

特定健康診査・保健指導における 血清クレアチニン値、尿蛋白測定の意義

福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科

渡辺 毅

特定健康診査の基本的考え方

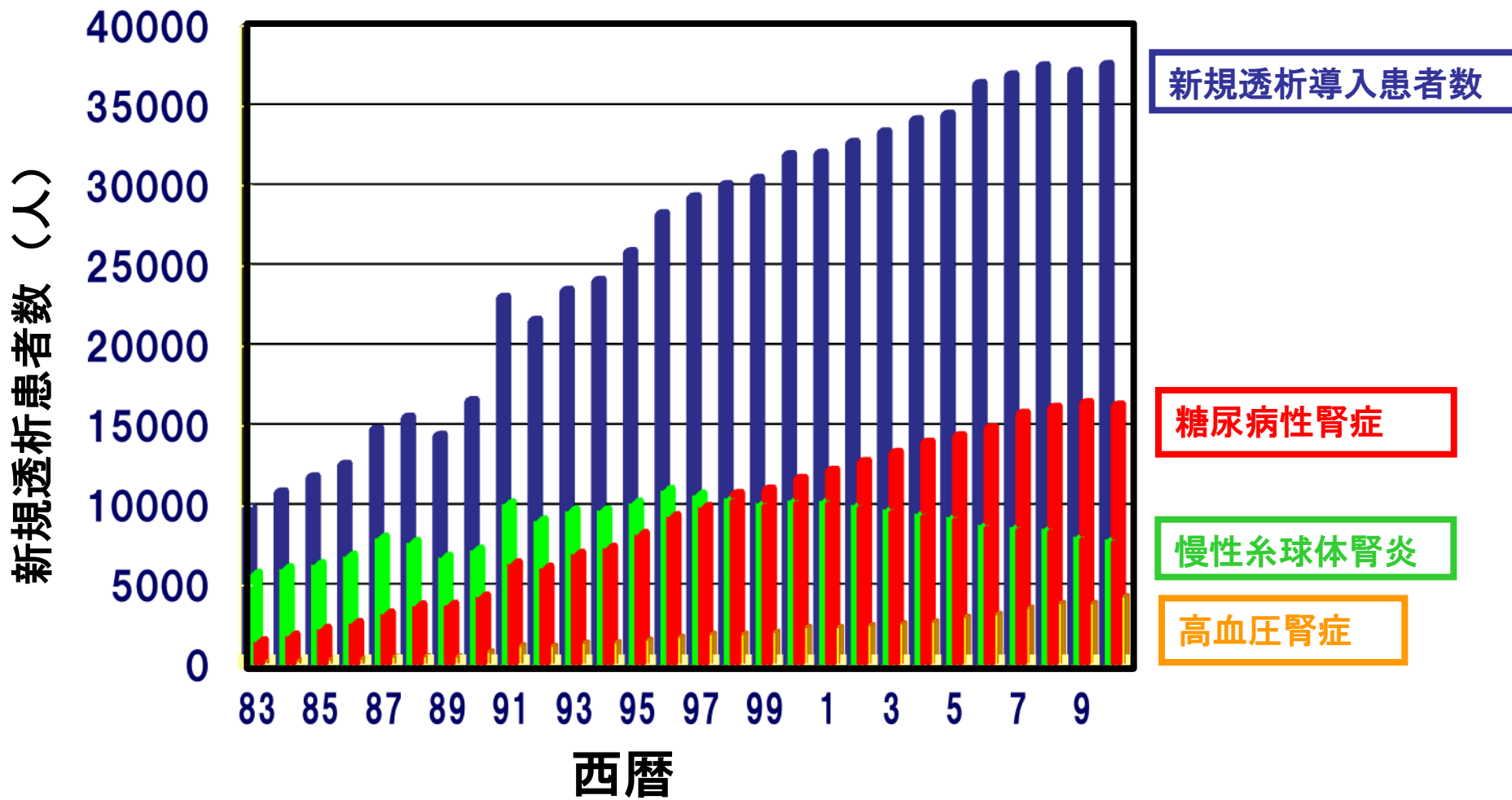
- (1) 糖尿病等の生活習慣病の予防対策を進めることができれば、通院患者を減らすことができ、更には重症化や合併症の発症を抑え、入院患者を減らすことができ、この結果、国民の生活の質の維持及び向上を図りながら医療費の伸びの抑制を実現することが可能となる。
- (2) 肥満に加え、高血糖、高血圧等の状態が重複した場合には、虚血性心疾患、脳血管疾患等の発症リスクが高くなる。
- (3) 特定健康診査は、糖尿病等の生活習慣病の発症や重症化を予防することを目的として、メタボリックシンドロームに着目し、生活習慣を改善するための特定保健指導を必要とする者を、的確に抽出するために行うものである。

特定健康診査・保健指導における 血清クレアチニン値、尿蛋白測定および慢性腎臓病(CKD)の意義に対する疑問点

- (1)慢性腎臓病(CKD)と他のNCD(メタボリックシンドローム、糖尿病、高血圧、心血管疾患)との関係は？
CKDは、心血管イベント発症や生活習慣病・NCDの発症・悪化の原因か？
- (2)CKDは生活習慣改善の特定健診・保健指導の対象疾患か？
- (3)尿蛋白と血清クレアチニン値の同時測定は、CKD早期発見、腎と心血管予後の予知に必要か？
- (4)CKDの特定保健指導、早期介入によるイベント抑制効果と医療経済的効果は？

日本の新規透析患者数の原疾患別年次推移 (日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の実況」より)

～2010年の透析新規導入の約6割は、糖尿病と高血圧が原因～

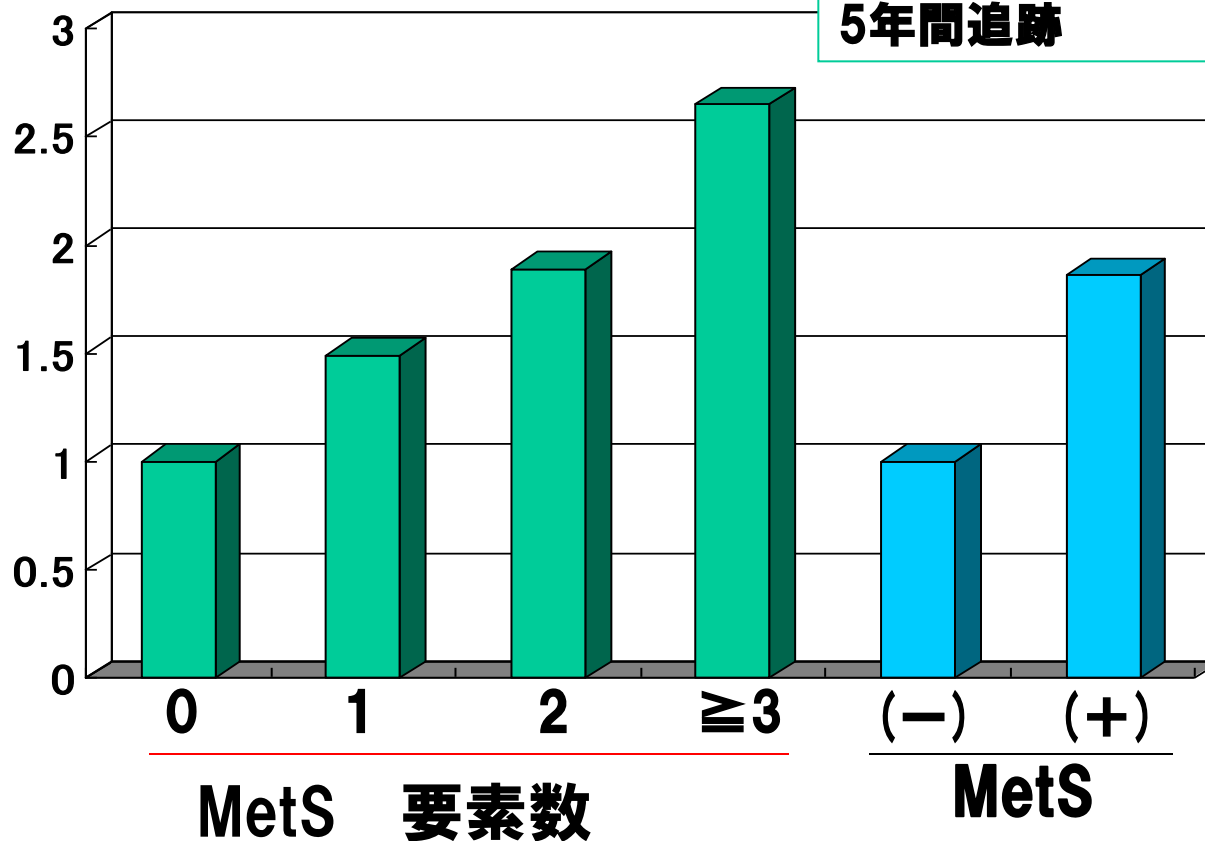


メタボの人は慢性腎臓病（CKD）になりやすい

慢性腎臓病（CKD）の定義：

- ①尿蛋白陽性（1+以上）・アルブミン尿 $> 30\text{mg /日}$ （gクレアチニン）
 - ②推定GFR（eGFR） $< 60\text{ml/min/1.73m}^2/\text{dl}$ （参考資料 No. 1）
- 以上のいずれかが、3か月以上持続する病態

CKD相対危険度



メタボ

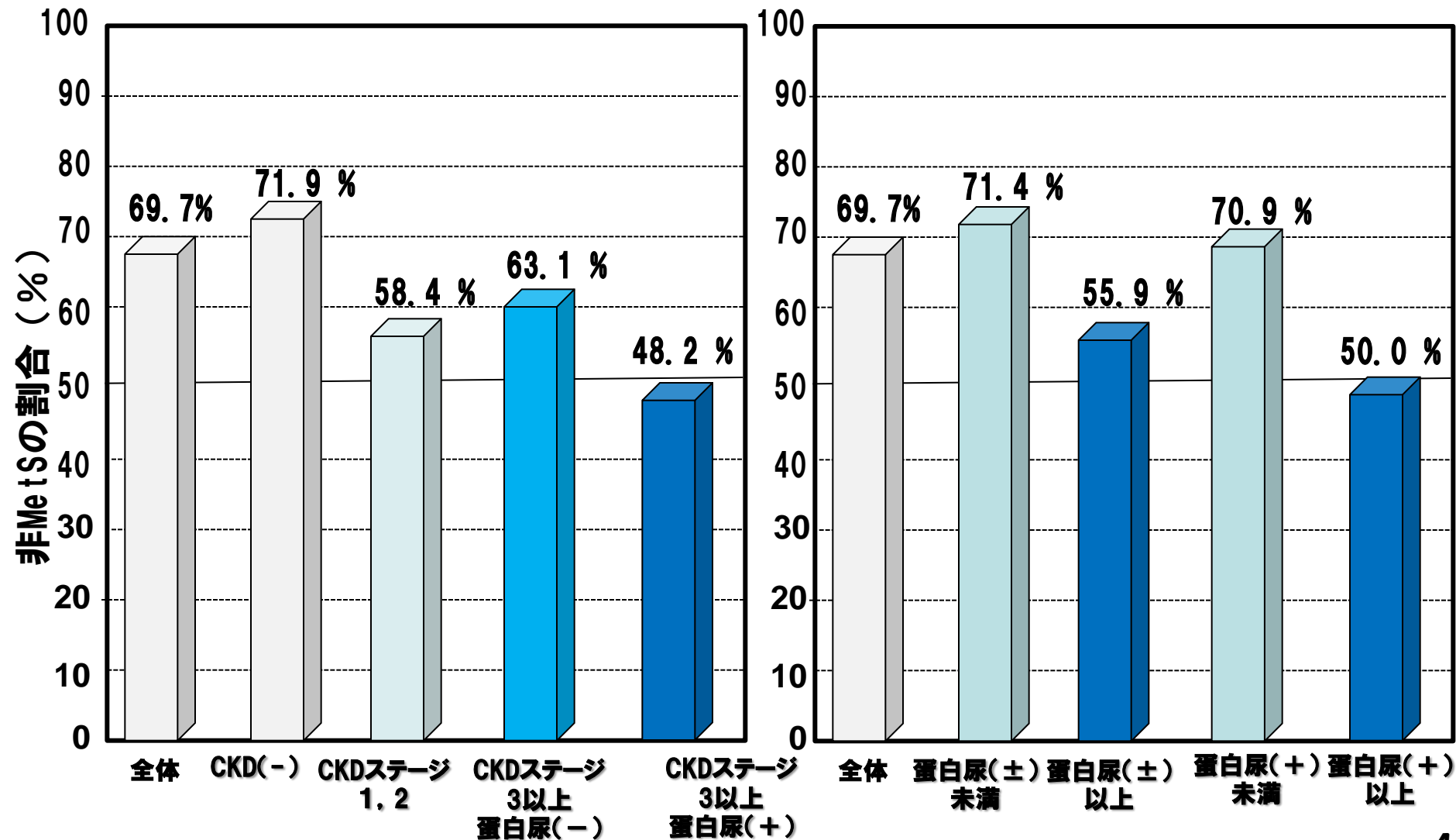
- BMI
- 血圧
- 脂質
(TG and/or HDL-C)
- 血糖

(年齢、性、喫煙、
飲酒 補正済み)

