

tolerance, IGT), 糖尿病, 脂質代謝異常, 肥満, 喫煙であった. この結果から, CKD ハイリスク群では, 禁煙を指導し, 高血圧, 糖代謝異常・糖尿病, 脂質代謝異常症, 肥満の治療を行う必要がある. また男性では女性に比して尿蛋白が陽性となる割合が高いことが示されており, より厳格な治療・生活習慣改善が求められる.

一方, 腎機能低下 (eGFR < 60ml/min/1.73m²) をきたした状態である CKD ステージ 3 が発症するリスクファクター (≡進行のリスク) としては, 年齢, 腎機能 (eGFR), 蛋白尿, 血尿, 高血圧, 脂質代謝異常, 糖尿病治療中, 肥満 (女性のみ有意), 喫煙であった. 男性, 女性で多少重みは異なるが, これらが CKD 進行のリスク因子と考えられる. 従来想定されてきたリスクファクターがここにははっきりと根拠をもって示されており, 日本人でのエビデンスが明らかとなったことは大変意義深い.

メタボリックシンドロームと CKD

メタボリックシンドロームとは内臓肥満, 空腹時血糖高値, 高中性脂肪血症, 低 HDL-コレステロール血症などの代謝異常と高血圧が個人に集積した心血管易発症状態である.

近年, メタボリックシンドロームが CKD のリスクとなることが海外から相次いで報告され, 一

昨年には沖縄での疫学研究の結果が報告された⁹⁾. 6,980名 (年齢: 30~79歳) においてメタボリックシンドロームは12.8%, CKD は13.7%の頻度であった. メタボリックシンドロームの CKD に対するオッズ比は1.537であり, とくに60歳未満の層ではオッズ比1.686であったが60歳以上では有意の危険因子ではなかった. メタボリックシンドロームの危険因子数と CKD 有病率には直線関係が認められた. また久山町研究から前向きコホート観察の報告があった¹⁰⁾. もともと CKD を有さない40歳以上の地域住民 (1,440名) の5年間のフォローアップ期間中に88人が CKD を発症した. 年齢・性別の調整後で, メタボリックシンドロームのあり・なしの CKD 発症リスクはそれぞれ10.6%と4.8%と有意差を示した (p < 0.01). 多変量解析ではメタボリックシンドロームは CKD の独立した危険因子であり (OR = 2.08, 95% C.I. : 1.23-3.58), メタボリックシンドロームの構成因子が0か1個有する場合に比較して, 2, 3, 4個有する場合の OR はそれぞれ1.13 (95% CI, 0.60-2.12), 1.90 (95% CI, 0.98-3.69), 2.79 (95% CI, 1.32-5.90) であったという (図4). また, 腎機能低下速度も4項目対0,1項目で40~59の年齢層で有意に前者が速く, 3項目対0,1項目の比較では60歳以上の年齢層で有意に前者が速いという成績であり (図5), 一般住民においてメタボリックシンドロームが CKD の危険因子であるこ

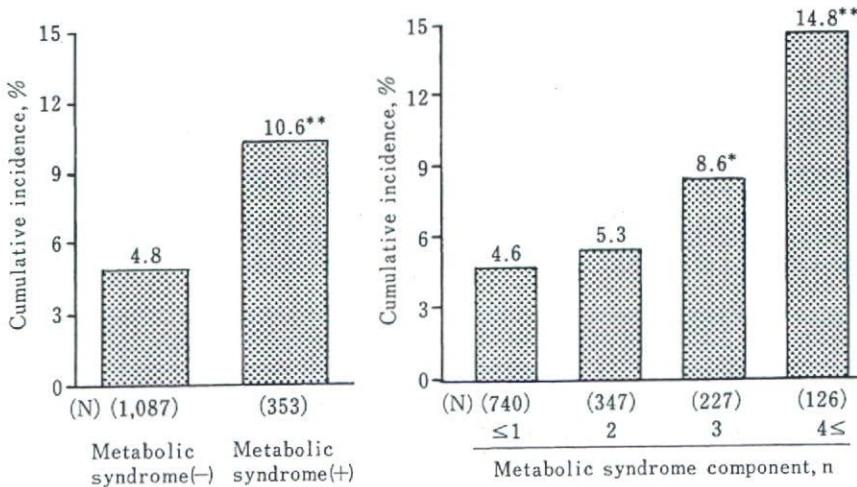


図4 メタボリックシンドロームと CKD リスク (文献5より引用)

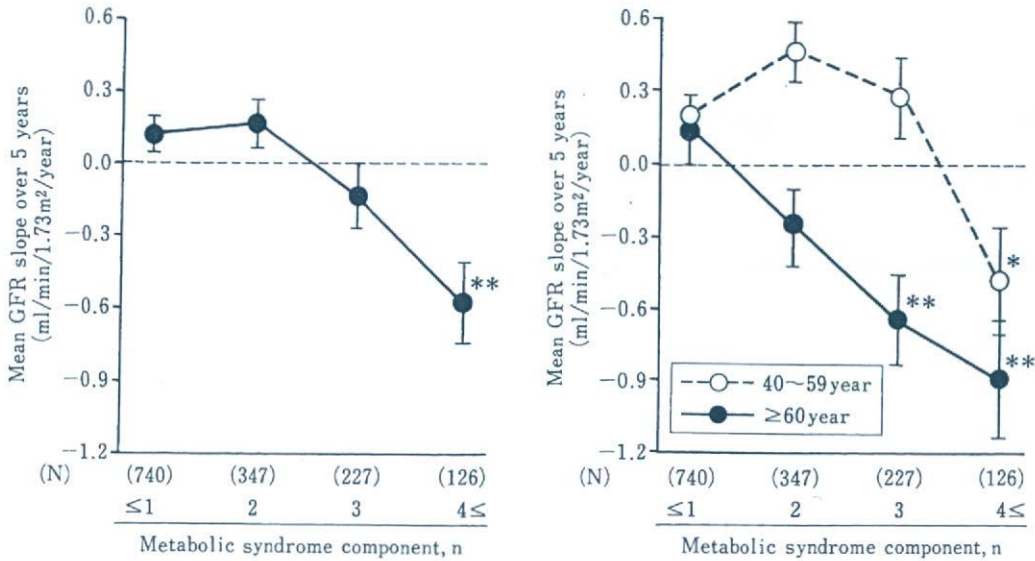


図5 メタボリックシンドロームの危険因子数と腎機能低下速度の関係(文献5より引用)

とが明らかとなった。

また最近、腎障害に先立つイベントとして従来から重要視されている糸球体過剰濾過が、メタボリックシンドロームの構成因子の集積によって増強されることが、米国の健常な1,757名男性の解析から示された(図6)¹¹⁾。糸球体過剰濾過は糸球体内皮障害を促進し、微量アルブミン尿をもたらすと考えられ、先に述べた茨城県での成績におけるCKDステージ1, 2の発症リスクと近いところを観察していることになると思われる。

メタボリックシンドロームにおいてしばしば高尿酸血症が合併することが知られているので、ここで少し高尿酸血症について触れておく。高尿酸血症患者はしばしば腎障害を呈する。また逆にCKDステージ3以降では高頻度に高尿酸血症を伴う。しかし高尿酸血症を有する症例では高血圧、メタボリックシンドローム等の動脈硬化の危険因子を高頻度に伴うことから、高尿酸血症が独立した危険因子であるかどうかについては議論がある。沖縄県のコホート研究では女性においてのみ独立した危険因子であったという¹²⁾。高尿酸血症自体の頻度が男性>女性であり、CKD全体に及ぼすそのインパクトは大きくないと思われる。

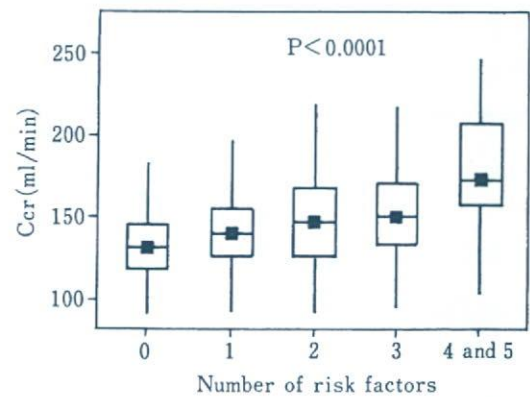


図6 メタボリックシンドロームと糸球体過剰濾過



CKDのリスク評価を実地臨床において実践する⁶⁾

重要なことは、ステージ1, 2の腎機能非低下群、さらには検尿異常などもきたしていない、データ上「正常」だが、リスクファクターを有する群を認識することである。そのためにはCKDリスク評価を初診(スクリーニング)時に行っておくことは有意義である。

「CKD診療ガイド」では第一線の臨床家がCKD診療を行うにあたって系統的なアプローチが行えるように、CKDのリスクの提示と、医療面接によるリスク評価の具体例を述べている⁶⁾。

