

厚生労働科学研究研究費補助金  
循環器疾患等総合研究事業

「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療」  
に関する研究（臨床研究実施チームの整備）

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 榎野博史

平成18(2006)年 4月

# 目 次

## I. 総括研究報告

糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する研究.....	1
榎野博史	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	5
-------------------------	---

III. 研究成果の刊行物・別刷 .....	6
------------------------	---

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
総括研究報告書

糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療に関する研究  
（臨床研究実施チームの整備）

主任研究者 榎野 博史 岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学・教授

**研究要旨** 「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療」に関して、研究協力施設の選定を行い、岡山大学医学部歯学部附属病院治験審査委員会と岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を受けて、症例の登録を開始した。現在までに128施設の参加を得て、60症例が観察期間に入っている。

**A. 採択された研究事業での研究概要**

本研究は、糖尿病性腎症患者を対象に、医師と糖尿病療養指導士が参加するチーム医療により強力で厳格な治療介入（集約的治療）を行うことにより、腎症の進行を阻止し、さらに寛解させる治療法を確立することを目的とした多施設共同臨床研究である。本年度は、プロトコルの作成と研究実施体制の整備を行った。本研究では、全国の多施設において、顕性腎症例600名を対象として、血清クレチニン値正常群（プロトコルA）と血清クレアチニン高値群（プロトコルB）の2群に分け、それぞれ集約的治療群と従来療法群に無作為に割り付ける。プロトコルAでは、主要評価項目を尿中蛋白排泄量とし、網膜症・神経障害の進行を副次評価項目とする。プロトコルBでは、血清クレアチニン値の2倍化、透析療法への導入（腎死）および死亡を1次エンドポイント、心血管イベントの発生、網膜症・神経障害の進行を2次エンドポイントとする。両プロトコルともに、前向き臨床試験で、総観察期間は5年間を予定している。毎年中間解析を行い、研究継

続に関してはIndependent Study Monitoring Committeeの指示を仰ぐ。主要解析項目の測定は検査センターで行い、症例の割り付け・解析等は、生物統計解析責任者の指導の下で行う。総観察期間は5年間を予定している。研究協力者との連絡を円滑に行うことと、進捗状況管理のために、ホームページを開設し、症例登録と管理をweb siteで行っている。

また、本研究では、SNP解析を用いて腎症の進展に関与する遺伝子を探索する。

岡山大学医学部歯学部附属病院の予定症例数は10症例である。

**B. 採択された研究事業での研究実績**

研究プロトコルは別記の通りである。2005年7月15日、国際研究交流会館（東京都中央区築地）において発足説明会（Kick off meeting）を開催した。Independent Study Monitoring Committeeの委員は、引き続き独立行政法人大学入試センター所長荒川正昭氏、滋賀医科大学学長吉川隆一氏、杏林大学学長長澤俊彦氏、日本専門医認定機構代表理事酒井紀氏、中部労災

病院院長堀田饒氏に委嘱した。日本腎臓学会、日本糖尿病学会と糖尿病性腎症合同委員会を通して、研究協力施設の公募を行い、現在までに128の参加を得ている。2006年3月現在で60症例が観察期間に入っている。

岡山大学では既に10症例の同意取得を完了し、観察機関に入っている。

(倫理面への配慮)

岡山大学医学部歯学部附属病院治験審査委員会と岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を受けた。

### C. 考 察

わが国では、糖尿病患者の増加に伴って、糖尿病性腎症の増加が続いている。糖尿病性腎症は、1998年以降は慢性血液透析導入の原因疾患の第1位となっており、新規慢性血液透析導入患者の40%以上を占めている。血液透析療法後の糖尿病患者の予後は極めて不良であり、透析導入後の5年生存率は約50%である。従って、糖尿病性腎症の発症・進展を予防することは、国民衛生と医療経済の両面から危急の課題となっている。糖尿病治療には、医師とコメディカルスタッフによるチーム医療を行う必要があり、糖尿病専門医療機関と一般医療機関との間の病診連携が重要である。米国ではCertified diabetes educator (CDE) 制度が確立され、糖尿病専門のコメディカルスタッフが糖尿病治療の場で重要な役割を果たしている。我が国でも、糖尿病療養指導士認定機構による糖尿病療養指導士の認定が始まり、現在約10,000名が認定を受けている。

本研究は、糖尿病性腎症患者に医師と糖尿病療養指導士がチーム医療で強力な治療介入を行うことにより、腎症の進行を抑制できるか否か

を明らかにすることを目的としている。本研究により、腎症の進展を防止し、さらに寛解させるための集約的治療法が確立されれば、糖尿病患者の予後の改善と医療費削減に大きな効果が期待できる。

### D. 健康危険情報

なし

### E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

1) 2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症に対するテルミサルタンのプラセボを対照とした早期腎症から顕性腎症への移行抑制効果の検討 (INNOVATION study)。

早期腎症を伴う2型糖尿病患者を対象として、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) であるテルミサルタンの効果を検討する全国多施設臨床研究である。研究期間は2年間、目標症例数は675例、プラセボを対照とした第Ⅲ相2重盲検試験である。早期腎症から顕性腎症への移行 (尿中アルブミン排泄量が300mg/gCr以上となる) に対する抑制効果を評価する。当施設では、5症例をエントリーした。本研究は完了し、現在データを解析中の段階である。

2) 顕性蛋白尿を呈する2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症患者を対象としたオルメサルタンによる二重盲験比較試験 (ORIENT)

顕性腎症を伴う2型糖尿病患者を対象として、ARBであるオルメサルタンの効果を検討する全国多施設臨床研究である。研究期間は5年間、目標症例数は400例、プラセボを対象とした第Ⅲ相2重盲検試験である。血清クレアチニン値の2倍化、末期腎不全への移行、死亡をエンドポイントとする。当施設では3症例をエ

