージングにおける A 区分決定のために尿アルブミン定量検査が標準的に適用される。しかし、本邦では特定健診を含め、検尿スクリーニングに試験紙法が採用されており、CKD

の正確なステージ診断は簡易的に 1 + を A2, 2 + 以上を A3 として代用するとされてきた (Kidney Int 2011. 80:17-28, CKD ガイド 2012. p.3)。

一方、本邦では CKD の原因 (C 区分) に関わらず、尿タンパク定量検査および尿試験紙法による尿タンパク定性検査を用いることができる。よって、本邦にお

いては、それら両者を A 区分の指標として代替的に用いてきたが、その根拠を得るためには、尿タンパク定量検査と尿アルブミン定量検査を同時に検討・比較されるべきであり、課題であった。

本研究は、尿タンパク定量検査が、1) 尿アルブミン検査とどの程度相関するのか、2) 尿試験紙法と比べて尿タンパク定量検査は微量アルブミン尿や顕性アルブミン尿を有する CKD 患者の拾い上げをできるのか、を明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

茨城県において 2008 年～2009 年に特定健診を受診した対象者のうち、試験紙法による尿検査、尿タンパク定量検査、尿アルブミン定量検査のすべてを同時に実施した 1,584 人(男性 821 人、女性 763 人)を解析対象とした。年齢は 40 歳～75 歳であった。

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

定量アルブミン尿 (A) の区分は、KDIGO (2012 年) に準じて、A1 : <30 mg/g creatinine (Cre)、A2 : 30-300 mg/gCre、A3 : >300 mg/gCre と分類した。定量タンパク尿 (P) の区分は、CKD ガイド 2013 に準じて、P1 : <150 mg/gCre、P2 : 150-500 mg/gCre、P3 : >500 mg/gCre と分類した。定性タンパク尿 (D) の区分は、D1 : ±、D2 : +、D3 : ≥2+ と分類し

た。尚、1,318 人の対象者は尿タンパク定量検査で感度以下であったため、P1 に分類した。

これらの尿検査と同時に血清クレアチニンおよび血清シスタチン C を用いて以下のごとく算出した eGFR を比較した。

$$eGFR_{cre} \text{ (mL/min/1.73m}^2 \text{)} = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \text{ (女性は } \times 0.739 \text{)}$$

$$eGFR_{cys} \text{ (mL/min/1.73m}^2 \text{)} = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times \underline{0.929^*}) - 8$$

Cre : 血清クレアチニン濃度 (mg/dL)

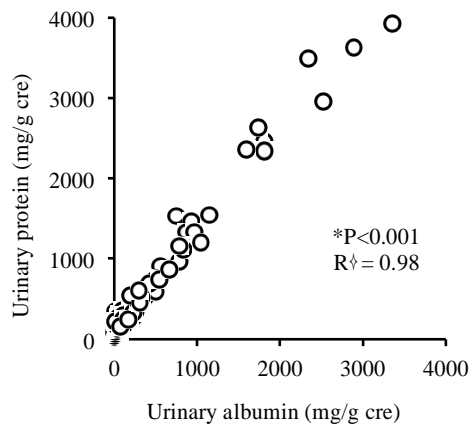
Cys : 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

* : 女性に限り適応される

尚本研究は筑波大学の疫学倫理審査委員会で承認を得て実施した。(「特定健康診査における腎機能マーカーの意義に関する検討」(通知番号 : 740 (医の倫理委員会))。

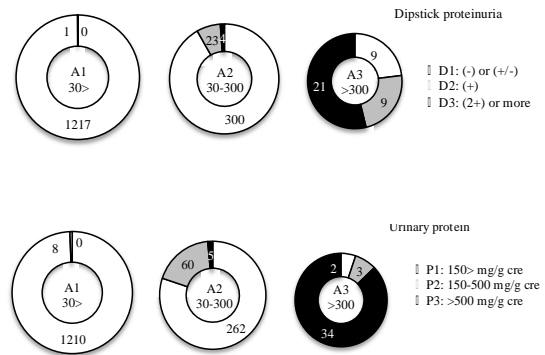
C . 研究結果

尿タンパク定量が可能であった 266 人の対象者において、尿アルブミン定量結果と尿タンパク定量結果との相関を解析したところ、非常に強い正相関が認められた (P<0.001、R²=0.98)。

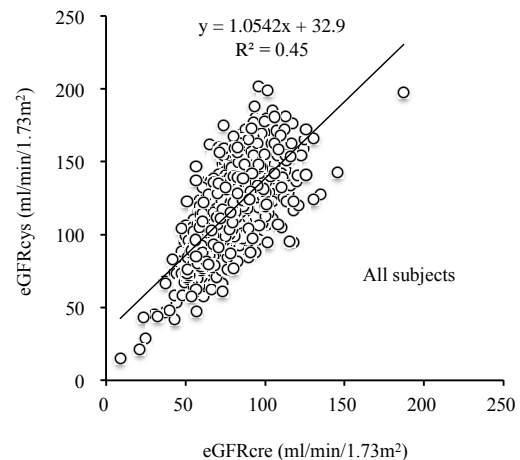


定量アルブミン尿区分における、定性タンパク尿あるいは定量タンパク尿の分布を示す。A1 区分に該当するアルブミン尿を認めない対象者は概ね D1 および P1 であった。一方、A2 区分（微量アルブミン尿）の対象者のうち、92%が D1 区分、80%が P1 区分であった。また、A3 区分（顕性アルブミン尿）の対象者のうち、46%が非 D3 区分（つまり、D1 区分+D2 区分）、13%が非 P3 区分（つまり、P1 区分+P2 区分）であった。

タンパク尿定性との関連では微量アルブミン尿の対象者のうち、わずか 8%が尿タンパク+以上、顕性アルブミン尿のうち 77%が尿タンパク+以上であった。タンパク尿 0.5 g/gCre の 77%が尿タンパク+以上、50%が尿タンパク 2+以上であった。つまり、タンパク尿定性検査では A2 レベルのアルブミン尿の 92%において偽陰性となることがわかった。



また、シスタチン C による eGFR とクレアチニンによる eGFR との関係であるが、eGFR70 以上では両者の乖離が大きくなり、一般的に知られているように、正常域での腎機能評価法としての eGFR の限界が明らかとなった。



D. 考察

クレアチニン補正した尿アルブミン定量と尿タンパク定量の結果は、非常に強い相関を認めたことから、CKD ステージングにおいて尿タンパク定量が尿アルブミン定量の代替法として妥当であることが支持された。

実際の CKD ステージングに準じた集計結果を観察すると、A3（顕性アルブミ

ン尿)の対象者を拾い上げるために、試験紙法による尿タンパク定性に比較すると尿タンパク定量が有用であると考えられる。一方で、A2(微量アルブミン尿)の対象者は、尿タンパク定量および尿タンパク定性検査のいずれにおいても、大部分を拾い上げることができなかった。

以上より、尿タンパク定量検査は、完全には尿アルブミン定量検査を代替するものではなく、その限界に留意する必要がある。心血管合併症や末期腎不全の発症リスクを管理する上で、微量アルブミン尿を重要視するのであれば、本邦においても尿アルブミン定量検査をCKDの原因(C区分)に関わらず、適応されるべきだと考える。

血清クレアチニンによるeGFRは、筋肉量や食事内容などが影響を及ぼすことが知られている。またシスタチンCはクレアチニンよりも鋭敏に腎機能低下とともに増加することが知られている。一般的には両者の平均値を用いることで、eGFRの正確度が高くなると考えられているが、健診対象におけるeGFR測定においてシスタチンC、クレアチニンのいずれが適するかは今後の更なる検討が必要と考えられた。

E . 結論

顕性アルブミン尿と微量アルブミン尿の拾い上げに対して、尿タンパク定量法の有用性と限界がそれぞれ示された。CVDのリスクとしての微量アルブミン

尿を重視するのであれば、今後、本邦において、健診での検尿検査についても尿アルブミン定量検査の使用も考慮されるべきであると考えられた。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Okubo R, Kondo M, Hoshi SL, Yamagata K. Cost-effectiveness of obstructive sleep apnea screening for patients with diabetes or chronic kidney disease. *Sleep Breath*. 2015 Feb 3. in press
2. Nagai K, Yamagata K. Quantitative evaluation of proteinuria for health checkups is more efficient than the dipstick method. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19(1): 152-3.
3. Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konda T, Kondo M, Watanabe T. Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19(9): 574-80.
4. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Konda T, Fujimoto S,

Narita I, Kimura K, Iseki K,
Watanabe T. Budget impact
analysis of chronic kidney disease
mass screening test in Japan.
Clin Exp Nephrol. 2014; 18(6):
885-91.

2. 学会発表

1. 甲斐平康、斎藤知栄、大久保麗子、
高橋秀人、岡田昌史、土井麻理子、
成田一衛、渡辺毅、菱田明、槇野博
史、松尾清一、山縣邦弘：腎疾患重
症化予防のための戦略研究
(FROM-J)参加患者の地域特性に
関する検討．第57回日本腎臓学会
学術総会．横浜．2014年7月．
2. 永井恵、大久保麗子、斎藤知栄、井
関邦敏、旭浩一、鶴屋和彦、守山敏
樹、木村健二郎、成田一衛、藤元昭
一、今田恒夫、近藤正英、山縣邦弘、
渡辺毅：連続特定健診結果からみる
心臓血管病新規発症率に与える
CKDの影響．第57回日本腎臓学会
学術総会．横浜．2014年7月．
3. 森山憲明、斎藤知栄、大久保麗子、

加瀬田幸司、樋渡昭、甲斐平康、萩
原正大、臼井丈一、森戸直記、楊景
堯、山縣邦弘：高齢末期腎不全患者
の生命予後に関する検証．第57回
日本腎臓学会学術総会．横浜．2014
年7月．

4. 山縣邦弘：かかりつけ医/非腎臓専
門医の診るCKDの特徴と効果的な
治療法について - FROM-J研究の
結果から．第57回日本腎臓学会学
術総会．総会長主導企画3 わが国
のCKD疫学研究の集大成．横浜．
2014年7月．

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

要因解析・アウトカム関連

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

研究要旨: 平成 20 年度に特定健康診査が開始され, そのデータを前向きに収集し, CKD 有病率や, 他の生活習慣関連因子との相関関係を明らかにしてきた. 本研究ではさらに経年データの解析をおこなった. 2 年間の追跡が可能であった 124,700 人の健診データを用いて, 初回受診時の中性脂肪と HDL コレステロールの比(TG/HDL-C)を算出し, CKD 新規発症のリスクおよび推算糸球体濾過率(eGFR)の低下への関与についてそれぞれ検討した. TG/HDL-C が上昇するほど CKD の発症リスクが増加することが示され, TG/HDL-C が CKD 新規発症の危険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)対策がおこなわれている. 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 の進行や新規発症に対するリスクを明らかにする. 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)への受診勧奨基準, 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.

本研究は, 要因解析の一部として脂質代謝異常と CKD 発症・進展について明らかにすることを目的としておこなった.

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」で得た 3 年分の匿名化データを加え, 前向きコホートとして解析を実施する. 2008 年度特定健診受診者における CKD 有病率と生活習慣病の各指標である Body mass index (BMI), 糖尿病, 脂質などの情報をベースラインデータとして用いる. 2009 年以降の経年追跡データを解析し, CKD

の進行や新規発症に対する危険率を算出することによって, それぞれのリスクに關与する要因を明らかにする.

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)」に従って実施される. 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いる. 既存データの収集にあたり, 健診受診者本人の同意書は必要としないが, 各自治体との間に覚書を交換し個人情報保護に務める.

