

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20406022

研究課題名(和文)

アジア系人種における慢性腎臓病疫学調査：Cr標準化と慢性腎臓病有病率の解析

研究課題名(英文)

Epidemiological analysis on chronic kidney disease in Asian population after standardization of creatinine measurement

研究代表者

松尾 清一 (MATSUO SEIICHI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70190410

研究成果の概要(和文)：

慢性腎臓病(CKD)の診断と重症度分類には腎機能を推算糸球体濾過量(GFR)で評価する必要がある。推算GFRは血清クレアチニン(Cr)値と年齢、性別より算出するため、Crが正確に測定されることが重要である。本研究では韓国、台湾、タイの共同研究者とイヌリンクリアランス検査を行う際に採血した血清を各施設においてJaffe法で、また日本の中央研究所で国際標準化した酵素法で測定し、比較検討した。台湾のJaffe法は国際標準化したCr値に近いが、韓国ではJaffe法の測定値は約0.2 mg/dL高値となり、Cr測定の標準化の重要性が示された。

GFR推算式には人種による係数があるが、アジア人のMDRD式に対する係数は0.881から1.2まで大きな差が報告されており、議論となっていた。そこで本研究では日本のGFR推算式作成プロトコルを修正し、韓国人200名、台湾人200名、タイ人60名で同一のプロトコルでイヌリンクリアランスによりGFRを実測し、MDRD式と日本人のGFR推算式の正確性を比較した。韓国人は日本のGFR推算式が優れるが、台湾人ではMDRD式が優れ、Cr産生速度が台湾人多い、つまり筋肉量の差によるものと推測された。

国際標準化したCrと日本人のGFR推算式を用いて愛知県の約10万人の検診受診者においてCKD有病率を検討した。愛知県では男性、女性とも、また各年代とも蛋白尿陽性のCKDが多かった。GFRは男性、女性ともに高齢になるほど低下し、全体ではGFR60未満のCKD有病率は8.6%と全国調査の10.6%より少なく、愛知県の人口動態の差が影響していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：

For Chronic Kidney Disease (CKD) diagnosis and staging, is essential to evaluate kidney function by glomerular filtration rate (GFR). Estimated GFR could be calculated by serum creatinine (Cr), age and gender, therefore it is important to evaluate GFR by reliable Cr values. In this international collaborative study in Korea, Taiwan, Thailand and Japan, we analyzed Cr values measured in collaborative centers by Jaffe method and standardized Cr values in a central laboratory in Japan. Cr values in Taiwan were almost identical to Japanese standardized one, while those in Korea exhibited approximately 0.2 mg/dL higher values, which revealed a significance of standardization of Cr measurement methods.

There is a controversy in ethnic coefficient for MDRD equation among Asians, regardless of similar genetics, food and lifestyle compared to Caucasian. In this study, we measured GFR by inulin clearance with a uniform protocol in 200 Korean, 200 Taiwanese and 60 Thai patients, and compare accuracies of Japanese GFR and MDRD equations in individual ethnics. Japanese GFR equations revealed better accuracy in Korean but not in Taiwanese. Cr excretion rate, a marker of body muscle mass, was greater in Taiwanese compared to Japanese and Korean, which suggest that different body muscle mass plays a major role in different ethnic coefficient.

Based on standardized Cr values and reliable Japanese GFR equation, we conducted CKD prevalence analysis among approximately 100,000 health-check subjects in Aichi prefecture. Positive rates of proteinuria were greater in Aichi than in the national survey, in both male and female, and in all age groups. Prevalence of low GFR less than 60 mL/min/1.73m² was 8.6% in Aichi prefecture, which was smaller than 10.6% in the national survey, provably due to different vital statics in Aichi prefecture.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2009年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
総計	13,000,000	3,900,000	16,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：糸球体濾過量 (GFR)、GFR 推算式、Cr 標準化、慢性腎臓病 (CKD)

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (CKD) 対策は、世界中で増加し続ける末期腎不全患者対策として喫緊の課題であるとともに、腎機能低下に関連して危険度が高まる心血管疾患や死亡の対策としても重要である。欧米においては CKD を標的とした効果的な医療政策を行うために、特定の疾患の罹病率や死亡率に関する疫学調査が行われている。日本では CKD 患者数が成人だけでも 1,300 万人にのぼることが明らかとなっているが、他のアジア諸国における CKD 疫学研究は、パキスタン (J Am Soc Nephrol 16(5):1413-9, 2005)、中国 (Nephrol Dial Transplant 22(4):1093-9, 2007, Kidney Int 68(6):2837-45, 2005) を除き、充分には行われていなかった。