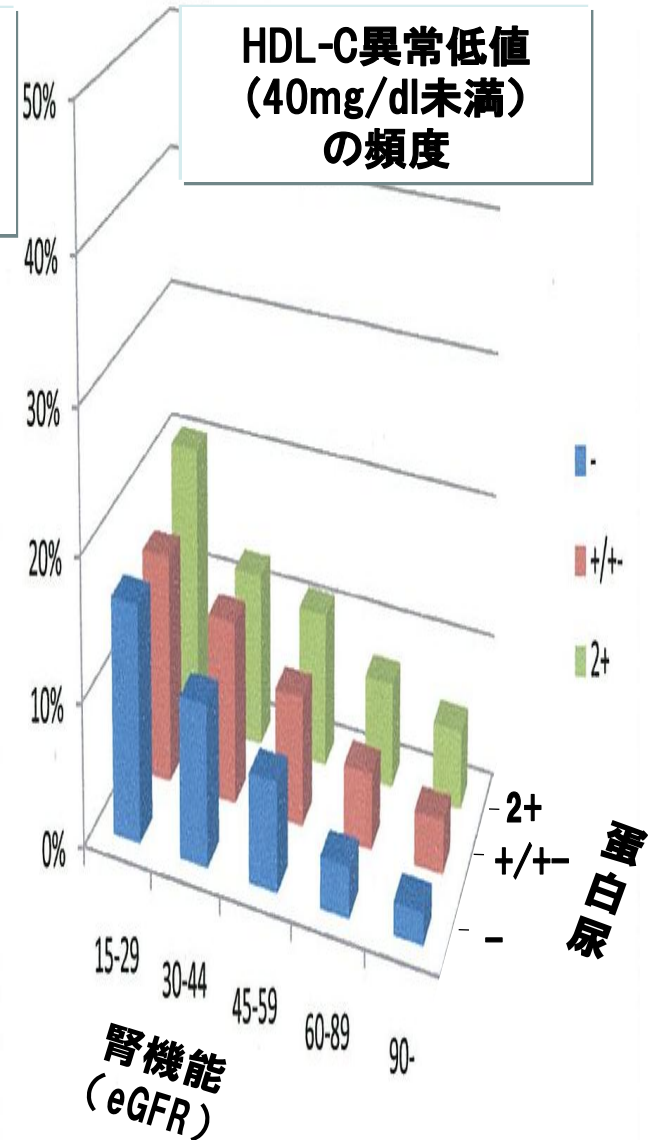
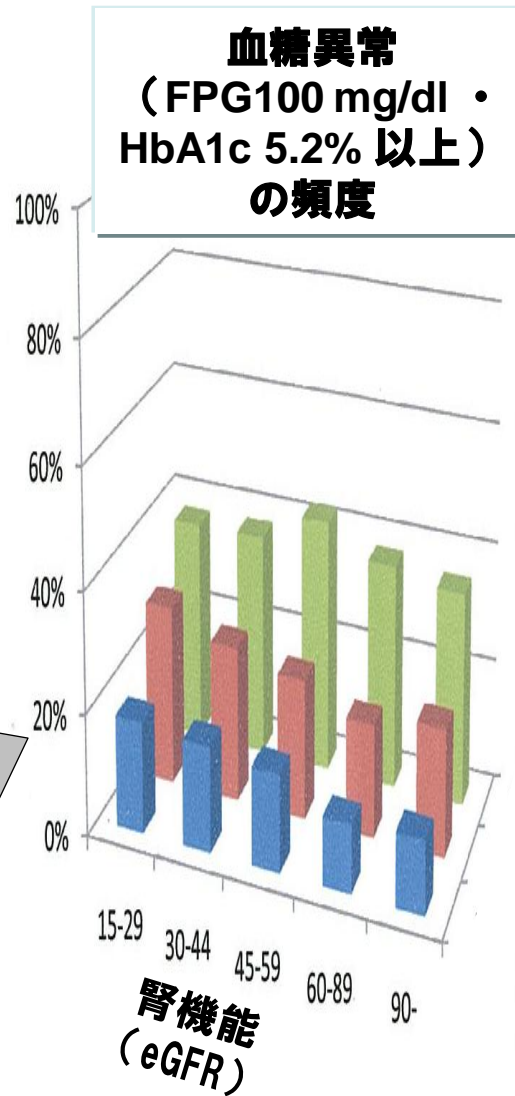
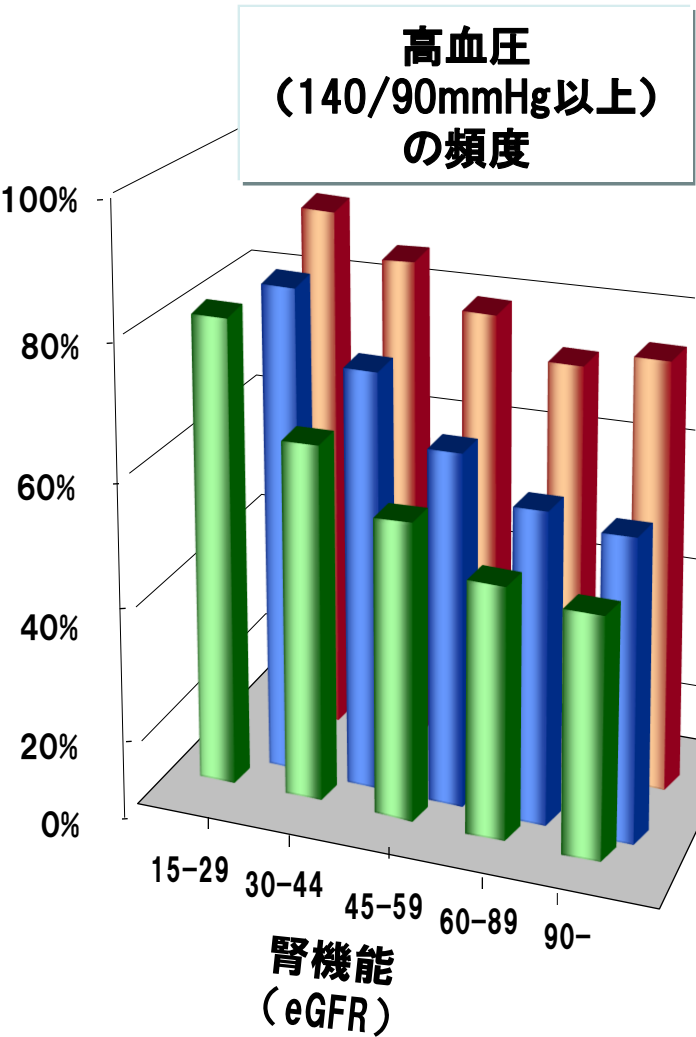
特定健診受診者のCKDステージ・蛋白尿の有無とメタボリック症候群（MetS）の非該当率の関係

平成21～23年厚労省科研費補助研究(渡辺班) 特定健診受診者125,933人の解析

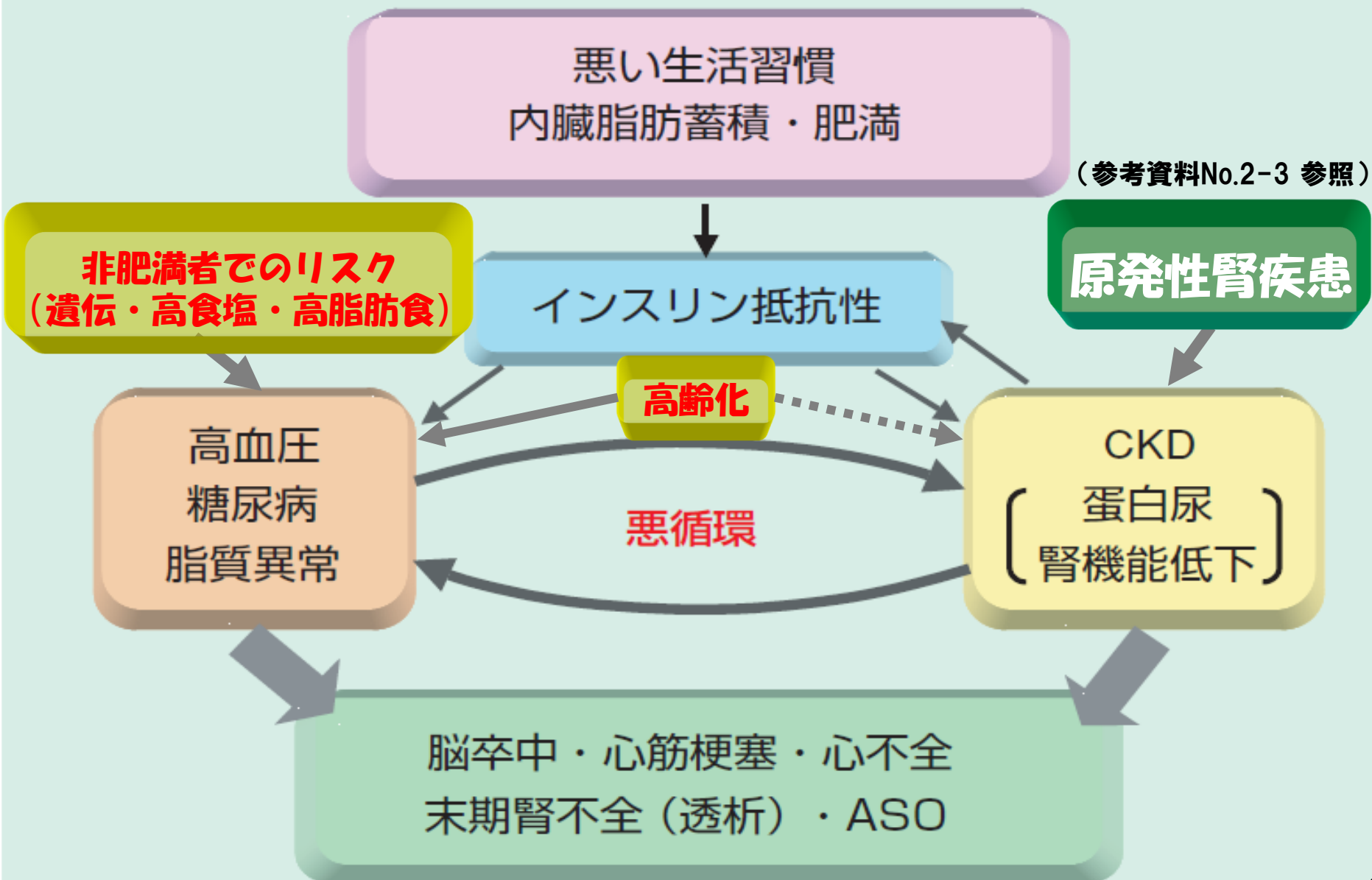
(参考資料No.2-3 参照;糖尿病、高血圧、肥満のCKD頻度への影響)