C. 研究結果

平成 20 年度から平成 23 年度までに特定健診を 2 回以上受診し, かつ 2 年間の追跡が可能であった 124,700 名のデータを対象とした. 初回受診時(ベースライン)の中性脂肪と HDL コレステロールの比(TG/HDL-C)を男女別に 4 分位にし, 解析をおこなった. その他の調整因子についても, 初回受診時のデータをベースラインデータとした. 対象の平均年齢は 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), LDL コレステロール値, 中性脂肪, 高血圧の既往, 糖尿病の既往, 肥

満，喫煙率，脳卒中の既往，心疾患の既往，高血圧治療薬・糖尿病治療薬・脂質異常症治療薬の内服率については，ベースライン TG/HDL-C が上昇するに従って有意に増加した．HDL コレステロール，飲酒率，運動習慣についてはTG/HDL-C が上昇するにしたがって有意に減少した．

ベースラインの TG/HDL-C が高値であるほど，2 年後の推算糸球体濾過率（eGFR）は有意に低下した．この関係は様々な交絡要因を調整しても維持された（図 1）．

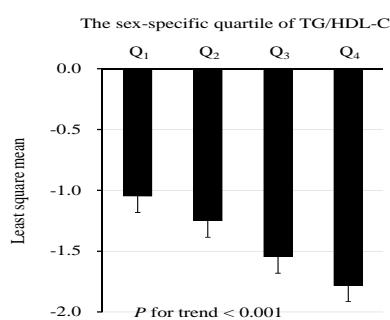


図 1

さらに，性別や高血圧，肥満の有無で層別し解析をおこなったが，交互作用は認められなかった．糖尿病についても，TG/HDL-C が高値であるほど eGFR の低下が著明であるという関係は同様であったが，非糖尿病群に比べて糖尿病群でその関係はより顕著に示された（図 2， p for interaction < 0.002 ）．

次に， $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ または尿蛋白陽性を CKD と定義し，ベースラインに CKD でなかった被験者 102,900 例のみを対象として，2 年後の CKD の新規発症リスクについての解析をおこなった．ベースラインの TG/HDL-C が高値であるほど，CKD の新規発症リスクは高くなった． $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ のみをアウトカムとした場合，および尿蛋白の陽性化のみをアウトカムとした場合も，それぞれ同様に，TG/HDL-C が高値であるほど，リスクは有意に上昇した（表 1）．その傾向に，高血圧や肥満の有無での違いや性差は認められなかったが，糖尿病の合併によってよりその傾向が強まることが示された．

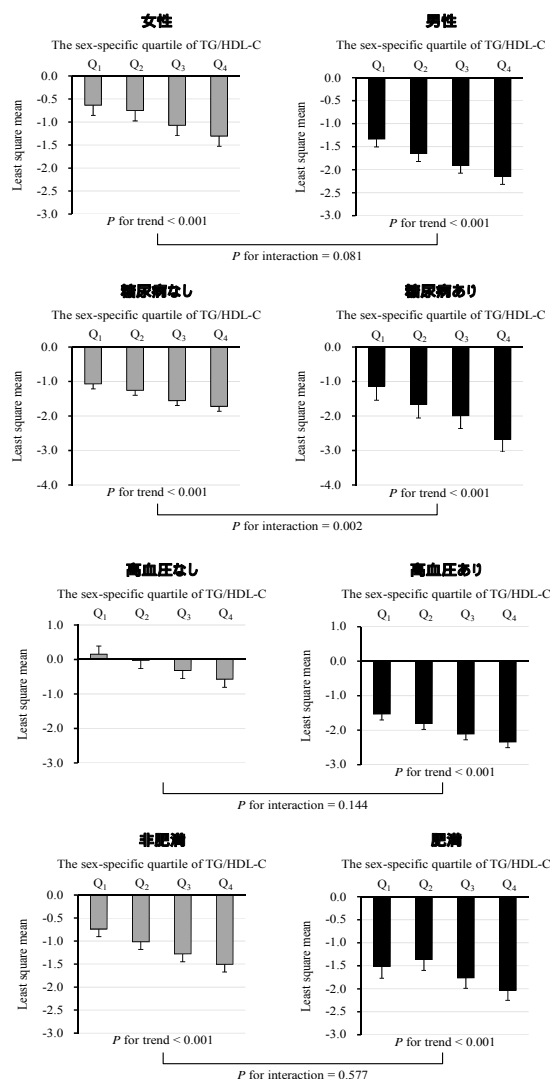


図 2

表 1

CKD	TG / HDL-C			
	Q1	Q2	Q3	Q4
人数 (n)	25,733	25,721	25,730	25,716
CKD発症 (n)	1,953	2,322	2,533	2,937
性・年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.18 (1.11 - 1.26)	1.30 (1.22 - 1.38)	1.56 (1.47 - 1.66)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.07 (1.00 - 1.14)	1.10 (1.03 - 1.17)	1.25 (1.11 - 1.34)

$eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$	TG / HDL-C			
	Q1	Q2	Q3	Q4
CKD発症 (n)	1,342	1,637	1,739	1,948
性・年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.20 (1.11 - 1.29)	1.27 (1.18 - 1.37)	1.48 (1.38 - 1.59)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.07 (0.99 - 1.16)	1.07 (0.99 - 1.16)	1.20 (1.11 - 1.30)

蛋白尿陽性	TG / HDL-C			
	Q1	Q2	Q3	Q4
CKD発症 (n)	677	744	871	1,095
性・年齢調整 オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.14 (1.03 - 1.27)	1.29 (1.17 - 1.43)	1.65 (1.49 - 1.82)
多変量調整オッズ比 (95% CI)	1 (reference)	1.05 (0.95 - 1.17)	1.10 (0.99 - 1.23)	1.27 (1.15 - 1.42)

さらに、ベースラインのCKD 21,800 例のみを対象に、1) eGFR の 25%以上の低下、2) 5 mL/min/1.73m²以上の低下、3) 30%以上の低下をCKDの進行と定義し、そのリスクについて解析をおこなった。いずれをアウトカムとした場合も、ベースラインのTG/HDL-Cが高値であるほど、そのリスクは有意に上昇した。高血圧や糖尿病、生活習慣などのCKD増悪のリスクファクターで調整した後もこの関係は維持された。また、ベースライン eGFR < 60 mL/min/1.73m² の 17,204 例を対象とした場合も、CKD のみの解析時と同様の結果を示した。

D. 考察

特定健診の経時観察データを用いて、TG/HDL-C と 2 年後の CKD 新規発症率との関連を検討した。短期データでの解析ではあるが、脂質の管理が CKD の新規発症や進行に関与することが示唆された。今後は、長期観察データにおける解析をおこなうことによって、どのように脂質をコントロールすることが CKD の発症や進行を抑制するかについて検討を重ねることが重要である。

E. 結論

TG/HDL-C はインスリン抵抗性を示す指標であるが、CKD 新規発症や進行の危険因子であること、糖尿病合併によってさらにそのリスクが高まることが示唆された。

G. 研究発表

1. 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. 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)。
- 2) 吉田寿子, 鶴屋和彦, 永田雅治, 北園孝成, 平方秀樹: 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。平成26年度厚生労働科学研究費補助金研究成果報告会(2014, 福島)。
- 3) 鶴屋和彦: 特定健康診査による個人リスク評価に基づいた保健指導と連結した慢性腎臓病(CKD)対策について。平成26年度市町村担当課長及び保健師合同研修会(2014, 福岡)。

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

健診項目因子分析(血圧、蛋白尿と腎機能低下)

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・蛋白尿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、収縮期血圧は2年間の腎機能低下の独立因子であることが示され、腎機能低下は、蛋白尿陽性群では収縮期血圧 134 mmHg 以上で、蛋白尿陰性群では収縮期血圧 141 mmHg 以上で有意に大きく、同程度の血圧では蛋白尿が高度であるほど腎機能低下が大きかった。この結果から、収縮期血圧が腎機能低下に与える影響は、蛋白尿陽性群でより大きい可能性が示された。

A. 研究目的

高血圧や蛋白尿は、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・尿蛋白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と2010年に受診し腎機能低下のない(eGFR 60mL/分/1.73m²以上)141,514人(男性40%、平均年齢63歳)を対象とした。

検討項目:健診会場での血圧と血清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、健診会受診時の試験紙法による蛋白尿の有無で分類し、重回帰分析、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

(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、蛋白尿と腎機能低下

登録時の収縮期血圧、拡張期血圧とeGFR変化は、単回帰分析では、蛋白尿陽性群、陰性群ともに、有意な逆相関(全て $P < 0.05$)であったが、交絡因子を補正した重回帰分析では、蛋白尿陽性群では収縮期血圧のみがeGFR変化と有意な逆相関(10mmHg増加による回帰係数 -0.592 、標準誤差[SE]0.116、 $P < 0.001$)となり、拡張期血圧は有意な相関を示さなかった。一方、蛋白尿陰性群では収縮期血圧はeGFR変化と逆相関(回帰係数 -0.151 、SE0.023、 $P < 0.001$)を、拡張期血圧は正相関(回帰係数0.071、SE0.036、 $P = 0.047$)を示した(表1)。また、蛋白尿が高度であるほど、収縮期血圧10mmHg増加ごとのeGFR低下は大きかった(図1)。

交絡因子を補正したロジスティック回帰分析において、腎機能低下は、収縮期血圧118mmHg以下を基準とすると、蛋白尿陽性群では134mmHg以上で、蛋白尿陰性群では141mmHg以上で有意に大きかった(図2)。

2年後の腎機能低下(eGFR <60 ml/分/1.73m²)新規発症における、健診受診時の収縮期血圧10mmHg

増加毎のオッズ比は、蛋白尿陽性群の方が陰性群よりも大きかった(蛋白尿陽性群:オッズ比 1.131 95%信頼区間 1.056-1.210, 蛋白尿陰性群:オッズ比 1.082 95%信頼区間 1.063-1.103)。

D. 考察

本検討では、交絡因子を補正した解析により、特定健診受診者において、蛋白尿の有無に関わらず、収縮期血圧高値は2年間の腎機能低下の独立因子であること、その関連は蛋白尿陽性群でより強いことが示された。また、蛋白尿陽性群では、収縮期血圧 134 mmHg 以上では eGFR 低下が有意に大きいことから、ガイドラインによる血圧目標値 (130/80 mmHg 以下) は蛋白尿を有する健診受診者で妥当と思われた。一方、尿蛋白陰性群では、収縮期血圧 141 mmHg 以上で eGFR 低下が有意であったことから、腎保護の観点からの血圧目標値は、尿蛋白の有無により異なる可能性が示唆された。

E. 結論

本研究結果から、日本人地域住民において、血圧 (特に収縮期血圧) は、2年間の腎機能低下の独立した関連因子であり、その関連は、尿蛋白陰性者に比べて、尿蛋白陽性者でより強い可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirayama A, Konta T, Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-Based Population. Am J Hypertens. 2015 Feb 11. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

新規 CKD 発症におよぼす血圧、および新規脳・心疾患発症におよぼす eGFR の関連

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:

前向きにみた場合の血圧のカテゴリー間の変動(高血圧発症率)、ならびにそのことが CKD 発症に及ぼす影響は知られていないため特定健診のデータで3年間追跡可能なコホートを用いて解析した。その結果、男女とも新規高血圧カテゴリーへの進展と男性において正常高値血圧にとどまることは蛋白尿の新規出現への高いリスクであった。しかし eGFR 60 ml/min/1.73m² 未満への進展には有意な関連は見いだせなかった。

特定健診では血清クレアチニンの測定およびそれから算出される eGFR は必須項目に指定されていない。そこで eGFR が新規心・脳疾患(CVD)発症の予測因子になるかどうか、自主的に測定した自治体の全国的な特定健診受診者のデータを用いた縦断解析を行った。BMI 25 kg/m²以上の肥満者は、男性に多く、蛋白尿の陽性頻度も高く、eGFR は低く、収縮期血圧・拡張期血圧・空腹時血糖・HbA1c・中性脂肪は高値を示した。新規 CVD 発症は、全体でみると eGFR・BMI 25 kg/m²以上であること・正常高値血圧以上の血圧であること・中性脂肪が 150 mg/dL 以上であること・蛋白尿陽性が有意なリスク因子であった。BMI 25 kg/m²以上の群では eGFR は有意ではなくなるが、25 kg/m²未満者でみると eGFR は依然有意なリスクであった。特定健診の最終的な目的が心・脳発作の予防であることを鑑みれば、eGFR は特に BMI 25 kg/m²未満者においては測定することが望まれる。

A. 研究目的

高血圧前症から高血圧への進展割合や、血圧の変動の新規 CKD 発症への関連については知られていなかった。そこで特定健診のデータを用い、血圧のカテゴリーの変動(高血圧発症率)が蛋白尿や eGFR 低下に及ぼす影響を解析した。

本邦では2008年より40歳以上を対象に特定健診が開始された。その主たる目的は将来の cardiovascular disease (CVD)発症の高リスク群を特定し、必要に応じて保健指導を行うことである。その選別機基準として、おおまかには BMI 25 kg/m²以上で、かつ血圧高値(収縮期血圧 130 mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 85 mmHg 以

上)、耐糖能異常(空腹時血糖 100 mg/dL 以上、あるいは HbA1c 6.0%以上)、脂質異常(中性脂肪 150 mg/dL 以上、あるいは HDL コレステロール 40 mg/dL 未満)が挙げられている。蛋白尿検査は必須項目であるが保健師指導基準には含まれない。また、血清クレアチニン(Cr)およびその値から算出される eGFR は必須項目には含まれないが、自主的に測定する自治体もある。これまで横断研究や縦断研究で eGFR と CVD との強い関連が報告されており、我々もこの特定健診データを用いて eGFR および蛋白尿検査の有用性を調査した。

B. 研究方法

3年間の追跡可能で高血圧や心脳疾患を有

さなひ145378名を対象に高血圧への進展、および高血圧への進展が新規CKD発症におよぼす影響について解析した。

2008年と2010年のデータが揃っている109349名を対象に、新規発生CVDに対する保健指導基準の妥当性、およびeGFR・蛋白尿の関連について解析した。

C. 研究結果

新規CKD発症におよぼす血圧の関連

新規高血圧発症率は至適血圧群から、正常血圧群から、正常高値血圧群から、男性でそれぞれ8, 23, 39%で、女性でそれぞれ6, 20, 37%であった。また新規CKDには5%が進行した。新規高血圧発症は新規蛋白尿出現の有意なリスクであった(男性、オッズ比1.7 (1.3-2.3); 女性、1.6 (1.2-2.2)) (表1)。しかし新規高血圧発症はeGFR 60 ml/min/1.73m²への有意なリスクではなかった。また、男性で正常高値血圧にとどまることも有意な蛋白尿のリスクであったが(オッズ比 1.6 (1.1-2.3))、eGFR 60 ml/min/1.73m²への有意なリスクではなかった。

表1 新規蛋白尿出現およびeGFR 60 ml/min/1.73m²未満への血圧カテゴリー変化の関連(Logistic解析)

