



Impact and Perspective on Chronic Kidney Disease in an Asian Developing Country: A Large-Scale Survey in North Vietnam

伊藤, 純

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2009-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4472

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004472>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	伊藤 純
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 4472 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 21 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Impact and Perspective on Chronic Kidney Disease in an Asian Developing Country: A
Large-Scale Survey in North Vietnam(アジアの発展途上国における慢性腎臓病の現状と展望：ベトナム北部での大規模調査)

審 査 委 員

主 査	教 授	西尾	久英
	教 授	松尾	雅文
	教 授	深川	雅史

【背景】近年、アジアの発展途上国においても高血圧、糖尿病等の生活習慣病の増加が深刻な問題となり、それらに引き続き、慢性腎臓病の急速な増加が予想されている。腎臓病はある程度進行するまでは無症状であるため、特に途上国では発見される機会が乏しく、患者の多くは医療機関を受診しないまま、心血管系疾患合併のリスクを伴いながら末期腎不全に至る。また、腎代替療法（透析、移植）は非常に高額であるため、末期腎不全患者のほとんどは治療を断念し、死亡している。（ベトナムでは国民の平均年収が612ドルだが、透析医療費は年間で約4,000ドル、健康保険加入率はわずか16.5%である。）一方、先進国では腎臓病の早期発見、進行予防対策は確立されており、末期腎不全までの期間を延長し、心血管系疾患合併のリスクの増加を抑制することが可能になりつつある。それらの対策は、ベトナムをはじめアジアの途上国でも十分に実現可能なものであるが、これまでそれらの国では、まったくそのような対策がなされていないのみならず、対策に必要な基礎情報すら明らかにされていない。また、アジア人集団での、慢性腎臓病のリスクファクターや予後に関する報告は非常に少なく、研究の集積が期待されている。

そのため、今回我々は、ベトナム北部において、途上国で持続可能な安価で簡便な方法により、慢性腎臓病の現状調査とそのリスクファクターの解析を行った。

【方法】ベトナム・ハタイ省において、40歳以上の地域住民12,404人に招待状を送付し、そのうち実際に訪れた8,505人の参加者を対象に調査を施行した。まず、インフォームドコンセントを得た参加者全員に、身体測定（身長、体重）、内科的診察（血圧測定、既往歴・生活歴・家族歴の聴取を含めた問診、全身の視診・打診・聴診・触診）、尿試験紙検査を行い、尿所見異常者に血清クレアチニン測定と腎エコー検査を施行した。また、尿糖陽性者は血糖を測定し、血糖値200mg/dl以上の場合、血清クレアチニンとヘモグロビンA1cの測定を追加した。参加者ごとに70項目に及ぶデータを記録し、全参加者の背景因子、腎機能別の割合、関連疾患（高血圧、糖尿病、腎後性疾患）の有病率をまとめた。また、リスクファクターの解析のため、慢性腎臓病（ステージ3以上）群と尿所見正常群に分け、ウィルコクソン検定を用いて、年齢、収縮期血圧、body mass indexの中央値と分布の比較を、さらに、性別、高齢（60歳以上）、高血圧（収縮期血圧140mmHg以上もしくは拡張期血圧90mmHg以上）、肥満（body mass index 25.0以上）、やせ（同、18.5未満）、喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠歴という因子に関して、ロジスティック回帰分析により相対危険度を算出した。

なお、現在、腎機能の評価方法として、Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式による推定糸球体濾過値が広く用いられているが、この式における

ベトナム人の民族係数が決定されていないため、Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニン・クリアランスを用い、60 ml/min/1.73m² 未満を慢性腎臓病（ステージ3以上）と定義した。

