

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24-26年度 総合研究報告書

研究代表者 渡辺 毅

平成 27 ( 2015 ) 年 4 月

## 目次

I.	研究組織構成員名簿	1
II.	総合研究報告	
	「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・総合研究報告	
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	・・・ 15
2.	「特定健診における腎関連検査項目の検査頻度とその意義に関する研究」	山縣邦弘 他・・・ 18
3.	「要因解析・アウトカム関連」	鶴屋和彦・・・ 28
4.	「健診項目因子分析(血圧、尿酸、蛋白尿と腎機能低下)」	今田恒夫・・・ 31
5.	「CKDの高リスク群の把握および新規脳心血管疾患発症予測に及ぼすeGFRの検討」	藤元昭一 他・・・ 34
6.	「生活習慣因子と蛋白尿の関連 ～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・・・ 37
7.	「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)を用いた個人リスク評価に関する研究」	成田一衛 他・・・ 47
8.	「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・・・ 57
9.	「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関する医療経済研究」	近藤正英、山縣邦弘 他・・・ 64
IV.	研究成果の刊行物一覧	・・・ 69
IV.	研究成果の別刷	・・・ 71
V.	資料	・・・

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  
 (H24-難治等(腎)-一般-006)

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 鶴屋 和彦 山縣 邦弘 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 笠原 正登 柴垣 有吾 旭 浩一	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 九州大学大学院包括的腎不全治療学講座 筑波大学医学医療系腎臓内科学 大阪大学保健センター 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学 宮崎大学医学部血液・血管先端医療学講座 山形大学医学部内科学第一(循環・呼吸・腎臓内科学)講座 筑波大学医学医療系保健医療政策学・医療経済学 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 聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科 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	部長・診療教授 准教授 教授 教授 院長 教授 教授 准教授 准教授 特定准教授 准教授 准教授
研究協力者	菱田 明 松川 洋子 寺脇 博之 塚本 和久 佐藤 博亮  井関 千穂 吉田 寿子 永井 恵 石田久美子 斎藤 知栄 西連地利巳 山本 陵平 安田 隆 富永 直人	焼津市立総合病院 北海道上川町役場保健福祉課健康増進グループ 福島県立医科大学附属病院人工透析センター 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 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  琉球大学医学部第三内科 九州大学大学院包括的腎不全治療学講座 筑波大学附属病院腎臓内科 茨城県潮来保健所 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 獨協医科大学公衆衛生学講座 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科 聖マリアンナ医大腎臓高血圧内科	病院事業管理者 副主幹 特命准教授 教授 准教授  研究員 助教 医員 所長 講師 准教授 助教 准教授 助教

区分	氏名	所属	職名
研究協力者	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	
	山村麻理子	広島大学大学院教育学研究科	講師
	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
	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 宣成	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: <a href="mailto:rs@fmu.ac.jp">rs@fmu.ac.jp</a>	

# 総合研究報告書

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 ) )  
総合研究報告書

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：**

本研究は特定健診による個人のリスク評価に基づく、健診・保健指導、かかりつけ医および腎臓専門医の連携が有機的に結合した総合的CKD地域診療システムの確立を目的とする。

全国27都道府県の自治体国保を中心とする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し、最長4年間の個人データの経年的観察が可能な解析用データファイルを作成した。その解析から、特定健診受診者におけるCKD発症進展に関連する生活習慣病前駆病態や生活習慣などの新たに注目すべきリスク要因が抽出された。さらに一部保険者(3県50市町村)の特定健診受診者データと人口動態調査死亡個票を突合することにより、死亡情報付き解析用データファイルを別途作成し、特定健診受診者の心血管病および死亡アウトカムの実態とそのリスク要因の解析を進めた。

一方、国内の既存疫学データや、統計データも活用して腎臓病健診の費用対効果と財源影響を分析し、特定健診において尿蛋白のみを必須検査項目とする現状と、血清クレアチンを必須検査に追加することのいずれもが、医療経済的効率の観点から妥当と考える知見を得た。

CKDの視点からの本研究の一連の成果は、CKDを含む生活習慣病発症進展予防のための個人のリスク評価法の確立、健診・保健指導プログラムの改善、それに連携し医療経済にも配慮した効率的な保健医療連携システムの構築に資するものと考えられる。

## 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、随時更新する。

### (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、健診データとの突合を行う。

### (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：

本研究班の研究成果、国内の先行研究データ（FROM-J, CKD-JAC等）、既存文献、及び各種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ならびに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、既存疫学研究の成果に基づき、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（テラーメード）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した。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されることで、受診者の個人情報保護は保護された。

## 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作成した。

### (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、研究協力者から解析課題提案を公募（計54課題(平成26年11月現在)）し、分担して解析を実施した。

CKD発症・進展、CVD発症リスクに関連して、横断的解析として、

- ・「高血圧前症(prehypertension)とCKD」
- ・「前糖尿病状態(prediabetes)と蛋白尿」
- ・「糖尿病における脈圧と蛋白尿」
- ・「20歳からの10kg以上の体重増加とCKD」
- ・「一般住民CKDの血圧管理の実態」
- ・「BMIと蛋白尿」
- ・「 $\gamma$ -glutamyltransferase(GGT)と蛋白尿」

- ・「TG/HDL-C比とCKD」
- ・「低尿酸血症と腎機能低下」
- ・「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)と回復性睡眠」
- ・「CKD有病率の地域差と生活習慣病診療実態」
- ・「血清クレアチニン未測定の場合のCKD見逃し率推定」
- ・「食習慣と蛋白尿」
- ・「飲酒並びに喫煙習慣と蛋白尿の関連」

縦断的解析として、

- ・「高血圧前症 (prehypertension) から高血圧症への進展とCKD発症リスク」
- ・「血圧レベルの腎機能変化への影響」
- ・「TG/HDL-C比とCKD新規発症」
- ・「血清尿酸値と腎機能変化」
- ・「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」
- ・「生活習慣病ならびにCKDの新規発症と腹囲の関連」

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：**

健診に関しては、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と、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のいずれもが費用対効果に優れ、財源影響分析により尿蛋白のみを必須の検査項目とする現状が医療費の削減に繋がっていることを示唆する知見を得た。

また、医療連携に関しては、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ている。

#### **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、前糖尿病状態、尿酸値軽度上昇など）や生活習慣因子（体重変化、食習慣など）、栄養状態（低体重）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抽出された。さらに一般住民集団におけるeGFR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。

また、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は検尿（蛋白尿）、血清クレアチニン測定を一般住民を対象としたマスキングの必須項目とすることが稀少な資源の配分として社会的にも容認可能なものであることが示唆された。両検査が今後の健診必須項目として制度的に明確に位置づけられるべきものと考えられる。加えて医療連携促進や生活・栄養指導などの介入も費用対効果に優れ、CKD診療における多因子治療の意義と医療経済的合理性が示されたと考えられる。

本研究に関連する現状の問題点として、保険者や各種学術団体のデータベースに存在する健診データ、レセプト情報、各種統計情報との効率的な連携のためのシステムが制度的には未整備であることが挙げられ、CVD、末期腎不全発症などのアウトカムの正確な把握のための方法論の確立が依然として解決すべき課題として残る。今後、近年整備が進んでいるレセプト情報・特定健診データベース(NDB)や国保データベース(KDB)などの大規模なデータを利用した本研究と同様のアプローチからの詳細な解析が望まれ、個人情報管理に関連する諸課題を解決し、公的研究の枠組みで展開されることが期待される。

#### **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

データベースを確立し、その解析から、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実態が解明されつつある。

生活習慣病対策にCKDの視点を加えることは、保健指導等の疾病予防のための効率的な介入に繋がると考えられる。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) 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]
- 3) 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
- 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) 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  $\gamma$ -glutamyltransferase and proteinuria in drinkers and non-drinkers: A Japanese nationwide cross-sectional survey. *Clin Exp Nephrol* 18: 899-891, 2014
- 9) 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
- 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
- 15) Iseki K, Iseki C, Kurahashi I, Watanabe T: Effect of glomerular filtration rate and proteinuria on medical cost among screened subjects. *Clin Exp Nephrol* 17:

- 372-378, 2013
- 16) Nagai K, Saito C, Watanabe F, Ohkubo R, Sato C, Kawamura T, Uchida K, Hiwatashi A, Kai H, Ishida K, Sairenchi T, Yamagata K: *Clin Exp Nephrol* 17: 255-260, 2013
  - 17) 井関邦敏: 【CKDと動脈硬化】 (Part 1)動脈硬化の危険因子としてのCKD疫学調査からのアプローチ: **動脈硬化予防** 12: 5-11, 2013
  - 18) Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3862-3868, 2012
  - 19) Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T: Prevalence of chronic kidney disease in China. *Lancet* 380: 213-214, 2012
  - 20) Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T: Reply to 'Obesity and the relationship between pre-hypertension and chronic kidney disease: can we really isolate the effect of pre-hypertension? ' *Kidney Intern* 82: 489, 2012
  - 21) Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association of high pulse pressure with proteinuria in subjects with diabetes, prediabetes or normal glucose tolerance in a large Japanese general population sample. *Diabetes Care* 35: 1310-1315, 2012
  - 22) Kondo M, Yamagata K, Hoshi X, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Yoshida H, Iseki K, Watanabe T: Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* 16: 279-291, 2012
  - 23) Wakasugi M, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Weight gain after 20 years of age is associated with prevalence of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 16: 259-268, 2012
  - 24) Konta T, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: A baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens* 25: 342-347, 2012
  - 25) Iseki K, Asahi K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Konta T, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance. *Clin Exp Nephrol* 16: 244-249, 2012
  - 26) Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association between

- prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population -A nationwide database of 232,025 persons-. *Kidney Intern* 81: 293-299 2012
- 27) 旭浩一, 井関邦敏, 鶴屋和彦, 山縣邦弘, 守山敏樹, 藤元昭一, 吉田英昭, 渡辺毅: 慢性腎臓病(CKD)におけるメタボリックシンドローム(MetS)・脂質異常症の実態と意義特定健診受診者コホートにおける横断的解析. *Therapeutic Research* 33: 1167-1170, 2012
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. *4<sup>th</sup> 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、 $\beta$ -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

- 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) 佐藤佑二、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
- 29) 渡辺毅、旭浩一：慢性腎臓病（CKD）対策における特定健診・保健指導の位置づけに関する検討．**世界腎臓デーに合わせたCKD啓発イベント「ストップ・ザ腎不全：～シームレスなCKD診療～」講演会**, 2014年3月9日, 東京
- 30) Kanno M, MD, Asahi K, Tanaka K, Hayashi Y, Nakayama M, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Watanabe T: Dietary Habits Are Associated with Proteinuria Independent of Major Cardiovascular Risk. *ASN Kidney Week 2013*, Nov. 8, 2013, Atlanta, GA
- 31) Yasuda Y, Shibata K, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T, Matsuo S: Regional

- Differences in Chronic Kidney Disease Prevalence in Japan: A Japanese Nationwide Health-Check Study. *ASN Kidney Week 2013*, Nov. 7, 2013, Atlanta, GA
- 32) Nagasawa Y, Yamamoto R, Shinzawa M, Hasuike Y, Kuragano T, Rakugi H, Isaka Y, Nakanishi T, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T, Moriyama T: Exercise Ameliorates Incidence of Proteinuria in a Large Japanese General Population Sample. *ASN Kidney Week 2013*, Nov. 7, 2013, Atlanta, GA
- 33) Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Konta T, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Asahi K, Watanabe T: The Association between Serum Uric Acid and Change of Renal Function in a Community-Based Population: A Longitudinal Survey of a Nationwide Cohort in Japan. *ASN Kidney Week 2013*, Nov. 7, 2013, Atlanta, GA
- 34) 今田恒夫、平山敦士、渡邊哲、久保田功、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、藤元昭一、木村健二郎、成田一衛、近藤正英、旭浩一、渡辺毅：総会地域住民の腎機能変化における血圧の影響：全国特定健診データベースから。 **第36回日本高血圧学会**, 2013年10月25日, 大阪
- 35) 長澤康行, 山本陵平, 新沢真紀, 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：特定健診コホートにおける、運動習慣の尿蛋白陽性化への影響の検討。 **第56回日本腎臓学会学術総会**, 2013年5月11日, 東京
- 36) 菅野真理, 田中健一, 林義満, 中山昌明, 井関邦敏, 守山敏樹, 山縣邦弘, 鶴屋和彦, 吉田英昭, 藤元昭一, 旭浩一, 渡辺毅：不規則な食習慣と蛋白尿の関連。 **第56回日本腎臓学会学術総会**, 2013年5月11日, 東京
- 37) Kikuchi M, Fujimoto S, Sato Y, Kitamura K, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yoshida H, Asahi K, Watanabe T: Hyperuricemia is associated with proteinuria in women, but not in men: A cross-sectional study of Japanese general population. *ASN Kidney Week 2012*, Nov. 1, 2012, San Diego, CA
- 38) Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kitamura K, Watanabe T: Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria. *ASN Kidney Week 2012*, Nov. 1, 2012, San Diego, CA
- 39) 佐藤佑二、矢野裕一郎、菊池正雄、北村和雄、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：Prediabetesは蛋白尿のリスクか～228,778人の特定健康診査データによる検討。 **第55回日本腎臓学会学術総会**, 2012年6月3日, 横浜
- 40) 石神敏博、山本陵平、長澤康行、猪阪善隆、今田恒夫、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、藤元昭一、旭浩一、渡辺毅：特定健診受診者における肝酵素と尿蛋白の関連性の検討。 **第55回日本腎臓学会学術総会**, 2012年6月2日, 横浜
- 41) 矢野裕一郎、佐藤祐二、藤元昭一、



井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、旭浩一、渡辺毅：脈圧と蛋白尿の関連性 -糖尿病 vs. 非糖尿病での比較検討- . **第109回日本内科学会**, 2012年4月14日, 京都

- 42) 若杉三奈子、成田一衛、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：成人以降の体重増加は慢性腎臓病と関連する . **第109回日本内科学会**, 2012年4月14日, 京都