CKD の診断には腎機能の指標として腎糸球体濾過量 (GFR) の測定が必要である。国際的には血清クレアチニン値、年齢、性別を用いて推算式で求めた GFR (=推算 GFR、eGFR) を用いることが推奨されており、米国で開発された MDRD 式が全世界で一般に用いられていた。CKD 診断には、eGFR での評価が必須であるが、MDRD 式の適応においては人種に応じて係数を用いる必要があり、日本人では 0.881 の係数を乗じる必要があることが明らかになっている。Ma YC らによると MDRD 推算式を中国人に適応するための係数は 1.2 と日本人と大きく異なると報告されている (J Am Soc Nephrol 17(10):2937-44, 2006)。日本腎臓学会では新たに日本人に適した GFR 推算式を作成し、現在全国で広く使用されているが、これがアジア系人種に広く適応可能かについては未解明であった。

研究代表者らは、平成 19 年 5 月 28、29 日に日本腎臓学会主催で開催された Asian Forum of CKD Initiative 2007 において、アジアを中心とした 16 カ国の代表とアジアにおける CKD 対策を協議した。本会議の中心課題は、アジアにおける CKD 対策立案のための基盤整備であり、アジア系人種における GFR 推算式作成、CKD 診断基準確立、CKD 患者数などの疫学調査に関し話し合われた。

しかし、GFR 推算式に関しては、その前提となる血清クレアチニン検査については、その測定方法やキャリブレーションが各国で異なるこ

とが明らかとなった。すなわち、血清クレアチニン検査法として、わが国では主に酵素法が用いられるが、国際的には Jaffe 法が主流であった。またクレアチニン検査では国際標準品を用いたキャリブレーションが推奨されているが、標準品が高価なため、わが国においても一般には行われておらず、二次あるいは三次標準品を用いたキャリブレーションにとどまっているのが現状である。米国の CKD 研究では、クリーブランドクリニックにおいて標準化された Cr 測定値が用いられており、アジアの CKD 対策においても血清クレアチニン検査の標準化が必須であると考えられた。

このような背景から本研究では、(1)アジア諸国間で血清クレアチニン検査の標準化をはかること、(2)日本人の GFR 推算式が広くアジア系人種に適応可能かを検証すること、(3)その上で CKD 疫学調査を行い、標準化された信頼できる血清クレアチニン値より、アジア系人種に適した GFR 推算式を用いて CKD 有病率を明らかにし、慢性腎臓病 (CKD) 対策立案に資することを目的とした。

研究代表者らは、日本全国約 80 施設において実施した約 1000 名のイヌリンクリアランス検査結果より新しい日本人の GFR 推算式を作成するプロジェクトのリーダー、サブリーダー、統計責任者、事務局として同推算式の実成に中心的な役割を果たしており、さらに韓国、台湾との海外共同研究により、アジア系人種における GFR 推算式作成に取り組んできた。またアジア各国の CKD 対策の中心となる研究者とも十分な交流があり、本研究はこれまでに築き上げた研究成果と海外共同研究者との良好な協力関係を活用することで実施可能であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の 3 点である。

- (1) アジア系人種における GFR 推算式作成ならびに、慢性腎臓病患者数を推定する基盤となる、血清クレアチニン検査の標準化をはかる。
- (2) 日本人の GFR 推算式がアジア系人種に適応可能かを検証する。
- (3) アジア系人種における慢性腎臓病の疫学調査をおこない、その実態を把握する。

3. 研究の方法

血清クレアチニンの標準化

台湾の Hung-Chun Chen 教授 (高雄大学) との共同研究により 200 名の台湾人 CKD 患者 (一部健常者を含む)、韓国の Ho Yung Lee 教授 (Yonsei 大学) との共同研究により 200 名の韓国人 CKD 患者、タイの Kriang Tungsanga 教授との共同研究により 60 名のタイ人 CKD 患者において、イヌリンクリアランス検査前に空腹時採血を行う。韓国、台湾、タイの共同研究者はそれぞれ自施設で血清クレアチニンを Jaffe 法で測定する。同一検体は日本に冷凍で輸送し、日本人の GFR 推算式作成時と同じ SRL 社の八王子ラボにおいて酵素法で血清クレアチニンを測定する。なお、SRL 社の八王子ラボでは国際標準化されたクレアチニン値として測定が可能である。

