

令和7年度厚生労働科学研究補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

特定健康診査における血清クレアチニン検査実施基準の妥当性の検証

— NIPPON DATA90 25年追跡データ解析 —

研究分担者 三浦 克之 滋賀医科大学 NCD疫学研究センター

研究要旨

国民代表集団（1990年の循環器基礎調査及び国民栄養調査参加者）を対象とした前向きコホート研究（NIPPON DATA90）の25年追跡データを用い、特定健康診査における血清クレアチニン検査の実施基準〔血圧または血糖が一定の基準に該当する者〕と推算糸球体濾過量（eGFR）の組み合わせと、長期の心血管疾患（CVD）死亡、総死亡および腎疾患死亡との関連、ならびに人口寄与危険割合（PAF）を解析した。

その結果、クレアチニン実施基準に該当し、かつeGFRが60 mL/min/1.73m²以上の者は、CVD死亡および総死亡リスクが有意に高く、CVD死亡に対する人口寄与危険割合（PAF）が最も大きかった。一方、eGFR低下群（eGFR<60 mL/min/1.73m²）では腎疾患死亡リスクの著しい上昇を認め、PAFは一定の割合を占めた。以上より、特定健康診査における現行の実施基準による血清クレアチニン検査は、腎疾患死亡予測の観点では一定の意義を有する一方、CVD死亡リスク評価における意義は限定的であり、更なる検討が必要であると考えられた。

研究協力者

門田 文（滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター）
川島恵美（滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター）

A. 研究目的

慢性腎臓病（chronic kidney disease:CKD）は、腎障害や腎機能低下が持続する疾患であり、我が国では約1,480万人（20歳以上の約7～8人に1人）が罹患していると報告されている（「CKD診療ガイドライン2023」日大医誌，82(6):319-324，2023）。CKDが進行すると末期腎不全に至り、透析療法や腎移植が必要となる。我が国の慢性透析患者数は2021年末時点で約35万人と増加し続けており、医療

経済的にも大きな問題となっている。さらに、CKDは心筋梗塞、脳卒中、心不全などの心血管疾患（cardiovascular disease:CVD）や死亡リスクを上昇させることが、国内外の多くの臨床研究により示されている（日本腎臓学会編．エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023．東京医学社，東京，2023）。2008年から日本で開始された特定健康診査において、血清クレアチニン検査（推算糸球体濾過量〔eGFR〕による腎機能評価を含む）は、CKDの早期発見を目的として、医師の判断により実施される詳細項目として位置づけられている。対象基準は、血圧または血糖が一定の基準に該当する場合と定義されており、

具体的には、収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上、あるいは空腹時血糖値 100 mg/dL 以上、HbA1c (NGSP 値) 5.6% 以上、もしくは随時血糖値 100 mg/dL 以上に該当する場合である（特定健康診査・特定保健指導の円滑な実施に向けた手引き〔第 4.2 版〕）。このようにクレアチニン検査の実施基準は全国的に運用されているものの、心血管疾患死亡リスクのある個人を特定するという観点からの予測的妥当性については、これまで十分に検証されていない。そこで本研究では、日本一般人口を代表する全国代表コホートである NIPPON DATA90 の 25 年間の追跡データを用い、特定健康診査の詳細項目である血清クレアチニン検査の実施基準の妥当性を検証することを目的とした。クレアチニン検査基準と eGFR の組み合わせと CVD 死亡との関連および人口寄与割合 (PAF) を検討するとともに、総死亡および腎疾患死亡との関連性ならびに PAF についても評価した。

B. 方法

NIPPON DATA90 は、1990 年に実施された国による循環器疾患基礎調査および国民栄養調査の参加者を対象とした、全国代表コホート研究である。対象者は、無作為抽出された全国 300 地区の一般住民であり、30 歳以上の参加者 10,956 名が登録された。本研究では、このうち追跡不能者、データ欠損者、40 歳未満または 75 歳以上の者を除外し、40 歳以上 75 歳未満の男女計 5,470 名を解析対象とした。特定健康診査における血清クレアチニン検査の実施基準は、収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上、あるいは降圧薬内服の有無、または空腹時血糖値 100 mg/dL 以上、HbA1c (NGSP 値) 5.6% 以上、も