ントリーし、研究が進行中である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

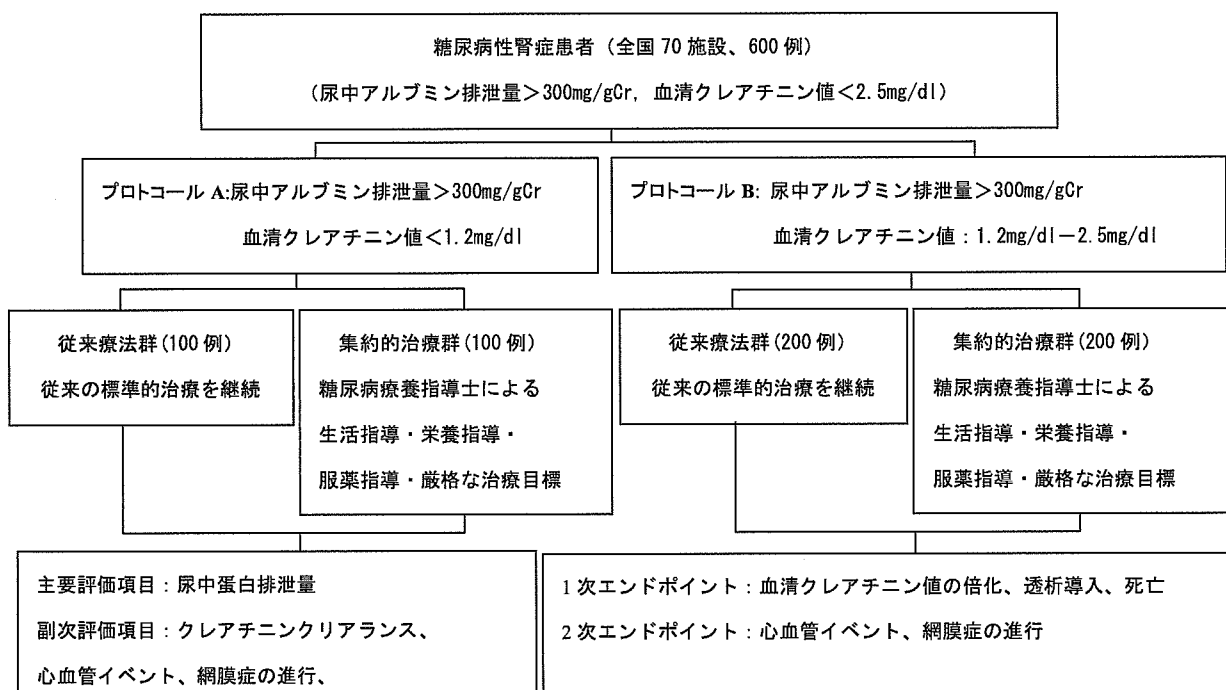
1) 槇野博史、四方賢一. 厳格な血糖・血圧・脂質コントロールによる集約的治療とDNETT-Japan最新医学 61. 83-86, 2006

2) 岩本安彦、伊藤貞嘉、槇野博史、木村玄次郎、下条文武. 慢性腎疾患の診断と管理－腎不全の進展予防と心血管のイベント発症予防をめざして－日本医師会雑誌 134. 2309-2324, 2006

# 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療（DNETT-JAPAN）

## ープロトコルー

- 1) 顕性腎症期の糖尿病症例を対象に、従来療法群と集約的治療群に無作為に割付けて、腎症の進行を比較する多施設ランダム化前向き臨床研究を行う。
- 2) 従来療法群は、原則として現在行っている治療を変更しない。治療目標値は日本糖尿病学会が提唱する値を参考とする（糖尿病治療ガイド：日本糖尿病学会，文光堂）。
- 3) 集約的治療群は、日本糖尿病療養指導士認定機構が認定した糖尿病療養指導士を中心としたコメディカルスタッフと医師によるチーム医療を行う。従来の治療よりも厳格な治療目標を設定する。



### 治療目標

<治療目標>	従来療法群	集約的治療群
ヘモグロビンA1c	<6.5%	<5.8%
血圧	<130/80mmHg (治療薬は限定せず)	<125/75mmHg ACE阻害薬またはアンギオテンシンII受容体拮抗薬を使用する。 早朝家庭血圧を自己測定する。
総コレステロール	<200mg/dl (治療薬は限定せず)	<180mg/dl (スタチン系薬剤を使用)
食事：総エネルギー	25-30kcal/kg	25-30kcal/kg
食塩	6g/日	5g/日
蛋白質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
その他		生活指導・禁煙指導を行う サプリメントを使用する

## 論 文 ・ 著 書 一 覧 表

	発 表 者 氏 名	論 文 タ イ ト ル 名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	槇野博史、四方賢一	厳格な血糖・血圧・脂質コントロールによる集約的治療とDNETT-Japan 厳格な血糖・血圧・脂質コントロールによる集約的治療とDNETT-Japan	最新医学	61	83-89	2006
2	岩本安彦、伊藤貞嘉、槇野博史、 木村玄次郎、下条文武	慢性腎疾患の診断と管理 －腎不全の進展予防と心血管のイベント発症予防をめざして－	日本医師会 雑 誌	134	2309-2324	2006

## ● 治療

# 厳格な血糖・血圧・脂質コントロールによる 集約的治療と DNETT-Japan

榎野博史\*\* 四方賢一\*

## 要 旨

糖尿病患者の生命予後改善のためには、糖尿病性腎症の発症予防が重要である。BENEDICT 試験によると、高血圧を伴う 2 型糖尿病に対してアンジオテンシン変換酵素阻害薬はアルブミン尿の発現を抑制し、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の腎症発症による予防効果が期待される。早期腎症を伴う 2 型糖尿病患者を対象にした Steno-2 試験によると、生活習慣の改善と集約的治療により、腎症の進展のみならず心血管系のイベントも抑制された。現在のところ顕性腎症に対する集約的治療のエビデンスがないが、最近「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療 (DNETT-Japan)」が開始されており、その成果が期待される。

## はじめに

糖尿病性腎症は糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害とともに糖尿病三大合併症の 1 つである。慢性的な高血糖によりアルブミン尿、タンパク尿の出現、腎機能低下の過程を経て、最終的には腎不全へと進展し、透析療法や腎移植などの治療を余儀なくされる。