BP at baseline	Optimal-normal BP			High-normal BP		
	Optimal-normal BP	High-normal BP	Hypertension	Optimal-normal BP	High-normal BP	Hypertension
Men (n)	7817	1611	1645	1620	1076	1674
Event number (proteinuria, n)	164	35	62	45	39	65
OR (95% CI) of proteinuria	Reference	1.0 (0.72-1.5)	1.8 (1.4-2.3)***	1.3 (0.95-1.8)	1.8 (1.3-2.5)**	1.9 (1.4-2.5)***
Model 1 (unadjusted)	Reference	0.99 (0.7-1.4)	1.7 (1.3-2.3)***	1.2 (0.9-1.7)	1.6 (1.1-2.3)**	1.7 (1.2-2.3)***
Model 2	Reference	0.9 (0.6-1.2)	1.5 (1.1-1.9)**	1.5 (1.2-2.0)**	1.2 (0.9-1.7)	1.4 (1.1-1.8)*
Event number (eGFR <60 ml/min per 1.73 m ² , n)	237	42	73	73	39	70
OR (95% CI) of eGFR <60 ml/min per 1.73 m ²	Reference	0.8 (0.5-1.1)	1.2 (0.9-1.6)	1.3 (0.96-1.8)	0.98 (0.7-1.4)	1.1 (0.8-1.4)
Model 1 (unadjusted)	Reference	1.4 (0.99-1.8)	1.7 (1.2-2.2)**	1.1 (0.8-1.5)	1.3 (0.9-1.9)	1.7 (1.3-2.3)**
Model 2	Reference	1.3 (0.96-1.8)	1.6 (1.2-2.2)**	1.0 (0.7-1.5)	1.3 (0.9-1.9)	1.6 (1.2-2.1)**
Women (n)	15770	296	274	254	1573	2345
Event number (proteinuria, n)	225	50	56	38	30	56
OR (95% CI) of proteinuria	Reference	1.0 (0.72-1.5)	1.8 (1.4-2.3)***	1.3 (0.95-1.8)	1.8 (1.3-2.5)**	1.9 (1.4-2.5)***
Model 1 (unadjusted)	Reference	0.99 (0.7-1.4)	1.7 (1.3-2.3)***	1.2 (0.9-1.7)	1.6 (1.1-2.3)**	1.7 (1.2-2.3)***
Model 2	Reference	0.9 (0.6-1.2)	1.5 (1.1-1.9)**	1.5 (1.2-2.0)**	1.2 (0.9-1.7)	1.4 (1.1-1.8)*
Event number (eGFR <60 ml/min per 1.73 m ² , n)	378	88	94	88	55	104
OR (95% CI) of eGFR <60 ml/min per 1.73 m ²	Reference	1.4 (1.1-1.8)**	1.7 (1.3-2.2)**	1.5 (1.2-1.9)**	1.5 (1.1-2.0)**	1.9 (1.5-2.4)***
Model 1 (unadjusted)	Reference	1.1 (0.8-1.4)	1.7 (1.3-2.2)**	1.1 (0.8-1.4)	1.5 (1.1-2.0)**	1.9 (1.5-2.4)***
Model 2	Reference	1.1 (0.8-1.4)	1.7 (1.3-2.2)**	1.1 (0.8-1.4)	1.5 (1.1-2.0)**	1.9 (1.5-2.4)***

新規脳・心疾患発症におよぼすeGFRの関連

新規発症CVDをBMIの群別にみたところ(図1)、割合で見ればBMIが高くなるほどCVDの発症割合も高値であった(a)。しかし、新規CVD発症の実数で見ると、BMI 24.5 kg/m²を境にBMI低値群のほうに発症数が多かった(b)。

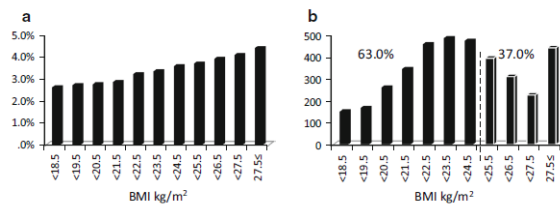


図1 BMI別に見た新規発症CVDの割合(a)と実数(b)

また、eGFRのステージ別に新規CVD発症への関連を他の調整因子とともに解析した(表2)。全体でみたときとBMI 25 kg/m²未満者でみたときeGFRは低下するとともに有意な関連を認めたが、BMI 25 kg/m²以上群ではその段階的な有意性は認めなかった。また、蛋白尿陽性はどの群わけにおいても有意なリスクであった。

表2 調整オッズ比(eGFRの新規CVD発症へのリスク)

	Total population		BMI <25 kg/m ²		BMI ≥25 kg/m ²	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Basal eGFR stratification (ml/min/1.73 m ²)						
eGFR ≥ 90 (stage G1)	1.040	0.943-1.148	0.981	0.872-1.104	1.197	1.003-1.429
60 ≤ eGFR <90 (stage G2)	1		1		1	
45 ≤ eGFR <60 (stage G3a)	1.174	1.072-1.286	1.191	1.065-1.332	1.147	0.979-1.344
eGFR < 45 (stage G3b or worse)	1.751	1.398-2.193	1.515	1.109-2.069	2.105	1.516-2.922
2-year eGFR change, -10 ml/min/1.73 m ²	1.105	1.043-1.170	1.126	1.050-1.207	1.061	0.959-1.175
Male vs. female	1.434	1.339-1.536	1.431	1.317-1.551	1.451	1.282-1.642
Age, +5 years	1.300	1.264-1.337	1.300	1.256-1.345	1.303	1.240-1.369
Basal proteinuria	1.356	1.190-1.546	1.446	1.218-1.718	1.245	1.018-1.522
BMI, ≥25 vs. <25 kg/m ²	1.129	1.048-1.215				
BP, SBP ≥130 or DBP ≥85 or Drug	1.513	1.401-1.633	1.527	1.400-1.667	1.468	1.251-1.722
TG, ≥50 or drug	1.080	1.007-1.159	1.074	0.985-1.171	1.093	0.969-1.233
FPG, ≥100 or drug	1.026	0.955-1.102	0.994	0.909-1.086	1.089	0.965-1.229

次に、eGFRそのものの新規CVD発症へのオッズ比を段階的に検討した(図2)。BMI 25 kg/m²未満者においては調整因子を増やしていても依然有意な因子として残ったが、BMI 25 kg/m²以上者においては有意ではなかった。

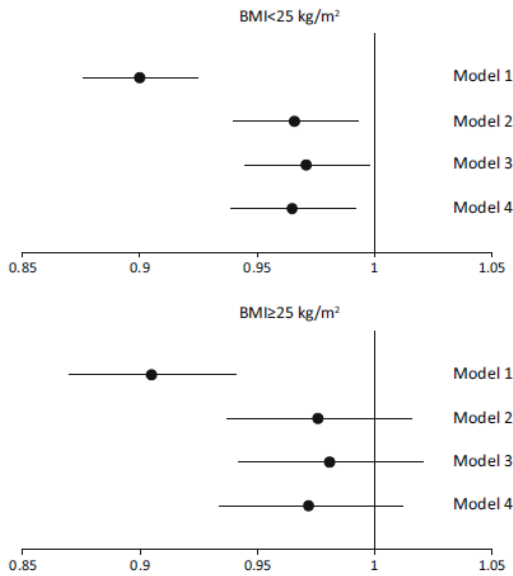


図2 eGFRの新規CVD発症へのオッズ比
 Model 1、未調整
 Model 2、+年齢、性別
 Model 3、+蛋白尿の有無
 Model 4、+血圧、中性脂肪、LDL、空腹時血糖

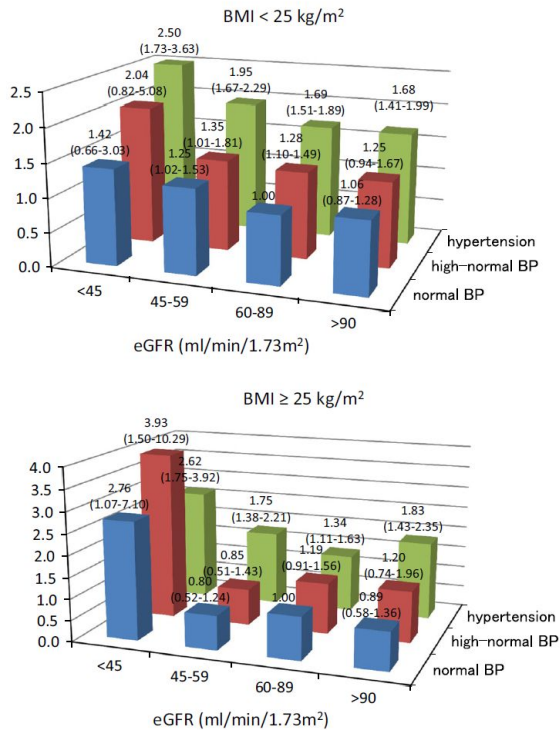


図3 eGFRと血圧で群分けした場合の新規CVD発症へのオッズ比をBMI 25 kg/m²未満と以上の群でみたもの

表1で示されたように血圧は強力かつ有意な

CVD発症リスクである。そこでeGFRと血圧を4群と3群に分け、それぞれを組み合わせる12群の新規CVD発症への調整オッズ比を検討した(図3)。BMI 25 kg/m²未満者では、血圧が増加かつeGFRが低下するほどオッズ比が増加した。一方、BMI 25 kg/m²以上者では前述した関係は認めなかった。

D. 考案

新規CKD発症におよぼす血圧の関連

血圧の変動が、特に新規高血圧進展は高い蛋白尿出現へのリスクであることが示され血圧管理の重要性が再確認された。3年間の追跡では新規高血圧はeGFR 60 ml/min/1.73m²未満への有意なリスクとはならなかった。蛋白尿は様々な要因で出現するが、基本的には糸球体高血圧が基盤にあると考えられる。通常腎機能低下は時間的にはその後起きてくるものと理解されており、3年間という時間ではeGFRの低下までは統計学的に証明できなかったのだろう。

新規脳・心疾患発症におよぼすeGFRの関連

まず、新規CVD発症をイベントとしてとらえた場合、特定保健指導基準は妥当であった。しかし、CVD発症予防が特定健診の最終的な目的であることを鑑みると、特にBMI 25 kg/m²未満者においてはeGFRが含まれるべきだと考えた。

全体で見れば、既存の指導基準に加えて蛋白尿とともにeGFRも有意なリスクであった。本邦の肥満の基準であるBMI 25 kg/m²で群分けした場合、肥満群ではeGFRは有意ではなかった。おそらく肥満者においてはeGFRよりも強力なリスクが複数存在するのであろう。一方、非肥満者においてeGFRは有意なリスクであった。新規CVDの発症数自体は肥満者よりも非肥満者のほうが多いことを考え合わせると、特に非肥満者においてはeGFRつまり血清クレアチニンの測定が推奨される。

また、CVDの強力なリスクである高血圧とeGFR

との層別解析で、eGFR は血圧と協調的にリスクを上げていることが特に非肥満者において認められ eGFR の有用性が再確認された。

E. 結論

3年間の前向き研究において、男女とも新規高血圧発症と男性において正常高値血圧にとどまることは新規蛋白尿出現の高いリスクである。

特定健診の最終的な目的が心・脳発作の予防であることを鑑みれば、eGFR は特に BMI 25 kg/m² 未満者においては測定することが望まれる。

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, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Significance of estimated glomerular

filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations. Clin Exp Nephrol. 2014 Nov 30. [Epub ahead of print]

2) Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Iseki C, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Narita I, Kondo M, Kimura K, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population. J Hypertens. 2014 Dec;32(12):2371-7; discussion 2377. doi: 10.1097/HJH.0000000000000344.

