

令和4年度(2022年度)  
さいたま市地域医療研究費補助事業報告書

研究題目:

ビッグデータ解析によるCKD重症化予防、人工透析導入予防  
～2011～19年度国保健診・後期高齢者健康診査データ222,431件の考察～

研究代表者: 中山桂司 中山クリニック

共同研究者: 田中隆久 田中内科大宮糖尿病クリニック  
吉岡 徹 よしおか医院  
里村 元 里村医院  
平井啓之 自治医科大学附属さいたま医療センター  
腎臓内科  
森田芙路子 森田クリニック

協力研究データサイエンティスト:

佐々木厚滋 株式会社アゼスト  
鹿内拓 株式会社アゼスト  
張志穎 株式会社アゼスト  
木村裕一 BioICT 株式会社兼株式会社 LIMNO

研究会は全てリモートオンライン形式 ZOOM にて行った。

## 研究の成果

### 1. 背景・目的

2020年度さいたま市地域医療研究で我々は、さいたま市生活習慣病重症化予防対策として心血管イベントの抑制として、心腎連関として推測可能な腎機能の低下(eGFRの低下)を市民健診データから考察した。国保特定健康診査データを Tableau BI ツールにより分析し、心血管イベント危険因子として高血圧、糖尿病、脂質異常症、尿蛋白、喫煙のみならず、40代からの肥満、高尿酸血症、貧血(腎性貧血が関与)もCKD(chronic kidney disease:慢性腎臓病)進展リスク因子となることが推察できた。しかし、この特定健康診査のデータの5年連続受診者は70歳をピークにサンプル数が減少しているバイアス(71歳~74歳の健康診査の一部が後期高齢者健康診査に移行)がデータ分析の今後の課題となった。



我が国の平均寿命は、女性 87 歳、男性 81 歳であり、さらに健康寿命が女性 75 歳、男性 72 歳であることから、実際は疾病発症年齢が一番多い 70 歳から 80 歳までの後期高齢者を含むサンプルの健康診査データを紐付けし、連続性のある 10 年間位のデータを加えたサンプルの分析を行い CKD リスク因子研究を更に精度を高めることを目的とした。2022 年度のコホート研究では点線枠線の連続したサンプルを加え、更なるビックデータ解析による CKD・CVD の予防、透析導入予防を目指した分析や予測を試みた。

さて日本透析医学会の統計調査によると、医学の進歩にも関わらず日本全国の末期腎不全患者は増加し続けており、2019 年末の全国の慢性透析患者数は 34 万人を超えた。このような状況を受け 2018 年に厚生労働省は「腎疾患対策検討会報告書～腎疾患対策の更なる推進を目指して～」を取りまとめた。この報告書では、行政の積極的な腎疾患対策への取り組みと地域における CKD 診療体制の充実により、2028 年までに年間透析導入患者数を 10%減少させること(39,000 人⇒35,000 人以下)を具体的な成果目標とした。

今年度のコホート研究では、この国策ともいえる取り組みを、さいたま市でも実現させる一助となる地域医療研究になれないかと考えた。

この度さいたま市より本目的をご理解頂き 2011～19 年度で国保健診および紐付けされた後期高齢者健康診査 222,431 件の貴重なデータを御協力頂いたのでビックデータを詳細に掘り下げ、CKD 患者の実態把握、予後予測、予後因子なども推測し、CKD 重症化予防、透析導入予防について分析し市民の健康寿命延伸目的として考察した。

#### 参考資料

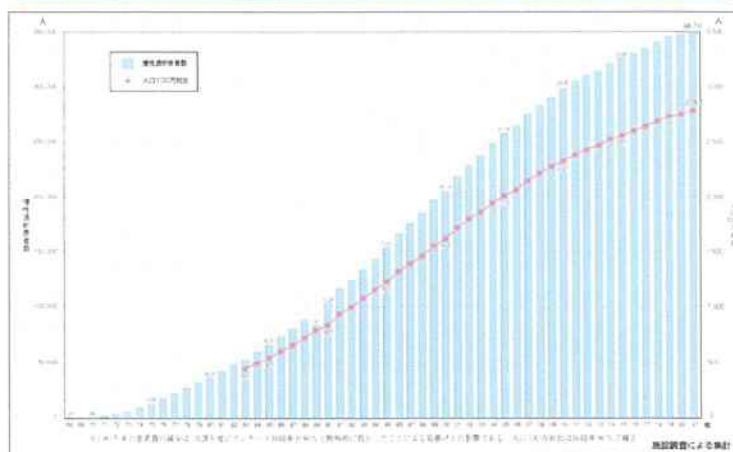
2021 年 12 月 31 日現在

全国慢性透析患者数:

349,700 人

一般社団法人日本透析医学会:統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の現況より転載

(1) 慢性透析患者数 (1968-2021年) と有病率 (人口100万対比, 1983-2021年) の推移 (図1)



一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況 (2021年12月31日現在)」

## 2. 内容・方法

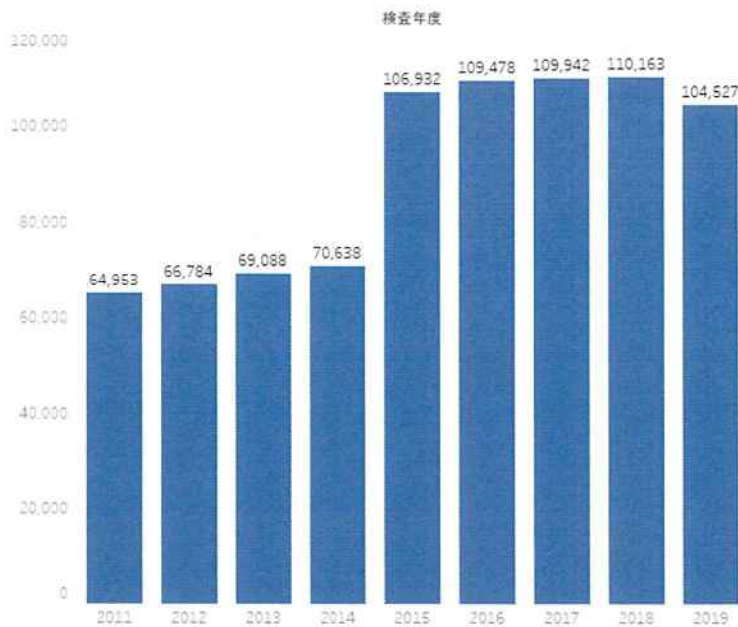
推算糸球体濾過量(eGFR)は、CKD(chronic kidney disease:慢性腎臓病)の診断・治療に広く利用されているが、個々人の eGFR を比較できる年齢別、疾患リスク別 eGFR(標準値)の検討の報告は少ない。本研究では、さいたま市健康診査(2011 年度～2019 年度の過去 9 年間 222,431 件)の貴重なリアルワールドデータであるビッグデータを KNIME Analytics Platform(データ分析プラットフォームツール)のデータ加工、統計解析、機械学習機能を利用し年齢階級別 eGFR 及び年間 eGFR 低下率を検討する観察研究とした。倫理的配慮において個人の健康診査整理番号によるデータから分析し、個人情報守秘にて、この研究を行った。

また Tableau Desktop(ビジュアル分析ツール)にてビジュアル化し、さいたま市民に今後の腎症予防治療指針を具体的に提案する方法も考え、医療ビッグデータ解析体制の構築として臨床医とデータサイエンティストが協力連携し研究を遂行した。

(方法)2011 年～2019 年までの紐付けされた特定健診・後期高齢者健康診査データ(図 1) 総件数 222,431 件のうち 2011 年～2014 年までは 40～74 歳の総受診者 2011 年 64,953 名、2012 年 66,784 名、2013 年 69,088 名、2014 年 70,638 名であり、2015 年～2019 年までは 40 歳以上の全ての年齢層での受診者 2015 年 106,932 名、2016 年 109,478 名、2017 年 109,942 名、2018 年 110,163 名、2019 年 104,527 名であった。

## 【分析レポート】特定健診・後期高齢者健康診査データ

### 4. データの分布 ～年度別受診人数 ※eGFR計算可能件数～ 年度別人数

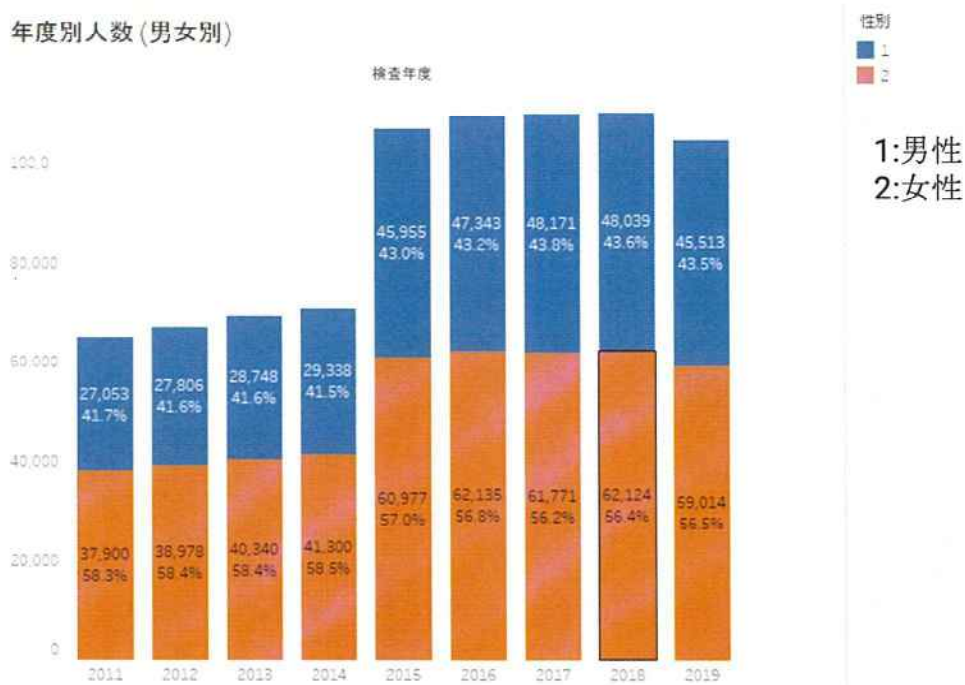


全 222,431 名

図 1

(図 2)は年度別男女人数、(図 3)は年度別年齢分布である。

### 4. データの分布 ～年度別男女人数 ※eGFR計算可能件数～ 年度別人数(男女別)



全 222,431 名

図 2

4. データの分布 ～年度別年齢分布 ※eGFR計算可能件数～

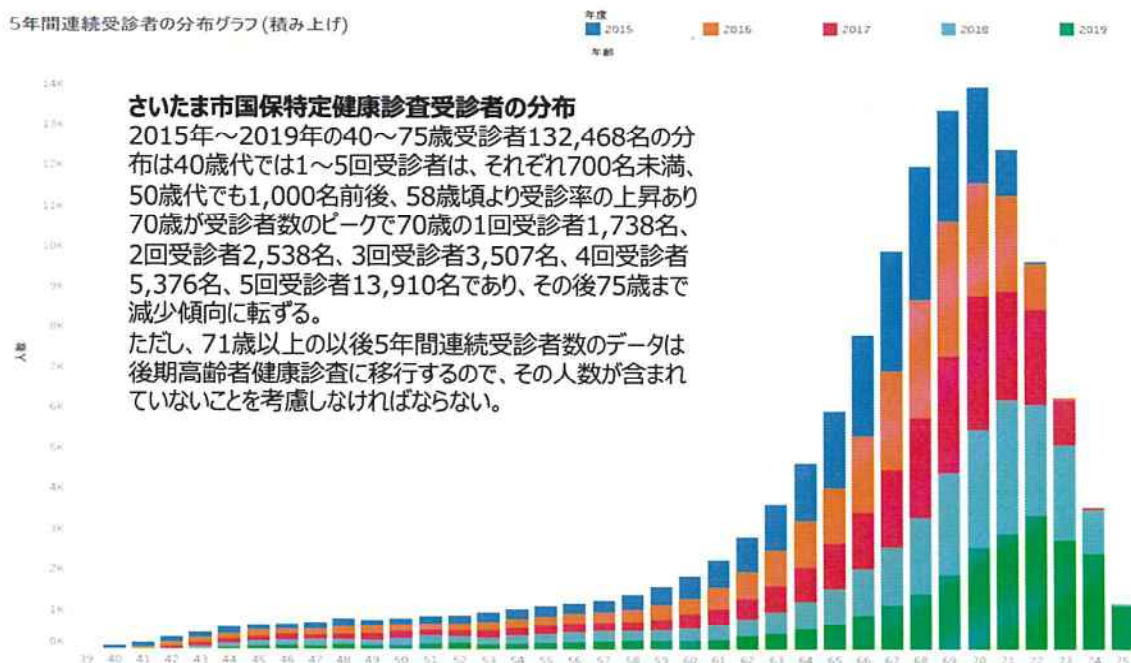


全 222,431 名

図 3

(図 4)さいたま市国保特定健診受診者の分布(2015 年～2019 年)