近年の我が国では、糖尿病の増加に伴って糖尿病性腎症患者が増加の一途をたどっている。日本透析医学会の調査結果によると、1998 年以降は糖尿病性腎症が新規透析導入

原因疾患の第 1 位であり、2004 年には新規透析導入患者の 41.3% を占めるに至った<sup>1)</sup>。

糖尿病性腎症の治療は、血糖管理、血圧管理、タンパク質摂取制限が 3 本柱であり、顕性期には厳格な血糖管理、血圧管理、タンパク質摂取制限が必要となる<sup>2)</sup>。

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) によると、腎症の病期が進むにつれて病期の進行よりも心血管障害による死亡のリスクのほうが高くなる。したがって、まず糖尿病性腎症の腎不全への進展阻止と生命予後の改善のためには、1 次予防が最重要課題である<sup>3)</sup>。そこで本稿では、最初に糖尿病性腎症の 1 次予防に関して述べる。また、2 型糖尿病は生活習慣の乱れを基盤にして発症しており、薬物治療のみでは根本的な治療とは言えない。次にデンマークの Steno

\* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
腎・免疫・内分泌代謝内科学 講師 \*\* 同 教授

キーワード：糖尿病性腎症，チーム医療，  
集約的治療，  
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，  
DNETT-Japan



グループが取り組んできた早期腎症に対する集約的治療の成果を述べ、最後に、筆者が厚生労働省の班長としてスタートした顕性腎症に対する寛解を目指したチーム医療による集約的治療を紹介する。

#### 糖尿病性腎症 1 次予防を目指した レニン・アンジオテンシン系の抑制

### 1. BENEDICT 試験

以前 EUCLID Study グループによって正常アルブミン尿の 1 型糖尿病患者も含めたアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬の効果が報告<sup>4)</sup>されたが、2 型糖尿病患者に対する ACE 阻害薬の有効性を大規模臨床試験で初めて証明したのが BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) である<sup>5)</sup>。

これは、近年イタリアのグループから報告された高血圧を伴う糖尿病患者に対して ACE 阻害薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の単独または併用投与により微量アルブミン尿を予防できるかどうかの検討である。カルシウム拮抗薬単独では腎症の出現を予防できなかったが、ACE 阻害薬単独または両者の併用によりアルブミン尿出現を抑制した (図 1)。この研究は、高血圧を伴いまだアルブミン尿を認めない 2 型糖尿病においては ACE 阻害薬が優れた降圧薬であり、第 1 選択薬であることを裏づけるものである。

### 2. ROADMAP 試験

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の 2 型糖尿病患者における微量アルブミン尿の発症抑制を見る研究として、ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) 試験が進行中である<sup>6)</sup>。本研究では、心血管系危険因子を少なくとも 1 つ以上有する正常アルブミン尿患者を対象としており、同時に心血管系疾患

死および発症、腎機能なども検討する。微量アルブミン尿は心血管系イベントの強力な危険因子とされているが、ARB によって微量アルブミン尿を制することにより心血管系のイベントを抑制できるかという命題にチャレンジした試験であり、その結果が注目されている。

