

Table 1. Participant Characteristics

	Development Data Set	Validation Data Set
No. of participants (men/women)	413 (262/151)	350 (203/147)
Age (y)	51.4 ± 16.5 (18-88)	53.9 ± 17.5 (19-91)
Serum creatinine (mg/dL)	1.62 ± 1.59 (0.41-10.75)	1.57 ± 1.38 (0.34-10.28)
Albumin (g/dL)	3.80 ± 0.64 (1.70-5.20)	3.91 ± 0.56 (1.70-5.10)
Serum urea nitrogen (mg/dL)	22.0 ± 15.5 (5.0-107.3)	22.4 ± 14.2 (6.1-81.2)
GFR (mL/min/1.73 m ²)	59.1 ± 35.4 (3.0-199.3)	57.2 ± 34.7 (2.6-228.7)
0-29	108 (26%)	93 (27%)
30-59	115 (28%)	113 (32%)
60-89	102 (25%)	73 (21%)
>90	88 (21%)	71 (20%)
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m ²)	81.2 ± 47.2 (3.1-274.1)	79.7 ± 44.9 (5.3-268.5)
Height (cm)	163.3 ± 8.8	161.6 ± 9.5
Weight (kg)	61.0 ± 12.9	60.4 ± 12.7
Body surface area (m ²)	1.65 ± 0.19	1.63 ± 0.19
Diagnosis		
Chronic glomerulonephritis	219	173
Acute glomerulonephritis	4	3
RPGN	10	4
Interstitial nephritis	6	3
Diabetes mellitus	46	44
Polycystic kidney disease	2	0
Nephrosclerosis	25	30
Lupus	10	3
Kidney donor	1	10
Kidney recipient	9	2
Hereditary nephritis	3	1
Hypoplasia	3	0
Unilateral nephrectomy	6	3
Miscellaneous	69	74

Note: Conversion factors for units: serum creatinine in mg/dL to $\mu\text{mol/L}$, $\times 88.4$; urinary albumin in g/dL to g/L, $\times 10$; serum urea nitrogen in mg/dL to mmol/L, $\times 0.357$; GFR in mL/min/1.73 m² to mL/s/1.73 m², $\times 0.01667$.

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; RPGN, .

Hitachi creatinine auto-analyzer, model 7170 (Hitachi, Tokyo, Japan) and enzyme solution (Preauto-SCrE-N; Daiichi Pure Chemicals Co, Tokyo, Japan). SCr values obtained in the central laboratory were compared with those of the Cleveland Clinic (Cleveland, OH) by using a calibration panel of 40 samples, provided by Dr Frederick Van Lente, Cleveland Clinic.

Comparison of Measured Versus Expected Creatinine Excretion

Creatinine excretion was measured in 90-minute urine samples obtained during Cin measurements and predicted based on previously published formulas.

Creatinine excretion rates were based on published equations for Japanese²⁰ and whites²¹ and are given in the notes to Table 2.

Development of the Correction Coefficient for the IDMS-MDRD Study Equation

The new Japanese coefficient to modify the IDMS-MDRD Study equation⁷ for Japanese was calculated from the development data set of 413 participants. The coefficient

was derived by minimizing the root mean squared error (RMSE) of the estimate calculated as the square root of (sum of squared errors of the estimate/[N]).

Development of the New Equations for Japanese

The new 3- and 5-variable Japanese equations were derived in the development data set by using a multiple linear regression model and the variables age, sex, and SCr, SUN, and serum albumin levels in relation to measured GFR (mGFR). All variables were log transformed.

Development of the Correction Coefficient for the CG Equation

The CG equation was modified by a Japanese CG coefficient that was calculated in the development data set. The correction coefficient was determined by minimizing the RMSEs of the estimate.

Validation of Equations

GFR was estimated by using all equations and compared with mGFR in the development and validation data

Table 2. Participant Characteristics

	Men (n = 462)	Women (n = 296)
Age (y)	53.7 ± 17.1	50.8 ± 16.8
Height (cm)	167.4 ± 7.1	154.9 ± 6.3
Weight (kg)	65.7 ± 11.9	52.7 ± 9.5
Body surface area (m ²)	1.74 ± 0.16	1.49 ± 0.13
Body mass index (kg/m ²)	23.4 ± 3.7	22.0 ± 3.8
Measured creatinine excretion (mg/kg/d)	20.2 ± 0.8	16.7 ± 4.6
Estimated creatinine excretion (for Japanese)	18.4 ± 1.2	14.3 ± 1.0
Estimated creatinine excretion (for whites)	19.0 ± 2.9	16.1 ± 1.9

Note: Data expressed as mean ± SD. Measured creatinine excretion was obtained during the measurement of inulin clearance. Expected creatinine excretion for Japanese was calculated by using the following equations: Creatinine excretion rate (mg/kg/d) = 22.1 - 0.068 × Age (in men) or 17.2 - 0.057 × Age (in women). Estimated creatinine excretion for whites was calculated by the following equations: Creatinine excretion rate (mg/kg/d) = 28.2 - 0.172 × Age (in men) or 21.9 - 0.115 × Age (in women).

sets. We compared all equations, but specifically focused on the comparison in the validation data set of the IDMS-MDRD Study equations modified by the previously published JSN Chronic Kidney Disease Initiative (JSN-CKDI) coefficient and the new Japanese coefficient, as well as the JSN-CKDI equation and new Japanese equations. Metrics for comparison were RMSE, bias, accuracy, and r^2 . The RMSE of GFR estimated by using the equation was calculated as the square root of (sum of squared errors of the estimate/[N]). Bias of the equations was expressed as the mean difference between eGFR and mGFR (eGFR - mGFR). Accuracy was expressed as percentage of participants with eGFR less than 15% and 30% from mGFR. RMSE and correlation coefficients were computed on the raw scale. Data sets were combined for correlation between eGFR and mGFR. Intercepts and slopes were evaluated in a linear regression model.

Statistical Analysis

Data are expressed as mean ± SD. Measured versus predicted creatinine excretion was compared by using Student *t*-test. Creatinine values were calibrated by using the calibration panel and evaluated by means of linear regression. Differences in accuracy of eGFR were evaluated between equations by means of χ^2 tests. Differences in bias of eGFR were evaluated between equations by using Student *t*-test. A difference with *P* less than 0.05 was considered statistically significant. Statview, version 4.02 (SAS Institute, Cary, NC), and JMP, version 6.02 (SAS Institute), were used for statistical analysis and calculation of correction factors and confidence intervals (CIs).

