

A. 背景

慢性腎臓病 (CKD: chronic kidney disease) という概念は 2002 年に米国腎臓財団 (National Kidney Foundation: NKF) が出した Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) ガイドラインにはじめて示され (1)、その後 2005 年には Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) により部分改訂を経て、国際的に CKD の定義、腎機能の評価法などが普及してきた (2)。CKD とは、1) 腎障害の存在が明らか (特に蛋白尿の存在が重要)、あるいは (かつ) 2) 血清クレアチニンから計算した推定 GFR (eGFR) が 60ml/min/1.73m² 未満、の状態が 3 ヶ月以上続くことと定義されている。軽度の腎障害の患者から透析や移植に至るまでの患者をすべて CKD という概念で包括的にとらえ、腎障害の進行に応じて切れ目なく、明確な目標をもって適切な治療や予防ができるように工夫されている。

2007 年末のわが国の維持透析患者数は 275,119 人で年々直線的に増加している。わが国は人口 100 万人あたり 2153.2 人の透析患者を抱えており、人口あたりの透析患者数は世界一多い (3)。わが国に維持透析患者数の多い理由としては、透析導入後の生命予後が良好なこと、腎移植件数の少なさ、透析導入原疾患の違いなど様々な議論があるが、人口あたりでみれば世界で最も多くの透析患者を抱えていることは紛れもない事実である。さらに日本をはじめ世界の慢性透析患者は増加の一途をたどっている。慢性透析人口の増大は、患者にとっての健康被害・生活の質の低下のみならず (4, 5)、透析患者一人当たり年間 500~600 万円、全体で約 1 兆円の医療費を国が負担するなど、医療経済面でも大きな損失につながる。この増大する透析人口の水面下には、国内に実に 1,000 万人を超える透析予備軍となる CKD 患者が存在すると推計されている。すなわち、透析人口の増大に歯

止めをかけるためには、こうした透析予備軍である CKD を早期発見し、早期治療へつなげていくシステムが不可欠である。

また、CKD は糖尿病、高血圧、高脂血症や肥満、喫煙などの生活習慣病と並ぶ心血管疾患のリスクファクターであることが証明され、心筋梗塞、脳卒中などの合併症を高率に合併することが判明した (6-9)。従って CKD 患者を早期に発見し管理することは、心血管合併症を未然に防ぐ意味からも必要である。

CKD 患者を早期発見・早期管理するためには、CKD の概念を一般市民全体に広く啓発し健診受診の推進を図ると共に、CKD 患者の医療機関受診率の向上、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医との間の CKD 連携診療システムを確立する必要がある。2007 年には日本腎臓学会より「CKD 診療ガイド」が出版され、CKD 診療の方向性が示された (10)。そこでこの CKD 診療ガイドの徹底した遵守により、CKD の進展防止および合併症の予防における効果を検証することが求められている。

我が国の CKD に至る原疾患は欧米諸国とも共通で糖尿病の結果発症する糖尿病性腎症、高血圧ならびに動脈硬化を起因とする腎硬化症、一次性の腎糸球体障害である慢性腎炎が共通の 3 大原疾患である (3)。この中でわが国においては透析導入原疾患に占める慢性糸球体腎炎の比率は直線的に減少、糖尿病性腎症の占める比率は直線的に増加している。今後もこの変化は継続すると仮定した場合、5 年後には透析導入患者の 50.82% が糖尿病性腎症、19.54% が慢性糸球体腎炎となる。即ち透析導入原疾患の過半数が糖尿病性腎症となり、慢性糸球体腎炎による透析導入に関しては、現在の減少スピードで 5 年後には現状より 17% の患者減が期待できる。慢性腎炎に関しては、健診による検尿施行も継続されること、その後の診療体制も現状を維持することで減少が続き、CKD 診療ガイドの準拠により、更なる改善が予想される。問題となるの