このように、糖尿病性腎症発症、微量アルブミン尿の出現阻止が糖尿病合併症予防の重要な点であり、レニン・アンジオテンシン系抑制薬は重要な位置を占める。

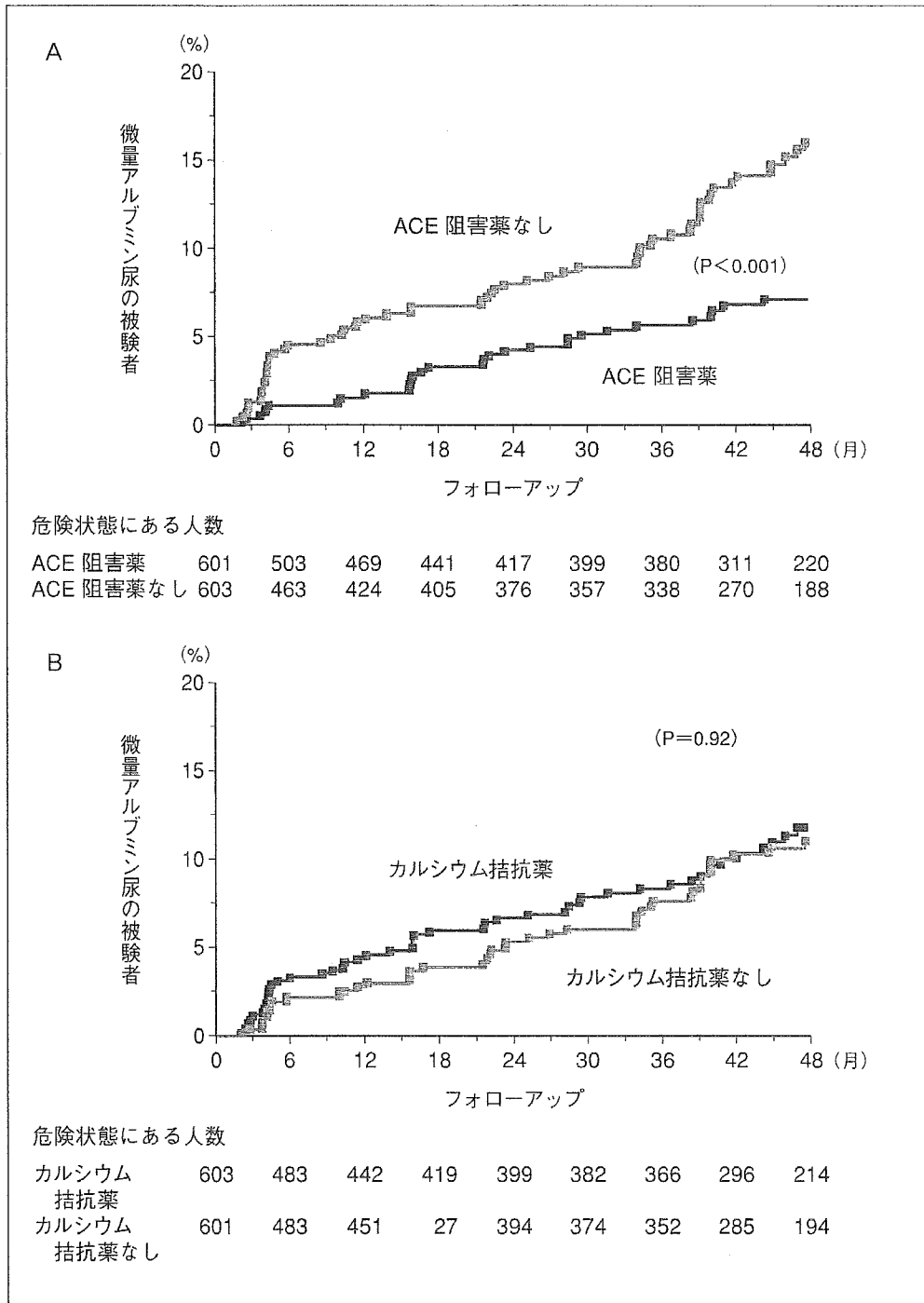
#### 糖尿病性腎症に対する集約的治療

糖尿病性腎症に対する薬物治療に関しては、近年 ACE 阻害薬と ARB の有効性に関するエビデンスが集積されている。1 型糖尿病に伴う腎症を対象とした臨床試験 (Captopril Trial など) において、ACE 阻害薬による進展抑制効果が報告されている。また、最近の 2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症を対象とした大規模臨床試験 (RENAAL 試験, IDNT 試験) では、ARB による末期腎不全への移行の抑制、血清クレアチニン増加の抑制効果が報告されている。

しかしながら、これらの薬剤を用いても糖尿病性腎症の進展を完全に阻止することは不可能であり、糖尿病血管合併症の予防には血糖、血圧、血清脂質の管理が重要となる。このため、これらの項目に対する治療目標値が日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会などにより示されているが、臨床の現場においてこの目標値を達成することは必ずしも容易でないのが現状であり、より強力な治療介入が必要である。

2 型糖尿病は、脂質の過剰摂取や運動不足などの生活習慣の乱れにより発症する。したがって治療に当たっては、血糖、血圧、脂質に対する薬物療法に頼るのみではなく、生活習慣を改善する必要がある。特に個人のライ

図1 ACE阻害薬の有無による治療中（A）および非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の有無による治療中（B）に微量アルブミン尿があった被験者の割合に対するKaplan-Meier曲線（文献<sup>9)</sup>より改変引用）



フスタイルを把握したうえで個別の指導が必要となる。そのためには看護師，管理栄養師，薬剤師，理学療法士，運動療法士などのメディカルスタッフとの協力が不可欠となる。

糖尿病性腎症に対する集約的治療とは，薬物治療のほか，糖尿病療養指導士などによる栄養指導，服薬指導，禁煙指導といった生活習慣への介入を併行して実施する治療法であ

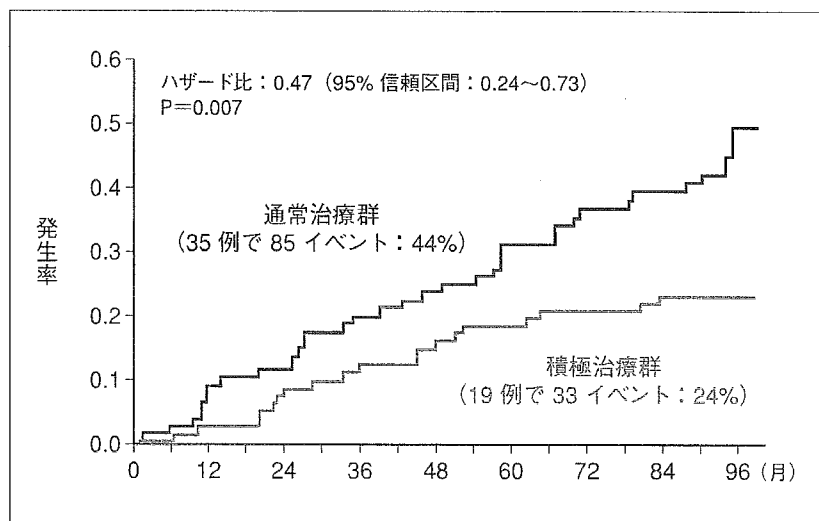
表1 Steno-2 試験の早期腎症における集約的治療による微量アルブミン尿減少効果 (文献<sup>7)</sup>より改変引用)

	標準 76 人	積極的 73 人	
収縮期血圧 (mmHg)	-4	-8	0.01
拡張期血圧 (mmHg)	-5	-7	0.21
HbA <sub>1c</sub> (%)	+0.2	-0.8	<0.0001
総コレステロール (mg/dl)	-7.7	-23.2	<0.0001
尿中 AER (mg/日)	+10	-22	0.002
GFR (ml/分)	-13	-11	0.81

積極的な治療により腎症の進行を阻止した。

略語：巻末の「今月の略語」参照

図2 Steno-2 試験の早期腎症における集約的治療による心血管系イベント抑制効果 (文献<sup>8)</sup>より改変引用)