図 4



(図 4)の国保特定健診受診者数では、70 歳が受診者のピークである為、(図 3)の分布における、2011 年から 2019 年の受診者で特定健診・後期高齢者健康診査を通して複数年健診を受診した人の回数を(表 1)に記載した。

表 1

受診回数(回)	人数(人)
1	174
2	32,222
3	24,572
4	21,309
5	23,245
6	14,542
7	13,398
8	13,599
9	20,320
総計	163,381

(図 5)は検査年度別年齢分布であるが、eGFR の変化を長期のスパンで観察研究するため 2011 年から 2019 年の受診者で特定健診・後期高齢者健康診査を通して 3 回以上受診していて、健康寿命延伸を考えなければならない重要年齢層である 2019 年に 79 歳を迎える方を母集団とした。(全 44,344 名)

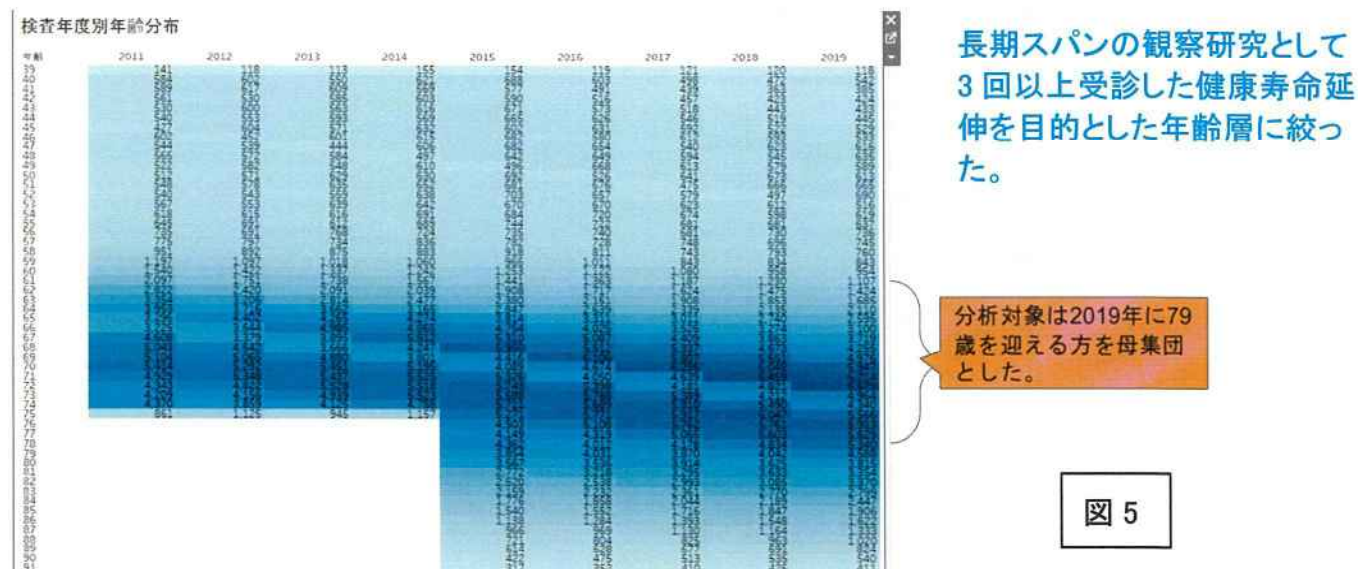


図 5

## 2019 年に 79 歳となるサンプルの検査年度別年齢分布(特定母集団)

表 2

全 44,344 名

検査年度(年)/年齢(歳)	71	72	73	74	75	76	77	78	79
2011	4,317人								
2012		4,394人							
2013			4,656人						
2014				4,538人					
2015					4,917人				
2016						4,830人			
2017							4,771人		
2018								4,507人	
2019									4,236人

2019 年 79 歳となるサンプルデータ(表 2)を採用し、生活習慣病及び CKD 増悪因子リスクファクターを考察し、eGFR の変化を分析した。

(図 6)(図 7)に母集団の受診者数をグラフに表示した。

eGFR 値は日本腎臓病学会が推奨する血清クレアチニン値・年齢・性別から計算される  $eGFR(mL/min/1.73m^2)=194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ (女性はこれに  $\times 0.739$ )の式を使用した。リスクファクター区分設定として、肥満(BMI)、収縮期高血圧、拡張期高血圧、糖尿病(HbA1c)、脂質異常(LDL,HDL,中性脂肪)、尿酸値、尿蛋白、貧血(Hb)、喫煙を挙げた。

【母集団】年度別受診者数(2019年79歳)

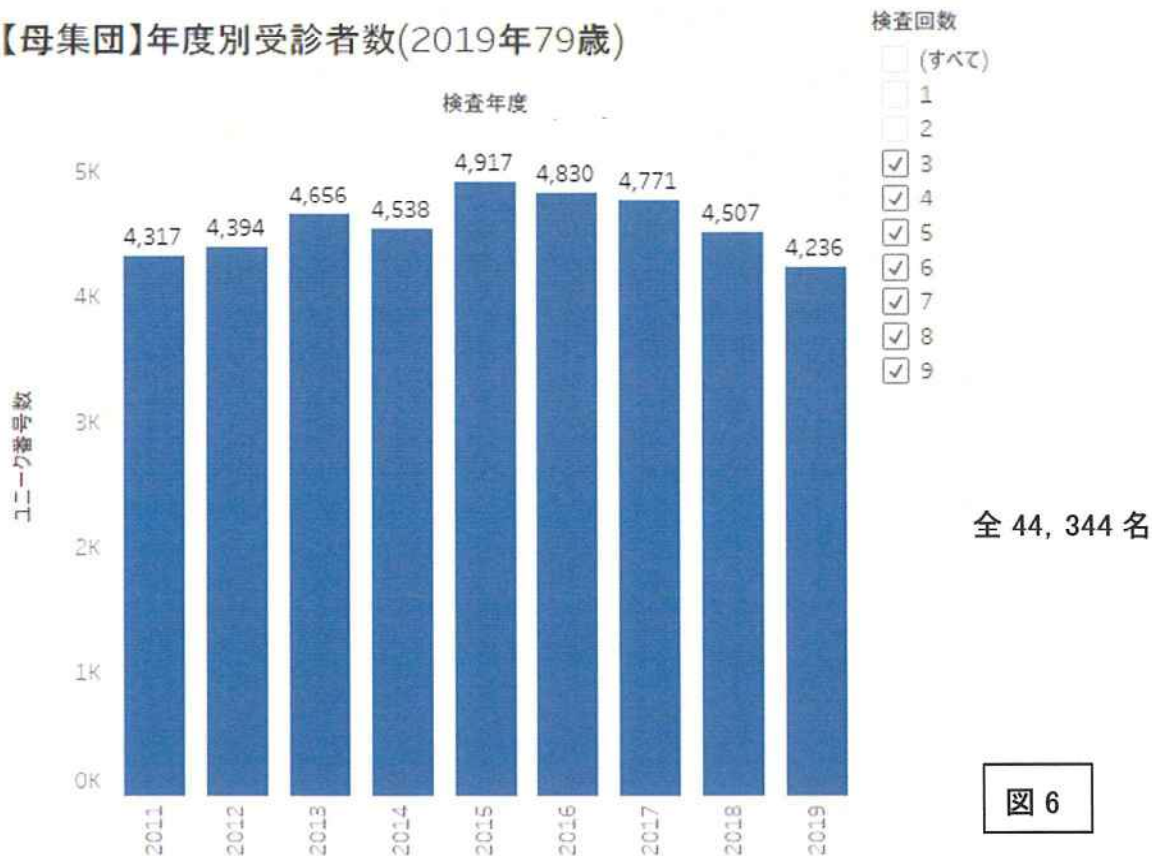


図 6

【母集団】年度別受診者数(男女別)(2019年79歳)

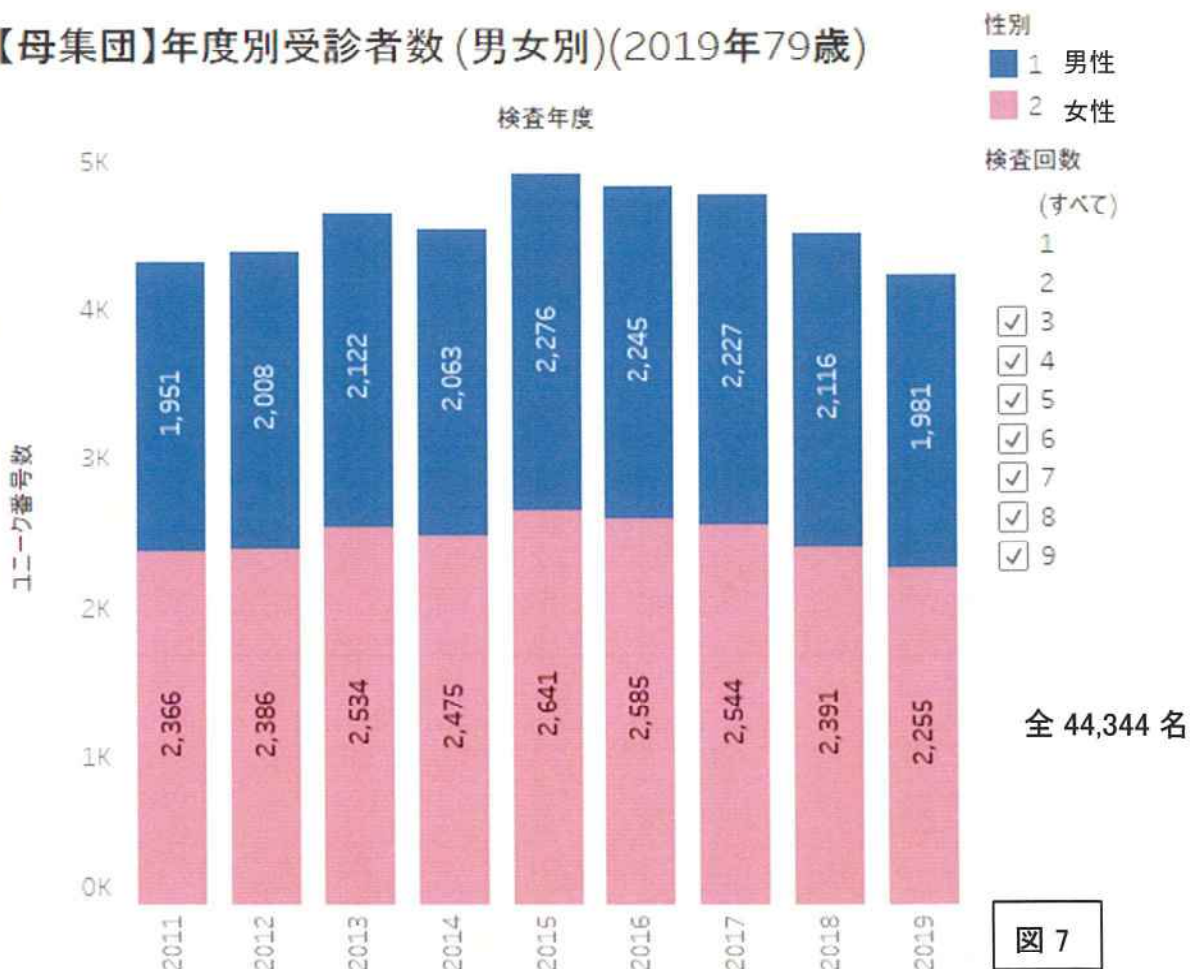


図 7



### eGFR 低下因子として可能性のあるリスクファクターの区分設定し連続値で分析

1. 肥満 BMI 25 以上 25 未満
2. 血圧 130/80mmHg 以上 130/80mmHg 未満 (収縮期、拡張期で分析)  
(JSH2019 参照)
3. 糖尿病 HbA1c 6.5% 以上 6.5%未満  
(糖尿病治療ガイド 2020~21 参照)
4. 脂質異常症
  - HDL 40mg/dl 以上 40mg/dl 未満
  - LDL 120mg/dl 以上 120mg/dl 未満
  - 中性脂肪 150mg/dl 以上 150mg/dl 未満
 (動脈硬化疾患予防ガイドライン 2017 参照)
5. 尿酸値 UA 7.0mg/dl 以上 7.0mg/dl 未満  
(高尿酸血症・痛風治療ガイドライン第 3 版参照)
6. 尿蛋白 連続補正值の定義として、下記分類で数値を定義  
1:(-) 2:(±) 3:(+) 4:(2+) 5:(3+)
7. 貧血 男性 Hb13.1g/dl 以上 未満  
女性 Hb12.1g/dl 以上 未満
8. 喫煙 なし あり