H . 知的所有権の出願・取得状況（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。

# 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・総合研究報告書

特定健診受診者の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

研究要旨：

2008年度の特定健診受診者を対象に臨床所見、各種検査成績、アンケート調査をもとに断面および縦断的解析を行った。CKDのステージ別(eGFRおよび試験紙法による蛋白尿)で高血圧、心血管障害の既往率の頻度が増加した。断面調査による成績はCKDの重症度分類とよく合致した。現在、人口動態データベースとの突合をすすめており、CKDステージ別の死亡、死因との関連も明らかになると期待される。現在までに3地区自治体の協力により、突合は順調に進行し、さらに数か所の自治体と交渉中である。今後、アウトカム(突合死亡数)の増加により詳細な検討が可能となる。

A．研究目的

2008年度の特定健診受診者を対象に臨床所見、各種検査成績、アンケート調査をもとに断面および縦断的解析を行った。

B．研究方法

2008～2012年にわたる特定健診受診者の断面および縦断データをもちに高血圧、糖尿病、心血管障害発症の頻度、発症との関連を検討している。

2008年度の受診者約33万人を対象にCKDの重症度と高血圧、心血管障害の既往との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

健診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

2008年度-2012年度の特定健診受診者を対象にした断面および縦断解析を進めている。

血清クレアチニンについては約6割の自治体で測定されており、CKDのステージ別解析も可能となっている。高血圧、心血管障害の既

往とCKDの重症度はよく相関し、KDIGOより提案されたCKD重症度分類の妥当性が支持された。

D．考察

今後、縦断解析および死亡突合を行い、特定健診の意義を明らかにする必要があるとくに生活習慣とCKDとの関連(頻度および発症率)との関連および血清尿酸値の意義を明らかにすることは患者指導の面からも重要である。

さらに死亡データベースとの突合によって死亡、死因との関連も明らかになると期待される。CKDの頻度、透析患者数、導入率との関連およびこれらの地域差の要因についても解析が望まれる。

E．結論

特定健診受診者数は大規模なコホート調査である。多くの解析結果が論文として発表された。今後さらに死亡をアウトカムとした解析が可能である。

今後、多くの有用なエビデンスを創出され、実地の保健指導に利用しうる。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表 :

1. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, et al. Association between prehypertension and chronic kidney disease in Japanese general population. *Kidney Int* 81:293-299, 2012
2. Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, et al. Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 27:3862-3868, 2012
3. Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, et al. Risk factor profiles based on eGFR and dipstick proteinuria: Analysis of the participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol* 16:244-249, 2012
4. Konta T, Ichikawa K, Ikeda A, et al. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: A baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens* 25:342-347, 2012
5. Iseki K. In the Literature. Evidence for asymptomatic microhematuria as a risk factor for the development of ESRD. *Am J Kidney Dis* 60:12-14, 2012
6. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, et al. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* 16:279-291, 2012
7. Wakasugi M, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Weight gain after 20 years of age is associated with prevalence of chronic kidney disease among Japanese women. *Clin Exp Nephrol* 16:259-268, 2012
8. Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, et al. Association of high pulse pressure with proteinuria in subjects with diabetes, pre-diabetes or normal glucose tolerance in a large Japanese general population sample. *Diabetes Care* 35:1310-1315, 2012
9. Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, et al. 'Obesity and the relationship between pre-hypertension and chronic kidney disease: can we really isolate the effect of pre-hypertension?'. *Kidney Int* 82: 489, 2012
10. Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T: Prevalence of chronic kidney disease in China. *Lancet* 380: 213-214, 2012
11. Iseki K, Iseki C, Kurahashi I, Watanabe T. Effect of glomerular filtration rate and proteinuria on medical cost among screened subjects. *Clin Exp Nephrol* 17:372-378, 2013
12. Iseki K, Iseki C, and Kinjo K. Changes in serum uric acid have reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 36: 650-654, 2013
13. Iseki K. Invited Review. Nephrology for the People: Presidential address at the 42nd Regional Meeting of the Japanese Society of Nephrology in Okinawa 2012. *Clin Exp Nephrol* 17:480-487, 2013
14. 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
15. 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
16. Ishigami T, Yamamoto R, Nagasawa Y, et al. An association between serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and proteinuria in drinkers and non-drinkers: a Japanese nationwide cross-sectional survey. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Feb 4. [Epub ahead of print]
17. 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)
18. 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
19. 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)
20. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, et al. A Population-based Cross-sectional Study. *Plos One*. *PloS One* 9 (9): e108718
21. 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)
22. 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)

23. 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]

24. 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

## 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・総合研究報告書

特定健診における腎関連検査項目の検査頻度とその意義に関する研究

研究分担者 筑波大学医学医療系腎臓内科学 教授 山縣 邦弘

研究協力者 筑波大学附属病院腎臓内科 医員 永井 恵

### 研究要旨

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

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

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

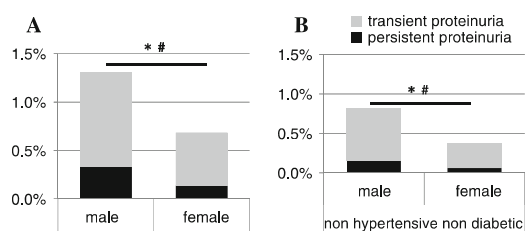
#### A. 研究目的

##### <研究の背景>

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

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

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



### <解析1および解析2の目的>

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

置づけを明確にする必要がある。

### <解析3の目的>

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

### <解析4の目的>

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

### B. 研究方法

#### 解析1)

わが国の2008年～2011年に2年以上連続して特定健診を受診し、尿蛋白検査と血清クレアチニンを受けた463,723人中、受診初年度に脳卒中(脳出血、脳梗塞等)、心臓病(狭心症、心筋梗塞等)の既往がない患者327,893人を対象とした。年齢は39歳～75歳、男女比は1:1.55であった。新規発症については、問診票の前年度について既往「なし」の患者が翌年度

「あり」に変わったものを新規発症とした。また、          のいずれかを発症した場合を、CVDとした。尿蛋白レベル(±)が、尿蛋白(-)と比較してCVDの新規発症のリスクとなるかを明らかにするため尿蛋白レベルを(-)、(±)、(+以上)の3グループに層別化した。それぞれについて、翌年に新規CVD発症をアウトカムとする生存分析を行った。さらに、初年度の(+/-)に対して、翌年の尿蛋白レベルにより増悪群、不変群、寛解群に分類し、各群におけるCVDの新規発症率をアウトカムとする生存分析を行った。また、特定健診項目を共因子とする調整後の解析も行った。「特定健診項目」とは、特定健診の検査および問診項目である、性別、年齢、BMI、血圧、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、血糖値、尿蛋白の有無、糖尿病治療の有無、降圧薬治療の有無、脂質異常症治療の有無、調査開始年のeGFR値を指す)

## **解析2)**

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

人)を解析対象とした。年齢は40歳～75歳であった。

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

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

## **解析3)**

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

## **解析4)**

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



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

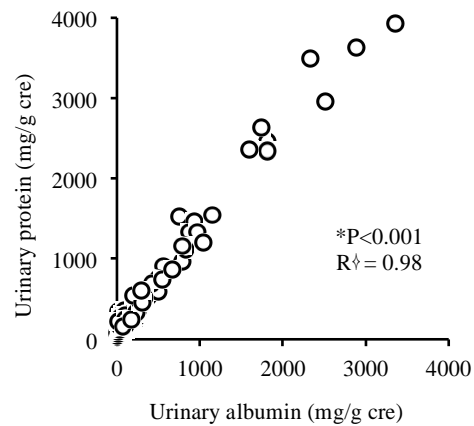
## C. 研究結果

### 結果1)

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

### 結果2)

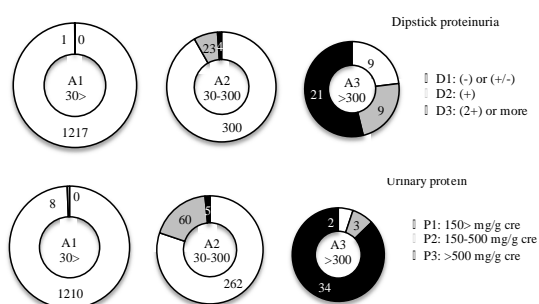
尿タンパク定量が可能であった266人の対象者において、尿アルブミン定量結果と尿タンパク定量結果との相関を解析したところ、非常に強い正相関が認められた( $P < 0.001$ 、 $R^2 = 0.98$ )。



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

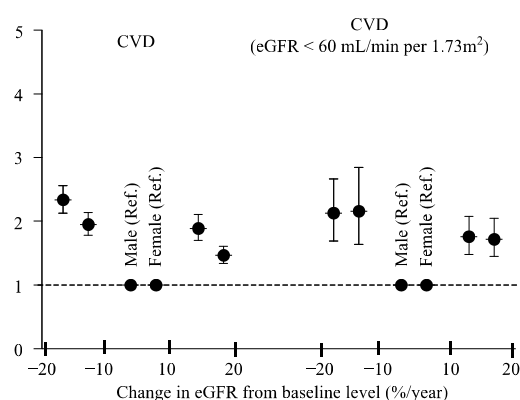
タンパク尿定性との関連では微量アルブミン尿の対象者のうち、わずか8%が尿タンパク+以上、顕性アルブミン尿のうち77%が尿タンパク+以上、54%が2+以上であった。タンパク尿 $>0.5 \text{ g/gCre}$ の77%が尿タンパク+以上、50%が尿タンパク2+以上であった。つまり、タンパク尿

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



### 結果3)

調査開始年の尿蛋白や eGFR 値で調整した生存解析において、eGFR の 10%/年の減少あたりの CVD 新規発症に対する調整ハザード比は、男性 1.23 (95%信頼区間 ; 1.18 – 1.28)、女性 1.14 (1.10 – 1.18)となり、経時的な eGFR の低下は CVD 発症の独立した危険因子であった。また、eGFR の-10%/年以上の変化を eGFR 低下例と定義し、これを-10%/年~+10%/年の変化を参照値としたとき、男性で 2.34 (2.13 – 2.56)、女性で 1.95 (1.78 – 2.14)の調整ハザード比となった。さらに、eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> の CKD 患者においても同様に、男性で 2.13 (1.69 – 2.67)、女性で 2.16 (1.64 – 2.85) の調整ハザード比となった。+10%/年以上の変化、つまり eGFR 上昇例も参照値と比較して、男性で 1.89 (1.70 – 2.11)、女性で 1.47 (1.34 – 1.61) の調整ハザード比であり、eGFR 上昇も CVD の独立したリスク因子であることが示された。

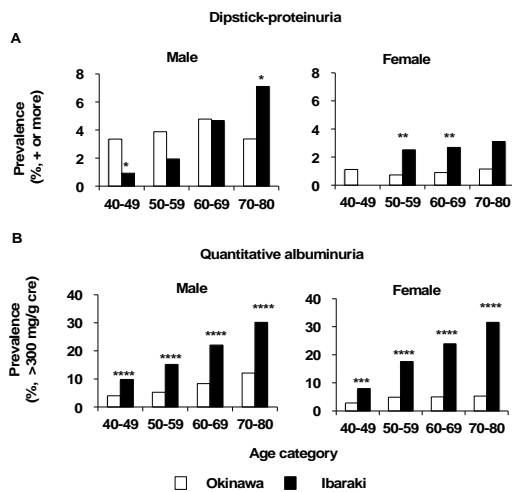


### 結果4)

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

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

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



#### D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## E . 結論

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

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

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

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

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

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

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

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

3. Nagai K, Yamagata K, Ohkubo R, Saito C, Asahi K, Iseki K, Kimura K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, 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 Sep; 19(9): 574-80.
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; 18(6): 885-91.
5. Okubo R, Kai H, Kondo M, Saito C, Yoh K, Morito N, Usui J, Yamagata K. Health-related quality of life and prognosis in patients with chronic kidney disease: a 3-year follow-up study. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18(5): 697-703.
6. Nagai K, Ueda A, Yamagata K. Successful Use of Tocilizumab in a Case of Multicentric

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

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

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

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

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

#### H．知的財産権の出願・登録状況

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

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

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

准教授

研究の要旨: 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 の有病率や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 の有病率や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, 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 年度特定健康診査受診者における 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

1) 横断解析

平成 20 年度(特定健診初年度)は約 58 万人分のデータを収集した. これは, 当年の健診受診者の約 3%を占めるコホートである. データの欠損が少ない 216,007 例を抽出し解析をおこなった. 中性脂肪/HDL コレステロール比(TG/HDL-C)の四分位で層別化した. TG/HDL-C が高いグループほど, BMI, 腹囲, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 空腹時血糖, HbA1c, 喫煙歴(あり), 飲酒習慣(あり), 運動習慣(なし), 既往歴(心疾患・腎疾患・脳卒中), 治療歴(高血圧, 高脂血症, 糖尿病)が高く, 年齢が低かった. これらの変数を調整因子として用いたロジスティック回帰分析をおこなったところ, TG/HDL-C の階層が高くなるごとに, CKD 有病のリスクは上昇した. この関係は, 糖尿病の有無にかかわらず認められた.