RESULTS

Patient Characteristics in the Development and Validation Populations

Characteristics of the development population (n = 413) and validation population (n = 350) are listed in Table 1. Distributions of participant numbers by cause of kidney disease and mean age, SCr level, albumin level, SUN level, height, weight, and body surface area were similar between the 2 populations. Mean Cin was also similar between them at 59.1 ± 35.4 mL/min/1.73 m² in the development population and 57.2 ± 34.7 mL/min/1.73 m² in the validation population. Proportions of participants with mGFR less than 60 mL/min/1.73 m² were 54% in the development population and 60% in the validation population.

Body Size and Creatinine Excretion

Body size and creatinine excretion in the combined development and validation data sets are listed separately for men and women in Table 2. The creatinine excretion rate was greater in men than women (20.2 versus 16.7 mg/kg/d). Measured values were significantly, but not substantially, greater than expected values for both Japanese (*P* < 0.001) and whites (*P* < 0.001).

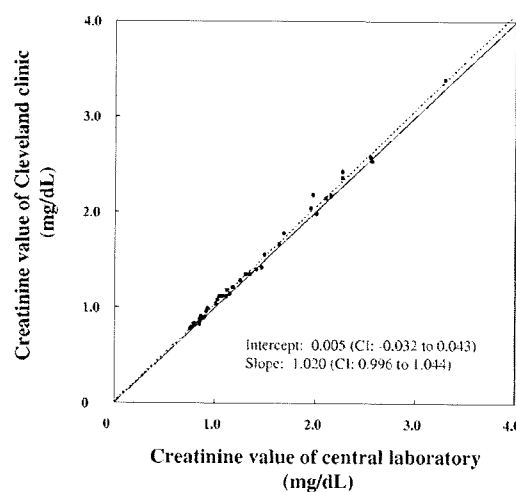


Figure 1. Correlation between creatinine values of the Cleveland Clinic and a central laboratory. Y = X (solid line), and regression line (dotted line). Abbreviation: CI, confidence interval.

Table 3. Intercepts and Coefficients for GFR-Estimating Equations in the Development Population

Equation	Exponent-Transformed Intercept (95% CI)	Coefficient of Continuous Parameters (95% CI)				Exponent-Transformed Coefficient of Dichotomous Variables (95% CI)
		SCr	Age	SUN	Alb	
IDMS-MDRD Study	175	-1.154	-0.203	-	-	0.742 if female 1.01 if white 1.212 if black
1	175	-1.154	-0.203	-	-	0.742 if female 0.741 if Japanese
2	171	-1.004	-0.287	-	-	0.782 if female
3	175	-1.154	-0.203	-	-	0.742 if female 0.808 if Japanese (0.728 to 0.829)
4	194 (143 to 262)	-1.094 (-1.139 to -1.048)	-0.287 (-0.366 to -0.208)	-	-	0.739 if female (0.695 to 0.786)
5	142 (93 to 217)	-0.923 (-0.997 to -0.849)	-0.185 (-0.263 to -0.108)	-0.233 (-0.319 to -0.148)	0.414 (0.272 to 0.557)	0.772 if female (0.728 to 0.818)
6	-	-	-	-	-	0.85 if female (0.769 to 0.810)

Equation 1: IDMS-MDRD Study equation with previously reported JSN-CKDI coefficient: $eGFR = 0.741 \times 175 \times SCr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742$ (if female).

Equation 2: Previously reported JSN-CKDI equation: $eGFR = 171 \times SCr^{-1.004} \times Age^{-0.287} \times 0.782$ (if female).

Equation 3: IDMS-MDRD Study equation with new Japanese coefficient: $eGFR = 0.808 \times 175 \times SCr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742$ (if female).

Equation 4: New 3-variable Japanese equation: $eGFR = 194 \times SCr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$ (if female).

Equation 5: New 5-variable Japanese equation: $eGFR = 142 \times SCr^{-0.923} \times Age^{-0.185} \times Alb^{0.414} \times SUN^{-0.233} \times 0.772$ (if female).

Equation 6: $0.789 \times CG$ equation: $eGFR = 0.789 \times (140 - Age) \times BW/SCr/72 \times 1.73/BSA \times 0.85$ (if female).

Abbreviations: Alb, albumin; BSA, body surface area; BW, body weight; CG, Cockcroft-Gault; CI, confidence interval; CKDI, Chronic Kidney Disease Initiative; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IDMS, isotope dilution mass spectrometry; JSN, Japanese Society of Nephrology; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; SCr, serum creatinine; SUN, serum urea nitrogen.

Calibration of Creatinine Assays

Creatinine values for the calibration panel assigned in our laboratory were compared with values assigned by Cleveland Clinic Laboratory (Fig 1). Mean SCr level was 1.415 ± 0.100 (SEM) versus 1.449 ± 0.102 mg/dL. Creatinine values correlated highly with values assigned by the Cleveland Clinic as judged by the intercept of 0.005 (95% CI, -0.0032 to 0.043), close to zero, and the slope of 1.020 (95% CI, 0.996 to 1.044), close to 1.0. Because there was no significant systemic bias, creatinine values were not adjusted in the present study.

Cin and Ccr

Cin and Ccr were measured simultaneously in 757 patients. Mean serum inulin concentrations were 18.4 ± 4.9 , 18.3 ± 5.1 , and 19.3 ± 5.9 mg/dL at 45, 75, and 105 minutes, respectively. The median coefficient of variation for Cin was 10.9% (95% CI, 5.8 to 20.4) during the 90-

minute renal Cin test. The median coefficient of variation for Ccr was 13.3%. Cin and Ccr significantly correlated ($r = 0.889$; $r^2 = 0.790$). The slope was 0.698 (95% CI, 0.672 to 0.724) and the intercept was 2.339 (95% CI, 0.143 to 4.622). Ccr was significantly greater than Cin, and the correction coefficient for the bias was determined to be 0.715 (95% CI, 0.703 to 0.726).

eGFR Equations

All equations are listed in the notes to Table 3.

The new Japanese correction coefficient calculated for modification of the IDMS-MDRD Study equation was 0.808 (95% CI, 0.728 to 0.829; equation 3) in the development population, whereas the previously reported coefficient was 0.741 (equation 1), as listed in Table 3.

Using the development data set, we derived a new 3-variable Japanese equation (equation 4) and a new 5-variable Japanese equation (equation 5; Table 3).