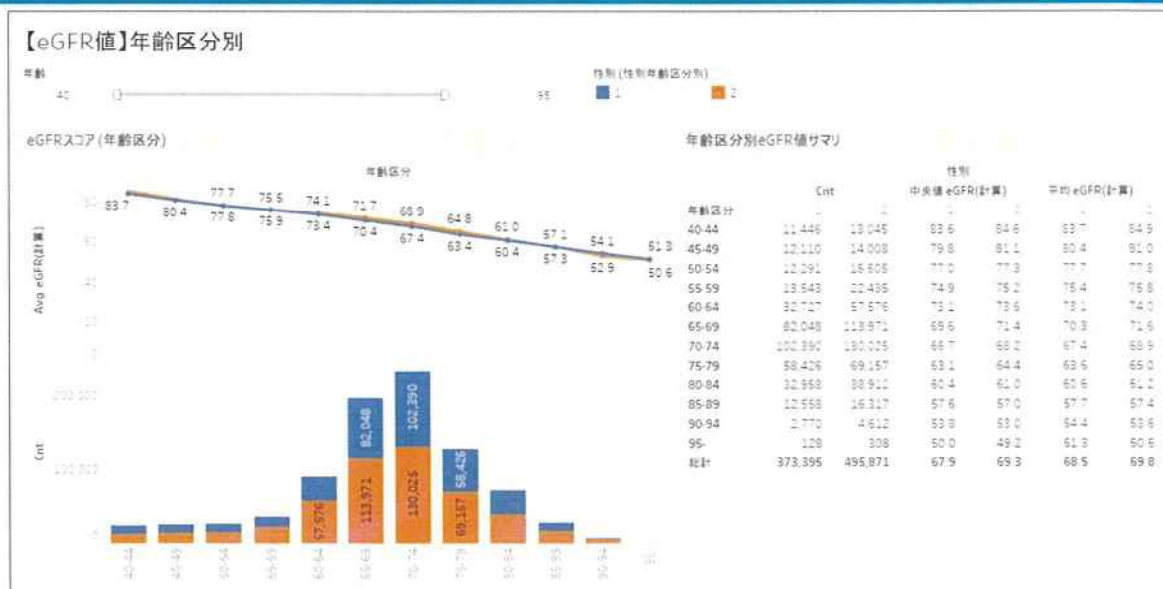
## 3. 分析結果

全体像の把握として、2011 年～2019 年までの特定健診・後期高齢者健康診査データで紐付けされていないデータも含めた総データ件数は 812,505 件あり性別、年齢区分別 eGFR 値の変化を(図 8)に記載した。男女共、eGFR 値は加齢と共に直線的な低下を認めた。

eGFR 値の分布 ～性別・年齢区分別の eGFR 値～

健診受診者 全年齢層

図 8



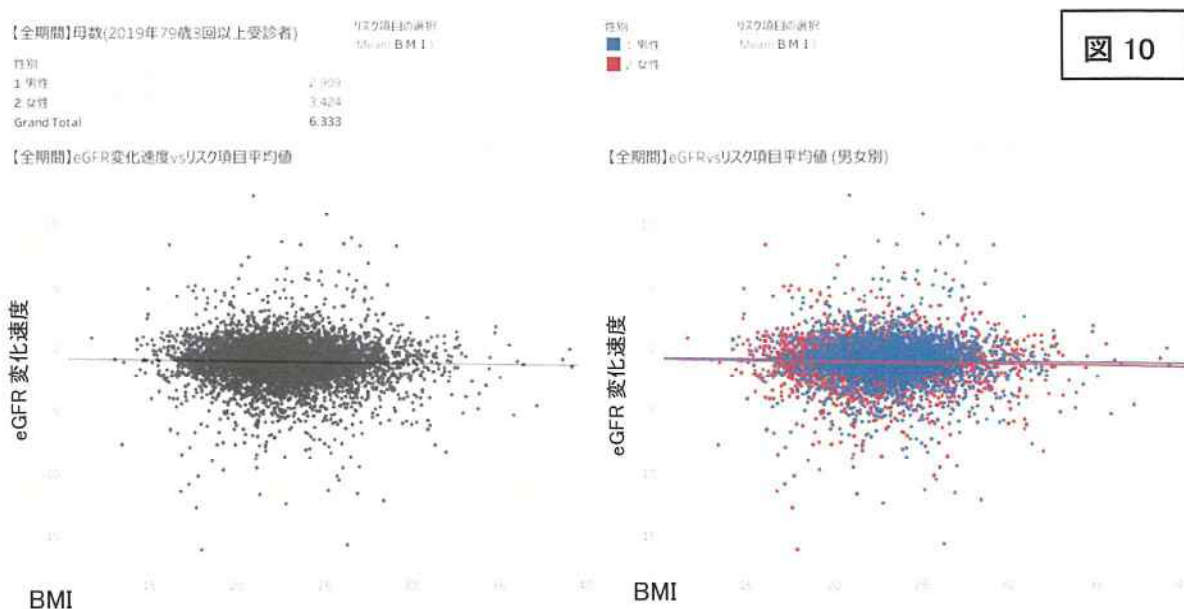
全体像から見られる男女別 eGFR 低下速度の分布(図 9)は年齢区分における人数の差による違いもあるが、eGFR 低下速度は年齢区分の上昇で加速するような傾向は認めなかった。95 歳区分は人数、筋肉量など考えると外れ値と考えられる。

国保全受診者の eGFR 低下速度は、0.481541ml/分/1.73m<sup>2</sup>/年であり、日本腎臓学会 CKD ガイドラインでの日本人 GFR 低下速度は平均 0.36 ml/分/1.73m<sup>2</sup>/年と記載されている値よりも高かった。



次に今回の分析で特定母集団として決めた 2019 年 79 歳のサンプルデータ 全 44,344 名にて、各リスクファクター別の散布図と回帰直線を表示し、リスクの値と eGFR の変化速度との相関を分析した。

1. BMI と eGFR 低下速度連続値分析 (図 10)



## 2. 収縮期血圧と eGFR 低下速度連続値分析 (図 11)

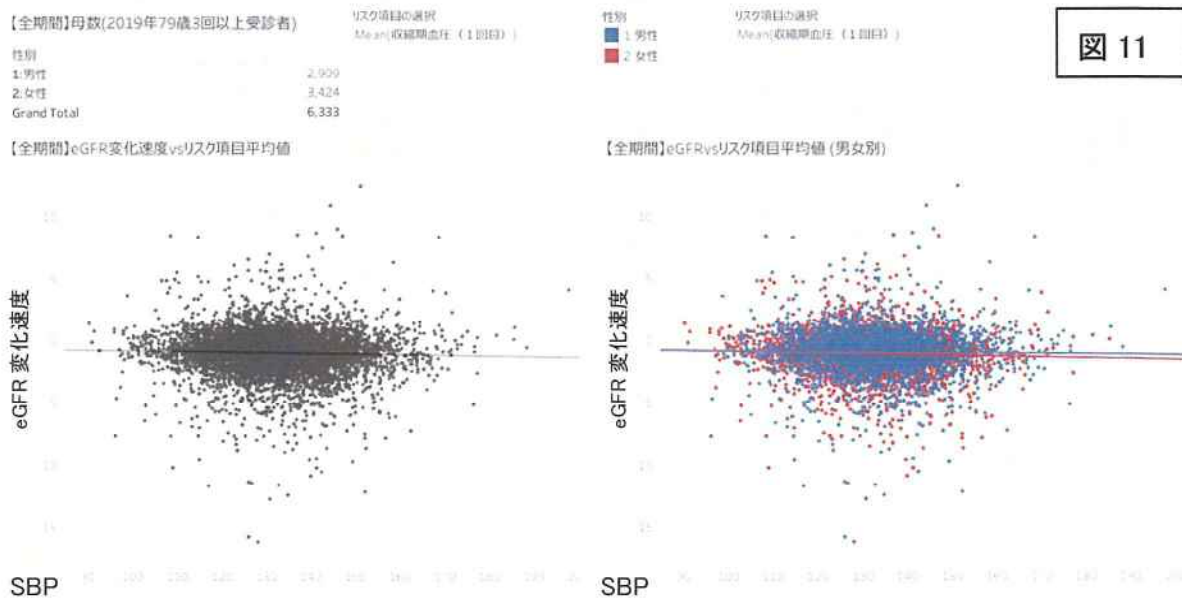


図 11

## 3. 拡張期血圧と eGFR 低下速度連続値分析 (図 12)

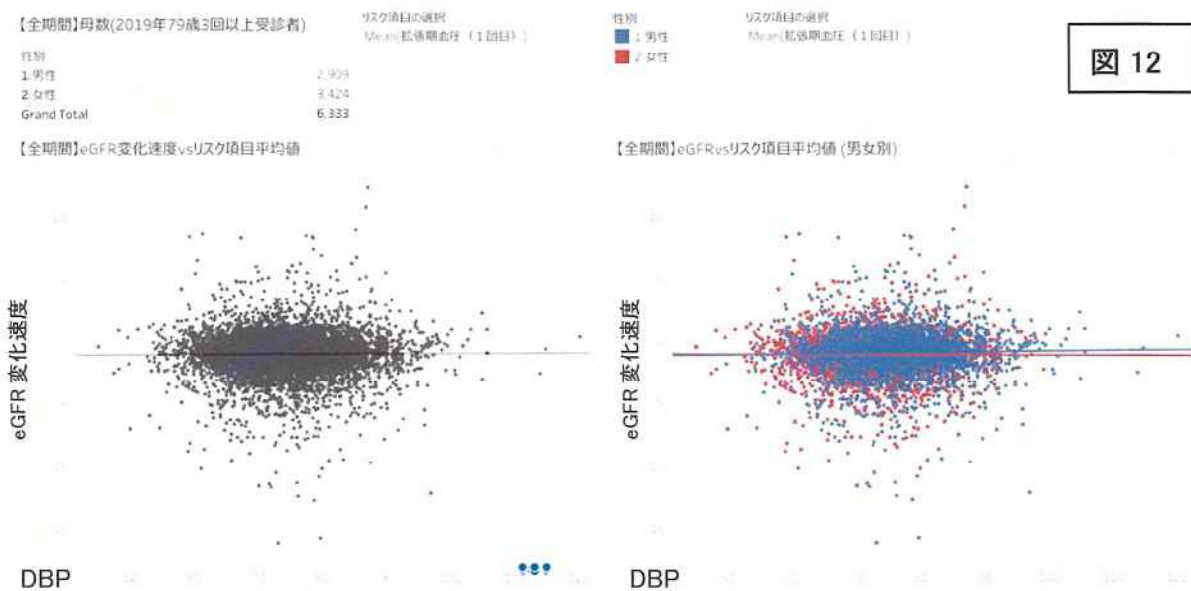
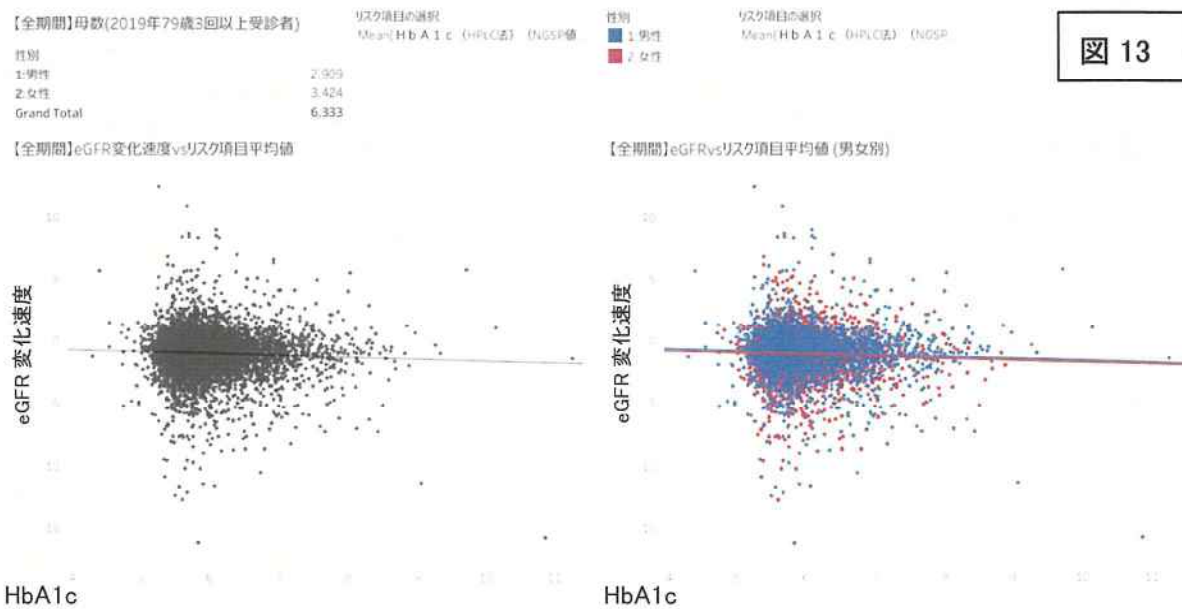
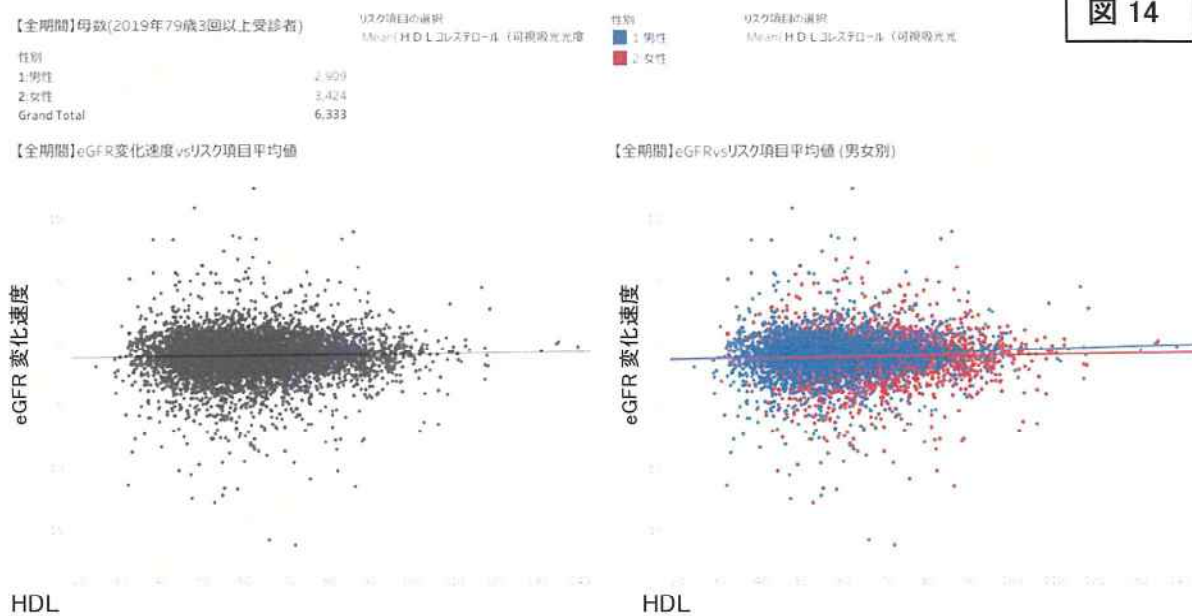