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

生活習慣病ならびにCKDの新規発症と腹囲の関連

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
森 潔 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
横井 秀基 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、性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-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例を対象に、腹囲と新規高血圧発症の関連、腹囲と新規糖尿病発症の関連、腹囲と新規CKD発症の関連、腹囲とeGFRの関連、腹囲とLDL変化の関連を検討した。腹囲に関しては、2008年の腹囲が男性では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、基準外群とした。

腹囲と新規高血圧発症および血圧変化の関連を検討し、いずれも、基準外群で、高血圧発症が有意に増加した。また、腹囲が増加すると血圧が高くなる傾向が認められた。

腹囲と新規糖尿病発症に関しても、基準外群で男女ともに有意に新規糖尿病発症が増加した。

腹囲と新規CKD発症の関連を検討し、基準外群で男女ともに有意に新規CKD発症が増加した。

腹囲とLDL変化との関連を検討し、腹囲が増加するとLDL減少が増加する傾向が認められた。また、性別で検討したところ、性差に関係なく腹囲が増加するとLDL減少が増加する傾向が認められた。

今回の対象集団においては基準値を超えた腹囲自体が、高血圧、糖尿病およびCKDのリスク因子であることが明らかとなった。また、腹囲増加は、それぞれの病態をより悪化させることが明らかとなった。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

メタボリック症候群は脂質異常症や糖尿病発症のリスク因子であり、さらには、心血管合併症のリスク因子でもある。また、心血管合併症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のリスク因子でも。さらに、これらはCKDの進展によって増悪し悪循環につながることを示されており、悪意循環を断ち切ることが重要な課題であると考えられている。メタボリック症候群の診断基準として必須項目である「ウェスト周囲径」は健康診断では簡便に測定される項目の一つであり、内臓脂肪蓄積反映すると考えられている。今回ウェスト周囲

径が新規高血圧発症、新規糖尿病発症に及ぼす影響を検討した。また、ウェスト周囲径と新規CKD発症および腎機能低下との関連を検討した。上記の関連についての性差についても評価した。

B. 研究方法

1. 腹囲と新規高血圧発症の関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-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例をもとに、2008年時点で降圧薬(アンケートより)を使用した被験者および2008年に収縮

期血圧が140以上または拡張期血圧が90以上の被験者を除外した33360例を対象とした。なお、2009年から2011年に降圧薬の使用を開始した被験者（アンケートより）および、2009年から2011年に収縮期血圧が140以上または拡張期血圧が90以上となった被験者を新規高血圧発症例とし、2008年の腹囲との関連を検討した。

また、2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年の血圧変化の関連についても検討した。

2．腹囲と新規糖尿病発症の関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-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例をもとに、2008年時点で糖尿病薬（アンケートより）を使用した被験者および2008年にHbA1cが6.5以上の被験者を除外した55559例を対象とした。なお、2009年から2011年に糖尿病薬の使用を開始した被験者（アンケートより）および、2009年から2011年にHbA1cが6.5以上となった被験者を新規糖尿病発症例とし、2008年の腹囲との関連を検討した。

3．腹囲と新規CKD発症の関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-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例をもとに、2008年時点でeGFRが60未満の被験者を除外した50439例を対象とし、2008年の腹囲との関連を検討した。

4．腹囲とeGFRの関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-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例をもとに、2008年時点でeGFRが60未満の被験者を除外した50439例を対象とし、2008年の腹囲と2008年から2011年のeGFR低下速度の関連を検討した。また、2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年のeGFR変化の関連についても検討した。

5．腹囲変化とLDL変化との関連の検討

性別、年齢、腹囲、SBP、脈圧、HbA1c、LDL-C、-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例をもとに、2008年時点で脂質薬（アンケートより）を使用した被験者を除外した50222例を対象とし、2008年から2011年の腹囲変化と2008

年から2011年のLDL変化の関連について検討した。

6．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。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。連続する2変量の関連の検討は回帰分析を行った。

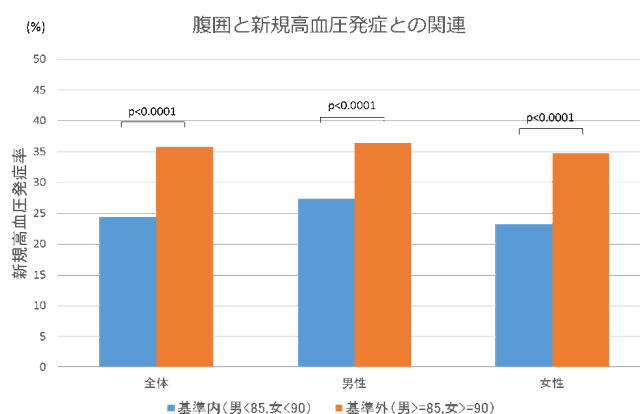
C．研究結果

1．腹囲と新規高血圧発症の関連の検討

i) 新規高血圧発症の関連

2008年の腹囲が男性では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（全体：n=25086，男性：n=7166，女性：n=17920）、基準外群（全体：n=8274，男性：n=5179，女性：n=3095）とし、2009年から2011年に新規高血圧発症例との関連を検討したところ、基準外群は基準内群と比較して、新規高血圧発生率が高かった（全体：p<0.0001，リスク比1.47(95%信頼区間1.42～1.52)、男性：p<0.0001，リスク比1.33(95%信頼区間1.26～1.4)、女性：p<0.0001，リスク比1.5(95%信頼区間1.42～1.58)）（Fig.1）。

Fig.1



ii) 2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年の血圧変化の関連

2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年の血圧変化（収縮期血圧および拡張期血圧）の関連を検討したところ、腹囲が増加すると血圧が高くなる傾向が認められた。（収縮期血圧：n=33360， $R^2=0.006108$ ， $p<0.0001$ 、拡張期血圧：n=33360， $R^2=0.005497$ ， $p<0.0001$ ）（Fig.2-a）。

Fig.2-a 腹囲の変化と血圧変化

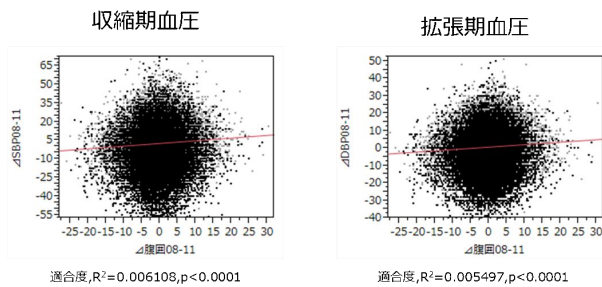
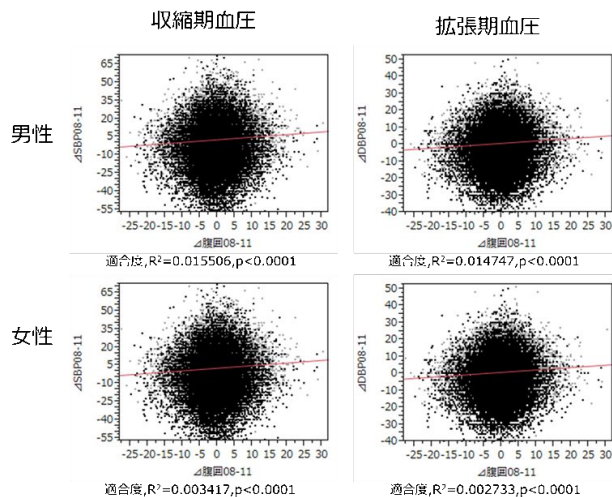


Fig.2-b 腹囲の変化と血圧変化

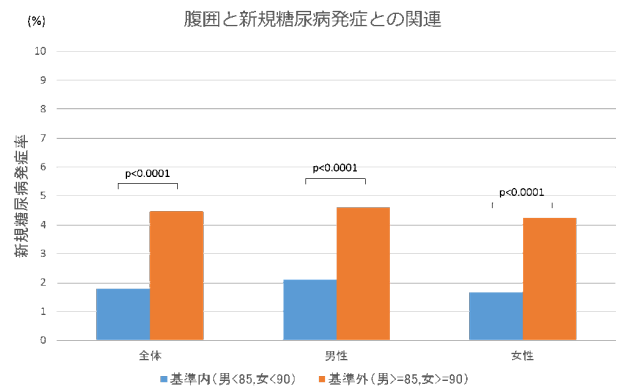


また、性別で検討したところ、性差に関係なく腹囲が増加すると血圧が高くなる傾向が認められた。(男性;収縮期血圧:n=12345,R²=0.015506,p<0.0001、拡張期血圧:n=12345,R²=0.014747,p<0.0001、女性;収縮期血圧:n=21015,R²=0.003417,p<0.0001、拡張期血圧:n=21015,R²=0.002733,p<0.0001)(Fig.2-b)。

2. 腹囲と新規糖尿病発症の関連の検討

2008年の腹囲が男性では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(全体:n=38322,男性:n=11189,女性:n=27133)、基準外群(全体:n=17237,男性:n=10578,女性:n=6659)とし、2009年から2011年に新規糖尿病発症例との関連を検討したところ、基準外群は基準内群と比較して、新規糖尿病発症率が高かった(全体:p<0.0001,リスク比2.49(95%信頼区間2.25~2.76)、男性:p<0.0001,リスク比2.2(95%信頼区間1.88~2.56)、女性:p<0.0001,リスク比2.55(95%信頼区間2.2~2.95))(Fig.3)。

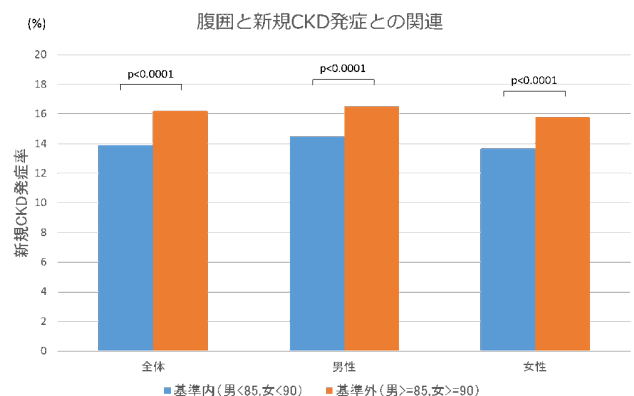
Fig.3



3. 腹囲と新規CKD発症の関連の検討

2008年の腹囲が男性では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(全体:n=34672,男性:n=10132,女性:n=24540)、基準外群(全体:n=15767,男性:n=9549,女性:n=6218)とし、2009年から2011年に新規CKD発症例との関連を検討したところ、基準外群は基準内群と比較して、新規CKD発症率が高かった(全体:p<0.0001,リスク比1.17(95%信頼区間1.12~1.22)、男性:p<0.0001,リスク比1.14(95%信頼区間1.07~1.22)、女性:p<0.0001,リスク比1.15(95%信頼区間1.08~1.23))(Fig.4)。

Fig.4



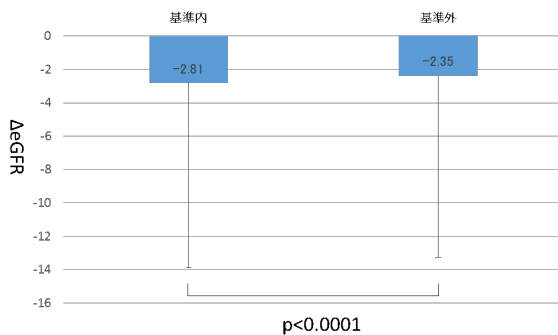
4. 腹囲とeGFRの関連の検討

i) 腹囲とeGFR低下速度の関連

2008年の腹囲が男性では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(全体:n=34672,男性:n=10132,女性:n=24540)、基準外群(全体:n=15767,男性:n=9549,女性:n=6218)とし、2008年から2011年のeGFR変化の関連を比較したところ、基準内群(平均-2.81,標準偏差11.1,95%信頼区間-2.926~-2.692)が基準外群(平均

-2.35, 標準偏差10.9, 95%信頼区間-2.523 ~ -2.182)と比較してeGFR変化が大きかった ($p < 0.0001$) (Fig.5)

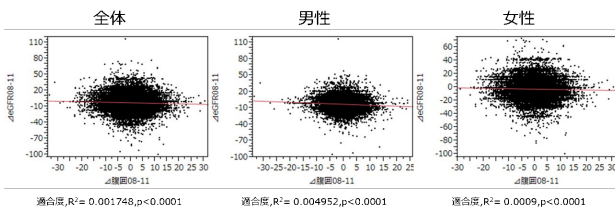
Fig.5-a 腹囲と Δ eGFRとの関連



ii) 腹囲変化とeGFR変化の関連

2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年のeGFR変化の関連を検討したところ、腹囲が増加するとeGFRの減少が大きくなる傾向が認められた ($n=50439$, $R^2=0.001748$, $p < 0.0001$)。また、性別で検討したところ、性差に関係なく腹囲が増加するとeGFRの減少が大きくなる傾向が認められた。(男性: $n=19681$, $R^2=0.004952$, $p < 0.0001$; 女性: $n=30758$, $R^2=0.0009$, $p < 0.0001$) (Fig.6)。

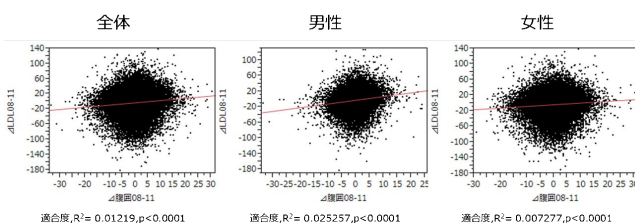
Fig.6 腹囲変化とeGFR変化との関連



5. 腹囲変化とLDL変化との関連の検討

2008年から2011年の腹囲変化と2008年から2011年のLDL変化の関連を検討したところ、腹囲が増加するとLDL減少が増加する傾向が認められた。 ($n=50222$, $R^2=0.01219$, $p < 0.0001$) (Fig.7-a)。また、性別で検討したところ、性差に関係なく腹囲が増加するとLDL減少が増加する傾向が認められた。(男性: $n=21443$, $R^2=0.025257$, $p < 0.0001$; 女性: $n=28779$, $R^2=0.007277$, $p < 0.0001$) (Fig.7-b)。

Fig.7 腹囲変化とLDL変化との関連



D. 考察

我々は、腹囲増加がメタボリック症候群および、高血圧発症、CKD 進展を悪化の方向に導くと想定し、それぞれの因子との関連を検討した。今回の検討では、高血圧や糖尿病の進展因子としての腹囲の位置づけが明白となった。近年、メタボリック症候群の増加に伴い、生活習慣病の増加が認められることから、疾患予防の観点からも、腹囲の低下を積極的に押し進める結果となった。また、腹囲の変化が肥満群、非肥満群のいずれの群でも増加させるほうが、有意に腎機能低下を認めることが明らかとなった。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。今後は、それぞれの因子の変化について腹囲および腹囲変化との相関を検討する。さらに、各因子間の相互作用も検討する予定である。

E. 結論

検診データにおける腹囲測定は高血圧、糖尿病、慢性腎臓病の発症予知に有用であった。また、腹囲の変化を測定することで、将来の病態の変化を推測することが示唆された。今後は、腹囲のみではなく、他の検診測定項目についても同様の検討を行う予定である。

G. 研究発表

論文発表

Kasahara M, Nakagawa T, Yokoi H, Kuwabara T, Yasuno S, Mori K, Mukoyama M, Ueshima K. Do statins play a role in renoprotection? Clin Exp Nephrol. 2014;18(2):282-5. Epub 2014 Jan 10.