は、糖尿病性腎症ならびに一般人口の高齢化とともに増加を続ける腎硬化症による慢性腎不全である。

糖尿病性腎症は、多くの先進諸国において透析導入原疾患の首位をしめているが、近年減少に転じた地域、国もある。その好例としてデンマークがあげられる。デンマークでは糖尿病性腎症による透析導入患者数は1990年の人口100万人あたり52人から2002年の183人まで増加したものが、2003年、2004年と156～155人と減少に転じ、透析導入患者数の15%減少を認めた(11)。即ち厳格な血圧コントロールとRAS系阻害薬の使用、厳格な血糖コントロール、生活指導により、糖尿病性腎症による透析導入を15%以上減少させることが可能であることを示している。また腎硬化症、高血圧患者については、茨城県の40歳以上の住民での検討において、高血圧を認めたのが、男性50.2%、女性38.3%であったが、そのうちの男性41.9%、女性49.2%のみが降圧治療を受けているに過ぎず(12)、さらに治療を受けている患者の50%は血圧コントロール不良とされる。わが国の降圧薬処方においてもRAS系阻害薬の使用は増加したとはいえ、十分とは言えず、介入により多くの効果が期待できる。さらに血糖コントロールも平成14年の厚生労働省の糖尿病実態調査によると、治療を受けている糖尿病においてHbA1c<6.5%となっているのは33.3%にすぎず、介入による効果が十分に期待出来るところである。

以上から、地域におけるCKD啓発活動を行い、腎臓病以外での医療機関受診時の腎機能検査・尿タンパク検査を再検証することにより加療の必要なCKD患者を確実に見出し、CKD患者の受診継続率の向上、CKD診療ガイドの遵守によるかかりつけ医と腎臓専門医での連携体制の確立、さらに生活指導の強化・厳格な血圧管理・糖尿病性腎症に対する厳格な血糖管理を介入により確実にを行うことにより、介入群でのCKDス

テージ進行の抑制をめざし、新たに維持透析導入となるCKDステージ5の患者数の確実な減少を目指すことが強く望まれる。

B. 研究目的

地域における慢性腎臓病(CKD)の啓発活動や、かかりつけ医における腎機能検査、尿蛋白検査の再評価により、CKD患者の診断・受療の向上を目指す。

その上で、かかりつけ医に通院するCKD患者へ受診促進支援、栄養指導、生活習慣改善指導の介入を行うことで、新規透析導入患者の減少につながる医療施策を見出すことを目的とする。

C. 研究方法および結果

研究デザインの根拠

本研究は、CKD患者を対象としたクラスター・ランダム化比較研究によって構成される。臨床試験によって試験治療の効果を評価しようとする場合は、個々の参加者に被験治療と対照治療をランダムに割付けるのが一般的である。しかし本研究で検証するのは、受診促進支援、栄養ケアステーションによる栄養指導および生活習慣改善指導等の支援の有無による受診継続率、連携達成率などの効果の差である。これらの支援の実施や効果の測定は個人単位よりも地域単位で行うことが実際的であるため、医師会を単位としたクラスター・ランダム化による割り付けを実施することとした。クラスター・ランダム化比較試験の最大の問題点は、ランダム化後に参加者を選択した場合に生ずるバイアス(post-randomization selection bias)である。本研究ではこうしたバイアスが可能な限り生じないように、参加者の登録後にランダム化を図ることとした。

参加者数の設定

目標とする参加者数は1群1,250名、合計

2,500名とする。本研究では、主要評価項目の「受診継続率」及び「かかりつけ医と腎臓専門医の連携達成率（紹介率、併診率）」のすべてにおいて、介入A群に対して介入B群では15%の改善が達成した条件の下で、CKDステージ進行率（GFR悪化速度）が介入A群と比較して15%改善した場合にそれを統計学的に検出するために必要な参加者数を算出する。サイズ設計は日本腎臓学会CKD対策委員会疫学WG収集データ(13)とLewisらの論文(14)のデータを基に行った。CKDステージ3で蛋白尿があり糖尿病または高血圧対象者の悪化速度として、LewisのPlacebo群(569名)のクレアチニン値(1.69 mg/dL, SD=0.57)とその年間悪化速度0.59 mg/dL/year (SD=0.04)より平均的な値としてのGFR値とGFR年間悪化速度を算出した(平均年齢58.3歳)。このとき悪化速度を15%改善するために必要な症例(参加者)数nは2,038名となり、10%の逸脱を考慮して両群合わせて2,264名必要となる。