図 12

## 4.HbA1c(糖尿病)と eGFR 低下速度連続値分析 (図 13)



## 5.HDL コレステロールと eGFR 低下速度連続値分析 (図 14)



## 6. LDL コレステロールと eGFR 低下速度連続値分析 (図 15)

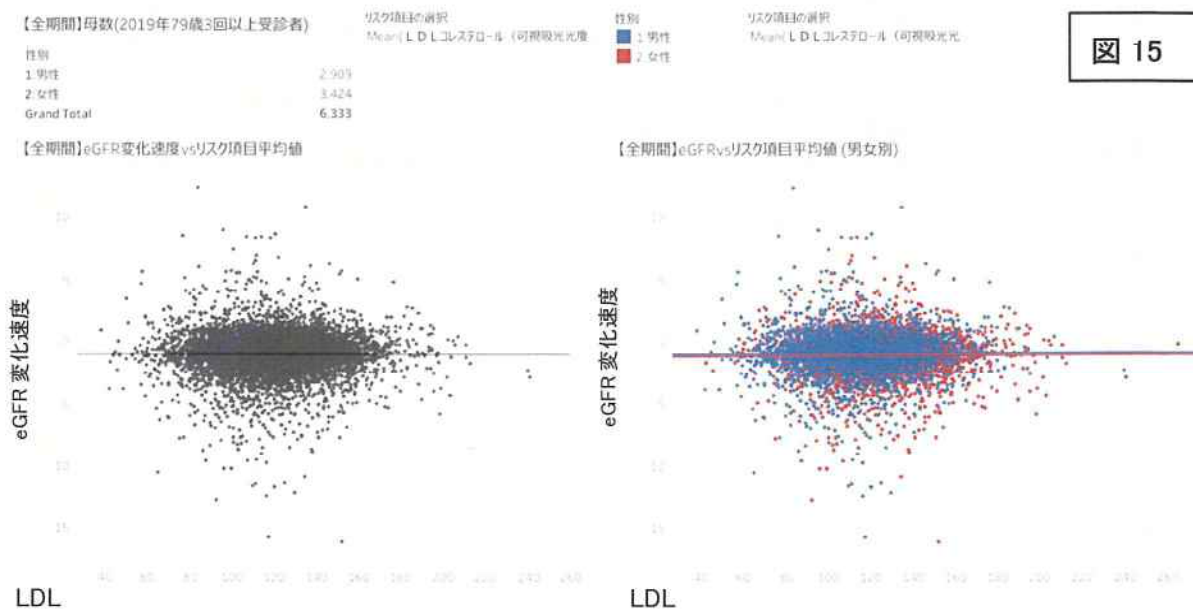


図 15

## 7. 中性脂肪と eGFR 低下速度連続値分析 (図 16)

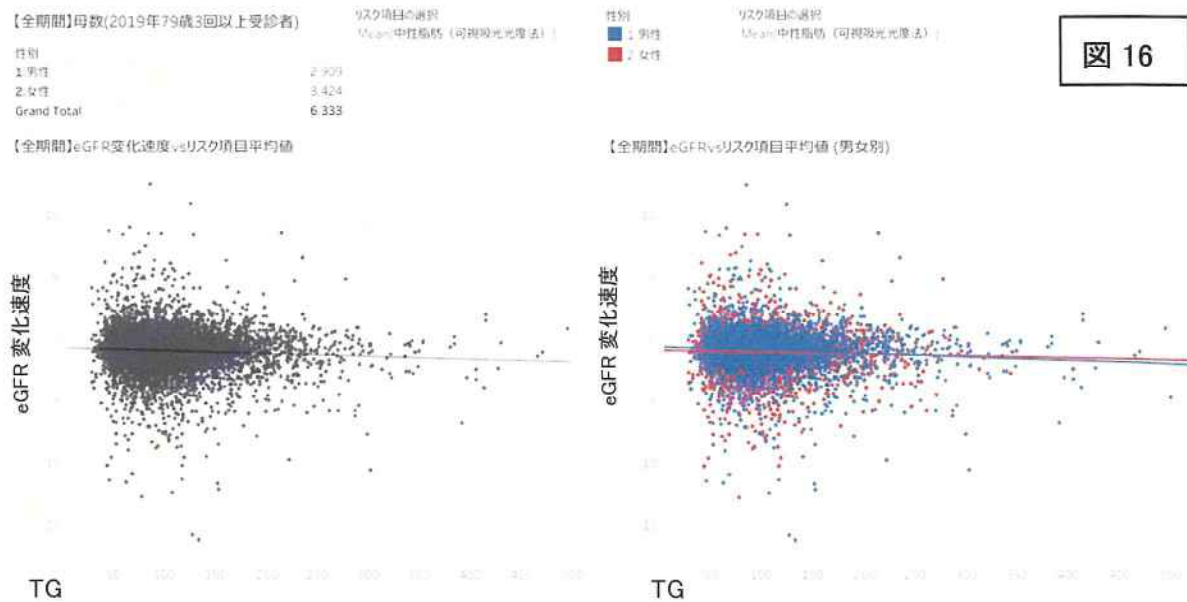


図 16

## 8.血清尿酸と eGFR 低下速度連続値分析 (図 17)

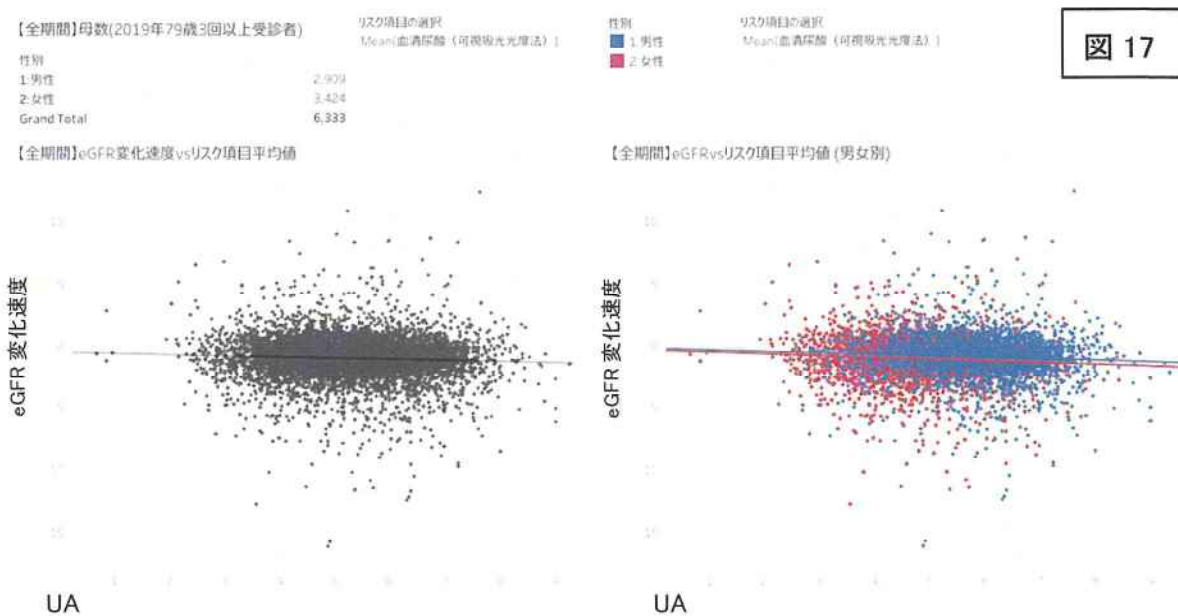


図 17

## 9.血色素量(貧血)と eGFR 低下速度連続値分析 (図 18)

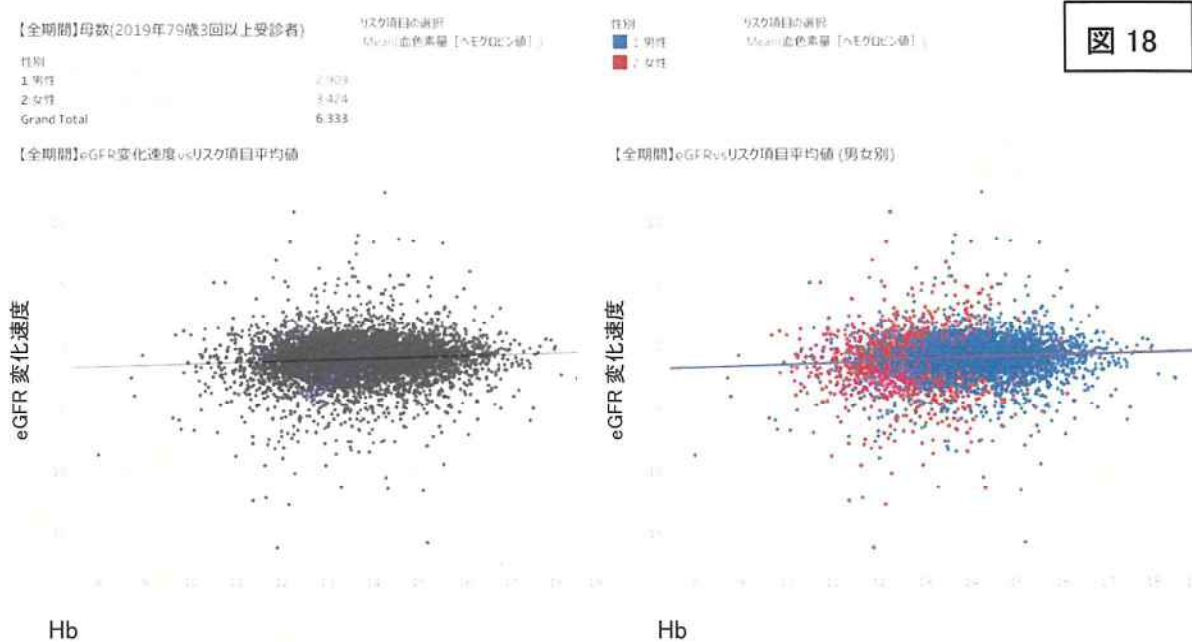
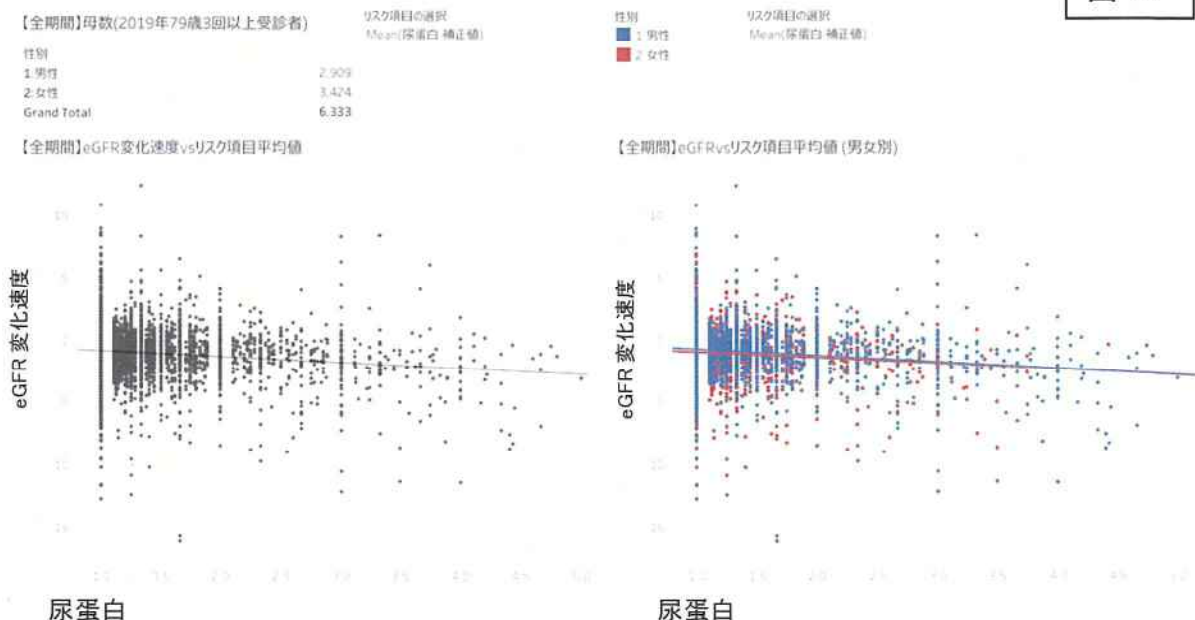


図 18

10.尿蛋白と eGFR 変化速度連続値分析 (図 19)

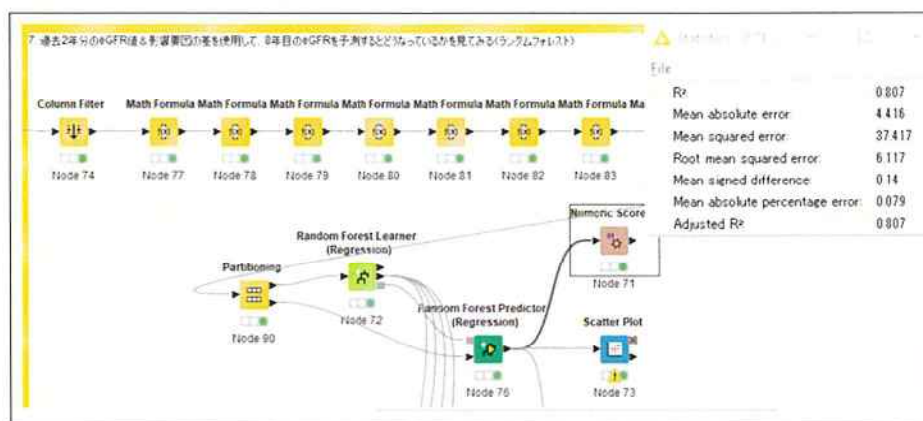
図 19



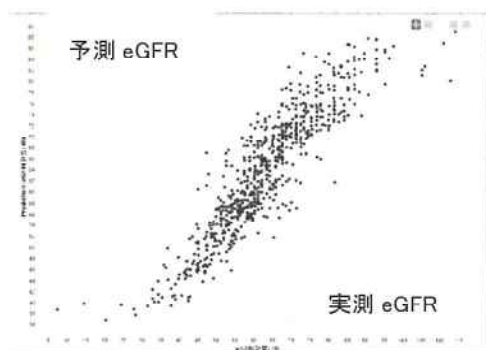
1.~10.のリスクファクターの絶対値と eGFR の相関を考察

2018>2019 の 2 年間の eGFR 値と影響要因の変化量データ 80%を機械学習モデル(ランダムフォレスト)を用いてモデルを作り、ランダムフォレストで予測した eGFR 値と、残り 20% の実データの eGFR 実測値の分布に相関が確認され、決定係数は 0.807 と高い結果を得ることが出来た。 この結果より、血清色素(差)、血清尿酸(差)、尿蛋白(差)、eGFR(前回値)がリスク項目として重要度が高い項目と推測され抽出した。

図 20



決定係数 0.807



予測 eGFR と実測値 eGFR の分布 図 21

相関性が高い

機械学習モデルからのアプローチ  
(eGFR 値予測モデルを学習にて作成し、リスク項目の重要度を特定し抽出)

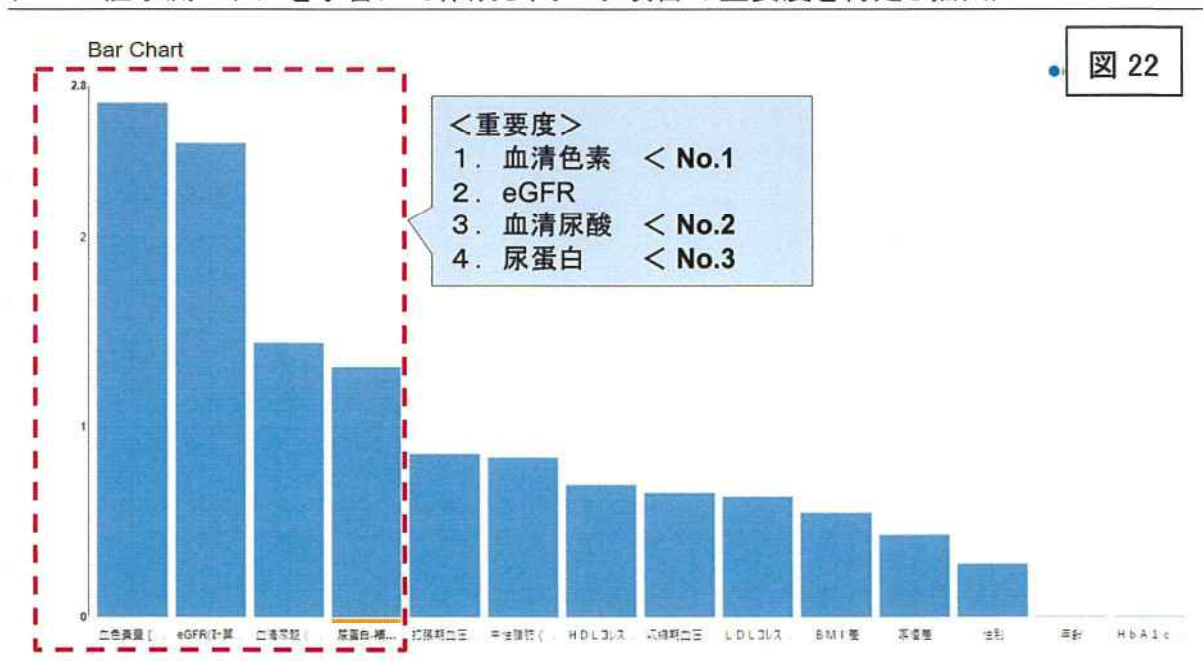


図 22

以上、抽出した重要度の高いリスクファクターを念頭に全期間でのリスクファクター絶対値とeGFRの相関を考察

	収縮期血圧(1回目)	拡張期血圧(1回目)	BMI	HDLコレステロール(可視吸光度法)	LDLコレステロール(可視吸光度法)	血清尿酸(可視吸光度法)	血色素量[ヘモグロビン]	HbA1c(HPLC法)(NGSP値)-補正值	尿蛋白-補正值	eGFR(計算)
収縮期血圧(1回目)	corr = -1									
拡張期血圧(1回目)		corr = -1								
BMI			corr = +1							
HDLコレステロール(可視吸光度法)				corr = +1						
LDLコレステロール(可視吸光度法)					corr = +1					
血清尿酸(可視吸光度法)						corr = +1				
血色素量[ヘモグロビン]							corr = +1			
HbA1c(HPLC法)(NGSP値)-補正值								corr = +1		
尿蛋白-補正值									corr = +1	
eGFR(計算)										corr = +1

図 22

相関係数を算出

Table "Correlation values" - Rows: 10 Spec - Columns: 10 Properties: Flow Variables

Row ID	D_収縮期血圧(1回目)	D_拡張期血圧(1回目)	D_BMI	D_HDLコレ	D_LDLコレ	D_血清尿酸(可視)	D_血色素量[ヘモ]	D_HbA1c(HPLC法)(NGSP値)-補正值	D_尿蛋白-補正值	D_eGFR(計算)