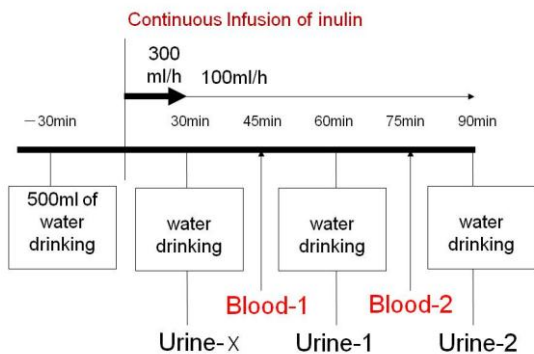
日本での血清クレアチニン値を韓国ならびに台湾で測定した結果と比較検討し、血清クレアチニンの補正式を作成する。

アジア人種における共通の GFR 推算式作成の試み

日本腎臓学会が作成した日本人の GFR 推算式が台湾人ならびに韓国人に適応可能かを検討する。検討には日本での酵素法により測定したクレアチニン値を用いる。

台湾人と韓国人の CKD 患者各 200 名においてイヌリンクリアランスより GFR 値を実測する。測定方法と計算式を下に示す。

Inulin clearance in ACOS-CG-FREE



Blood 1-2: inulin concentration
Urine 1-2: inulin concentration, urine volume
Urine-x: discard

● $GFR1 (mL/min) = [尿中 (Urine-1) イヌリン濃度 (mg/mL) \times 尿量 (mL)] \div [血中 (Blood-1) イヌリン濃度 (mg/mL) \times 完全排尿 (Urine-x) から第 1 回測定尿 (Urine1) までの蓄尿時間 (min)]$

● $GFR2 (mL/min) = [尿中 (Urine-2) イヌリン濃度 (mg/mL) \times 尿量 (mL)] \div [血中 (Blood-2) イヌリン濃度 (mg/mL) \times 第 1 回測定尿 (Urine-1) から第 2 回測定尿 (Urine-2) までの蓄尿時間 (min)]$

● 体表面積 (m^2) = 体重 (kg)^{0.425} × 身長 (cm)^{0.725} × 7184 × 10⁻⁶

● 実測 GFR ($mL/min/1.73m^2$) = (GFR1 + GFR2)

× 体表面積 (m^2) ÷ [2 × 1.73]

実測した GFR 値は、日本人の GFR 推算式による推算 GFR 値と相関、標準偏差、最少二乗化法による差異ならびに正確度を統計的に解析する。

国際標準化された酵素法での CKD 疫学調査

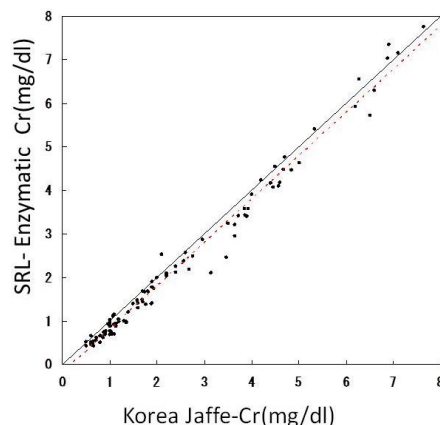
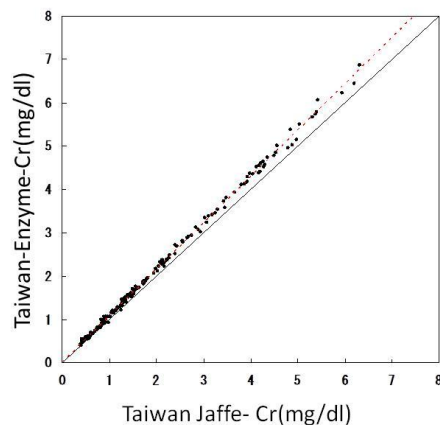
台湾ならびに韓国での既存の CKD 疫学調査結果より、各国での Jaffe 法による血清クレアチニン測定値を国際標準化値に補正し、さらに各民族により適合した GFR 推算式を用いて、CKD 患者数のシミュレーションを行った。

