

特定健診における慢性腎臓病 (CKD) 関連検査項目 (尿蛋白、血清Cr値) 測定の意義 ～ 日本における公的研究成果を踏まえて～

2016年3月11日 @厚労省

福島労災病院院長、福島県立医科大学特任教授
渡辺 毅



特定健診とCKDに関する公的研究事業

平成20～22年度 厚労省 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 (研究代表者：渡辺 毅)

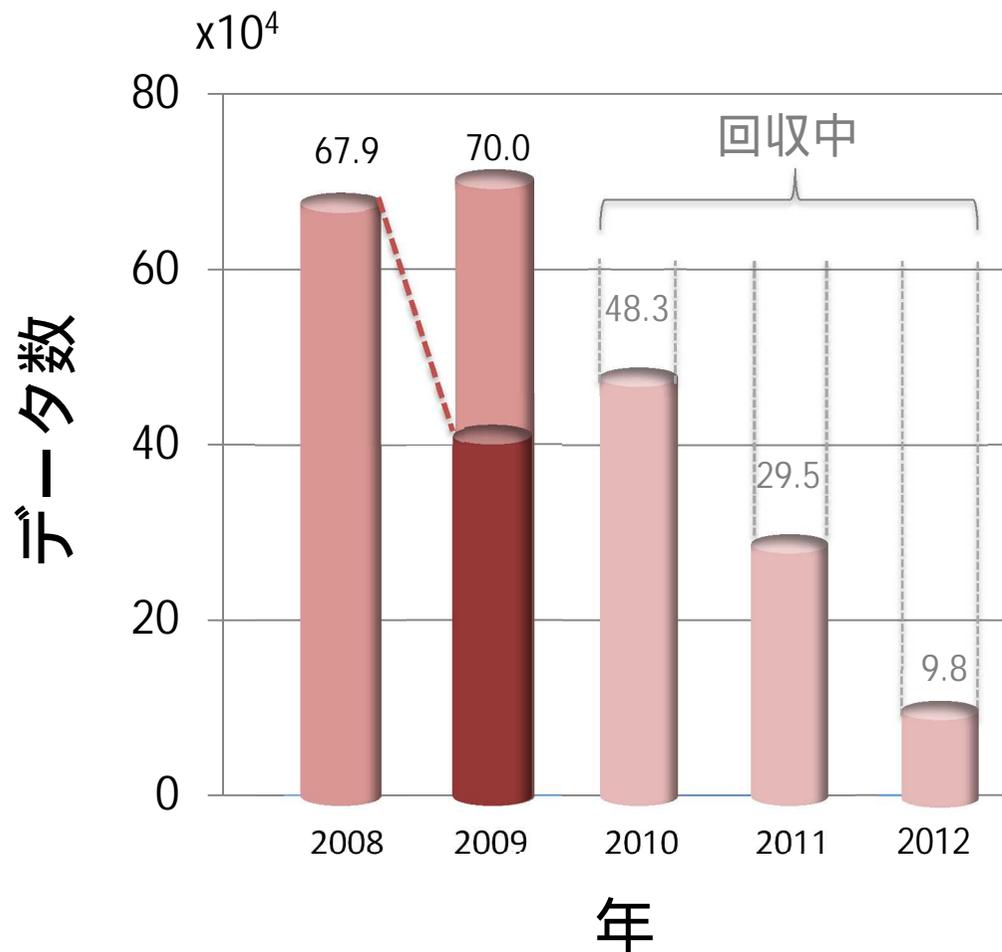
平成22～24年度 厚労省 腎疾患対策研究事業
CKD進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究 (研究代表者：木村健二郎)

平成24～26年度 厚労省 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 (研究代表者：渡辺 毅)

平成27～29年度 AMED 腎疾患対策実用化研究事業
慢性腎臓病(CKD)進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究 (研究代表者：山縣邦弘)：CKD疫学調査分科会

平成27～29年度 公益財団法人 日本腎臓財団助成研究
CKD発症進展予防のための特定健診データベース解析に基づく包括的地域保健医療連携システムの確立 (研究代表者：旭 浩一)

平成24～26年度 厚労省 腎疾患実用化研究事業 データ収集状況(2008年～)



- 約60%の受診者が翌年連続して受診。
個人突合により個人の経年的観察が可能
- 縦データで約225万件(2013年11月現在)、最長4年間の観察が可能な標準解析ファイルを作成

新しい生活習慣病関連因子とCKD発症・進展との相関を検証

- 蛋白尿と腎機能(eGFR)別の危険因子像 (Iseki K et al. *Clin Exp Nephrol* 16: 244-249, 2012)
- 腎疾患病歴のハイリスク抽出での有用性 (Ichikawa K et al. *Clin Exp Nephrol* 15:841-847, 2011)
- 高血圧前症 (prehypertension) とCKD (Yano Y et al. *Kidney Int* 81: 293-299, 2012)
- 前糖尿病状態 (prediabetes) と蛋白尿 (Sato Y et al. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3862-3868, 2012)
- 脈圧と蛋白尿 (Yano Y et al. *Diabetes Care* 35: 1310-1315, 2012)
- 10年間の体重増加とCKD (Wakasugi M et al. *Clin Exp Nephrol* 16: 259-268, 2012)
- 一般住民CKDの血圧管理の実態 (Konta T et al. *Am J Hypertens* 25: 342-347, 2012)
- BMIと蛋白尿 (Sato Y et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 75-86, 2014)
- γ -glutamyltransferaseと蛋白尿 (Ishigami T et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 899-891, 2014)
- TG/HDL-C比とCKD (Tsuruya K et al. *Atherosclerosis* 233: 260-267, 2014)
- 低尿酸血症と腎機能低下 (Wakasugi M et al. *Am J Nephrol* 41: 138-146, 2015)
- 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 (Wakasugi M, Narita I et al. *PLoS One* 9: e108718, 2014)
- 食習慣と蛋白尿 (Kannoi M et al. In preparation)
- 肥満度別の運動習慣の蛋白尿の頻 (Nagasawa Y et al. *J.Ather,Thromb.* 2015 [Epub ahead of print])
- CKD有病率の地域差と生活習慣病診療実態 (安田ら,第57回日本腎臓学会学術総会)
- 血清Cr値未測定でのCKD見逃し率推定 (Uchida D et al. *Clin Exp Nephrol* 19: 474-480, 2015)

諸因子の腎・心血管・死亡アウトカムの予知能力の検証が目的

- **高血圧前症 (prehypertension) から高血圧症への進展とCKD発症リスク**
(Yano Y, Fujimoto S et al. *J Hypertens* 32: 2371-2377, 2014)
- **血圧レベル、蛋白尿の腎機能変化への影響** (Hirayama A et al. *Am J Hypertens* 28: 1150-1156, 2015)
- **健診間の血圧変動とCKD, DMの新規発症リスク** (Yano Y et al. *Hypertension*, 66: 30-36, 2015)
- **血清尿酸値と腎機能変化**
(Kamei K T et al. *Nephrol Dial Transplant* 29: 2286-2292, 2014)
- **低尿酸と腎機能低下**
(Wakasugi M et al. *Am J Nephrol* 41: 138-146, 2015)
- **TG/HDL-C比とCKD新規発症**
(Tsuruya K et al. *Am J Kid Dis* 66 :972-983, 2015)
- **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**
(Sato Y et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 75-86, 2014)
- **eGFR年間低下率とCVD新規発症**
(Nagai K et al. *Nephrology* 19: 574-580, 2014)
- **日本人GFR推算式とCKD-EPI式によるeGFRのCVD新規発症予測能**
(Terawaki H et al. *Clin Exp Nephrol* 9: 387-394, 2015)
- **動脈硬化危険因子のガイドライン順守率の年次変化**
(Hasegawa K et al. *J Atheroscler Thromb.* in press),2016)

医療経済解析論文

- **検尿、Cr検査の寿命延長に対する費用対効果**
(Kondo M et al. *Clin Exp Nephrol* 16: 279-291, 2012)
- **特定健康診査によるCKD早期発見・早期治療の財源影響**
(Kondo M et al. *Clin Exp Nephrol* 2014 Feb 11 [Epub ahead of print])
- **蛋白尿と腎機能(eGFR)の医療費への影響** (Iseki K et al.. *Clin Exp Nephrol* 17: 372-378, 2013) 5

特定健診受診者のアウトカム

人口動態調査死亡個票と特定健診データの突合

調査票／調査年	ファイル		データ件数
	名称	総バイト数	
死亡票			
平成20年	h20shibo.txt	193,183,737	1,116,669
平成21年	h21shibo.txt	193,207,438	1,116,806
平成22年	h22shibo.txt	202,894,227	1,172,799
平成23年	h23shibo.txt	212,122,393	1,226,141

平成20-23年 人口動態調査 死亡票分 PAGE 1 - 1

調査年	調査番号	客体設定	提出年月		届出地			事件簿番号			住所				性別	出生年月日時分					死亡年月日													
			年	月	都道府県	保健所	支所	市区町村	NO.	SUB	外国	都道府県	保健所	市区町村		元号	年	月	日	時	分	元号	年	月	日									
0	2	1	0	1	0	1	0	1	△	101~	0	0	0	1	△	△	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	3	0	1	8	1	0	
		6							A	201~				1	△	△	4	6	4	1	2	3	1	2	3	5	9	△	4	6	4	1	2	3
			1	2	4	7	9	8	Z	301~	9	9	9	9	9	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	

時分		国内外	国籍	配偶関係		仕事	死亡場所	原死因	外因符号	路上交通事故			手術の有無	1歳未満有病	母側病態		出生時の体重		単胎	多胎	妊娠関係		母の元号	年
時	分			関係	年齢					路上	都道府県	市区町村			△	△	△	△			△	△		
1	0	0	0	0	0	0	0	A	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	
									V	0	1	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	
1	2	3	5	9				T	9	8	3	1	Y	8	9	0	△	△	△	△	△	△		
△	△	△	△	△	2	1	0	5	9	9	9	7	7	U	0	4	9							

厚労省提供データ

自治体，保険者より受診者の死亡情報を追加入手
市町村名，性別，生年月日，死亡年月日から突合が可能となった

人口動態調査死亡個票データ(2008.4.1-2012.12.31)と特定健診データの突合

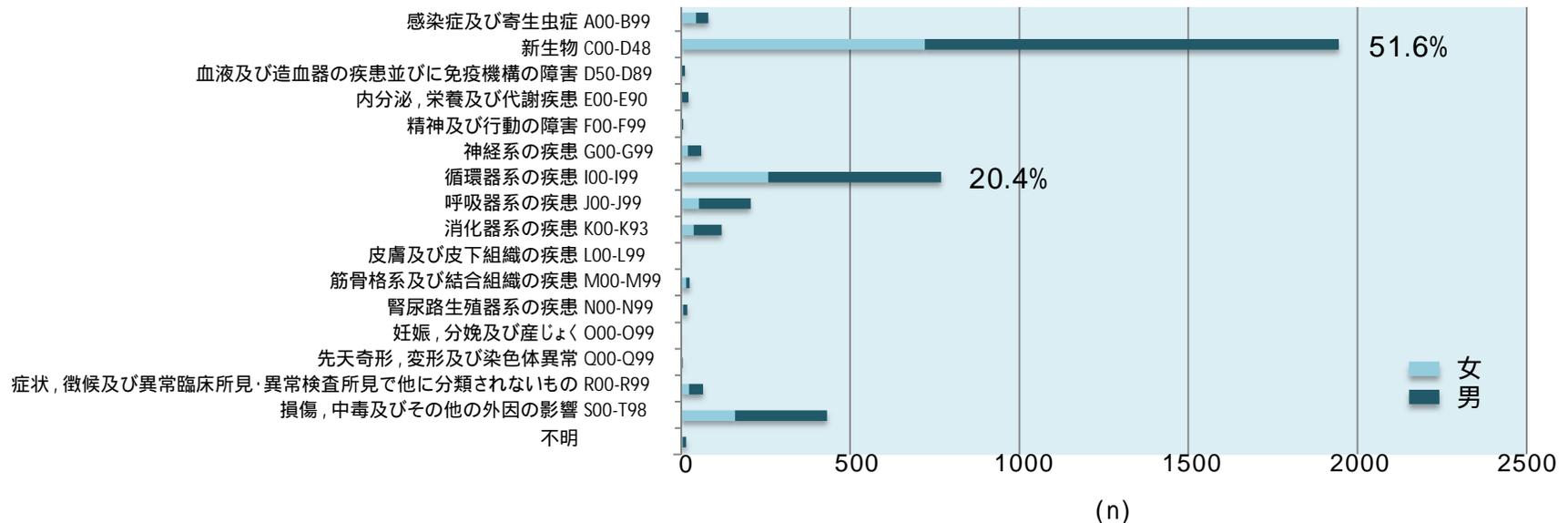
2008年度特定健診受診者数
(協力保険者(市町村)の所属府県別)

府県名(協力市町村数)	女性	男性	総計
福島(2)	16,211	10,632	26,843
茨城(9)	23,905	16,063	39,968
大阪(1)	9,989	5,778	15,767
福岡(29)	66,812	42,271	109,083
宮崎(8)	20,570	13,731	34,301
沖縄(39)	38,022	31,313	69,335
総計	175,509	119,788	295,297

2008.4.1 ~ 2012.12.31の
死亡者数(府県別)

府県名	女性	男性	総計
福島	133	292	425
茨城	177	337	514
大阪	128	183	311
福岡	464	783	1,247
宮崎	167	249	416
沖縄	270	581	851
総計	1,339	2,425	3,764

死因(ICD10疾病分類(大分類)別)



健診で実施すべき検査と医療で実施すべき検査について

～ 特定健診でCKDのスクリーニングと重症度判定による保健指導/受診勧奨の適応判定に尿蛋白と血清クレアチニン(S_{cr})検査に基づく推定糸球体濾過量(eGFR)の両者が必須である。