しくは随時血糖値 100 mg/dL 以上、あるいは糖尿病治療中である場合と定義し、基準該当の有無により 2 群に分類した。腎機能は推算糸球体濾過量 (eGFR) により評価し、60 mL/min/1.73m² 以上および 60 mL/min/1.73m² 未満の 2 群に分類した。これらを組み合わせ、計 4 群を解析に用いた。追跡は、5 年ごとに在住市町村役場へ住民票を請求することにより生存確認を行い、死亡者については人口動態統計を用いて死因を同定した。本研究では、2015 年までの 25 年間の追跡データを解析対象とした。死因は、1994 年末までは国際疾病分類第 9 版 (ICD-9)、1995 年以降は国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) に基づいて分類した。CVD 死亡は、脳血管疾患および心疾患を含むものとし、ICD-9 コード 393-459、ICD-10 コード I00-I99 に該当する疾患と定義した。加えて、総死亡および腎疾患死亡 (ICD-9 コード 580-589、ICD-10 コード N00-N19) についても解析を行った。統計解析には Cox 比例ハザードモデルを用い、血清クレアチニン検査実施基準該当の有無および eGFR の組み合わせと、CVD 死亡、総死亡および腎疾患死亡との関連について、年齢および性別を調整したハザード比 (hazard ratio:HR) および 95% 信頼区間 (confidence interval:CI) を算出した。さらに、各群が集団全体の死亡に寄与する割合を評価するため、人口寄与危険割合 (population attributable fraction:PAF) を算出した。すべての解析は SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施し、統計学的有意水準は両側検定で 5% 未満とした。本研究は、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

特定健康診査における血清クレアチニン検査の実施基準に該当する者は、5,470 名中 4,485 名 (82.0%) であった。表 1 に、クレアチニン実施基準該当の有無および eGFR (60 mL/min/1.73m² 以上または未満) の組み合わせによる対象者特性を示す。基準該当群は基準非該当群と比べて年齢が高く、BMI、血圧、血糖値および総コレステロール値も高値であった。eGFR 低下群では、基準該当・非該当いずれにおいても年齢が高く、基準該当かつ eGFR 低下群では降圧薬内服者の割合が高かった。

25 年間の追跡期間中、CVD 死亡は 510 名に認められた。表 2 に、クレアチニン検査実施基準該当の有無と eGFR の組み合わせと CVD 死亡との関連について、性・年齢調整 HR [95%CI] および人口寄与危険割合

(PAF) を示す。基準非該当かつ eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² 群を比較対照群とした。基準該当かつ eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² 群では、ハザード比は 1.86 [1.27-2.72] と有意に高く、PAF は 40.1% と最も大きかった。一方、基準該当かつ eGFR < 60 mL/min/1.73m² 群でも CVD 死亡リスクの上昇を認めたが、該当者数が少なく、PAF は 3.5% にとどまった。基準非該当群における PAF は全体で 0.4% と小さかった。次に、高血圧の有無および血糖異常の有無のみによる解析結果を表 3 および表 4 に示す。高血圧の有無による解析では基準該当群では、eGFR にかかわらず CVD 死亡リスクの上昇を認め、特に高血圧ありかつ eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² 群の PAF は 39.4% と最も大きかった。一方、血糖異常の有無による解析では、いずれの群においてもハザード比および PAF は相対的

に小さく、CVD 死亡に対する寄与は限定的であった。

総死亡は追跡期間中に 1,844 名に認められた (表 5-7)。基準該当かつ eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² 群では、総死亡リスクが有意に高く、PAF は 16.2% と最も大きかった。eGFR 低下群では総死亡リスクの上昇を認めたものの、PAF は比較的小さかった。

腎疾患死亡は 36 名に認められた (表 8-10)。基準該当かつ eGFR 低下群の PAF は 6.9% と最も大きかった。一方、eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² 群では腎疾患死亡への寄与は小さかった。