日本においては愛知県健康診断受診者を対象に、国際標準化された血清クレアチニン値と日本人の GFR 推算式を用いて、愛知県の CKD 患者数を推計し、日本人の CKD 患者数と比較検討した。

4. 研究成果

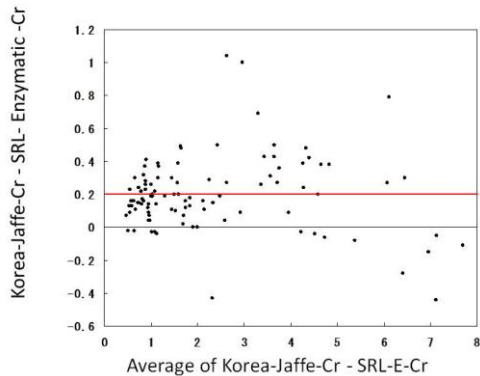
(1) 血清クレアチニンの標準化

台湾人 200 名においては、台湾で測定した Jaffe 法値と、日本の酵素法測値の相関は良好であった。 $Y=1.071 X + 0.008812$, $p < 0.0001$ 。この結果より台湾での Jaffe 法測定値は国際標準化値に補正済みと考えられた (下図上段)。韓国人 CKD 患者 105 名において韓国で測定した Jaffe 法値と日本の酵素法値は相関はあるが系統誤差が認められた (下図下段)。



さらに Jaffe 法値と酵素法値の差は $y = 0.0004x + 0.2018$ となり、血清クレアチニン値

によらず約 0.2 mg/dL と同一であった (下図)。この結果より韓国の Jaffe 法による血清クレアチニン値は国際標準値より約 0.2 mg/dL 高く、補正が必要と考えられた。Jaffe 法の値が約 0.2 mg/dL 高くなる原因は、非クレアチニクロモゲンによると示唆される。



なおタイ人の研究は研究計画の承認が遅くなったこと、タイの洪水による影響でイヌリンクリアランス検査が予定通りに進まなかったことより現在も継続中である。

(2) アジア人種における共通の GFR 推算式作成の試み

本研究では日本の GFR 推算式作成とほぼ同一のプロトコールにより台湾、韓国、タイでイヌリンクリアランス検査を行った。日本人の GFR 推算式作成時には 30 分ごとのイヌリンクリアランスを 3 回行い平均値を実測 GFR としていたが、3 回の平均と初めの 2 回の平均値の相関は極めて良好である (Horio M et al. Clin Exp Nephrol 2009)。このため本研究では 30 分間 2 回の平均により GFR を実測した。

次いで、実測 GFR (mGFR) 値と、日本で酵素法で測定した血清クレアチニン値を日本人の GFR 推算式または国際標準化した血清クレアチニン値のための MDRD 式より求めた推算 GFR 値の相関、正確度などを台湾人 200 名、韓国人 CKD157 名で比較検討した。台湾人においては MDRD 式が優れ、韓国人では日本人の GFR 推算式が優れていた。タイ人については現在研究を継続中である。

台湾人と韓国人で適した GFR 推算式が異なる理由として、尿中 Cr 産生速度が異なること、つまり標準的な体格での筋肉量が台湾人では日本人や韓国人より多いことが推測された。

本研究で用いた GFR 推算式を以下に示す。

日本人の GFR 推算式

$$\text{推算 GFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{血清 Cr 値 (mg/dL)}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287}$$

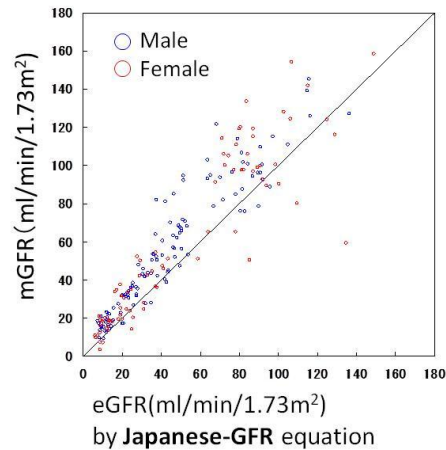
女性の場合は $\times 0.739$

MDRD 式 (IDMS-MDRD)