り、従来の治療に比べてより強力に血糖、血圧、血清脂質を厳格にコントロールすることで、糖尿病性腎症の進行を抑制することが期待される。

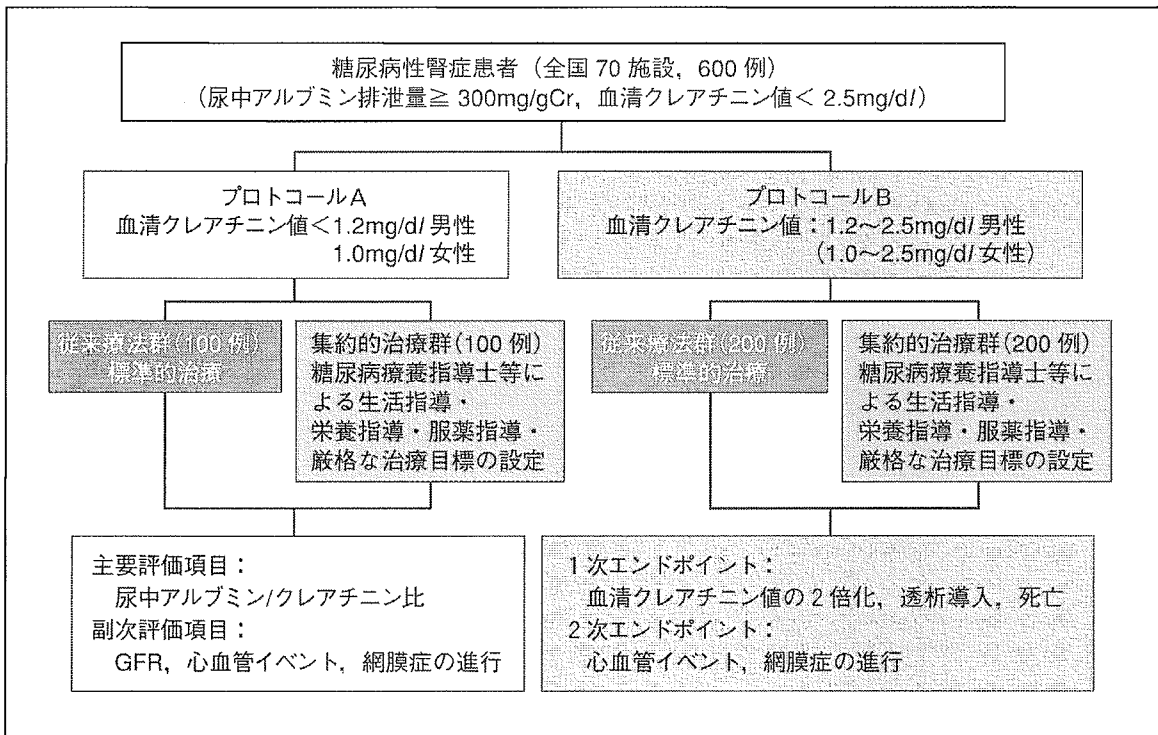
### 1. Steno-2 試験

最近、Steno Diabetes Center の研究グループが中心となって行った Steno-2 試験では、2 型糖尿病の早期腎症患者に対して、血糖、血圧、血清脂質のより厳格なコントロール、生活習慣への介入、抗酸化薬や抗血小板薬の投与などの集約的治療を行うことにより、

従来の治療に比べて腎症の進展を有意に抑制できることが明らかになった (表1)<sup>7)</sup>。積極的治療群では、プロジェクトチームにより食事の脂質のコントロール、週に 3~5 日の 30 分間の運動、禁煙指導を行い、その後の 8 年に及ぶ経過観察により、集約的治療によって心血管系のイベントを有意に抑えることを証明した (図2)<sup>8)</sup>。

また 8 年間の長期の観察によると、正常アルブミン尿への寛解群では GFR の減少が軽く、降圧療法と良好な血糖コントロールは寛解の独立した予測因子であった<sup>9)</sup>。

図3 DNETT-Japan 研究プロトコール



略語：巻末の「今月の略語」参照

以上のように早期腎症に対して、集約的治療は腎症のみならず心血管合併症を抑制することができ、有用であった。

### 2. DNETT-Japan

しかしながら、より進行した顕性腎症期では血糖や血圧のコントロールを行っても不可逆的に進行する例が多く見られることから、腎症の経過の中で進行が不可逆性となる時期 (point of no return) が存在するとする見解もある。したがって、顕性腎症期においてこのような強力な治療介入によって腎症の進展を抑制できるか否かは不明である。

しかし赤井らは、ネフローゼ症候群を呈する顕性腎症において集約的治療の有効例を報告している<sup>10)</sup>。我が国では、糖尿病に対するチーム医療の必要性が認識され、糖尿病療養指導士認定機構による糖尿病療養指導士の認定が行われ、糖尿病に対する専門的な知識を

持つ管理栄養士、看護師、薬剤師、理学療法士、臨床検査技師などのコメディカルスタッフの育成が行われている。

そこで筆者らは、厚生労働省の科学研究により DNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial - Japan) を開始した。本研究は、顕性期糖尿病性腎症の患者を対象に、医師と糖尿病療養指導士などのコメディカルスタッフが参加するチーム医療によってより強力な治療介入を行うことにより、腎症の進展を抑制できるか否かを検証することを目的として、無作為化群間比較試験を行うものである。対象は顕性腎症で、プロトコールAでは病期分類第3期-Aの腎機能が比較的保たれている群を対象として、タンパク尿の減少効果を主要評価項目としている。プロトコールBではほぼ第3期-Bから第4期の初期に相当する症例を対象に、血清クレアチニン値の2倍化、透析療法への

表2 DNETT-Japan における治療法と目標値

	従来療法群	集約的治療群
血糖管理	HbA <sub>1c</sub> <6.5%	HbA <sub>1c</sub> <5.8%
血压管理	<130/80mmHg	<125/75mmHg ACE 阻害薬, ARB を使用 家庭血压測定
脂質管理	LDL コレステロール<120mg/dl	LDL コレステロール<100mg/dl スタチン系薬剤を使用
食事：エネルギー	25~30kcal/日	30kcal/日
タンパク質	1.0g/kg/日	0.8g/kg/日
食塩	6 g/日	5 g/日
その他		服薬指導, 禁煙指導, 生活指導

略語：巻末の「今月の略語」参照

導入または腎移植, 死亡を複合エンドポイントとして, 集約的治療法における腎症の進行阻止を検討する (図3).

治療目標値は, 従来両方群では糖尿病学会からの治療ガイドに準拠しており, 集約的治療法群の場合はより厳しい目標設定をしている (表2). 薬剤としては, 従来療法群の場合は登録時の薬物治療を継続して行うが, 集約的治療群においては降圧薬として ACE 阻害薬または ARB を, 高脂血症薬として HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) を, サプリメントとしてマルチビタミンを用いる. このように DNETT-Japan では, チーム医療によって可能な限り積極的な介入を行うことにより, 腎症の進展阻止・寛解が可能か否かを検証することを目指している.