Table 4. Performance of GFR-Estimating Equations in the Development Population

Equation	RMSE (mL/min/1.73 m ²)	Accuracy			
		Within 15% of mGFR (95% CI)		Within 30% of mGFR (95% CI)	
IDMS-MDRD Study equation	23.6	36 (32-41)		59 (55-64)	
Equation 1	18.4	38 (34-43)		73 (69-77)	
Equation 2	19.2	39 (35-44)		73 (68-77)	
Equation 3	17.6	44 (39-48)		77 (72-81)	
Equation 4	17.3	44 (39-48)		78 (74-82)	
Equation 5	16.4	52 (47-57)		83 (79-86)	
Equation 6	17.7	44 (39-49)		76 (72-80)	

<i>P</i>													
15% Accuracy Level						30% Accuracy Level							
	IDMS	Eq 1	Eq 2	Eq 3	Eq 4	Eq 5		IDMS	Eq 1	Eq 2	Eq 3	Eq 4	Eq 5
IDMS							IDMS						
Eq 1	0.6						Eq 1	<0.001					
Eq 2	0.4	0.7					Eq 2	<0.001	0.9				
Eq 3	0.03	0.1	0.2				Eq 3	<0.001	0.2	0.2			
Eq 4	0.03	0.1	0.2	0.9			Eq 4	<0.001	0.09	0.06	0.6		
Eq 5	<0.001	<0.001	<0.001	0.01	0.01		Eq 5	<0.001	<0.001	<0.001	0.03	0.1	
Eq 6	0.03	0.1	0.2	0.9	0.9	0.02	Eq 6	<0.001	0.3	0.3	0.8	0.5	0.02

Note: Accuracy given as percentage of participants whose estimated GFR was within 15% or 30% of measured GFR. Abbreviations: CI, confidence interval; Eq, equation; GFR, glomerular filtration rate; IDMS, isotope dilution mass spectrometry; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; RMSE, root mean squared error.

The CG equation was modified with a correction coefficient. The Japanese coefficient of 0.789 (95% CI, 0.769 to 0.810) was obtained from the development data set and is provided as equation 6 in Table 3.

Comparison of Performance of the Equations

Performance in GFR estimation was evaluated among equations by using the development and validation data sets based on RMSE, bias, and accuracy of eGFR in reference to mGFR.

Accuracy in the Development Data Set

Performance of each derived equation was evaluated by using the development data set, as listed in Table 4. Bias is not compared because it is expected to be approximately zero for equations developed in the development data set. There were no significant differences in accuracy within 15% or 30% between equations 3 and 1 or between equations 4 and 2, reflecting no significant difference in precision.

Bias and Accuracy in the Validation Data Set

Performance of each derived equation was evaluated by using the validation data set, as

listed in Table 5. Bias was significantly less in equation 3 than in equation 1 ($P = 0.002$) and in equation 4 than in equation 2 ($P < 0.001$). Equation 3 provided GFR with significantly better accuracy within 15% than equation 1 ($P = 0.02$), but no significant difference in accuracy within 30% deviation ($P = 0.6$) between the 2 equations. There was a trend toward improved accuracy within 15% and 30% between equations 4 and 2 ($P = 0.06$). Equation 5 performed similarly to equation 4.

Correlation Between eGFR and mGFR

The correlation between eGFR and mGFR was evaluated in the combined population as shown for each equation in Fig 2. Intercepts and slopes for equations are listed in Table 6.

DISCUSSION

We previously reported that eGFR calculated using either the IDMS-MDRD Study equation modified by using the JSN-CKDI coefficient (0.741; equation 1) or the JSN-CKDI equation (equation 2) was more accurate than the unmodified MDRD Study equation in Japanese individu-

Table 5. Performance of GFR-Estimating Equations in the Validation Population

Equations	RMSE (mL/min/1.73 m ²)	Bias (mL/min/1.73 m ²)	Accuracy	
			Within 15% of mGFR (95% CI)	Within 30% of mGFR (95% CI)
IDMS-MDRD Study equation	25.2	12.0 ± 22.2	39 (34-45)	59 (54-64)
Equation 1	19.9	-5.9 ± 19.0	34 (29-39)	72 (67-76)
Equation 2	20.3	-7.9 ± 18.7	36 (31-41)	73 (69-78)
Equation 3	19.4	-1.3 ± 19.4*	43 (38-48)	73 (59-78)
Equation 4	19.1	-2.1 ± 19.0†	43 (38-48)	75 (70-79)
Equation 5	17.7	-1.2 ± 17.6	49 (44-54)	79 (75-83)
Equation 6	19.4	-1.7 ± 19.6	45 (40-50)	75 (70-79)

P													
15% Accuracy Level						30% Accuracy Level							
IDMS	Eq 1	Eq 2	Eq 3	Eq 4	Eq 5	IDMS	Eq 1	Eq 2	Eq 3	Eq 4	Eq 5		
IDMS						IDMS							
Eq 1	0.1					Eq 1	<0.001						
Eq 2	0.4	0.5				Eq 2	<0.001	0.6					
Eq 3	0.4	0.02	0.08			Eq 3	<0.001	0.6	0.9				
Eq 4	0.3	0.01	0.06	0.9		Eq 4	<0.001	0.3	0.06	0.6			
Eq 5	0.01	<0.001	<0.001	0.1	0.1	Eq 5	<0.001	0.02	0.08	0.08	0.2		
Eq 6	0.1	0.003	0.02	0.5	0.6	0.3	Eq 6	<0.001	0.3	0.7	0.7	0.9	0.2

Note: Accuracy given as percentage of participants whose estimated GFR was within 15% or 30% of measured GFR.

Abbreviations: CI, confidence interval; Eq, equation; GFR, glomerular filtration rate; IDMS, isotope dilution mass spectrometry; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; RMSE, root mean squared error.

als.¹⁹ The present study verifies our previous results, and accuracy of GFR estimation is improved further by means of newly derived equations, the modified IDMS-MDRD Study equation with the new Japanese coefficient (0.808; 95% CI, 0.728 to 0.829; equation 3) and the new 3-variable equation (equation 4). Bias was significantly reduced in equation 3 and 4 from that in equations 1 and 2 in the validation population. We also developed a 5-variable equation (equation 5). The new Japanese equations and the new Japanese coefficient for the IDMS-MDRD Study equation provided more reliable eGFRs in Japanese individuals. The present study had a larger number of participants than the previous study, and all samples were assayed for inulin and creatinine in a central laboratory.

In both the previous^{18,19} and present studies, the original IDMS-MDRD Study equation overestimated GFR in comparison to mGFR by using Cin in Japanese patients with CKD (Fig 2). The correction coefficient less than 1.0 indicates lower SCr levels in Japanese than in whites in the MDRD Study for equivalent levels of GFR.