計算式：

$$n = 2 \times \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\Delta^2} \times (1 + (k-1) \times r)$$

$$\Delta = \frac{v - 0.85v}{SD} = \frac{0.15v}{SD}$$

n: 必要症例数

z_c : 標準正規分布の上側100c%点

v: GFR悪化速度

SD: 悪化速度標準偏差

α : 有意水準

β : 第2種の過誤

Δ : 検出したい標準化した差

k: クラスタ内医師数

r: クラスタ内相関係数

研究の手順

研究全体の手順を以下のとおりである。

- (1) 幹事施設の募集：本研究では、地区医師会及び地域の腎臓専門医と協力体制にある施設を幹事施設とし、透析導入患者の増加率に基づいて全国を4つの地区ブロックに分け、どの地区ブロックからも最低1施設の幹事施設を募集することとする。
- (2) 地区医師会の選定：各幹事施設は、本研究に参加可能な地区医師会を複数(2~4)選定する。選定する地区医師会は、地域の腎臓専門医の協力が得られること、かかりつけ医の登録が10名前後見込めること、各地区医師会に属する患者同士の交流が少ないこと、かかりつけ医と腎臓専門医との連携が確立しており、患者の紹介・併診が円滑に行えるなどの条件をすべて満たすこととする。
- (3) 腎臓専門医の選定：各幹事施設は本研究に参加可能な腎臓専門医を選定し、そのリストを地区医師会に公開する。選定する腎臓専門医は、腎臓病を専門とする医師で、かつ、本研究に関する講習を受講することを条件とする。
- (4) かかりつけ医の登録(2008年4月~6月)：各地区医師会は、かかりつけ医を10名前後募集する。募集に際しては、地区医師会に所属する医師全員を対象として本研究への参加を希望するかどうかを調査する。かかりつけ医は、選定された地区医師会に所属し腎臓病を専門とせず、選択基準を満たす参加者を5名前後登録できる見込みがあることが必要である。次に、幹事施設はかかりつけ医に本研究の内容等を説明し、研究参加の意思を文書で確認する。
- (5) 参加者の登録(2008年4月~9月)：かかりつけ医は、適格性を満たすと考えられる患者から研究参加に対する同意を文書で取得した後、5名前後の参加者をデータセンターに仮登録する。データセンターは、仮登録された参加者の適格性を確認した後に本登録する。参加者の適格性が確認できない場合には、その旨をかかりつけ医に連絡する。
- (6) ランダム化：研究グループ統計家は各地区

医師会（クラスター）を2008年9月に介入A群または介入B群のいずれかにランダムに割付ける。割付けに際しては、地区ブロックを層とする。同一の地区医師会に所属する医師及び参加者は、すべて同じ診療群に割付けられる。本研究に参加する医師は、割付けられた診療方法を変更しないこととする。

(7) 参加者の診療（2008年10月～2012年3月）：かかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療し、参加者が紹介基準に該当した場合は、腎臓専門医に紹介する。紹介後は、腎臓専門医あるいはかかりつけ医及び腎臓専門医の両者が参加者を診療する。CKDの診療目標、腎臓専門医への紹介基準は両群とも同一とする。

介入A群に割付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する。介入B群に割付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する際に、診療目標達成支援ITシステム・受診促進支援センター・栄養ケアステーションの支援を受ける。

選択基準

かかりつけ医に通院している患者で、1) 同意取得時の年齢が40歳以上75歳未満の患者、2) CKDのステージが1, 2, 4, 5のいずれかに相当する患者、3) CKDステージ3の場合は蛋白尿を有し、かつ糖尿病または高血圧を有する患者、を満たす患者を本研究の対象とする。なお、登録時点でかかりつけ医と腎臓専門医が併診している患者も対象としてよい。

除外基準

たとえ選択基準に適合しても、透析患者、本研究に参加する腎臓専門医のみでCKDの治療を受けており、かかりつけ医には通院していない患者、本研究に参加するかかりつけ医・腎臓専