中尾葉子 保野慎治 宮脇 尚志 中尾一泰 田中佐智子 笠原正登 藤本明 上嶋健治 中尾一和: 高血圧発症に関する内臓脂肪蓄積の意義 METabolic syndRome and Abdominal ObesiTY (MERLOT研究): 日循予防誌 49(3): 209-212 2014

中尾葉子 保野慎治 宮脇尚志 上嶋健治 中尾一和: 【最新肥満症学-基礎・臨床研究の最前線-】MONK研究とMERLOT研究: 日本臨床増刊号 最新肥満症学 711-714 2014

学会発表

Kasahara M, Mukoyama M, Yasuno S, Tanaka S, Fujimoto A, Ueshima K : Strategy of Renoprotection by Lipid Control 第78回日本循環器学会 シンポジウム Treatment Strategy of CKD: Collaboration by Cardiologists and Nephrologists 東京 2014

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
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

「飲酒並びに喫煙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
研究協力者 山本 陵平

大阪大学保健センター
大阪大学老年・腎臓内科学

教授
助教

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喫煙は一貫して蛋白尿の出現のリスクとなることが明らかになった。また、非喫煙者において飲酒習慣は蛋白尿出現のリスク因子であることが明らかとなった。喫煙・飲酒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飲酒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の中核の一つになる重要な位置づけにある。過度の飲酒習慣の抑制が、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食事習慣の中のアルコール習慣と喫煙に焦点をあて、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。

アルコール習慣は、図1に示されるように虚血性心疾患の発症を少量であれば、予防し、過度になるとその効果が失われることが報告されている。

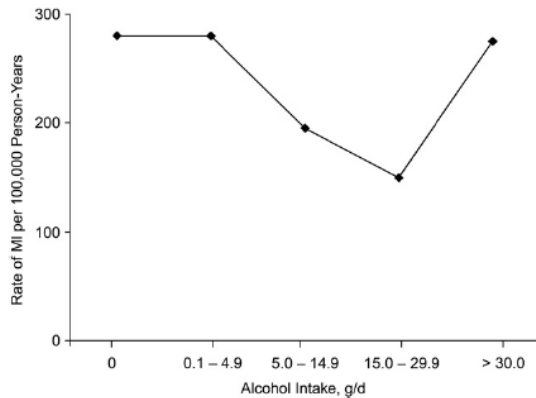


図1 アルコール消費量と虚血性心疾患の関連 O'Keefe, JH, Baybee, KA et al, J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 11;50(11):1009-14

その一方で、アルコール消費は、少量であれば、脳虚血に関してはやや保護的であるが、過度になると虚血性心不全よりリスクとして大きな影響を与えることが報告されている（図2）

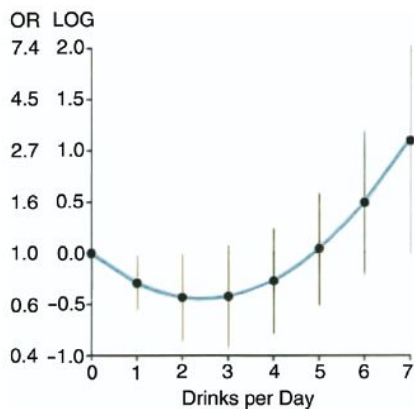


図2 アルコール消費量と脳虚血の関連 O'Keefe, JH, Baybee, KA et al, J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 11;50(11):1009-14

しかしながらアルコール習慣が、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。さらにアルコール習慣は喫煙習慣と併存することが多いが、その交絡に関する検討も行われていない。

以上をふまえて、飲酒習慣・喫煙習慣が蛋白尿リスク因子として影響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。

飲酒量は、飲酒頻度と1回あたりの飲酒量に基づいて「ほとんど飲まない」「時々」「毎日1合未満」「毎日1~2合未満」「毎日2~3合」「毎日3合以上」に分類した。アウトカムとしては、尿蛋白(1+)以上とした。また、喫煙者では慢性腎不全のリスクが上昇するとの報告をふまえ、喫煙の有無での検討も行った。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。（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

「毎日2~3合」「毎日3合以上」の飲酒は尿蛋白(1+)に対し有意なオッズ比の上昇を認めた。喫煙者においては各オッズ比に有意差を認めなかった。非喫煙者においては、「毎日2~3合」「毎日3合以上」の飲酒は尿蛋白(+) 1に対し有意なオッズ比の上昇を認めた。

さらに、アルコール摂取量・喫煙と交絡のあるBMIで5分位にわけ層別に解析した。男性においてBMIの第3分位では、少量の飲酒習慣は蛋白尿に対して保護的であり、BMIの第1,2分位では大量の飲酒は蛋白尿のリスクであった。喫煙は、一貫して蛋白尿のリスクとなっていた。

（表1）

BMI 統計学的 5 分位での層別解析(男)

	1		2		3		4		5	
	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P
drinkscore										
1										
2	0.49	0.33	0.29	0.23	0.54	0.31	0.84	0.73	1.06	0.87
3	0.88	0.17	0.98	0.87	0.77	0.003	0.97	0.77	0.93	0.33
4	0.8	0.028	1.1	0.3	0.8	0.018	0.94	0.46	1.01	0.82
5	1.03	0.75	1.04	0.69	0.89	0.33	1.24	0.025	1.02	0.76
smoke	1.45	0.028	1.76	<0.001	0.69	0.077	1.3	0.064	1.07	0.505
	1.48	<0.001	1.60	<0.001	1.30	<0.001	1.40	<0.001	1.31	<0.001

表 1 男性におけるBMIの5分位で層別化した後の、飲酒と喫煙の蛋白尿へのOdds Ratio

また、喫煙の有無によってさらに層別化して解析すると、喫煙習慣の無い男性においては、第3分位での少量の飲酒の蛋白尿の保護効果と、BMIの第1, 2分位では大量の飲酒は蛋白尿のリスクは確認されたが、(表2)喫煙者では、この腎保護効果も蛋白尿のリスクも観察されなかった(表3)。

BMI 統計学的 5 分位での層別解析(喫煙なし、男)

	1		2		3		4		5	
	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P
drinkscore										
1			1 empty		0.74	0.63	0.94	0.91	1.35	0.42
2	0.47	0.47	1.07	0.47	0.74	0.002	0.98	0.83	0.91	0.2
3	0.88	0.23	1.05	0.64	0.76	0.01	0.99	0.88	1.03	0.72
4	0.8	0.07	1.07	0.63	0.91	0.54	1.27	0.04	1	0.96
5	1.02	0.88	1.07	0.63	0.91	0.54	1.27	0.04	1	0.96
	1.83	0.01	1.97	0.002	0.74	0.24	1.26	0.21	1.06	0.69

表 2 非喫煙男性におけるBMIの5分位で層別化した後の、飲酒と喫煙の蛋白尿へのOdds Ratio

BMI 統計学的 5 分位での層別解析(喫煙あり、男)

	1		2		3		4		5	
	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P	Odds Ratio	P
drinkscore										
1					1 empty		0.64	0.67	1 empty	
2	0.51	0.52	1.17	0.88	0.91	0.6	0.98	0.88	1.05	0.7
3	0.89	0.47	0.76	0.12	0.95	0.79	0.84	0.28	0.99	0.95
4	0.79	0.18	1.22	0.26	0.95	0.79	0.84	0.28	0.99	0.95
5	1.01	0.93	0.97	0.88	0.9	0.65	1.19	0.36	1.12	0.51
	1.21	0.45	1.48	0.13	0.68	0.28	1.36	0.22	1.34	0.52

表 3 喫煙男性におけるBMIの5分位で層別化した後の、飲酒と喫煙の蛋白尿へのOdds Ratio

女性においては、有意な差は飲酒習慣では認められなかったが、これは主として飲酒習慣の大きい、いわゆる大酒家の比率が極めて低いためと考えられた。

これらの結果は、まず喫煙習慣は少量の飲酒の腎保護効果や大量飲酒の蛋白尿のリスクを大きく上回るリスクとなっており、喫煙習慣があるとそれらが観察できないと考えられた。中等度のBMIの男性が少量の飲酒をした場合、蛋白尿の予防効果のある可能性があるが、この効果は

大きいものではなく、(Odds Ratio 0.8程度)strokeの予防効果程度である。また、BMIの比較的小さい男性が大量飲酒した場合、蛋白尿のリスクとなっていることが明らかになった。

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・進展に与えるかのエビデンスは限られている。本研究で初めて中等度のBMIの少量の飲酒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。また、大量飲酒は、主として、BMIの小さい男性で蛋白尿のリスクとなっていることが明らかになった。喫煙は一貫して蛋白尿のリスクであった。これらを踏まえてCKD対策のなかで飲酒習慣・喫煙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。喫煙習慣・飲酒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) 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. 2014 Feb;18(1):75-86.
- 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 and 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 Dec;18(6):899-910.
 - 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 the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: Analysis in a large Japanese population. Atherosclerosis. 2014 Mar;233(1):260-7.
 - 4) 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 Dec; 18(6): 885-91
 - 5) Teranishi J, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Okada N, Moriyama T, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y. ACE insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014 Jan 22. [Epub ahead of print]
 - 6) Masuda D, Nishida M, Arai T, Hanada H, Yoshida H, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Tada N, Yamashita S. Reference Interval for the Apolipoprotein B-48 Concentration in Healthy Japanese Individuals. J Atheroscler Thromb. 2014; 21:618-627.
 - 7) Nakanishi K, Nishida M, Ohama T, Moriyama T, Yamauchi-Takahara K. Smoking Associates With Visceral Fat Accumulation Especially in Women. Circ J. 2014;78(5):1259-63. Epub 2014 Mar 11.
 - 8) Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T. Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria. Nephrology (Carlton). 2014 Jun 5. doi: 10.1111/nep.12286. [Epub ahead of print]
 - 9) Kawada N, Isaka Y, Kitamura H, Rakugi H, Moriyama T. A pilot study of the effects of eplerenone add-on therapy in patients taking renin-angiotensin system blockers. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014 Jun 24. pii: 1470320314532509. [Epub ahead of print]
 - 10) Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, Asahi K, Iseki K, Iseki C, Tsuruya K, Yamagata K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Konta T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K. Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population. Clin Exp Nephrol. 2014 Aug 24. [Epub ahead of print] PMID: 25150509 [PubMed - as supplied by publisher]
 - 11) Kamei K, Konta T, Hirayama A, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. Nephrol Dial Transplant. 2014 Jul 24. pii: gfu256. [Epub ahead of print] PMID: 25061123 [PubMed - as supplied by publisher]
 - 12) Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Fukushima T, Watanabe T. Comparison of predictive value for first cardiovascular event between Japanese GFR equation and coefficient-modified CKD-EPI equation. Clin Exp Nephrol. 2014 Jul 26. [Epub ahead of print]
 - 13) Kawada N, Nakanishi K, Ohama T, Nishida M, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T. Gender differences in the relationship between blood pressure and body mass index during adolescence. Obes Res Clin Pract. 2014 Jul 28. pii: S1871-403X(14)00508-0. doi: 10.1016/j.orcp.2014.07.001. [Epub ahead of print]
 - 14) Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Iseki C, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Narita I, Kondo M, Kimura K, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. New-onset hypertension and risk for

- chronic kidney disease in the Japanese general population. J Hypertens. 2014 Sep 4.
- 15) Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konta T, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: a cross-sectional study based on a Japanese health database. PLoS One. 2014 Sep 30;9(9):e108718. doi: 10.1371/journal.pone.0108718. eCollection 2014.
 - 16) 木村健二郎、鈴木芳樹、石倉健司、守山敏樹 Round Table Discussionガイドラインにおける食事療法の問題点と今後 Nephrology Frontier 13(1) 12-19, 2014
 - 17) 守山敏樹 人間にとっての水と塩の役割 特集生活習慣病における水と塩 : 成人病と生活習慣病 44(10) 1141-1146, 2014
 - 18) 守山敏樹 [CKDにおける高血圧管理]、<生活習慣の改善> 運動療法 特集 腎と高血圧-温故知新 : 腎と透析 77(4) 575-577, 2014

学会発表

- 1) 1) Toshiki Moriyama Symposium 1 [Aging Society and LOH] 9th Japan-ASEAN Men's Health & Aging Conference May 31. ウランバートル、モンゴル
- 2) 守山敏樹 第59回日本透析医学会 学術集会・総会 市民公開講座 『なめんなよ! 慢性腎臓病』 講演4 「腎臓病」 2014年6月22日(日) グランフロント大阪 ナレッジキャピタル コングレコンベンションセンター
- 3) 守山敏樹 第44回栄養学連続講義 『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013』と透析予防 2014年7月18日(金) 大阪大学中之島センター
- 4) 松本綾子・長澤康行・山本陵平・新澤真紀・蓮池由起子・倉賀野隆裕・楽木宏実・猪阪善隆・中西健・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 特定健診における、尿蛋白陽性率に対する飲酒量と喫煙の影響 日本腎臓学会総会、名古屋、2015

