

特集：腎臓病の疫学研究

# わが国の住民健診コホート研究

Community-based CKD study in Japan

井関 邦敏

Kunitoshi ISEKI

## はじめに

CKDの臨床疫学的研究の対象コホートとしては、一般住民、CKDのハイリスク群(高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリック症候群、肥満、睡眠時無呼吸症候群、高尿酸血症など)、およびすでにCKDと診断された患者などが考えられる<sup>1)</sup>(図)。自覚症状に乏しいCKDは早期発見、早期治療による進行阻止、抑制が最も効果的であると考えられる。しかし、早期のCKDではハードアウトカム(死亡、透析導入)を用いた大規模疫学的研究による証明は困難である。また、進行したCKD(ステージ3b~5)でも腎機能(eGFR)低下にはさまざまなパターンがあり、必ずしも直線的ではない<sup>2)</sup>。薬物治療の効果以外にも、生活習慣、社会・経済的要因、人種差などさまざまな要因がeGFR低下に関与していると考えられる。糖尿病性腎症ではDPP-4阻害薬に加えて、SGLT2阻害薬が登場しており、薬物治療による腎症進展阻止効果のエビデンスが求められている。

わが国では古くより学童健診、住民・企業健診、人間ドックが実施され、試験紙による検尿が一般化している。これらの効果もあってか、慢性腎炎による透析導入は平均年齢の高齢化および導入数の減少が顕著となっている。しかし、費用対効果のエビデンスが乏しいことから、わが国以外では一般住民を対象にしたスクリーニングはあまり実施されていない。

久山町研究、CKD Prognosis Consortium(CKD-PC)については他稿で述べられるので、本稿では省略する。

## 日本の住民健診コホート研究

### 1. 沖縄透析研究(Okinawa Dialysis Study : OKIDS)

沖縄県では患者の移動が比較的少なく、悉皆性の高い良質な臨床観察研究が可能である。沖縄県は1972年に本土復帰し住民の生活習慣が急速に変化している。1995年度には「世界長寿地域」と宣言されたが、その後は若年者の生活習慣病(肥満、糖尿病、高血圧、末期腎不全)による死亡率が増加し、平均寿命の伸びが鈍化している。背景としては、遺伝的素因以外にメタボリック症候群、肥満などに代表される生活習慣の悪化が考えられる。

1983年度、1993年度および2003年度の沖縄県総合保健協会(現：沖縄県健康づくり財団)の住民健診(職域、人間ドックも含む)のコンピュータ登録データを解析し、健診受診後の透析導入患者を突合し、末期腎不全の発症危険因子を同定している<sup>3,4)</sup>。試験紙法による蛋白尿(および血尿)の意義を世界に先駆けて発表した<sup>5,6)</sup>。さらに高尿酸血症とCKD、透析導入も密接な関連があることを示した<sup>7)</sup>。新しい尿酸降下薬(非プリン型選択的キサンチン酸化酵素阻害薬)も登場し、腎不全進展阻止策の一つとして期待されている。現在実施中のRCTの成果が期待される。

CKDは重症になるほどeGFR低下に関与する因子数が増加し、各々の危険因子の寄与度は低下すると考えられる。またランダム化では解消されない未知の因子(社会・経済的・心理的側面など)の関与も無視できない。住民健診コホートによる更なる観察研究が必要である。進行したCKDではスタチン、エリスロポエチン製剤、クレメジンなど基礎的エビデンスがそろっている薬剤でも、RCTでは効果が証明されていない。