CKDと他のNCD (高血圧・血糖異常・脂質異常)との関連

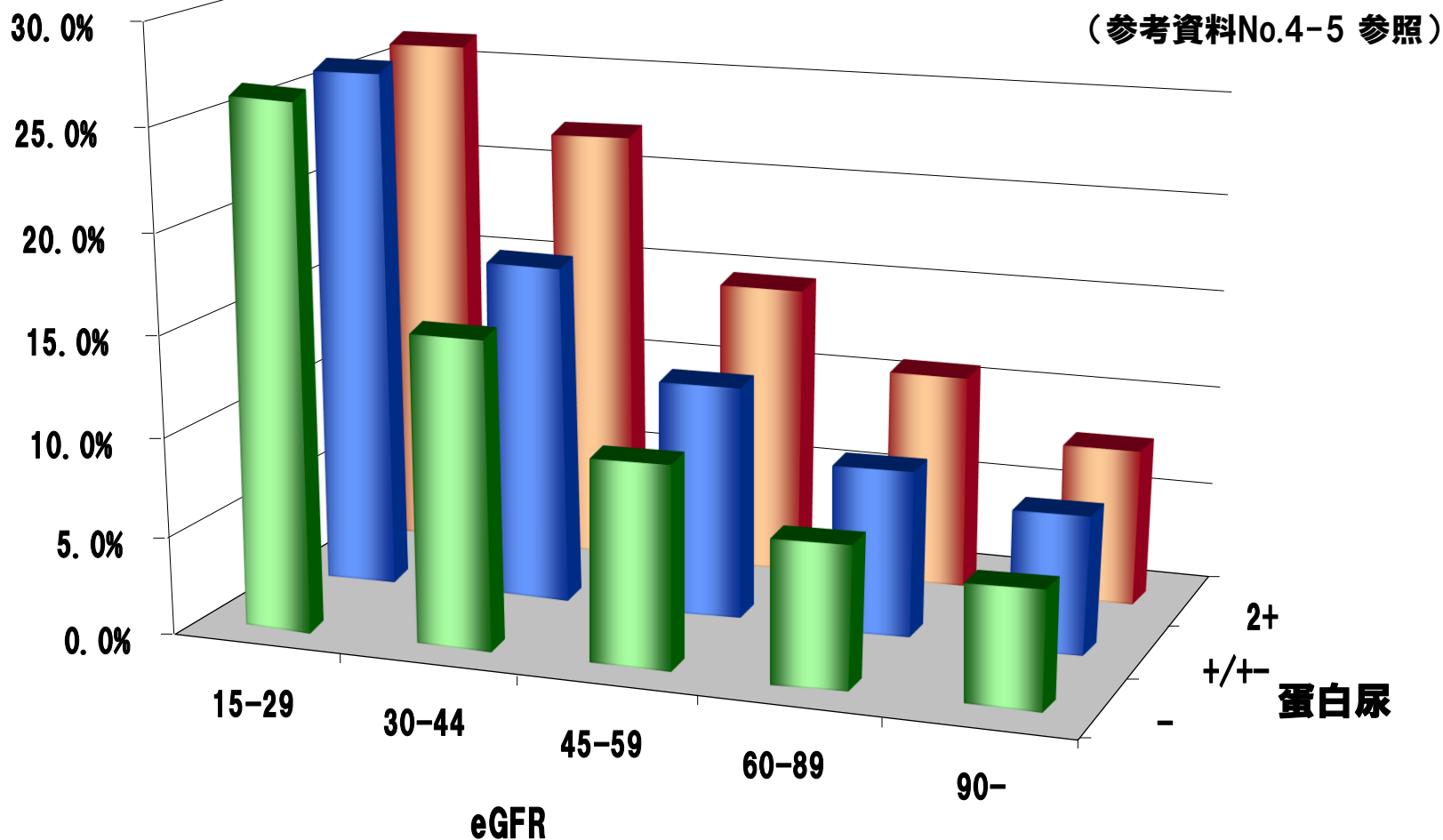


平成21～23年厚労省科研費補助研究(渡辺班) による全国の特定健診コホート群のデータ (N=332,174) の解析結果 Iseki K et al. Clin Exp Nephrol 2011 in press.



心血管イベント既往に対する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～



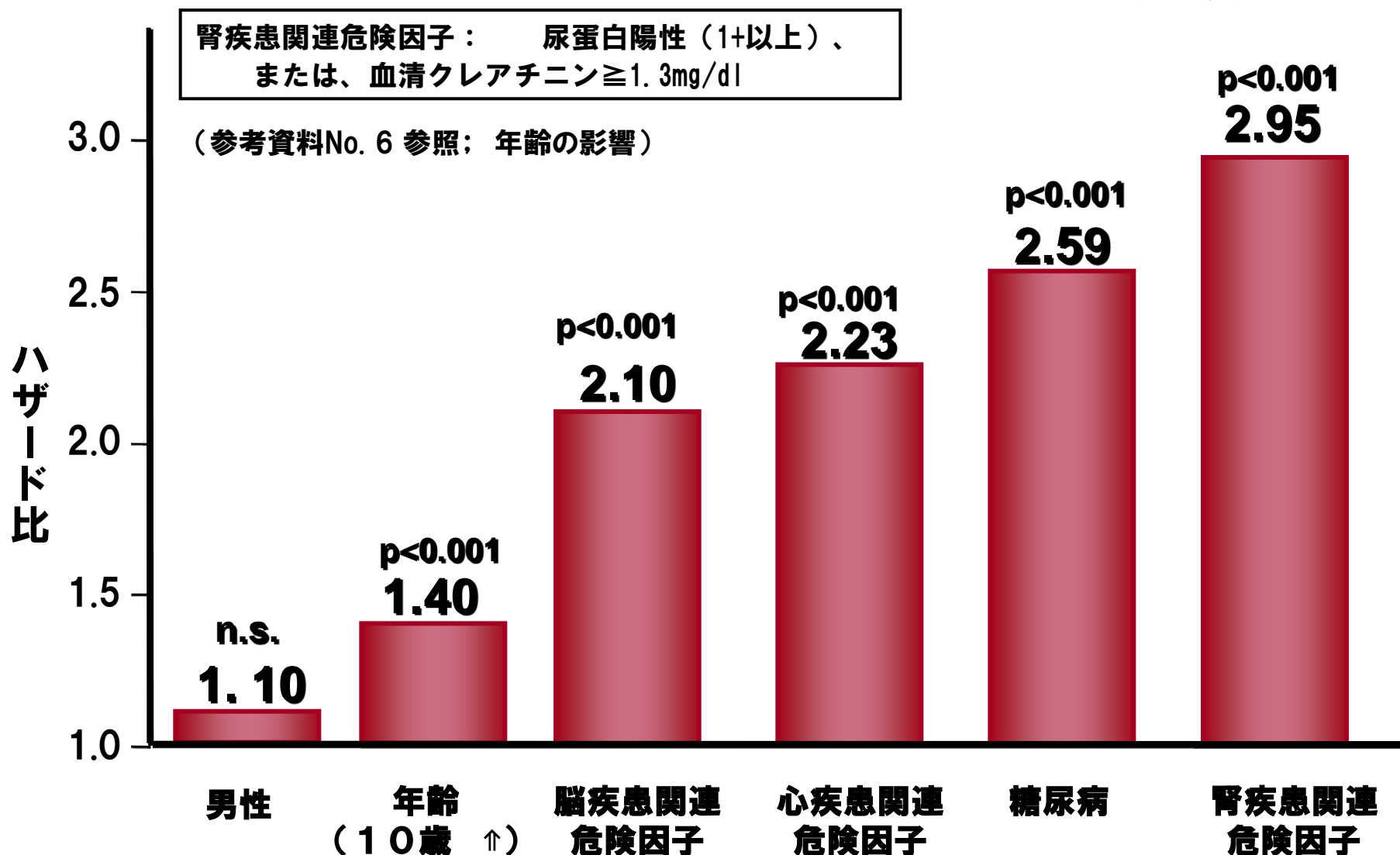
平成21～23年厚労省科研費補助研究(渡辺班)による全国の特定健診コホート群のデータ (N=332,174) の解析結果 Iseki K et al. Clin Exp Nephrol 2011 in press.

心血管系イベントの発現に影響した因子

～CASE-Jからの教訓：CKDは糖尿病と同等の危険因子～

腎疾患関連危険因子： 尿蛋白陽性（1+以上）、
または、血清クレアチニン ≥ 1.3 mg/dl

（参考資料No. 6 参照； 年齢の影響）



Cox回帰分析（BMI, 重症高血圧, 血管リスク, 治療群, 喫煙について補正）

糖尿病腎症の腎予後に対する腎機能とアルブミン尿の影響

糖尿病患者4,814人の事前登録前向き研究における透析導入に対するハザード比

～登録時の蛋白尿と腎機能低下の程度により透析例が増加する～

(参考資料No.7-8 参照; 各アウトカムへのリスクと年齢の影響)

アルブミン尿 (mg/gCr)

		<30	30 ≤, <300	300 ≤	平均観察期間 : 6.5年
eGFR (ml/min/m ²)	~90	REF (HR=1)	10.5 (3.0-36.9)	77.2 (23.3-256.4)	平均年齢 : 60歳
	90~60				登録時腎機能 Cr 0.8/eGFR 77
	60~45			309.2 (74.8-1277.2)	年齢・性別で補正
	45~30				
	30~			655.7 (191.8-2241.5)	

(平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班：今井班)

日本におけるCKD患者数 (%) (20歳以上)