標準的な健診・保健指導プログラム【改訂版】では、尿蛋白(-)で、かつeGFR 50～60ml/min/1.73m²の者は生活習慣の改善について情報提供を行うこととされており、重症度判定を踏まえて情報提供を含めた保健指導対象者の選定を行うためには S_{cr} 検査が必要である。

受診勧奨後は尿蛋白(アルブミン)定量、 S_{cr} (eGFR)の再検と、必要に応じて精密な腎機能検査と尿検査と同時に病因検索のための諸検査を実施し、腎専門医への紹介後は腎生検などの特殊検査が検討される。

特定健診における腎機能(eGFR)と蛋白尿程度別のCKD頻度

平成21～23年厚労省科研費補助研究(渡辺班):全国の特定健診コホート群のデータ(N=332,174)の解析

蛋白尿(試験紙法)

			A1		A2	A3		
			-	+-	1+	2+over	ALL	
eGFR, ml/min/1.73m ²	G1	optimal	90 -	15.70%	1.30%	0.55%	0.19%	17.74%
	G2	mild	60 - 89	59.40%	5.27%	2.28%	0.81%	67.76%
	G3a	mild - moderate	45 - 59	10.63%	1.18%	0.72%	0.40%	12.94%
	G3b	mild - moderate	30 - 44	0.83%	0.14%	0.15%	0.18%	1.29%
	G4	severe	15 - 29	0.06%	0.02%	0.04%	0.09%	0.20%
	G5	kidney failure	<15	0.03%	0.00%	0.01%	0.03%	0.07%
	All			86.64%	7.92%	3.75%	1.70%	100.00%

蛋白尿陰性・擬陽性
12.78%

CKD合計
18.33%

CKDのステージ別・年齢別の蛋白尿陽性率

尿蛋白検査のみではCKDの70%以上を見逃す可能性
特に高齢者CKDの発見には血清クレアチニンの測定が重要

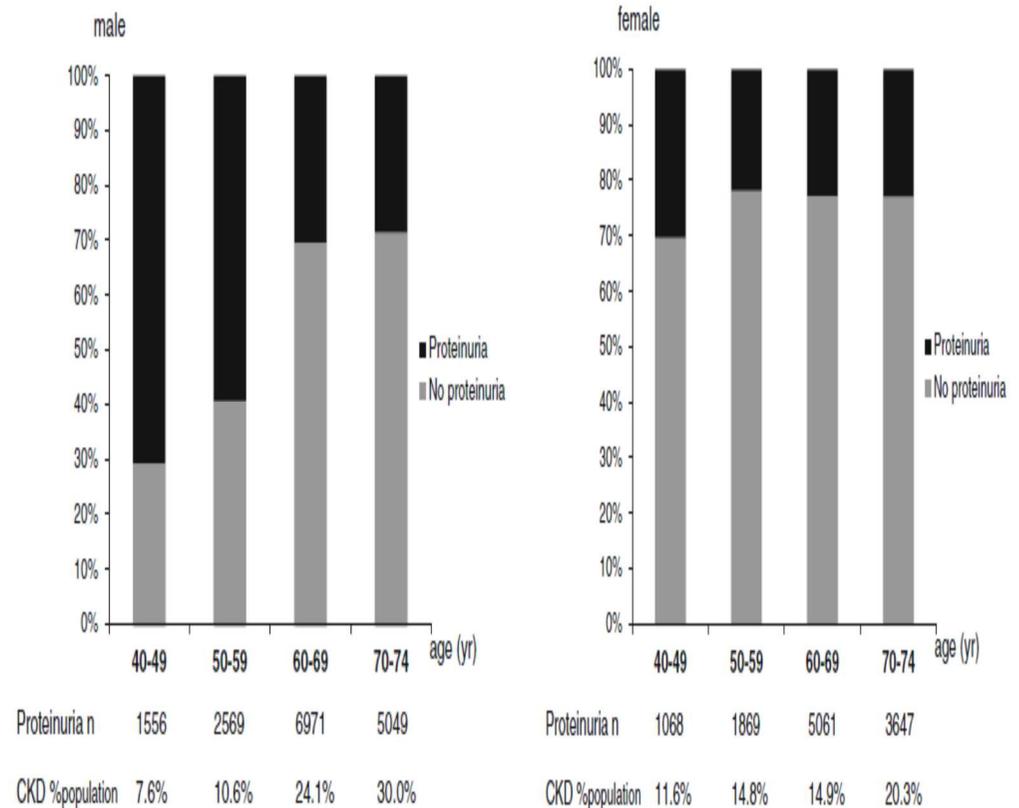
CKDステージ別

Table 2 Distribution of GFR category and proteinuria in subjects with CKD

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

CKD chronic kidney disease

年齢別



Uchida D et al. *Clin Exp Nephrol* 19: 474-480, 2015

尿蛋白と推定糸球体濾過量Scrを用いた保健指導/受診勧奨判定値（案）について

標準的な健診・保健指導プログラム

【改訂版】

尿蛋白及び血清クレアチニンに関するフィードバック文例集

※血清クレアチニンを測定している場合に使用してください。

【健診判定と対応の分類】

健診判定 (eGFRの単位: ml/min/1.73m ²)		尿蛋白(-)	尿蛋白(±)	尿蛋白(+)
異常 ↑ ↓ 正常	eGFR < 50	① すぐに医療機関の受診を		
	50 ≤ eGFR < 60	③ 生 保健指導 善を	② 医療機関を受診して尿の再検査を	
	60 ≤ eGFR	④ 今後も継続して健診受診を		

「CKD」(慢性腎臓病)とは？

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

腎臓の働き(糸球体濾過量、GFR)はどのように評価するのでしょうか？

血清クレアチニンと年齢および性別から推算糸球体濾過量(eGFR)を計算します。

正常はおおよそ 100 ml/min/1.73m² です。

CKD対策でのかかりつけ医と腎専門医の医療連携

表 17 腎臓専門医への紹介基準

原疾患		尿蛋白区分			A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)	正常			正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30 未満			30~299	300 以上	
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	正常			正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		0.15 未満			0.15~0.49	0.50 以上	
GFR 区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	>90			*1	紹介
	G2	正常または 軽度低下	60~89			*1	紹介
	G3a	軽度~ 中等度低下	45~59	50~59	40 歳未満は紹介*2		紹介
				40~49	40~70 歳も紹介*2		
	G3b	中等度~ 高度低下	30~44	30~39	70 歳以上も紹介*2		紹介
	G4	高度低下	15~29		紹介	紹介	紹介
G5	末期腎不全	<15		紹介	紹介	紹介	

3か月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は腎専門医へ速やかに紹介すること

*1: 血尿と蛋白尿の同時陽性の場合には紹介

*2: 尿所見正常の場合、腎臓専門医への紹介は、安定した70歳以上の患者ではeGFR40mL/分/1.73m²としてもよい

CKD対策での医療連携における腎専門医受診頻度

腎臓専門医への受診間隔（月）（かかりつけ医へは随時）

原疾患		尿蛋白区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	>90	≦12	≦6	≦3
	G2	正常または 軽度低下	60~89	≦12	≦6	≦3
	G3a	軽度~ 中等度低下	45~59	≦6	≦3	≦3
	G3b	中等度~ 高度低下	30~44	≦3	≦3	≦3
	G4	高度低下	15~29	≦3	≦3	1
	G5	末期腎不全	<15	1	1	1

(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

(日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2012より) 13

尿蛋白及び S_{cr} 検査が対象とする疾患について

尿蛋白は糸球体疾患のマーカーであり、 S_{cr} (eGFR)は腎機能(糸球体濾過量)のマーカーである。

尿蛋白と S_{cr} に基づくeGFRは末期腎不全及び心血管イベントの発症予知因子である。

糸球体疾患である各種腎炎、糖尿病性腎症などは尿蛋白(アルブミン)が早期マーカーであるが、糖尿病性腎症でも蛋白尿陰性でeGFRが低下する例があり、糖尿病腎症病期分類が2013年改変された。

血管性/間質性腎疾患である腎硬化症、虚血性腎症、薬剤性腎障害、多発性嚢胞腎、急速進行性腎炎(血管炎)などは尿蛋白陰性で腎機能が低下するのでeGFRが診断マーカーである。

原疾患別の慢性腎臓病（CKD）の特徴

慢性腎臓病（CKD）

- ・(1) 病理、画像診断、血液・尿異常で腎障害の存在（特に、アルブミン（蛋白）尿）、
- ・(2) GFR低下 ($60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) のいずれかまたは両方が、3カ月間以上持続する病態
- ・日本のCKDの有病者数は1330万人と推定

原疾患別の透析導入患者の特徴（透析新規導入患者数は平成24年は36,377人/年）

1. 糖尿病性腎症（新規導入患者15,809人（43.5%）、維持透析患者数は11.8万人）

- ・高血糖による糸球体細小血管障害が主で、糸球体硬化が主病変
- ・アルブミン尿が早期診断マーカーと考えられてきたが、陰性でもGFR低下例がある。
- ・eGFRが正常でも大量の蛋白尿（ネフローゼ症候群）を呈することがある
- ・蛋白尿陽性例は、腎、心血管及び生命予後が悪い

2. 慢性糸球体腎炎（新規導入患者6,466人（17.8%）、維持透析患者数は9.8万人）

- ・IgA腎症、膜性腎症、膜性増殖性腎炎などの糸球体原発の各種腎炎の総称
- ・早期診断には尿検査（血尿、蛋白尿、沈査など）が有効
- ・早期なら免疫抑制療法（ステロイドや免疫抑制剤）が有効で、導入数は減少傾向

3. 腎硬化症（新規導入患者5,151人（14.2%）、維持透析患者数は2.8万人）

- ・腎髄質の細小動脈硬化による虚血からネフロンの破壊と腎間質線維化が起こる
- ・蛋白尿が陰性（軽度）で、緩徐にGFRが低下する例が多い
- ・高血圧が原因と考えられ、高齢化によって増加傾向

尿蛋白及びS_{cr}検査が対象とする疾患について

付表：糖尿病性腎症病期分類（改訂）とCKD重症度分類との関係

糖尿病性腎症（糸球体疾患）病期分類に、尿中アルブミン（蛋白）値とeGFRが必要

アルブミン尿区分		A1	A2	A3
尿アルブミン定量	正常アルブミン尿	正常アルブミン尿	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr) (尿蛋白定量) (尿蛋白/Cr比) (g/gCr)	30未満	30-299	300以上 (もしくは高度蛋白尿) (0.50以上)	

GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	新・糖尿病腎症病期分類			旧・糖尿病腎症病期分類
	第1期 (腎症前期)	第2期 (早期腎症期)	第3期 (顕性腎症期)	
≥90				3A
60~89				3B
45~59				
30~44				3B
15~29		第4期 (腎不全期)		
<15 (透析療法中)		第5期 (透析療法期)		3B

新・糖尿病腎症
病期分類

(2013年12月 糖尿病性腎症合同委員会)