#### おわりに

我が国における糖尿病性腎症の治療を議論するに当たって, 最大の問題は日本人におけるエビデンスの不足である. このため, 我が国においても大規模臨床研究を推進する必要がある. DNETT-JAPAN は現在症例登録中であり, 多くのご施設からの参加をお待ちしている.

#### 文 献

- 1) 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 (2004年12月31日現在). 日本透析医学会, 東京, 2004.
- 2) 横野博史 編著: 糖尿病性腎症は軽快するか? わかる糖尿病性腎症, p1-6. 診断と治療社, 東京, 2001.
- 3) Amanda I, et al: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63: 225-232, 2003.
- 4) The EUCLID Study Group: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 349: 1787-1792, 1997.
- 5) Ruggenti P, et al: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941-1951, 2004.
- 6) ARB による心血管系および腎保護作用のさらなる可能性を求めて -ROADMAP への期待-. *Medical Tribune*, 2004.
- 7) Gæde P, et al: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Lancet* 353: 617-622, 1999.
- 8) Gæde P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2

- diabetes. N Engl J Med 348: 383-393, 2003.
- 9) Gæde P, et al: Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Nephrol Dial Transplant 19: 2784-2788, 2004.
- 10) 赤井裕輝, 他: 糖尿病性腎症は軽快するか. 腎臓 24: 70-77, 2001.

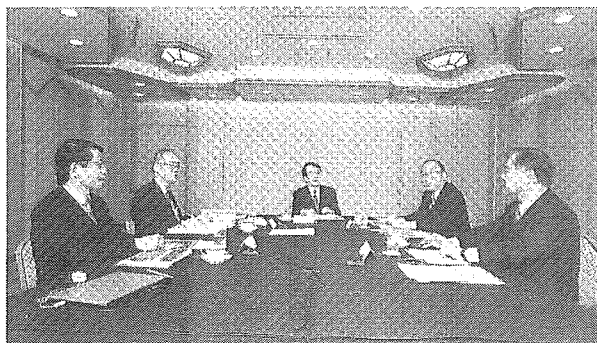
---

Intensified Multifactorial Intervention Such as Blood Glycemic, Blood Pressure  
and Lipids Control and Diabetic Nephropathy Remission and Regression  
Team Trial (DNETT)-Japan

Hirofumi Makino, Kenichi Shikata  
Department of Medicine and Clinical Science,  
Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmacological Science

座談会

## 慢性腎疾患の診断と管理 —腎不全の進展予防と心血管イベントの 発症予防をめざして—



岩本 安彦 東女医大・第3内科=司会

伊藤 貞嘉 東北大・内科病態学

槇野 博史 岡山大・腎・免疫・  
内分泌代謝内科学

木村玄次郎 名市大・臨床病態内科

下条 文武 新潟大・腎・膠原病内科

(発言順)

平成17年12月17日(土)収録

岩本(司会) 本日は、腎疾患から腎不全への進展をいかに予防するかということと、もう1つ慢性腎疾患が心血管イベント発症のリスクとして重視されていることを、広く会員の先生方に理解いただくために腎臓の専門家にお集まりいただきました。

### ■慢性腎疾患とは

#### ●慢性腎疾患の概念

岩本 まず初めに chronic kidney disease (CKD)、以下「慢性腎疾患」という言葉で統一させていただきます<sup>(脚注)</sup>が、慢性腎疾患の概念から、伊藤先生、ご説明いただけますか。

伊藤 2000年に、National Kidney Foundation(NKF; 米国腎臓財団)がCKD、慢性腎疾患という新しい概念を提唱しました。

Framingham 研究のような大規模な疫学調

査によって、中程度の腎機能障害、血清クレアチニンで1.5mg/dl前後の腎障害がある方の心血管事故の発症率が高いことが明らかになってきました。GFR(糸球体濾過率)では60ml/分ぐらいから心血管事故の率が高くなる、さらにその後の調査で、尿蛋白や微量アルブミン尿を示す患者も、心血管事故を起こしやすいことが分かってきました。

また、以前から腎臓病に関しては、尿蛋白があると末期腎不全に進みやすいことも明らかになっています。尿異常を示す人たちやGFRが60を割る人たちは危険な群であるとして、従来は個別の疾患名を付けていたものを症候群として取り扱おうということから、慢性腎疾患という概念が出てきたのです。

GFR60を区切りとした背景としては、第1に、GFRが60であればまだ十分に介入の余地があること、第2に、GFRがさらに低下するとわれわれが一生懸命介入しても、なかなか腎不全の発症を防げないということが基に

CKD: 日本腎臓学会では「慢性腎臓病」と訳して用いている。



岩本安彦(いわもと やすひこ)：東京女子医科大学医学部教授  
(第3内科学)・同大糖尿病センター センター長。  
昭和46年東京大学医学部卒業。  
主研究領域／糖尿病の成因，治療。

あるのだと思います。

さらに、GFRを推定する簡便な計算式を提示することで、血清クレアチニンが少し上がっている程度でも、実はGFRはもっと低下していることがあるということ、分かりやすく示そうとしています。

現在は、国際的にCKDの重要性を広げようという活動が展開されているところです。

#### ●慢性腎疾患のステージ分類

岩本 次に、腎機能検査とも関係すると思いますが、慢性腎疾患のステージ分類について、榎野先生にお聞きしたいと思います。

榎野 先ほど伊藤教授がおっしゃったように、CKDのステージ分類の特徴は1つの疾患に偏ることなく、腎臓病全体を広く集めて、診療の観点から分類しようということです。共通の項目として、腎機能という面からGFRの値を15もしくは30の倍数で分け、5つのステージに分類しています。

のちほど下条先生がGFRの算出方法をお話しになると思いますが、米国では血清クレアチニン等を用いて、MDRD (modification of diet in renal disease)の計算式とか、クレアチンクリアランスを代用するCockcroft-