2) 縦断解析



初回受診時にCKDではなかった受診者のうち1年後の評価が可能であった169,790例を対象としてCKDの新規発症について検討をおこなった。横断研究の時と同様に、TG/HDL-Cの4分位で解析をおこなったところ、ベースラインのTG/HDL-Cが高くなる毎に、1年後のCKD新規発症のリスクは男女ともに有意に上昇した。ベースラインの

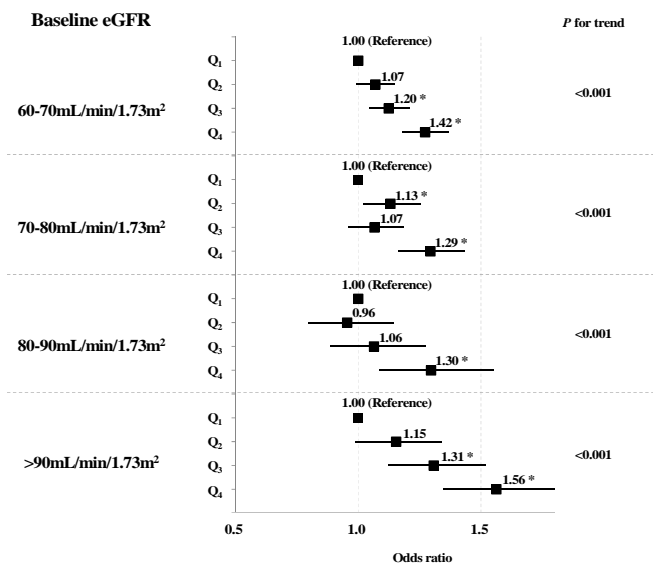


図 1

eGFR 10 mL/min/1.73m<sup>2</sup>毎に層別化し、同様の解析をおこなったところ、eGFRの程度にかかわらず、TG/HDL-Cの上昇に伴いCKDの新規発症リスクは有意に増加した(図1)。

次に、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例のデータを対象とした。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

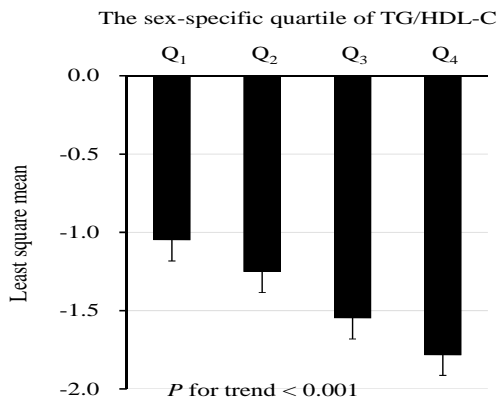


図 2

た(図2)。

さらに、性別や高血圧、肥満の有無で層別し解

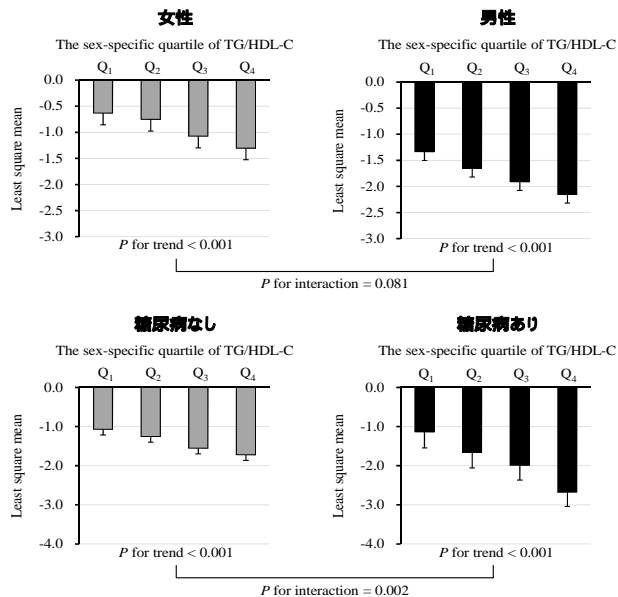


図 3

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、非糖尿病に比べて、糖尿病群でその関係はより顕著に示された(図3, p for interaction < 0.002)。

さらに、eGFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>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 mL/min/1.73m<sup>2</sup>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。

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 <60mL/min/1.73m <sup>2</sup>	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/1.73m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>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

近年、脂質異常症による血管障害や臓器障害において、LDL-Cよりもsmall dense LDLの意義の重要性が注目されている。TG/HDL-Cはインスリン抵抗性を示す指標であるとともにsmall dense LDLの指標でもある。特定健診の経時観察データを用いて、TG/HDL-CとCKDの有病率、新規発症率および進行率について検討した。短期データでの解析ではあるが、脂質異常症がCKDの新規発症や進行に関与する可能性が示唆された。また、糖尿病の合併によりそのリスクが高まる可能性も示唆された。今後は、長期観察データにおける解析や腎以外のアウトカム(心血管疾患発症、総死亡)に対する影響について検討することによって、脂質管理や血糖管理が長期予後にどれほど影響す

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たか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) .

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

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・総合研究報告書

**健診項目因子分析(血圧、尿酸、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・血中尿酸・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、収縮期血圧と血中尿酸は、2年間の腎機能低下の独立因子であることが示された。サブグループ解析では、収縮期血圧の腎機能低下への影響は、蛋白尿陽性、糖尿病の群で、血中尿酸の腎機能低下への影響は、女性、65歳以上、非肥満、非高血圧、非飲酒の群で相対的に大きかった。また、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。これらの結果から、収縮期血圧や血中尿酸が腎機能低下に与える影響は背景因子により異なる可能性があった。

**A. 研究目的.**

高血圧・高尿酸血症・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・血中尿酸・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。

**B. 研究方法**

対象：血圧と尿酸が腎機能低下に与える影響に関する検討については、2008年に13道府県で特定健診を受診し、データ収集が可能であった605,456人から、2008-2010年に3年連続して受診した110,616人(男性38.7%、平均年齢64.0歳)を対象とした。

血圧と蛋白尿レベルが腎機能低下に与

える影響に関する検討については、2008と2010年に受診し腎機能低下のない(eGFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup>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・血中尿酸値・蛋白尿と血清Crにより推定したeGFRの2年間変化(2008-2010年)の関連について、重回帰分析、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。さらに、背景因子によるサブグループにおいて同様の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究のデータは匿名化されており、受診者の個人情報は保護されている。

**C. 研究結果**

### 血圧と腎機能低下(学会発表1)

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

### 尿酸と腎機能低下(論文1、学会発表2)

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

### 血圧、蛋白尿と腎機能低下(論文2)

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  $-0.151$ , SE 0.023,  $P < 0.001$ )を、拡張期血圧は正相関(回帰係

数 0.071, SE 0.036,  $P = 0.047$ )を示した(表2)。また、蛋白尿が高度であるほど、収縮期血圧 10mmHg 増加毎の eGFR 低下は大きかった(図4)。

交絡因子を補正したロジスティック重回帰分析において、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 134 mmHg 以上で、蛋白尿陰性群では 141 mmHg 以上で有意に大きかった(図5)。

2年後の腎機能低下(eGFR  $< 60$  ml/分/ $1.73m^2$ )新規発症における、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、収縮期血圧と血中尿酸は、重回帰分析により、腎機能低下の独立因子であることが示された。収縮期血圧 130 mmHg 以上では eGFR が低下傾向であったことから、ガイドラインによる血圧目標値(130/80 mmHg 以下)は健診受診者でも妥当と思われた。血圧の腎機能低下への影響は、蛋白尿陽性、糖尿病の群で相対的に大きく、これらの群では腎保護のために降圧がより重要と思われた。拡張期血圧、脈圧は単変量解析では有意だが、多変量解析では独立因子ではないことから、その評価は収縮期血圧と合わせて行うべきと思われた。

尿酸と腎機能の関連については、血中尿酸値 6 mg/dL の群では eGFR が低下傾向であったことから、腎保護の観点からは、高尿酸血症(7 mg/dL)よりも低値を目標とすることも考慮すべきと考えられた。血中尿酸の腎機能低下への影響は、女性、65歳

以上、非肥満、非高血圧、非飲酒の群で相対的に大きく、これらの群では腎保護のために血中尿酸コントロールの意義が大きいと思われた。

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、腎保護の観点の血圧目標値は、尿蛋白陰性者の血圧目標値は尿蛋白の有無で異なる可能性が示唆された。

## E . 結論

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

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) 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;29(12):2286-92.
- 2) 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

- 1) 今田恒夫、平山敦士、渡辺哲、久保田功、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、藤元昭一、木村健二郎、成田一衛、近藤正英、旭浩一、渡辺毅：地域住民の腎機能変化における血圧の影響：全国特定健診データベースから。日本高血圧学会学術総会，大阪，2013年10月24日
- 2) Kamei K, Konta T, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Watanabe T: The Association between Serum Uric Acid and Change of Renal Function in a Community-based Population: A Longitudinal Survey of a Nationwide Cohort in Japan. Annual meeting of American Society of Nephrology. Atlanta, USA. Nov. 7, 2013,

## H . 知的財産権の出願・登録状況

### 1 . 特許取得

なし

### 2 . 実用新案登録

なし

### 3 . その他

なし

## CKD の高リスク群の把握および新規脳心血管疾患発症予測に及ぼす eGFR の検討

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：

**【横断研究】**蛋白尿の高リスク群をあらかじめ把握しておくことは、健診事業を進めるうえで有用である。収縮期高血圧は有意な蛋白尿のリスクであるが、我々は脈圧高値群が耐糖能正常群・前糖尿病群・糖尿病群すべてにおいて有意なリスクであることを見出した。また、糖尿病はやはり蛋白尿の強力なリスクであるが、我々は前糖尿病状態(prediabetes)も有意な蛋白尿のリスクであり、正常耐糖能群を対照とした場合、HbA1c で規定される prediabetes ではなく、空腹時血糖で規定される prediabetes で有意な蛋白尿のリスクであることを見出した。さらに body mass index と蛋白尿の関連について解析したところ、性差が顕著で、男性では BMI < 20.4 kg/m<sup>2</sup> で、女性では 18.4 kg/m<sup>2</sup> 未満で有意な蛋白尿との関連が観察された。また、男性では BMI ≥ 25.5 kg/m<sup>2</sup> で、女性では BMI ≥ 22.5 kg/m<sup>2</sup> で有意に蛋白尿との関連がみられた。

**【前向き研究】**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、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。

次に eGFR の新規脳心血管疾患(CVD)発症の予測への有用性を検討した。全体でみると eGFR・BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 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・蛋白尿陽性がある有意な新規 CVD のリスクであった。BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の群では eGFR は有意ではなくなるが、25 kg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 未満者においては測定することが望まれる。

### A. 研究目的

効率よく効果的に蛋白尿のハイリスク群をあらかじめ把握しておくことは健診事業を進めるうえで極めて有用である。そこで我々は、血圧と血糖に注目した。収縮期高血圧は有意な蛋白尿のリスクであるが、脈圧の増加について調査した。また、糖尿病のみならず耐糖能異常(prediabetes; 前糖尿病)もリスクであろうと考えられている。そこで、空腹時血糖とヘモグロ

ビン A1C を用いると、どちらの基準で耐糖能異常を判断した場合により蛋白尿のリスクになるか、検討した。体格と慢性腎臓病(CKD)の関連については、肥満者では蛋白尿を含めて CKD が多いとの報告は多いが、BMI 全体を俯瞰しての蛋白尿との関連についてあまり報告はない。そこで BMI を細分化して蛋白尿との関連を解析した。

次に、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。さらに、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解析した。

## B. 研究方法

横断研究は2008年度の特定健診のデータを用いた。解析に必要な項目が記載されていない受診者データは都度削除した。

縦断研究は2008年度のデータを基準として、研究内容により2年後あるいは3年後のデータの揃っている受診者のデータを用いて解析した。

解析には統計ソフトを用いて、必要に応じ2群間比較、多群間比較、相関関係の分析、多変量解析を行った。

## C. 研究結果

### 脈圧と蛋白尿の関連 (横断研究)

耐糖能正常群、前糖尿病群、糖尿病群に分けて検討したところ、年齢・性別・喫煙・飲酒・降圧薬内服・eGFR・空腹時血糖・中性脂肪・HDL コレステロール値・LDL コレステロール値で調整するとすべての群で、脈圧高値群が有意に蛋白尿のリスクであった。さらに収縮期血圧で補正すると糖尿病群でのみ、脈圧高値が有意に蛋白尿のリスクであった(オッズ比 1.21, 95%CI 1.03-1.43)。

### 前糖尿病状態と蛋白尿の関連 (横断研究)

耐糖能正常群を対照とすると、蛋白尿のリスクは種々の因子で補正しても糖尿病群のみならず前糖尿病群で有意に高値であった。前糖尿病の基準として米国糖尿病学会の基準である HbA1c 5.7-6.4%あるいは空腹時血糖 100-125 mg/dl を用いた。耐糖能正常群と比べて、蛋白尿のオッズ比は HbA1c のみで判断された前糖尿病群で 0.951 (95%CI, 0.900-1.005)、空腹時血糖でのみ判断さ

れた群で 1.217 (1.140-1.300)、HbA1c と空腹時血糖の両方を満たした群で 1.249 (1.174-1.329)、糖尿病群で 2.207 (2.096-2.324)であった。特に前糖尿病では、A1c で判断されるよりも空腹時血糖で判断された群で有意に蛋白尿のリスクであった。

### 体格(BMI)と蛋白尿の関連 (横断研究)

BMI は 1 kg/m<sup>2</sup> ずつ 18.5-27.5 kg/m<sup>2</sup> で分けた(11群)。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、男性では BMI<20.4 kg/m<sup>2</sup> で有意に蛋白尿との関連が強かったが、女性では 18.4 kg/m<sup>2</sup> 未満でそうであった。また男性では BMI≥25.5 kg/m<sup>2</sup> で、女性では BMI≥22.5 kg/m<sup>2</sup> で有意に蛋白尿との関連がみられた。

### 血圧のカテゴリー間の変動(高血圧発症率)と CKD 発症 (前向き研究)

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/1.73m<sup>2</sup> 未満への進展には有意な関連は見いだせなかった。

### eGFR と脳心発作の関連 (前向き研究)

全体でみると eGFR・BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 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新規 CVD のリスクであった。BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の群では eGFR は有意ではなくなるが、25 kg/m<sup>2</sup> 未満者でみると eGFR は依然有意なリスクであった。

## D. 考案

特定健診は将来的な CVD 発症を予防することが大きな目標である。これらの疾患の発症リスクとしてアルブミン尿が大きなリスクであることは周知の事実である。本邦ではアルブミン尿の測定

は糖尿病患者でのみ保険診療で認められる。健診では蛋白尿で代用することになる。そのため現在蛋白尿が存在する受診者は当然であるが、将来的な蛋白尿出現のハイリスク群をあらかじめ把握しておくことは大変重要である。そこで我々は脈圧が高値であること・前糖尿病状態であること・BMIの高値群ならびに低値群であることは蛋白尿と深い関連があることを横断研究で示した。また、高血圧になることも蛋白尿出現のリスクであることを前向き研究で示した。つまり、血圧・耐糖能のコントロールが蛋白尿出現抑制に大変重要であるだろうことを証明した。

また、血清クレアチニンおよびそれから算出される eGFR は必須の検査項目には指定されていないが、eGFR は将来的な CVD 発症の予測因子となることを前向き研究で示した。よって血清クレアチニン測定は必須項目にすべきと考えられた。

## E . 結論

血圧のコントロール、血糖のコントロールが将来的な蛋白尿の発現を抑制し、ひいては CVD 発症を予防することにつながる事が再確認された。

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/m<sup>2</sup> 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) Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association of high pulse pressure with proteinuria in subjects with diabetes, prediabetes, or normal glucose tolerance in a large Japanese general population sample. *Diabetes Care* 2012;35(6): 1310-5.

2) Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T:

Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3): 862-868.

3) Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T: Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int* 81(3): 293-299, 2012

4) Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T: Prevalence of chronic kidney disease in China. *Lancet* 380, Issue 380(9838): 213-214, 2012

5) 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. doi: 10.1007/s10157-013-0809-5. Epub 2013 May 8.

6) 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]

7) 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.

### 2. 学会発表



1) Fujimoto S, Yano Y, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Watanabe T: Prehypertension and chronic kidney disease in Japanese general population -A national health survey of 228,046 persons. The 48<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress 2011, 2011.6 (Praha, Czech Republic)

2) Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Watanabe T: Different impacts of pulse pressure on proteinuria or low eGFR between diabetic and non-diabetic populations. The ASN 44<sup>th</sup> Annual Meeting & Scientific Exposition, 2011.11 (Philadelphia, USA)

3) 矢野裕一郎、佐藤祐二、藤元昭一、井関邦敏、守山敏樹、山縣邦弘、鶴屋和彦、吉田英昭、旭浩一、渡辺毅：脈圧と蛋白尿の関連性 糖

尿病 vs. 非糖尿病での比較検討 . 第 109 回日本内科学会総会 2012.4 (京都)

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

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～ . 57 回日本腎臓学会学術総会 2014.7 (横浜)

#### 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・総合研究報告書

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

分担研究者  
守山 敏樹  
研究協力者  
山本 陵平

大阪大学保健センター

教授

大阪大学老年・腎臓内科学

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が不十分と考えられる。本研究班において2012-2014年度にわたって、現行の特定健康診査の健診内容でCKD対策に結びつく保健指導内容を作成する研究を分担してきた。特に特定健康診査に含まれる検尿結果を有効に活用することを主眼として研究を実施した。2012年度は予備的に実施した、分担研究者らがデータ管理をしているコホートを対象とした縦断研究において短時間睡眠は蛋白尿出現の予測因子であることを見出し、報告した。さらに2012年度には、特定健康診査のデータを横断的に解析し、その中でも肝機能障害に着目し、 $\gamma$ -GTP上昇が、尿蛋白陽性と関連することを見出し、肝機能異常者への保健指導の重要性が示唆された。2013年度には運動習慣と蛋白尿の関連を解析し、運動習慣から得た運動スコアが高くなるほど尿蛋白の陽性率が低下することを見出した。2014年度には尿蛋白陽性率に対する飲酒量と喫煙の影響を解析し、非喫煙者において飲酒量が増えると尿蛋白陽性率が上昇することを見いだした。この3年間の研究によって、生活習慣（睡眠、運動、飲酒）および生活習慣と関連が深い肝機能異常と蛋白尿の関連が明らかとなり、今後の保健指導に組み込むことが可能な成果が得られた。

**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。

これまでの研究から、尿蛋白は全死亡、心血管疾患による死亡の予測因子であることが明らかとなっている。1000人以上の一般住民を対象とした21のコホート研究のメタ解析で、全死亡、心血管疾患(心筋梗塞、心不全、脳卒中、心臓突然死)による死亡とeGFRとの関係を調べると下の図1のようになった。21コホートは、尿中アルブミン/クレアチニン比を用いたものが14コホート、105872例(平均観察期間6.9年)、尿蛋白定性を用いたものが7コホート、1128310例(平均観察期間4.2年)である。尿蛋白量が増えると、全死亡と心血管による死亡両方のハザード比が上昇している。

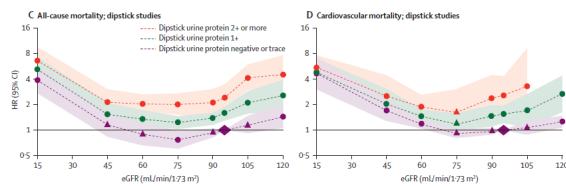


図1 尿蛋白量別のeGFRと全死亡(左)、心血管疾患による死亡(右)の関係 Matsushita K, et al. Lancet 375: 2073-2081, 2010

これを踏まえ、本研究では、CKDに関わるアウトカムとして蛋白尿に着目し、蛋白尿出現と関連する生活習慣および、健診項目について明らかにすることとした。

その因子として、2012年度は短時間睡眠の影響を報告した。図2に睡眠時間と心血管疾患による死亡のリスクの関係を示す。

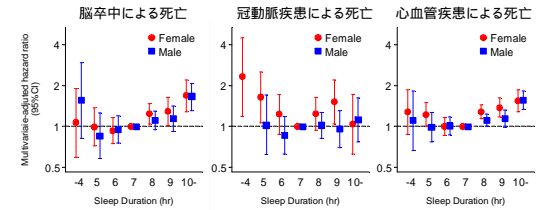


図2 睡眠時間と脳卒中(左)、冠動脈疾患(中央)、心血管疾患(右)による死亡のハザード比 Ikehara S, Iso H, Date C, et al. Sleep 32: 295-301, 2009

平成24年度は、特定健康診査項目の必須項目である肝機能検査に着目した。特定健診で見出される肝機能異常の原因としてはメタボリックシンドロームを背景とした non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) が重要である。NAFLD、GTPとCKDの関連について報告があり(表1)、これを踏まえて蛋白尿と肝酵素異常の関連を解析した。

表1

US diagnosed NAFLD、GTPはCKDと関連					
対象	診断 観察 人(%) (年)	アウトカム	アルコール 調整	結果	Unit
eGFR $\geq$ 60、尿蛋白 1が陰性である韓国男性労働者8329人 (30.2%)	US 2516 (30.2%)	eGFR $\geq$ 60 尿蛋白 $\geq$ 1 <sup>1</sup> :324人	EtOH $\geq$ 20g/日 を除外	Whole cohort RR1.60[1.27-2.01] NAFLD with GTP $\uparrow$ RR2.31[1.53-3.50]	NAFLD 有無
eGFR $\geq$ 60、尿蛋白 2が陰性である2型糖尿病患者1760人 (69.5%)	US 1223 (69.5%)	eGFR $\geq$ 60 尿蛋白 $\geq$ 1 <sup>1</sup> 多変量補正 :547人	多変量補正	whole cohort HR1.49[1.10-2.20] abstainer HR1.52[1.20-2.40]	NAFLD 有無
eGFR $\geq$ 60、尿蛋白 3が陰性である韓国男性労働者10337人	GTP 2.5	eGFR $\geq$ 60 尿蛋白 $\geq$ 1 <sup>1</sup> :366人	EtOH $\geq$ 20g/日 で層別化解析	whole cohort HR1.71[1.22-2.39] EtOH $\geq$ 20g/日 HR1.45[1.02-2.06] 高血圧・糖尿病(なし)	Q4/Q1
微量アルブミン尿 4を呈していない成人2478人	GTP 15	微量Alb尿 :420人	多変量補正	HR1.05[0.66-1.68] 高血圧/糖尿病(あり) HR1.94[0.87-4.31]	Q4/Q1

1.Chang Y et al, Metabolism 57:569-76,2008  
2.Targher G et al, J Am Soc Nephrol 19:1564-70,2008  
3.Ryu S et al, Clin Chem 53:71-7,2007  
4.Lee D et al, Clin Chem 51:1189-91,2005

平成25年度は運動習慣に着目した。運動習慣は、図3に示されるように虚血性心疾患の発症を予防することはよく知られている。

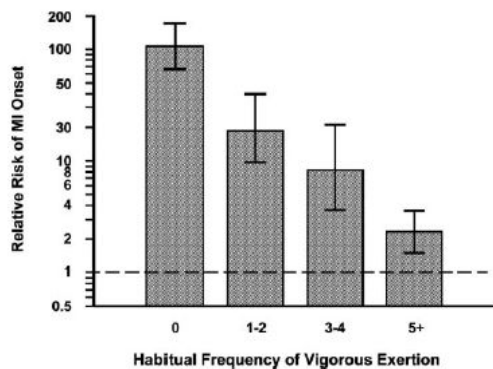


図3 運動習慣と虚血性心疾患の関連 Thompson-PD, Franklin BA, et al, Circulation. 2007 May 1;115(17):2358-68.

しかしながら運動習慣が、CKDの発症を予防することで、虚血性心疾患の予防効果を持つ可能性についての検討はなされてきていない。

以上をふまえて、運動習慣が蛋白尿予防因子として効果を持つかどうかについて検討した。

平成26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。

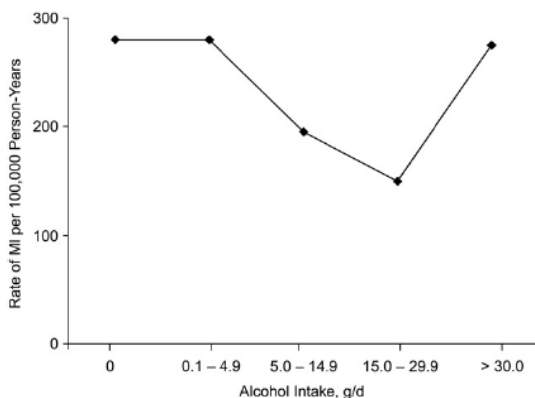


図4 アルコール消費量と虚血性心疾患の関連 Keefe, JH, Baybee, KA et al, J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 11;50(11):1009-14

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)

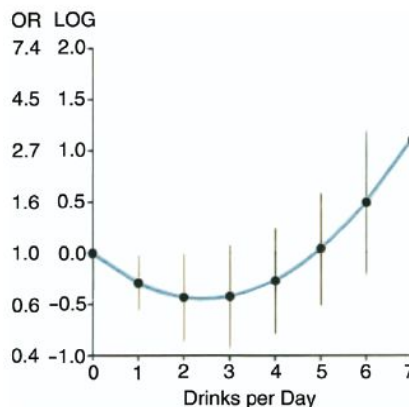


図5 アルコール消費量と脳虚血の関連 Keefe, JH, Baybee, KA et al, J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 11;50(11):1009-14

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

平成20年度に実施された健診データを用いた横断研究(宮城県、福島県、茨城県、東京都、新潟県、大阪府、福岡県、沖縄県の自治体)

**対象**: 40歳以上の健診受診者506807人のうち欠損値および異常値のある者を除外した335168人(男性135814人、

女性199354人)を対象とした。平成年度は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

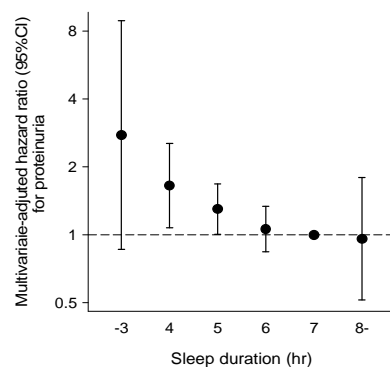
以下に各年度の研究の主要結果を示す。

1)健康診断項目と蛋白尿の関連についての多変量比例Coxハザードモデル

睡眠時間6時間を基準として各項目のハザード比を求めた。その結果、年齢、トリグリセリド(TG)、1日20本以上の喫煙、腎臓病、心臓疾患・脳梗塞でのハザード比(95%信頼区間)は年齢0.82(0.73-0.92)、TG 1.02(1.00-1.03)、喫煙 2.14 (1.2-3.51)、腎疾患 4.5(2.00-9.03)、心疾患+脳梗塞 5.76(2.50-11.3)であった。睡眠時間ごとのハザード比は図6のようであり、

特に5時間以下において蛋白尿出現との間に容量依存的関係がみられた。

図6



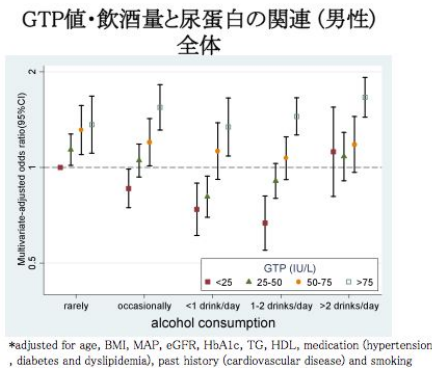
Adjusted for age, gender, age, gender, BMI, MAP, urinary protein and hematuria by dipstick test, estimated glomerular filtration rate, insomnia, excessive daytime somnolence, smoking status, alcohol drinking, hemoglobin A1c, Log<sub>10</sub> triglyceride, high density lipoprotein-cholesterol, and uric acid.

2)肝機能、飲酒量と蛋白尿の関連についての多変量モデル

アルコール摂取量と肝機能は深く関連する。そこで、アルコール摂取量によって層別し、それぞれの群内でAST、ALT、GTPを別々に投入した多変量モデルを作成し、蛋白尿出現関連因子のおオッズを計算したところ、肝機能検査項目のうち、GTPが最もよい予知指標であった。この結果から、GTP値、飲酒量と尿蛋白の関連を解析したところ、どのアルコール摂取カテゴリーにおいてもGTPの上昇によって蛋白尿の頻度が高まる。またGTPの低値および中等度上昇カテゴリーでは少量から中等量のアルコールを摂取する男性で非飲酒者より蛋白尿の頻度が有意に低いという結果であった。女性も同様の成績であった(図7)。



図7



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

BMIで5分位にわけて検討を行うと、第3分位 (22.9<BMI<24.1) 以上では運動スコアによる尿蛋白陽性率の改善は有意には認めなくなった。(図8)

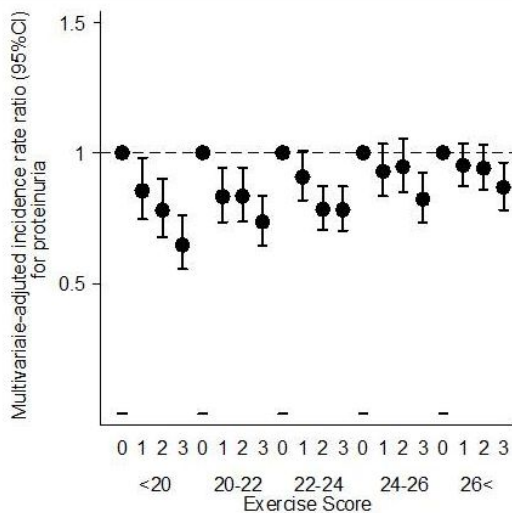


図8 男性におけるBMIで層別化した運動スコアの蛋白尿陽性に対するハザード比 (年齢・性別・BMI・平均血圧・HbA1c・TG・HDL-C・UA・eGFR・喫煙・飲酒習慣・脳卒中既往・心臓疾患既往・腎疾患既往で調整)