SCr level is affected by 3 major factors: level of kidney function, skeletal muscle mass,² and amount of protein intake.²² In the steady state, creatinine excretion is a measure of creatinine generation from muscle or protein intake. Our data suggest that creatinine excretion was slightly greater than expected per kilogram of body weight, but less than observed in the MDRD Study because of lower body weight. Mean creatinine excretion values were 20.2 and 16.7 mg/kg/d in men and women in our study compared with 19.2 and 15.8 mg/kg/d in the MDRD Study, respectively.²³ Mean body weight was 60 kg in our study compared with 79 kg in the MDRD Study. Mean body mass index (BMI) was 23 kg/m² in the present study and 27 kg/m² in the MDRD Study.²³

Differences in creatinine excretion, body weight, and BMI between participants in our study and the MDRD Study are consistent with studies that have shown a mean skeletal muscle mass assessed by means of magnetic resonance imaging data significantly less in Japanese (men, 24.8 ± 3.5 kg; women, 14.7 ± 2.3 kg)²⁴ than in North Americans (men, 33.0 ± 5.3 kg; women,

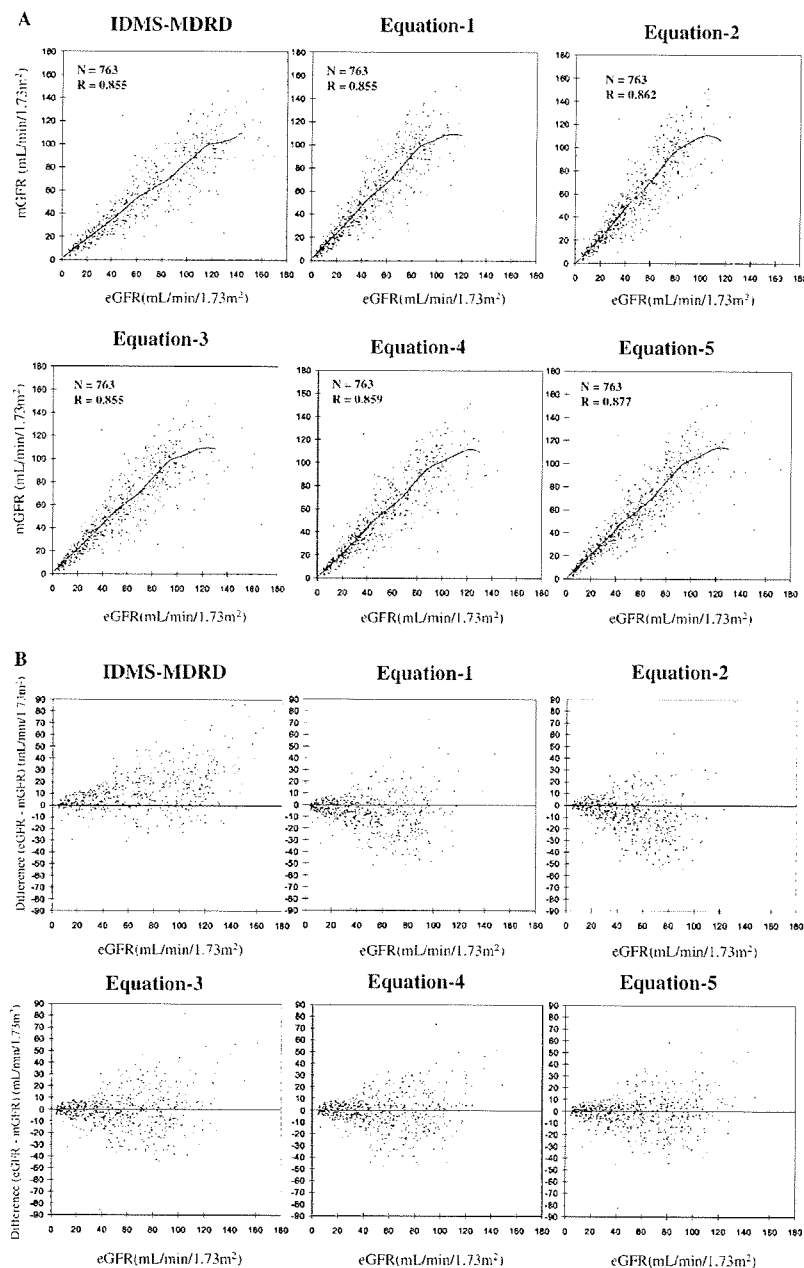


Figure 2. Correlation between estimated glomerular filtration rate (eGFR) using each equation and measured GFR (mGFR) in the combined population. (A) mGFR versus eGFR and (B) eGFR minus mGFR versus eGFR. Smoothed lines show the fit of the data. Abbreviations: IDMS-MDRD, isotope dilution mass spectrometry Modification of Diet in Renal Disease.

21.0 ± 3.8 kg; study population included whites [67%], blacks [17%], Asians [8%], and Hispanics [7%].²⁵

These differences in muscle mass are reflected as differences in SCr levels between Japanese and North American populations. Muscle mass significantly decreases with aging in Japanese men,²⁴ but does not significantly change in North

American men.²⁵ SCr values were lower and remained constant until age 70 years in Japanese for both men and women,²⁶ whereas values were greater and increased after age 40 years in whites and blacks²⁷: 0.831 mg/dL at age 20 to 39 years, 0.822 mg/dL at age 40 to 59 years, and 0.868 mg/dL at age 60 to 79 years in Japanese men versus 0.865 mg/dL at age 20 to 39 years, 0.883

Table 6. Intercepts and Slopes for GFR-Estimating Equations

Equations	Intercept (95% CI)	Slope (95% CI)	R ²
IDMS-MDRD Study equation	6.1 (3.5 to 8.6)	0.740 (0.708 to 0.771)	0.731
Equation 1	6.1 (3.5 to 8.6)	0.998 (0.955 to 1.041)	0.731
Equation 2	1.8 (-0.9 to 4.5)	1.123 (1.076 to 1.170)	0.743
Equation 3	6.1 (3.5 to 8.6)	0.915 (0.876 to 0.955)	0.731
Equation 4	5.1 (2.5 to 7.7)	0.943 (0.903 to 0.983)	0.738
Equation 5	4.5 (2.1 to 6.9)	0.944 (0.907 to 0.980)	0.770
Equation 6	6.7 (4.1 to 9.3)	0.908 (0.869 to 0.948)	0.730

Abbreviations: CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; IDMS, isotope dilution mass spectrometry; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

mg/dL at age 40 to 59 years, and 0.998 mg/dL at 60 years and older as calibrated to IDMS-traceable creatinine in white men. Mean noncalibrated SCr values in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) were 1.14 mg/dL at age 20 to 39 years, 1.16 mg/dL at age 40 to 59 years, and 1.28 mg/dL at 60 years and older²⁸ in white men (calibrated SCr = [SCr - 0.23] × 0.95).^{29,30} After age 50 years, urinary creatinine excretion decreases as body weight decreases in Japanese men. However, in whites body weight is not as good a marker to estimate urinary creatinine excretion as muscle mass. Lean body mass, not body weight, correlates with urinary creatinine excretion and muscle mass in whites.³¹

Differences in muscle mass are parallel to differences in obesity. The obese population (BMI > 25 kg/m²) increases with age in white Americans: 61% at age 20 to 39 years, 70% at age 40 to 59 years, and 74% at 60 years and older.³² However, obesity decreases after age 50 years in Japanese men: BMI greater than 25 kg/m² is 20% at age 20 to 29 years, 28.9% at age 30 to 39 years, 32.7% at age 40 to 49 years, 30.8% at age 50 to 59 years, 29.7% at age 60 to 69 years, and 26% at 70 years and older (Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare). It was reported that an increase of 5 kg/m² in BMI resulted in increase of 1.1% in SCr level.³³ With aging, skeletal muscle mass and protein intake decrease at a greater rate in Japanese than in whites, whereas the prevalence of obesity increases in whites, but not Japanese.