収縮期血圧(1回目)	1.0	0.564078122792	0.156941082	-0.0178193670	0.04177054048	0.049055769671329	0.10625440505209	0.051378626670520955	0.070055651600199	0.00201927720442
拡張期血圧(1回目)	0.50487812279265	1.0	0.137335826	-0.0334417780	0.07202657463	0.00461089997490105	0.23231260436741	-0.02049050104486235	0.035147896190923	0.01619035192020
BMI	0.15694108221952	0.137335826254	1.0	-0.2198759644	0.02142976549	0.2267590393008209	0.22010293259595	0.1606693840727749	0.090669872385487	-0.1137419749665
HDLコレステロール(可視吸光度法)	-0.0178193670246	-0.03344177801	-0.21987596	1.0	-0.0010709389	-0.219954074067745	-0.1397902695030	-0.15204586612689467	-0.04899867898120	0.10192002755619
LDLコレステロール(可視吸光度法)	0.04177054048107	0.072026574639	0.021429765	-0.0010709389	1.0	-0.023740761552702	0.07981679860004	-0.032080874531499215	-0.05329990003005	0.02921257246618
血清尿酸(可視吸光度法)	0.0490557696719	0.004610899974	0.226759039	-0.2199540740	-0.0237407615	1.0	0.24776942594709	0.02055644295471162	0.10827391689424	-0.242550816852
血色素量[ヘモグロビン]	0.10625440505209	0.232312604367	0.220102932	-0.1397902695	0.079816798600	0.2477694259470912	1.0	0.05778304424018704	0.0892247159006	0.01147430702892
HbA1c(HPLC法)(NGSP値)-補正值	0.05137862667052	-0.02049050134	0.160669384	-0.1520458661	-0.0320808745	0.02055644295471162	0.05778304424018	1.0	0.1011364308998999	-0.01147430702892
尿蛋白-補正值	0.07005565160019	0.035147896190	0.090669872	-0.0489986789	-0.0532999002	0.1082739168942427	0.0892247159006	0.1011364308998999	1.0	-0.15236640403125
eGFR(計算)	0.00201927720442	0.016190351923	-0.11374197	0.10192002755	0.02921257246	-0.242550816852178	0.0692247159006	-0.0114743070289203541	-0.15236640403125	1.0

図 23

相関係数の大きい値を分析し、eGFRの予測値の算出を機械学習モデル(ランダムフォレスト)を用いて行い、この結果から、説明力が高い項目として下記の項目が選択された。

**血色素量、血清尿酸値、尿蛋白、eGFR**



(重回帰分析その1)2011~2019年の健康診断データから2019年に79歳となる方(44,344件)において、説明力が高いリスクファクターを説明変数とし、eGFRを従属変数とした重回帰モデルをKNIMEで作成した。(図24~図26)