尿蛋白検査の精度について

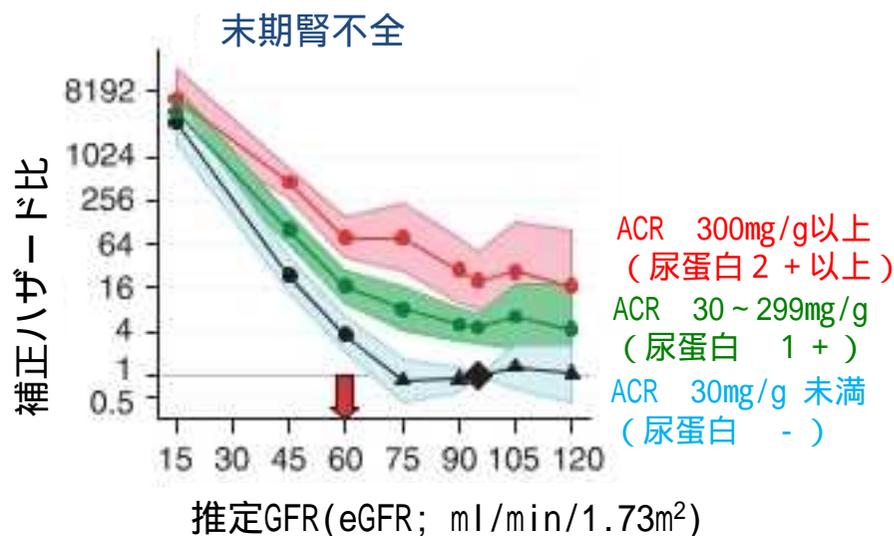
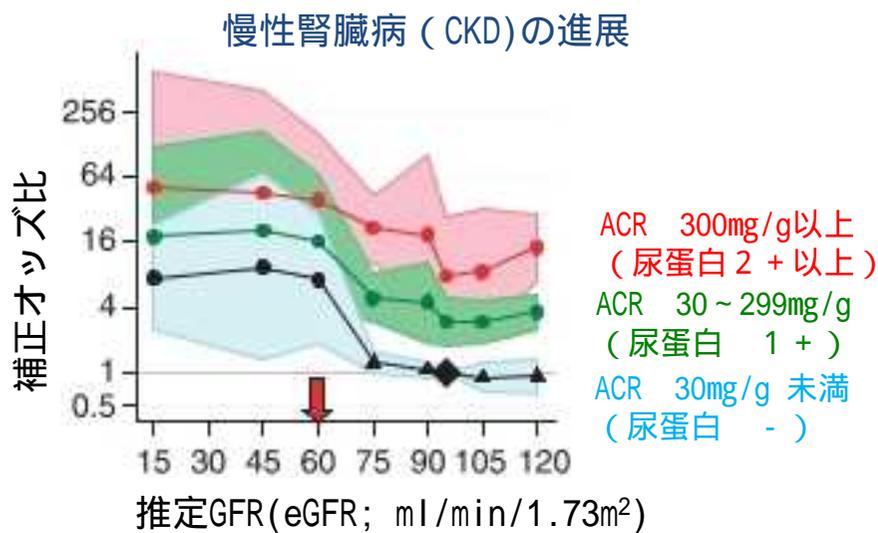
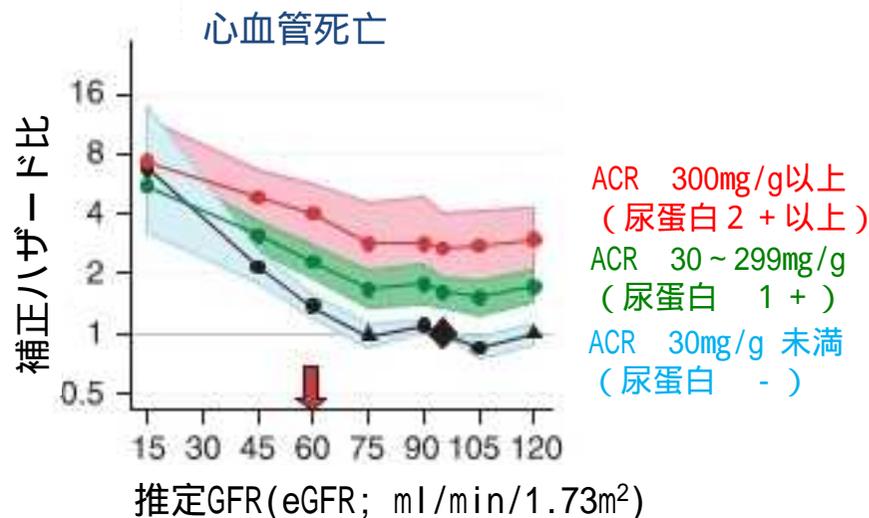
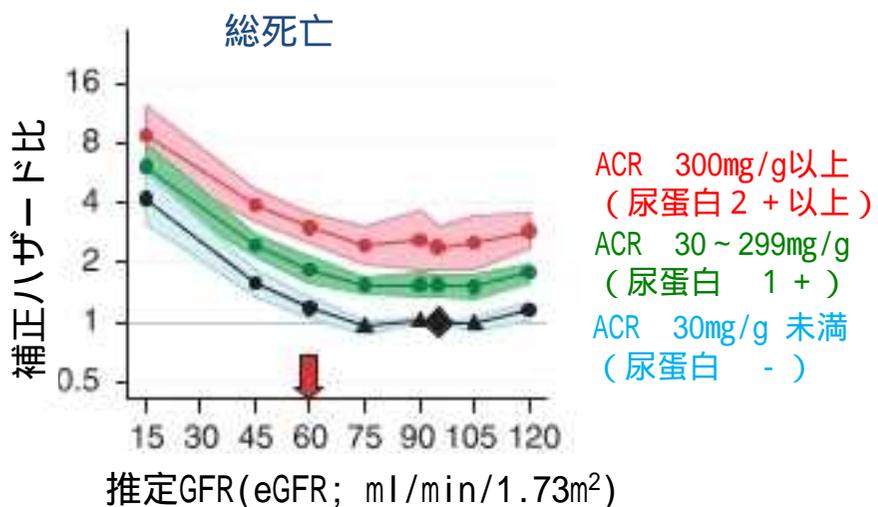
尿蛋白は全てのキットが、(1+)がアルブミン30mg/dl相当となるよう標準化されている。

健診においては、尿蛋白(1+)以上は異常アルブミン尿と一致するためCKDのスクリーニングは使用可能で、末期腎不全と心血管イベント発症の予知のエビデンスが多数あり、医療経済的な財政削減効果も示されている。一方、尿蛋白(-)でも30%程度は異常アルブミン尿が存在し、感度における欠点がある。

医療現場では、尿の希釈・濃縮(飲水状態)によって尿蛋白濃度は変化するため、尿蛋白定性検査のみでは尿蛋白(アルブミン)の1日排泄量の把握には問題があるので、尿蛋白(アルブミン)定量値を尿Cr値での補正值(mg/g・Cr)をマーカーとする。

アルブミン尿の程度による腎機能 (eGFR) 別のイベント発症率

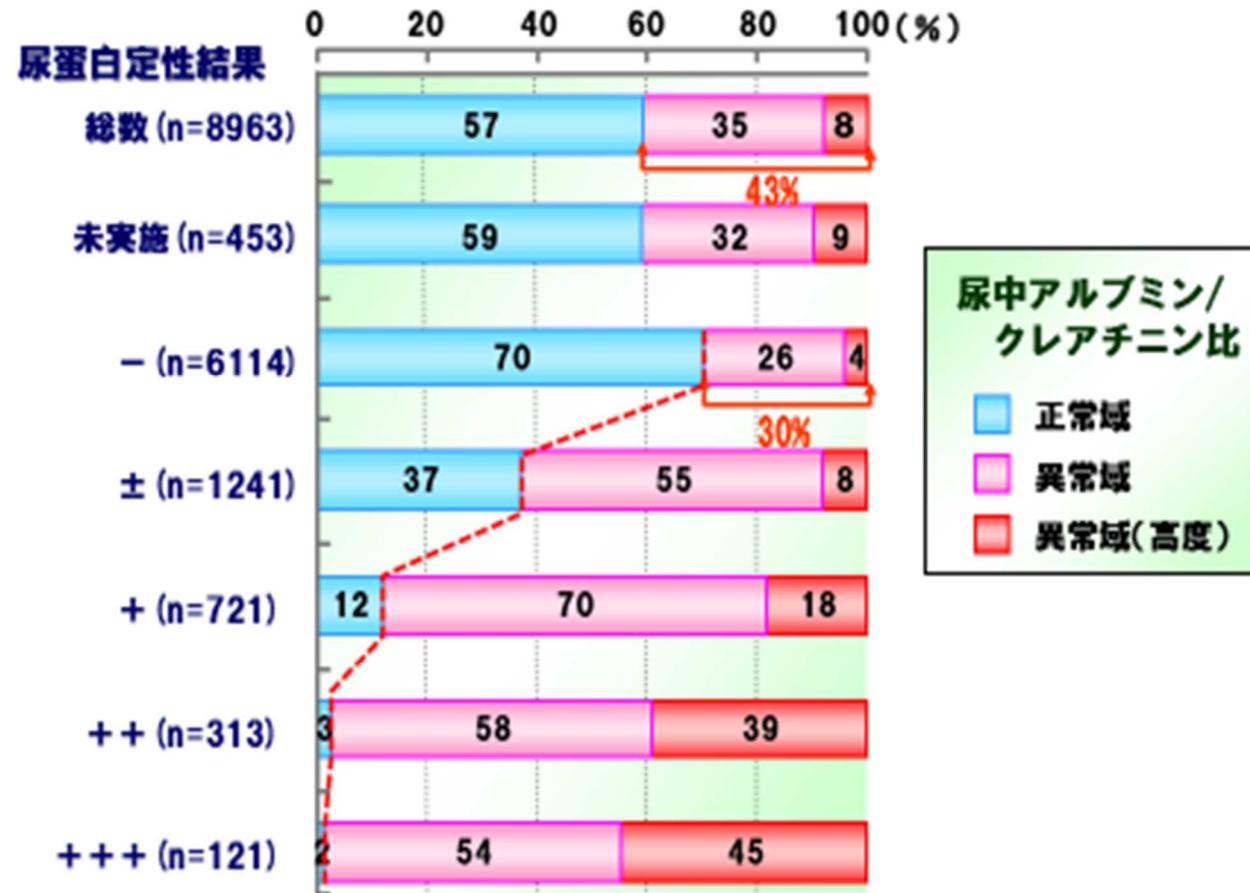
~ 全世界45コホート1,555,332人のメタ解析による補正ハザード比 ~



ACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比

尿蛋白検査の精度について

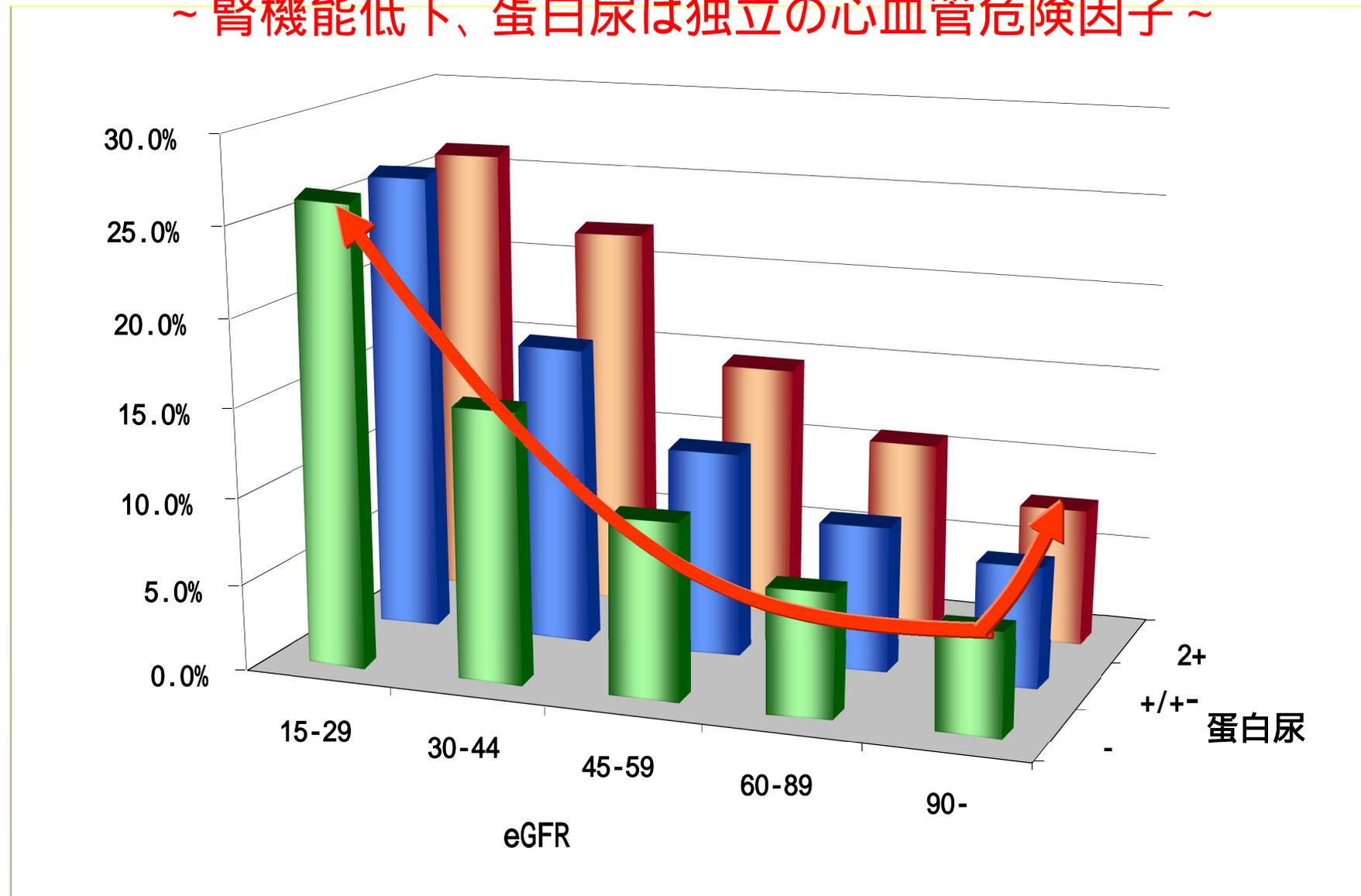
尿中アルブミン/クレアチニン比定性検査とAVA-E 尿蛋白定性検査結果の関係(高血圧患者での検討)



(Tani Y et al. Clin. Nephrol. 84(11), 270-273, 2015より)

心血管イベント既往への蛋白尿と腎機能低下の影響

～ 腎機能低下、蛋白尿は独立の心血管危険因子～



平成21～23年厚労省科研費補助研究(渡辺班) による全国の特定健診コホート群のデータ (N=332,174) の解析結果 Iseki K et al. Clin Exp Nephrol 16: 244-249, 2012

2008年特定健診受診者の蛋白尿と年間死亡率（～2011年）の関係 ～ 沖縄と福島市の比較～

沖縄

	生存者	死亡者	合計
女性	37861	194	38055
男性	30948	459	31407
合計	68809	653	69462

福島市

	生存者	死亡者	合計
女性	10505	62	10567
男性	6822	159	6981
合計	17327	221	17548

尿蛋白 (定性)	生存者	死亡者	合計	年間 死亡率
-	56956	460	57416	0.80
±	6800	85	6885	1.23
+	2985	51	3036	1.68
++	1247	33	1280	2.58
+++	476	14	490	2.86
未測定	345	10	355	
合計	68809	653	69462	

尿蛋白 (定性)	生存者	死亡者	合計	年間 死亡率
-	15757	177	15934	1.11
±	876	17	893	1.90
+	492	13	505	2.57
++	172	11	183	6.01
+++	29	3	32	9.38
未測定	1		1	
合計	17327	221	17548	