4) アルコール摂取、喫煙と蛋白尿の関係

「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2)

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

表2 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3) 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4)。

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

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

表4 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。

## D . 結論

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・進展に關与するかのエビデンスは限られている。本研究で短時間睡眠が蛋白尿出現の予測因子であることが明らかとなり、また特定健康診査の必須項目である肝機能異常が蛋白尿出現のリスクであることが示された。そして運動習慣が蛋白尿に対して抑制的に働く可能性を初めて見出した。また、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。さらに大量飲酒は、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。

これらの生活習慣・肝機能異常がCKDの初期の現れである蛋白尿と關連することが明らかとなったことは、保健

指導の具体を考える上で意義がある。この成績をもとに保健指導による介入を実施し、蛋白尿出現頻度に現れる変化を検証することが、今後の課題と考えられるが、今回得られた知見は、メタボリックシンドローム対策とも關連が深いと考えられるため、保健指導に導入することには特段の問題はない。これをもとにCKD対策も念頭においた特定健康診査・保健指導のさらなる発展を期待したい。

## E . 研究発表

### 論文発表

- 1) Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, Shinzawa M, Obi Y, Teranishi J, Ishigami T, Yamauchi-Takahara K, Nishida M, Rakugi H, Isaka Y, Moriyama T. Self-reported Sleep Duration and Prediction of Proteinuria: A Retrospective Cohort Study. Am J Kidney Dis. Mar;59(3):343-55, 2012.
- 2) Iseki K, Asahi K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Konta T, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. Clin Exp Nephrol. Apr;16(2):244-9, 2012.
- 3) Konta T, Ikeda A, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Blood Pressure Control in a Japanese Population With Chronic Kidney Disease: A Baseline Survey of a Nationwide Cohort. Am J Hypertens. 2012 Mar;25(3):342-7.
- 4) Wakasugi M, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Weight gain after 20 years of age is associated with prevalence of chronic

- kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 16(2): 259-268, 2012
- 5) Kawada N, Moriyama T, Kitamura H, Yamamoto R, Furumatsu Y, Matsui I, Takabatake Y, Nagasawa Y, Imai E, Wilcox CS, Rakugi H, Isaka Y. Towards developing new strategies to reduce the adverse side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Feb;16(1):25-9.
  - 6) Omori H, Kawada N, Inoue K, Ueda Y, Yamamoto R, Matsui I, Kaimori J, Takabatake Y, Moriyama T, Isaka Y, Rakugi H. Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Aug;16(4):549-56.
  - 7) Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Yoshida H, Iseki K, Watanabe T. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 16(2): 279-291, 2012
  - 8) Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Association of High Pulse Pressure With Proteinuria in Subjects With Diabetes, Prediabetes, or Normal Glucose Tolerance in a Large Japanese General Population Sample. *Diabetes Care.* Jun;35(6):1310-5. 2012
  - 9) Obi Y, Hama H, Suzuki Y, Isaka Y, Moriyama T. Implausible similarities in patient characteristics between two randomized controlled studies: a coincidence is unlikely. *Kidney Int.* 2012 Jul;82(1):115-6; author reply 116-7.
  - 10) Tsujimura A, Yamamoto R, Okuda H, Yamamoto K, Fukuhara S, Yoshioka I, Kiuchi H, Takao T, Miyagawa Y, Nishida M, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Nonomura N. Low serum free testosterone level is associated with carotid intima-media thickness in middle-aged Japanese men. *Endocr J.* 2012 Sep 30;59(9):809-15.
  - 11) Tsuda H, Kawada N, Kaimori JY, Kitamura H, Moriyama T, Rakugi H, Takahara S, Isaka Y. Febuxostat suppressed renal ischemia-reperfusion injury via reduced oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Oct 19;427(2):266-72. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.032. Epub 2012 Sep 17.
  - 12) Sanada S, Nishida M, Ishii K, Moriyama T, Komuro I, Yamauchi-Takahara K. Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparently healthy men. *Circ J.* 2012 Nov 22;76(12):2884-91. Epub 2012
  - 13) Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, Takao T, Yamamoto R, Nishida M, Yamauchi-Takahara K, Moriyama T, Nonomura N. Is Low Testosterone Concentration a Risk Factor for Metabolic Syndrome in Healthy Middle-aged Men? *Urology.* 2013 Oct;82(4):814-9.
  - 14) Mikami A, Matsushita M, Adachi H, Suganuma N, Koyama A, Ichimi N, Ushijima H, Ikeda M, Takeda M, Moriyama T, Sugita Y. Sense of coherence, health problems, and presenteeism in Japanese university students. *Asian J Psychiatr.* 2013 Oct;6(5):369-72.
  - 15) 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.
  - 16) 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  $\gamma$ -Glutamyltransferase and Proteinuria in Drinkers and Non-drinkers: A Japanese Nationwide Cross-Sectional Survey. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Dec;18(6):899-910.
  - 17) 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.
- 18) 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
- 19) 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]
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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]
- 23) 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]
- 24) 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]
- 25) 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]
- 26) 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]
- 27) 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]
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 柏原直樹、木村健二郎、岡田浩一、守山敏樹、大野岩男 Round Table Discussion CKD診療ガイドラインの評価と改訂の方向性 *Nephrology Frontier* 11 (3) 228-234, 2012
- 31) 守山敏樹 CKD指導のかなめ 生活指導・食事指導 *メビオ* 29(9) 57-60, 2012
- 32) 守山敏樹 CKDにおける尿酸管理の重要性 *メビオ* 29(9) 98-104, 2012
- 33) 守山敏樹 生活指導・食事指導 成人：CKD診療ガイド2012 ガイドブック *医学のあゆみ*243(9) 793-797, 2012
- 34) 守山敏樹 CKDにおける尿酸管理の重要性：CKD診療ガイド2012 ガイドブック *医学のあゆみ*243(9) 842-848, 2012
- 35) 守山敏樹 CKDと薬剤：特集CKDの外来診療 -up to date 成人病と生活習慣病 43(1) 103-107, 2013
- 36) 守山敏樹 CKD悪化予防のための診療の実際 栄養管理：慢性腎臓病（CKD）診療の新たなステージ『CKD診療ガイド2012』を手がかりとして- *Progress In Medicine* 33(2) 231-234, 2013
- 37) 守山敏樹 輸液量法今日の治療指針2012 515-516, 医学書院, 東京 2012
- 38) 守山敏樹 CKD患者の生活指導について教えてください：CKD診療ガイド2012 Q&A 115-117 診断と治療社 東京2012
- 39) 守山敏樹 CKD患者の食事指導について教えてください：CKD診療ガイド2012 Q&A 118-119 診断と治療社 東京2012
- 40) 守山敏樹 CKD患者の無症候性高尿酸血症はどのように治療するのでしょうか？：CKD診療ガイド2012 Q&A 137-139 診断と治療社 東京 2012
- 41) 守山敏樹 痛風発作があるCKD患者はどのように治療するのでしょうか？：CKD診療ガイド2012 Q&A 156-158 診断と治療社 東京 2012
- 42) 守山敏樹 CKDと薬剤：特集CKDの外来診療 -up to date 成人病と生活習慣病 43(1) 103-107, 2013
- 43) 守山敏樹 CKD悪化予防のための診療の実際 栄養管理：慢性腎臓病（CKD）診療の新たなステージ『CKD診療ガイド2012』を手がかりとして- *Progress In Medicine* 33(2) 231-234, 2013
- 44) 守山敏樹 序にかえて 特集 腎移植：日本腎臓学会誌 5 5巻 2号94-97, 2013
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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) 守山敏樹 日本抗加齢医学会 講演会 腎・血管の老化とアンチエイジング 2012年1月15日(日)千里ライフサイエンスセンター 大阪
- 2) 守山敏樹 第55回日本腎臓学会学術総会 よくわかるシリーズ「CKDにおける高尿酸血症のマネージメント」2012年6月1日 パシフィコ横浜 横浜
- 3) 守山敏樹 第55回日本腎臓学会市民公開講座「新しい現代病：慢性腎臓病について考えよう」慢性腎臓病からみ

- た高血圧治療の重要性2012年7月15日  
(日)くまもと県民交流館パレア 10  
階 パレアホール
- 4) 守山敏樹 第42回日本腎臓学会西部  
学術大会 生涯教育講座 よくわかる  
腎臓病検尿異常をみたら何を考えどう  
対処する? 2012年10月27日(土) 沖縄  
コンベンションセンター 宜野湾市
- 5) Toshiki Moriyama Symposium 1 [Aging  
Society and LOH] 9<sup>th</sup> Japan-ASEAN  
Men's Health & Aging Conference  
May 31. ウランバートル、モンゴル
- 6) 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
- 7) 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

#### 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・総合研究報告書

「5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)を用いた  
個人リスク評価に関する研究」

分担研究者

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**

特定健康診査・特定保健指導では、内臓脂肪型肥満(メタボリックシンドローム)に着目し、その要因となっている生活習慣を改善するための保健指導を行い、糖尿病等の生活習慣病の有病者・予備群を減少させることを目的としている。慢性腎臓病(CKD)を対象とした保健指導は設定されていないが、CKDも生活習慣と密接な関連があることから、特定健康診査・特定保健指導を活用することでCKD患者数を減少できる可能性がある。私共はさまざまな疾患の発症を予防することが明らかになっている5つの健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)に着目し、それを用いた個人リスク評価に関する研究を行った。2012年度は、CKD地域医療連携システムの制度設計を行うために必要な、地域におけるCKDの包括的評価に関する研究を行い、現時点で可能なCKD評価方法を明らかにした。2013年度は、5つの健康習慣と非回復性睡眠(睡眠で休養が十分とれていない)との関連についての検討を行い、5つの健康習慣の遵守数が少ないほど非回復性睡眠の割合が高いことを見出した。2014年度は、5つの健康習慣の改善効果についての検討を行い、わずか1年の改善であっても健康習慣は蛋白尿発症率に有意な影響を示すことを見出した。これら3年間の研究によって、5つの健康習慣を用いた個人リスク評価は包括的で効果的な保健指導に繋がる可能性が明らかになった。すなわち、特定健康診査の問診票で得られる睡眠を含めた生活習慣の情報を生かし、保健指導で生活習慣の改善へと繋げることで、メタボリックシンドロームのみならずCKDを含めたさまざまな生活習慣病発症予防に有効に繋がる可能性がある。

**A. 研究目的**

慢性腎臓病(CKD)は進行すると透析や腎移植が必要な末期腎不全に至るのみならず、心血管病の独立した危険因子である。

透析療法は年間一人約500万円の医療費がかかるため、CKD対策は地方自治体にとっても切実で喫緊の問題である。

CKDは予防が可能であり、早期発見によ

り治療することが可能な疾患である。CKD は生活習慣と密接な関連があるため、住民の生活習慣改善により、CKD の一次予防が可能である。さらに、健康診断で CKD を早期に発見することができれば、CKD の二次予防も可能となる。そのため、生活習慣を改善するための保健指導を行う特定健康診査・特定保健指導の場合は、CKD 予防に極めて有用である可能性が考えられる。

特定健康診査・特定保健指導は、内臓脂肪型肥満（メタボリックシンドローム）に着眼し、その要因となっている生活習慣を改善するための保健指導を行い、糖尿病等の生活習慣病の有病者・予備群を減少させること（病気の予防）を目的としているが、残念ながら、特定健康診査・特定保健指導では、CKD を対象とした保健指導は設定されていない。さらに、CKD 早期発見に不可欠な、血清クレアチニンが測定必須項目ではない。

そこで、私共は、5 つの健康習慣に着目した。5 つの健康習慣（禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事）は遵守数が多いほど、慢性腎臓病のみならず、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。特定健康診査で得られる情報を元に、この 5 つの健康習慣を用いた個人リスク評価と保健指導を行うことで、CKD およびこれらの疾患予防に繋がる可能性がある。

そこで、本研究事業で作成したデータセットを用いて、5 つの健康習慣を用いた個人リスク評価に関する研究を行った。

## B. 研究方法

2012 年度は、これまでの報告をもとに、現時点で可能な地域における CKD の評価方法を明らかにした。

2013 年度と 2014 年度は、本研究事業で作成したデータセットを用いて横断観察研究とコホート研究を行った。

2013 年度の解析対象者は 2008 年特定健診受診者とし、欠損値のある者は除外した。

2014 年度の解析対象者は、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とし、欠損値のある者は除外した。

いずれの研究でも、5 つの健康習慣の遵守数は、健康的な生活習慣に 1 点、不健康な習慣には 0 点を与え、5 項目を合計し求めた（スコアは 0 から 5 点）。

禁煙（禁煙なら 1 点）

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

体重管理（BMI (Body mass index) が 25kg/m<sup>2</sup> 未満なら 1 点）

特定健診の身長、体重より以下の計算で BMI を計算した。

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

節酒（1 日 1 合（アルコール換算約 20g/日）未満なら 1 点）

運動習慣（2 つとも「はい」なら 1 点）

「1 回 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 日以上、1 年以上実施」

「日常生活において歩行または同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施」

この設定根拠は、エクササイズガイド 2006（厚生労働省）で週 23 エクササイズ以上を推奨しているためである。軽く汗をかく運動 30 分を週 2 回行うと 6 エクササイ

ズ/週に相当し、歩行1時間を週7日行くと21エクササイズ/週となり、合計27エクササイズ/週で、上記の推奨範囲内となる。

食習慣(2つとも、「いいえ」なら1点)

「夕食後に間食(3食以外の夜食)をとることが週に3回以上ある」

「朝食を抜くことが週に3回以上ある」

5つの健康習慣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年健診時の遵守数を引いて求めた(-5から+5点)、5つの健康習慣スコアの変化の値により、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。

2013年度のアウトカムは、非回復性睡眠とし、特定健康診査の標準的な問診票に含まれている「睡眠で休養が十分とれている」が「はい」なら回復性睡眠、「いいえ」なら非回復性睡眠と定義した。

2014年度のアウトカムは、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、それぞれの関連を検討した。

**(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

2012年度の研究では、特定健診時に血清クレアチニンを測定してあれば、人口動態統計および日本透析医学会データを合わせ

て検討することで、地域におけるCKD有病率と透析導入率を評価することが現時点でも可能であることを見出した。健診時の血清クレアチニン測定は、個人の腎機能評価のみならず、集団としての評価も可能にするという点でも有用と考えられた。このような集団としての評価は、地域の実情に即した効果的なCKD地域医療連携システムの制度設計を行う上で、極めて有用な情報になると考えられた。