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)の改善効果に関する研究」

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

蛋白尿は、腎疾患の予後規定因子の一つであり、心血管病の独立した危険因子でもある。そのため、蛋白尿発症を防ぐことは腎疾患および心血管病を防ぐことに繋がる。健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿の発症率が低いことが既に明らかになっているが、これまでの報告では健康習慣の改善効果の影響が評価されていなかった。そこで、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、5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)の改善と蛋白尿発症との関連を検討した。男女とも研究開始時の5つの健康習慣の遵守数が多いほど1年後の蛋白尿発症率が低く、それとは独立に、1年後に5つの健康習慣の遵守数が増えると蛋白尿の発症率が低いことを明らかにした。本研究により、わずか1年の改善であっても健康習慣は蛋白尿発症に有意な影響を示すことを見いだした。特定健康診査の問診票で得られる生活習慣の情報を生かし、保健指導で生活習慣の改善へ繋げることで、蛋白尿発症率を低下させ、ひいては腎疾患および心血管病を防ぐ可能性が示唆された。5つの健康習慣の遵守数が多いほど、さまざまな疾患の発症率が低く、生命予後が良好であることから、5つの健康習慣を用いた評価と保健指導は、腎疾患や心血管病のみならず、さまざまな疾患予防に繋がる包括的で効果的な保健指導と考えられる。

A. 研究目的

5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)の遵守数が多いほど、冠動脈疾患、2型糖尿病、脳卒中、突然死、癌、認知症といったさまざまな疾患の発症率が低く、生命予後が良好であることがすでに明らかになっている。

私共は、佐渡市の特定健診・後期高齢者健診データを用いて5つの健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿の発症率が低いことを明らかにした。さらに、集団危険寄与割合は47%であったことから、仮にこの5つの健康習慣が蛋白尿発症の原因とされる場

合、すべての健診受診者が5つの健康習慣をすべて遵守すれば蛋白尿新規発症を半減できる可能性が示唆された。蛋白尿は腎疾患の予後規定因子であり、さらに心血管病の独立した危険因子でもあることから、蛋白尿発症を防ぐことは腎疾患のみならず心血管病をも防ぐことに繋がる。

しかし、この検討では、症例数が十分でなく、生活習慣の改善効果までは評価できていなかった。特定健康診査・特定保健指導では、健診結果に基づいて一人ひとりであった情報提供が結果の通知と同時に全員に行われ、動機付け支援や積極的支援に該

当した人には特定保健指導が行われることから、生活習慣の改善、すなわち、5つの健康習慣の遵守数が増加することが期待される。また、短期間の生活習慣の改善効果がどの程度かが明らかになれば、その情報提供を行うことで、生活習慣改善のきっかけとなる可能性がある。

本研究の目的は、本研究事業で作成したデータセットを用いて、5つの健康習慣と蛋白尿発症との関連を多数例で再評価を行い、さらに保健指導等による生活習慣の改善効果についても検討を行うことである。

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コホート研究である。2008年特定健診受診時に40~74歳でCKDに該当せず、2009年の特定健診も受診した者を解析対象者とし、欠損値のある者は除外した。

5つの健康習慣は先行研究と同様に、健康的な生活習慣に1点を、不健康な習慣には0点を与え、5項目を合計した(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」は1点、「はい」は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。

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

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」

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日行くと21エクササイズ/週に相当し、合計27エクササイズ/週となる。エクササイズガイド2006(厚生労働省)では週23エクササイズ以上を推奨しているため、このように設定した。

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」

5つの健康習慣スコアの変化は、先行研究と同様、2009年時の5つの健康習慣の遵守数から2008年時の遵守数を引いて求めた(-5から+5点)、5つの健康習慣の遵守数の変化により、悪化群(-5から-1点)、不変群(0点)、改善群(+1から+5点)の3群に分け、評価した。

アウトカムは蛋白尿の新規発症とし、2009年の特定健診時の尿蛋白が(1+)以上の場合を蛋白尿発症と定義した。

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の変化と蛋白尿発症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99,404人(平均年齢63.6歳、男性36.9%)、2008年健診時に5つの健康習慣の遵守数が5(最も望ましい)の人は、男性13.9%、女性20.5%であった。

2009年の健診時に、男性23.1%、女性18.4%で5つの健康習慣が1点以上改善した。男性19.4%、女性16.9%は1点以上悪

化し、男性 57.5%、女性 64.7%では前年と不変であった。

1年後、男性 1,434 人(3.9%)、女性 1,514 人(2.4%)で蛋白尿を発症した。男女とも、研究開始時の 5 つの健康習慣の遵守数が多いほど蛋白尿発症率が低かった(図 1)。研究開始時の 5 つの健康習慣が同じ遵守数でも、1年後の 5 つの健康習慣の変化(改善、不変、悪化)により、蛋白尿発症率が異なっていた。

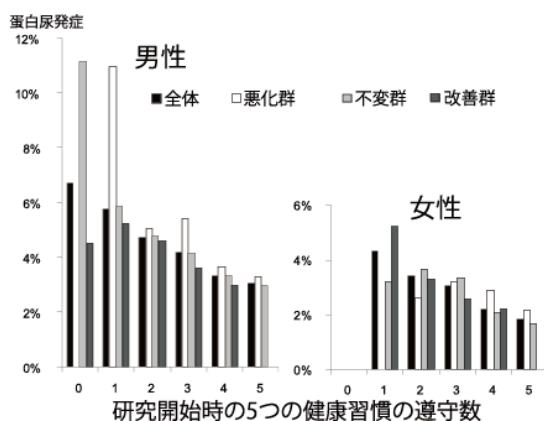


図 1 . 5 つの健康習慣と蛋白尿発症

男女とも、研究開始時の 5 つの健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿発症率が低かった(; P for trend < 0.001)。研究開始時の遵守数が同じでも、1年後の遵守数の変化により、蛋白尿発症率は異なっていた。

年齢、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症の有無で補正後も、研究開始時の 5 つの健康習慣の遵守数が 1 増加する毎に、男性で 18% (95%信頼区間、13-22%)、女性 24%(18-29%)蛋白尿の発症率が低下し、それとは独立に、1年後に 5 つの健康習慣の遵守数が 1 増加する毎に、男性で 13% (6-19%)、女性は 13% (6-20%)、蛋白尿の発症率が低下した。この関係は、年齢階級、高血圧症、糖尿病の有無による層別解析でも同様の結果であった。(図 2)。

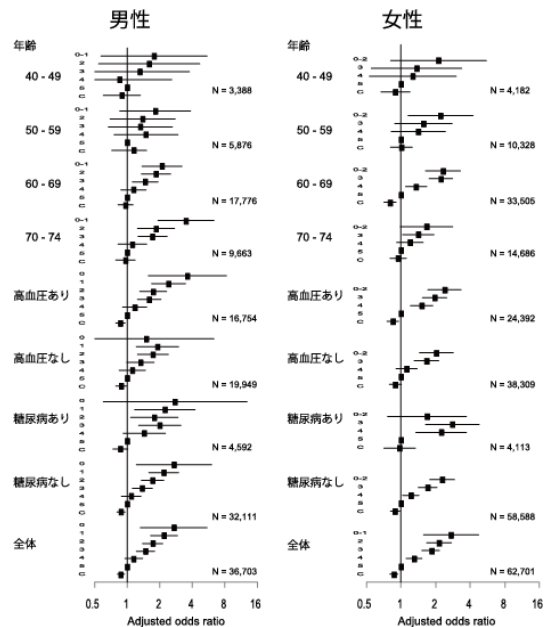


図 2 . 層別解析結果

男女とも、研究開始時の 5 つの健康習慣の遵守数 (0 ~ 5) が多いほど、蛋白尿発症率が低かった。それとは独立に、1年後の遵守数の変化 (C) も有意な蛋白尿発症率低下と関連していた。

D. 考察

5 つの健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿発症率は低く、それとは独立に 5 つの健康習慣の改善は、わずか 1 年と短い期間であっても、蛋白尿の発症率低下に寄与することを明らかにした。蛋白尿は腎疾患の予後規定因子であり、さらに心血管病の独立した危険因子でもあることから、蛋白尿発症を防ぐことは腎疾患のみならず心血管病をも防ぐことが期待される。

さらに、5 つの健康習慣の遵守数が多いほど、蛋白尿発症予防のみならず、2 型糖尿病、冠動脈疾患、脳卒中、突然死、癌、認知症の発症が少なく、生命予後が良好であることが明らかになっていることから(図 3) 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のが期待される。そのため、特定健診の保健指導時に、5 つの健康習慣の遵守数を計算し、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。

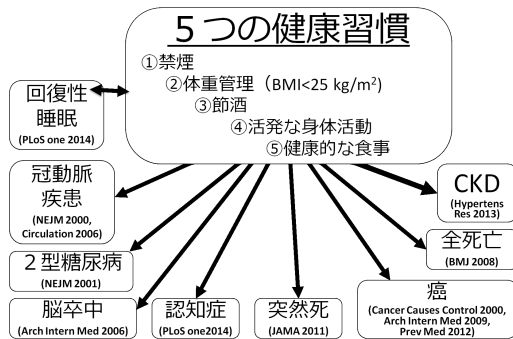


図3. 5つの健康習慣はCKDのみならず、さまざまな疾患を予防する

遵守する5つの健康習慣の数が多ければ多いほど、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。

特定健康診査・特定保健指導では、全員に健診結果に基づいて一人ひとりにあった「情報提供」が、結果の通知と同時に行われ、さらに、階層化により「動機付け支援」「積極的支援」に該当した人に対して特定保健指導が実施される。

本データベースには保健指導実施についての情報がないため、この5つの健康習慣の改善が保健指導の効果かどうかは不明だが、保健指導の実施により、前年度よりも5つの健康習慣の遵守数を1つでも増やすことができれば、蛋白尿発症率に有意な影響を与えることができる。

さらに、この5つの健康習慣は、一般人にもわかりやすく、特別な検査を必要としないため、保健指導に該当しない人への「情報提供」のツールとしても役立つと考えられる。自らの5つの健康習慣の遵守数を計算することにより、検査値に異常を認めなくても、個人が生活習慣を振り返る絶好の機会となりうる。すなわち、すべての健診受診者へのアプローチ（ポピュレーションアプローチ）が可能となる。

E. 結論

わずか1年と短い期間であっても生活習慣の改善は蛋白尿発症率に有意な影響を示

すことを明らかにした。特定健康診査の問診票で得られる生活習慣の情報を生かし、5つの健康習慣を用いた一人ひとりにあった情報提供、あるいは、該当者への特定保健指導を通じて、生活習慣の改善へ繋げることで、蛋白尿発症率を低下させ、ひいては腎疾患および心血管病を防ぐ可能性が示唆される。5つの健康習慣を用いた評価と保健指導は、さまざまな生活習慣の予防に繋がる包括的で効果的な保健指導と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. [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*. 18:162-166, 2014
2. [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*. 18:662-669, 2014
3. [Wakasugi M](#), Kazama JJ, [Narita I](#), Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konta T, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: a cross-sectional

- study based on a Japanese health database. *PLoS One.* 9:e108718, 2014.
4. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Intracerebral hemorrhage was the highest cause of mortality among stroke subtypes in Japanese dialysis patients. *Hemodial Int.* 18:848-849, 2014
 5. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 86:649, 2014
 6. Wakasugi M, Matsuo K, Kazama JJ, Narita I. Higher mortality due to intracerebral hemorrhage in dialysis patients: A comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial.* 19:45-49, 2015
 7. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Anticipated increase in the number of patients who require dialysis treatment among the aging population of Japan. *Ther Apher Dial.* 2014 Dec 29. doi:10.1111/1744-9987.12266.[Epub ahead of print]
 8. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Associations between intake of miso soup and Japanese pickles and estimated 24-h urinary sodium excretion: a population-based cross-sectional study. *Intern Med.* (in press)
 9. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Tsuneo K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Asahi K, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. *Am J Nephrol.* (in press)
- ## 2. 学会発表
1. Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Ichiei Narita. Both cardiovascular and non-cardiovascular diseases are important causes of death in dialysis patients: A comparison with the general population. 8th International Congress on Uremia Research and Toxicity, Okinawa, March 2014
 2. 若杉 三奈子, 松尾 浩司, 風間 順一郎, 成田 一衛. 透析患者の脳内出血死亡率は一般住民の3倍である. 第111回日本内科学会講演会, 東京, 2014年4月
 3. Minako Wakasugi, Junichiro James Kazama, Kunitoshi Iseki, Yoshiharu Tsubakihara, Ichiei Narita. Hip fracture in dialysis patients. 7th International Congress of International Society for Hemodialysis, Okinawa, April 2014
 4. Minako Wakasugi, Masaaki Nagai, Saori Yokota, Kentaro Omori, Hirokazu Fujikawa, Ikuo Aoike, Tsukasa Omori, Junichiro James Kazama, Ichiei Narita. Prevalence and clinical characteristics of diagonal ear lobe crease in hemodialysis patients. 7th International Congress of International Society for Hemodialysis, Okinawa, April 2014