図 24

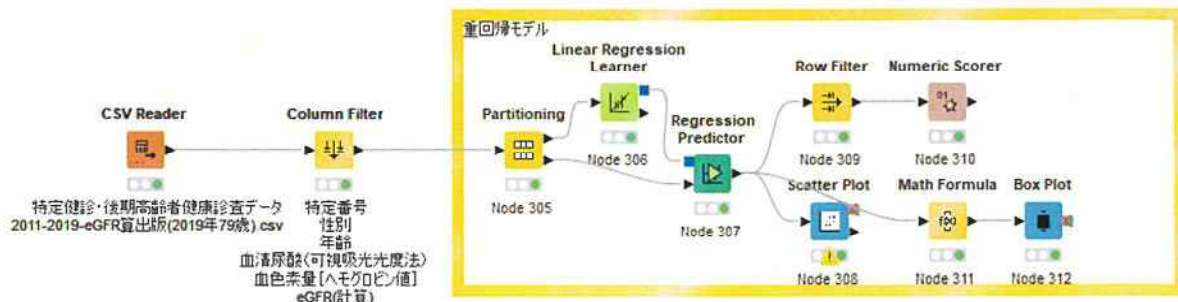
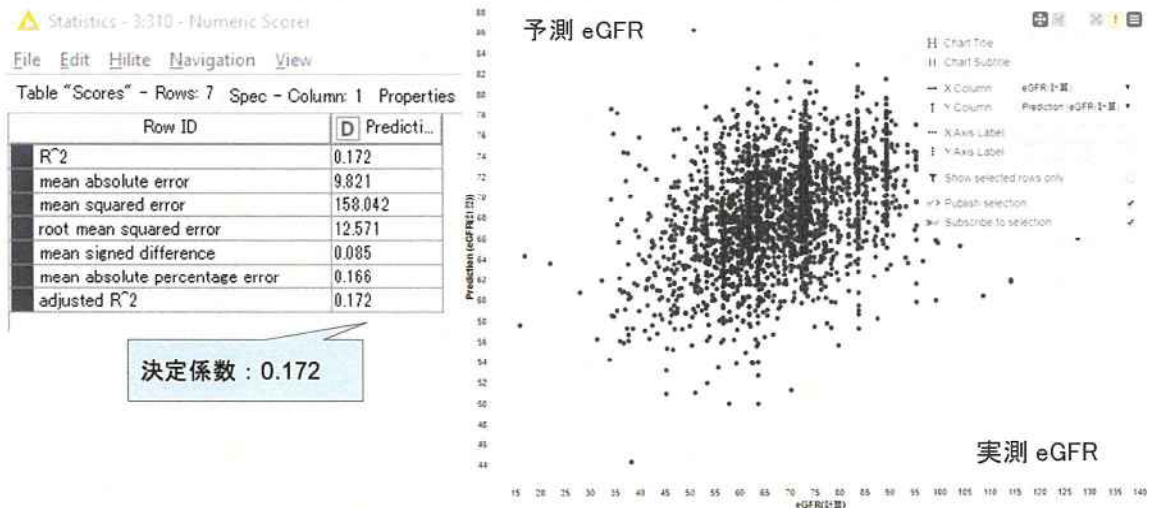
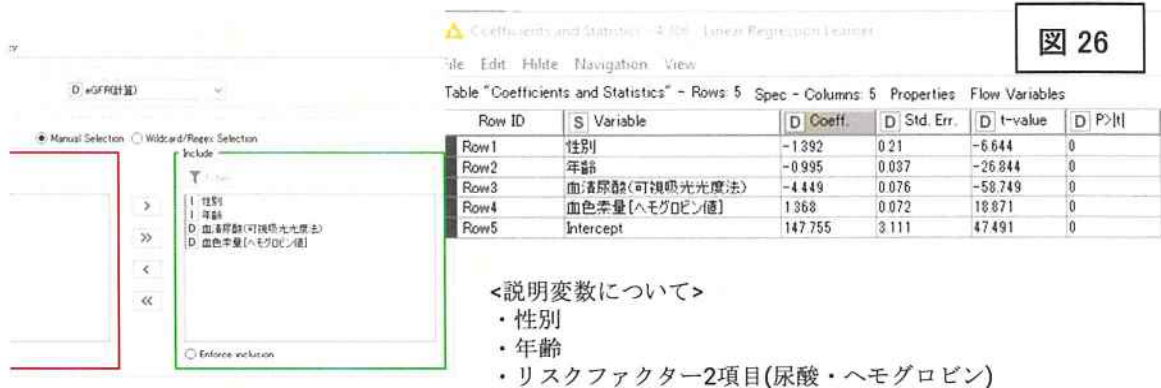


図 25



eGFR 絶対値算出と説明変数の重回帰モデル

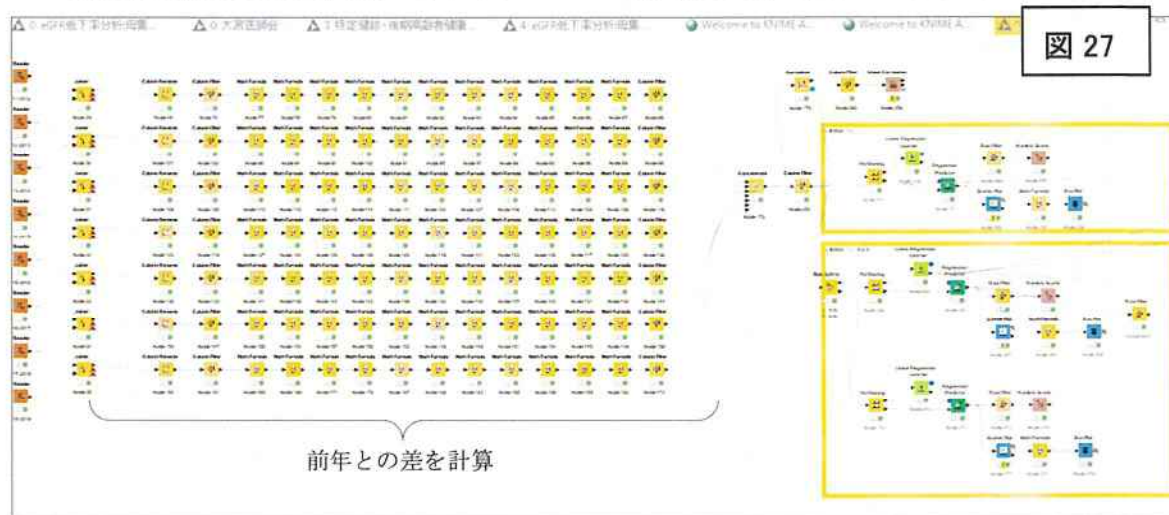
図 26



$$eGFR(\text{予測値}) = 147.926 + \text{性別}x - 1.392 + \text{年齢}x - 0.995 + \text{尿酸}x - 4.449 + \text{ヘモグロビン}x 1.368$$

図 24～図 26 と重回帰式から尿酸の上昇が eGFR の低下に与える影響が大きいことがモデルから読み取れるが、決定係数が 0.172 と低く、説明力の高いモデルとは言い難い結果であった。

(重回帰分析その 2) 2019 年に 79 歳となる方のうち、前年との差が取得可能なデータ (23,920 件) から、eGFR の前年変化及びリスクファクター前年値との差を説明変数とし、eGFR を従属変数とした重回帰モデルを KNIME で作成した。(図 27～図 29)

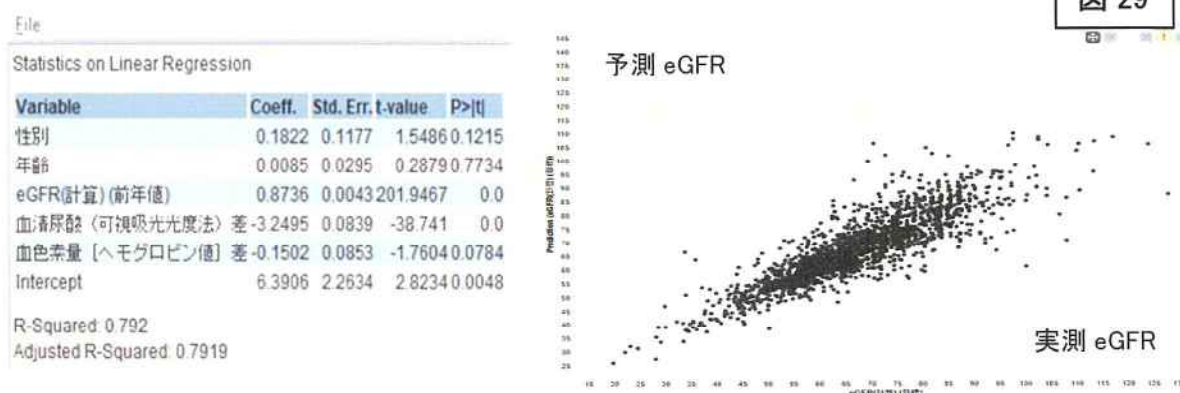


説明力の高いリスクファクター(前年差)

Figure 28 is a screenshot of the 'Coefficients and Statistics' window in KNIME. The window title is 'Coefficients and Statistics - 5:248 - Linear Regression Learner'. The table below shows the results of the linear regression.

Row ID	S Variable	D Coeff.	D Std. Err.	D t-value	D P> t
Row 1	性別	0.182	0.118	1.549	0.122
Row 2	年齢	0.008	0.03	0.288	0.773
Row 3	eGFR(計算)(前年値)	0.874	0.004	201.947	0
Row 4	血清尿酸(可視吸光度法)差	-3.249	0.084	-38.741	0
Row 5	血色素量[ヘモグロビン値]差	-0.15	0.085	-1.76	0.078
Row 6	Intercept	6.391	2.263	2.823	0.005

決定係数 0.792 , adjusted R-Squared: 0.7919 (当てはまり度高いモデル構築)



$$eGFR(\text{予測値}) = 6.391 + \text{性別} \times 0.182 + \text{年齢} \times 0.008 + eGFR \text{ 前年値} \times 0.874 + \text{尿酸}(\text{前年との差}) \times -3.249 + \text{ヘモグロビン}(\text{前年との差}) \times -0.15$$

以上の重回帰式から尿酸の上昇が eGFR の低下に与える影響が大きいことがモデルから読み取れた。

(重回帰分析その 3) 2019 年に 79 歳となる方のうち、前年との差が取得可能なデータ (23,920 件) から、eGFR の前年変化及び尿酸、ヘモグロビンのリスクファクターに尿蛋白(補正值差)前年値との差を説明変数とし、eGFR を従属変数とした重回帰モデルを KNIME で作成した。

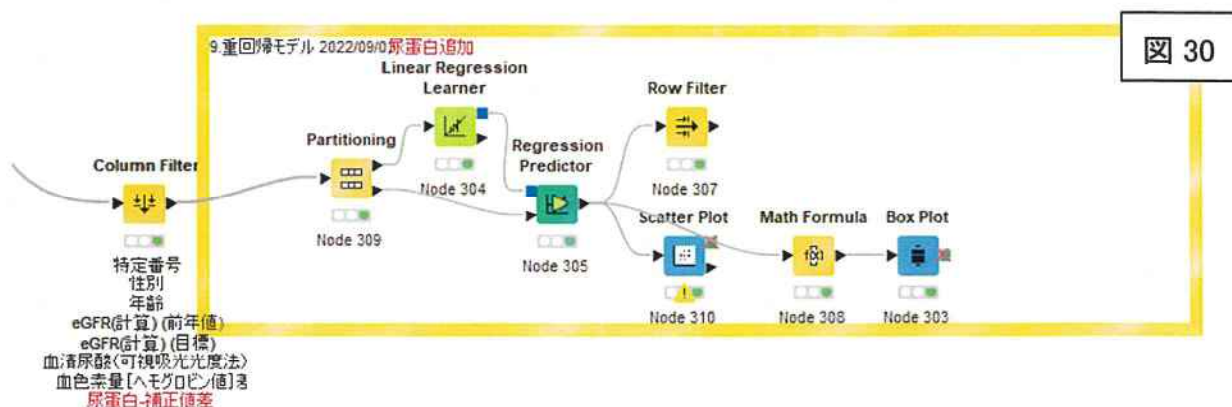


図 30

尿蛋白(補正值)含む説明力の高いリスクファクター(前年差)

File Edit Hilite Navigation View

Table "Coefficients and Statistics" - Rows: 7 Spec - Columns: 5 Properties Flow Variables