2013年度の解析対象者は男性97,062人(平均年齢63.9歳)、女性146,705人(同63.7歳)であり、男性18,678人(19.2%)、女性38,539人(26.3%)が非回復性睡眠と回答し、加齢とともに非回復性睡眠の割合は減少した( $P$  for trend < 0.0001)。

解析対象者の5つの健康習慣の遵守数の分布は、0、1、2、3、4、5(最も望ましい)の順に、男性は0.5%、5.2%、17.5%、31.3%、32.3%、13.3%、女性は0.0%、0.9%、6.8%、24.5%、48.8%、19.0%を占めていた(図1)。

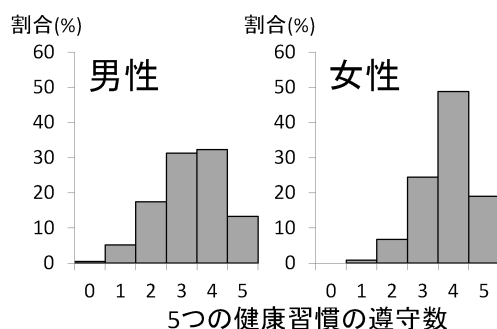


図1. 5つの健康習慣の遵守数の男女別分布

5つの健康習慣の遵守数は4つの人が男女とも最も高い割合を占めた。

5つの健康習慣の遵守数が多いほど、非回復性睡眠の割合が低く(図2)、年齢、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、CKDの有無で補正後も、5つの健康習慣スコア

が低いことは非回復性睡眠の有意なリスク要因であった。

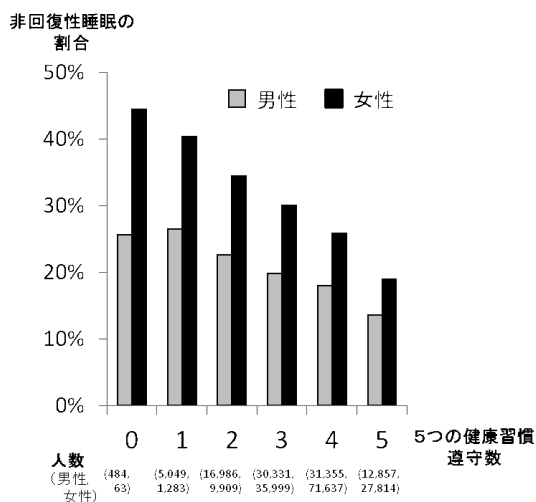


図2. 5つの健康習慣の遵守数と非回復性睡眠

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

2014年度の解析対象者 99,404人(平均年齢 63.6歳、男性 36.9%)のうち1年後に男性 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3)。

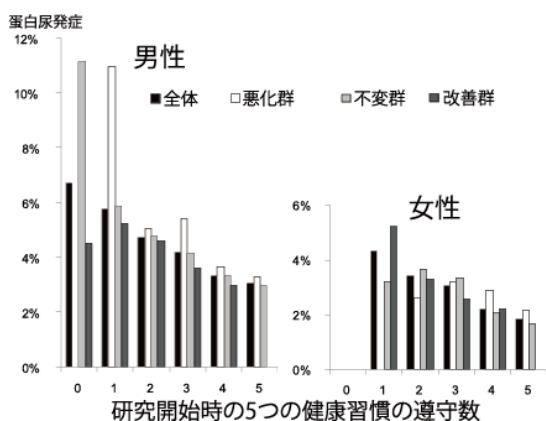


図3. 5つの健康習慣と蛋白尿発症

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。

研究開始時の5つの健康習慣の遵守数と

は独立に、1年後に5つの健康習慣の遵守数が1つ増加する毎に、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であった。(図4)。

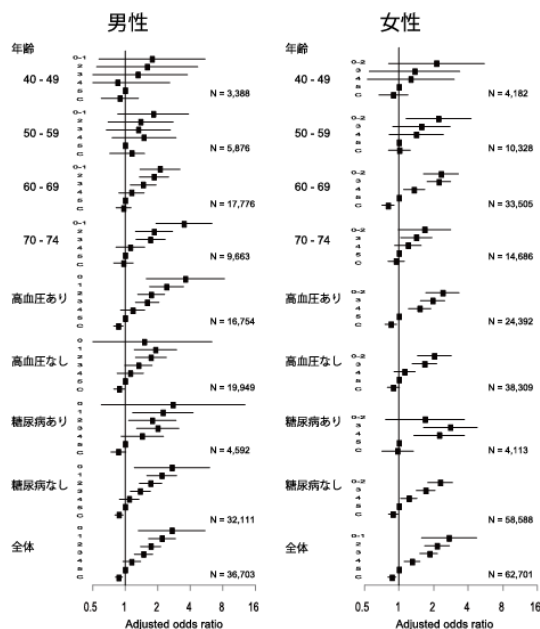


図4. 層別解析結果

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

2012年度の研究では、血清クレアチニンを測定してあれば、地域におけるCKD有病率と透析導入率を評価することが現時点でも可能であることを見出した。このような集団としての評価は、地域の実情に即した効果的なCKD地域医療連携システムの制度設計を行う上で、極めて有用な情報になると考えられた。

2013年度の研究では、5つの健康習慣の遵守数が多いほど回復性睡眠の割合が低いことを明らかにした。睡眠障害と生活習慣

病には相互に密接な関連があるため、従来の生活習慣病対策に加え、睡眠障害の改善も重要である。特定健診の保健指導時に 5 つの健康習慣とともに睡眠についても指導を行うことで、包括的で効果的な保健指導に繋がることが示された。

2014 年度の研究では、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。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、保健指導等により、5 つの健康習慣の遵守数を 1 つでも改善させることができれば、蛋白尿発症率に有意な影響を与えることができることになる。

さらに、2012 年度の研究で明らかにした地域における CKD 評価方法を応用すれば、2013 年度の研究で明らかになった日本全体の 5 つの健康習慣の遵守数の分布(  1 ) と、自分の市町村とを比べることが可能とである。この比較は、市町村の健康習慣の遵守状況を評価でき、健康対策立案に役立つことが期待される。


これら 3 年間の研究によって、特定健康診査の標準的な問診票で得られる情報をより有効に活用できる可能性が示された。

特定健診の保健指導時に、生活習慣と一緒に睡眠についても指導を行うことは、より効果的な保健指導に繋がる可能性がある。快眠を健康のバロメータと感じている国民は多いため、回復性睡眠を得ることが生活習慣改善のモチベーションに繋がる可能性があるからである。

さらに、特定健診・保健指導の場を利用することは、全国的な実践が可能となり、健康日本 21 ( 第二次 ) の目標達成のための有効な対策案となりうる。厚生労働省が健康寿命の延伸などを実現するために提言した “ 21 世紀における国民健康づくり運動 ( 健康日本 21 )( 第二次 ) ” では、睡眠による休養を十分とれていない者の割合の減少を目標に掲げている。

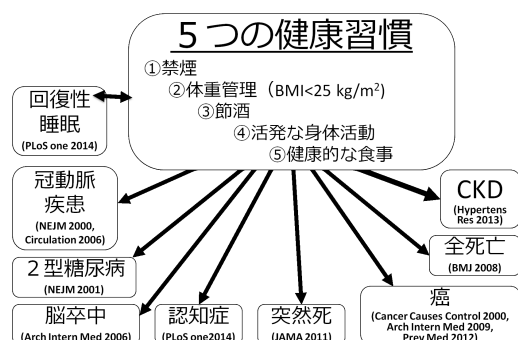
2014 年度の研究で、わずか 1 年と短い期間であっても、生活習慣の改善は蛋白尿発症率に有意な影響を与えることを明らかにしたことは、保健指導あるいは情報提供の場で役立つ可能性がある。生活習慣の改善は、わかっているにもかかわらず実践はしばしば困難である。わずか 1 年でも効果があることを伝えることで、改善へ取り組む気持ちを後押しできる可能性がある。また、同時に 1 年後の健診受診を促すことで健診受診率向上にも繋がる可能性がある。

このように、特定健康診査の標準的な問診票で計算できる、この 5 つの健康習慣を用いることで、健診で得られる情報をより有効に活用できる可能性が示された。これまでの保健指導は、異常値を認めてから介入することが多かったが、問診票で得られる生活習慣の情報を生かすことで、異常値を認める前から不健康な生活習慣に介入することが可能となる。すなわち、生活習慣に関連する疾患の一次予防に繋がる。

5 つの健康習慣は、蛋白尿発症予防のみならず、遵守する数が多いほど、2 型糖尿病、冠動脈疾患、脳卒中、突然死、癌、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おり(  5 ) 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。そのため、特定健診の保健指導時に、5つの健康習慣スコアを計算し、指導を行うことは、より効果的な保健指導に繋がると考えられる。



**図5 .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。

## E. 結論

5つの健康習慣を用いた個人リスク評価は、包括的で効果的な保健指導に繋がる可能性が明らかになった。すなわち、特定健康診査の問診票で得られる、睡眠を含めた生活習慣の情報を生かし、保健指導で生活習慣の改善へと繋げることで、メタボリックシンドロームのみならずCKDを含めたさまざまな生活習慣病発症予防に有効に繋がる可能性が示された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Differences in the local and national prevalences of chronic kidney disease based on annual health check program data. *Clin Exp Nephrol*. 16: 749-754, 2012.

2. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Use of Japanese Society for Dialysis Therapy dialysis tables to compare the local and national incidence of dialysis. *Ther Apher Dial*. 16: 63-67, 2012
3. Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I. A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Hypertens Res*. 36:328-333, 2013
4. Wakasugi M, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Weight gain after 20 years of age is associated with prevalence of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 16: 259-68, 2012.
5. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Increased Risk of Hip Fracture among Japanese Hemodialysis Patients. *J Bone Miner Metab* 31:315-321, 2013
6. Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I. High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients: a comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial*. 16: 226-231, 2012.
7. Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I.

- Cause-Specific Excess Mortality Among Dialysis Patients: Comparison With the General Population in Japan. *Ther Apher Dial.* 17:298-304, 2013
8. 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
  9. 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
  10. 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.
  11. 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
  12. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 86:649, 2014
  13. 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
  14. 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]
  15. 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)
  16. 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. 若杉 三奈子、成田 一衛、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．成人以降の体重増加は慢性腎臓病と関連する．第 109 回日本内科学会講演会，京都，2012 年 4 月
2. 若杉 三奈子、風間 順一郎、和田 篤志、谷口 正智、井関 邦敏、椿原 美治、成田 一衛．わが国における血液透析患者の大腿骨頸部骨折発症率は一般住民の約 5 倍である．第 109 回日本内科学会講演会，京都，2012 年 4 月
3. 若杉 三奈子、風間 順一郎、成田 一衛．地域における慢性腎臓病の包括的評価方法．第 55 回日本腎臓学会学術総会，横浜，2012 年 6 月 3 日、
4. 若杉 三奈子、川村 和子、風間 順一郎、成田 一衛．わが国の透析患者における感染症死亡率～一般住民との比較～第 57 回日本透析医学会学術集会・総会ワークショップ，札幌，2012 年 6 月
5. 若杉 三奈子、風間 順一郎、山本 卓、川村 和子、成田 一衛．5 つの健康習慣（禁煙、体重管理、飲酒、運動、食事）は慢性腎臓病の発症率を減少させる．第 35 回日本高血圧学会総会，名古屋，2012 年 9 月
6. 若杉 三奈子、風間 順一郎、谷口 正智、和田 篤志、井関 邦敏、椿原 美治、成田 一衛．一般住民の大腿骨頸部骨折発症率で認められる地域差は、血液透析患者でも認められる．第 14 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，新潟，2012 年 9 月
7. Wakasugi M, Kazama JJ, Nagai M, Yokota S, Omori K, Narita I. Interobserver reliability of diagonal ear lobe crease in hemodialysis patients. 30th Annual Meeting of the International Society of Blood Purification, Yokohama, September 8, 2012
8. 若杉 三奈子、風間 順一郎、山本 卓、川村 和子、松尾 浩司、成田 一衛．5 つの健康習慣（禁煙、体重管理、飲酒、運動、食事）の遵守は慢性腎臓病の発症を大幅に減らす可能性がある．第 56 回日本腎臓学会学術総会，東京，2013 年 5 月
9. 若杉 三奈子、松尾 浩司、川村 和子、山本 卓、風間 順一郎、成田 一衛．日本の透析患者における自殺／治療拒否死亡率は、一般住民の 3 倍である．第 110 回日本内科学会講演会，東京，2013 年 4 月
10. 若杉 三奈子、永井 雅昭、横田 さおり、大森 健太郎、藤川 浩一、青池 郁夫、大森 伯、川村 和子、山本 卓、松尾 浩司、高橋 良光、風間 順一郎、成田 一衛．血液透析患者における耳朶皺襞の陽性割合．第 58 回日本透析医学会学術集会・総会，福岡，2013 年 6 月
11. 若杉 三奈子、風間 順一郎、徳本 明秀、鈴木 健介、影山 慎二、大矢 薫、三浦 義明、河内 衛、高田 琢磨、永井 雅昭、大矢 実、成田 一衛．

- 血液透析患者の心房細動におけるワルファリン投与の有用性 .第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 , 福岡 , 2013 年 6 月
12. 若杉 三奈子、和田 篤志、谷口 正智、成田 一衛 . 透析患者における大腿骨頸部骨折発症の地域検討 (平成 21 年度公募研究) . 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会 , 福岡 , 2013 年 6 月
  13. 若杉 三奈子、風間 順一郎、成田 一衛 . CKD と骨折 . 第 15 回日本骨粗鬆症学会骨ドック・健診分科会 , 大阪 , 2013 年 10 月
  14. 星野 昌子、若杉 三奈子、山田 祐香、山田 郁子、三五 成美、五十嵐 沙穂里、小林 美奈子、佐藤 毅、磯部 修一、山崎 肇、八幡 和明、成田 一衛 . 健診時の随時尿を利用した食塩摂取量評価 : 出雲崎町の減塩活動 . 第 36 回日本高血圧学会総会 , 大阪 , 2013 年 10 月
  15. 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
  16. 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
  17. 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
  18. 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
  19. 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 . 血液透析患者の耳朵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
  20. 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
  21. 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

22. 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
23. 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