表2に「CKDを疑うには：CKDのリスク評価」

として、実地臨床において留意すべきCKDリスクファクターを示す。以下、リスク評価にあたっての具体的なアプローチとして、病歴聴取と身体所見のポイントを述べる。

1. CKD患者の病歴聴取(表3 チェックリスト参照)

1) 既往歴

CKDの原疾患となりうる疾患の既往につき聴取することが重要となる。患者が言わなくても、こちらから具体的に問いかけて確認する。腎疾患、糖尿病、高血圧、尿路感染症(とくにVURによる逆流性腎症に留意する)、動脈硬化性疾患(脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患)。既往がある場合はその罹病期間を確認する。また、慢性疼痛性疾患(慢性頭痛、関節リウマチ、月経困難症etc.)の存在は鎮痛剤使用につながるため確認しておく。

2) 健診歴(検尿歴)

検尿異常の有無、発症時期(年齢)などから原疾患の絞り込みが可能となる。学生なら学校検尿、勤労者であれば職場健康診断での検尿が実施されているはずであり、その異常の有無について聴取する。可能であれば結果を直接確認する。

3) 肉眼的血尿、尿量、尿の性状

現在の検尿で軽微な血尿/蛋白尿であっても過去に肉眼的血尿に気付いていることがある。その際は先行する上気道感染症、腸管感染症の有無を確認する。IgA腎症で上気道感染症・腸管感染症の数日後に肉眼的血尿を呈することがよく認められる。また、上気道感染症後2~3週を経て肉眼的血尿を含む検尿異常、浮腫、高血圧が出現した場合には急性腎炎症候群の可能性がある。尿量の減少、増加についても聴取しておく。また蛋白尿が高度になると尿の泡立ちが目立つ場合がある。

4) 妊娠歴

女性の場合は妊娠経過中の妊娠中毒症の既往を確認するが、患者が認識していないことも多いの

で、具体的に妊娠中、出産後の検尿異常、高血圧、浮腫の出現等についても尋ねておく。

5) 家族歴

腎不全、腎疾患および遺伝性疾患(Alport症候群、嚢胞性腎疾患、家族性腎炎、Fabry病)の家族歴は疾患推定に有用である。また、CKDの背景因子となりうる高血圧、糖尿病、高尿酸血症、メタボリックシンドロームについても確認しておくことは、リスクの評価に役立つ。

6) 過去の検査データ

手に入る限り、過去の腎機能推移を確認しておくことは、進行予測に有用である。

7) 生活習慣

喫煙はCKD進行のリスクファクターであるので確認しておく。飲酒も常習の場合、脱水をきたしやすく、また高尿酸血症の背景因子にもなるので確認しておく。激しい運動は、検尿異常の原因となりうるため聴取する。その他、健康食品・サプリメントの摂取、民間療法(漢方薬など)の履歴も確認しておく。

8) 服薬歴、腎毒性物質への暴露歴

OTC(over the counter:市販薬)とくに解熱鎮痛剤の連用、ビタミンD製剤、カルシウム製剤、抗生剤、降圧薬(とくにACEI, ARB)など、腎障害、腎機能低下の原因となりうる薬物への暴露を初診時に把握しておくことは重要である。

2. CKD診療における身体診察のポイント

1) バイタルサイン

体重、血圧、体格(肥満関連腎症など)、尿量、意識レベル

2) 頭頸部

眼：貧血、黄疸、眼瞼浮腫、以下可能な限り実施：眼底(糖尿病性網膜症、高血圧性網膜症、動脈硬化、コレステロール塞栓)、角膜・水晶体混濁(Fabry病)、円錐角膜(Alport症候群)

耳：難聴の有無(Alport症候群、アミノグリコシド系抗生物質)

口腔：巨舌(アミロイドーシス)、扁桃肥大・白

表4 CKD患者の専門医への紹介のタイミング

- ・健診などで、検尿とeGFRに異常があれば早期にかかりつけ医へ紹介する
- ・かかりつけ医では検尿(蛋白尿, 血尿)を行い, 尿蛋白陽性では尿中蛋白量, 尿中クレアチニン濃度よりg/gクレアチニン濃度で評価することが望ましい. 同時に血清クレアチニン濃度を測定し, 腎機能をeGFRで評価する
- ・1)~3)のいずれかに該当する場合は腎臓専門医に紹介し, 連携して治療する
 - 1) 0.5g/gクレアチニン以上または2+以上の蛋白尿
 - 2) eGFR50mL/min/1.73m²未満
 - 3) 蛋白尿と血尿がともに陽性(1+以上)
- ・CKDステージ1~3は基本的にはかかりつけ医で治療を続ける. 進行が速い場合や血糖および血圧のコントロールが不良な場合には, 腎臓専門医または糖尿病専門医に相談し, 治療方針を検討する

苔附着(IgA腎症, 溶連菌感染)

頸静脈腫脹, 虚脱(体液量の評価), 頸動脈雑音
(動脈硬化)

3)胸部

心不全徴候(心雑音, 肺水腫, 胸水), 肺胞出血,
心外膜炎(SLE, 尿毒症)

4)腹部

血管雑音(腎動脈狭窄), 腎の触診(多発性嚢胞
腎), 腎叩打痛(急性腎盂腎炎, 腎梗塞), 腹痛(ヘ
ノッホ・シェーンライン紫斑病, コレステロール
塞栓, Fabry病)

5)前立腺肥大(尿路閉塞, 腎後性急性腎不全)

6)四肢

浮腫(体液貯留), 関節痛・変形(痛風, 関節リ
ウマチ, 膠原病, ヘノッホ・シェーンライン紫斑
病), blue toe(コレステロール塞栓)

皮膚

ツルゴール低下(脱水), 紫斑(ヘノッホ・シェ
ーンライン紫斑病), livedo reticularis(網状皮疹:
コレステロール塞栓, 血管炎), 角化血管腫・先
端異常感覚・無汗症(Fabry病)



おわりに

日本腎臓学会による日本人の腎機能分布の推計
では, eGFR<60ml/min/1.73m²で成人人口の
10.6%, 約1,097万人, eGFR<50ml/min/1.73m²
でも2.8%, 約316万人存在する. この膨大な数の
CKD患者を約2,800名の腎臓専門医が診療するこ
とは現実的ではなく, 他の専門領域の医師との連
携は欠かせない. 特定健診にて発見されたCKD
患者をかかりつけ医がどのようにどのようなタイ
ミングで腎臓専門医にコンサルトするかは大変重
要であり, CKD診療ガイドでは表4のように提
案している.

本稿では特定健診・保健指導を通じたCKD対
策に資することを目的としてCKD診療ガイドか
ら, CKDの背景と診断的アプローチにつき腎機
能評価, 検尿の評価, リスク評価と原疾患への配
慮などを中心に紹介した. プライマリ・ケア医お
よび, 腎臓以外領域の専門医の方々のCKD診療
に少しでもお役にたち, 国民の健康を脅かす存在
としてのCKDへの効率的介入が展開することを
願っている.

文 献

- 1) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39: 1-266, 2002.
- 2) Levy AS, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (K/DIGO) Kidney Int 67: 2089-2100, 2005.
- 3) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. 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(17) : 2154-2169, 2003.
- 4) Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, et al : American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council ; Council on High Blood Pressure Research ; Council on Cardiovascular Disease in the Young ; Council on Epidemiology and Prevention ; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease : a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council ; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention ; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group : developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 114(10) : 1083-1087, 2006.
 - 5) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351(13) : 1296-1305, 2004.
 - 6) CKD 診療ガイド : 日本腎臓学会編, 東京医学社, 2007.
 - 7) Matsuo S, Imai E, Horio Y, et al : on behalf of the collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR. The Japanese Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine. in submission.
 - 8) 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 : 159-66, 2007.
 - 9) Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, et al : Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 69 : 369-374, 2006.
 - 10) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al : Metabolic Syndrome and CKD in a General Japanese Population : The Hisayama Study. *Am J Kid Dis* 48 : 383-391, 2006.
 - 11) Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, et al : Glomerular hyperfiltration : a new marker of metabolic risk. *Kidney Int* 71 : 816-821, 2007.
 - 12) Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al : Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 44 : 642-650, 2004.

