

第 38 回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

シンポジウム：臨床研究の計画と実施に関する方略

CKD の臨床疫学的研究—これから—

Perspectives of clinical epidemiology of CKD

井 関 邦 敏

Kunitoshi ISEKI

はじめに

筆者はこれまで沖縄県全域を対象とした CKD の臨床疫学的研究に従事し今日に至っている。データベースの整備・保守・拡張に際し、各透析施設(医師, 看護師, クラークなど)の全面的な協力を恵まれたことが幸いであった。

また、沖縄県総合保健協会(現 沖縄県健康づくり財団)の住民健診のコンピュータ登録データを利用し、検尿異常に限らず、血圧、貧血、尿酸値などと透析導入との関連を検討し報告してきた。2002 年頃より、CKD の概念が提唱され、多くの KDIGO の会議にも参加しガイドライン作成にも関与した¹⁾。また、2009 年に設立された CKD Prognosis Consortium(PC)の一員として現在も活動している。

本稿では、これまでの沖縄での CKD の臨床疫学的研究を俯瞰し、さらに進行中の研究を紹介する。腎疾患の臨床疫学的研究に取り組まれる方々の何らかの参考となれば幸いである。

方 法

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

OKIDS をスタートさせた当初は当該施設を訪問し、主治医の協力の下、基本的臨床・医療情報を収集した^{2~5)}。1989 年当時は 27 施設、総患者数 2,000 人前後であり、年に 1~2 度の訪問で十分把握が可能であった。OKIDS では末期腎不全(ESRD)と診断され、透析(HD または PD)導入後 1 カ月以上生存した症例を登録した。一定期間 HD(PD)を中断

し、再度 HD(PD)に導入される症例も少なからず存在したが、最初の治療開始日を透析療法の導入日とした。各種の研究計画書に沿った調査、沖縄県人工透析研究会(ODTA)および日本透析医学会(JSDT)の調査資料を基に確認作業を随時行ってきた。幸い、沖縄県では HD 患者の県外移動(転入)が少なく、複数の施設に問い合わせればアウトカムの確認が可能であった。沖縄県では有力な地方紙に死亡者の氏名、年齢、住所、家族、およびすべてではないが死因などが毎日掲載されている。これらも貴重な情報源となっている。アウトカムとして、死亡、死因、死亡年月日、腎移植、県外転出を登録した。長期旅行(滞在)透析患者は除外した。基本情報として性別、年齢(生年月日)、基礎疾患などを登録した。予後解析には多変量ロジスティック解析、Cox 解析などを用いた。OKIDS は観察研究(後ろ向きコホート研究)が主であるが、介入研究として、高血圧を伴う HD 患者を対象に ARB 使用の有用性を検討した⁶⁾。

2. 住民健診データベース

健診受診者と HD 導入患者コホートを突き合わせれば、ESRD の予測因子を検討することが可能である。沖縄県総合保健協会(現 沖縄県健康づくり財団)(OGHMA)の故 池宮喜春理事長の全面的協力により 1983 年度、1993 年度および 2003 年度の健診受診者をデータベース化し解析した(図 1)^{7~10)}。蛋白尿、血圧、貧血、高尿酸血症などと ESRD 発症のリスクを検討した。現在も CKD PC¹¹⁾、Asian Renal collaboration(ARC)¹²⁾などと国際共同研究を実施している。CKD PC は当初の参加 45 コホートの約 156 万人から、現在は 300 万人超のビッグ・データベースとなっている。