5. 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, 風間 順一郎, 成田 一衛. 血液透析患者の耳朶皺襞と心血管病既往との関連: 横断観察研究. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 2014 年 6 月
6. 若杉 三奈子, 風間 順一郎, 成田 一衛. 日本透析医学会統計調査の公開データをを用いた二次分析の実例. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 2014 年 6 月
7. 若杉 三奈子, 風間 順一郎, 成田 一衛, 藤元 昭一, 今田 恒夫, 井関 邦敏, 守山 敏樹, 山縣 邦弘, 鶴屋 和彦, 旭 浩一, 近藤 正英, 木村 健二郎, 渡辺 毅. 低尿酸血症と腎機能低下との関連: 横断観察研究. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014 年 7 月
8. 若杉 三奈子, 風間 順一郎, 成田 一衛, 井関 邦敏, 守山 敏樹, 山縣 邦弘, 藤元 昭一, 鶴屋 和彦, 今田 恒夫, 旭 浩一, 近藤 正英, 木村 健二郎, 渡辺 毅. 5 つの健康習慣 (禁煙、体重管理、飲酒、運動、食事) は回復性睡眠と関連する: 横断観察研究. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014 年 7 月
9. 若杉 三奈子, 風間 順一郎, 成田 一衛. 総会長主導企画 3 「わが国の CKD 疫学研究の集大成」追加発言: 5 つの健康習慣 (禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事) の効果. 第 57 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2014 年 7 月
10. 若杉 三奈子, 風間 順一郎, 成田 一衛. 味噌汁、漬物の摂取と推定塩分摂取量との関連: 横断観察研究. 第 37 回日本高血圧学会総会, 横浜, 2014 年 10 月

G. 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
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

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～(第三報)

研究分担者	木村健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院
	柴垣有吾	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
研究協力者	笠原正登	京都大学臨床研究総合センターEBM推進部
	保野慎治	京都大学臨床研究総合センターEBM推進部
	安田 隆	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	富永直人	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

研究要旨

特定健診はCKDの早期発見に絶好の機会であるが、CKD関連では尿検査のみで血清クレアチンが必須項目となっていないため、CKDを見逃す可能性がある。本年度は昨年、一昨年度に引き続き、血清クレアチンを自主的に測定している24の自治体の約54万人の特定健診のデータを用い、血清クレアチン値測定によるCKD診断能を再検証した。対象住民におけるCKDの頻度は18.1%であったが、その71.4%もの多くが尿蛋白陰性であり、これらの患者では血清クレアチンの測定をしない限り、CKDを見逃す可能性が示された。この結果は、昨年度までの結果と同様、特定健診では、血清クレアチンの測定を必須化することが必要であることを示している。今年度はこれらの見逃し(尿蛋白陰性CKD)症例の特性について検討を加えた。女性・高齢者など健診受診率の高い群に多いことから、血清クレアチン値の追加が重要であることが示唆された。さらに、見逃し症例の割合は糖尿病(47.9%)、脂質異常症(69.3%)、高血圧(66.8%)、メタボリック症候群(57.1%)以上に、生活習慣病を持たない群の78.1%もの多くを占める事が明らかにされ、健診以外で医療機関を受診することの無いこの患者群における血清クレアチン未測定によるCKD見逃しの重要性を浮き彫りにすることが出来た。

A. 研究目的

特定健診はCKDの早期発見に絶好の機会であるが、CKD関連では尿検査のみで血清クレアチンが必須項目となっていないためCKDを見逃す可能性がある。

本年度は昨年、一昨年度に引き続き、血清クレアチンを自主的に測定している計24の自治体の約54万人の特定健診のデータを用い血清クレアチン値測定によるCKD診断能を再検証した。さらに、今年度は尿検査のみではCKD診断

を見逃す、尿蛋白陰性のCKD症例の特性について検討を加えた。

B . 研究方法

対象者：24府県の2008年の健診受診者のうち、年齢が40-74歳で血清クレアチニンが自主的に測定されていた554,678人のデータを対象とした。男性が41.6%、平均年齢は62.8歳であった。

解析

JMP version 10.0.2 (SAS institute Inc, North Carolina, USA)を用いた。

(倫理面への配慮)

匿名化された健診データを用いる後ろ向き解析であるため、倫理的な問題は生じない。個人情報には取り扱わない。

表 1 . 対象患者の特性

	Total n=538,846	CKD without UP n=69,506	CKD with UP n=27,790
Age, years	62.8 ± 8.7	65.6 ± 7.2	63.9 ± 8.6
Males, n (%)	223,881 (41.6)	30,982 (44.6)	16,145 (58.1)
Diabetes mellitus, n (%)	44,255 (8.2)	5,629 (8.1)	6,126 (22.0)
Dyslipidemia, n (%)	238,096 (44.2)	32,584 (46.9)	14,402 (51.8)
Hypertension, n (%)	216,639 (40.2)	32,825 (47.2)	16,315 (58.7)
Metabolic syndrome, n (%)	48,544 (9.0)	7,584 (10.9)	5,693 (20.5)
CKD, n (%)	97,296 (18.1)	69,506 (100)	27,790 (100)
Body height, cm	157.5 ± 8.6	157.6 ± 8.3	159.0 ± 8.7
Body weight, kg	57.9 ± 10.7	58.8 ± 10.3	61.9 ± 11.9
Body mass index, kg/m ²	23.2 ± 3.3	23.6 ± 3.2	24.4 ± 3.9

Waist size, cm	83.8 ± 9.3	84.8 ± 9.0	86.8 ± 10.1
Systolic blood pressure, mmHg	129.1 ± 17.8	130.0 ± 17.6	136.0 ± 19.3
Diastolic blood pressure, mmHg	76.5 ± 10.9	76.7 ± 10.7	79.6 ± 11.6
Pulse, /min	52.6 ± 12.8	53.2 ± 12.9	56.4 ± 14.5
Fasting plasma glucose, mg/dL	97.7 ± 20.8	97.1 ± 17.3	109.5 ± 35.9
HbA1c (NGSP), %	5.3 ± 0.69	5.3 ± 0.57	5.7 ± 1.2
Triglycerides, mg/dL	121.3 ± 82.3	127.1 ± 76.6	144.3 ± 107.5
HDL cholesterol, mg/dL	62.0 ± 16.2	59.5 ± 15.8	58.3 ± 16.3
LDL cholesterol, mg/dL	125.4 ± 30.6	126.3 ± 30.3	124.5 ± 32.8
AST, IU/L	24.4 ± 11.3	24.6 ± 10.0	27.1 ± 16.5
ALT, IU/L	22.0 ± 14.4	21.5 ± 13.0	25.5 ± 18.8
GGTP, IU/L	37.0 ± 48.7	35.6 ± 44.0	52.8 ± 75.4
Hemoglobin, g/dL	13.5 ± 2.1	13.7 ± 2.1	13.8 ± 2.2
Uric acid, mg/dL	5.2 ± 1.4	6.0 ± 1.4	5.8 ± 1.5
Creatinine, mg/dL	0.72 ± 0.25	0.97 ± 0.38	0.87 ± 0.58
eGFR categories, mL/min/1.73m ² , n (%)			
G1, 90	107,085 (19.9)	-	4,164 (15.0)
G2, 60-89	354,118 (65.7)	-	15,489 (55.7)
G3a, 45-59	68,906 (12.8)	63,279 (91.0)	5,627 (20.2)
G3b, 30-44	7,320 (1.4)	5,637 (8.1)	1,683 (6.1)
G4, 15-29	996 (0.18)	404 (0.6)	592 (2.1)
G5, < 15	421 (0.08)	186 (0.3)	235 (0.8)
G3a-G5, < 60	77,643 (14.4)	69,506 (100)	8,137 (29.3)
Proteinuria, n (%)			
Negative or trace	511,056 (94.8)	69,506 (100)	-
1+ or more	27,790 (5.2)	-	27,790 (100)

CKD: chronic kidney disease, UP: proteinuria, eGFR: estimated glomerular filtration rate

C . 研究結果

1. CKDの有病割合

コホートの特性は表1に示した通りで、推算糸球体濾過量 (eGFR) が60 ml/min/1.73m²未満である患者は14.4% (n=77,643)、蛋白尿 (UP) 陽性患者は5.2% (n=27,790) であり、CKD (eGFR<60 or UP陽性) は18.1% (n=97,296)に認めた。

2. 腎機能別および性別・年齢別の蛋白尿の有病割合

全97,296名のCKDのうち、表2に示すように71.4%で蛋白尿が陰性であった。つまり、71.4%ものCKD患者が尿検査のみではCKDと診断されない(見逃し)ことを示唆した。

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

この結果から、CKD見逃しは健診をよく受診する層に多く、健診における血清クレアチニンの測定は効率的にCKDを拾い上げることを強く示唆する結果となった。

表2 腎機能 (GFR category) 別の蛋白尿の有病割合

CKD	Proteinuria		Total
	Negative or trace	1+ or more	
GFR category, n (%)			
G1	-	4,164 (100)	4,164
G2	-	15,489 (100)	15,489
G3a	63,279 (91.8)	5,627 (8.17)	68,906
G3b	5,637 (77.0)	1,683 (23.0)	7,320
G4	404 (40.6)	592 (59.4)	996
G5	186 (44.2)	235 (55.8)	421
G3a-G5	69,506 (89.5)	8,137 (10.5)	77,643
Total	69,506 (71.4)	27,790 (28.6)	97,296

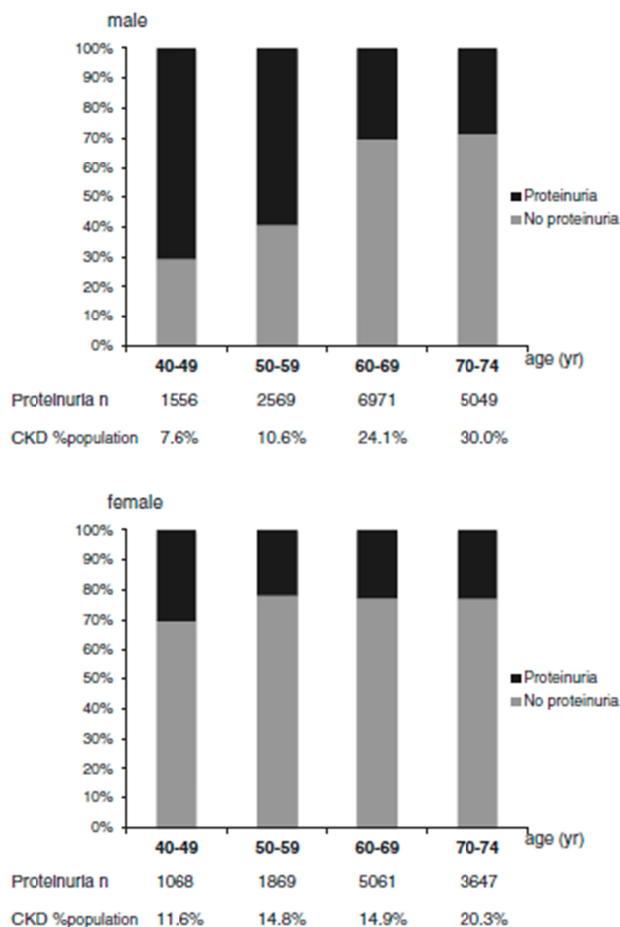


図1：性別・年齢別の蛋白尿有病割合

3. 併存症別の患者特性及び有蛋白尿CKD患者の有病割合

次に併存症別の患者特性及び有蛋白尿のCKD患者の有病割合を表3-1, 2に示す。

表3-1 併存症別の患者特性(1)

	DM n= 44,255	DL n= 238,096	HTN n= 216,639
Age, years	65.22 ± 7.22	63.43 ± 8.02	65.07 ± 7.36
Males, n (%)	25,494 (57.6)	100,405 (42.2)	100,387 (46.3)
eGFR, mL/min/1.73m ²			
G1, 90	9,886 (22.3)	43,678 (18.3)	37,683 (17.4)
G2, 60-89	26,826 (60.6)	157,429 (66.1)	140,680 (64.9)
G3a, 45-59	6,045 (13.7)	32,540 (13.7)	32,902 (15.2)
G3b, 30-44	1,148 (2.6)	3,714 (1.6)	4,397 (2.0)
G4, 15-29	277 (0.63)	534 (0.22)	726 (0.34)
G5, <15	73 (0.16)	201 (0.084)	251 (0.12)
G3a-G5, <59	7,543 (17.0)	36,989 (15.5)	38,276 (17.7)
Proteinuria			
Negative to trace	38,129 (86.2)	223,694 (94.0)	200,324 (92.5)
1+ to more	6,126 (13.8)	14,402 (6.0)	16,315 (7.5)
DM, n (%)	-	22,501 (9.5)	18,662 (8.6)
DL, n (%)	22,501 (50.8)	-	102,595 (47.4)
HTN, n (%)	18,662 (42.2)	102,595 (43.1)	-
MS, n (%)	12,763 (28.8)	42,250 (17.7)	35,383 (16.3)
CKD, n (%)	11,755 (26.7)	46,986 (19.7)	49,140 (22.7)
Within those w CKD			
CKD w/o UP, n (%)	5,629 (47.9)	32,584 (69.3)	32,825 (66.8)
CKD w UP, n (%)	6,126 (52.1)	14,402 (30.7)	16,315 (33.2)

DM: 糖尿病、DL: 脂質異常症、HTN: 高血圧、MS: メタボリック症候群

表3-2 併存症別の患者特性(2)

	MS n = 48,543	No comorbidities n = 72,297
Age, years	64.12 ± 8.00	60.58 ± 9.55
Males, n (%)	33,325 (68.6)	26,084 (36.0)
eGFR, mL/min/1.73m ²		
G1, 90	7,458 (15.4)	14,452 (20.0)
G2, 60-89	33,634 (69.3)	50,462 (69.8)
G3a, 45-59	8,053 (16.6)	6,968 (9.6)
G3b, 30-44	1,134 (2.3)	381 (0.53)
G4, 15-29	220 (0.45)	21 (0.029)
G5, <15	44 (0.091)	13 (0.018)
G3a-G5, <59	9,451 (19.5)	7,383 (10.2)
Proteinuria		
Negative to trace	42,850 (88.3)	70,330 (97.3)
1+ to more	5,693 (11.7)	1,967 (2.7)
DM, n (%)	12,763 (26.3)	-
DL, n (%)	42,250 (87.0)	-
HTN, n (%)	35,383 (72.9)	-
MS, n (%)	-	-
CKD, n (%)	13,277 (27.4)	9,000 (12.4)
Within those w CKD		
CKD w/o UP, n (%)	7,584 (57.1)	7,033 (78.1)
CKD w UP, n (%)	5,693 (42.9)	1,967 (21.9)

糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリック症候群を合併するCKD患者において、蛋白尿を有さない割合はそれぞれ47.9, 69.3, 66.8, 57.1%であるのに対し、これらを合併しない患者においては、78.1%とより蛋白尿を有さない割合が高いことが示されている。

D . 考察

今回の約54万人の特定健診データからは、血清クレアチンを測定しない場合、CKDの見逃しが、全体の71.4 %にもなることが示されたことは意義が大きい。本年度の結果は、昨年度までの結果と整合性があった。

さらに今年度はこのような尿検査のみでは見逃しのリスクの高いCKD患者（蛋白尿を有さない低腎機能患者）の特性を明らかに することが出来た。この観点における知見は大きく分けて2つ挙げられる。

(1) 特定健診を多く受ける患者層（高齢・女性）がCKDを見逃す可能性が高い

今回の検討で蛋白尿陰性CKD患者は女性 CKDの76.5%（男性CKDでは65.7%）と女性に多く認め、又、蛋白尿陰性割合は高齢ほど多い（60歳以上では70%超、男性の60歳未満では30-40%程度）傾向が認められた。この患者層は特定健診を最も利用する層であることから、特定健診において血清クレアチン値を追加することで、より効率的にCKD患者を拾い上げることが出来ることを示唆している。

(2) 合併症の無い患者でCKDを見逃す可能性が高い

合併症の無い患者は医学的検査を受ける機会が特定健診以外にはほとんどないと考えられる。よって、そのような患者においては特定健診が唯一患者を拾い上げることの出来る機会である。その意味において、特定健診で血清クレアチンを測定することの意義は大きいと考えること

が出来る。

特定健診はCKDのスクリーニングとして計画されているわけではないが、CKDを早期に見つけて対策をたてることのできる絶好のチャンスである。CKDは末期腎不全のみならず心血管疾患の高危険群であるから、特定健診を活かしてCKD対策を立てることは国民の健康を維持するためには喫緊の課題である。そのためには尿蛋白のみでは全く不十分であり、血清クレアチンを測定することが必須であることが示された。

血清クレアチンを測定していない自治体の保健師は、高血圧、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームなどのCKDの危険因子をもつ住民に対して、尿蛋白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。

E . 結論

特定健診では血清クレアチンを測定しなければ、CKDの70%以上を見逃す可能性が示された。特に、特定健診を受診することの多い女性や高齢者、あるいは特定健診が唯一の医学的検査を受ける機会となっている合併症の少ない患者で見逃される可能性が高い事が示された。このような結果から血清クレアチンの測定を必須化することが必要であると結論付けられる。

G . 研究発表

1 . 論文発表

Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, Asahi K, Iseki K, Iseki C, Tsuruya K, Yamagata K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Konta T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K: Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population.

Clin Exp Nephrol 2014 Aug 24. [Epub ahead of print]

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

無し

2.実用新案登録

無し

3.その他

無し

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))
分担研究報告書

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(第二報)

研究分担者

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
山縣邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学 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を構築し費用効果分析を行った。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に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リングによる経済モデルを構築した。モデルによっ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り栄養指導を強化する介入を普及することは、費用対効果に優れる政策決定であることが明らかになった。

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。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に診療システムの有用性を検討研究」(戦略研究: From-J)の結果に基づいてステージ3以降のCKD患者に対する栄養指導等の介入を普及、つまり、保険適

用するという政策決定が社会的・経済的に許容できるかどうかを明らかにすることである。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

From-Jの3.5年の追跡結果に基づいて、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、費用対効果を検討した。

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文献等に依った。

(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。

C . 研究結果

From-J の 3.5 年の追跡から得られた主要なエビデンスとして、1)有意に高い受診継続率(コントロール群: 83.8%, 介入群: 88.5%)、2)有意に高い専門医への紹介率(コントロール群: 15.9%, 介入群: 34.3%)と有意に高い一般医への再紹介による共同診療率(コントロール群: 57.4%, 介入群: 59.6%)、3)有意に遅いステージ 3 での eGFR 低下速度(コントロール群: 2.4 ml/min/1.73 m²/year, 介入群: 1.9 ml/min/1.73 m²/year)を経済モデルに組み込んだ。

図 1 のように GFR ステージを分け、医師・医療機関間の紹介・再紹介を反映させ、心血管イベントや透析へ進展を組み込んだマルコフモデルを構築した。遷移確率については、上述の主要なエビデンスおよび文献から算出・引用した。

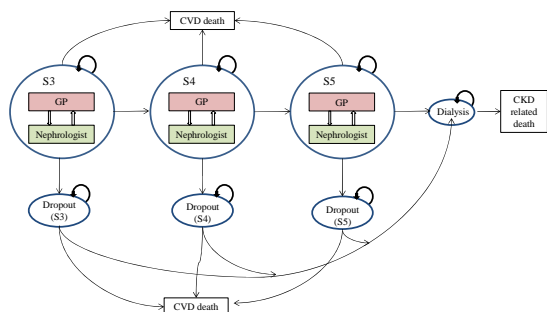


図 1 マルコフモデル

費用については、From-J における実査等から、栄養指導の介入を、年次換算した栄養士の研修費

用と 4 回の交通費を含む指導料患者から、1 人当たり 13,012 円とし、かかりつけ医の一般処方薬剤費を表 1 の様にした。

表 1 かかりつけ医年間一般処方薬剤費 (円)

ステージ	介入あり	介入なし
3	28,885	29,296
4	29,671	32,354
5	40,244	38,490

その他の費用は、専門家意見や文献に依った。

半年サイクルで 15 年間マルコフモデルを走らせたところ、増分効果が、0.1794QALY に対して、増分費用が 5,524 円となり、増分費用効果比は、1QALY 獲得当たり 30,731 円となった。

D . 考察

得られた増分費用効果比はよく使用されている閾値 1QALY 獲得当たり 5,000,000 円と比較すると極めて費用対効果に優れる値である。

E . 結論

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 地域連携システムにおいては、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り栄養指導を強化することが、医療経済的にも望ましい政策であると考えられる。

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 Dec;18(6):885-91.

2. 学会発表

1 Kondo M, Okubo R, Hoshi SL, Okada M, Doi

M, Takahashi H, Kai H, Saito C, Iseki K, Steering Committee of From-J. Cost-effectiveness of renal outcome modification by educational intervention for moderate-stage chronic kidney disease in Japan. ISN World Congress of Nephrology 2015. March13-17, 2015. Cape Town, South Africa.

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。

研究成果の刊行物・別刷

研究成果の刊行物

研究成果の刊行に関する一覧表

(謝辞のあるものを以下に記載する)

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
Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Konta T, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Asahi K, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T.	Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan	Am J Nephrol	41	138-146	2015
Hirayama A, Konta T, Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T.	Reduced Kidney Function: A Cross-Sectional	Am J Hypertens.		Feb 11. [Epub ahead of print]	2015
Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T.	Significance of estimated glomerular filtration rate in predicting brain or heart attacks in obese and non-obese populations.	Clin Exp Nephrol		Nov 30. [Epub ahead of print]	2014
Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Fujimoto S, Tsuruya K, Asahi K, Konta T, Kimura K, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T.	Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan: a cross-sectional study based on a Japanese health database.	PLoS One.	9	e108718.	2014
Nagai K, Yamagata K	Quantitative evaluation of proteinuria for health checkups is more efficient than the dipstick method	Clin Exp Nephrol	19	152-153	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, Asahi K, Iseki K, Iseki C, Tsuruya K, Yamagata K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Konta T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K.	Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population.	Clin Exp Nephrol		Aug 24. [Epub ahead of print]	2014
Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Iseki C, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Narita I, Kondo M, Kimura K, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T.	New-onset hypertension and risk for chronic kidney disease in the Japanese general population.	J Hypertens	32	2371-2377	2014
Kamei K, Konta T, Hirayama A, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T	A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population	Nephrol Dial Transplant	29	2286-2292	2014
Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Fukushima T, Watanabe T	Comparison of predictive value for first cardiovascular event between Japanese GFR equation and coefficient-modified CKD-EPI equation	Clin Exp Nephrol		Jul 26. [Epub ahead of print]	2014
Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Watanabe T	Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria	Nephrology (Carlton)	19	574-580	2014
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	18	885-591	2014

資料

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化事業
(腎疾患実用化研究事業)

特定健康診査による個人リスク評価に基づく、
保健指導と連結した効果的な
慢性腎臓病(CKD)地域連携システムの制度設計

研究成果報告会

プログラム・抄録集

平成26年7月26日
12:30～14:30
コラッセふくしま

プログラム

研究代表者挨拶 渡辺 毅

1. 研究の概要

旭 浩一（福島県立医科大学医学部 慢性腎臓病（CKD）病態治療学講座）

2. 特定健診受診者の予後

井関 邦敏（琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部）

3. 地域住民の腎機能変化における血圧・尿酸の影響

今田 恒夫（山形大学医学部 循環・呼吸・腎臓内科学講座）

4. 中性脂肪/HDLコレステロール比(TG/HDL-C)は慢性腎臓病(CKD)のリスクと関連する

吉田 寿子，鶴屋和彦（九州大学大学院 包括的腎不全治療学講座）ほか

5. CKDの高リスク群としての肥満と痩身

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

6. 5つの健康習慣とCKD

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

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

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

8. 特定健診受診者の蛋白尿、腎機能の経年変化と心臓血管病新規発症との関係

永井 恵，山縣 邦弘（筑波大学医学医療系 臨床医学域腎臓内科学）

9. CKD対策の医療経済

近藤 正英（筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学）

総括

渡辺 毅

1. 研究の概要

旭 浩一 福島県立医科大学医学部 慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座

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

本研究では先行研究(平成20-22年度循環器疾患等生活習慣病総合研究事業「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置づけに関する検討」)を発展させ、昨年度までに全国27都道府県の基礎自治体国保を中心とする約200の保険者の特定健診受診者コホート群で最長5年間延べ225万件の特定健診データを収集し、逐次これを継続している。

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

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

2. 特定健診受診者の予後

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部

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

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

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

3. 地域住民の腎機能変化における血圧・尿酸の影響

今田 恒夫 山形大学医学部 内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）講座

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

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

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

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

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

4. 中性脂肪/HDL コレステロール比 (TG/HDL-C) は慢性腎臓病 (CKD) のリスクと関連する

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

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

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

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

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

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

5 . CKD の高リスク群としての肥満と痩身

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

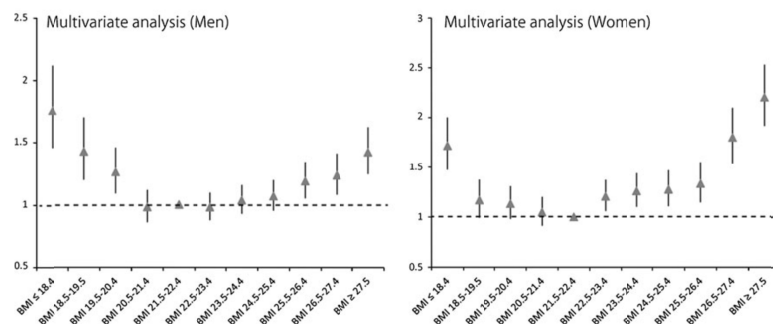
体格とCKDの関連については、肥満者では蛋白尿を含めてCKDが多いとの報告は多いが、BMI全体を俯瞰しての蛋白尿との関連についてあまり報告はない。

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

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

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

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



6 . 5 つの健康習慣と CKD

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

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

【目的】5つの健康習慣の変化と蛋白尿発症との関連を明らかにする。

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

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

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

参考文献

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

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

守山敏樹 大阪大学保健センター

山本陵平 大阪大学医学系研究科 老年・腎臓内科学

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

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

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

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

8 . 特定健診受診者の蛋白尿、腎機能の経年変化と心臓血管病新規発症との関係

永井 恵, 山縣 邦弘

筑波大学医学医療系 腎臓内科学

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

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

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

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

9 . C K D 対策の医療経済

近藤正英

筑波大学医学医療系 保健医療政策学・医療経済学

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

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

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

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

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

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)

特定健康診査による個人リスク評価に基づく、保健指導と連結した効果的な
慢性腎臓病(CKD)地域連携システムの制度設計

渡辺班WGによる

「特定健診受診者コホート研究」報告会

平成 26 年 8 月 1 日

16 : 00 – 18 : 00

沖縄県国民健康保険団体連合会 (国保会館)

司会・進行：井関邦敏（琉球大学附属病院血液浄化療法部）

1. 旭 浩一（福島県立医科大学慢性腎臓病（CKD）病態治療学講座）

「進捗状況：横断・縦断研究および死亡突合」

2. 近藤正英（筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学）

「健診のコスト分析」

3. 山縣邦弘（筑波大学医学医療系臨床医学領域腎臓内科学）

「FROM-J研究から見た保健指導の効果」

4. 渡辺 毅（福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座）

「特定健診の意義、今後の課題」