お知らせ

医療が変わる！医療安全全国共同行動キックオフ・フォーラム

会 期 平成20年5月17日(土)午後1～4時

会 場 経団連ホール(経団連会館14階)

〒100-8188 東京都千代田区大手町1-9-4 TEL.03-5204-1500(代表)

主 催 医療安全全国共同行動準備委員会

参加費 無料(病院, 病院団体, 関連学会ならびにさまざまな立場から医療の質・安全の向上に取り組む各種団体のご参加をお待ちしています。)

内 容 医療安全全国共同行動と「8つの行動目標」の提案

*ホームページをご参照ください <http://qsh.jp/kyodokodo/>

お問い合わせ先

医療安全全国共同行動準備委員会事務局

(TEL.022-717-8197 FAX.022-717-8198

E-mail : secretariat@kyodokodo.jp)

診療指針と活用の実際

日常診療におけるCKD診療ガイドの活用

守山 敏樹

日本内科学会雑誌 第97巻 第5号別刷

2008年5月10日

日常診療におけるCKD診療ガイドの活用

守山 敏樹

Key words : 慢性腎臓病, eGFR, 蛋白尿

[日内会誌 97:1108~1116, 2008]

はじめに

CKD(chronic kidney disease:慢性腎臓病)の概念は米国で最初に提唱され、短期間の内に世界に広まった。その背景には①透析や移植を要する末期腎不全患者数が世界的に顕著に増加しており、医療経済上の大きな負担である、②CKDが末期腎不全への進行リスクであるばかりでなく、心血管疾患の発症リスクであることが確立した、③CKDの頻度が予想以上に高く、今後増加が予想される、などの認識が広まったことがある。従来の腎臓病の疾患名と比較して、CKDの概念はシンプルであるが、これはCKDの意義が腎臓病学の枠を超え広く医療の領域に関わること、そして一般社会への啓発が重要と考えられるため、非専門医、コメディカルスタッフ、さらには一般市民にとって理解されやすいことを重視したためである。

米国腎臓財団(NKF)により2002年にKidney Disease Outcome Quality Initiative(K/DOQI)からガイドラインが提示され¹⁾、その後2004年に、国際的に統一された取り組みを行う組織としてKDIGO(Kidney Disease:Improving Global Outcome)が設立された。KDIGOはK/DOQIによるCKDの定義、分類をほぼ踏襲する形でKDIGOガイドラインを作成した²⁾。一方、米国循

環器学会は心血管疾患(CVD)のリスクとしてのCKDの重要性を踏まえて、2002年にはCVDリスクとしてのCKDに関するScientific Statementを³⁾、また2006年にはCVD患者におけるCKDの早期発見の重要性についてのScience Advisory⁴⁾を発表している。ここに米国での大規模疫学研究の結果を示すが⁵⁾、腎機能低下が比較的軽度と考えられる段階から心血管事故、総死亡などのリスクが明らかに上昇する事実はインパクトを持って受け止められた(図1)。

このような国際的動向を背景として、日本腎臓学会においてもCKDの総合的対策を担う組織として、2005年に慢性腎臓病対策委員会が発足し、疫学調査、ガイドライン作成、企画推進、国際連携を担うワーキンググループが活動を開始した。その活動の成果の一つとして2007年9月には、「CKD診療ガイド」が上梓され、CKD対策に大いに資するものとして診療現場で広く活用されている⁶⁾。さらに現在、科学的根拠に基づくCKDガイドラインが作成されつつあり、CKD対策の一層の展開が期待される。

本稿ではCKD診療の要点を解説し、CKD診療ガイドの活用によるCKD対策発展の一助としたい。

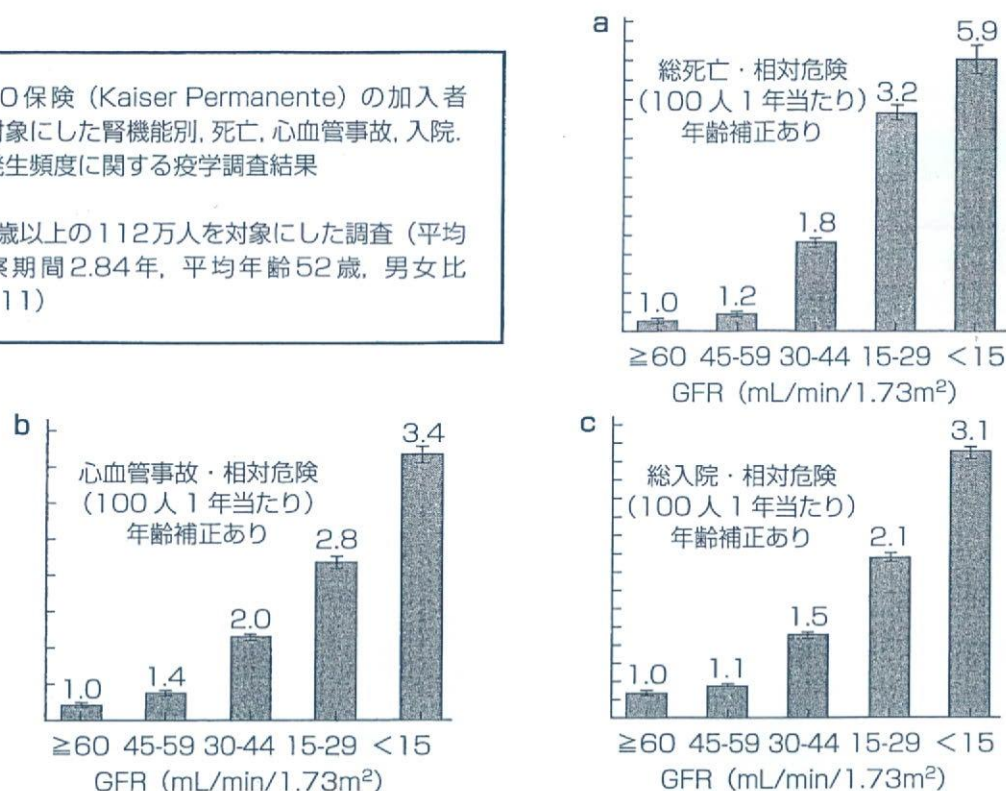
CKDの定義と診断基準

先述のごとく2002年にNKFのK/DOQI診療ガイドラインの一つであるChronic Kidney Dis-

もりやま としき:大阪大学保健センター

●HMO保険 (Kaiser Permanente) の加入者を対象にした腎機能別, 死亡, 心血管事故, 入院の発生頻度に関する疫学調査結果

●20歳以上の112万人を対象にした調査 (平均観察期間2.84年, 平均年齢52歳, 男女比9:11)



Go AS, et al, N Engl J Med 2004;1296-1305⁴⁾ より引用, 改変

図1. 腎機能 (GFR) 別の死亡, 心血管事故および入院の相対危険

ease: Evaluation, Classification, Stratification)において, 定義と診断基準, 病期分類が提唱された。CKDとは, GFR (glomerular filtration rate) で表される腎機能の低下があるか, もしくは腎臓の障害を示唆する所見 (代表的なものは蛋白尿をはじめとする尿異常, 片腎や多嚢胞腎などの画像異常, 病理所見などの存在) が慢性的に持続するものすべてを包含する。

CKDの診断基準

- (1) GFRの値に関わらず, 腎障害を示唆する所見 (検尿異常, 画像異常, 血液異常など) が3カ月以上存在すること,
 - (2) GFR60 ml/min/1.73m²未滿が3カ月以上持続すること
- この片方又は両方を満たす場合にCKDと診断される。

CKDのステージ (病期) 分類と日本人への適用に関する注意点

CKDの病期分類には, 腎機能の評価指標であるGFRを用いることになっている。シンプルであることを重んじてK/DOQIガイドラインではGFRの15及び30の倍数で区切られている (表1)。この分類が世界標準となりつつあるが, 必ずしも異なる人種や地域差を考慮した時にはそのまま適用されるとは限らない。2005年10月に, KDIGOが, CKDの定義と分類に関する国際会議を主催し, K/DOQIガイドラインはより明確な付帯事項をつけることで国際的に認められたが, ステージ毎の対策の具体的な中身については, 人種や地域の事情により, エビデンスに基づいて変更を加えられるべきであるとされている⁷⁾。また, ステージ分類において, 移植患者である場合にはTを, ステージ5で透析を受けている場

表 1. CKDのステージと診療計画 (文献6より)

病期 ステージ	重症度の説明	推算 GFR 値 mL/min/1.73m ²	診療計画
	ハイリスク群	≥ 90 (CKDのリスク ファクターを有する 状態で)	— CKD スクリーニング — CKD リスクを軽減させる治療
1	腎障害 (+) GFR は正常 または亢進	≥ 90	上記に加えて — CKD の診断と治療の開始 — 合併症 comorbidity の治療 — CKD 進展を遅延させる治療 — CVD リスクを軽減させる治療
2	腎障害 (+) GFR 軽度低下	60 ~ 89	上記に加えて 腎障害進行度の評価
3	GFR 中等度低下	30 ~ 59	上記に加えて 腎不全合併症を把握し治療する (貧血, 血圧上昇, 二次性副甲状腺機能 亢進症, など)
4	GFR 高度低下	15 ~ 29	上記に加えて 透析・移植を準備する
5	腎不全	< 15	透析または移植の導入 (もし尿毒症の 症状があれば)

合にはDをつけることとしている。

日本人の腎機能分布をみるとeGFR \geq 90の頻度は米国人と比較してそれほど高くない。従って、国際標準であるCKDステージ分類にみられるようにステージ1 (eGFR \geq 90) およびステージ2 (eGFR 60から89)を分け、特にステージ2をGFR軽度低下として捉えることは日本人の実情に合わないと考えられる。両者をCKDステージ1, 2として一括することが現実的であろう。