～CKD患者1,330万人中、1,003万人 (75%) は血清Cr値で発見～

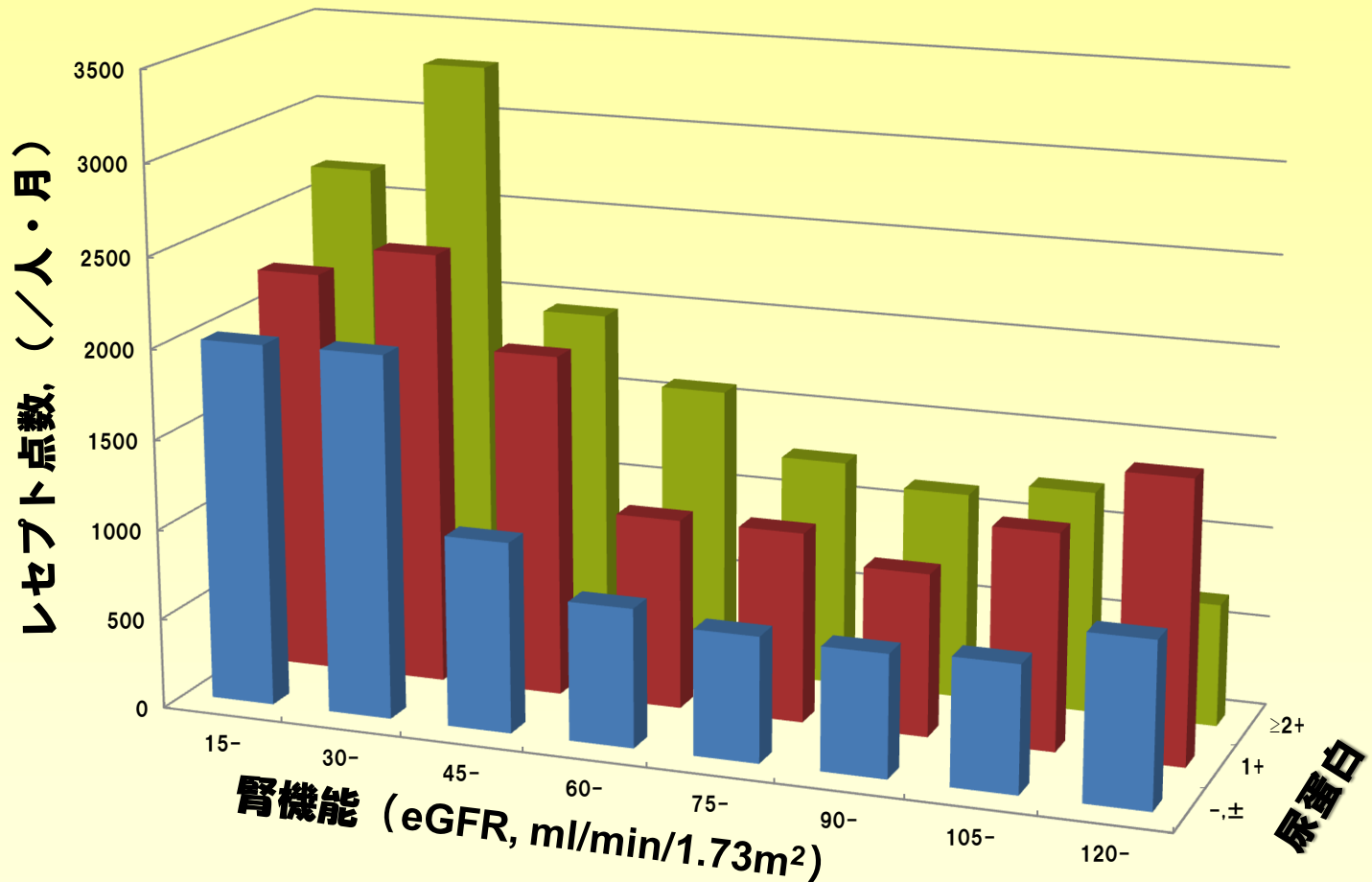
(参考資料No.9-10参照：国際腎臓学会の新CKD病期分類の日本版(案)と特定健診受診者の各病期での頻度)

GFRステージ	GFR (mL/分 /1.73m ²)	～±	1+以上
G1	≥90	2803万人	61万人(0.6%)
G2	60-89	6187万人	171万人(1.7%)
G3a	45-59	886万人(8.6%)	58万人(0.6%)
G3b	30-44	106万人(1.0%)	24万人(1.0%)
G4	15-29	10万人(0.1%)	9万人(0.1%)
G5	<15	1万人(0.01%)	4万人(0.03%)

青のところが、CKDに相当する。白字の部分はCr測定が必須。

腎機能、蛋白尿とレセプト点数の関係

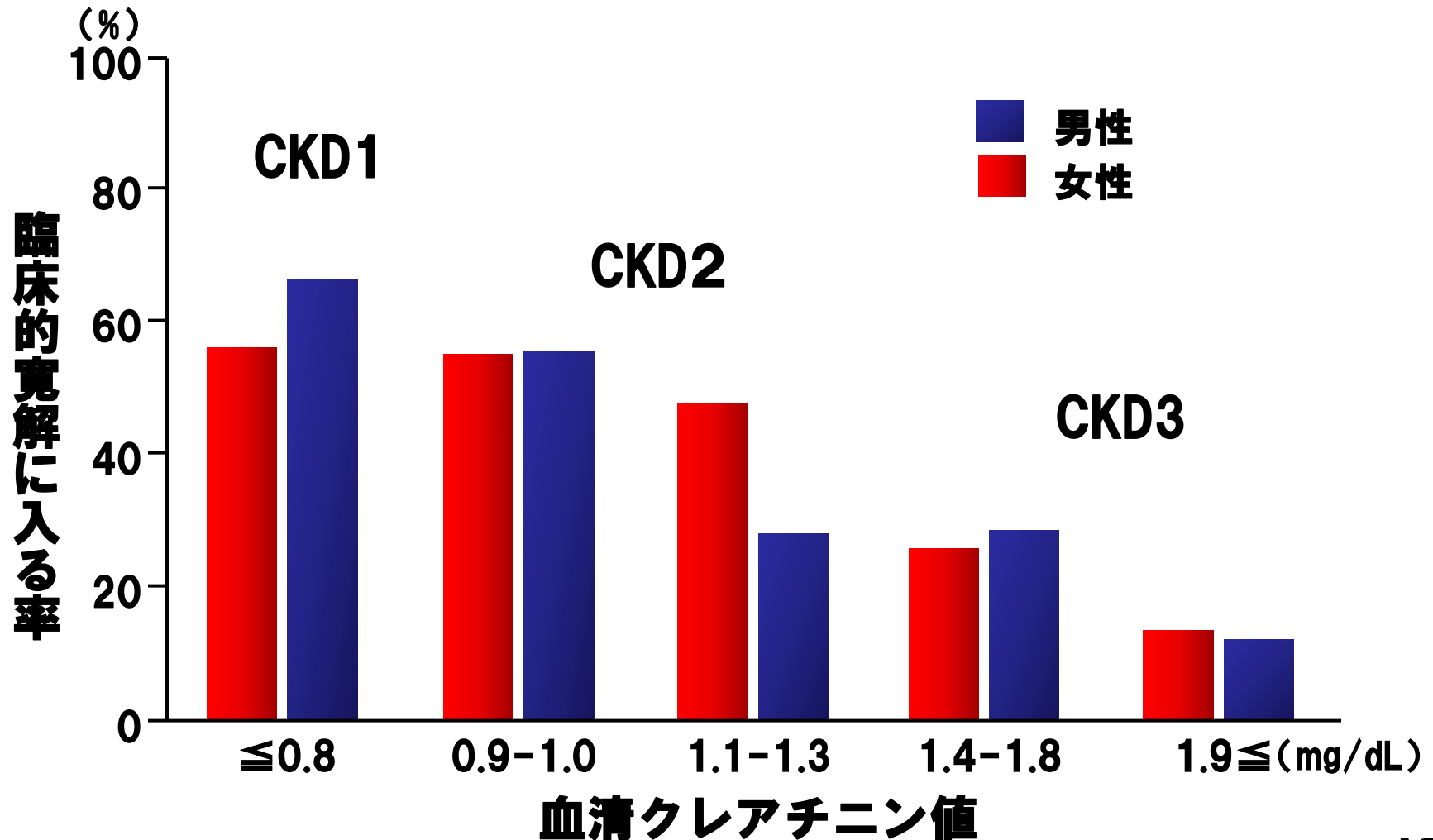
2008年度沖縄県協会保健健診受診者(N=74,305)の2008～9年度レセプト情報(N=773,276枚)



eGFR<15 (N=68)を除く 1人平均:10.3枚(0～148枚)平均観察期間:16.5か月(1～24カ月)
 平均点数, 人・月:766点(0～83,256) 期間中の資格喪失者 10857人(14.6%)

治療開始時血清クレアチニンと治療効果（IgA腎症）

～早期の治療開始で60%以上の臨床的寛解～



糖尿病性腎症寛解 (Remission) のエビデンス

～早期の治療開始で50%程度の臨床的寛解～

1 型糖尿病 (< 5%)

2 型糖尿病 (>95 %)

正常アルブミン尿(CKD0)

- 1) Perkins et al, NEJM 348: 2285-2293, 2003
Regression: 58% (尿中アルブミン/年が50%減少)
- 2) Giordino et al, Diabetologia 47: 1020-1028, 2004
Remission: 50.6% (正常アルブミン尿へ変化)

- 1) Gaede, et al, NDT 19: 2784-2788, 2004
Remission 30% (アルブミン尿 <30 mg/日)
- 2) Araki et al: Diabetes 54: 2983-2987, 2005
Remission: 51% (正常アルブミン尿へ変化)
Regression: 58% (尿中アルブミン/2年が50%減少)

50%

微量アルブミン尿(CKD1)

- 3) Hovind et al, Diabetes Care 24 , 1972-1977, 2001
Remission : 22% (アルブミン尿 < 0.6 g/日一年以上継続)
- 4) Hovind et al, Kidney Int 66 , 1180-1186, 2004
Remission: 26% (ネフローゼ状態から
アルブミン尿 < 0.6 g/day一年以上継続)
- 5) Hovind et al, Kidney Int 60 , 277-283, 2001
Remission: 31% (アルブミン尿 < 200 µg/minが1年以上、
前値の30%以下)
- Regression: 22%** (GFR低下率 1 ml/ 分/ 年 以下)

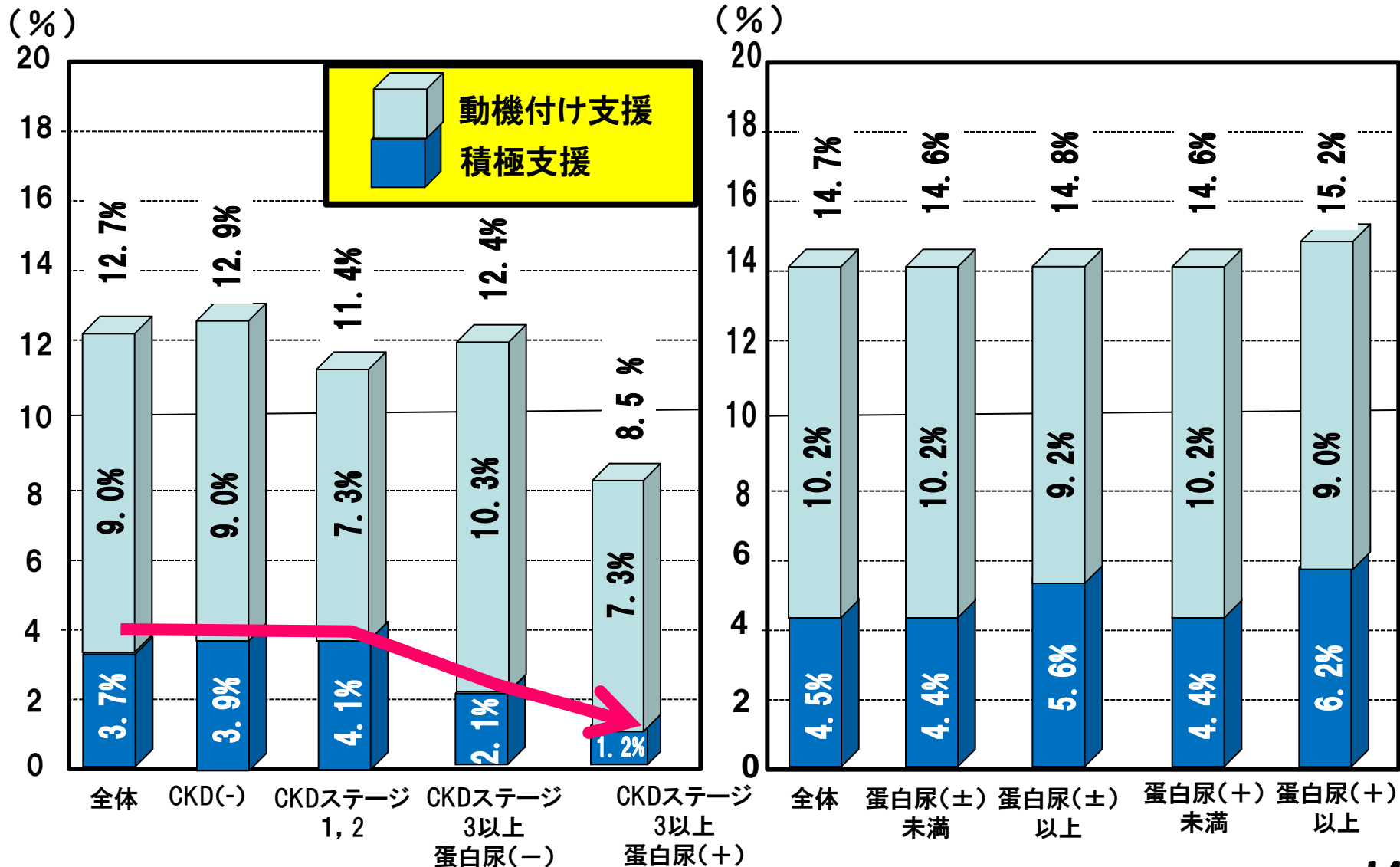
30%

顕性腎症(持続性蛋白尿)(CKD1-4)