Altogether, these data are consistent with a correction coefficient less than 1.0 for modification of the MDRD Study equation for Japanese. In contrast, the correction coefficient for Chinese

is 1.233. Possible explanations for the large difference in correction coefficients between Japanese and Chinese studies may be differences in muscle mass in the study populations, creatinine assays, or GFR measurement methods. Additional study is required to understand the difference in GFR-estimating equations between Chinese and Japanese.

In the present study, no significant systemic bias was observed in SCr values used for the development of new equations by the panel of the Cleveland Clinic Laboratory. SCr values assayed using the enzymatic method were more accurate and had greater precision than other methods.² Although 95% of laboratories in Japan have switched to the enzymatic method from the Jaffé method, creatinine values must be standardized for use of the new equations.

Limitations of the present study are as follows. (1) The new Japanese GFR-estimating equations may not be applicable to the healthy population because they were derived mostly from patients with chronic kidney disease. Rule et al¹⁰ also suggested that the MDRD Study equation might systematically underestimate GFR in the normal healthy population. (2) Equations were derived from data for inpatients and outpatients. Some participants were hospitalized for renal biopsy as is customary practice in Japan, although some inpatient participants may have had clinical conditions related to creatinine metabolism.¹⁴ (3) About 15% of patients had diabetes, and GFR was estimated accurately for patients with diabetes with our new equations. However, GFRs calculated by using the MDRD Study equation and CG equations were underestimated in patients with diabetes over the range of eGFR of 90 mL/min/1.73 m² or greater.³⁴ We must further

study the accuracy of eGFR in Japanese patients with diabetes.

In conclusion, according to Cin data, the newly derived creatinine-based GFR-estimating equations accurately estimate GFR for Japanese. Although the 5-variable Japanese equation estimates GFR more accurately than other equations, SUN and albumin are not routinely measured in Japan. Because the new 3-variable Japanese equation provided reasonably accurate eGFRs, we recommend using the new 3-variable Japanese equation for GFR estimation from SCr level and age in clinical practice and for epidemiological study.

ACKNOWLEDGEMENTS

Author affiliations are as follows. Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan: Seiichi Matsuo, MD, PhD, Yoshinari Yasuda, MD, PhD; Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan: Enyu Imai, MD, PhD; Department of Functional Diagnostic Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan: Masaru Horio, MD, PhD; Department of Nephrology, Kumamoto University, Graduate School of Medicine, Kumamoto, Japan: Kimio Tomita, MD, PhD; Forth Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan: Kosaku Nitta, MD, PhD; Department of Nephrology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Science, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan: Kunihiro Yamagata, MD, PhD; Department of Nephrology, Juntendo University, Tokyo, Japan: Yasuhiko Tomino, MD, PhD; Division of Nephrology, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan: Hitoshi Yokoyama, MD, PhD; and First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan: Akira Hishida, MD, PhD.

The following investigators participated in the project for developing the Japanese equation for estimated GFR: Asahikawa Medical University: Kenjiro Kikuchi, Masakazu Haneda; Hokkaido University Hospital: Seiji Hashimoto; Sapporo Medical University: Nobuyuki Ura; Tohoku University Hospital: Sadayoshi Ito, Hiroshi Sato; Fukushima Medical University: Tsuyoshi Watanabe; Jichi Medical University: Yasuhiro Ando, Eiji Kusano; Gunma University: Yoshihisa Nojima; University of Tsukuba: Kunihiro Yamagata, Chie Saitoh; Toride Kyodo General Hospital: Tatsuo Shiigai, Yoshitaka Maeda; Saitama Medical University: Hiromichi Suzuki, Yusuke Watanabe; Saitama Medical Center: Tetsuya Mitarai, Hajime Hasegawa; The University of Tokyo: Toshiro Fujita; Jikei University: Tatsuo Hosoya; Nihon University: Koichi Matsumoto, Takayuki Fujita; Tokyo Women's Medical University: Kousaku Nitta; Tokyo Women's Medical University Medical Center East: Tsutomu Sanaka; Tokyo Medical and Dental University: Eichiro Kanda, Sei Sasaki; Juntendo University: Yasuhiko Tomino;