門医以外でCKDの治療を受けている患者は本研究の対象としない。

中止基準

参加者の中止基準

参加者が研究参加中止を申し出た場合、研究中に不適格が判明した場合、6ヶ月を超えて入院した場合、6ヶ月を超えて入院した場合など参加者の研究継続が不可能となった場合、かかりつけ医は当該参加者の研究参加を中止し、中止日及び中止理由を記録する。

割付の設定

研究グループ統計家は、地区医師会をクラスターとして、介入A群または介入B群をランダムに割付ける。同一の地区医師会に所属する医師とその診療を受ける参加者は、すべて同じ群に割付けられる。割付は全国の透析導入患者の増加率を考慮して全国を4ブロックに分け(15)、地区ブロックを層とし実施する。

慢性腎臓病に対する診療

診療目標

参加者はCKD診療ガイドに従って診療を受ける。全参加者に共通するCKD診療目標の概略を表1に示す。

表 1 CKD 診療目標の概略

CKD ステージ	生活習慣 改善	食事指導	血圧管理	血糖 管理	脂質管理	貧血管理
1	禁煙 BMI<25	高血圧があれば 減塩 6g/日未満	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	腎性貧血以外 の原因検索
2	禁煙 BMI<25	高血圧があれば 減塩 6g/日未満	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	腎性貧血以外 の原因検索
3	禁煙 BMI<25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限 0.6～0.8 g/kg/日	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	Hb 10g/dL 以上 12 g/dL 未満
4	禁煙 BMI<25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限 0.6～0.8 g/kg/日 高 K 血症あれば K 制限	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	Hb 10g/dL 以上 12 g/dL 未満
5	禁煙 BMI<25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限 0.6～0.8 g/kg/日 高 K 血症あれば K 制限	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-C 120mg/dL 未満	Hb 10g/dL 以上 12 g/dL 未満
備考			尿蛋白・尿ク レアチニン比 1 以上は 125/75 mmHg 未満			

CKD = chronic kidney disease, BMI = body mass index, HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c},
 LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, Hb = hemoglobin

かかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準

以下の4項目のいずれかに参加者が該当した場合、かかりつけ医はその参加者を腎臓専門医に紹介する。紹介後は、かかりつけ医及び腎臓専門医の両者が参加者を診療する。

- ・ 尿蛋白・尿クレアチニン比0.5以上または2+以上の蛋白尿
- ・ 推算GFR (eGFR) <50 mL/min/1.73m²
- ・ 蛋白尿及び血尿がともに陽性 (1+以上)
- ・ その他、かかりつけ医が必要と認めた場合

推算GFRの式は以下の計算式を用いる

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cre}^{-1.094}$$

(女性はこれに×0.739)

上記のいずれにも該当しない場合は、かかりつけ医が生活習慣・血糖・血圧等を管理しながら腎臓病の経過を観察し、参加者が紹介基準に達した時点で腎臓専門医に紹介する。

診療目標達成支援 IT システム

診療目標達成支援 IT システムは、データセンターに蓄積されたデータを基にして、CKD 診療目標の実施率・達成率の計算と、かかりつけ医への結果報告を行う。また、来院予定者、次回来院時に必要な検査・診療内容、予定通りに受診しなかった参加者、生活・食事指導を受ける参加者、腎臓専門医への紹介基準を満たす参加者それぞれのリストを作成する。また、かかりつけ医、腎臓専門医、管理栄養士間でのデータ共有を目的としたシステムを作成する。

受診促進支援センター

受診促進支援センターは「診療目標達成支援 IT システム」によって作成されたリストに基づいて、次回の診察日、必要な検査・診療内容、栄養指導・生活指導の予定を把握し、来院予定日の約1週間前に郵便・電話・メール等によって毎月郵便により参加者と連絡をとる。スケジュールどおりに2ヶ月以上来院しなかった参加者に対しては、郵

便・電話・メール等によって受診を促し、受診中断の回避に努める。さらに、腎臓専門医への紹介基準を満たす参加者リストをかかりつけ医及びCRCに送付し、CRCが腎臓専門医への紹介を促進する。