Gault 計算式に基づいて求めたGFRで5つのステージに分けます(本誌2327ページ表2参照)。

ステージ1は、GFRが正常;もしくは上昇した範囲も入るのですが、90で切っています。

ステージ2はGFR60~89で、ごく軽度のGFRの低下になります。

GFRが60以下であれば明らかにGFRの低下を意味しており、尿異常がなくてもCKDになり、ステージ3としています。

ステージ4は、重度のGFRの低下で15~29の範囲です。15未満のステージ5は腎不全、もしくは透析に入ってしまう段階です。

2004年に発表された(*N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305)データでは、46万人に及ぶ多数の対象のなかで、生存率、心血管病の発症および入院というイベント発症をGFRのステージ分類で比べた結果、GFRの低下につれて、心血管疾患の発症、入院、死亡が増えているということでした。

CKDのステージ分類はリーズナブルであるといえるかと思います。

木村 少々追加しますと、今説明いただいたCKDのステージ分類は、それまでの国際的な4期分類に、正常の腎機能であっても腎疾患が確かにあるという、そういう時期を1期として独立させたのです。こういう時期こそ、介入して回復させることが重要であり、しかも、たとえ腎機能が正常であっても腎疾患があるだけで心血管事故が増えることを強調し、一次予防にスタンスをシフトしていると考えられます。

さらに大事なことは、その上に0期というステージが提唱されていることです。これは、腎疾患はいまだ存在しないが腎疾患になりやすいリスクが働いているというステージで



す。たとえば高血圧、糖尿病、高齢、腎疾患の家族歴がある、さらに腎毒性の薬剤を使用しているというような、腎疾患に対して非常にハイリスクな群は0期と認識して、少なくとも6か月に1回、あるいは1年に1回はアルブミン尿や血清クレアチニンをチェックして、腎疾患になっていないかどうかをスクリーニングする。さらに、腎疾患にならないようリスク軽減療法も徹底しなさいということを提唱しています。

岩本 そうすると、腎機能障害を引き起こすような基礎疾患があるだけで、腎機能が正常であっても、0期という形で注意を喚起しようということですね。

木村 そうですね。これと同じことが米国のAHA (American Heart Association) の心不全の病期分類でも「まだ心不全はないけれども、なりやすい、ハイリスク群をA群と認識しなさい」となっていて、共通する考え方だと思います。

岩本 ここで榎野先生に改めて確認の質問をさせていただきたいのですが、CKDという状態はこのステージ分類で3以上のものと考えてよいのですか。

榎野 先ほど申しましたように、1期は尿異常、たとえば微量アルブミン尿が出る場合、多くの場合GFRは正常ですので、1期、2期に含まれますが、CKDといえます。3期であればGFRは60未満になってしまって、尿異常の有無を問わずにCKDとなるということです。

伊藤 追加しますと、3期であれば、高血圧があろうがなかろうが、尿異常があろうがなかろうが、すべてCKDになるわけです。それより軽いステージの1期、2期に関しては、たとえば尿異常があるとか、CTを撮ってみたら腎臓が片方小さいとか、何かしら腎臓に関



伊藤貞嘉(いとう・さだよし)：東北大学大学院医学系研究科教授(内科病態学)。  
昭和54年東北大学医学部卒業。  
主研究領域／腎臓学・高血圧、特に腎血行動態とレニン-アンジオテンシン系。

する異常があるものはCKDとして定義するということですね。

下条 1つはGFR60未満、もう1つは、腎機能の異常を示す尿蛋白など何らかの異常がある場合は、GFRの低下に関係なくCKDとする、これら2つのクライテリアのどちらかを満たせばCKDとする。

## ■慢性腎疾患の検査・診断・疫学

### ●腎機能の簡易評価法

岩本 それでは慢性腎疾患をどのように評価していくか、下条先生、お願いいたします。

下条 CKDの診断に関していちばん重要なのはGFRの評価です。ご存じのようにゴールドスタンダードであるイヌリンクリアランスを用いてGFRを求めることは臨床の現場では不可能です。Common diseaseといえるCKDをより早期に診断する簡便な方法として、現在では血清クレアチニンを用いて、GFRを推定しようということが国際的にも一般化しつつあります。

特に欧米では、血清クレアチニンと年齢か



榎野博史(まきの・ひろふみ)：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授(腎・免疫・内分泌代謝内科学)。昭和50年岡山大学医学部卒業。主研究領域/腎炎・糖尿病・高血圧・膠原病による腎障害。

ら推算するMDRDの式が標準化され、使われています(表1)。

古典的にはCockcroft-Gaultの式がクレアチンクリアランスを推定する目的でかなり一般的に使われてきました。GFRという意味ではMDRDの式が標準化されているのですが、両式ともいくつかの問題点があります。

Cockcroft-Gaultの式では年齢と体重、血清クレアチニン値から求めるわけですが、日本人で検討しますと、成人ではクレアチンクリアランスが比較的良好に反映されるのですが、高齢者では低く評価してしまうという欠点があります。

一方、米国で提唱されたMDRDの式を日本人に当てはめると、非常に高く出てしまうと

いうこと、すなわち人種差があるということが問題点としてあります。

日本腎臓学会の慢性腎臓病対策小委員会(委員長：松尾清一名古屋大学教授)で検討したところ、MDRD式を日本人に適応しようとすると0.881を掛けないと合わない。そういった欠点があります。日本人において血清クレアチニン値からより正確な推定GFRを求める式については、MDRD式も含め、学会において検討が始まったところです。

もう1つの問題は、血清クレアチニン値の測定です。欧米ではまだヤッフエ法が一般的で、日本では酵素法が多い状態です。日本でもヤッフエ法で測っているところがありますが、ヤッフエ法、酵素法のいずれにしても、意外と施設間差があり、標準化する必要があります。

岩本 いずれにしても、実地医家の先生方がクレアチニンを外注で測る際には、MDRD-GFRの値もデータとして得ることができるのですか。

下条 このCockcroft-Gault式の変形で、わが国ではHorio式というのがあるのですが(本誌2330~2334ページ参照)、計算式を電卓に入れると、簡単に変換するというシステムが普及しつつあります。たとえば年齢や体重を入れると、すぐGFRが出てくる。腎臓学会でもこれが普及するように今努力しています。