D. 考察

本研究の結果、特定健康診査における血清クレアチニン検査の実施基準と eGFR の組み合わせによる解析において、CVD 死亡に対するリスクおよび PAF のほとんどは実施基準該当群から生じていることが明らかとなった。基準非該当群では、PAF は極めて小さかった。一方、基準該当群では、eGFR が 60 mL/min/1.73m² 以上の群においても有意な CVD 死亡リスクの上昇を認め、PAF の大部分を占めていた。これらの結果は、現行のクレアチニン検査実施基準が集団の大多数を含むため、CVD 死亡の過剰リスクを有する集団の大多数を含んでおり、eGFR の測定による CVD 高リスク者の抽出の意義が小さくなっていると考えられた。

一方、腎疾患死亡に関しては、eGFR 低下群において死亡リスクの顕著な上昇を認め、特に基準該当かつ eGFR 低下群ではハザード比が 10 以上の高値を示した。また、腎疾患死亡の絶対数は少ないものの、PAF は基準該当群の eGFR 低下群において一定の割合を占めて

いた。これは、対象者数の多さを反映して、集団全体に対する寄与が無視できない規模であることを示唆している。腎疾患死亡は発生頻度としてはCVD死亡や総死亡と比較して少数であるものの、末期腎不全や透析療法に伴う医療費負担および生活の質の低下を考慮すると、腎機能低下の早期把握は依然として重要な公衆衛生的課題である。本研究の結果は、血清クレアチニン検査が腎疾患死亡リスクの高い集団を一定程度捉えている可能性を示しており、腎疾患予測の観点からは実施基準の妥当性を支持する側面があると考えられる。

さらに、基準該当かつeGFRが60 mL/min/1.73m²以上の群では、対象者特性として年齢が比較的若く、血圧や血糖、喫煙習慣などの心血管危険因子を多く有している傾向が認められた。このことから、腎機能が保たれている場合であっても、心血管リスクの集積によりCVD死亡の過剰リスクが生じている可能性が示唆され、血圧管理や生活習慣改善を中心とした保健指導の重要性が再確認された。血清クレアチニン検査は腎疾患死亡予測の観点では一定の妥当性を有する一方、CVD死亡リスク評価における付加的価値は限定的であり、現行の実施基準が詳細項目として適切に機能しているかについては再検討の余地があると考えられる。今後は、血清クレアチニン検査を選択的に実施する現行の枠組みが妥当であるのか、対象者全員でのeGFR測定が適当ではないのか、また、費用対効果など医療経済的評価も含めて再評価する必要がある。

E. 結論

国民代表集団において、現在の特定健康診

査における血清クレアチニン検査の実施基準は、腎疾患死亡リスクの高い集団を一定程度捉えている可能性が示された。一方で、心血管疾患死亡に関しては、実施基準該当者からの発生が大多数を占めることから、詳細項目としての選別機能については再評価が必要と考えられる。今後は、腎疾患予測と心血管疾患予測の双方の観点から、検査実施基準の最適化を検討することが求められる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録