【結果・考察】本研究は、ベトナムで初の大規模な慢性腎臓病の横断的研究である。前述の方法により、40歳以上の地域住民の3.1%に慢性腎臓病（ステージ3以上）を認めた。この数字自体は先進国の有病率（例えばアメリカは成人の4.6%）より低い、背後に尿所見異常を呈さない慢性腎臓病患者（高血圧性腎硬化症等）も多数存在すると思われることから、実際の有病率はもっと高いと考えられ、ベトナムの農村地域においても、すでに慢性腎臓病患者は相当な数に達していることが示唆される。さらに、慢性腎臓病の主要なリスクファクターである高血圧の有病率も30.5%と高いことが明らかになった。しかし、高血圧患者のうち、それを認識している者はわずか20.3%、降圧薬を内服している者は3.8%に過ぎず、患者の多くは適切な管理がなされていないことがわかった。一方、糖尿病に関しては、本研究での検出率は、以前にベトナムで報告されているもの（2001年にホーチミンで6.9%、ハノイで5.8%）より著しく低く、高血糖（200mg/dl以上）を呈した者が1.1%、ヘモグロビンA1c高値（6.5%以上）の者がわずか0.8%であった。スクリーニング法として用いた尿試験紙検査の感度の限界、診断基準を随時血糖200mg/dl以上としたため、空腹時血糖が考慮されていない点、糖尿病の増加に関連する生活習慣の変化がまだそれほど著しくない郊外で実施された点が影響していると考えられる。したがって、今回の結果は同国の糖尿病の実態を過小評価している可能性がある。ハノイ、ホーチミンでは、1990年代以降、糖尿病の有病率が急速に上昇しており、また現在、両都市を中心に急速な都市化の拡がりが見られていることから、今後、本研究地域を含めた郊外においても、糖尿病の著しい増加が予想される。

その他、印象的な点として、結石、慢性腎盂腎炎を多数認め、本研究地域においては、いまだにそれらが末期腎不全の重要な原因であることがうかがわれた。以上のように、ベトナムでも、現在多くの慢性腎臓病患者と腎臓病のハイリスク群が存在することが明らかとなった。また、それらの問題を早期に発見、治療する機会が乏しく、さらに病気負担が膨らんでいる状況が示唆された。今後、他のアジア諸国と同様、経済発展により、高血圧、糖尿病の増加とともに慢性腎臓病患者はますます増加していくと予想され、早期に適切な対策がなされなければ、その多くが末期腎不全、心血管系合併症、ひいては早期死亡に至ることが危惧される。Goらは、1996年から2000年のアメリカで、糸球体濾過値60 ml/min以上の者と比較して、45~59、30~44、15~29、15 ml/min未満の者の死亡の危険率はそれぞれ1.2、1.8、3.2、5.9、心血管系合併症の危険率は1.4、2.0、2.8、3.4であると報告している。また、末期腎不全は患者の健康への脅威

のみでなく、医療財政にも極めて大きな負担となる。そのため、特に医療資源が乏しく腎代替療法の利用が限定されているベトナムをはじめとするアジアの途上国ではなおさら、患者の早期発見、進行予防を含めた、安価で簡便な慢性腎臓病管理システムの導入が望まれる。

また本研究で、この集団において、高齢、高血圧、やせが、慢性腎臓病の独立したリスクファクターであることが明らかとなり、肥満、喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠歴に関しては有意差を認めなかった。先進国では肥満が腎臓病のリスクファクターとされているが、ベトナム人集団では異なる結果となった。これまで多くの慢性腎臓病のリスクファクターに関する報告があるが、アジアからの報告は非常に少なく、今後も同様の研究の集積が望まれる。さらに、本研究で発見した慢性腎臓病患者を長期的に観察し、それぞれのリスクファクターと慢性腎臓病の進行速度との関係についても明らかにすることが期待される。