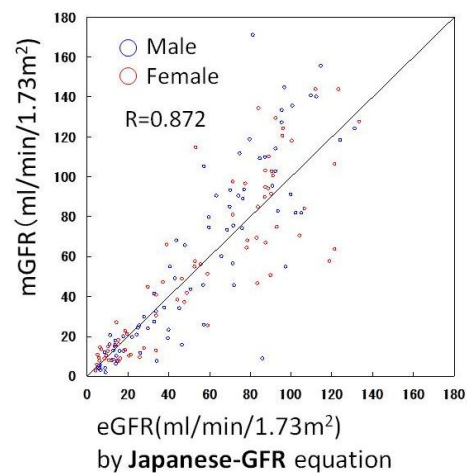
$$\text{推算 GFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \times \text{血清 Cr 値 (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.203}$$

女性の場合は $\times 0.742$

台湾人 200 名での比較



韓国人 158 名での比較



	Japanese GFR equation	IDMS-MDRD equation
Accuracy		
±10%	19.7%	32.3%
±20%	40.4%	57.1%
±30%	64.1%	74.7%
R	0.922	0.922
RMSE	17.85	16.51
Bias	-10.2±14.7	1.3±16.5

Accuracy and Bias(eGFR · mGFR)

	Accuracy	Japanese GFR equation	IDMS-MDRD equation
Total N=157			
± 20%		44%	42%
± 30%		64%	54%
R		0.872	0.861
RMSE		22.3	26.0
Bias		-2.4 ± 22.2	10.3 ± 23.9

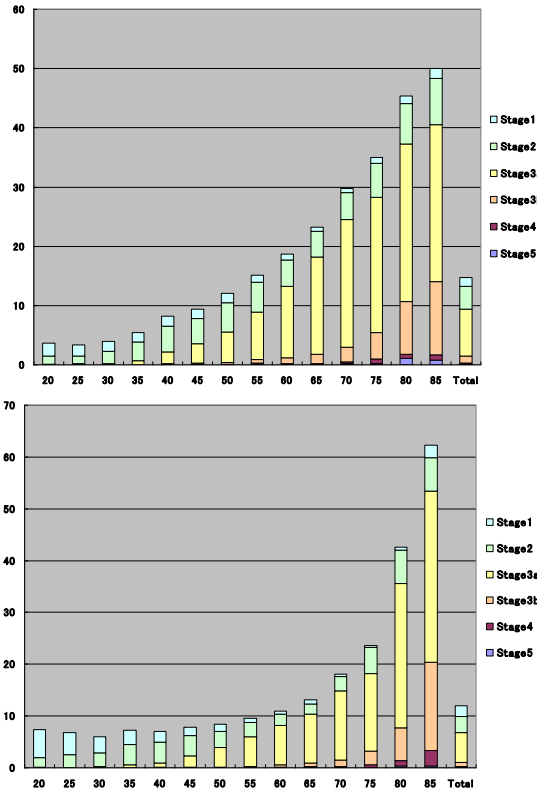
30% accuracy stratified by mGFR

mGFR	N	Japanese GFR equation	IDMS-MDRD equation
<15	40	28%	30%
15-29	23	70%	52%
30-59	27	74%	41%*
60-89	24	79%	54%
90+	43	81%	84%*
Total	157	64%	54%

(3) 国際標準化された酵素法での CKD 疫学調査

愛知県内の 4 検診機関において平成 18~19 年度に健康診断を受けた 109,383 名 (男性 61,046 名、女性 48,337 名において、国際標準化された血清クレアチニン値と日本人の GFR 推算式より推算 GFR 値を求め、CKD 有病率を解析した。CKD の診断は $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ あるいは尿試験紙法による尿蛋白陽性とした。

男性 (下図上段)、女性 (下図下段) における各年代ごとの CKD 有病率を示す。



愛知県では男女とも、また各年代ともに尿蛋白陽性の CKD ステージ 1、2 が多かった。また $GFR 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満となる CKD ステージ 3~5 の有病率は、全国調査の 10.6% に比べ、8.6% とやや少なく、 $GFR 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満でも同様に全国の 3.1% に対し、2.7% であった。

しかし愛知県の人口動態を全国の人口動態で補正すると CKD 有病率はほぼ同一となった。

また韓国の国民栄養動態調査 (K-NHANES) による CKD 有病率調査では CKD 患者数が少ないことが報告されている。韓国の血清 Cr 値は国際標準値より約 0.2 mg/dL 高値であり、さらにこれらの報告で使用された MDRD 式も韓国人には適さないことから、CKD 有病率は正確ではない可能性が高いと推察された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. *Nephrol Dial Transplant*. in press 2011

2. Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. Akizawa T, Makino H, Matsuo S, Watanabe T, Imai E, 他 3 名. *Clin Exp Nephrol*. 15(2):248-57. 2011
3. Asian chronic kidney disease best practice recommendations: positional statements for early detection of chronic kidney disease from Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives (AFCKDI). Li PK, Chow KM, Matsuo S, Yang CW, Jha V, Becker G, Chen N, Sharma SK, Chittinandana A, Chowdhury S, Harris DC, Hooi LS, Imai E, 他 9 名. *Nephrology (Carlton)*. 16(7):633-41. 2011
4. Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer. Shimokata T, Ando Y, Yasuda Y, Hamada A, Kawada K, Saito H, Matsuo S, 他 3 名. *Cancer Sci*. 101(12):2601-5. 2010
5. Current status of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equations for Asians and an approach to create a common eGFR equation. Matsuo S, Yasuda Y, Imai E, Horio M. *Nephrology (Carlton)*. 15 Suppl 2:45-8. Review. 2010
6. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. *Am J Kidney Dis*. 56(1):32-8. 2010
7. Impact of renal function on coronary plaque composition. Miyagi M, Ishii H, Murakami R, Isobe S, Hayashi M, Amano T, Arai K, Yoshikawa D, Ohashi T, Uetani T, Yasuda Y, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T. *Nephrol Dial Transplant*. 25(1):175-81. 2010
8. Comparison of a simple and a standard method for inulin renal clearance. Horio M, Yasuda Y, Takahara S, Imai E, Watanabe T, Matsuo S. *Clin Exp Nephrol*. 14(5):427-30. 2010
9. Geographic difference in the prevalence of chronic kidney disease among Japanese screened subjects: Ibaraki versus Okinawa. Iseki K, Horio M, Imai E, Matsuo S, Yamagata K. *Clin Exp Nephrol*. 13(1):44-9. 2009
10. Report of the Asian Forum of Chronic Kidney Disease Initiative (AFCKDI) 2007. "Current status and perspective of CKD in Asia": diversity and specificity among Asian countries. Tsukamoto Y, Wang H, Becker G, Chen HC, Han DS, Harris D,

- Imai E, Jha V, Li PK, Lee EJ, Matsuo S, 他 4 名. Clin Exp Nephrol. 13(3):249-56. 2009
11. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K; CAP-KD Study Group. Am J Kidney Dis. 54(3):459-67. 2009
 12. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Clin Exp Nephrol. 13(6):621-30. 2009
 13. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, 他 6 名. Am J Kidney Dis. 53(6):982-92. 2009
 14. Geographic difference in the prevalence of chronic kidney disease among Japanese screened subjects: Ibaraki versus Okinawa. Iseki K, Horio M, Imai E, Matsuo S, Yamagata K. Clin Exp Nephrol. 13(1):44-9. 2009
 15. Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Hishida A, Matsuo S; Japanese Equation for Estimating GFR. Clin Exp Nephrol. 13(1):50-4. 2009
 16. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study: design and methods. Imai E, Matsuo S, 他 7 名. Hypertens Res. 31(6):1101-7. 2008
 17. Chronic kidney disease in Asia. Imai E, Matsuo S. Lancet. 371(9631):2147-8. 2008
 18. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Hypertens Res. 31(3):433-41. 2008

[学会発表] (計 3 件)

1. Validation of MDRD and Japanese eGFR Equation among Taiwanese and Korean: Approach To Set the Fundamental Scheme for eGFR Evaluation in Asia. Yasuda Y, Horio M, Chen HC, Lee HY, Imai E, Matsuo S. 44rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology (Philadelphia) November 8-13, 2011
2. Modification of the CKD-EPI Equation for

Japanese: Accuracy and Use for Population Estimates. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. 43rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology (Denver) November 16-21, 2010

3. シンポジウム: Methods of estimating GFR. Matsuo S. 11th Asian Pacific Congress of Nephrology (Kuaka Lumpur) May. 5-8, 2008

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松尾 清一 (MATSUO SEIICHI)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 70190410

(2) 研究分担者

今井 圓裕 (IMAI ENYU)
名古屋大学・大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号: 00223305

堀尾 勝 (HORIO MASARU)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 20273633

安田 宣成 (YOSHINARI YASUDA)

名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座
准教授
研究者番号: 60432259

(3) 連携研究者 なし