### 2. 特定健診

特定健診は40~74歳の住民を対象にメタボリック症候

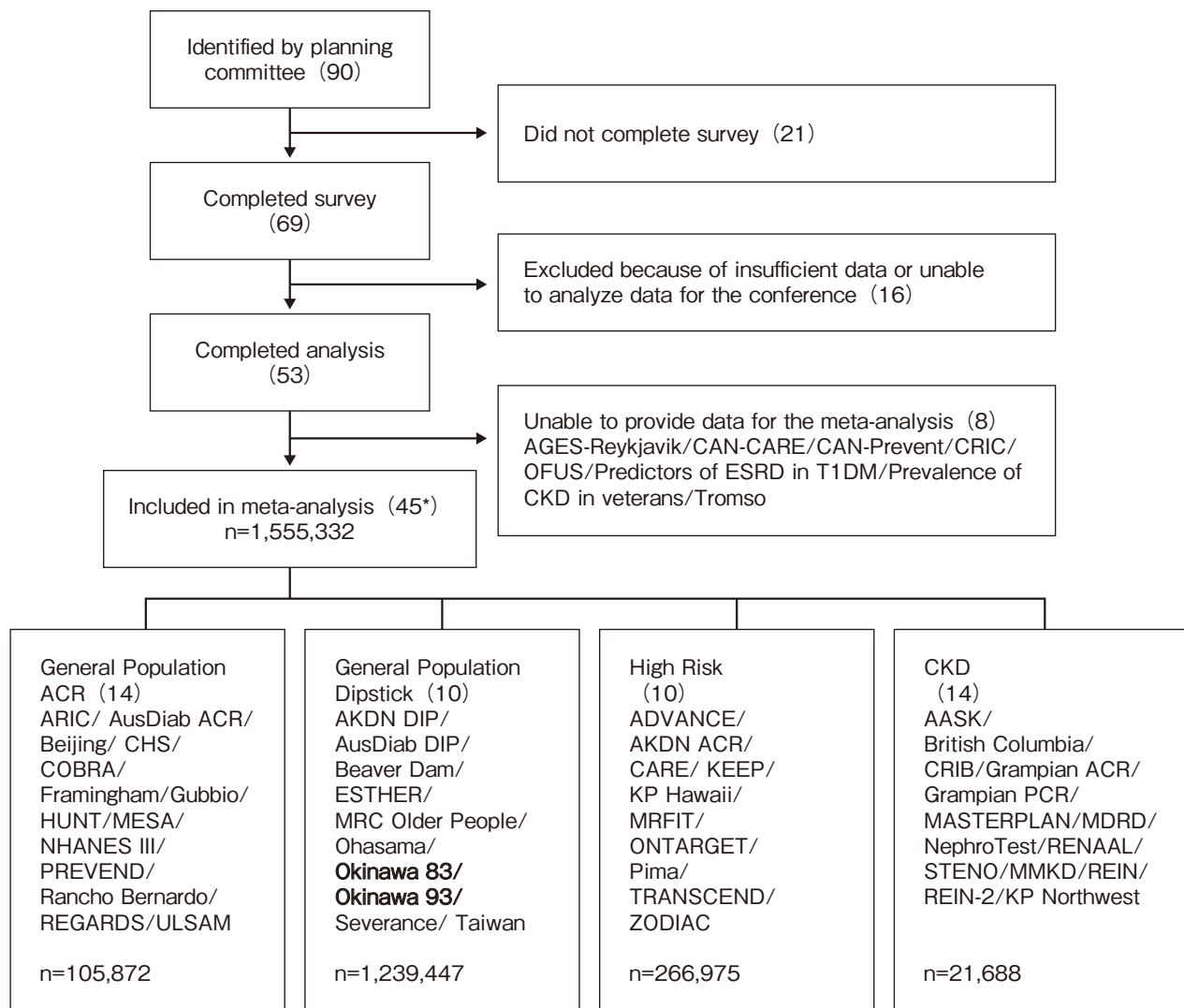


図 CKD Prognosis Consortium (CKD-PC)のメタ解析のフローダイアグラム

国際協同研究 CKD 患者の予後調査

(文献 1 より引用)

群を早期発見し、該当者の生活指導を推奨し、結果的に疾病の発症を予防することを目的としている。厚生科学研究班(研究代表者:渡辺毅)では2008~2012年度の受診者データの断面および縦断研究を実施し多くの論文を発表している<sup>8~10)</sup>。肥満、メタボリック症候群ではCKD、心血管障害(CVD)の発症が多い。背景としては飲酒、喫煙、睡眠障害、高尿酸血症などが複合的に関連しており、食事・文化的背景、環境の違いによる地域差も考えられる。試験紙法による検尿は費用対効果が最も優れていることも報告されている<sup>11,12)</sup>。協力の得られた一部の自治体では人口動態のデータベースを利用して、死因の特定を進めている。死因としては悪性腫瘍が住民の高齢化に伴い主因となっている。しかし、CKDはCVD、感染症発症の危険因子であり、

生活の質の低下を招き社会・経済的負担を増加させる。特に高齢者では、栄養障害、筋力低下の基礎疾患としてCKDの適切な管理は重要である。

### 3. 透析患者

透析患者は週2~3回、医療機関を受診するため臨床データが豊富であり、コホート研究に適している。また、日本透析医学会による長年の統計調査資料とも比較対照が可能である。透析患者の予後には透析療法自体の関与もあるが、導入前の栄養状態、合併症の有無・程度、生活環境(社会的・経済的)の影響も大きい。わが国の透析患者の生命予後は世界的にみても最高レベルであることはよく知られている。しかし、その要因については十分に解明されていない<sup>13)</sup>。透析療法に至る経過の違い、合併症の有無・程度、