Row ID	S Variable	D Coeff.	D Std. Err.	D t-value	D P> t
Row 1	性別	0.192	0.118	1.629	0.103
Row 2	年齢	0.013	0.03	0.435	0.664
Row 3	eGFR(計算)(前年値)	0.87	0.004	201.425	0
Row 4	血清尿酸(可視吸光度法)差	-3.185	0.084	-38.077	0
Row 5	色素量[ヘモグロビン値]差	-0.311	0.085	-3.66	0
Row 6	尿蛋白-補正值差	-0.363	0.093	-3.927	0
Row 7	Intercept	6.22	2.261	2.751	0.006

図 31

決定係数 0.7904 , adjusted R-Squared: 0.7903(当てはまり度高いモデル構築)

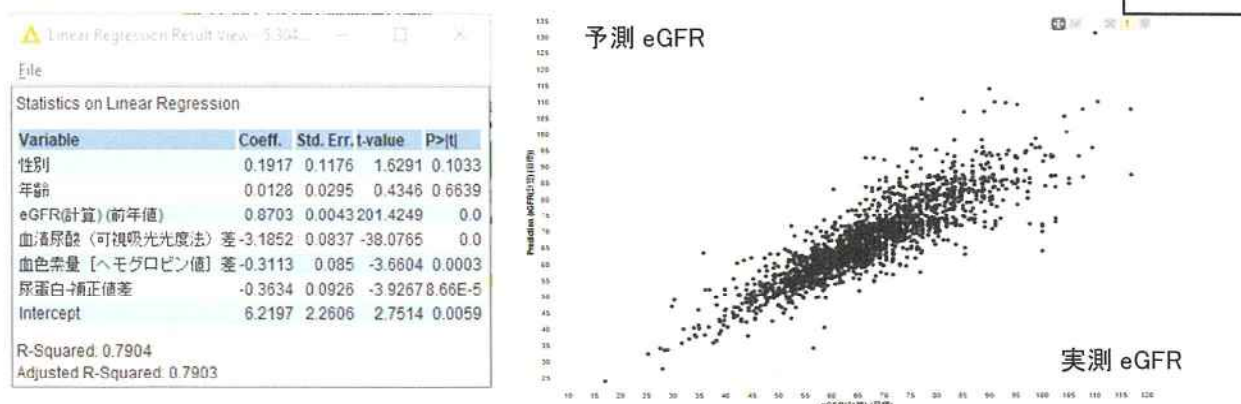


図 32

$$\begin{aligned}
 \text{eGFR(予測値)} = & 6.22 + \text{性別} \times 0.192 + \text{年齢} \times 0.013 + \text{eGFR 前年値} \times 0.87 \\
 & + \text{尿酸(前年との差)} \times -3.185 + \text{ヘモグロビン(前年との差)} \times -0.311 \\
 & + \text{尿蛋白(前年との差)} \times -0.363
 \end{aligned}$$

※尿酸の上昇が eGFR の低下に与える影響が大きいことがモデルから読み取れた。

※尿蛋白の上昇はヘモグロビンよりも影響が強いことがモデルから読み取れた。

## 4. 考察

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) は、慢性腎臓病(CKD)の臨床診療ガイドラインのイニシアチブをとり、あらゆる段階の慢性腎臓病 (CKD) が心血管疾患 (CVD) の重要な独立した危険因子であることを示唆する証拠が増えていると述べている。実際 CKD では CVD 合併が多く、心腎連関の観点からも生命予後が悪いことが再認識されている。

今回、ビックデータ解析による CKD 重症化予防、人工透析導入予防を目的に特定健診での eGFR を検討した。古典的 CVD・CKD の発症危険因子である加齢、肥満、高血圧、脂質異常症、糖尿病、尿蛋白、喫煙の他に CKD 悪化リスクに影響力のある要因として、高尿酸血症、貧血(ヘモグロビン)も eGFR 低下要因の非古典的危険因子として、KNIME Analytics Platform 機械学習・統計解析を用いて分析した。

重回帰分析にて、尿酸値、ヘモグロビン、尿蛋白補正值(それぞれ前年値との差)が説明力の高いモデル予測値として証明することが出来た。

さいたま市民の健診データ 2011 年～2019 年までの 40 歳以上の健康診断受診層は、比較的健康的に関心の高い受診者層であると推測される母集団と考えられ、eGFR の低下要因として高血圧などの古典的危険因子はほぼ管理されており、説明変数として、有意な差を認める事が出来なかった。そして、この母集団データは、我々医療者側で比較的风险ファクターとして EBM が少ない為、重要視されていなかった尿酸値、貧血(ヘモグロビン)であった。正に健康診査分析から eGFR 低下要因として説明性の高いリスクであったと結論付けることが出来た。今回の研究結果が CKD 重症化予防、人工透析導入予防の残余リスク(Residual Risk)として一考されるようになれば幸甚である。

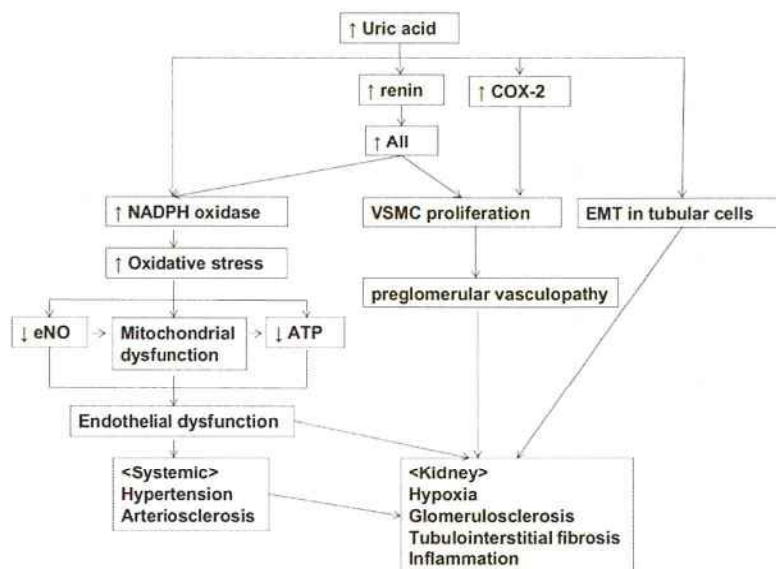
### 尿酸について考察

CKD に無症候性の高尿酸血症を合併する割合は極めて多い。高尿酸血症が原因で CKD の発症・進展に関与している可能性も指摘されており、両者は悪循環を形成すると考えられる。今回の研究結果の考察から腎機能低下を伴う無症候性の高尿酸血症に対しては積極的な介入が CKD の発症と進展を阻止する可能性が考えられる。現在でも尿酸に対する EBM は十分とは言えないが、高尿酸血症に対する治療は生活習慣や食生活の改善から開始し、効果不十分であれば高尿酸血症・痛風治療ガイドライン第 3 版を参照し薬物治療の積極的な必要性が示唆される。

最近の研究では高尿酸血症自体で炎症反応が生じ、血管内皮細胞あるいは血管平滑筋が障害を受けるといふ。実際高尿酸血症では腎系球体の輸入細動脈の肥厚が観察されレニン分泌が亢進しているとされる。このようにレニン-アンジオテンシン系、酸化ストレス、COX2 活性化、さらには自然免疫との関係でインフラマゾームなどが積極的に研究されている。尿酸が血中に溶けることができる限界濃度は 7.0mg/dL で、それ以上に尿酸値が高まると関節だけでなく、全身の細胞内に取り込まれて臓器障害を引き起こす。その機序としては、細胞内に蓄積した尿酸により活性酸素が産生されるルートと、体内での尿酸合成に伴いキサンチンオキシダーゼ(XO)が活性化されて活性酸素が増加するルートも考えられている。

Time to target uric acid to retard CKD progression  
Clin Exp Nephrol 2017;21:182-192. PMID: 27339448

図 33



**Fig. 1** Potential mechanisms involved in hyperuricemia-induced renal damage. Hyperuricemia increases oxidative stress via upregulation of NADPH oxidase. Oxidative stress decreases endothelial nitric oxide (NO) bioactivity and induces mitochondrial dysfunction with reduced intracellular ATP. Reduced NO, mitochondrial dysfunction and decreased ATP result in the induction of endothelial dysfunction, leading to hypertension and renal injury such as hypoxia, glomerulosclerosis, and inflammation. In addition, hyperuricemia prompts vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation which results in preglomerular vasculopathy with renal hypoxia.

Hyperuricemia increases renin, leading to upregulation of angiotensin II (AII) which stimulates VSMC proliferation. Hyperuricemia also increases cyclooxygenase 2 (COX-2) expression, leading to VSMC proliferation. Uric acid can also induce epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in renal tubular cells, which may lead to tubulointerstitial fibrosis. *eNO* endothelial nitric oxide, *ATP* adenosine triphosphate, *AII* angiotensin II, *COX-2* cyclooxygenase 2, *VSMC* vascular smooth muscle cell, *EMT* epithelial-to-mesenchymal transition

Gout and Nucleic Acid Metabolism Vol.38 No.2(2014)

図 34

## 血管内皮に対する尿酸とXORの影響

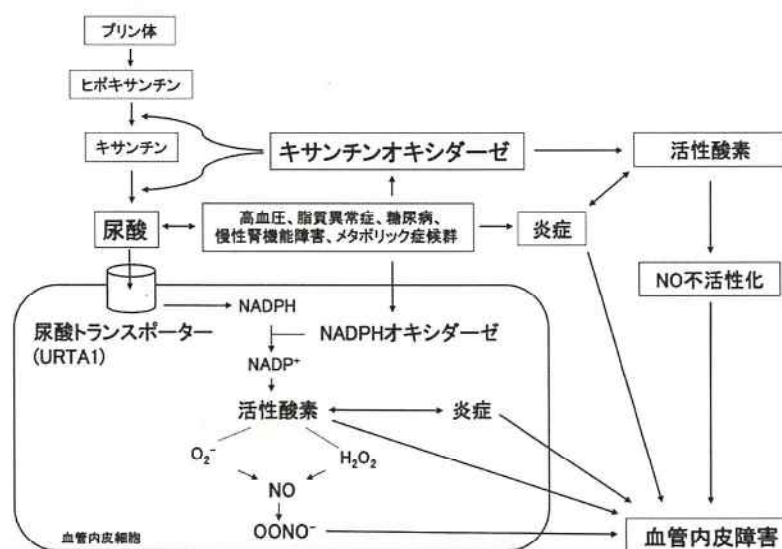


図. 高尿酸血症 (尿酸) より血管内皮機能障害に至る機序

広島大学 原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター Yukihiro Higashi  
ゲノム障害病理研究分野 再生医科学研究部門 教授  
広島大学病院未来医療センター長(併任)

## 貧血について考察

加齢により進行する多くの慢性貧血と仮定の下、貧血は CKD (chronic kidney disease: 慢性腎臓病) 進行の危険因子として報告されている。しかし、特定のヘモグロビン (Hb) レベルと腎予後および腎機能低下との関係を同時に調べた研究はまだほとんどない。一方、Hb と CKD の進行の間の相関関係の可能性についても、さらに調査する価値がある。以上の理由から、今回は eGFR 観察コホートを検討することにより、腎機能低下に対する Hb の関連性を探った。

加齢により eGFR は低下するが、CKD 患者では、eGFR が 59ml/min 未満になるとエリスロポエチン産生不足による腎性貧血が起こりうる。腎性貧血は組織での低酸素状態の原因となり、Cardio-renal anemia syndrome を引き起こし、血管病変を中心とした全身の臓器障害を進行させ、またそれが CKD の進展を加速することから、その治療の重要性が注目されている。造血刺激薬 erythropoiesis stimulating agents (ESA) による治療は、多面的な臓器保護効果も期待できるが、注意すべきは ESA 治療抵抗性患者の存在で、そのような患者では根底に慢性炎症や酸化ストレスがある可能性があり、いたずらに ESA を増量しても貧血は改善しない。

そのメカニズムとして尿細管間質性低酸素症が末期腎疾患 (ESKD) につながる経路が注目されている。CKD は、炎症、酸化ストレス、および線維症の間の複雑なつながりを構成する病因や病理学的段階に応じ、異なる尿細管領域におけるさまざまな程度の低酸素によるリモデリングと関連している。腎臓の細胞には、低酸素に適応するメカニズムが備わっており、低酸素誘導因子 (HIFs) による遺伝子の転写が中心的な役割を果たしている。

HIF が腎臓を虚血性損傷から保護するという機序が考えられており、CKD では、酸化ストレスや尿毒症などの要因により、HIF の機能が抑制されている可能性がある為、CKD と腎性貧血などに共存する問題が病因の根底にある可能性が考えられている。以上の考察に基づいて、HIF の回復と活性化が腎臓を CKD から保護されるかどうか研究が進んでいる。つまり貧血の改善が腎機能改善させる為の複雑なメカニズムに関連しているかは、今後の CKD 研究に期待したい。

Expanding roles of the hypoxia-response network in chronic kidney disease  
Clin Exp Nephrol 2016;20:835-844.