本研究の過程で、ベトナムでの慢性腎臓病管理におけるいくつかの課題が浮上した。初めに、ベトナム人集団における腎機能の評価方法を確立する必要がある。NKF-KDIGO ガイドラインでは腎機能評価法として MDRD 式を挙げているが、その計算上必須であるベトナム人の民族係数がまだ決定されていない。今後の大規模な研究で、ベトナムの慢性腎臓病患者のイヌリンクリアランスを測定し、血清クレアチニン値と MDRD 式により推定した推定糸球体濾過値と、イヌリンクリアランスを比較して、MDRD 式のベトナム人の民族係数を決定すべきである。次に、この集団において、糸球体濾過値 60ml/min 未満のすべての症例が本当に末期腎不全や心血管系疾患のハイリスク群であるのかどうかを検証する必要がある。先に示した、慢性腎臓病（ステージ 3 以上）と、早期死亡や心血管系疾患発症のリスクの関係を示した研究はアメリカで実施されたものであるが、欧米人とアジア人では体格が大きく異なり、同一の基準でリスクを判定できるかどうかは疑問である。本研究において Cockcroft-Gault 式で求めたベトナム人の尿所見異常者の推定クレアチニン・クリアランスは非常に低い中央値（男性 49.9 ml/min、女性 42.7 ml/min）をとる正規分布に近い曲線となっており、ベトナム人集団では健常者のクレアチニン・クリアランスの分布もアメリカ人のものよりもずっと低いところにある可能性が考えられる。例えば、日本では慢性腎臓病（ステージ 3 以上）の有病率は成人の 19.0% と非常に高いが、もともと日本人集団では健常人でも糸球体濾過値の分布はアメリカ人のものより低値にシフトしており、実際の末期腎不全や心血管系疾患の発症リスクのカットオフ値も 60ml/min よりももっと低いところにあると考えられている。そのように、そのカットオフ値は、民族によって異なる可能性がある。今後、長期間の観察により、ベトナム人をはじめとするアジア人集団において、各年代別に糸球体濾過値とそれらの病気の発症リスクとの関係を明らかにしていく必要がある。

本研究が、ベトナムにおける慢性腎臓病対策と、ベトナム人をはじめとするアジア人集団における慢性腎臓病のリスクファクターの同定に際し、有用な基礎情報となることを期待する。それとともに、これまで先進国が経験してきた生活習慣の変化に伴う慢性腎臓病の増加とそれによる負担の増大が、現在発展を続けるアジアの途上国において繰り返されることがないことを望む。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第1965号	氏 名	伊藤 純
論 文 題 目 Title of Dissertation	Impact and Perspective on Chronic Kidney Disease in an Asian Developing Country: A Large Scale Survey in North Vietnam アジアの発展途上国における慢性腎臓病の現状と展望： ベトナム北部での大規模調査		
審 査 委 員 Examiner	主 査 西尾久英 Chief Examiner 副 査 松尾雅文 Vice-examiner 副 査 澤川雅史 Vice-examiner		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

【背景】近年、アジアの発展途上国においても高血圧、糖尿病等の生活習慣病の増加が深刻な問題となり、それらに引き続き、慢性腎臓病の急速な増加が予想されている。腎臓病はある程度進行するまでは無症状であるため、特に途上国では発見される機会が乏しく、患者の多くは医療機関を受診しないまま、心血管系疾患合併のリスクを伴いながら末期腎不全に至る。また、腎代替療法（透析、移植）は非常に高額であるため、末期腎不全患者のほとんどは治療を断念し、死亡している。一方、先進国では腎臓病の早期発見、進行予防対策は確立されており、末期腎不全までの期間を延長し、心血管系疾患合併のリスクの増加を抑制することが可能になりつつある。それらの対策は、ベトナムをはじめアジアの途上国でも十分に実現可能なものであるが、これまで、まったくそのような対策がなされていないのみならず、対策に必要な基礎情報すら明らかにされていない。また、アジア人集団での、慢性腎臓病のリスクファクターや予後に関する報告は非常に少なく、研究の集積が期待されている。
そのため、今回我々は、ベトナム北部において、途上国で持続可能な安価で簡便な方法により、慢性腎臓病の現状調査とそのリスクファクターの解析を行った。
【方法】ベトナム・ハタイ省において、40歳以上の地域住民12,404人に招待状を送付し、そのうち実際に訪れた8,505人の参加者を対象に調査を施行した。まず、インフォームドコンセントを得た参加者全員に、身体測定（身長、体重）、内科的診察（血圧測定、既往歴・生活歴・家族歴の聴取を含めた問診、全身の視診・打診・聴診・触診）、尿試験紙検査を行い、尿所見異常者に血清クレアチニン測定と腎エコー検査を施行した。また、尿糖陽性者は血糖を測定し、血糖値200mg/dl以上の場合、血清クレアチニンとヘモグロビンA1cの測定を追加した。参加者ごとに70項目に及ぶデータを記録し、全参加者の背景因子、腎機能別の割合、関連疾患（高血圧、糖尿病、腎後性疾患）の有病率をまとめた。また、リスクファクターの解析のため、慢性腎臓病（ステージ3以上）群と尿所見正常群に分け、ウィルコックス検定を用いて、年齢、収縮期血圧、body mass indexの中央値と分布の比較を、さらに、性別、高齢（60歳以上）、高血圧（収縮期血圧140mmHg以上もしくは拡張期血圧90mmHg以上）、肥満（body mass index 25.0以上）、やせ（同18.5未満）、喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠歴という因子に関して、