【結果】

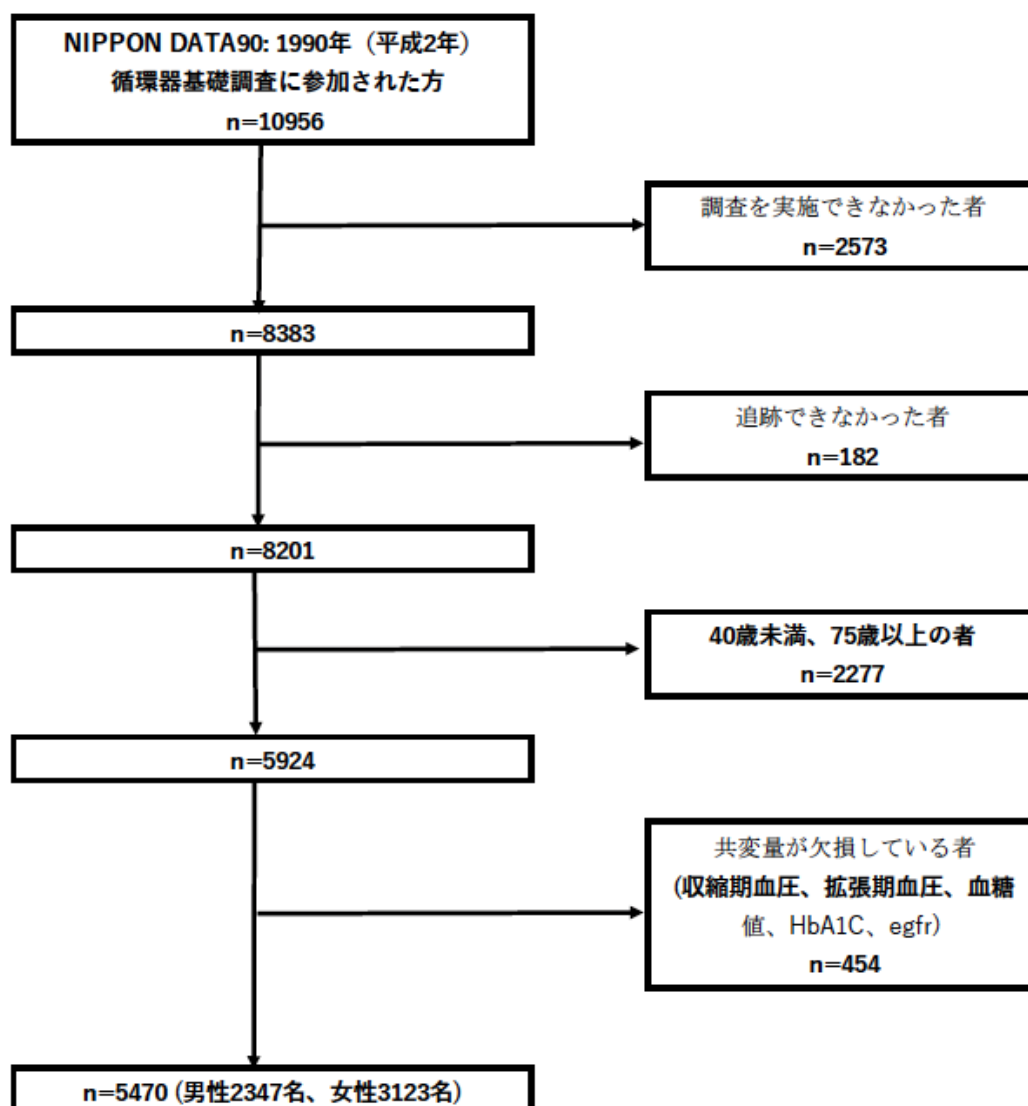


図1 解析対象者の選定のフロー

表1. クレアチニン実施基準該当の有無および eGFR (60 以上または 60 未満) の組み合わせによる対象者の特性 (NIPPON DATA90 ベースライン調査、40 歳以上 75 歳未満の男女計 5470 人、1990 年)

	基準非該当		基準該当		p 値
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)				
	eGFR≧60	eGFR<60	eGFR≧60	eGFR<60	
対象者数、人	970	15	4302	183	
女性 (%)	65.1	40.0	55.5	53.6	
年齢 (歳)	49.7	59.7	56.1	63.9	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.0	22.1	23.4	23.8	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	116.0	119.2	142.5	148.0	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	72.8	72.7	85.2	86.8	<0.001
高血圧薬内服 (%)	0	0	20.2	53.0	<0.001
総コレステロール (mg/dl)	198.2	191.4	209.2	213.8	<0.001
随時血糖値 (mg/dL)	87.6	88.1	107.9	115.9	<0.001
HbA1C (%)	5.0	5.1	5.4	5.7	<0.001
通院歴 (%)	0	0	60.6	71.4	<0.001
飲酒習慣 (%)					<0.001
飲酒なし	76.2	66.7	65.0	66.7	
過去飲酒	2.9	6.7	3.2	7.7	
飲酒あり	20.9	26.7	31.9	25.7	
喫煙習慣					<0.001
喫煙なし	66.2	53.3	58.8	52.5	
過去喫煙 (%)	8.4	20.0	12.4	20.8	
1 日 20 本未満の喫煙	8.5	12.4	9.9	10.4	
1 日 20 本以上の喫煙	17.0	20.0	19.0	16.4	
eGFR, mL/min/1.73m ²	105.5	54.9	97.7	50.9	<0.001
CVD 死亡者数	29	3	446	32	