3. 特定健診受診者を対象にした臨床研究

2008 年度より導入された 40~74 歳の成人を対象にした

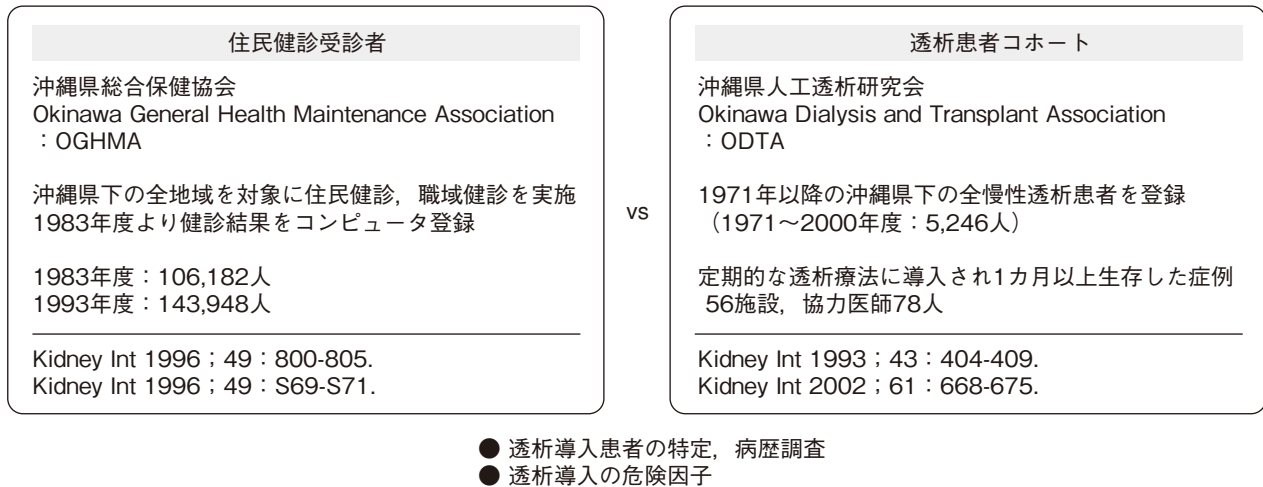


図1 沖縄透析研究 Okinawa Dialysis Study (OKIDS)

特定健診の横断・縦断研究を実施してきた¹³⁾。また, 人口動態データベースの利用許可を得て2008年度の特定健診受診者(6地区のみ)の予後調査を行っている。本研究は厚労省科研費難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)「特定健康調査による個人リスク評価に基づく, 保健指導と連結した慢性腎臓病(CKD)地域連携システムの制度設計」(旧渡辺班)およびAMED山縣班(H27)「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」: CKD疫学調査分科会を中心に進行中である。

結 果

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

新規HD導入時の平均年齢をみると全国より若干若い, 10年ごとにみると高齢化が進行している。沖縄県は一般住民の人口も増加し続けており, 2010年以降は導入率の鈍化が明らかになりつつある。新規HD導入患者の高齢化に伴い維持透析への導入症例, 継続困難症例が増加している。コンセンサス形成の一助として, JSDTでは2014年提言をまとめ公刊している¹⁴⁾。

沖縄県における年度末HD患者数は依然として増加し続けている。年度末HD患者数は当該年度のHD導入数(当該年度の死亡数を引く)+前年度の年度末患者(当該年度の死亡数を引く)である。しかし, 導入患者の移動, 死亡施設からの情報不足など, 断面調査では限界がある。HD患者は受診回数が多く, データ数が多いが, 施設間の移動(転院, 入院), 腎移植および県外移動などが増加し, 追跡(アウト

表1 慢性透析患者の死亡危険因子

維持透析患者	患者の因子
	年齢, 性, 原疾患(糖尿病, 腎硬化症)
	透析歴, 導入前の合併症
	臨床検査所見
	高血圧, 高い脈圧, 低アルブミン血症
	低コレステロール血症, CRP 高値
	冠動脈石灰化指数
	合併症
	脳卒中, 急性心筋梗塞, 悪性腫瘍
新規導入患者	低アルブミン血症, 高カリウム血症, 低ナトリウム血症

(文献 15 より引用)

カム)は比較的困難となる。イベント発生には多くの要因が複雑に関連しているので因果関係の証明も困難である。プラセボを対象とする介入研究(RCT)はHD患者では非倫理的である。治療法の改善に資する良質な観察研究を積み重ねる以外ないのではないかと考えている。わが国のHD患者の予後は粗死亡率は9~10%台(患者集団では4~5%)と諸外国に比し良好である。しかし, 一般住民に比べれば不良であり, 改善の余地が多く残っている。これまでに検討しえた主な死亡危険因子を表1にまとめた¹⁵⁾。

沖縄県では1987年より腎移植が開始され, 2015年12月末現在で総数482例(生体腎移植352例, 献腎移植130例)となっている。実施施設は現在3カ所(琉球大学, 沖縄県立中部病院, 豊見城中央病院)である。腎移植の生存率改善効果についてOKIDS登録データを基に検討した¹⁶⁾。最近, 配