Tokyo Medical University Hospital: Toshiyuki Nakano; Showa University: Tadao Akizawa, Hirokazu Honda; Showa University Fujigaoka Hospital: Yoshihiko Inoue, Ashio Yoshimura; Toranomon Hospital: Hiroshi Tsuji; Toho University: Yasushi Ohashi; Teikyo University: Hideaki Nakajima Shunya Uchida; Kyorin University: Akira Yamada; Yokohama City University: Satoshi Umemura, Mai Yanagi; St Marianna University: Hiro Yamakawa, Kenjiro Kimura; Niigata University: Shinichi Nishi, Fumitake Gejyo; Hamamatsu University: Hideo Yasuda, Tomoyuki Fujikura; Nagoya University: Seiichi Matsuo; Aichi Medical University: Hirokazu Imai, Wataru Kitagawa; Fujita Health University Hospital: Satoshi Sugiyama; Mie University: Shinsuke Nomura, Eiji Ishikawa; Toyama Prefectural Central Hospital: Masahiko Kawabata, Hiroyuki Iida; Kanazawa University Hospital: Takashi Wada; Kanazawa Medical University: Hitoshi Yokoyama; University of Fukui Hospital: Haruyoshi Yoshida; Shiga University of Medical Science: Takashi Uzu, Masayoshi Sakaguchi; Kyoto University Hospital, Atsushi Fukatsu; Osaka University: Yasuyuki Nagasawa, Shiro Takahara; Osaka City University: Eiji Ishimura, Yoshiki Nishizawa; Kobe University: Masafumi Fukagawa, Michio Umezumi; Hyogo College of Medicine: Nakanishi Takeshi, Izumi Masaaki; Okayama University: Hitoshi Sugiyama, Hirofumi Makino; Kawasaki Medical School: Naoki Kashi-hara, Tamaki Sasaki; Hiroshima University: Noriaki Yorrioka; University of Tokushima, Toshio Doi; Kagawa University: Masakazu Kono; Ehime University: Takafumi Okura; Kyushu University Hospital: Kazuhiko Tsuruya, Akiko Ono; Fukuoka University: Takao Saito, Yasuhiro Abe; Nagasaki University: Akira Furuu; Kurume University: Seiya Okuda; Kumamoto University: Kimio Tomita; University of Miyazaki: Shouichi Fujimoto; University Hospital of the Ryukyus: Iseki Kunitoshi, Schuichi Takishita; Koto Hospital: Isao Ebihara, Yuko Shima; Nara Medical University: Koji Harada, Yoshihiko Saito; Dokkyo Medical University: Atsushi Numabe, Toshihiko Ishimitsu; Kitano Hospital: Eri Muso, Toshiyuki Komiya; Musashino Red Cross Hospital: Ryoichi Ando; Toyonaka Municipal Hospital: Megumu Fukunaga; Ohmihachiman Community Medical Center: Tsuguru Hatta; Sendai Shakaihoken Hospital: Osamu Hotta; Tosei General Hospital: Inaguma Daijo; Matsuyama Clinic: Kazuhiro Matsuyama; Rokko Island Hospital: Naoyuki Nakano; Shuwa General Hospital: Masashi Inoshita; Kanagawa Rehabilitation Hospital: Masahisa Kusaka, Masato Mizuguchi.

Support: This study was supported by a grant from the Japanese Society of Nephrology.

Financial Disclosure: None.

REFERENCES

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function. *N Engl J Med* 354:2473-2483, 2006
2. Mayers G, Miller G, 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
3. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al: The burden of kidney disease: Improving global outcome. *Kidney Int* 66:2681-2683, 2004

4. Levey AS, Eckardt K, 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
5. Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 130:461-470, 1999
6. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976
7. Levey AS, Coresh J, Greene T, 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
8. Poggio E, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall P: Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16:459-466, 2005
9. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, et al: Comparison of cross-sectional renal function measurements in blacks with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimating glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 38:744-753, 2001
10. Rule A, Larson T, Bergstralh E, Slezak J, Jacobsen S, Cosio F: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 141:929-937, 2004
11. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16:763-773, 2005
12. Hallan H, Assberg A, Lindberg M, Johnsen H: Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 44:84-93, 2004
13. Zuo L, Ma Y, Zhou Y, Wang M, Xu G, Wang H: Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 45:463-472, 2005
14. Poggio E, Nef P, Wang X, et al: Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 46:242-252, 2005
15. Stevens L, Coresh J, Feldman H, et al: Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 18:2749-2757, 2007
16. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, et al: Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis* 50:21-35, 2007
17. Ma Y, Zuo L, Chen J, et al: Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17:2937-2944, 2006
18. Imai E, Horio M, Nitta K, 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
19. Imai E, Horio M, Nitta K, et al: Modification of the Modified Diet Renal Disease (MDRD) Study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 50:927-937, 2007
20. Horio M, Orita Y, Manabe S, Sakata M, Fukunaga M: Formula and nomogram for predicting creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Clin Exp Nephrol* 1:110-114, 1997
21. Walsler M: Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11:S73-S78, 1987 (suppl)
22. Levey AS, Bosch J, Coggins C, et al: Effects of diet and antihypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 7:556-566, 1996
23. Kopple JD, Green T, Chumla WC, et al: Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD Study. *Kidney Int* 57:1688-1703, 2000
24. Sanada K, Kuchiki T, Miyachi M, McGrath K, Higuuchi M, Ebashi H: Effects of age on ventilatory threshold and peak oxygen uptake normalised for regional skeletal muscle mass in Japanese men and women aged 20-80 years. *Eur J Appl Physiol* 99:475-483, 2007
25. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 89:81-88, 2007
26. Imai E, Horio M, Iseki K, et al: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese population predicted by MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 11:156-163, 2007
27. Coresh J, Astor B, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Disease* 41:1-12, 2003
28. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al: Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 32:992-999, 1998
29. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 53:766-772, 2007
30. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al: Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 39:920-929, 2002
31. Forbes GB, Bruining GJ: Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 29:1359-1366, 1976
32. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 295:1549-1555, 2006
33. Stevens LA, Greene T, Li L, et al: Factors Other Than GFR Influencing Serum Cystatin. Annual Meeting of the J Am Soc Nephrol. 2007 Renal Week. Available at: <http://www.abstracts2view.com>. Accessed December 4, 2008
34. Chudleigh RA, Dunseath G, Evans W, et al: How reliable is estimation of glomerular filtration rate at diagnosis of type 2 diabetes? *Diabetes Care* 30:300-305, 2007

ネフローゼ症候群をめぐる最近の話題

日時 平成20年10月31日(金)

場所 日本内科学会事務局会議室

司会	どい 土井	としお 俊夫	(徳島大学腎臓内科)
	ふかつ 深津	あつし 敦司	(京都大学腎臓内科)
	わだ 和田	たかし 隆志	(金沢大学腎臓内科)
	たけおか 竹岡	ひろや 浩也	(兵庫県立尼崎病院腎臓内科)
	きし 岸	ふみ 史	(徳島大学腎臓内科)

(発言順)

土井 「ネフローゼ症候群をめぐる最近の話題」という題目で、座談会を始めさせていただきます。ネフローゼ症候群は、内科学会雑誌でこの10年間全く取り上げられておりませんが、現在でも非常に重要な疾患ですので、この機会に実地医家の先生方に再認識していただくとともに、最近の話題にも触れたいと思います。

本日は、大学、基幹病院及び腎臓病診療の第一線で主治医として活躍されている先生方にご討論いただき、一般内科医、実地医家の先生方、及び研修医の先生方にネフローゼ症候群の現状をご理解していただくように、話を進めていきたいと思ひます。

ネフローゼ症候群は大量のたんぱく尿による低たんぱく血症の結果、浮腫が生ずる代表的な腎疾患であります。一般にステロイドが奏効する場合がありますが、治療に抵抗する症例も多くあり、非常に重篤な結果に陥る場合も少なくありません。このような病態は難治性ネフローゼ症候群と称されていますが、最近では病態によっては治療法の開発にも進歩がみられておりますので、今回の座談会ではこのような治療法の進歩にも触れていきたいと思ひます。

まず、ネフローゼ症候群とはどのような疾患なのか。臨床医が認識すべきネフローゼ症候群の診断と分類、及びその概略について、ご説明をしていただきたいと思います。深津先生、よろしくお願ひいたします。