ロジスティック回帰分析により相対危険度を算出した。
なお、現在、腎機能の評価方法として、Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式による推定糸球体濾過値が広く用いられているが、この式におけるベトナム人の民族係数が決定されていないため、Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニン・クリアランスを用い、60 ml/min/1.73m ² 未満を慢性腎臓病（ステージ3以上）と定義した。
【結果・考察】本研究は、ベトナムで初の大規模な慢性腎臓病の横断的研究である。前述の方法により、40 歳以上の地域住民の 3.1%に慢性腎臓病（ステージ3以上）を認めた。この数字自体は先進国の有病率（例えばアメリカは成人の 4.6%）より低い、後に尿所見異常を呈さない慢性腎臓病患者（高血圧性腎硬化症等）も多数存在すると思われることから、実際の有病率はもっと高いと考えられ、ベトナムの農村地域においても、すでに慢性腎臓病患者は相当な数に達していることが示唆される。さらに、慢性腎臓病の主要なリスクファクターである高血圧の有病率も 30.5%と高いことが明らかになった。しかし、高血圧患者のうち、それを認識している者はわずか 20.3%、降圧薬を内服している者は 3.8%に過ぎず、患者の多くは適切な管理がなされていないことがわかった。一方、糖尿病に関しては、本研究での検出率は、以前にベトナムで報告されているもの（2001 年にホーチミンで 6.9%、ハノイで 5.8%）より著しく低く、高血糖（200mg/dl 以上）を呈した者が 1.1%、ヘモグロビン A1c 高値（6.5%以上）の者がわずか 0.8%であった。スクリーニング法として用いた尿試験紙検査の感度の限界、診断基準を随時血糖 200mg/dl 以上としたため、空腹時血糖が考慮されていない点、糖尿病の増加に関連する生活習慣の変化がまだそれほど著しくない郊外で実施された点が影響していると考えられる。したがって、今回の結果は同国の糖尿病の実態を過小評価している可能性がある。ハノイ、ホーチミンでは、1990 年代以降、糖尿病の有病率が急速に上昇しており、また現在、両都市を中心に急速な都市化の拡大がみられていることから、今後、本研究地域を含めた郊外においても、糖尿病の著しい増加が予想される。その他、印象的な点として、結石、慢性腎盂腎炎を多数認め、本研究地域においては、いまだにそれらが末期腎不全の重要な原因であることがうかがわれた。