戦略研究栄養ケアステーション

かかりつけ医は、診察結果に基づいて各参加者に対する生活・食事指導の内容を具体的に設定し、参加者に説明するとともに、生活・食事指導の内容を栄養ケアステーションに電話・FAX等で通知する。なお、診療目標達成支援 IT システムからCKD 診療目標の実施率・達成率がかかりつけ医及び管理栄養士に伝えられる。栄養ケアステーションの管理栄養士は、かかりつけ医の設定した指導内容に基づき支援を行う。具体的には、参加者からの聞き取りから、塩分摂取量、蛋白摂取量を評価し、生活・食事指導を行い、CKD 診療目標への達成目標を補助する。また、検査データやCKD 診療目標達成度の内容・意義を参加者に説明し、あわせて禁煙などの生活指導を行う。管理栄養士の指導内容は研修によって標準化を図る。

観察・評価スケジュール

かかりつけ医への参加者の来院は原則として1ヶ月に一度とし、かかりつけ医は参加者の来院時に血圧測定を行う。参加者の調査する項目を表2に示す。

表2. かかりつけ医での参加者の調査・測定スケジュール*

	登録時	開始時	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	4ヶ月後	5ヶ月後	6ヶ月後
来院†	○	○	○	○	○	○	○	○
身長	○	○						
体重	○	○						○
腹囲		○						○
喫煙の有無	○	○						○
来院時の血圧	○	○	○	○	○	○	○	○
家庭血圧の測定状況		○	○	○	○	○	○	○
臨床検査‡		○						○
空腹時血糖, HbA _{1c} §		○						○
eGFR	○	○						○
随時尿の蛋白定性・ 潜血定性	○	○						○
随時尿の蛋白定量・ クレアチニン定量	○	○						○
併用薬		○						○

* 7ヶ月目以降は、この調査・測定スケジュールの1ヶ月目以降の部分を繰り返す。

† 原則として1ヶ月に一度

‡ 血清クレアチニン, BUN, カリウム, Hb, HDL-C, TC, TG, 尿酸, 総蛋白, アルブミン
(空腹時採血)

§ 糖尿病患者のみ測定

|| 登録時は尿蛋白定性のみでよい。

データの収集

かかりつけ医は参加者に「CKD 管理ノート」を配布する。参加者は家庭で測定した血圧の値を「CKD 管理ノート」に記入し、その複写をかかりつけ医が保管する。あわせて、かかりつけ医は参加者の来院時に調査した項目及び指導内容を「CKD 管理ノート」に記入し、複写を保管する。管理栄養士は、食事内容から計算した蛋白摂取量・塩分摂取量、栄養指導及び生活指導の内容を「CKD 管理ノート」に記入し、その複写をかかりつけ医が保管する。腎臓専門医が測定したデータは、腎臓専門医が「CKD 管理ノート」に記入し、参加者が「CKD 管理ノート」の内容を示すことによって、かかりつけ医にフィードバックする。CRC はデータセンターの支援下でかかりつけ医を訪問し、6 ヶ月に一度の間隔で「CKD 管理ノート」の複写および診療録から、かかりつけ医・腎臓専門医・管理栄養士が収集したデータを入力し、データセンターに蓄積する。

有効性の評価

主要評価項目としては、1) 受診継続率、2) かかりつけ医と腎臓専門医の連携達成率（かかりつけ医から腎臓専門医への紹介率およびかかりつけ医と腎臓専門医との併診率）、3) CKD のステージ進行率それぞれを診療群ごとに算出する。副次評価項目は、以下の項目を介入群ごとに算出する。

1. CKD 診療目標の実施率
 - 1) 禁煙実施率
 - 2) Body mass index (BMI) 25 未満移行割合
 - 3) 血圧管理目標実施率
 - 4) 糖尿病患者で HbA_{1c} 6.5%未満割合
 - 5) LDL-C 120 mg/dL 未満割合
 - 6) CKD ステージ 3 以上で Hb が 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満割合
2. 血圧管理目標達成率