表1 血清クレアチニン値に基づいて糸球体濾過率(GFR)を推定する

Cockcroft-Gaultの式	
$C_{cr}$ (ml/分)	$= \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times S_{cr}} \times (0.85 \text{ if female})$
MDRDの式	
GFR (ml/分/1.73m <sup>2</sup> )	$= 186 \times S_{cr}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if black})$

C<sub>cr</sub>; クレアチンクリアランス, S<sub>cr</sub>; 血清クレアチニン, 年齢は歳, 体重はkgで示されている。

(Sarnak MJ, et al: *Circulation* 2003; 108: 2154-2169より引用)

木村 ここで忘れてならないこと、実地医家の先生方にお伝えしたいことは、GFRと血清クレアチニンの関係は双曲線状になっているため、初期にはGFRが大きく低下しないと、血清クレアチニン値が上がり始めないのです。逆に、末期にはGFRが少し下がっただけで、血清クレアチニン値が大きく跳ね上がるという、そういう特徴があるわけです。したがって、初期の段階での血清クレアチニン値からGFRを推定するところには、非常に大きな誤差を伴うということです。

さらに忘れてならないことは、一般に健康人では糸球体濾過面積の半分しか使っていないのです。濾過機能が低下してくると、糸球体濾過面積の残りの部分まで使われるようになってくる。すなわち、健康人では濾過表面積の半分しか使っていないのですが、腎機能が悪くなってくれば全部使うようになる。

ですから、糸球体の濾過能力がかなり落ちても、GFRは落ちてこない。予備能がある。さらに濾過できなくなってくると、今度は糸球体血圧を上げることによって、濾過能は悪いけれども、GFRを正常に維持することができる。さらに全身の血圧を上げさえすれば、たとえ糸球体濾過能が低下していても、GFRを正常に維持することができるという、そういう代償機転が初期の段階では少なからず起こっているのです。

したがって、血清クレアチニンだけをマーカーにして腎機能を推定していこうとすることには、限界があることを十分認識しておく必要があると思います。

下条 確かに限界はあるのですが、簡便で、日常診療のなかで簡易にGFRを推定するには、血清クレアチニン値は良いマーカーの1つです。

木村 たとえGFRが全く正常であっても、



木村 次郎(きむら・げんじろう)：名古屋市立大学大学院医学研究科教授(臨床病態内科学)。  
昭和48年大阪大学医学部卒業。  
主研究領域/腎と高血圧。

腎生検でみると腎臓はかなり破壊されている、そういうステージが少なからずあることは熟知しておく必要があると思います。

伊藤 たぶん次の診断のところではそういう話になると思いますけれども、腎機能が少し悪くなるのが心血管リスクとしては大きいということを見るためには、簡易式を使用して早めに気付いてほしいということだと思っております。

Cockcroft-Gault式でもMDRD式でも、もっと簡単にいうと、体重÷クレアチニンでも、腎機能の低下に気付くための入り口としては良いかなと思います。まずCKDの概念の基本は、とにかく早く気付いてほしいということですから。

#### ●慢性腎疾患の診断

岩本 それでは、今の評価法を踏まえて、伊藤先生、もう少しCKDの診断についてお話しいただけますか。

伊藤 腎疾患は腎機能が正常なうちに診断してほしい、気付いてほしいということがいちばん大きいと思います。

たとえば、クレアチニンが2を超えますとほとんど腎生検をしない。それ以上のステー



下条文武(げじょう・ふみたけ)：新潟大学大学院医歯学総合研究科教授[腎・膠原病内科学(第2内科)]・同大医歯学総合病院病院長。昭和43年新潟大学医学部卒業。主研究領域／腎臓内科学。

ジでやっても、有効な治療法がないということなのです。腎臓機能が全く正常で、ネフロンの数も失われていないときに気付いてもらうのがいちばん良いわけですね。

そうしますと、腎機能よりも、尿のマーカーがいちばん有効ではないかと思うのです。尿蛋白や潜血が続くようであれば、きちんと腎臓の専門の医師のところに行って、腎生検を含めた検討をしていただくことが大切ではないかと思います。

そういう理由で、CKDにおいても、微量アルブミン尿を含めて尿異常に力点を置いているのです。診断のまず第1歩は尿で、私は「尿は語る」という話を時々するのですが、とにかく尿ほど腎臓のことを反映してくれるものはないのです。まず尿の所見をよく診ていただくことが腎疾患の診断のいちばんの手がかりだと思います。

それと同時に先ほど下条教授がお話しなさいましたように、腎機能を評価しておかなければなりません。GFRが少し低下してきているようなときはやはりCockcroft-Gaultなり、MDRDなりの式で計算して、リスクが高い患者には、積極的に介入していくということに

なるのだと思います。

CKDの患者は、腎臓病以外のリスクをもっている可能性があります。GFRが60を割りますと、貧血が出てきたり、コレステロールの質の異常が起こったり、耐糖能異常が起こったり、いくつかのリスクが重なってくる可能性があります。GFRが60を割るときには、全身のリスクを一度きちんと評価することが必要になってくると思います。

岩本 腎疾患の早期診断という立場からは、ただクレアチニンを測っているだけではむしろ遅く、やはり尿の所見が第1歩であることを強調していただきたいと思います。

#### ●慢性腎疾患の疫学

岩本 ではここでCKDのステージ分類に関して、各ステージの比率について、木村先生、いかがでしょうか。

木村 私が知る限りでは日本ではまだ疫学調査がなされていないので分からないのですが、米国ではスペクトラムが発表されていて、各ステージにどれだけの患者数があるかということが詳細に調べられています。

それに対して、日本を11の地区別に調べてみると、人口当たりの末期腎不全の発症率に明らかな地域差があるということが分かってきました(本誌2438~2439ページ参照)。同一民族にもかかわらず地域差があるという事実を、素因ではなかなか説明しにくいのではないかなと思うわけです。そこで、まず原疾患別にみた末期腎不全の地域差を検討したところ、遺伝的な腎疾患である多発性嚢胞腎に基づいた末期腎不全については、全く地域差がないということが分かりました。

興味深いのは慢性糸球体腎炎と、糖尿病性腎症に基づいた末期腎不全の地域差は全く同じだということです。これらの事実を、腎不全の進行を促進させる、あるいは抑制する因