以上のように、ベトナムでも、現在多くの慢性腎臓病患者と腎臓病のハイリスク群が存
く、さらに病気負担が膨らんでいる状況が示唆された。今後、他のアジア諸国と同様、
経済発展により、高血圧、糖尿病の増加とともに慢性腎臓病患者はますます増加してい
くと予想され、早期に適切な対策がなされなければ、その多くが末期腎不全、心血管系
合併症、ひいては早期死亡に至ることが危惧される。Go らは、1996 年から 2000 年のア
メリカで、糸球体濾過値 60 ml/min 以上の者と比較して、45～59、30～44、15～29、15
ml/min 未満の者の死亡の危険率はそれぞれ 1.2、1.8、3.2、5.9、心血管系合併症の危
険率は 1.4、2.0、2.8、3.4 であると報告している。また、末期腎不全は患者の健康へ
の脅威のみでなく、医療財政にも極めて大きな負担となる。そのため、特に医療資源が
乏しく腎代替療法の利用が限定されているベトナムをはじめとするアジアの途上国で
はなおさら患者の早期発見、進行予防を含めた、安価で簡便な慢性腎臓病管理システム
の導入が望まれる。またこの集団において、高齢、高血圧、やせが、慢性腎臓病の独立
したリスクファクターであることが明らかとなり、肥満、喫煙習慣、飲酒習慣、妊娠歴
に関しては有意差を認めなかった。先進国では肥満が腎臓病のリスクファクターとされ
ているが、ベトナム人集団では異なる結果となった。これまで多くの慢性腎臓病のリス
クファクターに関する報告があるが、アジアからの報告は非常に少なく、今後も同様の
研究の集積が望まれる。さらに、本研究で発見した慢性腎臓病患者を長期的に観察し、
それぞれのリスクファクターと慢性腎臓病の進行速度との関係についても明らかにす
ることが期待される。
本研究の過程で、ベトナムでの慢性腎臓病管理におけるいくつかの課題が浮上した。初
めに、ベトナム人集団における腎機能の評価方法を確立する必要がある。NKF-KDIGO ガ
イドラインでは腎機能評価法として MDRD 式を挙げているが、その計算上必須であるベ
トナム人の民族係数がまだ決定されていない。今後の大規模な研究で、ベトナムの慢性
腎臓病患者のイヌリンクリアランスを測定し、血清クレアチニン値と MDRD 式により推
定した推定糸球体濾過値と、イヌリンクリアランスを比較して、MDRD 式のベトナム人
の民族係数を決定すべきである。次に、この集団において、糸球体濾過値 60ml/min 未

満のすべての症例が本当に末期腎不全や心血管系疾患のハイリスク群であるのかどう
かを検証する必要がある。先に示した、慢性腎臓病（ステージ3以上）と、早期死亡
や心血管系疾患発症のリスクの関係を示した研究はアメリカで実施されたものである
が、欧米人とアジア人では体格が大きく異なり、同一の基準でリスクを判定できるかど
うかは疑問である。本研究において Cockcroft-Gault 式で求めたベトナム人の尿所見異
常者の推定クレアチニン・クリアランスは非常に低い中央値（男性 49.9 ml/min、女性
42.7 ml/min）をとる正規分布に近い曲線となっており、ベトナム人集団では健常者の
クレアチニン・クリアランスの分布もアメリカ人のものよりもずっと低いところにある
可能性が考えられる。例えば、日本では慢性腎臓病（ステージ3以上）の有病率は成
人の 19.0%と非常に高いが、もともと日本人集団では健常人でも糸球体濾過値の分布
はアメリカ人のものより低値にシフトしており、実際の末期腎不全や心血管系疾患の発
症リスクのカットオフ値も 60ml/min よりももっと低いところにあると考えられている。
そのように、そのカットオフ値は、民族によって異なる可能性がある。今後、長期間の
観察により、ベトナム人をはじめとするアジア人集団において、各年代別に糸球体濾過
値とそれらの病気の発症リスクとの関係を明らかにしていく必要がある。
本研究が、ベトナムにおける慢性腎臓病対策と、ベトナム人をはじめとするアジア人集
団における慢性腎臓病のリスクファクターの同定に際し、有用な基礎情報となることを
期待する。それとともに、これまで先進国が経験してきた生活習慣の変化に伴う慢性腎
臓病の増加とそれによる負担の増大が、現在発展を続けるアジアの途上国において繰り
返されることがないことを望む。
本研究は、ベトナムの一地域において検尿スクリーニングを実施し、慢性腎臓病の潜
在患者を掘り起こしたものであるが、従来解明されていなかった同国における慢性腎臓
病発症に関連する危険因子を明らかにした点において価値ある業績であると認める。
よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。