基準該当：収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上、または内服あり、または随時血糖値 100 mg/dL 以上または HbA1c5.6%以上または通院中

表 2. 基準該当の有無と eGFR の組み合わせと心血管疾患死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

	基準非該当		基準該当	
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)			
	eGFR≥60	eGFR<60	eGFR≥60	eGFR<60
	n=970	n=15	n=4302	n=183
死亡数 n=510	29	3	446	32
性・年齢調整 HR	1	3.56*	1.86*	2.28*
(95% CI)	(reference)	1.08-11.71	1.27-2.72	1.37-3.81
PAF, %	0	0.4	40.1	3.5

基準該当：収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上、または内服あり、または随時血糖値 100 mg/dL 以上または HbA1c5.6%以上または通院中

表 3. 高血圧の有無と eGFR の組み合わせと心血管疾患死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

	血圧基準非該当		血圧基準該当	
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)			
	eGFR≥60	eGFR<60	eGFR≥60	eGFR<60
	n=1589	n=30	n=3683	n=168
死亡数 n=510	56	3	419	32
性・年齢調整 HR	1	1.74	1.92*	2.40*
(95% CI)	(reference)	0.54-5.58	1.45-2.54	1.54-3.75
PAF, %	0	0.3	39.4	3.7

血圧基準該当：収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上または内服あり

表 4. 高血糖の有無と eGFR の組み合わせと心血管疾患死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

	血糖基準非該当		血糖基準該当	
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)			
	eGFR≥60	eGFR<60	eGFR≥60	eGFR<60
	n=2733	n=64	n=2539	n=134
死亡数 n=510	190	14	285	21
性・年齢調整 HR	1	1.89*	1.22*	1.30
(95% CI)	(reference)	1.10-3.27	1.01-1.46	0.82-2.04
PAF, %	0	1.3	10.1	1.0

血糖基準該当：随時血糖値 100 mg/dL 以上または HbA1c5.6%以上または通院中

特定健康診査におけるクレアチニン検査実施基準該当と腎機能の組み合わせ別にみた心血管疾患死亡のハザード比 (95%信頼区間) および人口寄与危険割合 (PAF)
(NIPPON DATA90、40歳以上75歳未満の男女計5470人、25年追跡)

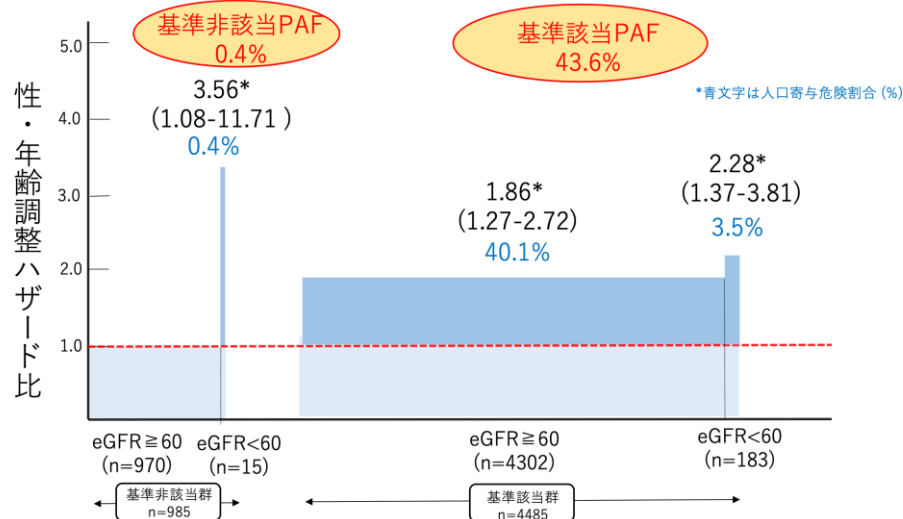


図 2. 基準該当の有無と eGFR の組み合わせと心血管疾患死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