偶者間の生体腎移植者が増加しており、レシピエントも高齢化している。

2. 住民健診データベース

透析導入をアウトカムとしてさまざまな臨床・検査所見と ESRD 発症危険因子の関連を検討した(表 2)¹⁰⁾。最も有力な危険因子は蛋白尿であり、血尿とは異なり定性検査成績と明確な関連が認められる(図 2)⁹⁾。喫煙は蛋白尿発症の危険因子であることから、ESRD 発症とも関連していると考えられる¹⁷⁾。特に喫煙率の高い男性においては禁煙の励行により導入率の低下が期待できる。

3. 特定健診受診者を対象にした臨床研究

準備中も含めて 47 編の原著論文が公刊されている。横断研究では運動習慣と蛋白尿の関連に対する BMI の影響¹⁸⁾、5 つの健康習慣と回復性睡眠¹⁹⁾、縦断研究では長期血圧変

動と CKD 新規発症²⁰⁾、TG/HDL-C 比と CKD 新規発症²¹⁾などである。

4. 学会の取り組み

日本透析医学会の統計調査委員会では HD 患者のデータベースの作成に取り組み、患者の突き合わせ、重複・エラーのチェック後の標準解析ファイルを作成して公募、委員会研究に提供し、すでに 30 数編の論文が公刊されている。日本腎臓学会の腎臓病臨床試験エンドポイント検討委員会では eGFR 低下度(蛋白尿の変化)と透析導入の危険度を検討している。

5. CKD PC(図 3)¹¹⁾

CKD の重症度分類の基礎となるエビデンスを続々と発表している^{22~24)}。さらに、高血圧²⁵⁾、糖尿病²⁶⁾、性差²⁷⁾、人種差²⁸⁾、および年齢²⁹⁾の影響などについても解析結果を報告している。従来の血清クレアチニン値倍加、死亡、透析導入に代わるサロゲートマーカーとして、2 年間で eGFR 低下度 30% が有力な候補であることを 2015 年に報告した³⁰⁾。

表 2 透析導入の危険因子

有意な因子：

男性、蛋白尿、血尿、高血圧、
血清クレアチニン高値、空腹時血糖高値
肥満(男性のみ)、クレアチンクリアランス低値、貧血、
高尿酸血症(女性のみ)

有意でない因子：

年齢、脂質代謝異常

未検討の因子：

家族歴(高血圧、CKD)、喫煙

(文献 10 より引用)

臨床研究の活性化

HD 患者の QOL、生存率の改善には良質な臨床研究に裏付けられたエビデンスが必須である。しかし、HD 患者では保存期腎不全で有効な薬物(ESA による貧血の改善、スタチンによる脂質低下など)でも治療効果が証明されてい

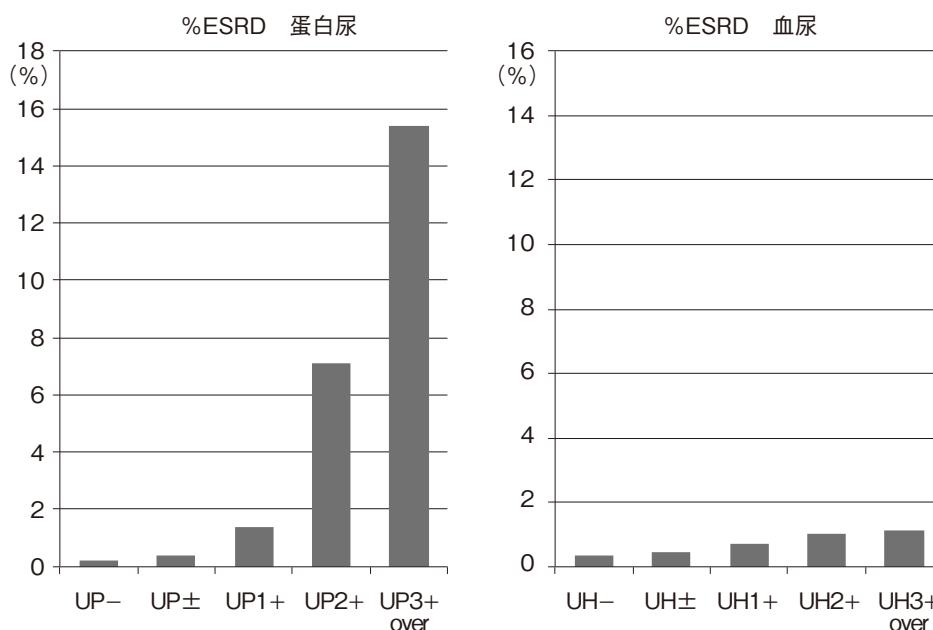


図 2 検尿異常と透析導入率の関連(文献 9 より引用)