ネフローゼ症候群とは

深津 ネフローゼ症候群は、諸外国のテキストブックでは古典的となった定義ですが、明確な定義があります。大量にたんぱく尿が出るということで、1日に尿たんぱくが3.5 g以上出る、血清アルブミンが3 g/dl以下になる、血清総たんぱくが6 g/dl以下になる、さらには高脂血症で、総コレステロール値が250 mg/dl以上になる、浮腫が出るというような定義があります。

ですから、この定義に当てはまる疾患はすべてネフローゼ症候群になるわけですが、その予後とか治療法、あるいは概念的にどういう疾患かを考える上で、非常に大事なポイントがあります。まず、一次性と二次性をはっきりわけることが大事だと思います。二次性については、二次性の疾患の治療が目標になるからで

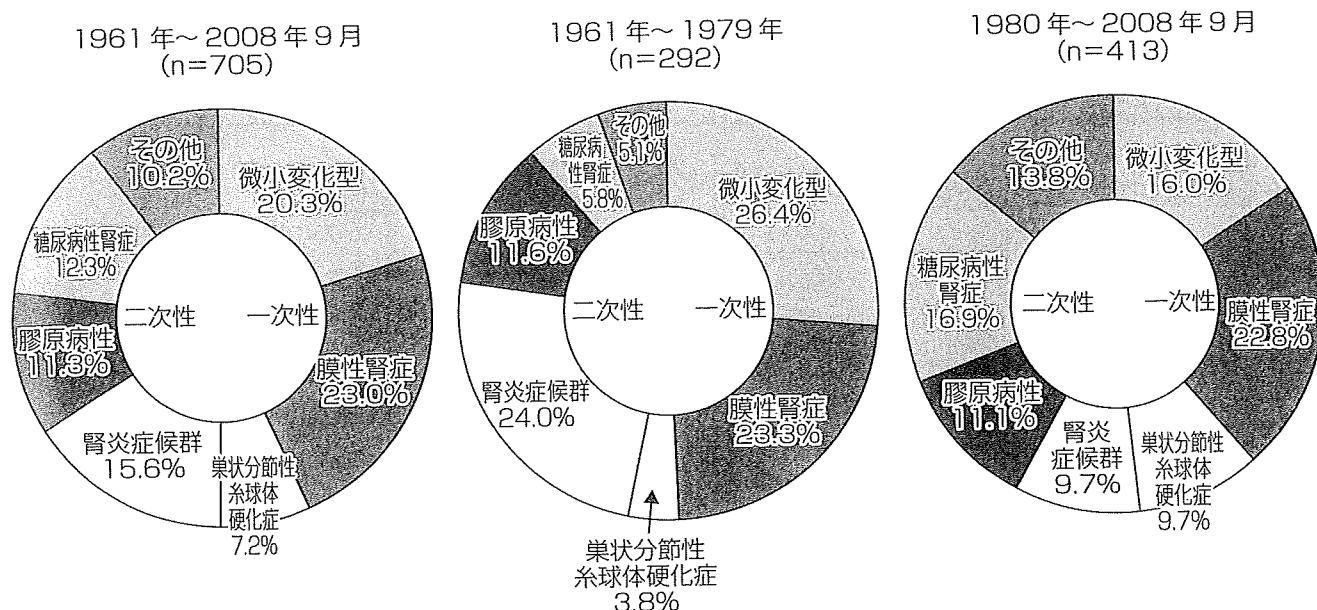


図4. ネフローゼ症候群の年代別基礎疾患

それから、いわゆるこの定義を満たすような疾患を含めて、欧米では糸球体腎炎そのものを、ネフローゼ症候群と腎炎症候群の2つに分けて考えることが今主流になっていると思います。

その考え方で言うと、例えばたんぱく尿が非常に大量に出ていて、ネフローゼ症候群の定義を満たすような腎炎、例えばIgA腎症などでも、ネフローゼ症候群ということになるのですが、この場合は病気の性格上腎炎症候群としてとらえられます。ここでいうネフローゼ症候群は、いわゆる腎炎症候群ではない、例えば臨床的には血圧がそんなに高くないとか、血尿がひどくなく尿所見がそれほど活動的でなくたんぱく尿が主体であるというような病態を中心に考えた方がいいと思います。そうしないと治療法、予後が全く違ってくると思いますので、そういう意味でのネフローゼ症候群という形で、ここでは進めていきたいと思っています。

分類的には、一次性と二次性、それから組織学的な診断で分類されます。組織学的に高頻度のものとして、微小変化型、膜性腎症、巣状糸球体硬化症があります。その他に、ネフローゼ症候群をとるもので、一次性のものとしては、膜性増殖性糸球体腎炎、さっき申し上げたIgA

腎症などがありますけれども、これはむしろ腎炎症候群として分類されていると思います。本日の話題は一次性としては微小変化型と膜性腎症と巣状糸球体硬化症が話題の主体になると思います。

土井 特に今腎炎症候群と言われたのには、腎炎の末期像のネフローゼ症候群をとるようなタイプも含まれますので、今回ははずして考えます。ネフローゼ症候群の最近の動向と、その基礎疾患の変化に関して、和田先生お願いします。

ネフローゼ症候群の動向と基礎疾患の変遷

和田 先ほど深津先生から、分類というところで、一次性、二次性という言葉が出ましたが、1961年から当科で統計を取り始めましたので、全体像を眺めるために、その結果をここにお示しします(図)。これまで当科において腎生検で確認したネフローゼ症候群は705例ございます。前半20年と後半約30年とに分けて考えますと、全体的に二次性が増えてきているというのが、現在の傾向ではないかと考えます。1961年からの統計では、全体で二次性が34%を占めていま



土井俊夫氏

す。1980年からの統計をみますと、約42%ということですので二次性の割合が増えています。

これは私どもの施設だけではなく、いくつか同様の報告がされています。例えば平成17年の日本内科学会誌5月号に、新潟大学の下條（文武）先生のグループが報告されています。やはり二次性のネフローゼ症候群の割合が増えており、約30%が二次性疾患に合併しているという報告をされています。

この中で内訳を見てもみますと、特に60歳以上の高齢者が多くなっているというのがひとつの特徴だろうと思います。実際、見てみますと、生検の安全性、あるいは高齢化、そして糖尿病の増加、こういったものがこの背景にあるのではないかと考えます。

実際の疾患の内訳をみてまいりますと、増えてまいりましたのは糖尿病性腎症です。糖尿病性腎症は腎生検をしていない例もございますので、実際はもう少し多いのではないかと推測されます。変化がないものが、先ほど深津先生からもお話がありました膜性腎症で、これの割合には大きな変化はございません。これが現在の動向ではないかと考えられます。