腎機能の評価

腎臓は尿を生成する臓器であるが、より詳細には老廃物の排泄、水電解質バランスの調整、酸塩基平衡調整、血圧調節、内分泌機能などを果たしている。『腎機能』は臨床的には糸球体濾過と尿細管機能に分けられるが、腎の荒廃、全体的な障害の程度は糸球体濾過量 (GFR) の低下となって現れるためこれをもって腎機能とすることが通常である。GFRを反映する血液生化学データは血清クレアチニンと尿素窒素である

が、GFRへの依存度が高いのは血清クレアチニンであり、日常臨床においては血清クレアチニン値の増加でGFRの低下を認識する。しかし、クレアチニン値による直感的な腎機能の程度と実際のGFRの間にはしばしばギャップが存在する。これは、血清クレアチニン値を規定する因子が①クレアチニン排泄能 (GFR+尿細管分泌量)、②クレアチニン産生量(筋肉量に比例する)、と複数のためである。そこで、血清クレアチニン値と年齢、性別からGFRを推算する式が考案されている。従来クレアチニン測定はJaffe法が主に用いられてきたため腎機能推算式でのクレアチニン測定法は、Jaffe法を基にしたものが多い⁸⁾。Jaffe法でのクレアチニン測定では、noncreatinine chromogenを含めて測定されるため、実際のクレアチニン値よりも測定値が高くなる。一方、現在はわが国の大半の施設では酵素法により血清クレアチニンの測定が行われており、推算式を使用する場合には、酵素法による血清クレアチニン値に0.2を加え、Jaffe法のクレアチニン値に換算する必要があった。2006年には米

国から酵素法によるクレアチニン値に対応したMDRD(Modification of Diet in Renal Disease)簡易式が発表された⁹⁾。日本腎臓学会でも①Jaffe法対応のMDRD簡易式、②酵素法対応のMDRD簡易式、それぞれに対して日本人により適合させるための民族係数を決定し、広くその使用の普及を図ってきた^{10,11)}。CKDガイド発行の段階での最新のGFR推算式は酵素法クレアチニン対応MDRD式に日本人係数をかけた以下のものである¹¹⁾。

$$\begin{aligned} \text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \\ 0.741 \times 175 \times \text{Age}^{-0.203} \times \text{Cr}^{-1.154} \\ \text{女性はこれに} \times 0.742 \end{aligned}$$

しかし、MDRD式にはGFR>60ml/min/1.73m²の患者では、腎機能を過小評価するという欠点があり、より正確なGFR推算を目的として、日本腎臓学会CKD対策委員会プロジェクト『日本人のGFR推算』が発足し、イヌリンクリアランスと血清クレアチニン(国際標準化クレアチニンを用いた較正を経たシステムによる中央測定)、クレアチンクリアランス測定等を行い、それを基に新たなGFR推算式が決定された¹²⁾。

わが国におけるCKDの日常診療において、日本腎臓学会が推奨する式としては、上記の観点から国際誌に掲載が決定された後、血清クレアチニン、年齢、性別の3つのデータから計算される下記の式となる予定である。

$$\begin{aligned} \text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} \\ = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (if female)} \end{aligned}$$

上記も含めこれまでに複数の推算式が公表され、臨床の現場での混乱が懸念されるが、CKDステージ3以降にあたるeGFR<60ml/min/1.73m²ではいずれの式を用いても大きな違いがないことは確認されており、実地臨床でCKDの診断を進める上では、いずれの推算式を用いても不

都合はない。

理想的には、臨床の場における個々の患者の正確な腎機能の評価には、イヌリンを用いたスタンダードクリアランス法によるGFRの測定が推奨される。しかしイヌリンクリアランスの測定は煩雑なため、日常臨床の場では24時間内因性クレアチンクリアランス(Ccr)からGFRを推定するのが一般的であるが、尿細管分泌が上乘せされるためGFRより30%程度大きい値を示すことに留意する。実測Ccr(ml/min)=Ucr(mg/dl)×V(ml/日)/Scr(mg/dl)で求め、体表面積1.73m²あたりの補正を行う。具体的には下記の式から個人の体表面積Aを算出し、(1.73m²/体表面積A)を掛けて体表面積を施して評価することとなる。

$$\text{Doboirの式 } A = \text{体重(kg)}^{0.425} \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times 7184 \times 10^{-6}$$

なお、薬物投与量調整のために腎機能の評価する際には、個人の腎機能実測値またはそれに準じるものを使用すべきであることに留意する必要がある。ただし、標準的な体格の個人では1.73m²に補正された値を使用することは実用上問題ない。

成人のCcrを年齢、身長、体重から推測する方法としてCockcroft-Gaultの式がよく用いられているが、GFRを推算するための係数として0.789が算出された。

$$\begin{aligned} \text{日本人のCG式からeGFRを推算する式} \\ \text{eGFR} = 0.789 \times (140 - \text{Age}) \times \text{Body weight} / \\ (72 \times \text{Cr}) \text{ (女性は} \times 0.85) \end{aligned}$$

尿所見の評価法

CKDにおける尿異常では血尿・蛋白尿、特に蛋白尿の存在が重要である。血尿、蛋白尿とも1+以上を異常者として対応する。試験紙法による蛋白尿が陰性であっても、糖尿病、高血圧、

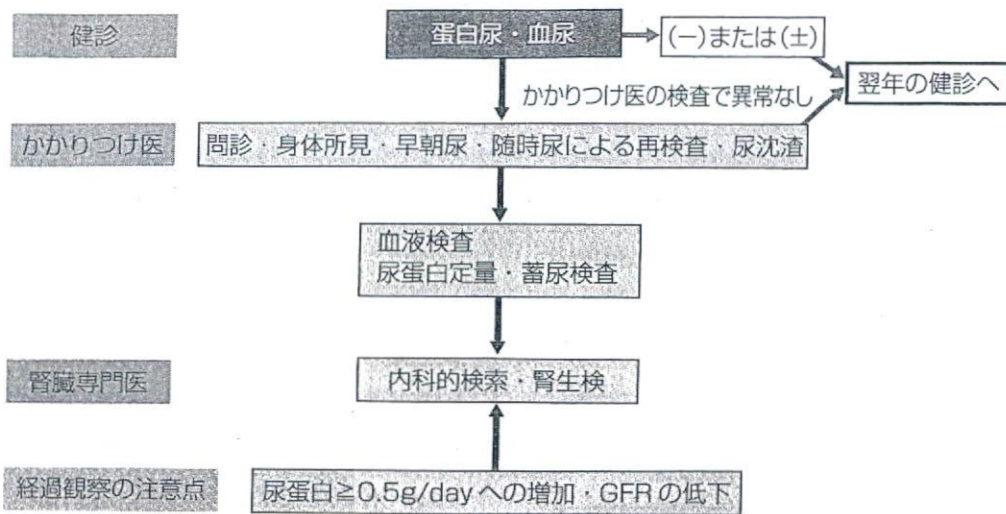


図2. 尿所見の評価法 (蛋白尿・血尿) (文献6より)

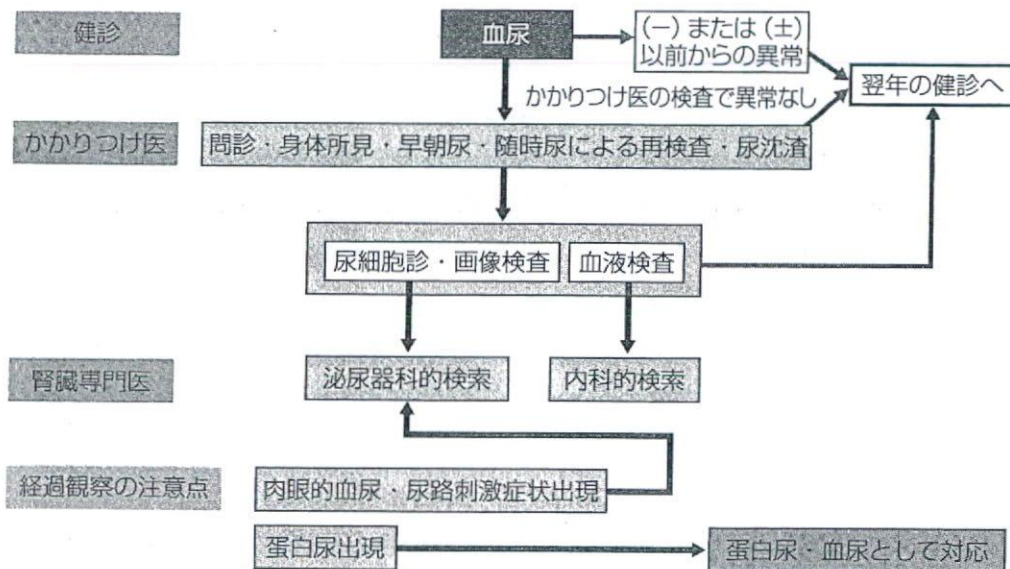


図3. 尿所見の評価法 (血尿) (文献6より)