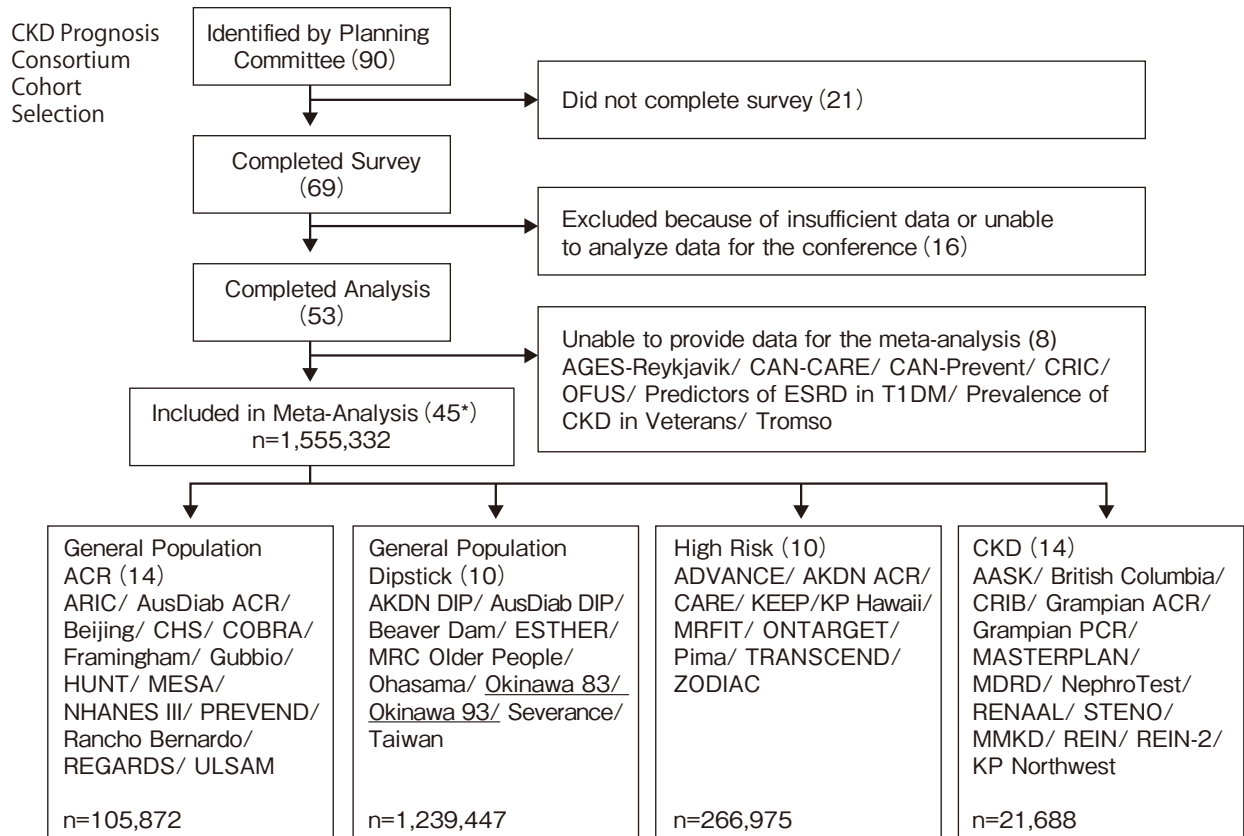


図3 CKD Prognosis Consortium の概要(文献11より引用)

ない。HD患者は多くの古典的・非古典的危険因子を多数有している。有効性は証明されていないが、経験的に行われているさまざまな治療法の優劣は観察研究で検討する必要がある。

電子カルテが一般化した今日、個々の医師、医療機関のみによる観察研究は「労多くして、功少なし」に終わることが多い。RCTは製薬企業のサポートなしには実施困難である。しかし、透析療法の現場には多くの患者、臨床検査データがあり、アウトカム(感染症、心血管障害、悪性腫瘍などの発症、死亡)が多発している。デザイン次第では観察コホート研究により介入研究に近いエビデンスが得られる可能性がある。OKIDSおよびODTA会員より原著論文としてさまざまな発表が行われてきた^{16,31~34)}。現在もODTA学術委員会を中心に各種アンケート調査、コホート研究が進行中であり、新たにイタリアのグループと国際比較研究も実施中である。