食事・栄養状態など、種々の要因が考えられる。わが国では諸外国に比し導入時の eGFR が低い傾向(台湾も同様)にあるが、保存期 CKD での診療体制(保険制度, 受診頻度, 医療連携など)の相違による可能性も考えられる。

### 今後の方向性

腎機能評価のゴールド・スタンダードはイヌリンクリアランスであるが、測定法が煩雑であり、臨床的には血清クレアチニン値を基にした推算式が用いられている。しかし、血清クレアチニン値は人種、性、食事、尿細管分泌などの影響を受け不正確な指標でもある。現在用いられている GFR 推算式はいずれも 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以上では過少評価の可能性がある。肥満者、栄養障害、高齢者および CKD 患者では尿中へのクレアチニン排泄量が低下している<sup>15)</sup>。従来、腎臓病の分野では RCT に裏打ちされたエビデンスが少ないことが指摘されている<sup>16)</sup>。CKD-PC により死亡および透析導入(血清クレアチニンの倍化で代用されてきた)に代わるサロゲートマーカーとして 2 年間にわたる eGFR の低下(30%)が提案されている<sup>14)</sup>。今後、この指標を用いることにより CKD 関連の薬物治療などの臨床研究が推進されるものと期待される。わが国でも患者数の登録、データの収集・管理、信頼性を担保する協力体制の整備が必要である。

### まとめ

最近の医学の進歩は著しく、CKD 関連の新薬(ADPKD, DM に対する)の登場や新規バイオマーカーの開発により、新たなアイデアによる臨床研究、病態解明が求められている。腎機能低下速度の鈍化および透析患者の生命予後改善が大きな課題である。CKD の重症度は eGFR とアルブミン(蛋白)尿によって規定されている。eGFR の変化度とアルブミン(蛋白)尿との関連も興味深い<sup>17)</sup>。アルブミン(蛋白)尿が多いほど予後が悪いことには十分なエビデンスがあるが、その変化度と予後との関連は十分には解明されていない。

日常診療の臨床的疑問に答えうるデータベース(コホート)を作成、それを提供するコンソーシアムないし学会主導の機構の設立が望ましい。最近、欧州ではいくつかの CKD コホート研究が開始され<sup>18~20)</sup>、保存期 CKD を対象にした国際共同研究も提案されている。わが国の優れた医療情報の発信が今後増加し、CKD 患者の予後改善につなが

ることを期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文献

1. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 17-28.
2. Li L, Astor BC, Lewis J, et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59 : 504-512.
3. Iseki K, Kawazoe N, Osawa A, et al. Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int* 1993 ; 43 : 404-409.
4. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 800-805.
5. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1468-1474.
6. Iseki K. In the Literature. Evidence for asymptomatic microhematuria as a risk factor for the development of ESRD. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 12-14.
7. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor of developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 642-650.
8. 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* 2012 ; 16 : 244-249.
9. 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* 2014 ; 233 : 260-267.
10. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, et al. Association between combined lifestyle factors and non-restorative sleep in Japan : a cross-sectional study based on a Japanese health database. *PLoS One* 2014 ; 9 (9) : e108718.
11. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, et al. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 279-291.
12. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, et al. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 (6) : 885-891.
13. Iseki K, Shinzato T, Nagura Y, Akiba T. Factors influencing long-term survival in patients on chronic dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 89-97.
14. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality : A meta-analysis from the CKD Prognosis Consortium. *JAMA* 2014 ; 311 : 2518-2531.
15. Tynkevich E, Flamant M, Haymann JP, et al. Decrease in urinary

- creatinine excretion in early stage chronic kidney disease. *Plos One* 2014 ; 9 (11) : e111949.
16. Strippoli GF, Craig JC, Schena FP. The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 411-419.
  17. Turin TC, James M, Ravani P, et al. Proteinuria and rate of change in kidney function in a community-based population. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1661-1667.
  18. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, et al. The French chronic kidney disease-renal epidemiology and information network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 1500-1507.
  19. Titze S, Schmid M, Köttgen A, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease : composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 441-451.
  20. Petzold K, Gansevoort RT, Ong AC, et al. Building a network of ADPKD reference centres across Europe : the EuroCYST initiative. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 (Suppl 4) : iv26-32.