3. 尿蛋白 50%減少達成率
4. 血清クレアチニン値の 2 倍化到達数, eGFR 50%低下到達数
5. 新規透析導入患者数の年次推移
6. 心血管イベント発症率

心血管イベントは、調査期間中に出現した以下の疾患と定義する。

心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、重度不整脈・心房細動・心房粗動、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症、大動脈解離、突然死

統計解析

統計解析の主目的は、介入 A 群に対し介入 B 群で、主要評価項目が 15%改善するかどうかを検証することである。受診継続率、紹介率、併診率について、介入 B 群、介入 A 群との差及びその 95%信頼区間を表示する。GFR 悪化速度については、介入 B 群、介入 A 群との差及びその 95%信頼区間を表示する。ステージ悪化速度の差は、介入効果を母数効果、クラスター効果を変量効果とする分散分析モデルを用いて検証する。また年齢、性別、合併症、GFR 前値を共変量として、一般化線形モデルを用いて介入 A 群に対する介入 B 群の効果を検証する。仮説検定では有意水準を両側 5%とする。

副次的評価項目 1~6 について、年齢、性別、合併症、GFR 前値を共変量として、一般化線形モデルを用いて介入 A 群に対する介入 B 群の効果を検証する。仮説検定では有意水準を両側 5%とする。

倫理

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省 平成 16 年 12 月 28 日改）、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省 平成 19 年 8 月 16 日改）に従って実施する。本研究に参加するすべての医療関係者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。

本研究は Central Institutional Review Board (Central IRB) 形式で行うものとし、実施計画書及びその改訂は日本腎臓財団戦略研究倫理委員会が審査・承認する。

D. 考察

本研究の目的は腎疾患重症化予防の推進を図ることにある。近年、「慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD)」という概念が確立された(1, 2)。わが国の CKD 患者数は 1000 万人を超えて存在し、国民の健康を脅かす疾患と位置づけられる。

他国に目を向ければ、欧米諸国では家庭医や患者にも理解できる CKD ガイドラインが提示されており、広く受け入れられている(1, 16-18)。米国では CKD 対策を進めており(19, 20)、2006 年の報告では末期腎不全の発症率は減少に転じたとされている。一方、わが国ではいまだ透析導入患者数は毎年 4%程度ずつ増加し続けている。このことは CKD 患者への対策をわが国でも早急に開始すべきであることを示している。

そこで、日本腎臓学会は 2007 年に CKD 診療ガイドを作成し、かかりつけ医が慢性腎臓病患者を診療する際の指針を示した。その中にも示されているとおり肥満解消(21)・禁煙(22)等の生活指導、塩分制限等の食事指導、糖代謝異常(23, 24)・高血圧(25)・脂質異常(26)に対する治療を適切に組み合わせることによって CKD の進行を抑制することが可能であるにもかかわらず、実際には厳格に管理されているとはいえない(12)。こうしたデータに基づくと、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の間の協力体制を確立することが、現在、最も必要性が高い課題である

と考えられる。

本研究の特色は、CKD 患者を対象とし、「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為に診療システムの有用性を検討する研究」を行うために地区医師会を募集し、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医との診療連携を促進するための「通常診療連携群」(介入 A 群)と「診療連携支援群」(介入 B 群)の 2 群に割り付けるクラスター・ランダム化比較試験を実施する点にある。このような医療システム介入をクラスター・ランダム化比較試験で行う臨床試験を CKD 患者群に行う研究は世界的にも類を見ない。

本研究で対象となる CKD 患者の条件は、1) 年齢が 40 歳以上 75 歳未満の患者、2) CKD のステージが 1, 2, 4, 5 のいずれかに相当する患者、3) CKD ステージ 3 の場合は蛋白尿を有し、かつ糖尿病または高血圧を有していることと設定した。CKD ステージ 3 の登録条件の理由は、CKD 患者がさらに腎機能が悪化する因子が尿蛋白陽性であることや(12, 27)、CKD 診療ガイドに示された腎機能の悪化抑制がすなわち厳格な血圧・血糖管理(23, 25)、RA 系阻害薬の投与(28-30)であることが根拠にある。