CKD患者の臨床研究もHD導入前の状態、社会・経済的要因まで範囲が拡がりつつある。総合的保健関連データ(linked health data:LHD)ベースがすでに世界各国で作成さ

れ運用されている³⁵⁾。LHDを作成するうえで問題となるのは患者の同意、データの所有・管理・保守、個人情報の保護である。すべての医療情報も研究目的で取り扱う場合には患者の同意が必要とされる。しかし例外として、1)被検者のリスクが低い、2)研究によって得られる利益がリスクを上回る、3)被検者に同意を求めた場合に拒否される可能性が低い、4)同意を求めるのが实际的でない、5)被検者の個人情報適切に保護される、などがあげられている。残念ながらわが国の取り組みはまだ遅れている。

まとめ

よくデザインされた観察研究の需要は高まっている。データベースは使用すればするほど磨かれ、汎用性が高まりさまざまな課題に対処できる。これまでの経験を生かし若手の研究者の支援ができれば幸いである。社会・経済的基盤の脆弱なアジア諸国では、CKD発症予防、進展阻止に資するさまざまな臨床疫学的研究が必要である³⁶⁾。この方面でも何らかの貢献ができればと考えている。

謝 辞

1989年4月、琉球大学に着任以来、資料の収集にあたり多数の関係者より快く協力していただいた。医師以外にも多くの看護師、透析室技師(現臨床工学士)、病歴室のスタッフの方々にお世話になっている。故人のお名前もあえて記すことで謝意の証としたい。さまざまな外部検証に耐えうるデータベースは妻(井関千穂)の献身的努力の賜物である。

琉球大学：(第3内科)終山幸志郎、瀧下修一、大屋祐輔、戸澤雅彦、古波蔵健太郎、知念さおり、富山のぞみ、渡嘉敷かおり、(泌尿器科)大澤 炯(故)、小川由英、斎藤誠一、大城吉則、外間実裕

日本透析医学会統計調査委員会：中井 滋、守田 治、椿原美治、政金生人

沖縄県人工透析研究会：宮里不二彦、嶺井定一、大宜見肇(故)、銘 莉朝規、潮平芳樹、上江冽良尚、徳山清之、永吉奈央子、仲里 聡、當間茂樹、宮城信雄、下地陽子、田名 毅、比嘉 啓、安里 公、小林竜二、安里哲好、勝連英雄、上地正人、山里将浩、吉原邦男、新垣学、安富祖久明、喜友名進(故)、城間和郎、宮良 忠、糸数昌悦、和氣 亨、桃園 寛、山口栄豊、上地洋一、安里直美、小渡輝雄、山田博彦、吉晋一郎、砂川博司、武田景松、上原 元、内港朝丈、内間久吉、仲宗根安樹、富名腰徹、宮里 昌、比嘉 司、池間 稔、平野宏、赤嶺勝成、西平守樹、今井千春、池村 真、平安山英機、喜屋武郁夫、与那覇朝弘、名嘉圭代、名嘉勝男、真栄城修二、照喜名重治、城間 薫、山田博彦、大浦 孝、三戸正人、金城一志、宮里朝矩、西銘圭蔵、中村成男、知念善昭、大城康彦、斎藤 保、砂川伊弘(故)、金城 浩(故)、島袋敏秀(故)、仲田清剛、与儀 裕

県立中部病院：宮城征四郎、真栄城優夫

田仲医院：田仲秀明

浦添総合病院健診センター：久田友一郎

徳山クリニック：徳山清之、永吉奈央子、平野亜紀、知念さおり
名嘉村クリニック：名嘉村博、大浜 篤、津嘉山晃、仲村栄治、當山和代

沖縄県総合保健協会(現 沖縄県健康づくり財団)：池宮喜春(故)、金城幸善、糸数昌則、城間 薫

国保連合会沖縄支部：新里成美、井上優子

沖縄県医師会(中部・浦添・那覇市・南部地区医師会)