表 5. 基準該当の有無と eGFR の組み合わせと総死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

	基準非該当		基準該当	
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)			
	eGFR≥60	eGFR<60	eGFR≥60	eGFR<60
	n=970	n=15	n=4302	n=183
死亡数 n=1844	165	9	1541	129
性・年齢調整 HR	1	1.92	1.24*	1.90*
(95% CI)	(reference)	0.97-3.75	1.05-1.46	1.50-2.41
PAF, %	0	0.2	16.2	3.3

基準該当群：収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上、または内服あり、または随時血糖値 100 mg/dL 以上または HbA1c5.6%以上または通院中

表 6. 高血圧の有無と eGFR の組み合わせと総死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

	血压基準非該当		血压基準該当	
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)			
	eGFR≥60	eGFR<60	eGFR≥60	eGFR<60
	n=1589	n=30	n=3683	n=168
死亡数 n=1844	318	17	1388	121
性・年齢調整 HR	1	1.75*	1.20*	1.83*
(95% CI)	(reference)	1.07-2.85	1.06-1.36	1.48-2.27
PAF, %	0	0.4	12.5	3.0

血圧基準該当：収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上または内服あり

表 7. 高血糖の有無と eGFR の組み合わせと総死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

	血糖基準非該当		血糖基準該当	
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)			
	eGFR≥60	eGFR<60	eGFR≥60	eGFR<60
	n=2733	n=64	n=2539	n=134
死亡数 n=1844	731	44	975	94
性・年齢調整 HR	1	1.74*	1.14	1.67*
(95% CI)	(reference)	1.28-2.36	1.04-1.26	1.34-2.07
PAF, %	0	1.0	6.5	2.0

血糖基準該当：随時血糖値 100 mg/dL 以上または HbA1c5.6%以上または通院中

表 8. 基準該当の有無と eGFR の組み合わせと腎疾患死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

	基準非該当		基準該当	
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)			
	eGFR≥60	eGFR<60	eGFR≥60	eGFR<60
	n=970	n=15	n=4302	n=183
死亡数 n=36	2	0	25	9
性・年齢調整 HR	1	-	1.56	10.36*
(95% CI)	(reference)	-	0.36-6.67	2.13-50.21
PAF, %	0	-	38.9	22.6

基準該当：収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上、または内服あり、または随時血糖値 100 mg/dL 以上または HbA1c5.6%以上または通院中

表 9. 高血圧の有無と eGFR の組み合わせと腎疾患死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

	血圧基準非該当		血圧基準該当	
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)			
	eGFR≥60	eGFR<60	eGFR≥60	eGFR<60
	n=1589	n=30	n=3683	n=168
死亡数 n=36	2	1	25	8
性・年齢調整 HR	1	16.97	3.31	19.01*
(95% CI)	(reference)	1.52-189.32	0.78-14.11	3.89-93.08
PAF, %	0	2.6	48.5	21.1

血圧基準該当：収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上または内服あり

表 10. 高血糖の有無と eGFR の組み合わせと腎疾患死亡のハザード比 (95% CI) および人口寄与危険割合 (PAF)

	血糖基準非該当		血糖基準該当	
	eGFR (ml/min per 1.73 m ²)			
	eGFR≥60	eGFR<60	eGFR≥60	eGFR<60
	n=2733	n=64	n=2539	n=134
死亡数 n=36	17	1	10	8
性・年齢調整 HR	1	1.58	0.47	5.85*
(95% CI)	(reference)	0.20-12.06	0.22-1.04	2.46-13.93
PAF, %	0	0.9	0.8	5.8

血糖基準該当：随時血糖値 100 mg/dL 以上または HbA1c5.6%以上または通院中