24. 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

#### 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・総合研究報告書

自治体の特定健診データからみたCKDの実態調査

～血清クレアチニンを測定しない場合のCKD見逃し率の推定等～

研究分担者

木村健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院  
柴垣有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

研究協力者

笠原正登 京都大学臨床研究総合センターEBM推進部  
保野慎治 京都大学臨床研究総合センターEBM推進部  
安田隆 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科  
富永直人 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

研究要旨

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

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

## A . 研究目的

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

本年度は昨年、一昨年度に引き続き、血清クレアチニンを自主的に測定している計24の自治体の約54万人の特定健診のデータを用い血清クレアチニン値測定によるCKD診断能を再検証した。さらに、今年度は尿検査のみではCKD診断を見逃す、尿蛋白陰性のCKD症例の特性について検討を加えた。

## B . 研究方法

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

表1 . 対象患者の特性

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

Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup> , n (%)			
G1, 90	107,085 (19.9)	-	4,164 (15.0)
G2, 60-89	354,118 (65.7)	-	15,489 (55.7)
G3a, 45-59	68,906 (12.8)	63,279 (91.0)	5,627 (20.2)
G3b, 30-44	7,320 (1.4)	5,637 (8.1)	1,683 (6.1)
G4, 15-29	996 (0.18)	404 (0.6)	592 (2.1)
G5, < 15	421 (0.08)	186 (0.3)	235 (0.8)
G3a-G5, < 60	77,643 (14.4)	69,506 (100)	8,137 (29.3)
Proteinuria, n (%)			
Negative or trace	511,056 (94.8)	69,506 (100)	-
1+ or more	27,790 (5.2)	-	27,790 (100)

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

## 解析

JMP version 10.0.2 (SAS institute Inc, North

Carolina, USA)を用いた。

(倫理面への配慮)

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

### C . 研究結果

#### 1. CKDの有病割合

コホートの特性は表1に示した通りで、推算糸球体濾過量 (eGFR) が60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満である患者は14.4% (n=77,643)、蛋白尿 (UP) 陽性患者は5.2% (n=27,790) であり、CKD (eGFR<60 or UP陽性) は18.1% (n=97,296)に認めた。

#### 2. 腎機能別および性別・年齢別の蛋白尿の有病割合

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

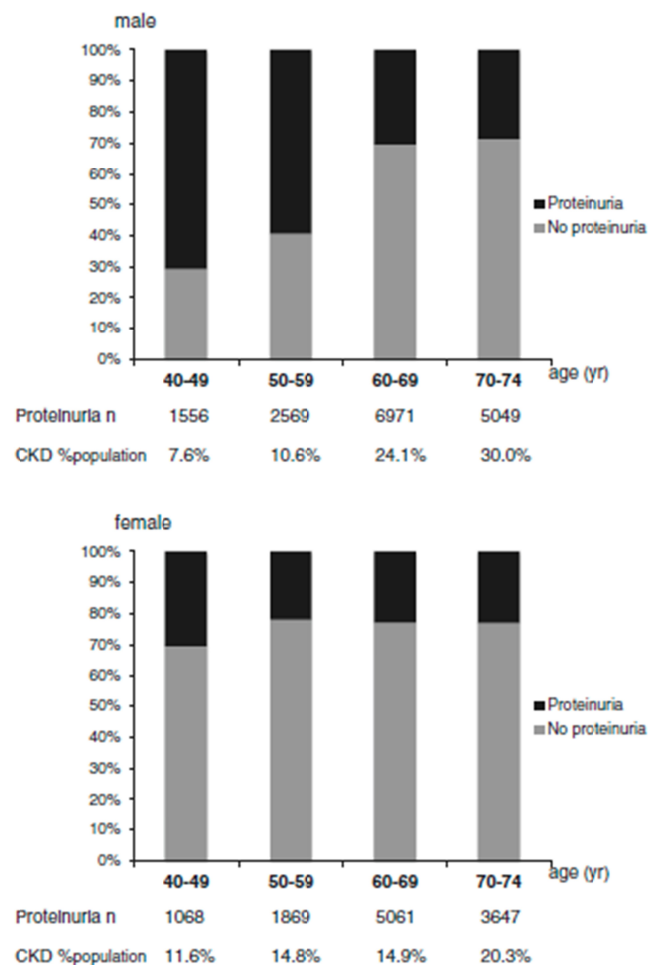
この蛋白尿陰性患者の特性をeGFRの程度(表2)と性別・年齢別(図1)に検討した。蛋白尿は腎機能低下に伴い、有病割合が上昇した。又、蛋白尿は男性に多く、又、年齢が若い程、有病割合が高い傾向にあった。

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

表2 腎機能 (GFR category) 別の蛋白尿の有病割合

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

図1：性別・年齢別の蛋白尿有病割合



#### 3. 併存症別の患者特性及び有蛋白尿CKD患者の有病割合



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

糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリック症候群を合併するCKD患者において、蛋白尿を有さない割合はそれぞれ47.9, 69.3, 66.8, 57.1%であるのに対し、これらを合併しない場合は21.9%と蛋白尿を有さない割合が高い。

表3-1 併存症別の患者特性(1)

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

表3-2 併存症別の患者特性(2)

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

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

#### 4. 肥満とCKD合併の関係

表4. 肥満とCKD有病割合

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

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

表4に示されるようにBMIが増加するとCKDの有病割合が増えることが示された。

### 5. 血清クレアチニン測定の実施および未実施例の背景および測定の影響

2008年の両群間（全例）の比較において年齢、BMI、HbA1c、降圧薬服用率、脂質改善薬服用率、薬剤服用率（降圧薬、血糖降下薬、脂質改善薬のいずれかの服用）についてはクレアチニン測定群（以下測定群）が有意に高く、LDLは未測定群が有意に高かった（表5）。また、測定群においてeGFR60未満の群では60以上の群と比較して年齢、血圧、LDL、各薬剤の服用率が高かった。

2009年の両群間比較においてBMI、DBP、HbA1c、降圧薬服用率、脂質改善薬服用率、薬剤服用率は測定群が有意に高く、LDLは未測定群が有意に高かった（表6）。

eGFRは測定群が有意に高く、また測定群において08年から09年のeGFR変化率（eGFR%）は08年のeGFRが60未満の群では増加がみられた。

2008年から2009年の降圧薬、血糖降下薬、脂質改善薬およびこれらのいずれかの薬剤（薬剤）の服用状況について、投与継続、新規投与、投与中止、投与なしの4つの区分に

わけ、その構成比を両群について算出した（表7）。

降圧薬、脂質改善薬、薬剤の服用状況について両群間に有意差が認められた。また、投与継続および新規投与を合算した2009年時点における各薬剤の両群の服用率は、

表5. 2008年症例背景

	2008年Cre測定群			2008年Cre未測定群	Total	p値 測定群vs未測定群
	測定群計	eGFR≥60	eGFR<60			
症例数: n (%)	241141 (97.1%)	209099 (84.2%)	32042 (12.9%)	7186 (2.9%)	248327 (100%)	
男性: n (%)	94715 (39.3%)	79760 (38.1%)	14955 (46.7%)	2808 (39.1%)	97523 (39.3%)	0.7299
60歳以上: n (%)	184913 (76.3%)	155077 (74.2%)	28936 (90.3%)	5253 (73.1%)	189266 (76.2%)	<0.0001
年齢: ave±sd	60.7 ± 7.7	63.3 ± 7.9	66.6 ± 5.5	63.3 ± 7.8	63.7 ± 7.7	<0.0001
08年BMI: ave±sd	25.1 ± 3.2	23.6 ± 3.1	23.1 ± 3.2	22.9 ± 3.1	23.1 ± 3.2	<0.0001
08年SBP: ave±sd	125.2 ± 17.3	129 ± 17.3	130.8 ± 17.1	129.6 ± 17.7	129.3 ± 17.3	0.1046
08年DBP: ave±sd	76.2 ± 10.5	76.1 ± 10.5	77.1 ± 10.5	76.2 ± 11	76.2 ± 10.5	0.6469
08年HbA1c: ave±sd	5.33 ± 0.59	5.33 ± 0.6	5.33 ± 0.54	5.27 ± 0.61	5.32 ± 0.59	<0.0001
08年LDL: ave±sd	125.8 ± 29.8	125.6 ± 29.8	127 ± 29.7	128 ± 29.9	125.9 ± 29.8	<0.0001
08年eGFR: ave±sd	75.5 ± 15.6	78.9 ± 13.8	53.4 ± 5.3			
08年降圧薬: n (%)	66912 (27.7%)	55040 (26.3%)	11872 (37.1%)	1892 (26.3%)	68904 (27.7%)	0.0981
08年血糖降下薬: n (%)	10950 (4.4%)	8972 (4.3%)	1678 (5.2%)	310 (4.3%)	10960 (4.4%)	0.6766
08年脂質改善薬: n (%)	38160 (15.8%)	31844 (15.2%)	6316 (19.7%)	1054 (14.7%)	39214 (15.8%)	0.008
08年薬剤: n (%)	89753 (37.2%)	74692 (35.7%)	15061 (47%)	2492 (34.7%)	92245 (37.1%)	<0.0001

表6. 2009年各種パラメータ

	2008年Cre測定群			2008年Cre未測定群	Total	p値 測定群vs未測定群
	測定群計	eGFR≥60	eGFR<60			
09年BMI: ave±sd	23.1 ± 3.2	23 ± 3.2	23.6 ± 3.1	22.9 ± 3.1	23.1 ± 3.2	<0.0001
09年SBP: ave±sd	128.5 ± 16.7	128.2 ± 16.7	130.3 ± 16.6	128.8 ± 17	128.5 ± 16.7	0.1839
09年DBP: ave±sd	75.3 ± 10.3	75.4 ± 10.3	76.4 ± 10.3	75.1 ± 10.4	75.5 ± 10.3	0.0903
09年HbA1c: ave±sd	5.34 ± 0.58	5.34 ± 0.58	5.35 ± 0.54	5.27 ± 0.58	5.34 ± 0.58	<0.0001
09年LDL: ave±sd	125.1 ± 29.5	125 ± 29.5	125.4 ± 29.3	127.9 ± 30.2	125.1 ± 29.5	<0.0001
09年eGFR: ave±sd	75.3 ± 15.9	78 ± 14.8	57.6 ± 10.5	74.3 ± 15.8	75.3 ± 15.9	<0.0001
08-09年ΔeGFR%	0.6 ± 28.2	-0.4 ± 14.4	8.6 ± 67.5			
09年降圧薬: n (%)	74431 (30.9%)	61426 (29.4%)	13035 (40.7%)	2093 (29.1%)	76554 (30.8%)	0.0915
09年血糖降下薬: n (%)	12223 (5.1%)	10346 (4.9%)	1677 (5.9%)	337 (4.7%)	12560 (5.1%)	0.1484
09年脂質改善薬: n (%)	44992 (18.6%)	37632 (18%)	7270 (22.7%)	1242 (17.3%)	46144 (18.6%)	0.0041
09年薬剤: n (%)	99840 (41.4%)	83373 (39.9%)	16467 (51.4%)	2771 (38.6%)	102611 (41.3%)	<0.0001

表7. 服薬状況

		2008年Cre測定群			未測定群 (7,186)	Total (248,327)
		測定群計 (241,141)	eGFR≥60 (209,099)	eGFR<60 (32,042)		
降圧薬	投与継続	26.8%	25.4%	35.9%	25.3%	26.8%
	新規投与	4.0%	3.9%	4.8%	3.8%	4.0%
	投与中止	0.9%	0.9%	1.2%	1.0%	0.9%
	投与なし	68.2%	69.7%	58.1%	69.9%	68.3%
	p値: 測定vs未測定	0.0148				
血糖降下薬	投与継続	3.8%	3.7%	4.6%	3.8%	3.8%
	新規投与	1.2%	1.2%	1.3%	0.9%	1.2%
	投与中止	0.6%	0.6%	0.7%	0.5%	0.6%
	投与なし	94.4%	94.5%	93.5%	94.8%	94.4%
	p値: 測定vs未測定	0.0898				
脂質改善薬	投与継続	13.9%	13.4%	17.0%	12.6%	13.8%
	新規投与	4.7%	4.6%	5.7%	4.7%	4.7%
	投与中止	1.9%	1.8%	2.7%	2.1%	1.9%
	投与なし	79.4%	80.2%	74.6%	80.7%	79.5%
	p値: 測定vs未測定	0.018				
薬剤 ・降圧薬 ・血糖降下薬 ・脂質改善薬	投与継続	35.5%	34.1%	45.1%	33.0%	35.5%
	新規投与	5.9%	5.8%	6.3%	5.6%	5.9%
	投与中止	1.7%	1.6%	1.9%	1.7%	1.7%
	投与なし	56.9%	58.5%	46.7%	59.7%	57.0%
	p値: 測定vs未測定	<0.0001				

降圧薬：30.8% vs 29.1%（測定群vs未測定群）、血糖降下薬：5.0% vs 4.7%、脂質改善薬：18.6% vs 17.3%、薬剤：41.4% vs 38.6%、であり、いずれの薬剤についても実施群

の服用率が高かった。同様に測定群においてeGFRが60未満の群では60以上の群と比較して投与継続および新規投与の割合はいずれの薬剤においても高かった。

## D . 考察

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

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

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

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

(2) 合併症の無い患者でCKDを見逃す可能性が高い

合併症の無い患者は医学的検査を受ける機会が特定健診以外にはほとんどないと考えら

れる。よって、そのような患者においては特定健診が唯一患者を拾い上げることの出来る機会である。その意味において、特定健診で血清クレアチンを測定することの意義は大きいと考えることが出来る。

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

血清クレアチンを測定していない自治体の保健師は高血圧、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームなどのCKDの危険因子をもつ住民に対して、尿蛋白陰性であっても積極的に血清クレアチンを測定する機会を得るように働きかけることが重要である。

## E . 結論

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

結論付けられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, Yasuda T, Tominaga N, Watanabe T, Asahi K, Iseki K, Iseki C, Tsuruya K, Yamagata K, Moriyama T, Narita I, Fujimoto S, Konta T, Kondo M, Kasahara M, Kimura K.

Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population.