目標症例数の設定にあたり、成果目標が 5 年後の新規透析導入患者数を予測数より 15%減少させることであることから、介入により GFR の悪化速度が 15%改善させるために必要な症例数の設定を、日本腎臓学会 CKD 対策委員会疫学ワーキンググループのデータ(13)および、糖尿病性腎症の GFR 低下速度データ(14)より算出したところ、10%の脱落を加味し、全体で 2264 例の登録数が必要であることがわかった。そこ

で今回の目標症例数を2,500例と設定した。

管理栄養士による生活・食事指導はまず参加者の優先順位を決定するリストを作成し、優先順位の高い項目から順に指導計画を立てていく方法を提唱した。とりわけ肥満是正、血圧管理、減塩、血糖管理を高い優先順位をつけることで、早期のCKDの進展防止を目指すことをより明確にした。指導項目に偏りが出ないように全体のバランスに考慮しながら、参加者も指導する側も負担を軽減しつつ長期継続できる最良の指導方法を模索していく。

B（診療連携支援）群においては、受診継続率や連携達成率が増加すること、管理栄養士からの詳細な指導により、A群に比べ、CKDのステージ進行率が15%程度低下することが期待される。その結果、本戦略研究の成果目標である5年後の透析導入患者を、5年後に予測される導入患者数の15%減少した値とすることが可能となる。このことは腎臓専門医が提唱する総合的治療により糸球体濾過量低下速度を50%以下に抑制できると考えられることから推算される。更に本研究において有用なCKD診療連携支援体制をクラスター・ランダム化比較試験で検証することは、わが国のCKD診療体制を大きく改良させる基盤となり、その研究成果は世界に発信できる質の高い臨床研究となる。また、わが国のCKD推定患者数が1,000万人であるのに対し、腎臓専門医がわずか3,000名であることからCKD診療の有効な連携方法の確立は政策的医療実施の基盤ともなる。そして、わが国の臨床研究実施体制の基盤整備が叫ばれるようになって久しいが、その整備が飛躍的に進んだとはいえない。臨床研究実施体制の基盤整備は、

トランスレーショナルリサーチ促進による国家的財産の確立や、行政・政策の検証による国民生活の向上に寄与する。本研究で、戦略研究の遂行を可能にするために必要な運営体制や研究インフラが整備され、これまで課題であった臨床研究の基盤整備に大きく寄与すると期待される。

参考文献

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1-266, 2002
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089-2100, 2005
3. Nakai S, Masakane I, Akiba T, et al.: Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). *Ther Apher Dial* 11: 411-441, 2007
4. Foley RN, Parfrey PS and Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S112-119, 1998
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al.: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108: 2154-2169, 2003
6. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J and Yusuf S: Renal insufficiency as a

- predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629-636, 2001
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE and Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004
8. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. : Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102: 203-210, 2000
9. Brugts JJ, Knetsch AM, Mattace-Raso FU, Hofman A and Witteman JC: Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 165: 2659-2665, 2005
10. [Special issue: clinical practice guidebook for diagnosis and treatment of CKD]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 49: 757-861, 2007
11. Sorensen VR, Hansen PM, Heaf J and Feldt-Rasmussen B: Stabilized incidence of diabetic patients referred for renal replacement therapy in Denmark. *Kidney Int* 70: 187-191, 2006
12. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. : Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 71: 159-166, 2007
13. Imai E, Horio M, Yamagata K, et al. : Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31: 433-441, 2008
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001
15. Usami T, Koyama K, Takeuchi O, Morozumi K and Kimura G: Regional variations in the incidence of end-stage renal failure in Japan. *JAMA* 284: 2622-2624, 2000
16. Churchill DN, Blake PG, Jindal KK, Toffelmire EB and Goldstein MB: Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. *Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol* 10 Suppl 13: S289-291, 1999
17. Burden R and Tomson C: Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med* 5: 635-642, 2005
18. Nicholls K: Prevention of progression of kidney disease: diabetic nephropathy - CARI guidelines. *Aust Fam Physician* 36: 137-138, 2007
19. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 37: S182-238, 2001
20. Neumann ME: Results in KEEP's first report show progress in early identification of CKD patients. *Nephrol News Issues* 17: 84-87, 2003
21. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. : Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48: 383-391, 2006
22. Orth SR and Hallan SI: Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney

- disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? Clin J Am Soc Nephrol 3: 226-236, 2008
23. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329: 977-986, 1993
24. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 28: 103-117, 1995
25. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. : Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis 36: 646-661, 2000
26. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. : Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. J Am Soc Nephrol 14: 2084-2091, 2003
27. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C and Takishita S: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. Kidney Int 63: 1468-1474, 2003
28. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. : Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med 334: 939-945, 1996
29. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD and Lewis EJ: Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 34: 809-817, 1999
30. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 345: 861-869, 2001

E. 研究発表

論文発表

- 1 Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A. "Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study." Kidney Int. 71, 159-166, 2007
- 2 中井滋, 政金生人, 秋葉隆, 井関邦敏, 渡邊有三, 伊丹儀友, 木全直樹, 重松隆, 篠田俊雄, 勝二達也, 庄司哲雄, 鈴木一之, 土田健司, 中元秀友, 濱野高行, 丸林誠二, 守田治, 両角國男, 山縣邦弘, 山下明泰, 若井建志, 和田篤志, 椿原美治: わが国の慢性透析療法の現況 (2005年12月31日現在) : 日本透析医学会雑誌 40(1) : 1-30, 2007
- 3 Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A,

- Matsuo S. "Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease." Clin Exp Nephrol. 11(1):41-50, 2007
- 4 Yamagata K Response to 'Risk factors affecting the incidence of chronic kidney disease'. Kidney Int 71(10):1076, 2007
- 5 Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. "Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient." Clin Exp Nephrol. 11(2):156-63, 2007
- 6 Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. : for the Japan Chronic Kidney Disease Initiatives. Modification of the MDRD Study equation in Japan Am J Kidney Dis 50(6):927-37, 2007
- 7 Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. "GFR decline rate in Japanese general population: A longitudinal 10-year follow-up study" Hypertension Research 31(3):433-41, 2008
- 8 Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai H, Iino Y, Matsuo S, Makino H, Hishida A, : CKD perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening Clin Exp Nephrol 12(1):1-8, 2008
- 9 Shigeru Nakai, Ikuto Masakane, Takashi Akiba, Kunitoshi Iseki, Yuzo Watanabe, Noritomo Itami, Naoki Kimata, Takashi Shigematsu, Toshio Shinoda, Tatsuya Syoji, Tetsuo Syoji, Kazuyuki Suzuki, Kenji Tsuchida, Hidetomo Nakamoto, Takayuki Hamano, Seiji Maruba: Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (as of 31 December 2005) Therapeutic Apheresis and Dialysis 11, 411-441, 2007
- 10 斎藤知栄, 山縣邦弘 実地外来での検査の進めかた: 蛋白尿へのアプローチの実際 Medical Practice 25:2, 2007
- 11 松尾清一, 飯野靖彦, 内田俊也, 井関邦敏, 今井圓裕, 木村健二郎, 塚本雄介, 新田孝作, 原茂子, 松山健, 守山敏樹, 山縣邦弘, 渡辺毅, 安田宜成, 安藤康宏, 伊藤貞嘉, 上村治, 加藤哲夫, 木村玄次郎, 中尾俊之, 服部元史, 深川雅史, 堀尾勝, 御手洗哲也: CKD 診療ガイド 日本腎臓学会誌 49:7, 755-870, 2007
- 12 山縣邦弘: CKD と検尿 医学のあゆみ 222(10):779-783, 2007
- 13 Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Makino H, Hishida A, Matsuo S. : Kidney Disease Screening Program in Japan; History, Outcome and Perspectives Clin J Am Soc Nephrol 2(6):1360-6, 2007
- 14 山縣邦弘: 社会における CKD の位置付け 医療経済的側面から 臨床と研究 804, 11, 153-1534, 2007
- 15 山縣邦弘: CKD の診断 メディカルビューポイント 29(1):6, 2007
- 16 山縣邦弘: CKD の検査と意義—検尿 日本医事新報 4362:80-83, 2007
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし