

し、全体で2264例の登録数が必要であり、今回の目標症例数を2500例に設定した。

全国より症例を募るにあたり、わが国では国内の透析患者増加率に地域差があることから<sup>7)</sup>、透析増加率の高低により全国を4ブロックに分割した。地域の中核となる15の幹事施設を各ブロックより選出し(図2)、各幹事施設は二ないし四つの地区医師会を選定し、各地区医師会はかかりつけ医を10施設前後公募し、かかりつけ医は5名前後のCKD患者の登録を行うこととした。これにより、全国より約50の地区医師会、約500のかかりつけ医が本研究に参加することになる。

2008年4月よりかかりつけ医の登録が始まり、同年6月より対象患者である参加者の登録が開始された。観察期間は2008年10月より2012年3月までの予定である。

## □ 研究および介入方法

今回の研究方法は、地区ごとの診療連携ネットワークを比較するため、地区医師会ごとに介入群を割り付ける「クラスターランダム化比較試験」が指定されていた。

介入方法については、CKD診療ガイドのとおり診療を行うことを目標として診療にあたる介入A群、介入A群の内容に加え、管理栄養士による生活食事指導を受け、なおかつ受診支援、目標達成度の外部評価を定期的に行う介入B群の二つに設定し、その効果を比較検討することとなった。いずれの群においても、かかりつけ医には2007年に日本腎臓学会より発行された「CKD診療ガイド」<sup>8)</sup>に基づく診療を行っていただく。「CKD診療ガイド」には、CKDステージごとに生活習慣、食事内容、血圧、血糖、脂質などの管理目標や、腎臓専門医への紹介のタイミングが記載されており、本研究では両群においてその遵守率と達成率を評価する。そのうえで介入B群に対しては、受診状況を調査し参加者に受診を促進するための支援、かかりつけ医と腎臓専門医の情報共有と診療役割分担の推進、参加者への定期的な生活指導・栄養指導・データ説明を含む指導体

系を構築し実施していく。

## □ 今後の展望

わが国の1000万人にもものぼるCKD人口を診療するためには、全国約3000名の腎臓専門医のみでは不可能であり、かかりつけ医と腎臓専門医との診療連携システムの構築が不可欠である。腎臓病重症化予防のための診療システムの有用性を検証する大規模研究は、世界でも例をみない。FROM-Jにより、腎臓病の進行を予防し、成果目標である5年後に予想される透析導入患者数の15%減少につながる施策を生み出すこと、そのための手段としての診療連携や診療支援のシステムの構築が期待される。

## 文 献

- 1) 戦略的アウトカム研究策定に関する研究班：戦略研究ガイドブック。平成18年3月版。2006
- 2) 吉田弘明, 菱田 昭：厚生科学研究補助金(厚生労働科学特別研究事業)戦略的アウトカムに関する研究分担研究者研究報告書：腎臓病重症化予防のための戦略研究の提案。2007
- 3) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, et al: Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol 17 (9): 2582-2590, 2006
- 4) 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 (2): 159-166, 2007
- 5) 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 (3): 433-441, 2008
- 6) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 20: 345 (12): 851-860, 2001
- 7) Usami T, Koyama K, Takeuchi O, et al: Regional Variations in the Incidence of End-Stage Renal Failure in Japan. JAMA 284 (20): 2622-2624, 2000
- 8) 日本腎臓学会, 編: CKD診療ガイド。東京医学社, 東京, 2007

CKD 総論

# わが国におけるCKD対策

山縣邦弘

筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態医学 教授

## SUMMARY

わが国は人口当たりの透析患者数が世界で最も多い国である。このため腎疾患の早期発見を目的に小児から成人、老人に至るまでの毎年1回の検尿と40歳以降の血清クレアチニン検査を施行する従来の腎健診体制が施行され、CKD対策に相当する腎臓病の早期発見体制は諸外国がCKD対策を講じる20年以上前から施行されてきた。2008年度以降は特定健診に制度改正され、75歳までの全住民に対しての年1回の検尿(タンパク尿・尿糖検査)は、維持されるものの血清クレアチニン検査は実施されなくなる。このようななかで、将来腎機能障害になる可能性の高い患者を早期に発見し、透析導入患者を確実に減少させる治療法、管理法を確立させることが今後のCKD対策の目的として最も重要である。

## はじめに

CKD対策は2002年にK/DOQIによるCKDの定義<sup>1)</sup>、2005年にはKDIGOにより、国際的にCKDの定義、腎機能の評価法などが決められ普及してきた<sup>2)</sup>。わが国においては、日本腎臓学会が中心となり関連諸学会の協力のもと、慢性腎臓病対策協議会の設立、日本腎臓学会50周年記念事業として全国においてCKDの概念普及のための講演会が実施されてきた。さらにCKD診療ガイドの刊行、本誌にも示されるように日本人独自のeGFR推算式が作成され、わが国のCKD対策の第一段階としての普及期は順調に進んでいる。

今後はCKD対策そのものの実施と日常診療におけるCKD対策の実践の効果を確実に示していけるかどうかである。すなわち、CKD対策を遂行可能な体制作り、病診連携、病病連携、その過程でCKDの治療方法に関するエビデンスの創出、その結果としての透析導入患者の減少、同時に心臓血管病のリスクファクターでもあるCKDの対策が心臓血管病発症抑制に働くことを示すことである。本稿ではこのようなCKD対策のわが国のあり方について、これまでの腎疾患対策振り返り、さらに今後のCKD対策の展望について概説する。

## I. CKDの概念普及の背景

図1に示すように、わが国の透析患者は人口当たりでは世界一であり、なおかつ現在も増加を続けている。透析療法が必要な末期腎不全患者では、維持透析治療がQOLを阻害すると同時に社会生活を送るのに多大な障害となっている。また透析療法に要する医療費も当然ながら多大なもの

となっている。このような社会的、経済的な状況に加え、CKDが心臓血管病の発症リスクとしてきわめて重要であることが明らかとなり、腎臓専門医だけでなく、かかりつけ医や非腎臓専門医の腎疾患に対する認識が大きく変貌をとげた。また治療法がないといわれていた腎疾患に対する有効

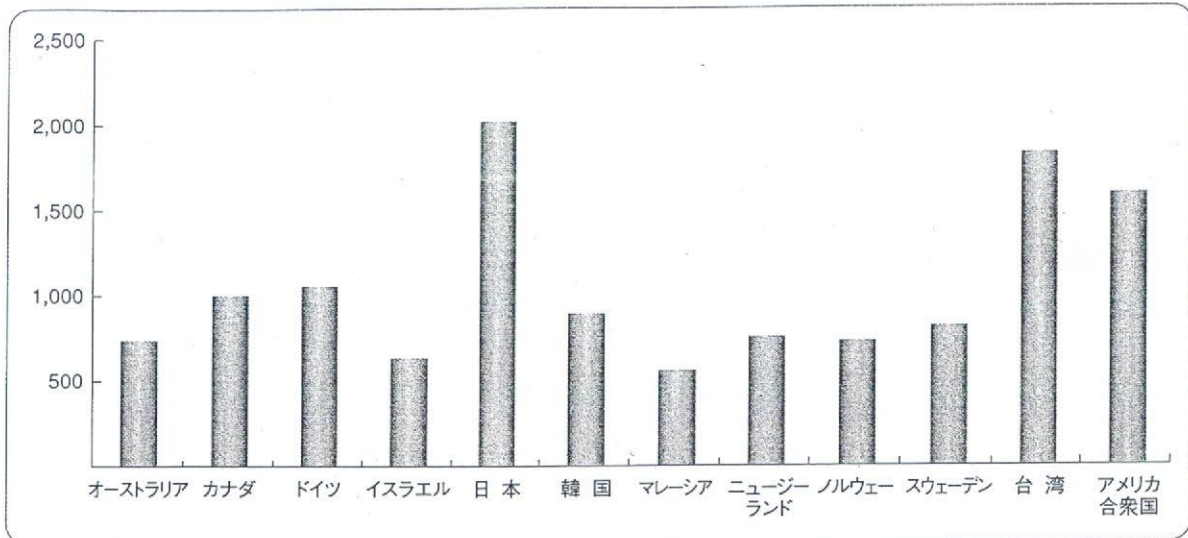


図1 人口100万人当たりの国別透析患者数(2005年度)

な治療方法についてのエビデンスが蓄積されてきたこと、さらに適切な時期の腎臓専門医とかかりつけ医との併診による治療が、その後の生命予後だけでなく、医療費抑制効果があることも知られるようになった<sup>3)</sup>。このようななかで、一般住民に対しての腎臓疾患についての認識を深めてもらい、検尿異常などの腎健診異常出現時やその後の経過観察などの対応を確実なものとして、CKDの早期発見を確実なものとする体制整備を行うことの重要性が再認識されてきた(図2)。

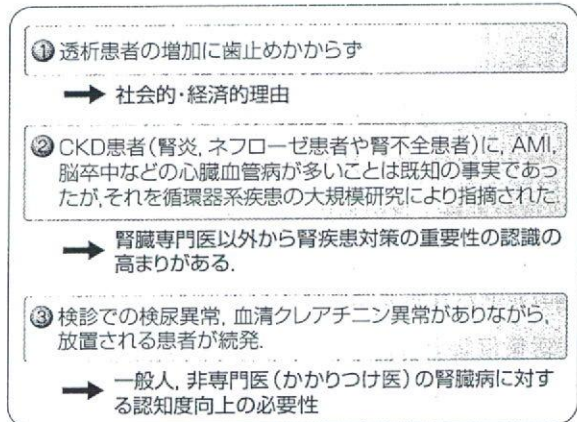


図2 CKDの概念普及の背景

## II. 生涯検尿体制～特定健診へ

慢性腎疾患は一般に無症候性で自覚症状を欠くために、健診などによるスクリーニング検査以外に早期発見が困難である。そこで、わが国ではこのような慢性腎疾患の早期発見を目的に、検尿によるスクリーニング検査を1973(昭和48)年より学校健診、1972(昭和47)年より職域健診、1983(昭和58)年より40歳以上の全住民に対し、老人保健法により年1回の定期健診の実施項目として施行しており、さらに当初はBUN、1990年からは血

清クレアチニン検査を40歳以上の全健診受診者に実施してきた。このようにわが国では諸外国がCKDについての対策がなされる以前から、CKD診断のための検査項目のスクリーニングが可能であった。しかしながら、2008年度以降はこの体制が大きく変わることになる。表1は、わが国の健診体制での必須検査項目のうち、腎関連の項目を抜粋したものである。基本的に学校健診での検尿検査は継続され、それ以降の労働安全衛生法によ

表1 わが国の腎関連健診

	開始時期	対象	腎臓病関連項目
学校健診	1973年～	児童、生徒、学生および幼児	尿タンパク、尿潜血検査
職域健診	1972年～	すべての就労者	尿タンパク、尿糖検査、40歳以降は特定健診と同項目
老人基本審査	1983年～(2007年度まで)	40歳以上の一般住民	血尿・タンパク尿、尿糖、当初BUN、1990年より血清クレアチニン検査
特定健診	2008年～	40歳～75歳	タンパク尿、尿糖検査のみ

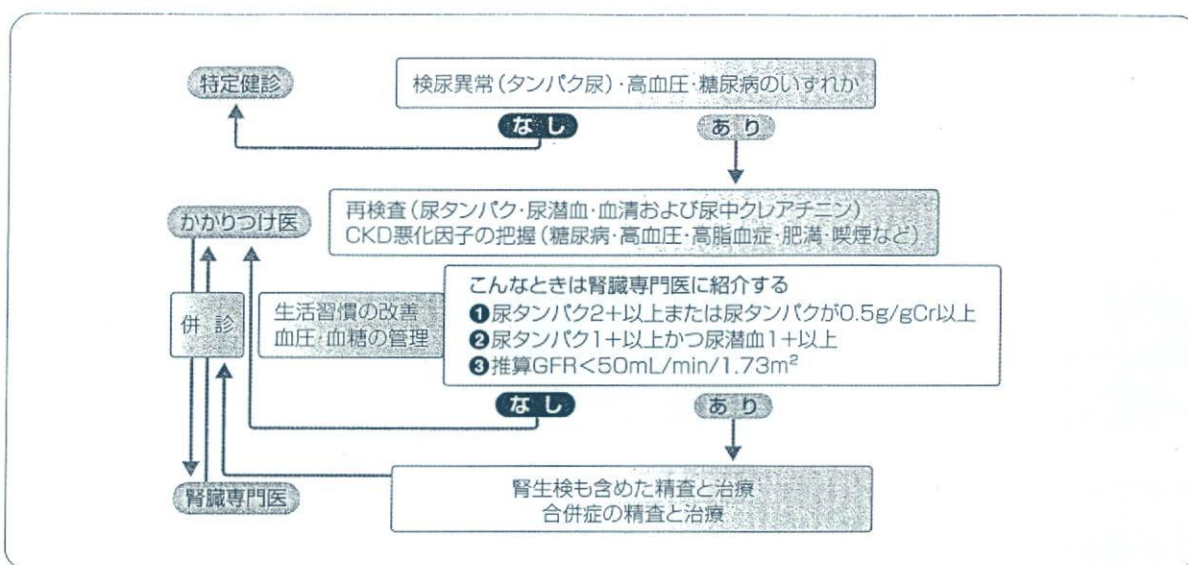


図3 CKDの診療連携システム

り規定されていた職域健診や老人保健法による老人基本審査は特定健診にて対応される。その結果、わが国の腎健診における生涯検尿体制は、2008年以降、小児に始まり74歳までの検尿にとどまり、2007年をもって、生涯検尿の体制は終了となる。さらに40歳以降の成人に実施されてきた血清クレアチニン検査は、健診での必須項目から除外された。また75歳以降の後期高齢者については、そもそも健診そのものの対象から外れる。したがってこれらの患者は病院受診時に検尿検査や血清クレアチニン検査を施行することにより、初めて腎機能障害の有無のチェックが行われることとなる。CKDにおいては自覚症状出現後では、すでに手遅れのことが多く、早期発見のためには、

スクリーニング検査は必須である。近年腎硬化症による腎不全患者が増加しており、このような患者ではタンパク尿を認めないまま腎機能の低下をきたすため、早期発見は不可能となる。さらに加齢による腎機能低下は個人差が大きく、無自覚なまま腎機能障害が進行しており、急性疾患の併発、脱水などの負荷により、一気に末期腎不全まで進行する可能性がある。また感冒薬を含めた鎮痛解熱薬や腎排泄性のさまざまな薬剤の過量投与を未然に防ぐためにも、腎機能の評価はきわめて重要である。近年、急速進行性腎炎症候群 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) 患者の腎予後、生命予後の改善が著しい<sup>4)</sup>。これらの患者では健診での検尿異常をきっかけに発見される患

者の増加しており、早期発見にはこのような無症候性の時期での診断が不可欠である。RPGN患者の発症ピークは70歳代後半にあり、後期高齢者においては、健診そのものをやめることのRPGN発見効率の低下が危惧される。いずれにしろ、2008年以降健診で血清クレアチニン検査は行われなく

なる。そこで図3に従い、医療機関受診時には、少なくとも年1回の血清クレアチニン検査、さらに75歳以上の高齢者においては尿検査と血清クレアチニン検査の双方の1年に1回の実施を、かかりつけ医において必須の検査として念頭に置いておく必要がある。

### Ⅲ. CKD発症リスクの軽減

このようなCKDに関するスクリーニング体制が揺らいでいる以上、重要なことはいかにCKDの発症を防ぎ、腎機能障害を招かないようにする

かである。図4に茨城県の検診受診者における10年間のCKD発症者の発症リスクを比例ハザード法により解析したものである。さまざまな要因が

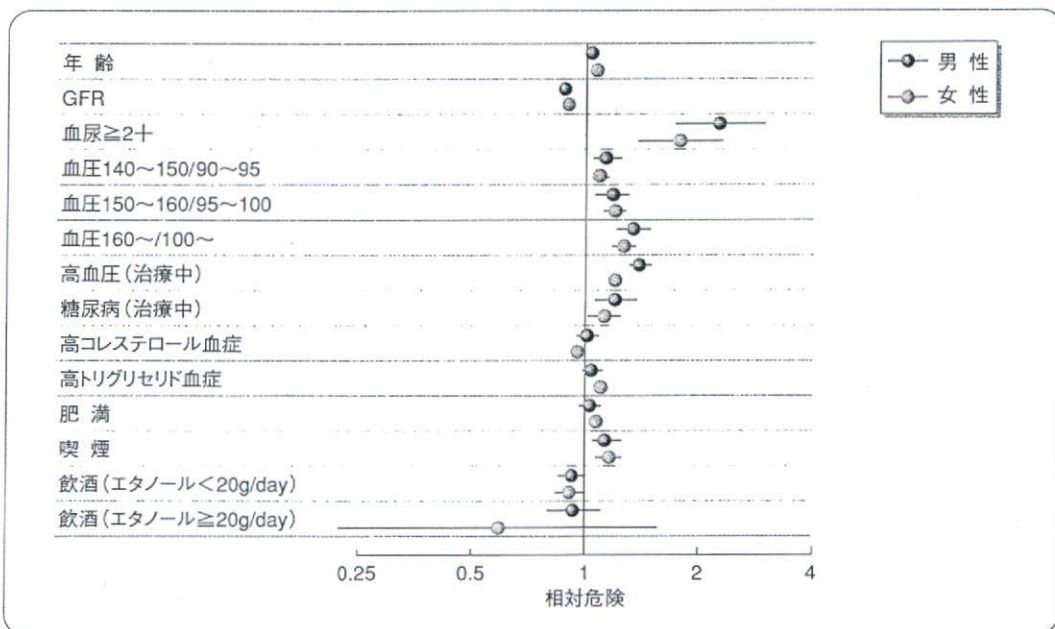


図4 10年間の経過観察中にCKDステージ3以上となるリスクファクター (文献5)より改変)

表2 CKDリスク軽減のための対処

リスク因子	コントロール目標	食事	生活	薬剤(第一選択)
高血圧	正常化(130/80mmHg未満)	減塩	適度な運動	RAS系阻害薬
耐糖能障害・糖尿病	正常化(HbA <sub>1c</sub> <5.8%)	カロリー制限	適度な運動	
脂質代謝障害	LDL-Cの正常化		適度な運動	スタチン類
肥満	標準体重	カロリー制限	適度な運動	
喫煙	禁煙			

高血圧・糖尿病などの治療や生活習慣の改善を行い、CKDの発症予防に努めることが重要。

表3 CKDのステージごとの診療目標

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
ステージ1	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば減塩6g/日 未満	130/80mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5% 未満	LDL-cho120mg/dL 未満	腎性貧血以外の 原因検索
ステージ2	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば減塩6g/日 未満	130/80mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5% 未満	LDL-cho120mg/dL 未満	腎性貧血以外の 原因検索
ステージ3	禁煙 BMI < 25	減塩6g/日未満 タンパク質制限 0.6~0.8g/kg体重/日	130/80mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5% 未満	LDL-cho120mg/dL 未満	Hb10g/dL以上 12g/dL未満
ステージ4	禁煙 BMI < 25	減塩6g/日未満 タンパク質制限 0.6~0.8g/kg体重/日 高K血症あればK制限	130/80mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5% 未満	LDL-cho120mg/dL 未満	Hb10g/dL以上 12g/dL未満
ステージ5	禁煙 BMI < 25	減塩6g/日未満 タンパク質制限 0.6~0.8g/kg体重/日 高K血症あればK制限	130/80mmHg 未満	HbA <sub>1c</sub> 6.5% 未満	LDL-cho120mg/dL 未満	Hb10g/dL以上 12g/dL未満
備考			タンパク尿1g/日 以上は 125/75mmHg未満			

CKDの発症に関与すること、とくに高血圧、耐糖能障害、肥満、脂質代謝異常などのいわゆる生活習慣病にかかわる因子の重要性が明らかである<sup>5)</sup>。

したがって、表2に示すように、これらのリスク因子を可能な限り是正し、CKDの発症を予防することが重要である。

## IV. CKD診療ガイド～ガイドライン作成へ

昨秋、日本腎臓学会より発行されたCKD診療ガイドは、かかりつけ医/非腎臓専門医を対象にしたCKDの診断法、経過観察法～治療法までを網羅したものである。そもそも腎臓疾患がかかりつけ医になじみにくく、仮に腎疾患を持つ患者の診療を行っていたとしても、腎臓機能障害の存在や腎臓疾患の存在を疑うこと自体がほとんどなかったといっても過言ではない。またCKD診療

ガイドに示された診療目標(表3)は主として諸外国において示されたエビデンスをもとに各項目の診療目標が立てられた。これらの診療目標の確実な実施がCKD各ステージの進行抑制を可能にするのかどうか、われわれ日本人のエビデンスを得る必要がある。その結果をもとに日本人のエビデンスから得られたCKD診療ガイドラインの作成が求められている。

### おわりに

2007年度より、厚生労働省科学研究費補助金事業として、「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ための診療システムの有用性の検討」が開

始される。この研究では、CKD診療指針に則った診療をかかりつけ医が確実に実施できるようにかかりつけ医のもとで管理栄養士やそのほかの医師以外のコ・メディカルによる受診促進、栄養指

導生活指導などの診療支援を行い、このような支援のないCKD患者との間で、CKDステージの進行率に差が出るのかを客観的に評価することが行われる。併せて前述のCKD診療ガイドに示された治療目標の達成が腎機能予後に与える効果を検

討する予定である。このような大規模な臨床研究が国家予算により開始されることなど、まさしく、今後のCKD対策に最も重要なエビデンスを得る絶好の機会と考えられる。



#### 参考文献

- 1) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification, and Stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. Am J Kidney Dis, 39 : 76-110, 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) Jungers P : Late referral : loss of chance for the patient, loss of money for society. Nephrol Dial Transplant, 17 : 371-375, 2002.
- 4) 小山哲夫, 榎野博史, 有村義宏, 新田孝作, 他 : 我が国のRPGNの現状と今後の展望, 2007.
- 5) 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.

診 断 と 治 療 [第96卷・第8号] 別 刷

2008年8月1日発行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社

---



## 一般医のための慢性腎不全の知識

### 慢性腎不全の現状と問題点

# 疫学調査からみる 慢性腎不全とその問題点

山 縣 邦 弘

# Key Words

透析導入  
国際比較  
人種差  
保存期腎不全  
検尿異常

\* 筑波大学大学院人間総合科学研究科  
疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野

わが国の透析患者は人口あたりでは世界一であり、なおかつ現在も増加を続けている。透析療法が必要な末期腎不全患者では、維持透析治療がQOLを阻害すると同時に社会生活を送るのに多大な障害となっている。また透析療法に要する医療費も当然ながら多大なものとなっている。このようななかで、慢性腎臓病（CKD）対策、慢性腎不全対策を的確に行い、腎不全患者を確実に減らすアウトカムを得ることが極めて重要なことだと認識されている。的確なCKD対策を立てるためには、過去から現在までの腎不全患者の動向を知り、わが国の現状と今後の動向を知ることが重要である。

そこで本稿では、これまでの慢性腎不全患者の実態や、腎機能に関する疫学調査結果をわが国ならびに諸外国の調査結果を含め比較検討することとする。

### わが国の透析患者調査からみた慢性腎不全の動向

図1に日本透析医学会の調査による、2007年12月31日現在のわが国の慢性腎不全で透析療法を受けている患者数の推移を示す<sup>1)</sup>。一

昨年より1万人以上の増加があり、昨年とうとう27万人を超えた。透析導入患者数も昨年よりさらに増加し、36,900人を超えている。わが国の透析患者数は直線的に増加を続け、透析導入患者数の増加も続いている。

### 諸外国の慢性腎不全透析患者の動向

図2に人口100万人あたりの維持（末期慢性腎不全）透析患者数ならびに新規透析導入患者数の国際比較を示す。2003年時点での人口あたりの末期慢性腎不全（維持）透析患者数は日本が世界一であり、ついで台湾、アメリカの順である<sup>2)</sup>。わが国の2007年度末の透析患者数は2,153.2人/100万人まで増加しており、引き続き世界一の座を確保したことが確実視されている。また、透析導入患者数では、わが国は台湾、アメリカに次いで国別では第三位に位置している。特に台湾では新規透析導入患者が前年より6.2%も減少してきているが、わが国は依然透析導入患者の増加が続いている。わが国の透析患者数が多い理由としては、透析導入後の生命予後がよく、長期生存例が多いこと、腎移植施行件数の少なさ、

特に若年透析導入患者であっても腎移植を受けずに維持透析を継続する患者が多いことなどがあげられる。ただし、図3でも明らかのように、台湾やアメリカと比較すると、日本はいまだ新規透析導入患者数増加が目立って

おり、このままの透析導入患者数の増加が続けば、わが国の維持透析患者数の増加は必然的に今後も続く可能性が高い。

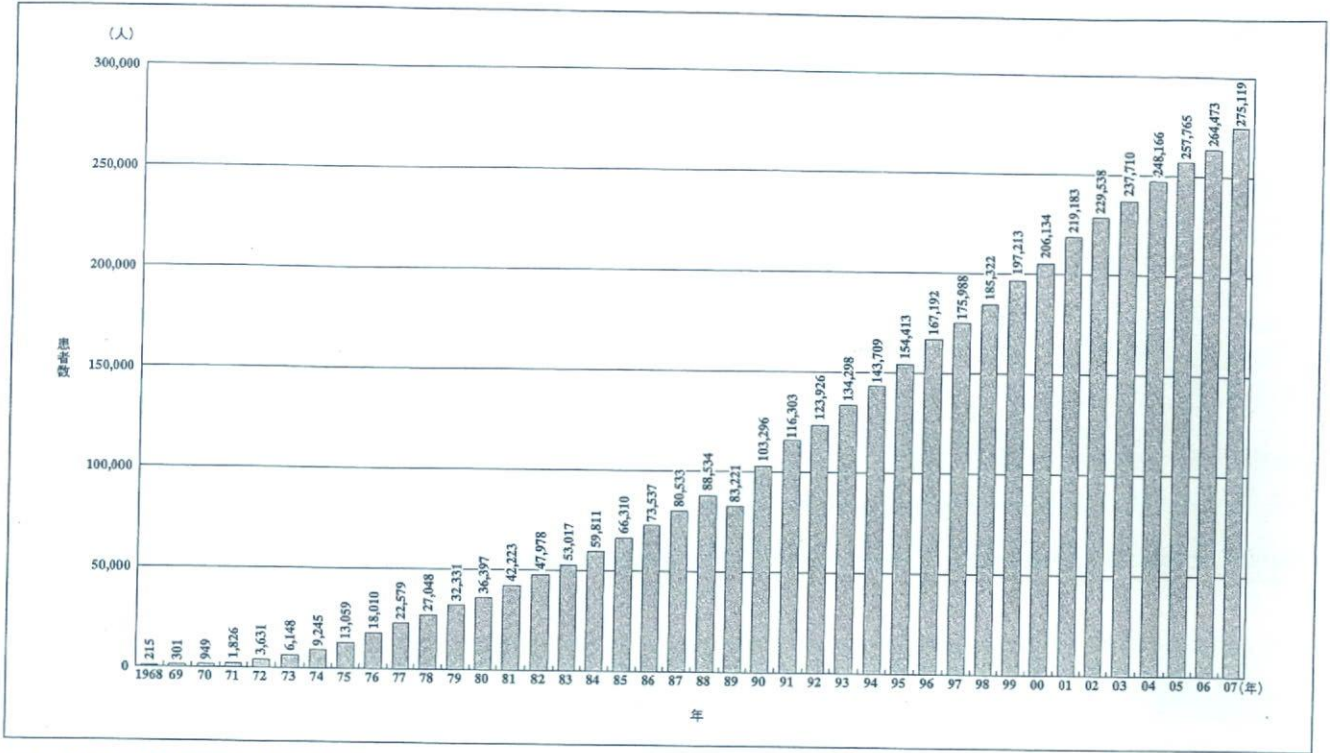


図1 わが国の年度末透析患者数

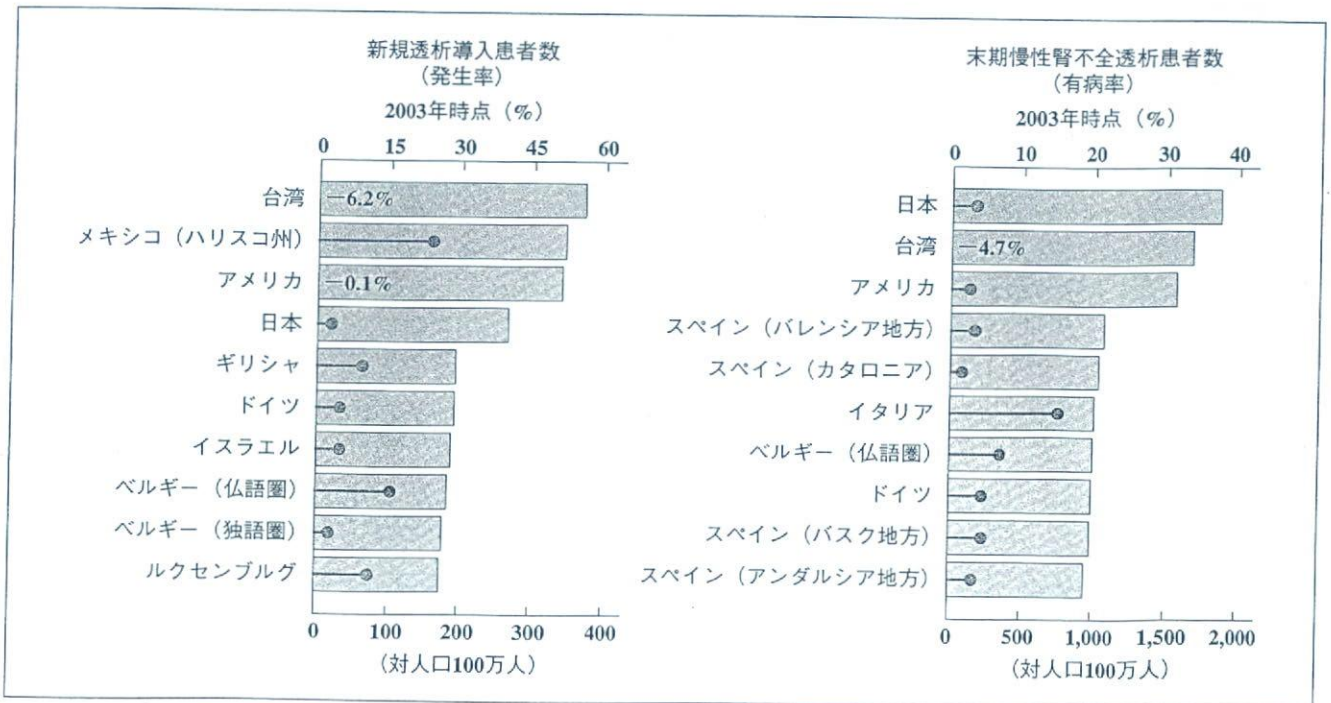


図2 維持透析患者数・発症数の主要国間の差 (USRDS: Annual data report 2006 より一部改変)

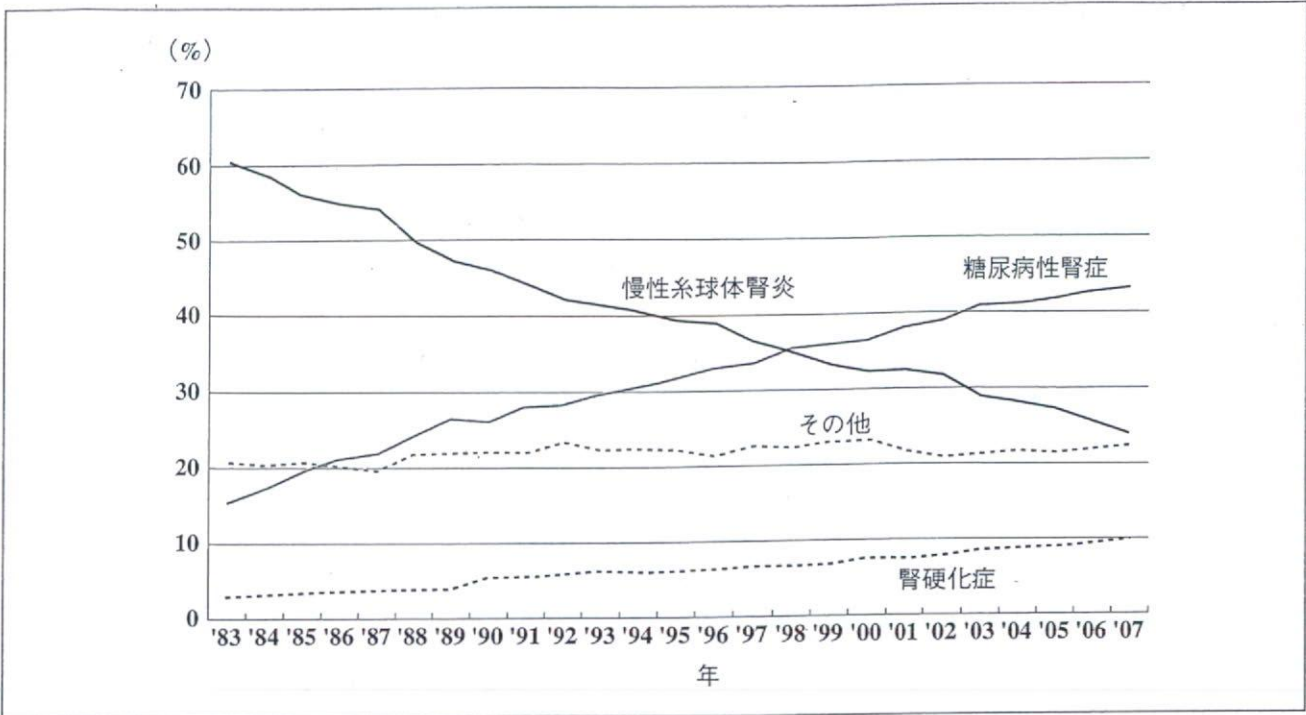


図3 新規透析導入主要原疾患の年次推移

表1 わが国の推算CKD患者数

CKDステージ	患者数
1	60.5万人
2	170.9万人
3	1034.3万人
4	19.1万人
5	4.6万人 (透析患者を除く)
合計	1289.4万人

(日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会疫学ワークグループによる推計)

表2 一般人口に占めるCKD患者の比率

CKDステージ	アメリカ	日本
1	1.78%	0.59%
2	3.24%	1.66%
3	7.69%	10.41%
4	0.35%	0.19%
5	NA	0.044%
合計	13.07%	12.89%

(アメリカのCKDステージ1, 2は微量アルブミンを含む。日本は試験紙法による尿蛋白1+以上)

る疫学調査は極めて限られたものとなっている。そのなかで、近年CKD患者数のわが国での頻度が検討されている。わが国のCKD患者(透析患者を除く)の頻度を表1, 2に示す。従来のMDRD式によるCKD患者数ではわが国の全人口の約18.9%がCKD患者と試算されたが<sup>3)</sup>、日本人のイヌリンクリアランスをもとに作成された推算GFRを求める式によって再検討されたものでは、わが国には約1,290万人程度のCKD患者がいることが推測された。また、CKD患者の頻度の日米比較を示す(表2)。アメリカのデータはNHANES1999~2004のデータによる<sup>4)</sup>。わが国のデータは表1同様、日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会疫学ワークグループによる推計で、データの大半は2007年度まで実施されていた老健法による検診受診者の2005年度結果をもとにしている。CKDステージ1, 2については、日本人に比べてアメリカ人で頻度が高い。その理由として、アメリカでは尿中アルブミンと尿中クレアチニンを同時測定しての評価であり、尿中アルブミン30 mg/gCr以上を陽性、

### 保存期慢性腎不全患者数の動向

残念ながら、わが国の保存期腎不全に関する

表3 年度別性別血清クレアチニン値の分布

調査年度	(g/dL)	男性							女性						
		~0.9	1.0~1.1	1.2~1.3	1.4~1.5	1.6~1.7	1.8~1.9	2.0~	~0.9	1.0~1.1	1.2~1.3	1.4~1.5	1.6~1.7	1.8~1.9	2.0~
1980年	(n)	1,117	2,450	885	118	23	11	17	4,974	786	115	17	1	5	6
	(%)	24.17	53.02	19.15	2.55	0.50	0.24	0.37	84.25	13.31	1.95	0.29	0.02	0.08	0.10
1990年	(n)	1,992	764	348	98	44	20	30	4,401	134	28	15	11	4	17
	(%)	60.44	23.18	10.56	2.97	1.33	0.61	0.91	95.47	2.91	0.61	0.33	0.24	0.09	0.37
2000年	(n)	349	1,144	464	87	24	8	16	2,513	453	46	14	2	1	11
	(%)	16.68	54.68	22.18	4.16	1.15	0.38	0.76	82.66	14.90	1.51	0.46	0.07	0.03	0.36

(循環器疾患基礎調査報告による)

すなわち微量アルブミン陽性者を含んでおり、単純比較はできない。わが国の一般住民の調査で微量アルブミン陽性率は、検診受診者の11.8~17.8%程度であり<sup>9)</sup>、アメリカと同様の基準ではCKD患者の頻度は飛躍的に増加する可能性がある。一方、推算GFR60 mL分/1.73 m<sup>2</sup>未満のCKDステージ3以降の患者頻度については、日本人の比率がアメリカ人に比べ高値であることが目立つ。この点については、わが国の人口の年齢構成がアメリカに比べ若年人口が少なく、高齢人口が多いためであり、年代別にCKDステージ3以降の患者出現頻度を検討するとほぼ同頻度であることがわかっている。また、保存期腎不全患者数の経時的推移については、表3に、1980年、1990年、2000年に実施された循環器疾患基礎調査報告の結果を示す<sup>6,8)</sup>。この調査は各年度の国民生活基礎調査により設定された単位区から層別化無作為抽出により選択された全国の約5,000世帯のうち、満30歳以上のものから得られた調査である。表3に示すとおり、年度別性別の血清クレアチニン値の抽出調査の結果をみると、1990年の調査で、男女とも血清クレアチニン値正常域での低値者の頻度が増加し、1980年と2000年の分布は同様であった。男性で血清クレアチニン値1.4 mg/dL以上、1980年で3.66%、1990年で5.82%、2000年で6.45%であり、保存期腎不全患者の経年的な増加が示唆されている。しかしながら、女性で血清クレアチニン値1.2 mg/dL以上の比率をみると、各年で2.44%、1.64%、

2.43%であり、男性と比べ増加傾向は明らかではなかった。なお、このような腎機能の評価にあたり、血清クレアチニン値の測定は、時期、地域によって検査法や更正法が異なるので、疫学的調査を解釈するには注意が必要である<sup>9)</sup>。わが国の血清クレアチニン検査は、1980年まではJaffe法-除蛋白後の血清による測定、その後1985年頃まではJaffe法-直接法、1985年以降はJaffe法-カイネティック法が主として行われ、現在では酵素法が主流となっている。一方、アメリカや諸外国ではいまだJaffe法-カイネティック法で施行されているものが多い。血清クレアチニン値の測定において、血清中の蛋白質などの干渉物の存在が測定値に影響するため、特にJaffe法では実際の血清クレアチニン値よりも高値となることが知られている。血清クレアチニン値の酵素法との誤差は、Jaffe法-除蛋白後の血清による測定で+0.1 mg/dL、Jaffe法-直接法で+0.2~0.3 mg/dL、Jaffe法-カイネティック法で0.1~0.2 mg/dLとされている。さらに酵素法による血清クレアチニン検査そのものにも測定上の限界があり、血清クレアチニン値をもとにした推算GFRの解釈にも注意が必要である。一般に血清クレアチニン値5 mg/dL前後で0.14 mg/dL、1 mg/dL前後で0.04 mg/dL程度の検査数値の変動が生じることが知られており<sup>10)</sup>、血清クレアチニン値1 mg/dL程度の患者が最も多く、特にCKDステージ3の中高齢者で、この変動によりCKD患者数に大きく影響がでる。

表4 2007年度透析導入患者数と透析導入原疾患の頻度

原疾患患者数	n	(%)
糖尿病性腎症	15,750	43.4%
慢性糸球体腎炎	8,721	24.0%
腎硬化症	3,631	10.0%
多発性嚢胞腎	829	2.3%
急速進行性糸球体腎炎	467	1.3%
SLE腎炎	311	0.9%
慢性腎盂腎炎	266	0.7%
移植後再導入	262	0.7%
悪性高血圧	252	0.7%
アミロイド腎	166	0.5%
腎・尿路腫瘍	163	0.4%
その他分類不能の腎炎	151	0.4%
骨髄腫	140	0.4%
痛風腎	106	0.3%
閉塞性尿路障害	101	0.3%
妊娠腎/妊娠中毒症	67	0.2%
腎・尿路結石	66	0.2%
腎形成不全	64	0.2%
先天性代謝異常による腎不全	32	0.1%
腎・尿路結核	22	0.1%
その他	1,036	2.9%
不明	3,690	10.2%
原疾患回答数小計	36,293	100.0%
原疾患記載無し	144	
施設調査のみでの症例数	472	
<b>総計</b>	<b>36,909</b>	

(わが国の透析療法の現況、2007年12月31日現在速報データより改変)

### 慢性腎不全の原疾患の推移

表4は、2007年度に透析を導入した患者の原疾患を示す。最も多いのが糖尿病性腎症、ついで慢性糸球体腎炎、第三位が腎硬化症、第四位が多発性嚢胞腎、第五位が急速進行性糸球体腎炎で、この順位は過去数年間不変である。また、図3は主要原疾患である、糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性糸球体腎炎の過去25年間の各年度導入患者に占める割合の推移を示す。糖尿病性腎症と腎硬化症による透析導入患者の比率が増加し、慢性糸球体腎炎による導入患者は減少を認めている。透析導入原疾患でみる限り、慢性糸球体腎炎による透析導入患者数の減少が顕著であるが、これは特に小児期から若年成人での糸球体腎炎による透析導入減少があるため、わが国の1970年代から進めてきた、学校検診、職域検診などの検尿検診の効果と考えられている<sup>11)</sup>。一方、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症については、生活習慣の変化、人口の高齢化とともに着実に増加しており、慢性腎不全対策としても、生活習慣病対策、メタボリックシンドローム対策の重要性の根拠となっている。急速進行性糸球体腎炎に関しては、透析導入患者数はいまだ年々増加しており、高齢者に多

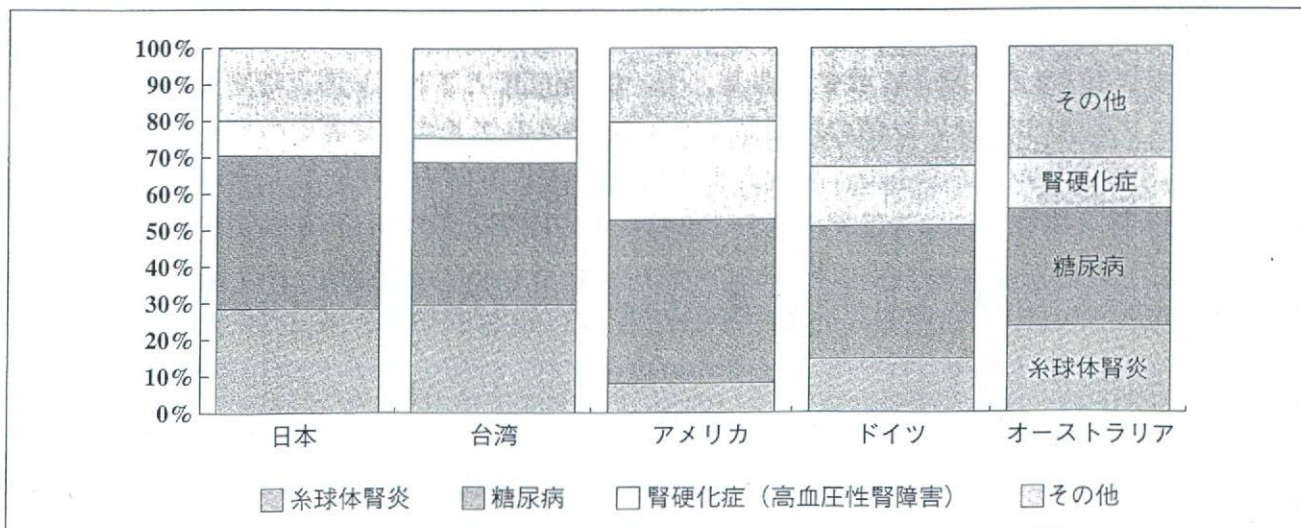


図4 透析導入原疾患の国際比較

い本疾患ではさらなる対策が必要である。図4は透析導入原疾患の国別比較を示す<sup>12)</sup>。日本と台湾は原疾患の頻度では極めて類似している。わが国での糸球体腎炎による透析導入患者数の減少があるものの、欧米との比較では依然高頻度であり、腎硬化症（高血圧性腎障害）の頻度が少なく、糖尿病性腎症の頻度は各国とも同程度を占めていることがわかる。検診での検尿異常の出現頻度などからみると、過去30年間、日本人の尿蛋白陽性率に大きな変化はないものの、2000年の調査では

50～70歳男性の尿蛋白陽性頻度の上昇が目立つ（表5）<sup>6-8)</sup>。この結果からは少なくとも糸球体腎炎の発症そのものは減少していないことが示唆される。また表6は、年齢別、基礎疾患の有無別の蛋白尿陽性者頻度を日米で比較したものである<sup>12)</sup>。糖尿病、高血圧を有するもの、あるいは、高血圧・糖尿病とも有しないもののどれをとっても、日本人の蛋白尿陽性率の高さがわかる。同様に高頻度の蛋白尿は同じアジア人であるマレーシア人にも認められている<sup>13)</sup>。

表5 男女別年代別の尿蛋白陽性率 (%)

	年齢 (歳)	男 性					総数	女 性					総数
		30～39	40～49	50～59	60～69	70～		30～39	40～49	50～59	60～69	70～	
1980年	n	1,251	1,232	1,061	702	500	4,746	1,627	1,509	1,351	935	581	6,003
	陽性率 (%)	1.9	1.9	3.3	4.4	7.2	3.2	2.3	2.0	2.1	2.7	5.3	2.5
1990年	n	642	817	774	688	469	3,390	1,004	1,144	1,032	900	681	4,761
	陽性率 (%)	0.9	2.8	3.5	4.2	7.5	3.5	0.8	2.4	1.6	2.1	2.5	1.8
2000年	n	288	353	487	587	420	2,135	498	569	766	657	583	3,073
	陽性率 (%)	1.7	3.4	6	6.3	5.5	5	2.8	2.1	2.3	4	3.4	2.9

循環器疾患基礎調査報告による。

表6 尿蛋白陽性者の背景別出現頻度の日米比較

	年齢 (歳)	40～49	50～59	60～69	70～79	80～	総数
全体	日本人	18,639	35,212	49,249	30,561	2,941	136,602
	陽性率 (%)	1.0	1.4	2.2	3.3	5.1	2.1
アメリカ人	n	2,330	1,680	2,078	1,524	1,011	8,623
	陽性率 (%)	0.8	1.1	1.7	2.3	4.7	1.8
糖尿病あり	日本人	334	1,509	3,401	2,317	214	7,775
	陽性率 (%)	5.1	6.2	6.1	8.2	9.8	6.8
アメリカ人	n	149	194	325	257	129	1,054
	陽性率 (%)	7.4	5.3	5.4	6.8	12.5	6.8
高血圧あり (糖尿病を除く)	日本人	2,602	9,899	21,765	17,423	1,873	53,562
	陽性率 (%)	3.2	2.5	3.0	3.7	5.9	3.3
アメリカ人	n	661	645	1,033	841	641	3,821
	陽性率 (%)	1.7	1.5	1.7	1.8	4.8	2.2
非糖尿病・ 非高血圧者	日本人	15,703	23,804	24,083	10,821	854	75,265
	陽性率 (%)	0.5	0.7	0.9	1.7	2.1	0.9
アメリカ人	n	1,503	829	710	417	233	3,692
	陽性率 (%)	0.1	0.2	0.7	1.2	0.5	0.4

アメリカは NHANES III, macroalbuminuriaによる。日本は2001年茨城県総合健診の結果による。

以上のことから、保存期の腎不全対策としては、透析導入疾患として増加している糖尿病性腎症、腎硬化症も重要であるが、慢性糸球体腎炎による透析導入は減ったものの、慢性糸球体腎炎の発症が減少したという事実はなく、保存期における糸球体腎炎に対する対策も、これまで以上に継続して実施していく必要がある。

## おわりに

腎疾患の疫学を検尿異常、透析導入前のCKD患者から透析導入患者までの視点から検討した。わが国では、一般人口の高齢化の進展により、医療費のさらなる増加が社会問題となっている。また、腎疾患では、特に男性において腎機能低下者の経年的な増加が示唆される。わが国の透析導入患者の増加に歯止めをかけ、透析患者の減少を目指すことが急務の課題となっており、腎機能障害の進行する以前の早期の段階で、適切な介入が行われ、少しでも腎機能の悪化を防ぐ有効な方策がなされるべきである。また腎疾患の疫学調査の解釈には、地域、時代により血清クレアチニン検査法の相違、尿蛋白検査においても検査法の違いなどがあり、注意が必要である。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況2007年12月31日現在, 2008
- 2) USRDS: Annual data report. Am J Kidney Dis 47: S1-S286, 2006
- 3) Imai E, Horio M, Iseki K, et al.: 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: 156-163, 2007

- 4) Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 298: 2038-2047, 2007
- 5) Konta T, Hao Z, Abiko H, et al.: Prevalence and risk factor analysis of microalbuminuria in Japanese general population: the Takahata study. Kidney Int 70: 751-756, 2006
- 6) 厚生省公衆衛生局: 平成12年 循環器疾患基礎調査報告, 2003
- 7) 厚生省公衆衛生局編: 昭和55年 循環器疾患基礎調査報告, 1983
- 8) 厚生省公衆衛生局編: 平成2年 循環器疾患基礎調査報告, 1993
- 9) Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al.: Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem 52: 5-18, 2006
- 10) 飯塚儀明: 日常検査法の不確かさ評価の実施例. NISSUI TECHNOMEDIA 6: 10-17, 2007
- 11) Yamagata K, Takahashi H, Suzuki S, et al.: Age distribution and yearly changes in the incidence of end-stage renal disease in Japan. Am J Kidney Dis 43: 433-443, 2004
- 12) Yamagata K, Iseki K, Nitta K, et al.: Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. Clin Exp Nephrol 12: 1-8, 2008
- 13) Ramirez SP, McClellan W, Port FK, et al.: Risk factors for proteinuria in a large, multiracial, southeast Asian population. J Am Soc Nephrol 13: 1907-1917, 2002

## 著者連絡先

(〒305-8575)  
茨城県つくば市天王台1-1-1  
筑波大学大学院人間総合学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野  
山縣邦弘

## 特集

Pros & Cons 糖尿病腎症と慢性腎臓病 (CKD)

健診において高血糖と CKD 所見の合併例では、取り扱いをもっと積極的にすべきである

Pros 健診における高血糖と CKD は積極的に治療すべき

渡辺 毅

Cons 健診における糖尿病患者の腎疾患を把握することの限界

甲斐 平康 白井 丈一 山縣 邦弘

糖尿病診療マスター

第6巻 第4号 別刷

2008年7月15日 発行

医学書院



健診において高血糖とCKD所見の合併例では、  
取り扱いをもっと積極的にすべきである。

## Pros 健診における高血糖とCKDは積極的に治療すべき

渡辺 毅

- 糖尿病患者の透析導入と心血管イベントはできるだけ早期からの集学的強化療法で予防できる。
- そのためには、健診・保健指導・医療の連携による耐糖能異常・糖尿病・腎症の早期発見、介入が必要条件である。

Key Words : ①糖尿病性腎症 ②慢性腎臓病(CKD) ③特定健康診査・保健指導 ④診療連携 ⑤チーム医療

## Cons 健診における糖尿病患者の腎疾患を把握することの限界

甲斐 平康・臼井 丈一・山縣 邦弘

- 現在、健診によって糖尿病性早期腎症を把握することは困難である。
- また、糖尿病の経過中に尿蛋白が陽性となるのは糖尿病性腎症のみならず、慢性糸球体腎炎や良性腎硬化症の合併も念頭におく必要がある。

Key Words : ①微量アルブミン尿 ②早期腎症期 ③慢性糸球体腎炎 ④良性腎硬化症

## なぜ糖尿病性腎症対策が必要なのか



### □糖尿病性腎症による透析導入と心血管イベントは解決すべき社会的問題である。

末期腎不全による透析患者は増加の一途を辿り、2006年の新規透析導入患者数は約3万5千人、慢性維持透析患者数は26万5千人に至っている。医療経済的には、費用1兆2,000億円以上はほとんどが公費負担であり、これ以上の患者増加による負担増には保険財政上の負担も大きい。糖尿病性腎症(DMN)は、2006年の新規透析導入患者の原疾患の第1位42.9%(14,968人)を占める。また、糖尿病の大血管合併である心血管イベントの日本での発生数は年間約10万人と推測され、その危険率は正常血糖者に比較して、IGTで約2倍、糖尿病で約3倍、腎症の進行とともに増加<sup>1)</sup>し、腎症4期(腎不全期;CKD4)以降に至

ると腎症を合併しない糖尿病に比較して10数倍となり<sup>2)</sup>、さらに5期では年間10%の死亡率の約50%を占める。すなわち、アルブミン尿と腎機能低下が末期腎不全と心血管イベントの最も寄与度の高い危険因子であるとして提唱された慢性腎臓病(CKD)の最も予後の悪い原疾患はDMNである。さらに、生活習慣の欧米化と今後の高齢化社会によって、DMNに起因するCKDは益々増加すると予測される。すなわち、DMN対策は、国民の健康・QOLの改善および医療経済的にも求められる課題である。

## 糖尿病性腎症は寛解するのか



### □糖尿病性腎症の寛解と心血管イベント予防には早期診断、介入が重要である。

肥満・メタボリック症候群、糖尿病家族歴などを有する危険群に対する生活習慣(食事・運動)改

## 健診における微量アルブミン尿の測定は



糖尿病性腎症は臨床的には糖尿病に罹患後、微量アルブミン尿を呈し、持続性蛋白尿、末期腎不全へと至る経過を辿る。腎症前期は尿中に微量アルブミン尿が出現せず、現在の臨床検査所見では腎症の存在を診断できない時期である。また、早期腎症期は微量アルブミン尿が出現する病期とされる。腎機能は正常から時に高値であるにもかかわらず、この時期においても糸球体に結節性病変が存在する例も存在している。これらの所見から、微量アルブミン尿が糖尿病性腎症早期診断指標としての価値が議論となるところであるが、現在微量アルブミン尿以外に良い臨床指標がないことも事実であり、現時点での尿中アルブミン排泄量を測定することが、糖尿病性腎症の早期発見に極めて重要である。さらには、持続性蛋白尿すな

わち顕性蛋白尿が出現する時期になると、尿蛋白は試験紙法にて持続的に陽性となる。この時期になると、健診での把握は可能となる。

Arakiらの報告によると、早期腎症例216例に関して6年間追跡調査を行ったところ、腎症のremission(正常アルブミン尿への改善)が51%生じ、かつ顕性腎症への進行(28%)より高頻度であることを見出した<sup>1)</sup>。解析の結果、remissionに関わる因子として、①微量アルブミン尿が出現してからの期間が短いこと、②レニン-アンジオテンシン系阻害薬が用いられていること、③収縮期血圧が低いこと、④血糖コントロールが良いことの4因子が挙げられている。すなわち、糖尿病性腎症の進行を抑制していくためには微量アルブミン尿を早い段階にて把握することが極めて重要であると考えられている。

しかしながら一般に糖尿病患者に対して3カ月に一度の微量アルブミン尿測定は保険適応があるものの、未だ多くの未施行例が存在することが知

## Pros

善は肥満や内臓脂肪の減少を介して, metoformin は体脂肪の増減と無関係に2型糖尿病の発症抑制<sup>3)</sup>, 心血管イベント危険因子を抑制することが<sup>4)</sup>証明されている。現在の保険診療では許されないが, IGT 患者に対する $\alpha$ -グルコシダーゼ抑制薬の糖尿病発症抑制や心血管イベント抑制効果は確認されている<sup>5,6)</sup>。また, 糖尿病合併症の予防に, 1型糖尿病でのDiabetes Control and Complications Trial(DCCT)と2型糖尿病での熊本研究は血糖管理の重要性を, UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)は血糖とともに血圧管理の重要性を証明した<sup>7)</sup>(2次予防)。早期腎症(微量アルブミン尿)発症以後は, 血糖管理, 降圧療法, レニン・アンジオテンシン系(RAS)抑制, 低蛋白食, 禁煙などの腎保護治療により進行抑制のみならず尿所見の寛解も可能との報告が多数ある<sup>8,9)</sup>。最近の報告を総合すると, 腎症2期(アルブミン尿;CKD1)では約5割, 3期(顕性蛋白

尿;CKD1)では約3割と早期である程寛解率は高い。DMNにおいて, アメリカ糖尿病学会(ADA)と日本糖尿病学会のガイドラインで少なくとも年1回の尿中アルブミン定量が勧められている所以である。さらに, 最近, ARBやstatin<sup>10-12)</sup>などの薬物療法で, 低下した腎機能が少なくともCKD3期までは改善する可能性が報告されている。また, 腎機能低下が進行しても, 上述の腎保護治療に加えて, 活性炭の服用, 貧血の改善(Epo使用)には腎機能低下抑制(透析導入遅延)の効果が証明されている。糖尿病早期腎症患者に, 従来からの血糖・血圧・RAS抑制薬の使用に加えて, 厳格な生活改善による体重管理やスタチンを中心とする薬物療法によって厳格な血清脂質管理を実行して, さらにアスピリンも併用するという集学的強化治療(multi-factorial intensive therapy)を医師, 管理栄養士, 看護師, 心理士の連携によるチーム医療として実践することによって, 腎症などの細小血管障害と同時に大血管

## Cons

られている。さらに健診では微量アルブミン尿の測定(Tips 1)は行われておらず, 現在のところ糖尿病によって生じるこれらの早期腎障害の健診での発見は不可能である。さらに我が国の検討では一般住民に微量アルブミンの測定を行ったところ, 微量アルブミン尿の陽性率は11.8~17.8%であり<sup>2)</sup>, アメリカ一般住民の微量アルブミン尿

陽性率の数倍の高さであった<sup>3)</sup>。日本人のように尿蛋白陽性率の高い人種の健診で微量アルブミン尿検査を行うと, その膨大な陽性率と, 微量アルブミン尿で早期発見可能な心臓血管病(CVD)の発症の少なさから, スクリーニングとしての微量アルブミン尿の位置づけはさらなる検討が必要であろう。

### Tips 1 微量アルブミン尿の測定

当初は蓄尿によりアルブミンを測定しmg/日あるいは $\mu$ g/分で表すことが主流であったが, 日常診療上簡便ではなく実際にはスポット尿を用いたアルブミンの測定が主流である。Box 1に〈糖尿病性腎症に関する合同委員会〉にて改訂された〈腎症早期診断基準〉を示す。これまでの基準との相違は, 対象に尿蛋白陽性(1+程度)の症例を加えたこと, および随時尿でのクレアチニン補正值を基準にしたことである。

### Box 1 糖尿病性腎症早期診断基準

1. 測定対象: 尿蛋白陰性か陽性(1+程度)の糖尿病患者
2. 必須事項: 尿中アルブミン値 30~299 mg/gCr  
3回測定中2回以上
3. 参考事項: 尿中アルブミン排泄率 30~299 mg/24 hr または 20~199  $\mu$ g/min  
尿中IV型コラーゲン値  
7~8  $\mu$ g/gCr 以上  
腎サイズ 腎肥大

文献7)より引用

障害の抑制が可能であり、さらに長期予後も改善することがSteno-2研究で証明された<sup>13)</sup>(3次予防)。すなわち、DMNは適切な治療によって、進行抑制のみならず寛解も可能であり、早期に治療開始する程末期腎不全および心血管イベントの予防の観点からも効果的である。

### 糖尿病性腎症の早期診断は可能か



#### □糖尿病性腎症の早期診断はアルブミン尿と推定腎濾過量(eGFR)(Tips 1)測定で可能である

DMNは高血糖という単一の病因で、定型的経過をとるので、病期分類がなされている。通常は、微量アルブミン期(第2期)を経て顕性蛋白尿期(第3期)、腎不全期(4期)、末期腎不全期(5期)へと進行する。CKDの病期分類が腎機能を中心とされているのと異なり、DMNの早期診断で

尿中アルブミン定量が重視される理由である。ADA (Diabetes Care 27 (Suppl. 1):S79-S83, 2004)と日本糖尿病学会の「糖尿病診療ガイド」は、尿中アルブミン定量を1型で診断5年後から毎年、2型では診断後毎年測定することが勧められ、DMN早期診断基準は、1日30mg、30mg/gCr、または20 $\mu$ g/分以上である。また、軽度高血圧が微量アルブミン尿に先行する場合があること<sup>14)</sup>、正常アルブミン尿の患者でも少なからず(22%)腎機能低下と特徴的な腎組織学的変化が観察されること<sup>15)</sup>も報告された。したがって、アルブミン尿定量に、受診ごとの血圧測定(130/80mmHgが基準値)、定期的なeGFRによる腎機能評価を併用すればDMNの早期診断の感度はさらに高くなる。しかし、この診断基準では他の腎疾患の鑑別(特異度)は完全でなく、必要に応じた腎生検は必要である。

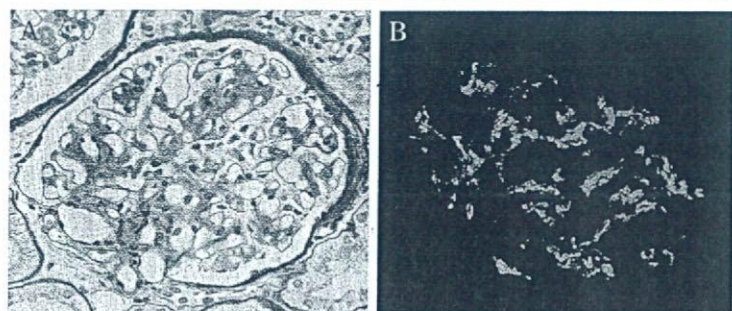
### 糖尿病と糸球体腎炎あるいは良性腎硬化症との合併有無に関する検討は



また、高血糖を有する患者で蛋白尿を呈している場合には糖尿病性腎症の存在を念頭に入れるこ

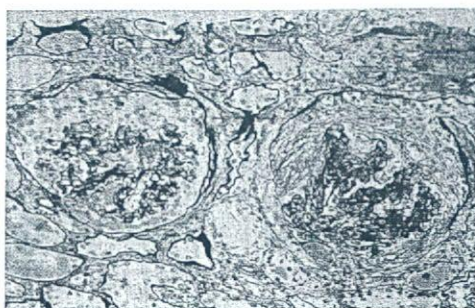
とはもちろんであるが、糖尿病と他の糸球体病変との合併症例を考慮していく必要もある。Orfilaらは糖尿病性腎症66人中10人にIgA腎症の合

#### Box 2 糖尿病合併IgA腎症



50歳男性。糖尿病歴7年。血糖コントロール良好であったが、検診にて尿蛋白2+、尿潜血3+を指摘。腎生検にてメサンギウム細胞の増殖とIgAの沈着が認められ、IgA腎症と診断(A: PAS染色, B: 抗IgA抗体染色 $\times$ 400)。

#### Box 3 糖尿病合併半月体形成性糸球体腎炎



72歳男性。糖尿病歴8年。これまでに尿蛋白、尿潜血を指摘されたことはなし。血尿出現し、近医を受診したところ蛋白尿および腎機能低下を指摘され、腎生検にて半月体形成糸球体腎炎と診断(PAM染色 $\times$ 200)。