末期腎不全(透析・移植)CKD5

特定健診受診者のCKDステージ・蛋白尿の有無と 保健指導対象者（動機付け支援・積極支援）の割合

平成21～23年厚労省科研費補助研究(渡辺班) 特定健診受診者125,933人の解析



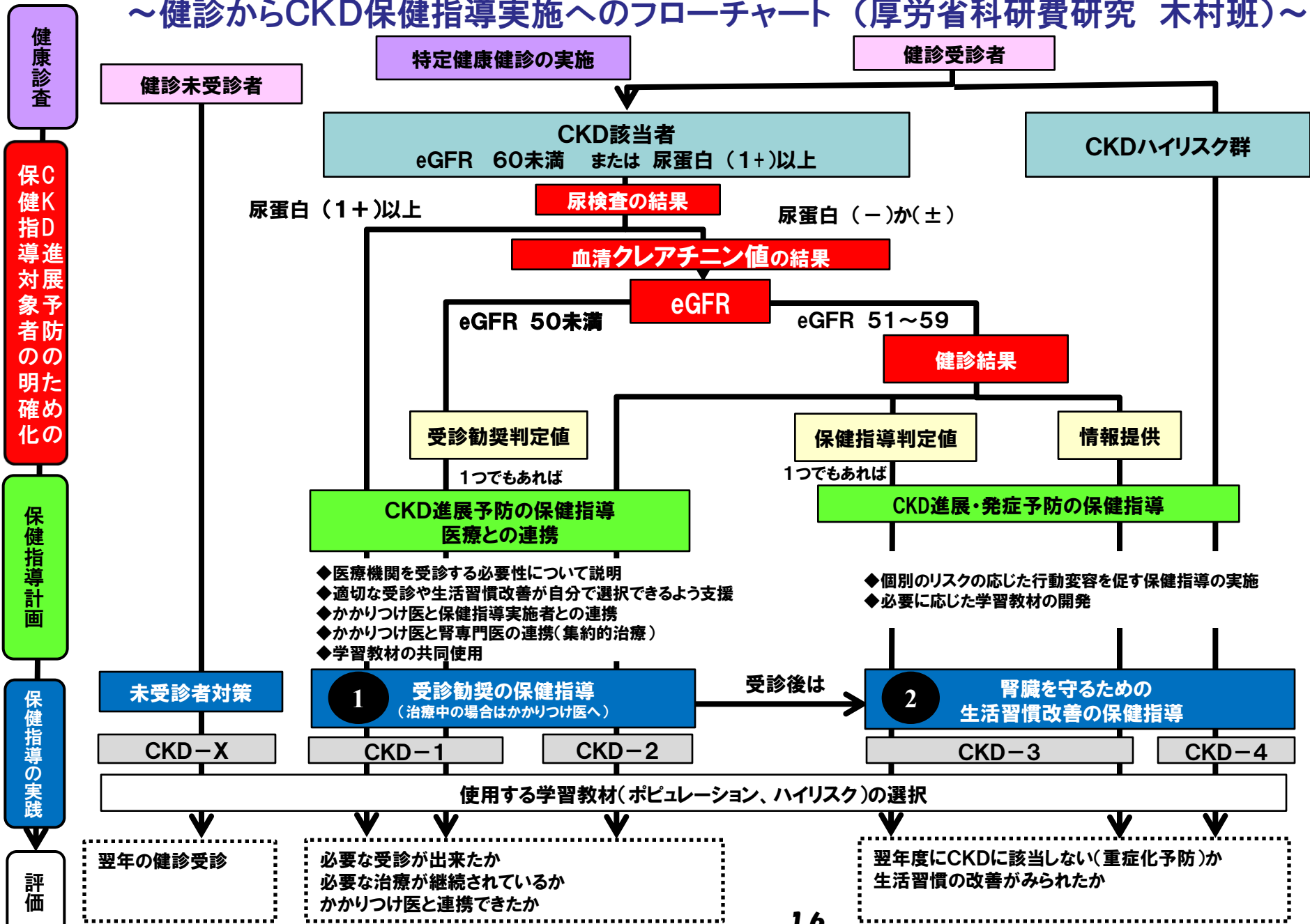
特定健診の検査結果による受診勧奨・保健指導基準

	受診勧奨判定値	検査項目	保健指導判定値	位置づけ	保険点数
体格	25以上	BMI	24.9未満	○	
	男 85以上 女 90以上	腹囲	男 85未満 女 90未満	○	
血圧	140~/90~	血 圧 (mmHg)	130~139/85~89	○	
血糖	126~	空腹時血糖 (mg/dl)	100~125	□	11
	6.1~	HbA1c (%)	5.2~6.0	□	50
脂質	140~	LDLコレステロール(mg/dl)	120~139	○	18 (TC 17)
	34~	HDLコレステロール(mg/dl)	35~39	○	17
	300~	中性脂肪 (mg/dl)	150~299	○	11
肝機能	61~	AST(GOT) (U/I)	31~60	○	17
	61~	ALT(GPT) (U/I)	31~60	○	17
	101~	γ-GT(γ-GPT) (U/I)	51~100	○	11
血算	男 13.0未満 女 12.0未満	血色素 (g/dl)	男 12.0~12.9 女 11.0~11.9	■	22
心関連	所見あり (要医療)	心電図	所見あり (要経過観察)	■	11
腎関連	基準なし	尿蛋白	基準なし	○	26 (尿定性一般)
	基準なし	クレアチニン	基準なし	×	11

腎疾患は、特定健診による保健指導・受診勧奨の機会が乏しい！

CKD進展予防のための健診・保健指導(案)

～健診からCKD保健指導実施へのフローチャート (厚労省科研費研究 木村班)～



保健指導によるCKD進展予防の具体的事例

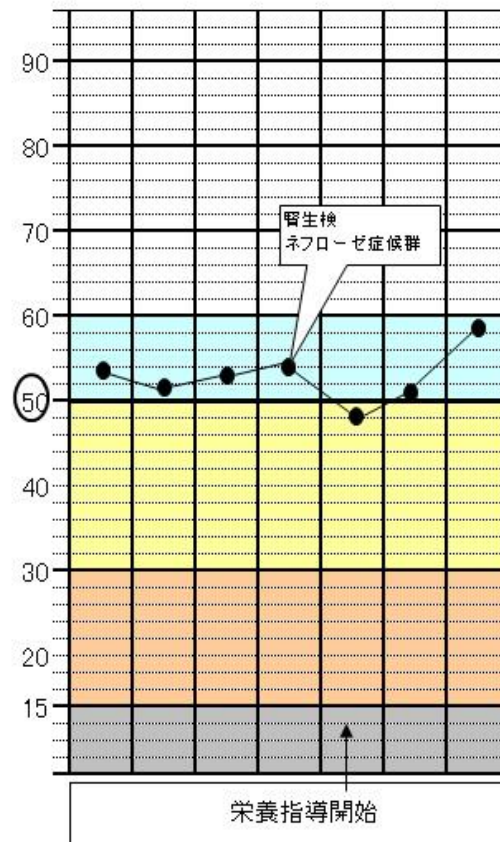
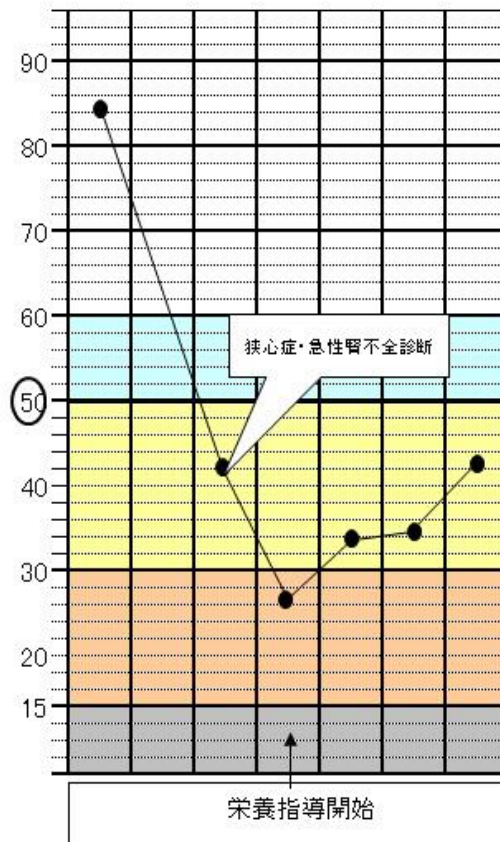
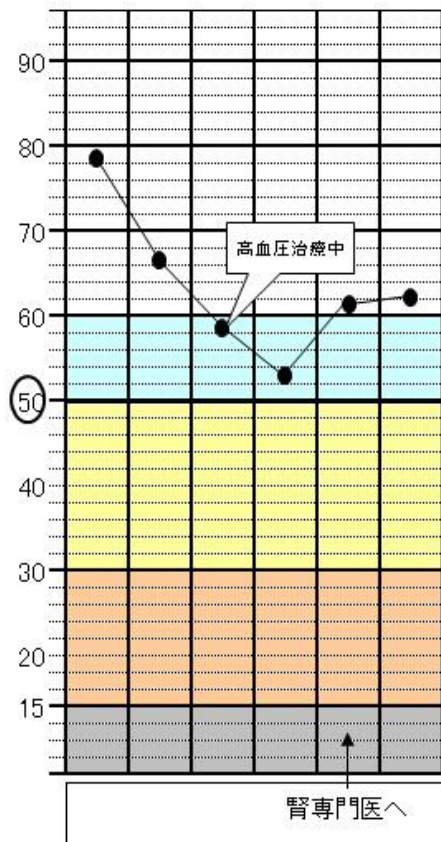
(北海道 上川町 松川洋子 保健師のフローチャートに基づく保健指導の実例報告)

私の腎機能	検査年月
	年齢
	eGFR
	クレアチニン
	尿蛋白
	尿潜血

Aさん	H14年	H16年	H17年	H18年	H19年	H20年
	64歳	66歳	67歳	68歳	69歳	70歳
	78.3	66.2	58	53.1	61.6	61.9
	0.77	0.89	1.00	1.08	0.94	0.93
	(+)	(2+)	(2+)	(2+)	(2+)	(-)
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Bさん	H11年	H19.10	H19.12	H20.3	H20.6	H20.7
	68歳	76歳	77歳	77歳	77歳	77歳
	85.4	42	27	32.7	34	41.8
	0.7	1.3	1.94	1.63	1.57	1.3
	(3+)					(-)

Cさん	H16.11	H17.11	H18.11	H19.12	H20.1	H20.3	H20.7
	62歳	63歳	64歳	65歳	65歳	66歳	66歳
	54	51.2	51.4	53	48	50.7	58.8
	1.09	1.14	1.13	1.13	1.10	1.14	1.00
	(2+)	(±)	(±)	(±)	(-)	(±)	(-)
						(-)	(-)

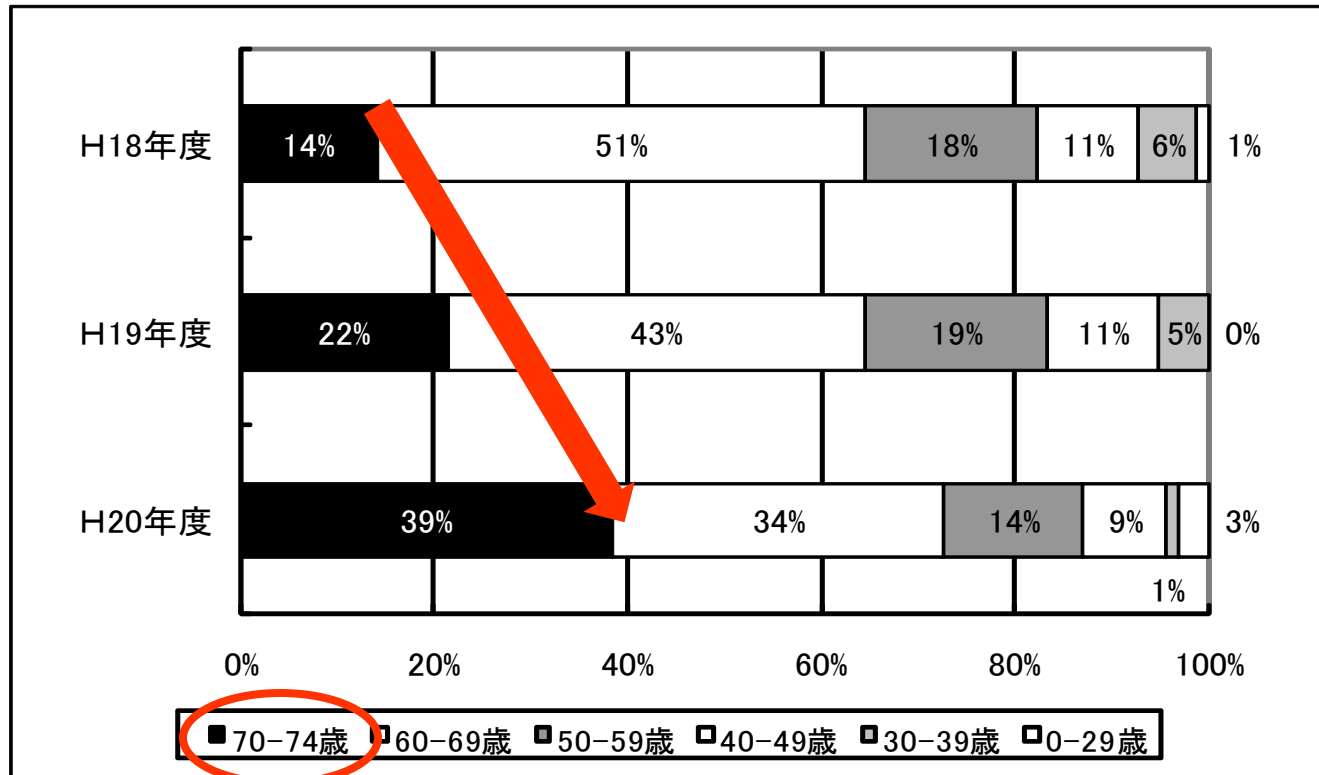


透析導入を、「1年でも先延ばしにしたい」という思いで

取組んできましたが...

尼崎市 新規透析導入者の年代別推移

(尼崎市市民サービス室 野口緑氏 提供)



1年先延ばしになれば、生涯にわたる医療費も適正化できます。
1人年間620万円×年数。

国保被保険者の新規人工透析の月別人数(尼崎市国保レセプト調べ)

	18年度	19年度	20年度	21年度
4～3月 合計	85	80	72	67
4月	6	7	11	8
5月	6	9	5	5
6月	8	11	9	7
7月	10	8	6	5
8月	6	8	3	2
9月	4	6	7	2
10月	15	3	4	6
11月	8	7	4	1
12月	4	3	2	8
1月	9	8	10	11
2月	5	3	7	5
3月	4	7	4	7

まとめ

(1)慢性腎臓病(CKD)と他のNCD(メタボリックシンドローム、糖尿病、高血圧、心血管疾患等)

との関係は？ CKDは、心血管イベント発症や生活習慣病・NCDの発症・悪化の原因か？

→ **CKDと他のNCD・生活習慣病は悪循環によって相互に増悪過程を形成するが、半数以上は非肥満者であり、糖尿病、高血圧、蛋白尿を有さない例も多い。**

(2)CKDは生活習慣改善の特定健診・保健指導の対象疾患か？

→ **現状の特定健診・保健指導では、多くのCKDが対象とならず、蛋白尿と血清クレアチニン値を必須項目・受診勧奨項目とする必要がある。**

(3)尿蛋白と血清クレアチニン値の同時測定は、CKD早期発見、腎と心血管予後の予知に必要か？

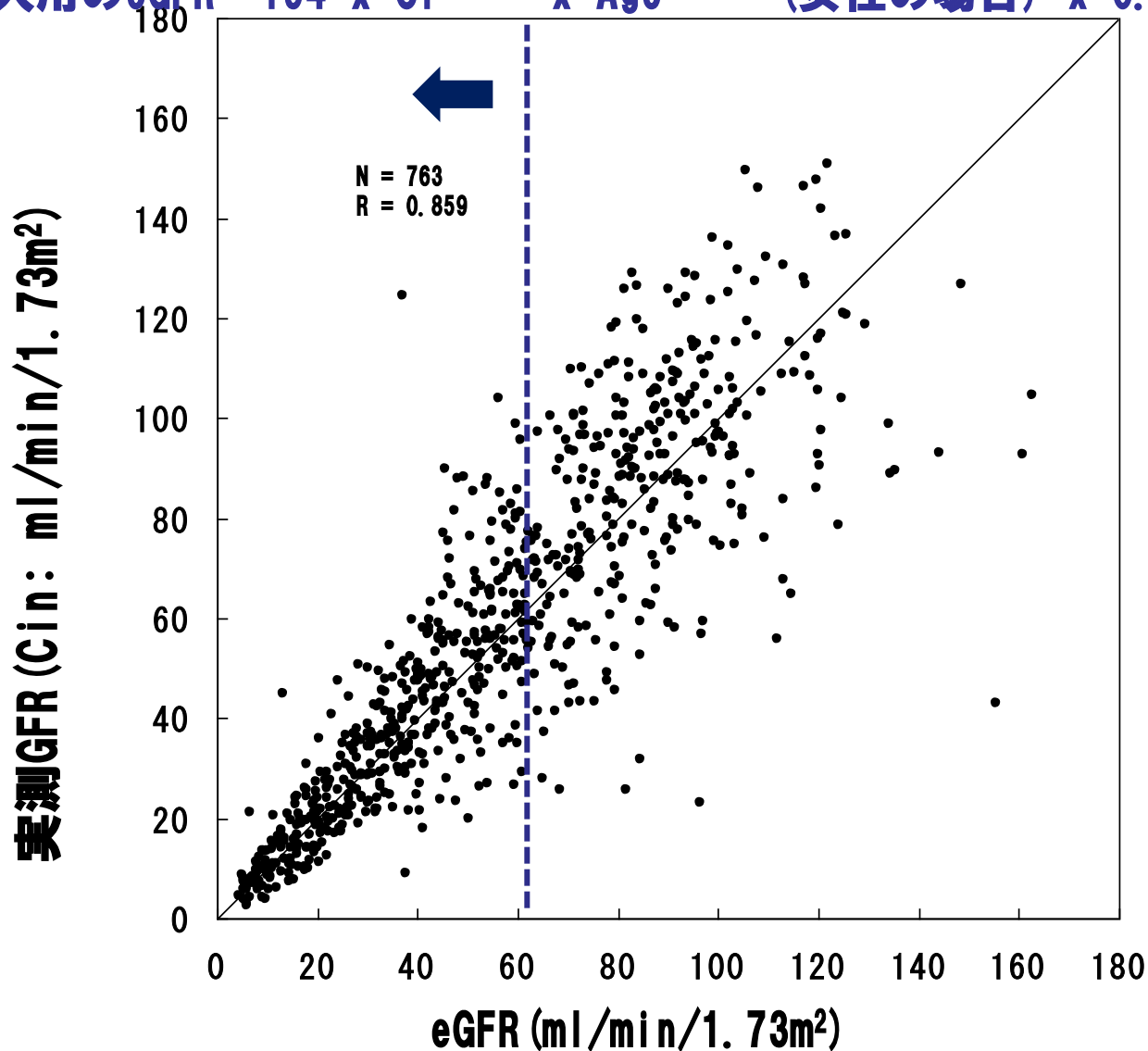
→ **蛋白尿と血清クレアチニン値は、透析導入・心血管イベントと保険点数の独立したリスクなので、尿蛋白と血清クレアチニン値の同時測定が必要である。
これを踏まえた新CKD病期分類が提唱されている。**

(4)CKDの特定保健指導、早期介入によるイベント抑制効果と医療経済的効果は？

→ **CKDと生活習慣病と悪循環を断つための保健指導と早期治療で心血管イベント発症と透析導入の予防の可能が示唆されており、それによる医療経済的効果も期待される。**

日本人の推算GFR (eGFR) と実測GFR (Cin) の関係

日本人用のeGFR = $194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ (女性の場合) $\times 0.739$ (ml/min/1.73m²)



CKD (GFR < 60 ml/min/1.73m²)、特定健診受診年齢 (40~74歳) では、誤差が比較的少ない

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	

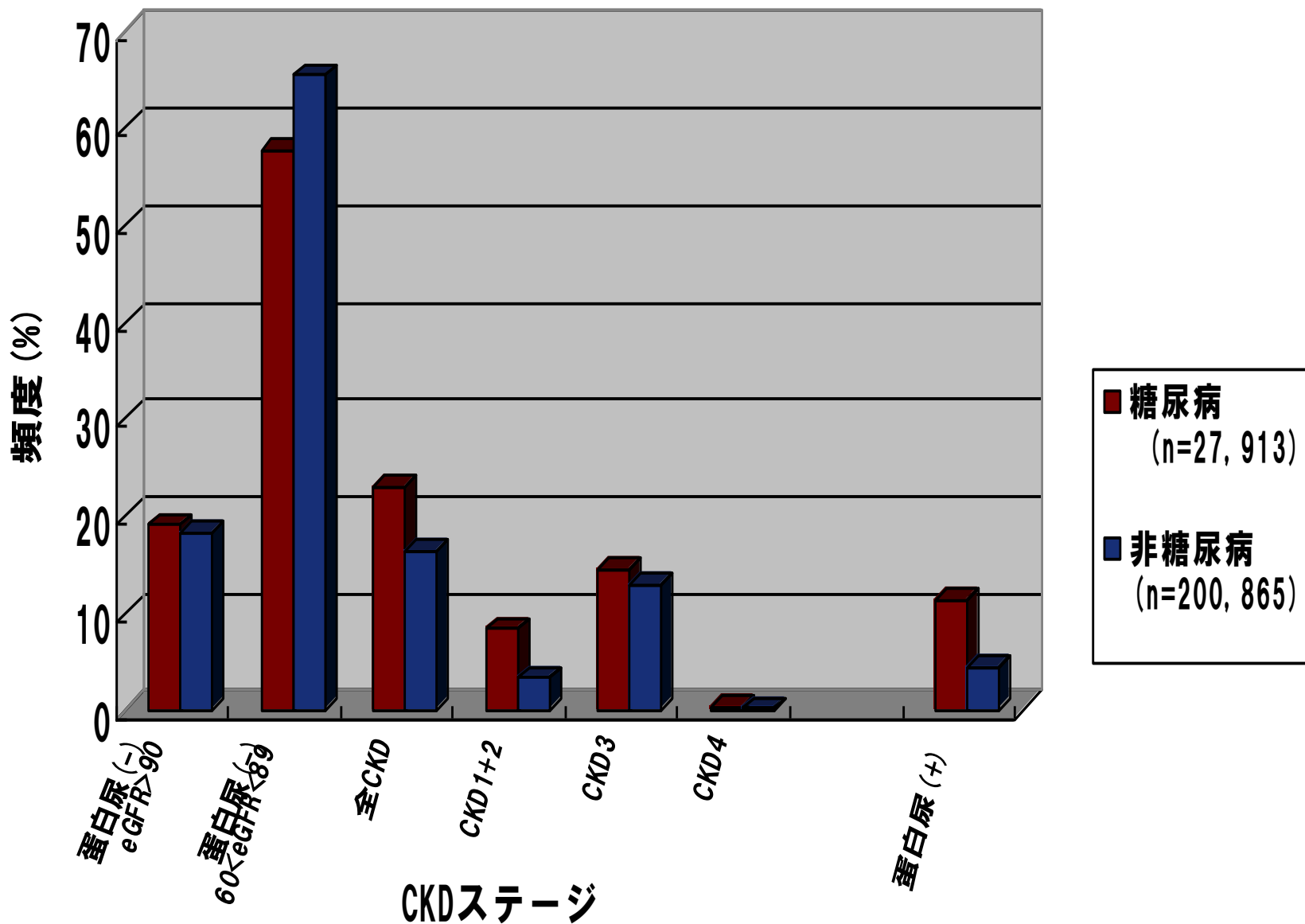
BMI25以上、尿蛋白1+以上を除く

eGFR		
60<	14, 732	10. 77%
60-	122, 109	
総計	136, 841	

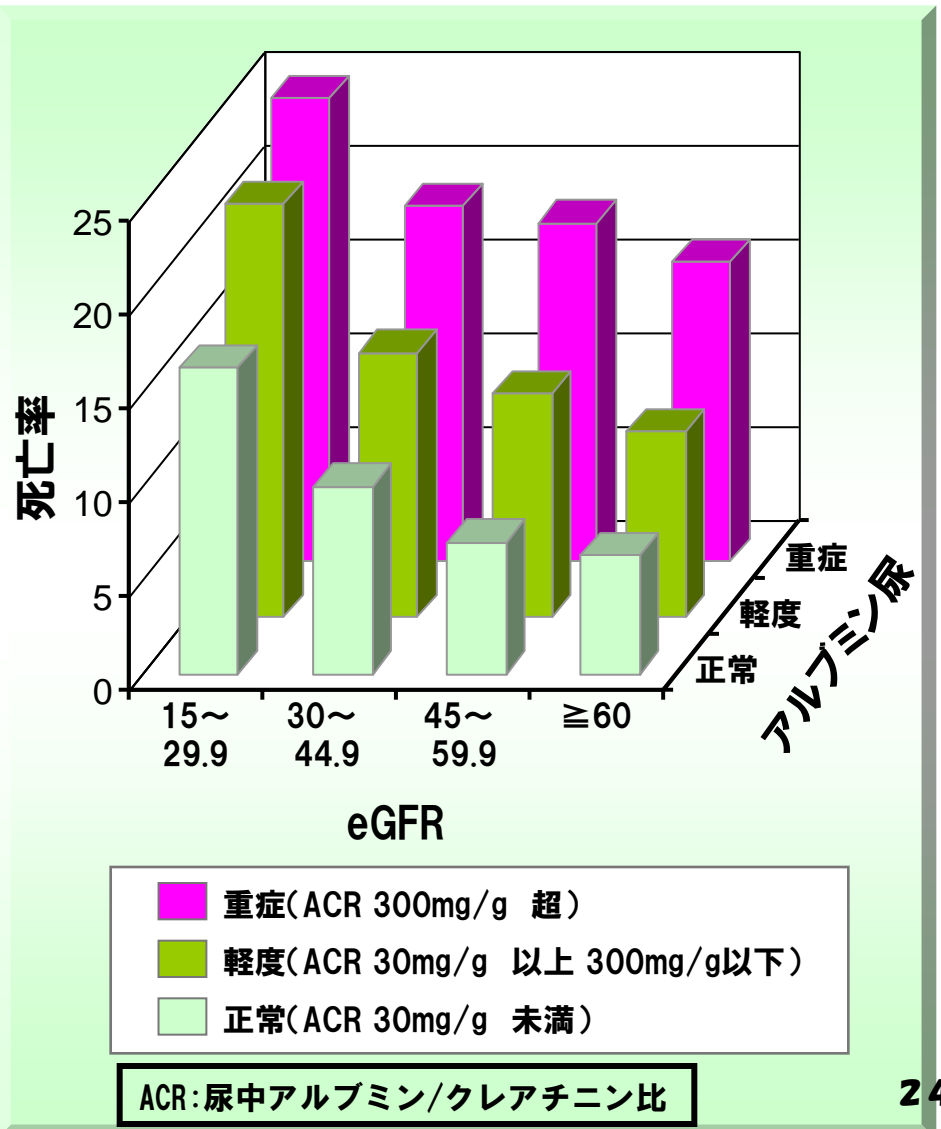
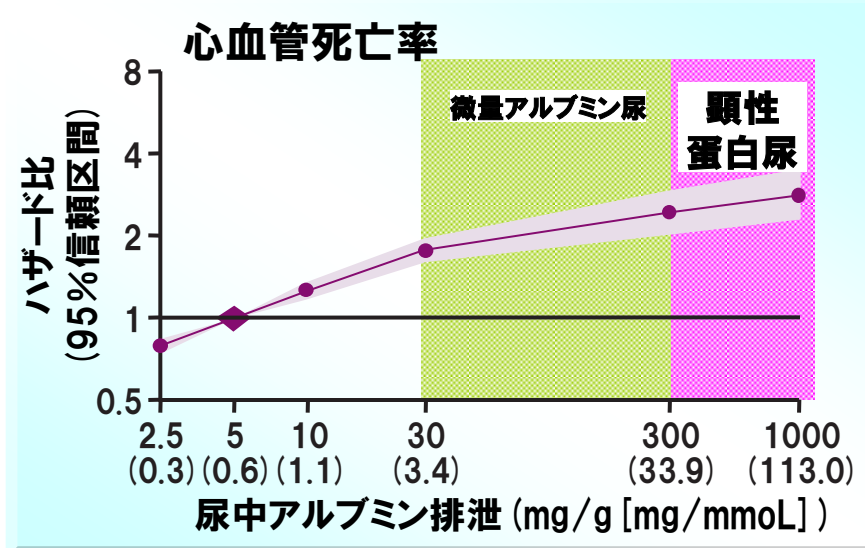
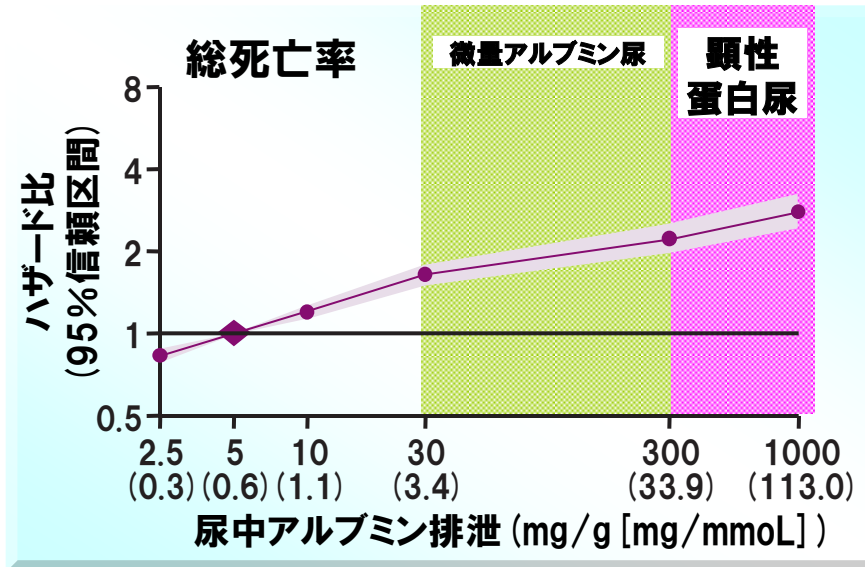


糖尿病と非糖尿病のCKD病期別頻度の比較

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=228,778) の解析結果
Fujimoto S et al. Diabetes Care 2012 in press



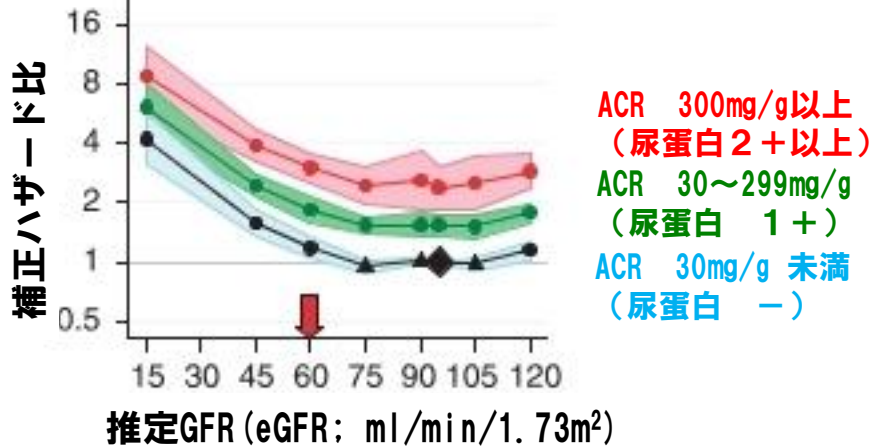
アルブミン尿と心血管死亡リスクの関係



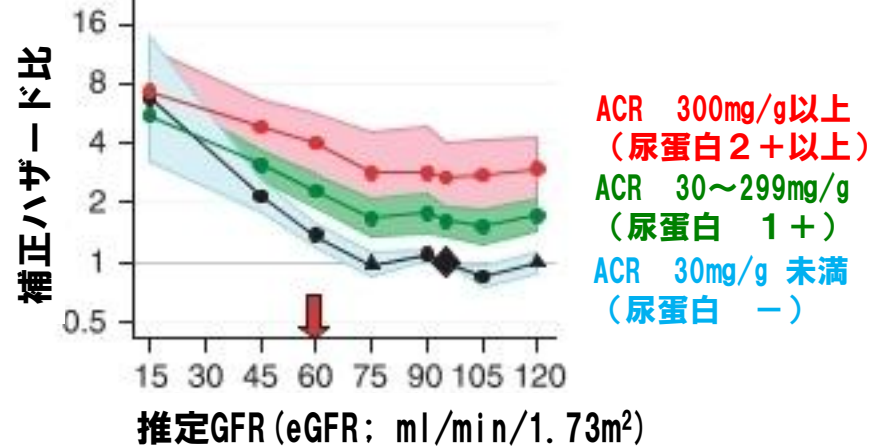
アルブミン尿の程度による腎機能（eGFR）別のイベント発症率

～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～

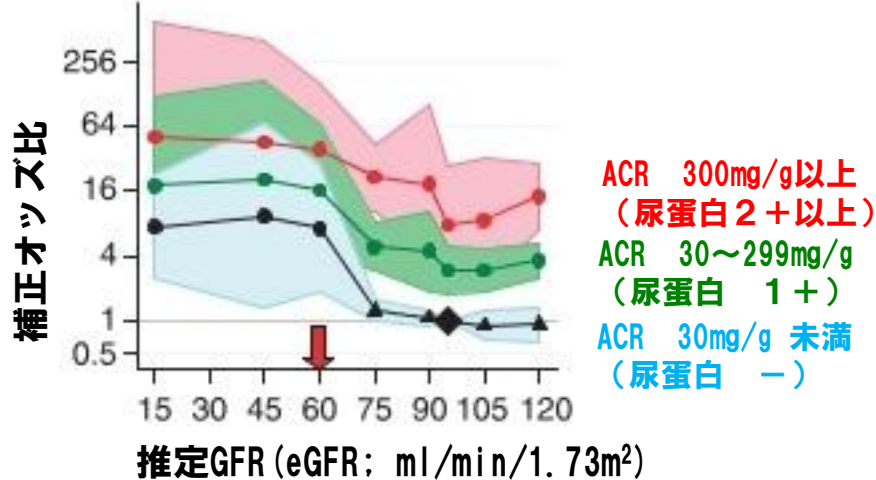
総死亡



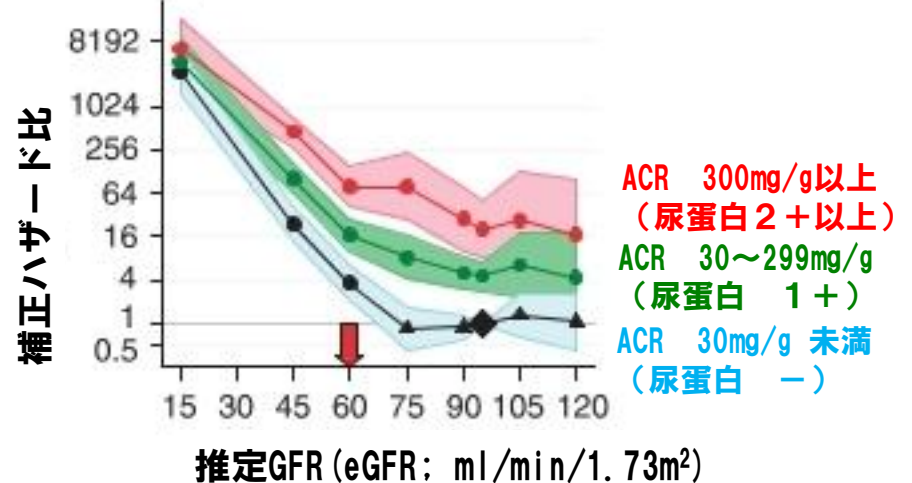
心血管死亡



慢性腎臓病（CKD）の進展



末期腎不全



ACR:尿中アルブミン/クレアチニン比

腎機能（eGFR）低下のアウトカムに対する年齢別効果

Levey AS et al. Kidney Int. 80:17-28, 2011

～全世界45コホート1,555,332人のメタ解析～

アウトカム	65歳未満における 補正ハザード比 またはオッズ比 (95%信頼限界)	65歳以上における 補正ハザード比 またはオッズ比 (95%信頼限界)
	総死亡	1.9 (1.4-2.5)
心血管死亡	1.3 (0.6-3.2)	1.4 (1.2-1.8)
末期腎不全	3.1 (1.1-8.3)	3.4 (1.6-7.2)
急性腎障害	1.8 (1.4-2.2)	2.0 (1.8-2.3)
腎疾患の進展	2.5 (0.8-8.1)	3.4 (1.9-5.9)

死亡： 対照群(eGFR90-105ml/min/1.73m²、アルブミン尿10mg/g未満、蛋白尿陰性)に対する腎機能低下者(eGFR45-59ml/min/1.73m²、アルブミン尿10mg/g未満、蛋白尿陰性)のハザード比
腎イベント： 対照群(eGFR60ml/min/1.73m²以上、アルブミン尿30mg/g未満、蛋白尿痕跡以下)に対する腎機能低下者(eGFR45-59ml/min/1.73m²、アルブミン尿30mg/g以上、蛋白尿陽性)のハザード比またはオッズ比

糖尿病腎症の各イベントに対する腎機能とアルブミン尿の影響

糖尿病患者4,814人の事前登録前向き研究におけるイベントに対するハザード比

～腎機能低下により正常／微量アルブミン尿群の腎イベント、総死亡が増加する～

腎イベント

心血管イベント

	eGFR ≥90		eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30
正常 アルブミン尿	Ref		0.7	1.7	6.0
微量 アルブミン尿	4.0	3.2	3.9	3.8	5.8
顕性蛋白尿	16.4	17.1	33.3	12.7	81.7

	eGFR ≥90	eGFR ≥60	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30
正常 アルブミン尿	Ref		1.0	1.4	0.4
微量 アルブミン尿	1.1	1.5	1.4	2.0	0.6
顕性蛋白尿	1.5	2.3	1.9	2.4	2.0

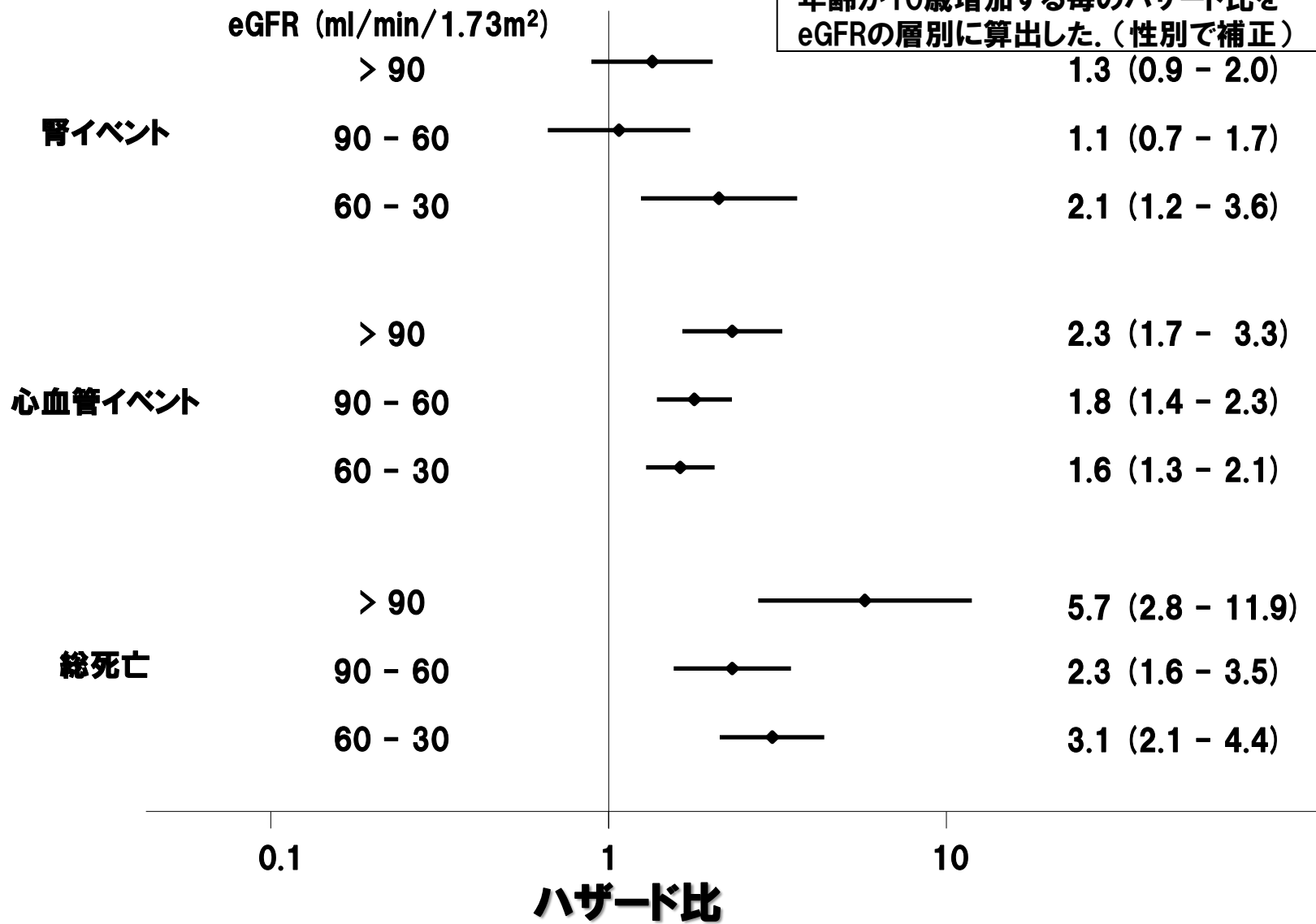
総死亡

	eGFR ≥90	eGFR ≥60	eGFR ≥45	eGFR ≥30	eGFR <30
正常 アルブミン尿	Ref		1.6	1.2	7.6
微量 アルブミン尿	1.6	1.5	1.3	0.9	9.3
顕性蛋白尿	5.2	2.2	4.9	4.0	5.9

正常アルブミン尿・微量アルブミン尿例において

加齢により腎・心血管イベント・総死亡のリスクは増加する

正常アルブミン尿・微量アルブミン尿例に限定し
 年齢が10歳増加する毎のハザード比を
 eGFRの層別に算出した。(性別で補正)



新しいCKDの重症度分類

原疾患	尿蛋白ステージ	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/day) 尿ルブミン/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
腎炎 高血圧 多発性嚢胞腎 不明 その他	尿蛋白定量 (mg/day) 尿蛋白/Cr比 (mg/gCr)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		150未満	150-499	500以上

GFR ステージ (mL/min/1.73m ²)	G1	正常または高値	>90	対照	軽度リスク	中等度リスク
	G2	軽度低下	60-89		軽度リスク	中等度リスク
	G3a	軽度から中等度低下	45-59	軽度リスク	中等度リスク	高度リスク
	G3b	中等度から高度低下	30-44	中等度リスク	高度リスク	高度リスク
	G4	高度低下	15-29	高度リスク	高度リスク	高度リスク
	G5	腎不全	<15	高度リスク	高度リスク	高度リスク

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)

	-	+-	1+	2+over	All
eGFR, ml/min/1.73 ²					
55-59	5.02%	0.54%	0.31%	0.16%	6.02%
50-54	4.06%	0.45%	0.27%	0.15%	4.93%
45-49	1.55%	0.19%	0.15%	0.09%	1.98%
40-44	0.52%	0.08%	0.07%	0.07%	0.74%
35-39	0.22%	0.04%	0.05%	0.06%	0.37%
30-34	0.09%	0.02%	0.03%	0.05%	0.18%

CKD合計14.22%

2008年度特定健診受診者 (N=332,174)