メタボリックシンドロームなどを有している場合には、微量アルブミン尿の測定が有意義であるが、保険適応は糖尿病性腎症のみであり実地診療の場での実施は事実上困難である。

(1) (血) 蛋白尿例の評価法 (図2)

蛋白尿の陽性者では早朝尿や可能な限り蓄尿による尿蛋白の定量を行う。随時尿の場合は尿蛋白濃度と尿中クレアチニンとの比(UP/Ucre)で評価する。血蛋白尿例では、尿蛋白量にかかわらず積極的に蛋白尿単独で 0.5g/day 以上、あ

るいはUP/Ucreが0.5以上の症例は腎生検の適応を含めた精密検査が必要である。

(2) 血尿単独例 (図3)

将来腎不全へと進行する腎疾患の早期発見を目的とした場合、血尿単独例の大半は腎機能障害をきたすことが稀なため、初めて検尿異常を指摘された段階において画像検査を含めた精密検査を行い、その後は原則的に蛋白尿出現までは検診で経過観察する。しかし、血尿が泌尿器科的疾患の初期徴候である可能性は否定できず、

経過中に尿路刺激症状や肉眼的血尿等の出現時には必ず医療機関を受診するよう指導をすることは重要である。特に尿路系悪性腫瘍は高齢男性に多いこともあり、十分な注意が必要である。また、経過中約10%の患者で蛋白尿陽性となることが知られており、尿蛋白が陽性となった場

合には、血蛋白尿としての対応が必要である。

CKD診断とリスク因子の評価

腎機能評価と尿検査、形態検査の両者からCKDの定義に基づきステージを決定する。各ステージでの診療計画は表1に示されている。

各ステージの考え方

ハイリスク群

腎機能正常 ($GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$) かつ検尿等に異常を認めないが、CKDリスクファクターを有する場合 (慢性腎臓病の家族歴、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、常用薬服用) 定期的な尿検査 (尿アルブミン/クレアチニンが望ましい) を実施し、アルブミン尿陽性 (30 mg/gCr 以上) を見逃さない。CKD発症・進行のリスクファクターを表2に示す。また、リスクを把握するためには医療面接が重要であり、その例を提示しておく (表3)。

表2. CKDのリスクファクター (文献6より)

- ・高血圧
- ・耐糖能障害、糖尿病
- ・肥満、高脂血症、メタボリックシンドローム (生活習慣病)
- ・膠原病、全身性感染症
- ・尿路結石、尿路感染症、前立腺肥大
- ・慢性腎臓病の家族歴・低体重出産
- ・過去の検診での尿所見の異常や腎機能異常、腎の形態異常の指摘
- ・常用薬 (特にNSAIDs)、サプリメントなどの服用歴
- ・急性腎不全の既往
- ・喫煙
- ・高齢
- ・片腎、萎縮した小さい腎臓

表3. 医療面接時のチェックリスト (医療者向け) (文献6より)

- | | |
|--|---|
| <p>1) 検尿異常履歴 尿蛋白、尿潜血、糖
指摘された時期 (歳頃, 年前)
そのときの対処法、精密検査項目など</p> <p>2) 肉眼的血尿自覚の有無
ある ない
・ある場合に
血尿の前の扁桃炎や発熱、または下痢 (腸炎) の存在
・血尿との時間的關係
数日前 数週間前</p> <p>3) 腎疾患の既往歴
糸球体腎炎、腎盂腎炎、ネフローゼ症候群、膀胱炎、尿路結石、腎不全、Alport症候群、Fabry病、その他の腎疾患 ()
時期 (歳頃, 年前)</p> <p>4) 腎疾患の家族歴
続柄 ()
疾患名 ()</p> <p>5) CKDリスクとなる疾患の既往:
高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドローム、関節リウマチ、高尿酸血症、頭痛、月経困難症、その他の慢性疾患 ()</p> | <p>6) CKDリスク疾患の家族歴</p> <p>7) 過去の検査データ確認</p> <p>8) 出産歴のある女性における妊娠中毒症の既往
・ある場合
いつ (妊娠 週から, 出産後)
何が () 出現し、いつ頃まで (出産後 週) 続いた。</p> <p>9) 生活習慣について
・飲酒習慣 週 回, 1回あたり 合
・喫煙習慣
あり (1日 本), なし, 禁煙した
・運動習慣 (種類, 頻度)
・サプリメント、健康食品、漢方薬の摂取</p> <p>10) 服薬・薬物療法歴
・常用薬の有無
・大衆薬 (OTC) の使用 特に頭痛薬など
・解熱鎮痛薬、抗リウマチ薬
・ビタミンD、カルシウム
・抗菌薬
・造影剤投与の既往
・降圧薬、特にACE阻害薬、ARB</p> |
|--|---|

表 4. 成人に多い腎疾患 (文献6より)

	一次性	二次性	遺伝性・先天性
糸球体疾患	IgA 腎症 微小変化型ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 膜性腎症 膜性増殖性糸球体腎炎 原発性半月体形成腎炎	糖尿病性腎症 高血圧性腎症 (腎硬化症) ループス腎炎 顕微鏡的多発血管炎 (ANCA 関連血管炎) C 型肝炎ウイルス関連腎症	Alport 症候群 Fabry 病 良性家族性血尿
尿細管間質疾患	慢性間質性腎炎	痛風腎 虚血性腎症	多発性嚢胞腎

以下に表 1 に示したCKD診断および治療計画の基本的な考え方を述べる。

ステージ 1, 2

腎機能正常 ($GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$) または軽度低下 ($90 > GFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) であり、かつ腎障害 (=蛋白尿) を伴う状態である。

腎生検の適応となる狭義の腎疾患 (糸球体腎炎, 間質性腎炎, 血管炎, 膠原病などによる腎障害) によるCKDとそれ以外の主として生活習慣病や加齢に伴うCKDを区別して考えるのが実際的である。

狭義の腎疾患によるCKD

背景因子として高血圧, 糖尿病, メタボリックシンドローム等を有さない検尿異常をみたら糸球体腎炎, 膠原病性腎障害等の存在を念頭において, 早急に腎臓専門医に紹介し, 腎生検等を含めた精密検査によって診断を確定し原疾患に対する治療を開始することが望ましい。また, 蛋白尿が大量でネフローゼ症候群を呈する場合も直ちに専門医の診療が必要である。

生活習慣病などによるCKD

生活習慣関連の背景因子を有する場合, 検尿異常が持続していても直ちに腎生検の適応とはならないことが多い。こちらに含まれる患者数が多いと考えられるため, プライマリ・ケア医の役割が非常に重要である。高血圧, 糖尿病,

メタボリックシンドローム, 高尿酸血症などの背景因子に対する十分な介入をしながら, 腎機能保持, 心血管リスク軽減を目指した治療を進める。必要に応じて腎臓専門医と連携する。

ステージ 3, 4

ステージ 3 は腎機能中等度低下 ($60 > GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), ステージ 4 は腎機能高度低下 ($30 > GFR \geq 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$) である。ステージ 3 になれば, 腎臓専門医にコンサルトの上連携して診療にあたり, ステージ 4 に至れば専門医にゆだねることが望ましい。ステージ 3 から末期腎不全への進行リスク (速度) が有意に高まる。腎毒性物質 (NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬), ある種の抗生物質), 脱水等による腎機能の急激な悪化 (腎不全の急性増悪) に注意を払う。ステージ 1, 2 の注意に加えて腎不全治療が重要となる。

成人, 高齢者のCKD診療における注意点

CKDの原疾患は年齢によって構成が変化する。表 4, 表 5 に成人・高齢者に多くみられる腎疾患を示す。高齢者において, 血尿時に尿路悪性腫瘍の頻度が増加することや骨髄腫腎・腎アミロイドーシスの頻度が増加することに留意する。また, 腎硬化症, 痛風腎, 薬剤性腎障害, 泌尿

表5. 高齢者に多い腎疾患 (文献6より)

	一次性	二次性	泌尿器科疾患
糸球体疾患	膜性腎症 微小変化型ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 IgA 腎症	高血圧性腎症 (腎硬化症) 糖尿病性腎症 顕微鏡的多発血管炎 (ANCA 関連血管炎) 腎アミロイドーシス C型肝炎ウイルス関連腎症	
尿細管間質疾患	慢性間質性腎炎	骨髄腫腎 痛風腎 虚血性腎症 薬剤性腎障害	前立腺肥大 (腎後性腎不全) 多発性嚢胞腎 尿路結石 腎尿路悪性腫瘍

器科疾患 (尿路閉塞による水腎症など) で尿異常の頻度は低く, その診断にあたってはeGFRの評価が重要である. 高齢者では筋肉量が低下するため, 血清クレアチニン値が上昇していない場合でも腎機能が低下していることが稀ではない. 従って腎排泄性薬剤投与時や腎障害性のある薬剤投与時にはGFRを推算してそれに応じた投与量調節, また腎機能のモニターなどの適切な処置が必要である.

連携によるCKD診療の重要性—結びにかえて

日本腎臓学会による日本人の腎機能分布の推計では, eGFR<60ml/min/1.73m²で成人人口の10.6%, 約1097万人, eGFR<50ml/min/1.73m²でも2.8%, 約316万人存在する. この膨大な数のCKD患者を約2,800名の腎臓専門医が診療することは現実的ではなく, 他の専門領域の医師との連携は欠かせない. どのようなタイミングで腎臓専門医にコンサルトするかは大変重要であり, CKD診療ガイドでは表6のように提案している.

本稿ではCKD診療ガイドから, CKDの背景と診断的アプローチにつき腎機能評価, 検尿の評価, リスク評価と原疾患への配慮などを中心に

表6 (文献6より)

- 健診などで, 検尿とeGFRに異常があれば早期にかかりつけ医へ紹介する
- かかりつけ医では検尿 (蛋白尿, 血尿) を行い, 尿蛋白陽性では尿中蛋白量, 尿中クレアチニン濃度よりg/gクレアチン濃度での評価することが望ましい. 同時に血清クレアチニン濃度を測定し, 腎機能をeGFRで評価する
- 1) ~ 3) のいずれかに該当する場合は腎臓専門医に紹介し, 連携して治療する
 - 1) 0.5g/gクレアチニン以上または2+以上の蛋白尿
 - 2) eGFR 50mL/min/1.73m²未満
 - 3) 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1+以上)
- CKDステージ1~3は基本的にはかかりつけ医で治療を続ける. 進行が速い場合や血糖および血圧のコントロールが不良な場合には, 腎臓専門医または糖尿病専門医に相談し, 治療方針を検討する

紹介した. 総合内科専門医を中心とするプライマリ・ケア医および, 腎臓以外領域の専門医の方々のCKD診療に少しでもお役にたち, 国民の健康を脅かす存在としてのCKDへの効率的介入が展開することを願っている.

文 献

- 1) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39:1-266, 2002.
- 2) Levy AS, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (K/DIGO). Kidney Int 67:

- 2089-2100, 2005.
- 3) Sarnak MJ, et al : American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention : 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 (17) : 2154-2169, 2003.
 - 4) Brosius FC 3rd, et al : American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; Council on High Blood Pressure Research; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Epidemiology and Prevention; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group : Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease : a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council ; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention ; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group : developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 114 (10) : 1083-1087, 2006.
 - 5) Go AS, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351 (13) : 1296-1305, 2004.
 - 6) CKD診療ガイド : 日本腎臓学会編, 東京医学社, 2007.
 - 7) Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 72 : 247-259, 2007.
 - 8) Levey A, et al : A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : A new prediction equation. *Ann Intern Med* 130 : 461-470, 1999.
 - 9) Levey A, et al : Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145 : 247-254, 2006.
 - 10) Imai E, et al : Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 11 : 41-50, 2007.
 - 11) Imai E, et al : Modification of the Modified Diet Renal Disease (MDRD) Study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 50 : 2007.
 - 12) Matsuo S, et al : on behalf of the collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR. The Japanese equations for estimating glomerular filtration rate from serum creatinine. in submission.

Serum Osteoprotegerin as a Screening Tool for Coronary Artery Calcification Score in Diabetic Pre-Dialysis Patients

Satoshi MIKAMI¹⁾, Takayuki HAMANO¹⁾, Naohiko FUJII²⁾, Yasuyuki NAGASAWA¹⁾, Yoshitaka ISAKA¹⁾, Toshiki MORIYAMA¹⁾, Munehide MATSUHISA³⁾, Takahito ITO¹⁾, Enyu IMAI¹⁾, and Masatsugu HORI³⁾

Although cardiovascular disease is a principal cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD), it is often asymptomatic in diabetic patients. The coronary artery calcification score (CACS) measured by multidetector computed tomography (MDCT) is useful for screening ischemic heart disease in the general population. We investigated which clinical parameters predict high CACS in predialysis diabetic nephropathy (DN). Participants were 85 patients with DN. Nobody had any history of coronary angioplasty or coronary bypass surgery. We measured blood counts, blood chemistry, bone alkaline phosphatase, intact-PTH, interleukin-6, osteoprotegerin (OPG), hemoglobin A1c, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and fetuin-A. CACS and bone mineral density (BMD) were measured by a single 16-slice MDCT and DEXA, respectively. The median value of CACS equaled 256 Agatston units (range 0–4494 units). Stepwise increase in CACS with CKD stage progression was observed ($p < 0.01$ for trend). Simple regression analyses showed that Log (CACS+1) was positively correlated with age, systolic blood pressure, phosphorus and OPG. In addition, it was negatively correlated with nutritional parameters, such as body mass index, albumin, total-cholesterol and 25(OH)D. Fetuin-A and BMD had no impact on CACS. Multiple regression analyses showed that low albumin and high OPG were associated with high CACS. The sensitivity of OPG for detecting CACS > 200 was 80%, when the cut-off value was 1.2 ng/mL. In conclusion, CACS increased with CKD stage progression in predialysis DN patients. Serum OPG was positively associated with high CACS and can be a useful screening tool for severe coronary calcification, whereas no association between fetuin-A and CACS was found. (*Hypertens Res* 2008; 31: 1163–1170)

Key Words: coronary artery calcification score, diabetic nephropathy, osteoprotegerin, fetuin-A/ $\alpha 2$ HS-glycoprotein

Introduction

For predialysis chronic kidney disease (CKD) patients, the risk for cardiovascular death has been reported to be higher than the risk for end-stage renal disease requiring renal

replacement therapy (1). However, coronary artery disease (CAD) has not yet been thoroughly studied in these subjects. Given the high prevalence of asymptomatic CAD in diabetic patients, it might be better to screen CAD by some other method than invasive and expensive coronary angiography.

Evaluation of coronary artery calcification score (CACS)

From the ¹⁾Department of Nephrology and ²⁾Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan; and ³⁾Department of Nephrology, Hyogo Prefectural Hospital Nishinomiya, Nishinomiya, Japan.

This study was supported by research grants from the Japan Dialysis Outcome Research Group.

Address for Reprints: Takayuki Hamano, M.D., Ph.D., Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Box A8, 2-2 Yamada-oka, Suita 565-0871, Japan. E-mail: hamatea@medone.med.osaka-u.ac.jp

Received November 28, 2007; Accepted in revised form January 28, 2008.

by MDCT (multidetector spiral computed tomography) has been shown to be useful as a screening tool for ischemic heart disease in the general population (2). With respect to CKD, higher CACS by MDCT has been used to successfully identify a history of cardiovascular disease in hemodialysis patients (3), and Block *et al.* revealed that CACS measured just after hemodialysis initiation predicted a future hard outcome in the dialysis period (4). These data imply the clinical significance of measuring CACS in asymptomatic predialysis CKD patients.

Dyslipidemia and chronic inflammation, including the inflammation associated with rheumatoid arthritis, are known to accelerate vascular calcification. Other diseases such as osteoporosis (5) and diabetes mellitus (DM) (6) are also associated with vascular calcification. In addition to these conditions, CKD also contributes to vascular calcification, possibly by disturbing calcium and phosphate metabolism (7). In 2006, the KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) group advocated a new diagnostic concept called CKD-MBD (mineral and bone disorder), which combined extraosseous calcification, laboratory abnormalities, and bone disease (8). However, the association of vascular calcification and mineral metabolism was confirmed only in dialysis patients (9, 10).

With respect to the molecules associated with vascular calcification, matrix Gla protein (MGP), osteoprotegerin (OPG), and fetuin-A are reported to act locally or systemically to inhibit calcification (11). However, regarding fetuin-A, consistent results have not been obtained in predialysis patients (12–14).

The aims of our study were to study the association between CACS and CKD stages in predialysis diabetic CKD patients and to determine the clinical parameters that are associated with high CACS for the use of screening.

Methods

Patient Recruitment

This was a cross-sectional observational study on CACS in a cohort of patients with diabetic nephropathy (DN). We enrolled 85 DN patients who were recruited from the outpatient services of Osaka University Hospital in Japan between April 2005 and April 2007. Individuals who had progressed to end-stage renal disease requiring dialysis or who had a history of myocardial infarction, coronary angioplasty or coronary bypass surgery were excluded. Those who were receiving, or had received glucocorticoid or active vitamin D were excluded from the study. Three patients receiving calcium carbonate were included in this study. The study protocol was approved by the ethical committee of Osaka University Hospital and all the subjects provided written informed consent. In this study, the diagnosis and classification of CKD stages were established according to the criteria from the Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney

Disease from the National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (15). The glomerular filtration rate (GFR) was estimated (=eGFR) using the reexpressed Modification of Diet in Renal Disease equation (MDRD) (16):

$$eGFR = 175 \times Cr^{-1.154} \times Age^{-0.203} (\times 0.742 \text{ if female}).$$

Data Collection

We measured physical parameters, biochemical parameters, bone markers, inflammation markers, bone mineral density (BMD) and CACS. Blood pressure (BP) was measured in duplicate using a size-appropriate cuff after the subject had been seated in a chair for about 5–10 min. The blood sample was taken on the day of the consultation visit and analyzed for the followings: blood counts, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr) measured by the enzymatic method, albumin (Alb), calcium (Ca), phosphorus (P), intact parathyroid hormone (i-PTH), bone alkaline phosphatase (BAP), 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), total cholesterol (T-cho), triglyceride (TG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6). Intact PTH and BAP were assayed using an Allegro two-site intact PTH immunoradiometric assay (IRMA) kit (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, USA), and an Osteolinks-BAP high-sensitivity diagnostic enzyme immunoassay (EIA) kit (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Osaka, Japan), respectively. 1,25(OH)₂D₃ and 25(OH)D were measured using a 1,25-hydroxyvitamin D RIA kit (TFB; Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, UK) and a ¹²⁵I RIA kit (DiaSorin Inc., Stillwater, USA), respectively. Serum OPG and fetuin-A were measured using a Human Osteoprotegerin enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA) kit (Biovendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Czech Republic) and a Human Fetuin-A ELISA kit (Epitope Diagnostics Inc., San Diego, USA), respectively. The serum Ca level was corrected for Alb by the Payne formula (Ca; serum corrected Ca = Ca + (4 – Alb), if Alb < 4.0). BMD was measured by Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) (Discovery A system; Hologic Inc., Bedford, USA) at the lumbar spine (L2–4), femoral neck and distal end of radius.

Multidetector Computed Tomography

CACS was evaluated using multidetector computed tomography (MDCT) (16-slice technique on the model Light Speed Ultra 16; GE Yokogawa Medical Systems, Tokyo, Japan). The timing of image acquisition was coordinated with the diastolic phase of the cardiac cycle at 70% or thereabout (total three phases) of the R wave to R wave interval (RR interval) as determined through electrocardiographic monitoring with a 2.5 mm gap between slices. Scanning time was about 30 s for the entire zone of interest that encompassed the whole

Table 1. Baseline Distribution of Demographics, Clinical Characteristics and Laboratory Parameters among CKD Stages

	CKD stage				p value
	1+2	3	4	5	
n (female %)	18 (16.7%)	26 (26.9%)	25 (32.0%)	16 (37.5%)	n.s.
Age (years)	63 (34-75)	68 (43-84)	68 (35-80)	60 (35-83)	n.s.
DM duration (years)	12 (5-40)	19 (5-37)	20 (5-44)	13 (6-37)	n.s.
Body mass index	25.2±3.51	24.3±3.67	24.5±4.16	23.6±3.11	n.s.
Systolic BP (mmHg)	132.9±13.3	137.9±19.1	147.7±18.2	157.3±18.3	<0.005
Diastolic BP (mmHg)	80.9±9.3	74.4±11.1	77.6±11.4	82.6±13.3	n.s.
Pulse pressure (mmHg)	52.0±12.0	63.5±14.8	70.1±15.7	74.6±10.7	<0.001
Lumbar spine (T score)	0.09±1.43	-0.26±1.23	-0.31±1.36	-0.41±2.28	n.s.
Femoral neck (T score)	-1.29±0.86	-1.39±0.85	-1.33±0.82	-1.73±1.70	n.s.
Distal end of radius (T score)	-1.00±1.10	-1.43±1.54	-0.48±1.21	-1.60±2.18	n.s.
Hemoglobin (g/dL)	14.9±1.45	12.2±1.86	10.8±1.49	10.2±1.47	<0.01
Creatinine (mg/dL)	0.88±0.19	1.67±0.29	2.76±0.54	6.51±2.40	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	83.4 (63.1-144.4)	37.6 (30.3-58.6)	21.8 (15.4-29.7)	8.07 (4.67-14.9)	<0.001
BUN (mg/dL)	14.8±3.76	27.0±8.30	45.0±13.99	61.1±12.50	<0.01
Albumin (g/dL)	4.15±0.25	3.93±0.50	3.66±0.53	3.31±0.37	<0.01
Calcium (mg/dL)	9.44±0.33	9.39±0.60	9.04±0.59	8.43±0.94	<0.01
Corrected Ca (mg/dL)	9.50±0.31	9.61±0.40	9.40±0.45	9.12±0.81	<0.03
Phosphorus (mg/dL)	3.15±0.60	3.40±0.58	3.98±0.62	5.05±1.04	<0.01
T-chol (mg/dL)	200.4±28.0	191.7±29.9	179.6±30.7	186.1±43.8	n.s.
Triglyceride (mg/dL)	183 (63-290)	118 (41-297)	147 (76-243)	116 (44-214)	n.s.
HbA1c (%)	6.69±1.04	6.70±1.11	6.66±0.94	6.03±0.92	n.s.
BAP (U/L)	28.0 (17.5-48.7)	27.0 (10.3-50.6)	23.5 (13.4-56.6)	24.5 (12.7-68.6)	n.s.
i-PTH (pg/mL)	48.3 (26.9-216.4)	66.0 (16.8-141.7)	104.2 (47.3-277.4)	216.3 (73.6-470.2)	<0.001
1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	50.2±19.9	39.7±14.7	23.0±11.7	13.4±14.8	<0.001
25(OH)D (ng/mL)	23.2±4.82	22.2±5.59	21.6±5.62	16.4±3.78	<0.01
CRP (mg/dL)	0.1 (0.1-0.5)	0.1 (0.1-0.6)	0.1 (0.1-1.0)	0.1 (0.1-4.3)	n.s.
Interleukin-6 (pg/mL)	10.8 (0.5-68.2)	3.9 (0.7-45.9)	4.2 (1.2-26.4)	6.7 (2.2-68.0)	n.s.
Fetuin-A (g/L)	0.755 (0.213-3.852)	0.950 (0.536-3.036)	0.696 (0.434-2.325)	0.822 (0.175-2.200)	n.s.
Osteoprotegerin (ng/mL)	0.965±0.433	1.259±0.479	1.500±0.560	1.846±0.594	<0.001

Bone mineral densities of lumbar spine, femoral neck and distal end of radius are shown as T score. Corrected Ca = calcium + (4 - albumin), if albumin <4.0. CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; T-chol, total cholesterol; HbA1c, glycosylated hemoglobin; BAP, bone alkaline phosphatase; i-PTH, intact parathyroid hormone; 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; CRP, C-reactive protein.

heart. This equipment was capable of detecting lesions of a density of at least 130 Hounsfield units (HU) and a minimum area of 0.4882 mm². Total CACS was calculated using Smart-score software (GE Yokogawa Medical Systems) in modified Agatston units (17). Scanning was performed at 120 kV and 300 mAs. The average radiation dose was 11.85 mGy as CTDIvol (volume CT dose index), 142.15 mGy cm as DLP (dose product length) and 97.4% as effective dose.

Statistical Analyses

First, subject characteristics were compared across CKD stages using χ^2 tests for categorical variables, analysis of variance (ANOVA) and Dunnett's test for normally distributed continuous variables, and Kruskal-Wallis tests for non-normally distributed variables. Data are expressed as the

mean±SD or median [range]. Normality was assessed for all variables, with CACS, eGFR, CRP, IL-6, fetuin-A, i-PTH and BAP requiring logarithmic transformation. In order to log-transform the CACS, the conventional method of Log (CACS+1) was used.

Second, simple linear regression analysis was performed with CACS as the dependent variable and the others as independent variables.

Finally, we performed multiple linear regression analysis with forward selection, enrolling all variables with a p-value of <0.05 in univariate analysis, with or without major risk factors such as age, gender, BP and eGFR that were selected a priori. Multicollinearity diagnostics were performed to ensure the adequacy of the model produced. Values of p<0.05 were considered to indicate statistical significance. JMP version 5.1.2J for Windows (SAS Institute Inc., Cary,

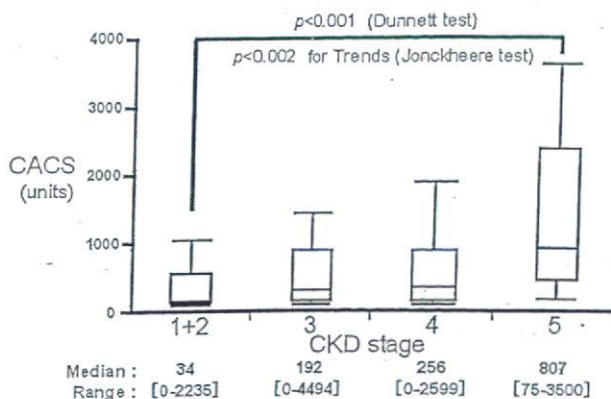


Fig. 1. Stepwise increase in CACS with CKD progression. As CKD stage progressed, the CACS (coronary artery calcification score) tended to increase ($p < 0.002$, Jonckheere-Terpstra test). CACS in patients with stage 5 disease was significantly higher than those in patients with stage 1+2 by Dunnett's test ($p < 0.001$). For the logarithmic transformation, the conventional method of Log (CACS+1) was used.

USA) and Dr SPSS version 11.0.1J for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) were used to assist with the analysis.

Results

The clinical characteristics of the 85 patients (61 male) are summarized in Table 1. Systolic BP (SBP), pulse pressure (PP), BUN, phosphate, i-PTH, and OPG were positively correlated with CKD stage, whereas Hb, Alb, Ca, serum 1,25(OH)₂D₃ and 25(OH)D were negatively correlated with CKD stage. In particular, a stepwise increase in PP was observed with CKD stage progression (average 52.0, 63.5, 70.1 and 74.6 mmHg in CKD stage 1+2, 3, 4, and 5 patients, respectively). A similar relationship with CKD stage was observed regarding SBP. There was no significant difference in age, gender, diastolic BP (DBP), or DM duration between CKD stages. Dyslipidemia (statin users or abnormal-range lipid parameters) was observed in 57.1% of all patients.

The median value of CACS was 256 Agatston units (range, 0–4494). There was a trend toward higher CACS with higher CKD stage (Fig. 1) ($p < 0.002$, Jonckheere-Terpstra test). This was especially true for CKD stage 5 patients, in whom CACS was significantly higher than the values in stage 1+2 patients ($p < 0.001$, Dunnett's test).

Coronary Artery Calcification and Risk Factors: Univariate Analyses

In simple regression analyses, CACS was significantly positively correlated with age, DM duration, SBP, PP, P, corrected Ca×P product and OPG, and significantly negatively correlated with body mass index (BMI), Hb, Alb, T-chol and

Table 2. Simple Regression Analysis between CACS and Independent Variables

Independent variables	r	p value
Gender	—	n.s.
Age (year)	0.287	<0.01
DM duration	0.337	<0.005
Body mass index	-0.210	0.05
Systolic BP (mmHg)	0.336	<0.005
Diastolic BP (mmHg)	—	n.s.
Pulse pressure (mmHg)	0.335	<0.005
Lumbar spine (T score)	—	n.s.
Femoral neck (T score)	—	n.s.
Distal end of radius (T score)	—	n.s.
Log (eGFR)	-0.324	<0.005
Hemoglobin (g/dL)	-0.367	<0.001
BUN (mg/dL)	0.314	<0.005
Albumin (g/dL)	-0.295	<0.01
Calcium (mg/dL)	—	n.s.
Corrected Ca (mg/dL)	—	n.s.
Phosphorus (mg/dL)	0.239	<0.05
Corrected Ca×P	0.220	<0.05
T-chol (mg/dL)	-0.217	<0.05
Triglyceride (mg/dL)	—	n.s.
HbA1c (%)	—	n.s.
Log (BAP)	—	n.s.
Log (i-PTH)	—	n.s.
1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	—	n.s.
25(OH)D (ng/mL)	-0.286	<0.05
Log (CRP)	—	n.s.
Log (IL-6)	—	n.s.
Log (Fetuin-A)	—	n.s.
Osteoprotegerin (ng/mL)	0.418	<0.001

CACS, coronary artery calcification score; DM, diabetes mellitus; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; T-chol, total cholesterol; HbA1c, glycosylated hemoglobin; BAP, bone alkaline phosphatase; i-PTH, intact parathyroid hormone; 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6.

25(OH)D (Table 2). No significant correlation was observed between CACS and gender, TG, HbA1c, fetuin-A, inflammation markers, or any of several bone markers other than 25(OH)D and OPG. It was unexpected that there was no significant association between fetuin-A and CACS, although OPG, which has also been reported to be a calcification inhibitory factor, was significantly correlated with CACS (Fig. 2).

Simple regression analysis revealed that increased OPG was associated with higher SBP, greater CKD stages, and older age, whereas fetuin-A did not have these associations (data not shown). These data might account for the link between OPG and CACS.

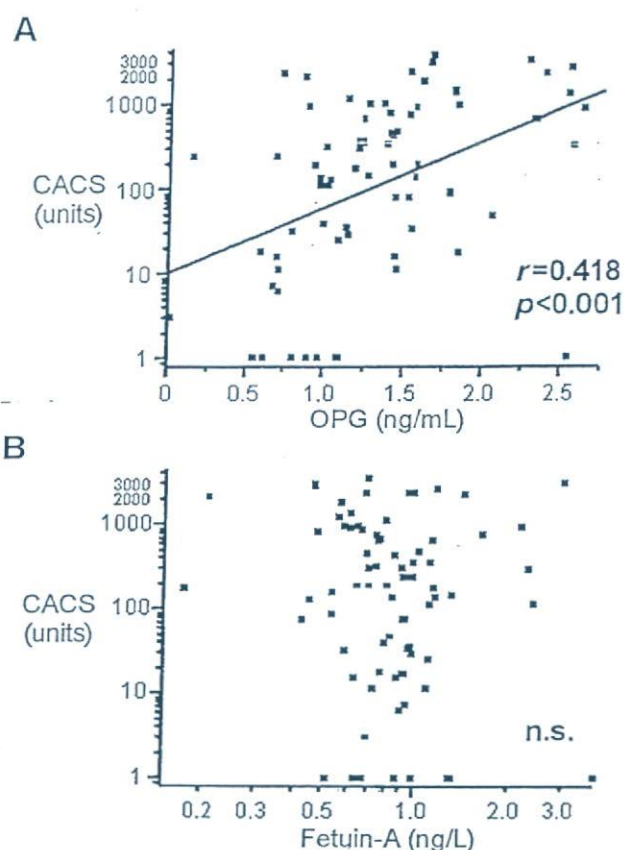


Fig. 2. Simple regression analysis for CACS by bone associated cytokines. The association between CACS and OPG (A) and that between CACS and fetuin-A are shown (B). Simple regression analysis revealed that CACS was positively correlated with OPG but not fetuin-A.

Coronary Artery Calcification and Risk Factors: Multivariate Analyses

We selected potential independent variables in multivariate analysis from significant contributors in simple regression analyses. We constructed two models in multivariable regression analysis with Log (CACS+1) as a dependent variable. Model 1 was constructed using the stepwise forward method and model 2 was adjusted for eGFR and traditional risk factors such as age, BP, and gender.

Potential explanatory variables in model 1 were age, sex, SBP, BMI, Log (eGFR), Alb, T-chol, 25(OH)D, and OPG. In model 1, OPG proved to be positively associated and Alb negatively associated with CACS (Table 3). Even after adjusting for eGFR and traditional risk factors such as age, gender, and SBP, OPG was still positively correlated with CACS (model 2; Table 4).

Regarding OPG, which fit in both models, the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for CACS > 200 revealed that the sensitivity and specificity of

Table 3. Multiple Linear Regression Analysis for CACS by Stepwise Method (Model 1)

Independent variables	β -coefficient	t value	p value
Albumin (g/dL)	-1.033379	-2.16	0.0342
Osteoprotegerin (ng/mL)	1.9989543	4.38	<0.0001

$r^2=0.302$, $p<0.0001$. CACS, coronary artery calcification score.

Table 4. Multiple Linear Regression Analysis for CACS, Adjusting for Age, Sex, Systolic BP and eGFR (Model 2)

Independent variables	β -coefficient	t value	p value
Albumin (g/dL)	-0.845862	-1.48	0.1442
Osteoprotegerin (ng/mL)	1.4094878	2.16	0.035
Age (year)	0.0264413	0.95	0.3454
Systolic BP (mmHg)	0.0171023	1.11	0.2722
Log (eGFR)	-0.202159	-0.46	0.6483
Gender (female)	-0.104371	-0.35	0.7242

$r^2=0.329$, $p<0.001$. CACS, coronary artery calcification score; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

OPG were 79.4% and 66.7%, respectively, when the cut-off value was set at 1.207 ng/mL. The area under the curve (AUC) was 0.716 (95% confidence interval: 0.594–0.837). Regarding Alb, which also proved to be a significant contributor to CACS in model 1, ROC analysis revealed a similar result. The AUC for Alb was 0.679 (95% confidence interval: 0.549–0.809) and the Youden's index was the highest when the cut-off value was 4.0 g/dL (Fig. 3).

Discussion

Our study on predialysis DN patients showed that CACS increased with the progression in CKD stages and OPG could be a marker for severe CACS, whereas fetuin-A failed was not a significant contributor to CACS.

Several studies have reported that CKD has a detrimental effect on CACS. Cozzolino *et al.* revealed that CACS in patients with stage 5 CKD was significantly higher than CACS in other stages (18), and Kramer *et al.* showed that patients with lower eGFR were more likely to have a CACS > 400 than those with higher eGFR (19). Our study was compatible with their study and suggested that early evaluation of CACS and intervention might be necessary for predialysis DN patients.

OPG is one of the cytokines affecting bone metabolism, in addition to MGP and the bone morphogenic protein (BMP). OPG inhibits activity and differentiation of osteoclasts, by acting as a decoy for the receptor activator of nuclear factor κ -B ligand (RANKL). OPG is expressed not only on osteoblasts but also on vascular smooth muscle cells and endothelial cells (20). OPG-deficient mice are characterized by osteoporosis and arterial calcification. These phenomena have been pre-