S_{cr}検査とeGFR推算式の精度について

S_{cr}は全国的に酵素法に統一化され、測定キット誤差は臨床
上問題ないとされている。

S_{cr}値は腎機能以外に筋肉量に依存しているため、その絶対
値は腎濾過量と乖離する可能性がある。

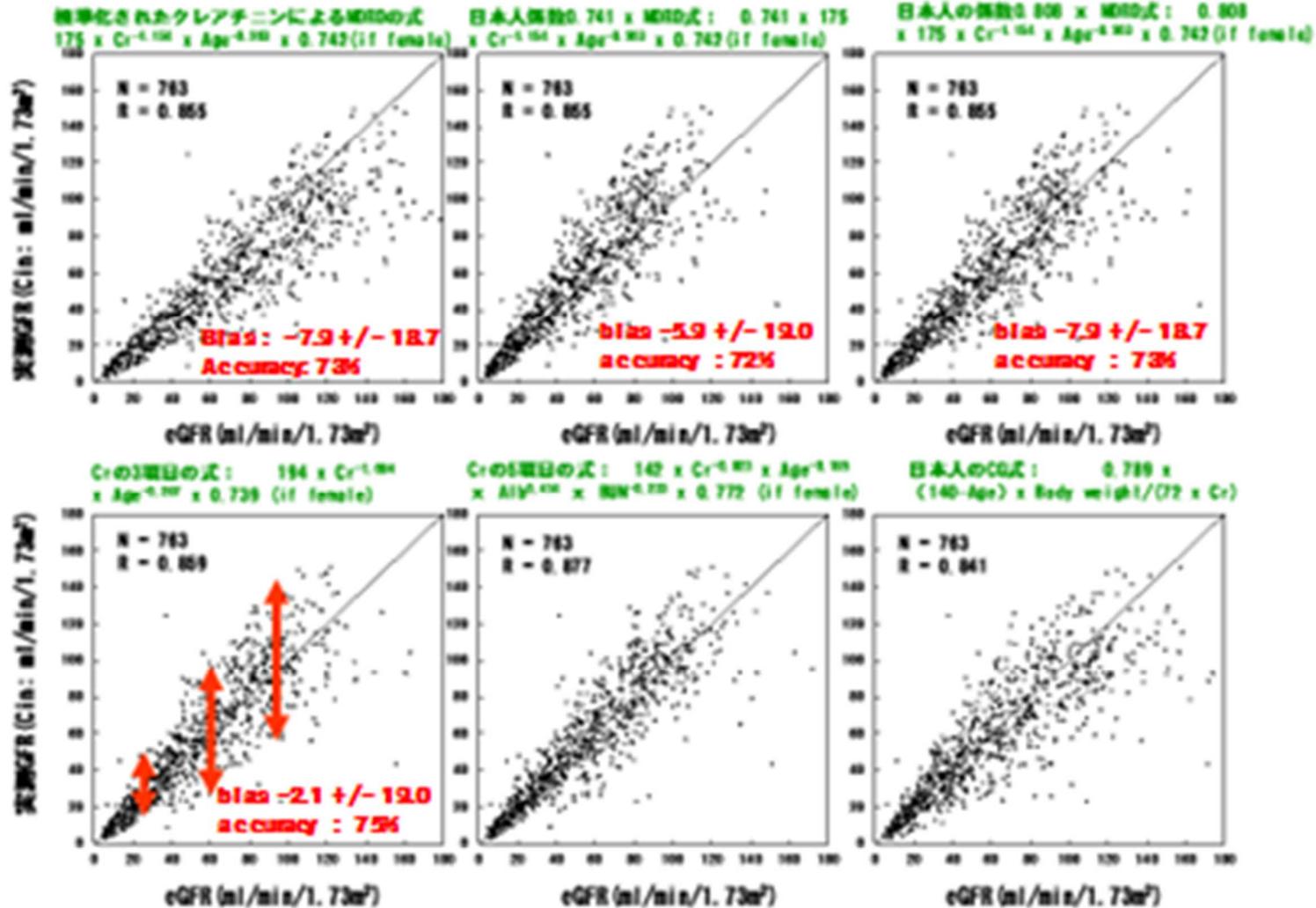
腎機能評価には、S_{cr}値、年齢、性別を変数としたeGFR推算
式が複数考案されている。下記の日本の推算式は、バイアス
(eGFR-測定GFR)が -2.1 ± 19.0 、精度(測定GFRの15または30%の
範囲内の割合)75%程度で、CKDの領域ではより精度が高い。

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} (\text{女性は} \times 0.739)$$

日本人用のeGFR及びその低下速度は、末期腎不全及び心
血管イベントの予知マーカーとなることが証明されている。

S_{Cr}に基づく糸球体濾過量推算式の精度について

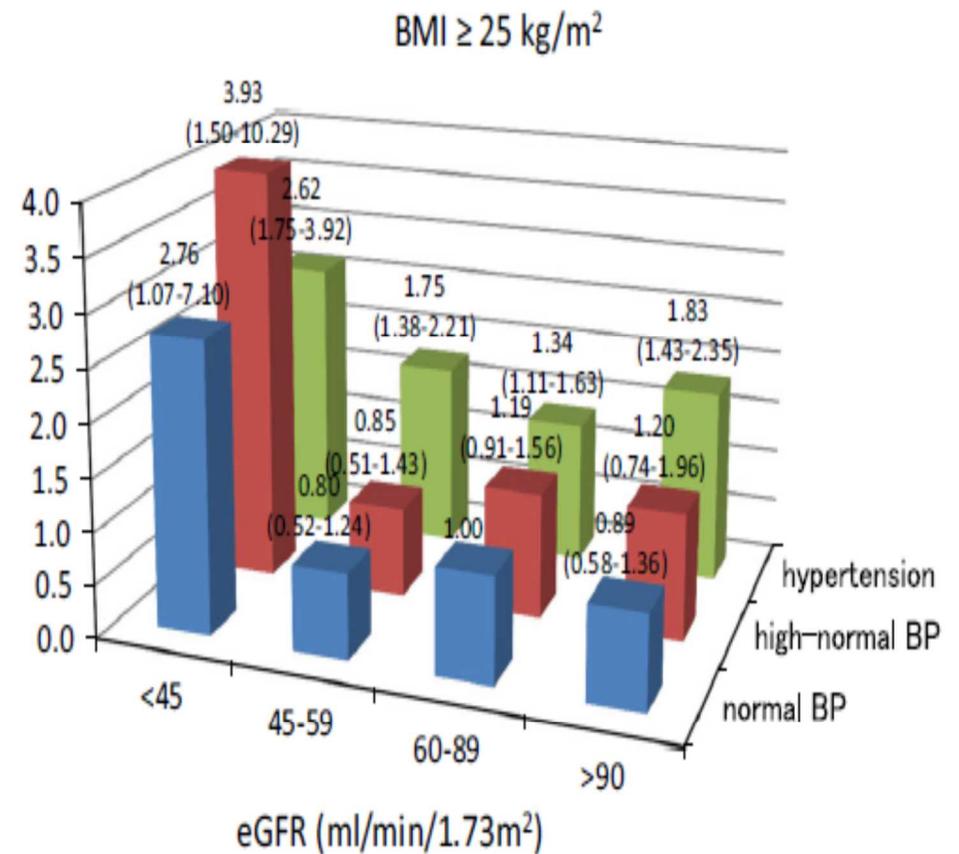
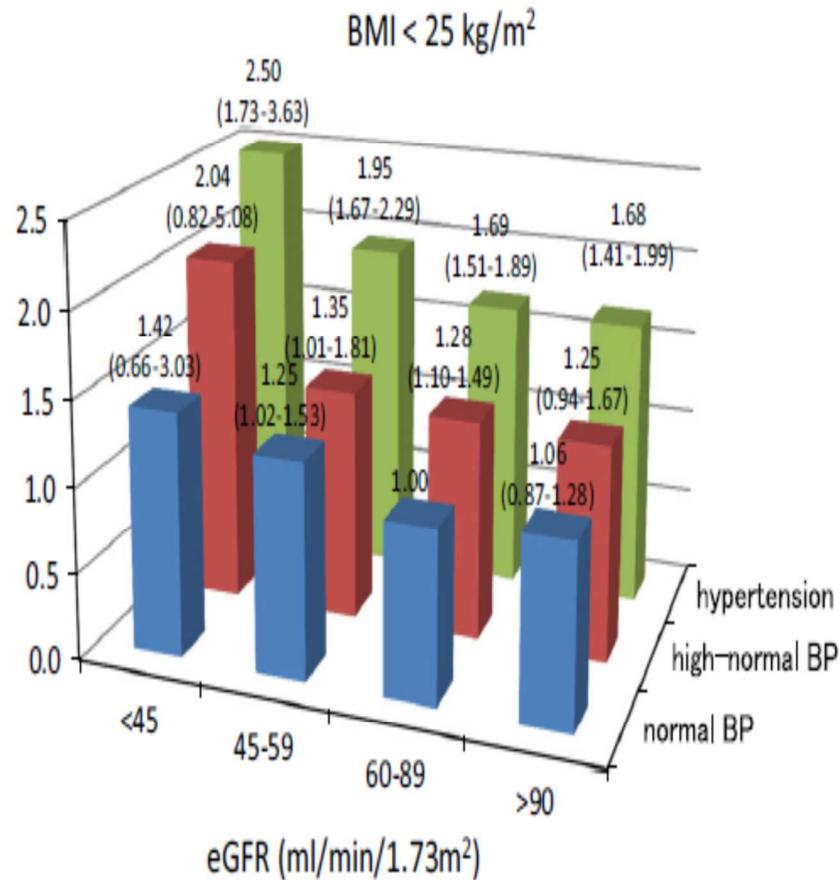
種々の推算式より得たeGFR と実測GFR (Cin) の関係



bias: (eGFR - mGFR) ml/min/1.73m² accuracy: (percentage of estimates within 15% or 30% of mGFR)

Matsuo S et al. Am J Kidney Dis. 2009 Jun; 53 (6):982-92より改変.

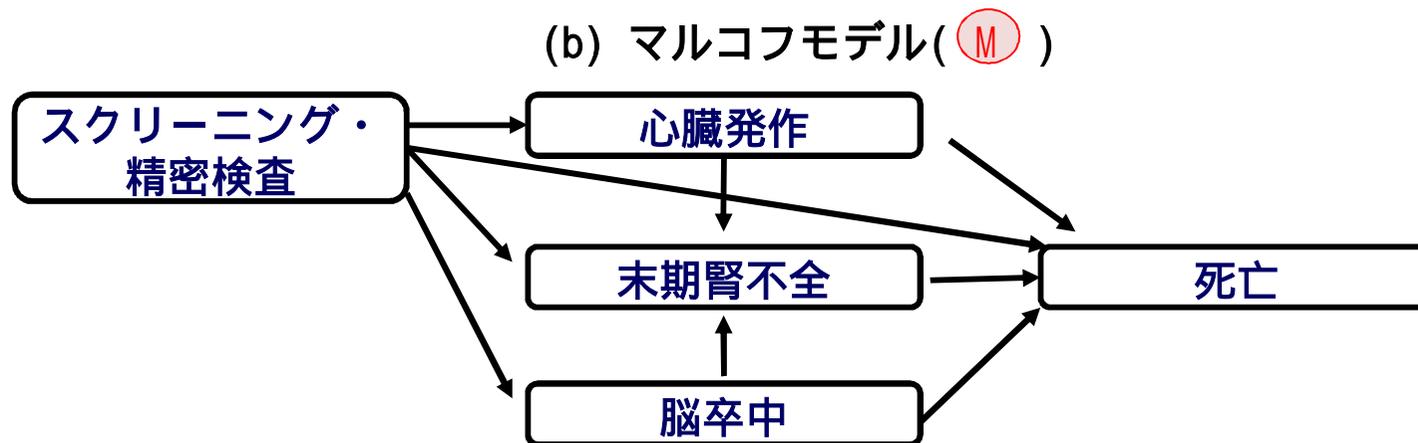
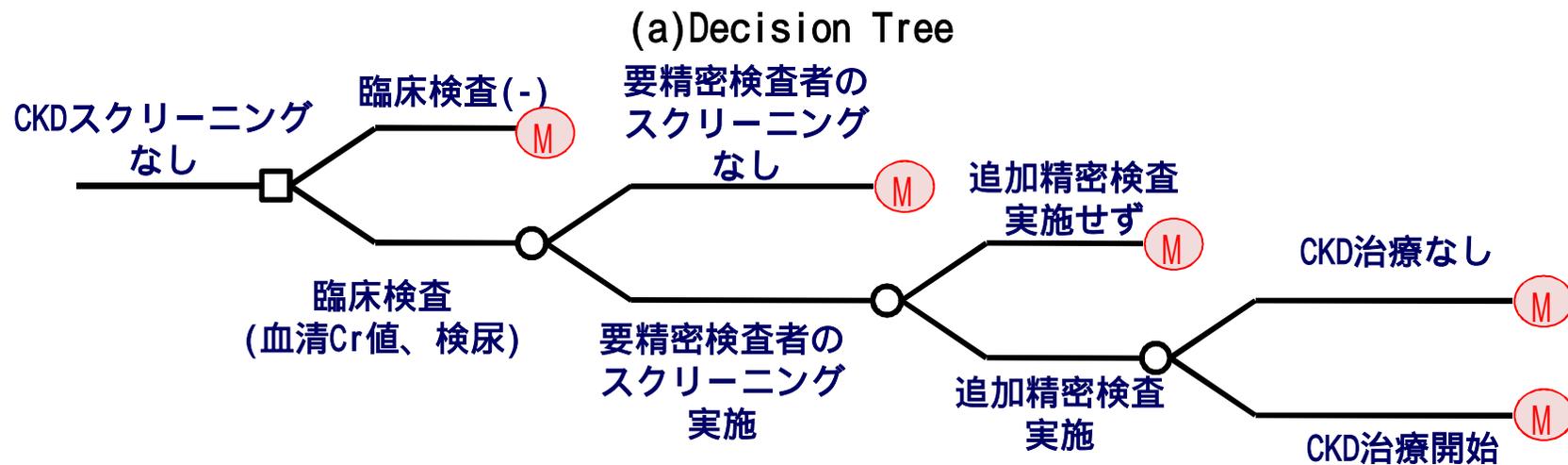
推定腎濾過量 (eGFR) の新規心血管発作予知能力 ~ 新規心血管発作発症オッズ比の肥満者と非肥満者の比較 ~



特定健康診査の腎機能検査項目変更(追加)の医療経済解析法

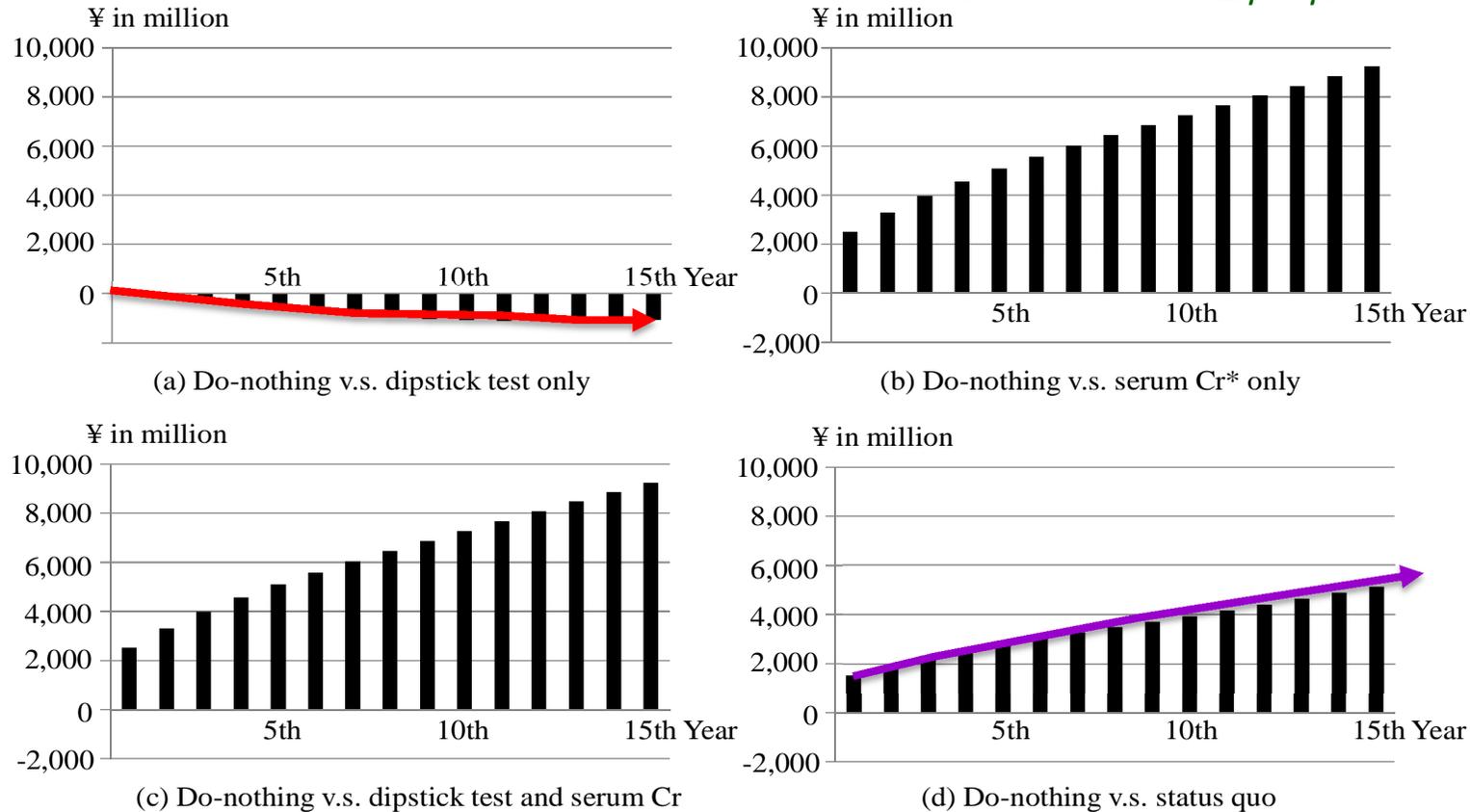
Kondo M et al. *Clin Exp Nephrol* 16: 279-291, 2012

下記のような経済モデルを作成し，現状の検尿必須・血清Cr65.4%実施から，
 1) 血清Cr必須追加，2) 血清Crのみ必須化(検尿廃止)への増分費用効果比(ICER)を
 推定．確率や費用は，サーベイ，既存データの再分析，文献からデータを得る．



特定健診における腎機能検査の財源影響分析

Kondo M et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 885-891, 2014



* Cr stands for creatinine

Figure 1 Budget impact model estimators

Figure 1: 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)血清クレアチンのみを行う場合、(c)尿蛋白と血清クレアチ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

(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。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。

血圧・血糖などで把握可能なCKD予備群以外に 尿腎機能検査を行うべき対象集団について

糖尿病、高血圧、肥満を除外した特定健康診査受診者の約11%がCKDと考えられる。

日本透析医学会の統計では、新規透析導入の原疾患の中で、糖尿病性腎症と腎硬化症を併せて57%前後であり、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症のスクリーニングのみでは、透析導入に進展する者のうち多くを見逃す可能性がある。

糖尿病、高血圧、メタボリックシンドロームなどに比べて、腎疾患の既往の問診はCKDを補足することで有用であることが示された。

血圧・血糖などで把握可能なCKD予備群以外に 尿腎機能検査を行うべき対象集団について

非糖尿病・非高血圧の特定健診受診者におけるCKD3以上の頻度

平成21～23年厚労省科研費補助研究(渡辺班):全国の特定健診コホート群のデータ(N=332,174)の解析



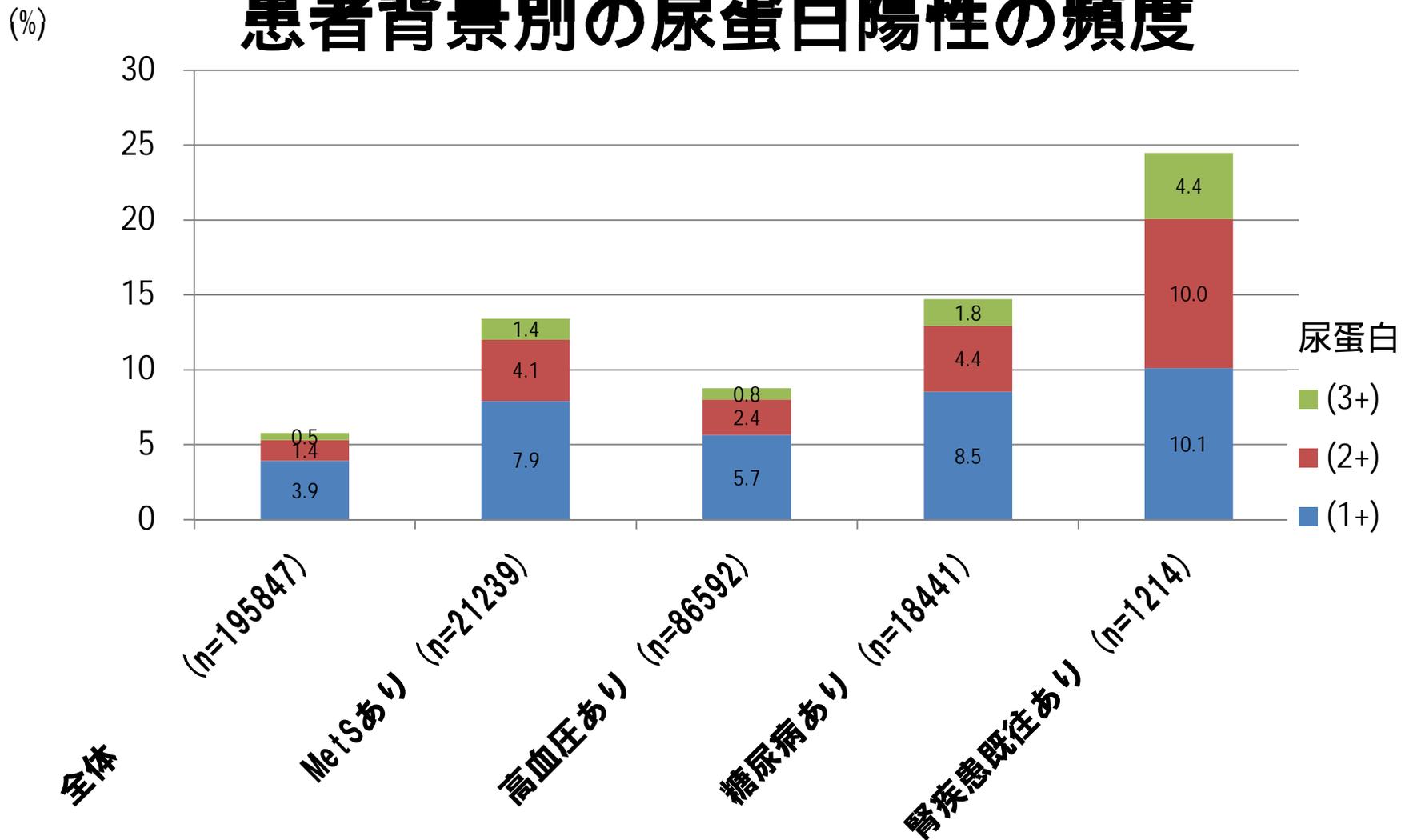
eGFR		
60<	19,590	11.43%
60-	151,756	
総計	171,346	

BMI25以上を除く		
eGFR		
60<	15,409	10.97%
60-	125,002	
総計	140,411	

尿蛋白1+以上を除く		
eGFR		
60<	18,627	11.19%
60-	147,885	
総計	166,512	

BMI25以上、尿蛋白1+以上を除く		
eGFR		
60<	14,732	10.77%
60-	122,109	
総計	136,841	

血圧・血糖などで把握可能なCKD予備群以外に 尿腎機能検査を行うべき対象集団について 患者背景別の尿蛋白陽性の頻度



腎疾患既往あり群は、尿蛋白（1+以上）の頻度が最も高い

尿腎機能検査を実施すべき頻度について

CKD (eGFR $60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$) の集団では、2年間で30%以上のeGFRの低下は有意な末期腎不全の予測因子であることが示されている (Coresh J, et al. JAMA 2014)。

特定健診受診者での腎機能の経年的な低下が心血管病の新規発症の独立した危険因子である (Nagai K et al. Nephrology 19: 574-580, 2014)

肥満、血糖高値、血圧高値、脂質異常など疾患予備群や生活習慣の乱れを持つ集団は、CKD及び心血管イベント発症危険群であり、毎年の検査が望ましいと考えられる。

CKDとして診療されている集団には、通院継続の確認のみで良いのではないか？この仮説を我々の経年的特定健診受診者のデータベースで検証する予定である。

特定健診受診者のアウトカム

経年的腎機能変化と心血管病新規発症

- 2008～2010年度の間、特定健診を複数回受診した者の縦断的観察
- 観察人年: 521,123 人年
- CVD (脳卒中または虚血性心疾患): 特定健診問診票 (自己申告) で受診初年度病歴で既往がなく、その後の健診時に既往有と申告されたもの
- 観察期間中12,041 名が心血管病を発症した (23/1000人年)

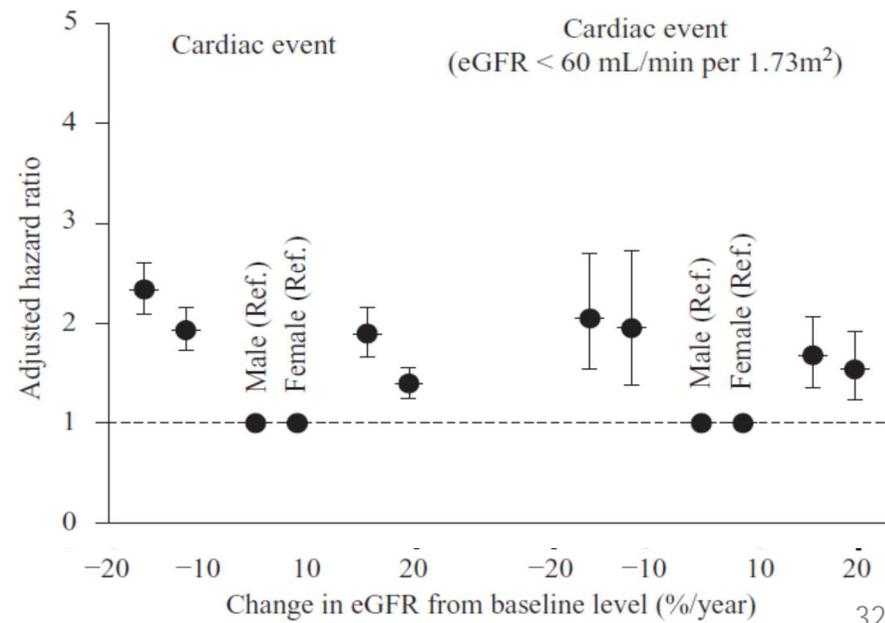
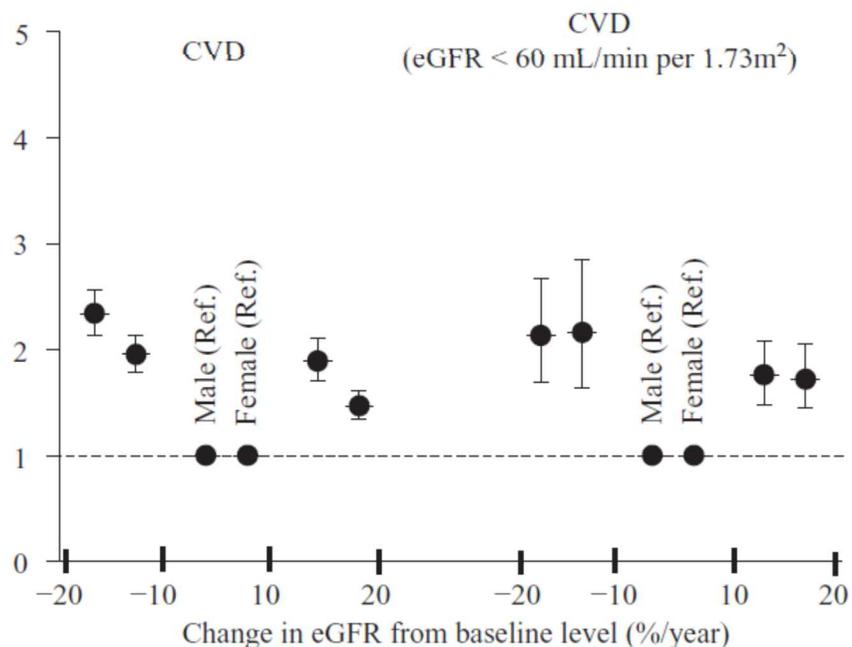
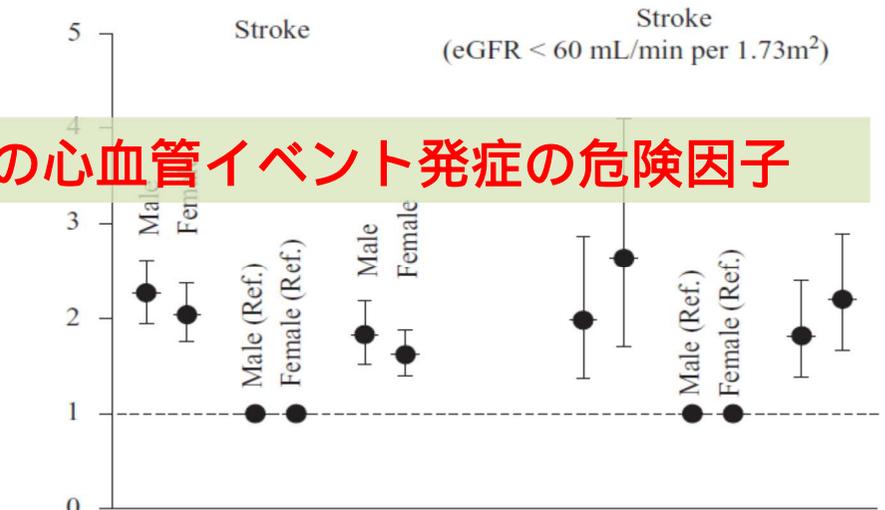
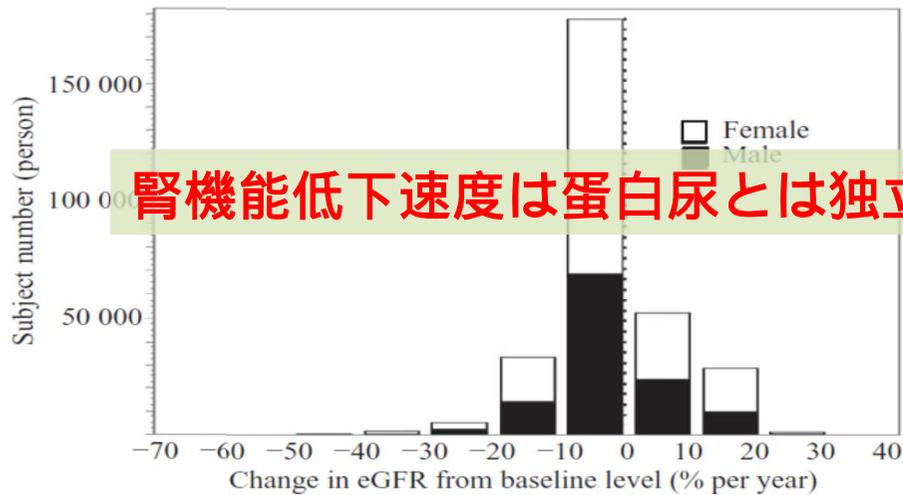
CVD発症に対する調整ハザード比

Risk factor		Hazard ratio for the incidence of CVD							
		Male			Female				
		HR	C.I. (95%)	P	HR	C.I. (95%)	P		
Low eGFR	(eGFR < 60 ml/min/1.73m ²)	1.21	1.13	1.29	<.0001	1.18	1.09	1.26	<.0001
Proteinuria	(+ or more)	1.33	1.21	1.46	<.0001	1.19	1.05	1.35	0.01
Untreated HTN	(SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 mmHg)	1.05	0.93	1.17	0.46	1.06	0.92	1.21	0.41
Treated HTN	(SBP < 140 and DBP < 90 mmHg)	1.81	1.69	1.94	<.0001	1.87	1.76	2.00	<.0001
HTN with treatment	(SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 mmHg)	1.56	1.45	1.68	<.0001	1.61	1.49	1.73	<.0001
Hypertriglyceridemia	(TG ≥ 200 mg/dl)	1.00	0.91	1.10	0.98	1.11	0.99	1.24	0.07
HyperLDL	(LDL ≥ 140 mg/dl)	1.04	0.97	1.12	0.24	0.94	0.88	1.01	0.11
LowerHDL	(HDL ≤ 40 mg/dl)	1.00	0.77	1.30	0.99	1.00	0.81	1.25	0.98
Lipid-lowering drugs	(yes)	1.22	1.13	1.32	<.0001	1.17	1.10	1.24	<.0001
Hyperglycemia	(FBS ≥ 126 mg/dl)	1.02	0.91	1.15	0.73	1.06	0.91	1.24	0.43
Hyperglycemic drugs	(yes)	1.26	1.14	1.40	<.0001	1.26	1.12	1.42	<.0001
Smoking	(current or former)	1.00	0.99	1.01	0.97	1.00	0.99	1.01	0.93
Age	(years)	1.05	1.05	1.05	<.0001	1.07	1.07	1.08	<.0001
BMI	(+1 kg/m ²)	1.01	1.01	1.02	0.02	1.01	1.01	1.02	0.01
Δ GFR	(-10 % per year)	1.23	1.18	1.28	<.0001	1.14	1.10	1.18	<.0001

腎機能の経年的な低下が心血管病の新規発症の独立した危険因子
 経年的な血清クレアチニンの測定が重要

腎機能(eGFR)の年間低下速度の 心血管イベント新規発症への影響

腎機能低下速度は蛋白尿とは独立の心血管イベント発症の危険因子



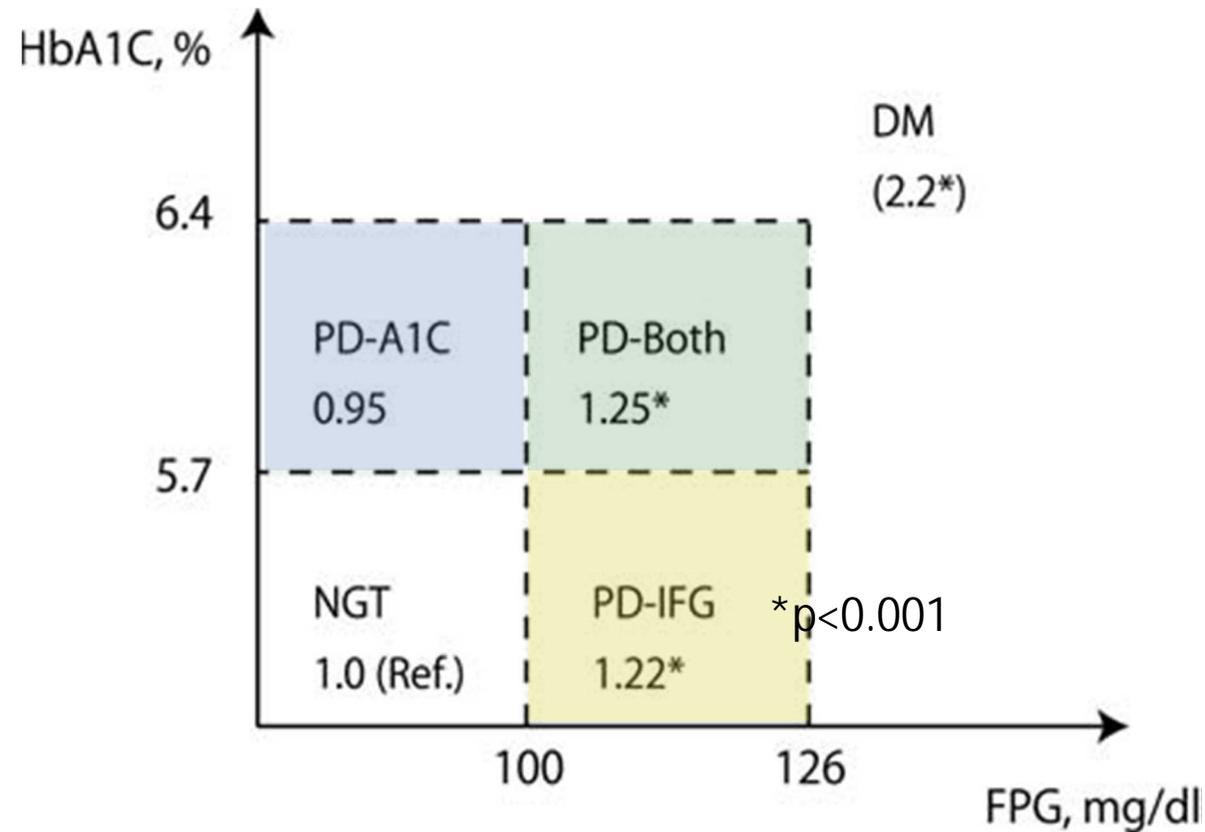
前糖尿病と蛋白尿

前糖尿病 (IFT)

FPG: 100 – 125 mg/dL (IFG) and/or

HbA1c: 5.7 – 6.4% (corresponding to the IFG)

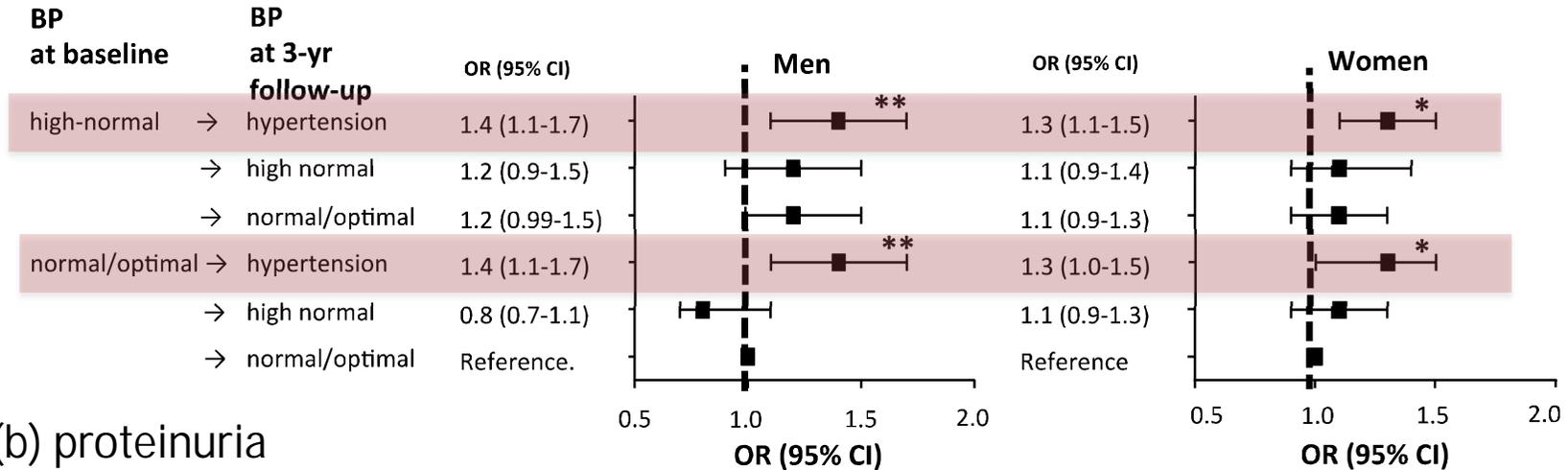
OR for proteinuria according to subclass of prediabetes



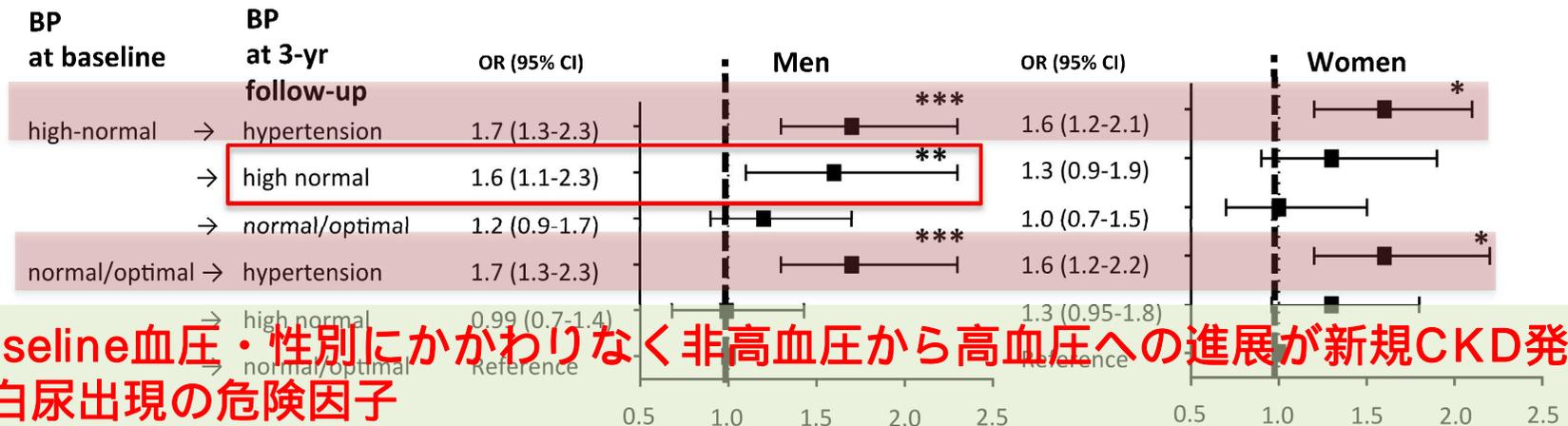
高血圧前症とCKD新規発症

ベースライン血圧（非高血圧）ごとに3年間経年観察した際のCKD(a)と蛋白尿(b)の新規発症（ロジスティック回帰分析）

(a) CKD



(b) proteinuria



Baseline血圧・性別にかかわらず非高血圧から高血圧への進展が新規CKD発症、蛋白尿出現の危険因子
 男性では正常高値血圧が3年後正常高値血圧に留まっても蛋白尿新規発症のリスク。

The analysis was adjusted for age and BMI.

optimal BP (<120/80 mmHg); normal BP (120-129/80-84 mmHg); high-normal BP (130-139/85-89 mmHg); hypertension (≥140/90 mmHg)

* P < 0.05 vs. reference; ** P < 0.01 vs. reference; *** P < 0.001 vs. reference. Yano Y et al. *J Hypertens* 32: 2371-2377, 2014

特定保健指導以外のCKDに効果的な介入方法について

血圧(塩分制限を含む)、血糖、肥満、禁煙、節酒等の特定保健指導以外にCKDに対する非薬物的介入は、蛋白制限、薬剤使用の注意(NSAIDsの使用控え)などである。このうち、蛋白制限食に関しては、非糖尿病CKDに対する腎保護効果は有意(Cochrane Database of Systematic Reviews. (3):CD001892, 2009)、糖尿病腎症では有意差は認めなかったというメタ解析結果がある(Cochrane Database of Systematic Reviews. (4):CD002181, 2007)。

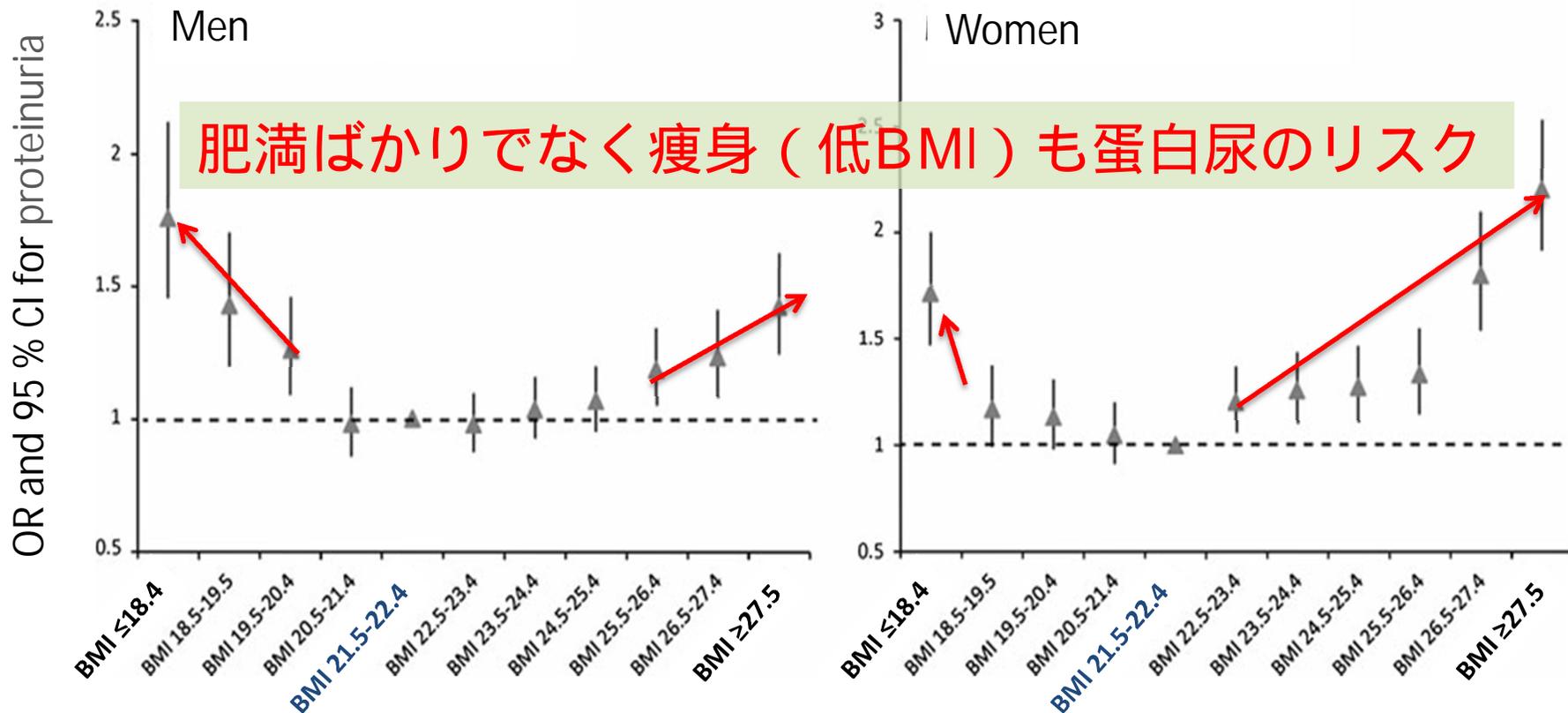
CKDの病因に対する薬物治療として、糖尿病、高血圧の薬物療法以外に各種腎炎など免疫学的腎疾患に対する免疫抑制療法の有用性のエビデンスが多数あり、これらの疾患で経年的に透析導入遅延効果が示されている。

CKD3b期以降のCKDに共通の腎不全病態改善のための薬物治療として、貧血に対するエリスロポエチン治療、カルシウム/リン代謝異常に対するリン吸着薬、カリウム吸着レジンの使用、活性炭(クレメジン)の使用で末期腎不全及び心血管イベント抑制効果が証明されている。

CKD対策には、医師、管理栄養士などの非薬物介入チーム医療と腎臓専門医とかかりつけ医の地域医療連携による腎保護のエビデンスがある(From-J)。

BMI と 蛋白尿新規発症

BMI層別にみた尿蛋白陽性 (≥1+) のオッズ比 (多変量ロジスティック回帰)



Adjusted for age, waist circumference, eGFR, SBP, FPG, TG, LDL cholesterol, use of antihypertensive, antidiabetic, or antihyperlipidemic medication, and lifestyle factors (drinking, smoking)

Sato Y et al. *Clin Exp Nephrol* 18: 75-86, 2014

2年間の縦断観察でもBMIと蛋白尿出現の関連はU字型を呈した

体重増加(20歳時から10kg以上)とCKD

- 40-59歳の特定健診受診者(n=49261)につき横断的に観察
- CKDの頻度
 - 体重増加あり 11.8% vs 体重増加なし8.3%, $p \leq 0.0001$ [女性]
 - 体重増加あり 12.2% vs 体重増加なし9.2%, $p \leq 0.0001$ [男性]

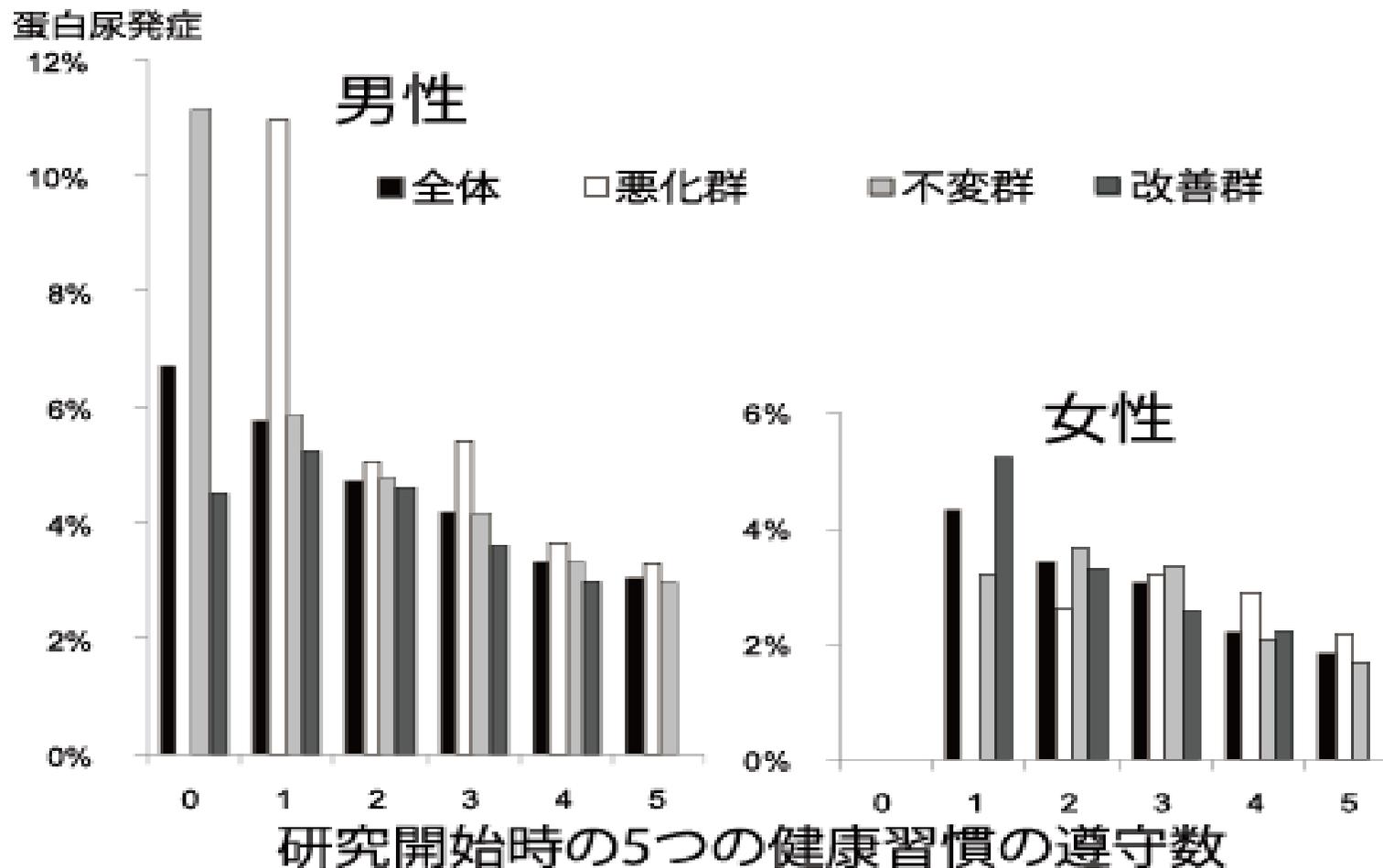
性・サブグループ(BMI, 腹囲, MetS)別にみた体重増加のCKDのオッズ比

Gender and subgroup	Number of participants	Odds ratio (95% CI)	p value
Women			
Body mass index (kg/m ²)			
<25	22,363	1.13 (0.99-1.27)	0.06
25+	5,788	1.08 (0.88-1.33)	0.44
Waist circumference (cm)			
<90	23,656	1.15 (1.03-1.29)	0.01
90+	4,495	1.23 (0.97-1.55)	0.08
Metabolic syndrome ^a			
No	26,218	1.15 (1.03-1.28)	<0.0001
Yes	1,933	1.55 (1.04-2.31)	0.03
Men			
Body mass index (kg/m ²)			
<25	13,500	1.00 (0.87-1.14)	0.98
25+	7,610	0.90 (0.76-1.07)	0.24
Waist circumference (cm)			
<85	10,247	0.94 (0.79-1.12)	0.50
85+	10,863	1.05 (0.91-1.20)	0.50
Metabolic syndrome ^a			
No	10,979	1.24 (1.07-1.43)	0.01
Yes	10,131	1.04 (0.92-1.18)	0.50

メタボのない群では20歳からの体重増加がCKDの関連因子

健康習慣(禁煙、体重管理、節酒、身体活動、食事)と蛋白尿

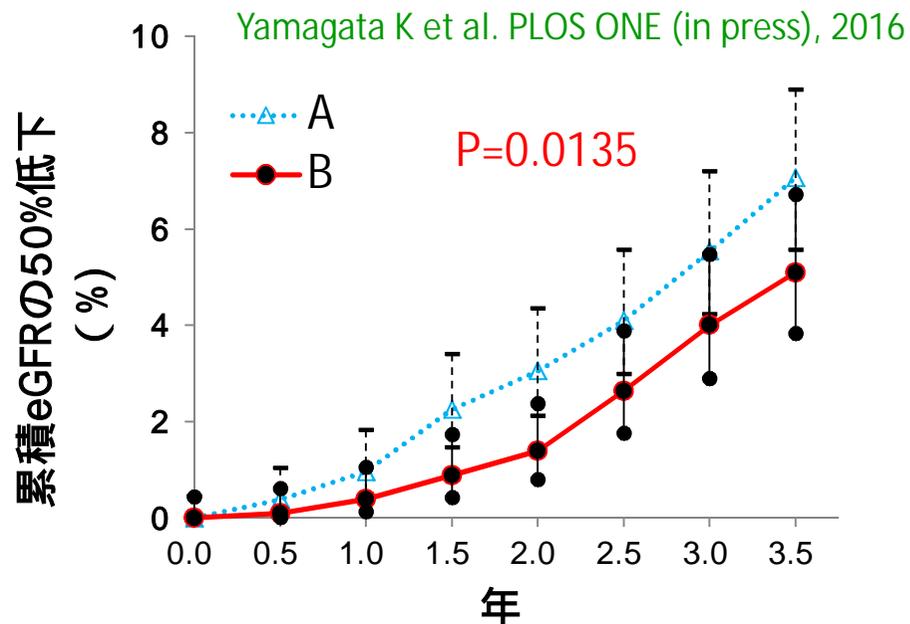
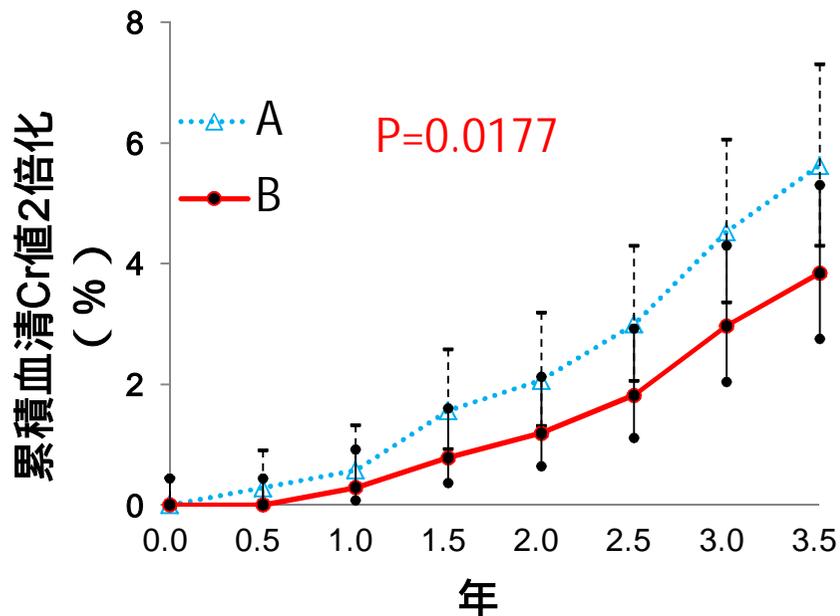
新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科学 若杉 三奈子、成田 一衛



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

戦略研究FROM-Jの非薬物介入効果の腎機能群間比較



Group A:通常介入群 Group B:積極介入群

各群での薬物使用頻度の研究期間での推移

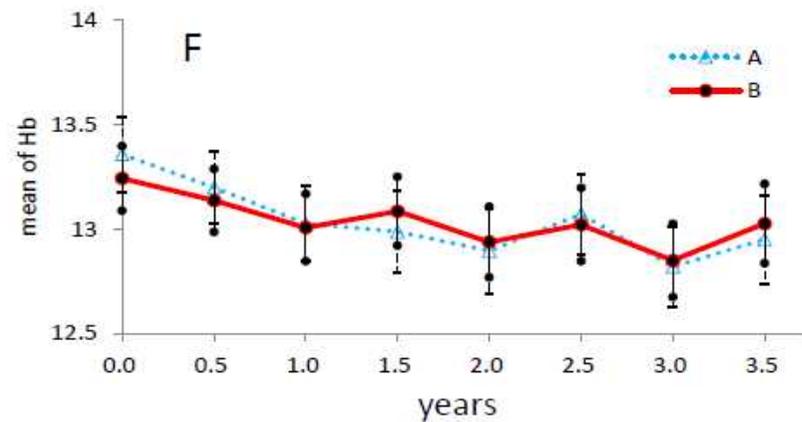
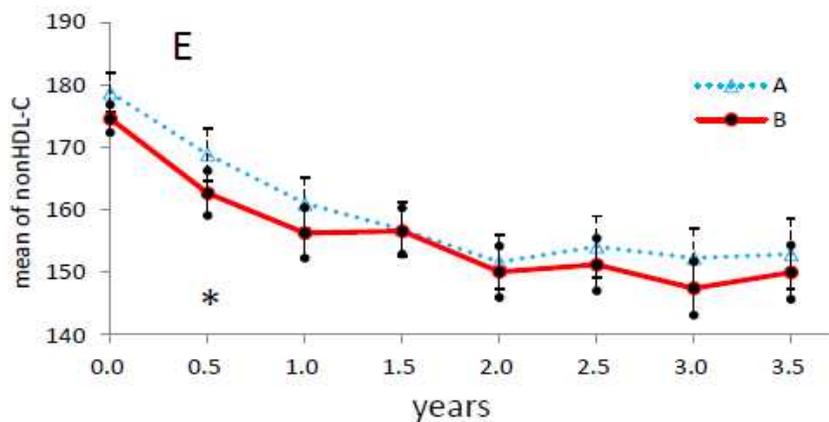
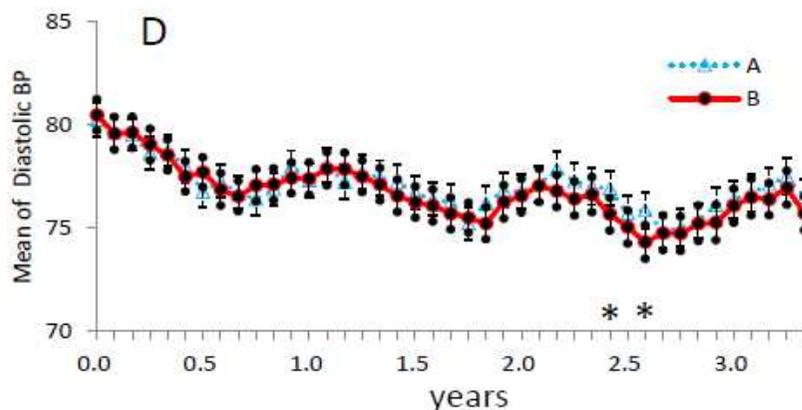
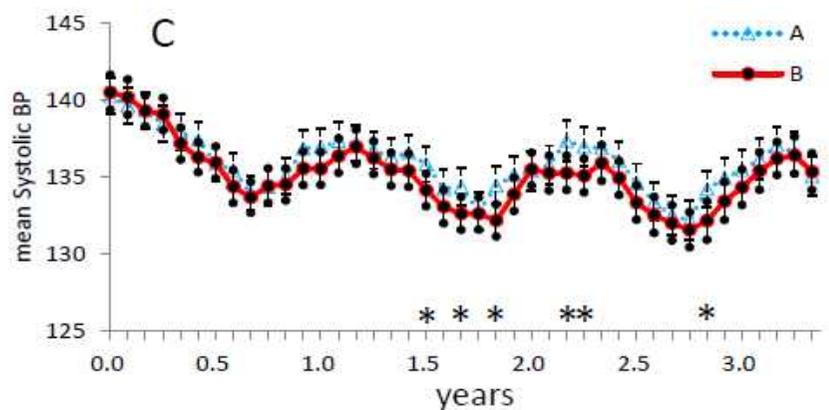
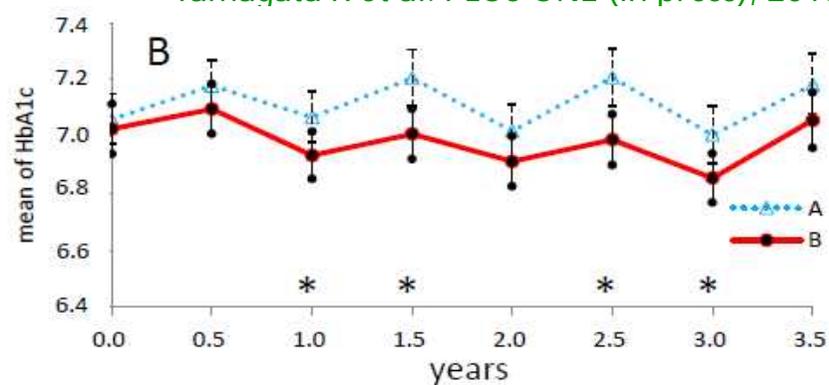
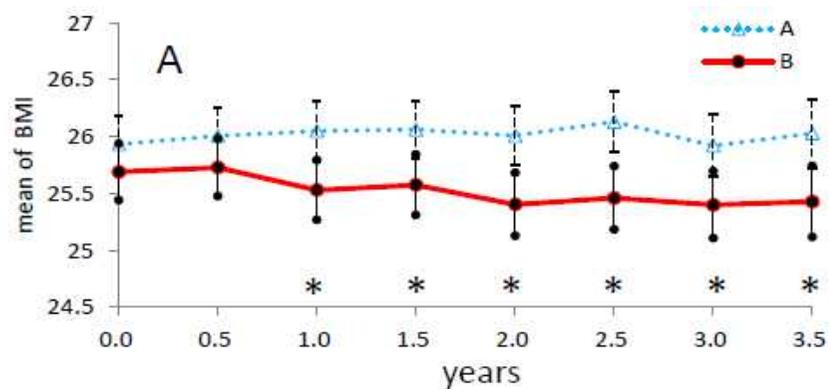
Study period years	anti-hypertensives(%)		oral anti-DM (%)		anti-hyperuricemia (%)		Statin (%)		ESA (%)	
	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B
0.0	87.07	88.29	46.49	45.74	21.19	27.65	39.73	39.62	1.20	0.60
0.5	89.62	90.59	46.35	45.79	22.96	29.46	41.51	40.99	1.14	0.98
1.0	91.22	90.73	46.16	45.69	24.86	30.62	44.88	42.60	1.46	1.03
1.5	91.81	91.54	46.14	45.82	25.80	32.30	46.52	43.39	1.69	0.97
2.0	90.50	91.05	46.72	45.73	27.13	34.19	46.23	43.14	2.06	1.29
2.5	88.13	88.31	47.19	46.05	27.43	35.18	46.78	43.38	2.15	1.33
3.0	87.96	87.43	47.08	45.12	27.25	35.72	46.72	42.77	1.95	1.41

DM; diabetes mellitus

群間の薬物使用に有意差なし

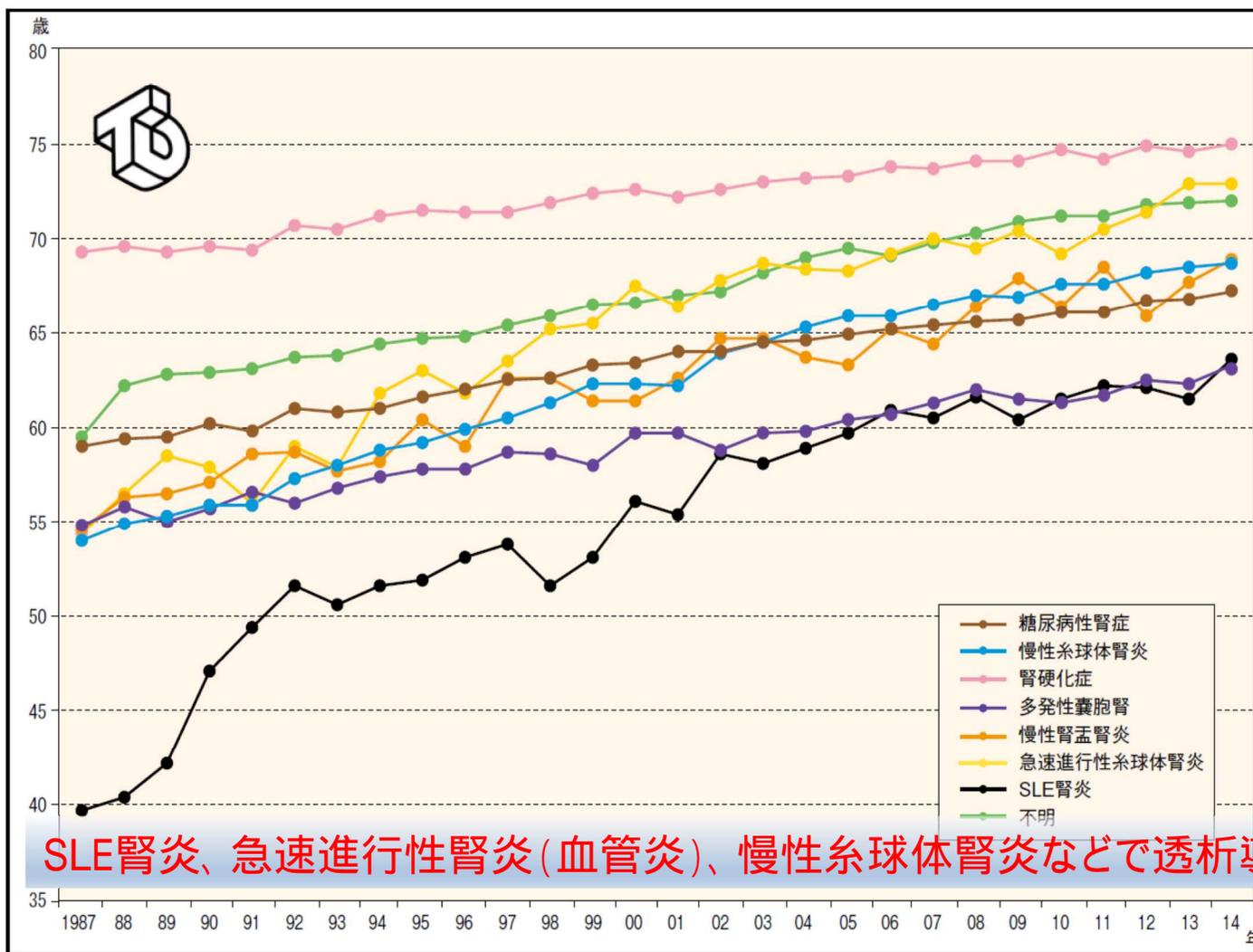
戦略研究FROM-Jの非薬物介入効果の腎機能群間比較

Yamagata K et al. PLOS ONE (in press), 2016



わが国の新規透析導入患者の主要疾患別の平均年齢推移と過去27年間の増加

(4) 導入患者の主要原疾患別の平均年齢推移 (図表11)



腎硬化症 + 5.7歳
 急速進行性糸球体腎炎 + 18.8歳
 不明 + 12.5歳
 慢性糸球体腎炎 + 14.7歳
 慢性腎盂腎炎 + 14.3歳
 糖尿病腎症 + 8.2歳
 多発性嚢胞腎 + 8.3歳
 SLE腎炎 + 23.9歳

平均寿命 男 +4.2歳
 女 +4.7歳

SLE腎炎、急速進行性腎炎(血管炎)、慢性糸球体腎炎などで透析導入遅延効果が顕著