Clin Exp Nephrol 2014; in press

### 2. 学会発表

1. 安田隆, 河原崎 宏雄, 内田 大介, 旭 浩一, 井関 邦敏, 鶴屋 和彦, 山縣 邦弘, 守山 敏樹, 藤元 昭一, 渡辺 毅, 今田 恒夫, 近藤 正英, 柴垣 有吾, 木村 健二郎.  
一般人口における慢性腎臓病(CKD)とCKDリスク

との関連：特定コホートにおける横断的解析．  
第36回日本高血圧学会総会

2. 瀧康洋, 安田 隆, 河原崎 宏雄, 鈴木 智, 旭浩一, 井関 邦敏, 鶴屋 和彦, 山縣 邦弘, 守山 敏樹, 藤元 昭一, 今田 恒夫, 近藤 正英, 渡辺 毅, 柴垣 有吾, 木村 健二郎  
一般人口における高血圧と慢性腎臓病(CKD)との関連：特定健診受診者コホートにおける横断的解析．第36回日本高血圧学会総会

## H. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

無し

### 2. 実用新案登録

無し

### 3. その他

無し

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

分担・総合研究報告書

特定健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関する医療経済研究

分担研究者

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、システムの両輪となる、特定健康診査と地域での医療連携について、エビデンスに基づいた医療経済研究を行った。特定健康診査については、尿蛋白のみを必須項目とする現状では、医療費が削減されていることが示された。地域での医療連携についても、栄養指導の強化を通じてのかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携の強化が費用対効果に優れた政策であると考えられ、今後の普及が望まれることを明らかにした。

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、

- 1)特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する財源影響分析、
- 2)CKD 関連の経済評価に必要となる CKD ステージ別の健康関連 QOL（効用値）に関する研究、
- 3)CKD 対策としての地域連携システムに関する費用効果分析、

を行った。

これらの研究の結果として、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

- 1)特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する財源影響分析

分担研究者らは、特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する費用効果分析を行い論文発表(Kondo M, Yamagata K,

Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Yoshida H, Iseki K, Watanabe T. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. Clin Exp Nephrol. 2012 Apr;16(2):279-91.) してきている。この経済モデルが15年間有効であると仮定して、国立社会保障・人口問題研究所の全国将来推計人口を当てはめて、財源影響分析を行った。分析対象とした財源の範囲は保険者が負担する特定健康診査での腎機能検査費と、慢性腎臓病とその続発症としての慢性腎不全及び心血管疾患にかかる診療報酬である。なお、使用した経済モデルによる費用効果分析の結果としては、尿蛋白のみが必須項目とされているものの約60%の保険者が血清クレアチニンも健診項目に含めている現状から血清クレアチニンも必須項目化する場合や、尿蛋白のみを必須項目とする現状維持の場合の、いずれも費用対効果に優れる政策であることが明らかにされている。

## 2)CKD 関連の経済評価に必要となる CKD ステージ別の健康関連 QOL (効用値) に関する研究

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。経済評価で効果の指標として使用を推奨されている質調整生存年 (Quality-adjusted life-years: QALYs) を算出するために必要不可欠な GFR ステージ別の効用値については、分担研究者らの先行研究 (Tajima R, Kondo M, Kai H, Saito C, Okada M, Takahashi H, Doi M, Tsuruoka S, Yamagata K. Measurement of health-related quality of life in patients

with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D). Clin Exp Nephrol. 2010 Aug;14(4):340-8.) が、2008 年に筑波大学付属病院外来に通院していた患者において EQ-5D によって効用値測定を行い GFR ステージ 1~5 別に報告してきていた。本研究では、537 例を追跡した患者コホートにおいて再度 EQ-5D によって効用値測定を行い、ステージ 3a とステージ 3b 別の効用値も求めた。

## 3)CKD 対策としての地域連携システムに関する費用効果分析

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する研究」(戦略研究: From-J) の 3.5 年の追跡結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。尚、From-J では、栄養指導が介入の主要要素のひとつである。(倫理面への配慮)

財源影響分析、費用効果分析部分については経済モデル研究のため倫理面の問題はない。CKD 患者を対象とした効用値測定については、筑波大学医の倫理委員会の承認 (承認番号 H20-295) を受けて行った。

## C . 研究結果

### 1)特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する財源影響分析

図 1 が特定健康診査で腎機能検査を行わない (Do-nothing) 場合と (a) 尿蛋白のみを行う場合、(b) 血清クレアチニンのみ

を行う場合、(c) 尿蛋白と血清クレアチニンの両方を行う場合、(d) 現状である尿蛋白を全対象者で行い血清クレアチニンを60%の対象者で行う場合、を比較した財源影響分析の結果である。

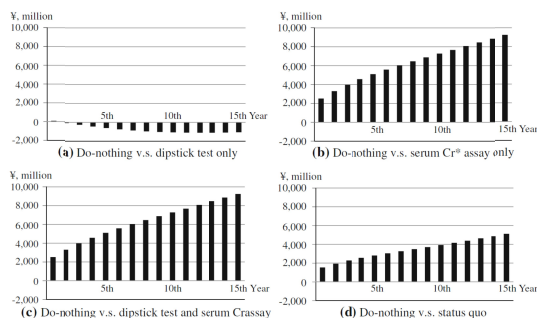


図 1 特定健康診査で腎機能検査を行わない (Do-nothing) 場合と比較した財源影響

(a) では、2 年目から財源影響が負となっており、いわゆる医療費の削減が生じることが明らかになった。9 年目以降では年間 10 億円程度の削減が生じる。しかし、(b)、(c)、(d) では財源影響は正となっており、10 年目にはそれぞれ、72 億円、72 億円、39 億円の医療費の増大が生じる。

図 2 が特定健康診査で尿蛋白を全対象者で行い血清クレアチニンを 60%の対象者で行う現状の場合と、(a) 加えて血清クレアチニンを必須項目化する場合、(b) 血清クレアチニンのみ必須項目化して尿蛋白を必須項目から除外し全保険者が尿蛋白を行わない場合、を比較した財源影響分析の結果である。

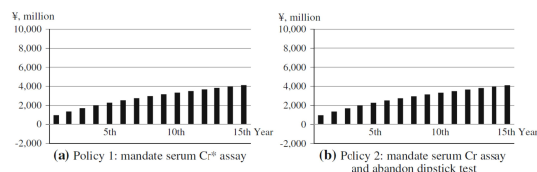


図 2 特定健康診査で尿蛋白を全対象者で行い血清クレアチニンを 60%の対象者で

行う現状の場合と比較した財源影響

(b) で全保険者が尿蛋白を行わないことを仮定したのは特定健康診査での糖尿病検査で尿糖が必須項目から除外され採血による HbA1c のみが必須項目化される場合を考えてのことである。

(a) と (b) とともに財源影響は正となっており、10 年目にはそれぞれ、33 億円、33 億円の医療費の増大が生じる。

2)CKD 関連の経済評価に必要な CKD ステージ別の健康関連 QOL (効用値) に関する研究

表 1 が GFR ステージごとの効用値である。

表 1 GFR ステージ別効用値

GFR stage	Utility weight
G1	0.939
G2	0.915
G3a	0.894
G3b	0.882
G4	0.834
G5	0.798

Source: Okubo et al. 2013

3)CKD 対策としての地域連携システムに関する費用効果分析

From-J の 3.5 年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 m<sup>2</sup>/year, 介



入群: 1.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/year)を経済モデルに組み込んだ。

図 3 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。

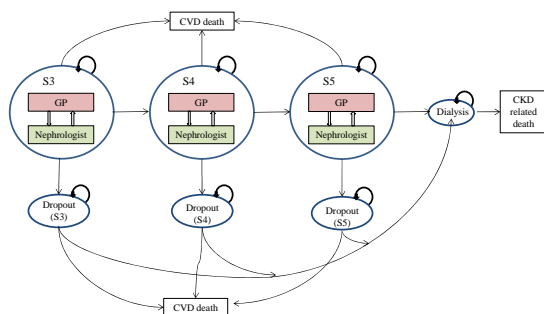


図 3 マルコフモデル

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 2 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

##### 1) 特定健康診査における腎機能検査の検査項目に関する財源影響分析

本研究の結果としてもっとも着目すべきことは、特定腎機能検査を行わない場合と尿蛋白のみを行う場合の比較において、医療費の削減が生じていることが明らかにされたことである。この比較は、現行の尿蛋白のみを必須項目としている政策を反映しているものと捉えることができる。この意味では、現行の政策は医療費適正化へ貢献していると示唆される。

一方で、血清クレアチニンの必須項目化にもなるとは、医療費の増大が見込まれた。ただし、この結果に基づいて直ちに特定健康診査で血清クレアチニンを行うべきではないとは言えないことに注意しなければならない。既述のように特定健康診査で血清クレアチニンを行うことについては費用効果分析によって「支払いに見合う価値」があることが示されている。

##### 2) CKD 関連の経済評価に必要な CKD ステージ別の健康関連 QOL (効用値) に関する研究

本研究で、CKD ステージ別の健康関連 QOL (効用値) がステージ 3a、3b 別に利用可能になった。

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今後の医療経済研究の基礎研究として大きな成果である。

##### 3) CKD 対策としての地域連携システムに関する費用効果分析

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。

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。

#### 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 地域連携システムの両輪となる、特定健康診査と地域での医療連携について、エビデンスに基づいた医療経済研究を行った。特定健康診査については、尿蛋白のみを必須項目とする現状では、医療費が削減されていることが示された。一方で、その先行研究となる特定健康診査における腎機能検査の費用効果分析では、血清クレアチンを検査項目に追加することも費用対効果に優れることが既に示されている。これから、特定健康診査による個人リスク評価に基づく CKD 対策は医療経済学の立場からは、いっそう推進すべきであるといえる。

地域での医療連携についても、栄養指導の強化を通じてのかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携の強化が費用対効果に優れた政策であると考えられ、今後の普及が望まれるといえる。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1 Okubo R, Kai H, Kondo M, Saito C, Yoh K, Morito N, Usui J, Yamagata K. Health-related quality of life and prognosis in patients with chronic kidney disease: a 3-year follow-up study. Clin Exp Nephrol. 2014 Oct;18(5):697-703

2 Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Konta T, Fujimoto S, Narita I, Kimura K, Iseki K, Watanabe T. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. Clin Exp Nephrol. 2014 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。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yano Y, Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T	Association of high pulse pressure with proteinuria in subjects with diabetes, prediabetes, or normal glucose tolerance in a large Japanese general population sample.	Diabetes Care	35	1310-1315	2012
Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T	Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria.	Nephrol Dial Transplant	27	862-868	2012
Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, Watanabe T	Prevalence of chronic kidney disease in China.	Lancet	380	213-214	2012
Konta T, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T	Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: A baseline survey of a nationwide cohort	Am J Hypertens	25	342-347	2012
Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T	Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population.	Kidney Int	81	293-299	2012
Kondo M, Yamagata K, Hoshi X, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Yoshida H, Iseki K, Watanabe T	Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan	Clin Exp Nephrol	16	279-291	2012

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, Narita I, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T	Weight gain after 20 years of age is associated with prevalence of chronic kidney disease	Clin Exp Nephrol	16	259-268	2012
Iseki K, Asahi K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Konta T, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T	Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance	Clin Exp Nephrol	16	244-249	2012
旭 浩一、井関邦敏、鶴屋和彦、山縣邦弘、守山敏樹、藤元昭一、吉田英昭、渡辺 毅	慢性腎臓病（CKD）におけるメタボリックシンドローム(MetS)・脂質異常症の実態と意義～特定健診受診者コホートにおける横断的解析～	Therapeutic Research	33	16-19	2012
Nagai K, Saito C, Watanabe F, Ohkubo R, Sato C, Kawamura T, Uchida K, Hiwatashi A, Kai H, Ishida K, Sairenchi T, Yamagata K	Annual incidence of persistent proteinuria in the general population from Ibaraki annual urinalysis study	Clin Exp Nephrol	17	255-260	2013
Iseki K, Iseki C, Kurahashi I, Watanabe T	Effect of glomerular filtration rate and proteinuria on medical cost among screened subjects	Clin Exp Nephrol	17	372-378	2013
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Hirakata H, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T	Association of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney	Atherosclerosis	233	260-267	2014
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
Ishigami T, Yamamoto R, Nagasawa Y, Isaka Y, Rakugi H, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Moriyama T, Watanabe T	An association between serum -glutamyltransferase and proteinuria in drinkers and non-drinkers: a Japanese nationwide cross-sectional survey	Clin Exp Nephrol	18	899-910	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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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 .		Feb 11. [Epub ahead of print]	2015
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

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

## 6. 5つの健康習慣とCKD

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

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

守山 敏樹<sup>1)</sup>，山本 陵平<sup>2)</sup>（大阪大学保健センター<sup>1)</sup>，大阪大学医学系研究科 老年・腎臓内科学<sup>2)</sup>）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、厚生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<sup>1</sup>, 鶴屋和彦<sup>1,2</sup>, 永田雅治<sup>2</sup>, 北園孝成<sup>2</sup>, 平方秀樹<sup>3</sup>

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 m<sup>2</sup>), 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

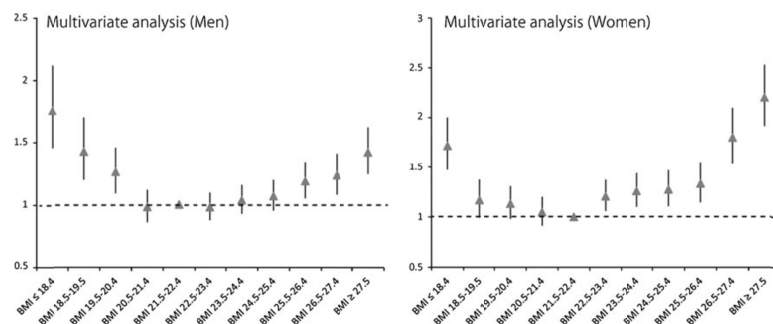
体格とCKDの関連については、肥満者では蛋白尿を含めてCKDが多いとの報告は多いが、BMI全体を俯瞰しての蛋白尿との関連についてあまり報告はない。

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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、女性 < 18.4 kg/m<sup>2</sup>、一方、肥満との関連では、男性BMI  $\geq 25.5$  kg/m<sup>2</sup>、女性 BMI  $\geq 22.5$  kg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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 臓器関連研究センター

【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<sup>1)2)</sup>、2型糖尿病<sup>3)</sup>、脳卒中<sup>4)</sup>、突然死<sup>5)</sup>、癌<sup>6)7)8)</sup>の発症が少なく、生命予後が良好<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>。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。主要要因：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 $\gamma$ -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」