全国健康保険協会沖縄支部：新垣清乃、新城真紀

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013 ; 3 : 1-150.
2. Iseki K, Kawazoe N, Osawa A, et al. Survival analysis of dialysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int* 1993 ; 43 : 404-409.
3. Iseki K, Tozawa M, Iseki C, et al. Demographic trends in the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry (1971-2000). *Kidney Int* 2002 ; 61 : 668-675.
4. Iseki K. The Okinawa screening program. *J Am Soc Nephrol* 14 ; Suppl 2003 ; 2 : S127-S130.
5. Iseki K. Screening for renal disease – what can be learned from Okinawa experience. *Nephrol Dial Transplant (Editorial)* 2006 ; 21 : 839-843.
6. Iseki K, Arima H, Kohagura K, et al. Effects of ARB on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis : a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 1579-1589.
7. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 800-805.
8. Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Blood pressure and risk of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int Suppl* 1996 ; 55 : S69-S71.
9. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1468-1474.
10. Iseki K. Factors influencing development of end-stage renal disease. *Clin Exp Nephrol* 2005 ; 9 : 5-14.
11. 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.
12. Liyanage T, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Chronic kidney disease in Asia - Protocol for a collaborative overview. *Nephrology (Carlton)* 2016 May 17.
13. Iseki K, Asahi K, Moriyama T, 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.
14. 日本透析医学会血液透析療法ガイドライン作成ワーキング・グループ. 維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言. 透析非導入と継続中止を検討するサブグループ. *透析会誌* 2014 ; 47 (5) : 269-285.
15. Iseki K, Shinzato T, Nagura Y, et al. Factors influencing long-term survival in patients on chronic dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 89-97.
16. Shiohira Y, Iseki K, Kowatari T, et al. A community-based evaluation of the effect of renal transplantation on survival in patients with renal-replacement therapy. *Jpn J Nephrol* 1996 ; 38 : 449-454.
17. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 956-962.
18. Nagasawa Y, Yamamoto R, Shinzawa M, et al. Body mass index modifies an association between self-reported regular exercise and proteinuria. *J Atheroscler Thromb* 2016 ; 23 : 402-412.
19. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, et al. Associations 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.
20. Yano Y, Fujimoto S, Kramer H, et al. Long-term blood pressure variability, new-onset diabetes, and new-onset chronic kidney disease in the Japanese general population. *Hypertension* 2015 ;

- 66 : 30–36.
21. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, et al. Impact of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio on the incidence and progression of chronic kidney disease : a longitudinal study in a large Japanese population. *Am J Kid Dis* 2015 ; 66 : 972–983.
 22. The CKD PC. Association of eGFR and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2073–2081.
 23. The CKD PC. Association of eGFR and albuminuria with kidney outcomes : A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 1341–1352.
 24. The CKD PC. Association of eGFR and albuminuria with mortality and end-stage renal disease : a collaborative meta-analysis of kidney disease cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 1331–1340.
 25. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension : a meta-analysis. *Lancet* 2012 ; 380 : 1649–1661.
 26. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes : a meta-analysis. *Lancet* 2012 ; 380 : 1662–1673.
 27. Nitsch D, Grams M, Sang Y, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex : a meta-analysis. *Br Med J* 2013 ; 346 : f324.
 28. Wen CP, Matsushita K, Coresh J, et al. Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal disease across races are similar. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 819–827.
 29. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012 ; 308 : 2349–2360.
 30. Kovesdy CP, Coresh J, Ballew SH, et al. Past decline versus current eGFR and subsequent ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 27(8) : 2447–2455.
 31. Iseki K, Miyasato F, Oura T, et al. An epidemiologic analysis of end-stage lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23 : 547–554.
 32. Sunagawa H, Iseki K, Nishime K, et al. Epidemiologic analysis of diabetic patients on chronic dialysis. *Nephron* 1996 ; 74 : 361–366.
 33. Tokuyama K, Iseki K, Yoshi S, et al. An epidemiologic analysis of parathyroidectomy in chronic dialysis patients. *Jpn J Nephrol* 1996 ; 38 : 309–313.
 34. Toma S, Shinzato T, Fukui H, et al. A timesaving method to create a fixed puncture route for the buttonhole technique. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18(10) : 2118–2121.
 35. Kotwal S, Webster AN, Cass A, Gallagher M. A review of linked health data in Australian nephrology. *Nephrology* 2016 ; 21 : 457–466.
 36. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease : global dimension and perspectives. *Lancet* 2013 ; 382 : 260–272.