Tetsuhiro Tanaka

図 35

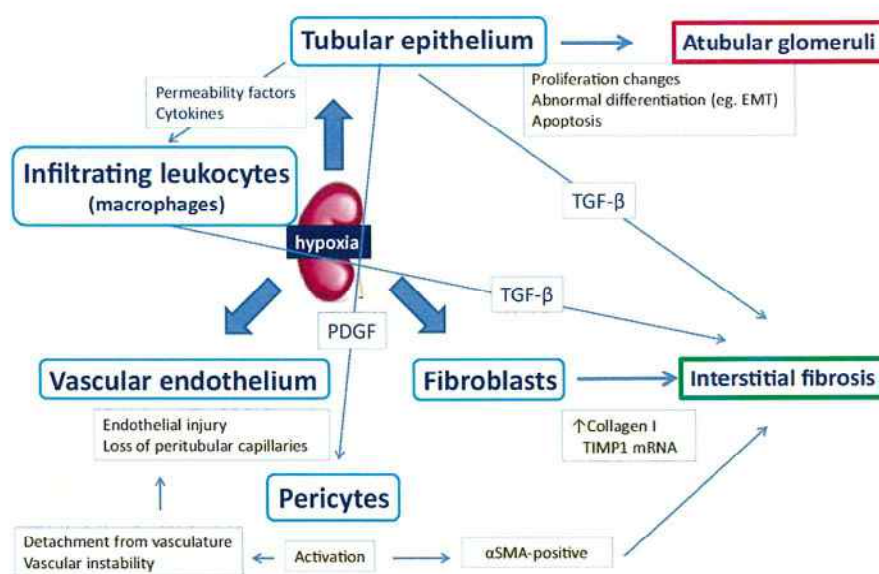


Fig. 1 A schematic representation of tubulointerstitial injury mediated by hypoxia

## 蛋白尿について考察

蛋白尿は、非糖尿病患者と糖尿病患者の両方で CKD 進行のリスクと強く関連している。沖縄で 107,192 人の参加者が参加したマスキングでは、一般集団における 10 年間にわたり ESRD(end-stage renal disease)リスクの最も強力な予測因子として蛋白尿が特定された。Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) 試験では、尿蛋白排泄は、GFR の低下率および ESRD への進行率と相関する唯一のベースライン変数であった。この試験では患者がベースラインの蛋白尿レベルに従って層別化された場合、最低三分位の患者は、中間および最高三分位の患者と比較して、腎疾患の進行率と ESRD の割合が最も低かった。これらの研究結果と一致して、腎疾患における食事の修正および腎臓病と高血圧に関するアフリカ系アメリカ人研究 (AASK)の研究では、CKD を有する非糖尿病患者が含まれ、ベースラインの蛋白尿がより高いことが示され、eGFR 低下率の高値と関連していた。

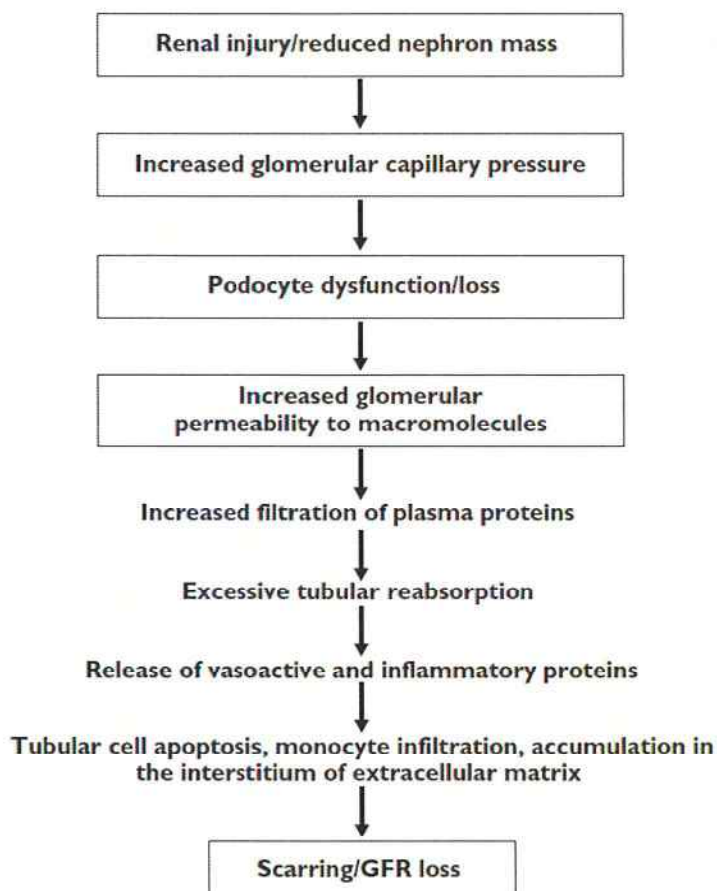
糖尿病性腎症の患者では、ベースラインの尿中アルブミンとクレアチニンの比率は、RENAAL 研究による NIDDM のエンドポイントの減少、および糖尿病性腎症試験 (IDNT) におけるイルベサルタンにおいて、ESRD の強力な独立した予測因子であった。

したがって、蛋白尿は、一般集団および治療前の CKD を有する非糖尿病患者および糖尿病患者における腎リスクのマーカーであった。さらに、RENAAL 研究によると、ベースラインのアルブミン尿は、白人、黒人、アジア人、ヒスパニック系を含むすべての民族グループにおいて、ESRD リスクの最も重要な独立した予測因子であった。

CKD は、腎臓の中の血行動態変化と代謝変化、酸化ストレスにより進行し、ESRD は糸球体硬化を引き起こす糸球体高血圧が一因と考えられている。アンジオテンシン II は輸入細動脈を拡張し、輸出細動脈を収縮させることで糸球体内圧を上昇させ、蛋白尿を来し、腎不全を進行させる。ARB は輸出細動脈を拡張することで糸球体内圧を下げ、腎不全移行をある程度抑制するという仮説が RENAAAL 試験や IDNT で証明された。

一方、SGLT2 阻害薬は、過大に拡張している輸入細動脈を収縮させるのではなく、適正化し、正常に近づけることで糸球体内圧を下げる。したがって投与開始初期はいったん GFR が下がるが、その後は長期に GFR が安定する。そこが、この薬剤が蛋白尿を減少させる特徴的な作用ではないかと考えられている。また、SGLT2 阻害薬は腎血行動態を適正化し、尿細管間質の酸化ストレスを軽減する。それ故、糖尿病の有無にかかわらず腎機能を改善させるメカニズムの薬剤として考えられる可能性があることが、これまでの研究で判ってきた。

実験データにおいて、CKD が進行するメカニズムとして、慢性蛋白尿性腎症では、蛋白濾過に対する糸球体バリアの選択性が失われることが一般的であることが、現在十分に確立されている。5/6 腎摘出術による腎質量減少の実験モデルでは、残存糸球体が肥大し、輸入細動脈の緊張が輸出細動脈よりも大幅に低下する。これらの変化が、糸球体毛細血管の血圧を上昇させ糸球体足細胞(ポドサイト)を傷害し、ネフロンあたりにより多くの漏出液を形成させる。これらの変化は、最初はネフロン損失の機能的影響を最小限に抑えるのに役立つが、最終的には有害であり、無傷のまま残っているネフロンの損傷を引き起こす。CKD の悪化により、糸球体内毛細血管圧と灌流圧が高まると、糸球体毛細血管の透過性亢進により、フィルター機能が損なわれ、尿中に蛋白質などの、更に大きな分子が失われることになる。慢性蛋白尿性腎症の進行における一般的な経路を(図 36)に示した。



**Figure 1**

The common pathway in the progression of chronic proteinuric nephropathies. Modified from [52]

最後に、CKD 重症化予防には肥満、高血圧、脂質異常症、糖尿病、尿蛋白、喫煙など古典的 CKD リスクファクターのコントロールの必要性は言うまでもないが、今回のデータサイエンス研究で抽出された尿酸値、貧血の検査値の前年度との差異が eGFR 予測値として説明力の高い独立変数としてピックアップされた。

今後いかに、さいたま市民が毎年、健康診査を受診することが重要であり、その結果得られる前年度値との検査値の変化が、今回の実データであるビックデータ解析から得た CKD 重症化予防、人工透析導入予防に繋がる重要な値であることが示唆された。

CKD に対する市民のモチベーション向上と、CKD 重症化予防医療の発展に期待したい。



## 参考文献

- 1)日本腎臓学会 CKD 診療ガイド・ガイドライン改訂委員会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018.東京: 東京医学社; 2018:1-160.
- 2)日本肥満学会 肥満症診療ガイドライン 2016 ライフサイエンス出版
- 3)日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2019 ライフサイエンス出版
- 4)日本糖尿病学会 糖尿病診療ガイドライン 2019 南江堂
- 5)日本動脈硬化学会 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018 年版
- 6)日本痛風・核酸代謝学会. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版.診断と治療社 2018.
- 7) KDIGO guidelines focus on topics related to the prevention or management of individuals with kidney diseases.  
KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;Suppl 3:1-150.
- 8)機械学習がわかる統計学入門 技術評論社
- 9)Abe M et al.*J Diabetes Res*.2016;5374746.doi:10.1155 Epub 2015 Dec 29
- 10)Imai E et al.Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol*13:621-630,2009
- 11)今日から使えるデータサイエンスがよくわかる本 秀和システム
- 12)*Renal Failure* 2021; 43(1): 1408-1415. Alteration of normal level of serum urate may contribute to decrease in estimated glomerular filtration rate decline in healthy Japanese men
- 13) Time to target uric acid to retard CKD progression *Clin Exp Nephrol* 2017;21:182-192. PMID: 27339448
- 14) Gout and Nucleic Acid Metabolism Vol.38 No.2(2014) Yukihiro Higashi
- 15) Expanding roles of the hypoxia-response network in chronic kidney disease *Clin Exp Nephrol* 2016;20:835-844. Tetsuhiro Tanaka
- 16)慢性腎臓病の病態形成と酸化ストレス 柏原直樹 医学のあゆみ Vol244,Issue4,2013
- 17)慢性炎症と低酸素による腎臓病 山口純奈 医学のあゆみ Vol244,Issue4,2013
- 18)Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:516-523 PMID: 23441592
- 19)Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1436-1446.
- 20)一般社団法人日本透析医学会:統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の現況 2021 年末の慢性透析患者に関する集計

## 謝辞

本研究にあたって、日本腎臓病学会及び日本透析医学会専門医・指導医として適切な御助言を賜った、自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科教授森下義幸先生、また文献検索などで本研究に適切な御助言を頂いた共同研究者の平井啓之先生、資料作成に協力頂いた大宮医師会総務課大谷俊輔氏、検診業務課丸山雅弘氏、坂上由朗氏には深謝申し上げます。本研究の遂行にあたり、快くデータサイエンス研究に参加いただいた共同研究者の皆様に、感謝申し上げます。

## CKD・CVD 発症予防を目指す生活習慣の修正項目 ～大宮コホート研究会からの提案～

---

1. 食塩制限: 3g/日以上 6g/日未満

2. 食塩以外の栄養素:

「日本糖尿病学会の提言」では、炭水化物を 50～60%エネルギー、タンパク質 20%エネルギー以下を目安とし、残りを脂質とするが、脂質が 25%エネルギーを超える場合は、飽和脂肪酸を控え、多価不飽和脂肪酸を増やすなど、脂肪酸の構成に配慮をすることを一定の目安としてよい。

食物繊維は 1 日 20g 以上摂取することを推奨

3. 適正体重維持: BMI[体重(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>]が 25 未満

4. 運動: 軽強度の有酸素運動(運動しながら会話が続けられる程度)を毎日 30 分、または 180 分/週以上行い、10 分はレジスタンス運動含める。

5. 節酒: エタノールとして男性 20–30mL/日以下、女性 10–20mL/日以下に制限(1 日平均純アルコールで約 20g 程度)

6. 禁煙: (受動喫煙も防止)

7. 定期健康診査:

**BMI、高血圧、糖尿病、脂質異常症、尿蛋白、高尿酸血症、貧血の各検査項目に留意して、毎年定期的に健康診査を受診し、各検査項目の前年度値との変化と eGFR の変化を知る。**