また、二次性ネフローゼ症候群はその背景により分類されます（表）。分類の観点はいろいろあるかと思いますが、例えば全身性疾患に伴

表. ネフローゼ症候群の分類

1. 一次性糸球体疾患
 - 微小変化
 - 巣状分節性糸球体硬化
 - 膜性腎症
 - 増殖性糸球体腎炎
2. 二次性糸球体疾患
 - 全身性疾患に伴う糸球体腎炎
 - 代謝性疾患に伴う糸球体病変
 - 感染症に伴う糸球体病変
 - 過敏症に伴う糸球体病変
 - 腫瘍に伴う糸球体病変
 - 薬剤に伴う糸球体病変
 - その他の糸球体病変
3. 遺伝性腎疾患

（朝倉書店 内科学 第九版より引用）

うもの、薬剤に伴うもの、感染症に伴うもの、過敏症に伴うもの、悪性腫瘍によるもの、薬剤によるもの、遺伝性によるもの等に分類され、ネフローゼ症候群の病態を形成しているものと考えられます。

ネフローゼ症候群の病態と合併症

土井 ネフローゼ症候群の分類と概念的なお話をさせていただきましたけれども、実際にネフローゼ症候群をきたした時の病態に関して、少し話を進めていきたいと思います。ネフローゼの病態とその問題になる合併症が、確かに重篤になって死亡に至る場合もありますけれども、そういうことに関して、和田先生、少しお話をお願いします。

和田 この病態と合併症、その死亡の原因というのは、密接に関係すると思います。もちろんこれは一次性、二次性によって、その基礎背景が変わってくるのが推測されます。この中で、元々の疾患概念は、たんぱく尿がもれるというのが一義的ですので、そのたんぱく尿の内容、性状等によって大きく変わってくると思います。

その中でやはり病態と合併症の中で、特に死

因にも関係するものというのは、少なくとも3つは考えなくてはいけないと思います。すなわち、血栓症、感染症、そして急性腎不全の3つです。

高齢者ネフローゼ症候群の特徴

土井 特にこういうネフローゼ症候群の患者さんの場合、高齢者で増えているということで、高齢者ネフローゼ症候群の注意すべき特徴ということ、竹岡先生、お願いします。

竹岡 実地医家で患者さんを色々診させていただいています。2007年私どもの施設でのネフローゼの患者さんは37名でした。ただし糖尿病性腎症ははずしております。男女比では、2:1で、男性が優位でございました。平均年齢は62.8歳で65歳以上が19名で、最高齢者は87歳でした。やはり高齢者の頻度が非常に高くなったなという感じを抱いております。

病態では浮腫が一番多いわけですが、先ほど和田先生が触られたように、急性期で入院してこられる時点で、いわゆる膠質浸透圧が下がり循環血液量が減って、腎前性腎不全を合併するような形で受診される患者さんも多々見受けられます。診断のところ、高齢者では二次性が増えてきているというお話がございましたが、やはりその印象を強く持ちます。最近私どもで経験した患者さんですけれども、主訴は体重減少で消化器内科を受診されました。たんぱく尿に気づかれて、一連の検査を終えた後に腎臓内科に紹介いただいたわけですが、結果はALアミロイドーシスでした。浮腫やむくみという症候だけでネフローゼ症候群をとらえると落とし穴にはまることを痛感した症例でした。

一次性、二次性を、スクリーニングするわけですが、特に高齢者においては、二次性で注意すべきは、パラプロテイン腎症とかアミロイドーシスですね。それ以外には、薬剤惹起性のものを注意しておく必要があると思っています。た



深津敦司氏

んぱく電気泳動法はクラシックですが有用な検査で、通常 γ 分画にMピークが出ますが、 β のところも出てくることがあるので、鋭いピークではなくて β に出現するものには注意が必要ではないかと思っております。

一次性が強く疑われる場合、当然ながら腎生検を行うことは論を待たないわけですが、高齢者では、安静保持が困難なケース、あるいは心疾患の合併で抗凝固薬や抗血小板薬を服用しているケース、またステントが入ってしまっているケースなど、腎生検したくても危険でできないという状況があります。それに対してどう治療を行うか、現実的には経験的な治療で当たらざるを得ないという状況があります。こうしたケースは今後の課題と考えています。

一次性のものとしては、やはり膜性腎症、微小変化型というのが多い印象です。高齢者の膜性腎症では、悪性腫瘍、あるいは悪性リンパ腫というようなものに注意が必要ですが、悪性腫瘍をどこまで追究するかというのは、大いに議論があるところです。すべてスクリーニングをするわけにはいかないということで、私どもでは、治療でステロイドを使う頻度が高いので、消化管の一連の検査と、胸腹部のCTというような形でのスクリーニングが多くなっております。現時点では全例でPETをやるかという、現状



和田隆志氏

ではそこまではやっていないというのが状況です。

それ以外には、深津先生がおっしゃった腎炎症候群に入りますが、半月体形成性をともなうネフローゼです。高齢者では治療に難渋することが多く、免疫抑制剤などを強力に使うということになります。そのため感染症などのリスクを常々気にしております。

もう一つ、パラプロテインネミアという病態では、診断は比較的容易につきますが、骨髄腫の診断を満たさないMGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)の問題があります。確定診断はついたが特別な治療をしないで、そのままずっと診ていくということになってしまっていて、後に骨髄腫に移行してしまうかもしれないということがあります。専門領域を超えて内科医の立場で注意しておかないと、患者さんの不幸になってしまうということになります。

治療では、栄養面を考えると、ネフローゼ症候群ではたんぱく制限と塩分制限が必要ですが、高齢者では摂食量も落ちて、しばしば低栄養になりがちです。しかも味が口に合わないという問題です。こういう点は漫然と食事の指示を出すのではなく、実際の摂食状況に注意を払う必要があります。

それと感染症の問題がございますが、予防的にST合剤などを使っているわけです。しかしこのST合剤での血球減少、あるいは肝障害というものが散見されますので、これも高齢者においては注意が必要です。

もうひとつ、血栓症の問題を和田先生が挙げてくださいました。この血清アルブミン値が2 g/dlを切るような症例においては、ヘパリンやワーファリンを使うというようなことをするわけですが、原則安静になっております。ただ安静療法は血栓症を助長しますので、床上で足を動かしていただくようなことを患者さんに勧めるようにしています。

もうひとつ、ステロイド使用という観点から骨への問題に触れる必要があります。ステロイド量、5 mg換算にして3カ月以上というような症例に対しては、ガイドラインはビスホスフォネートを使うということを示しています。高齢者の場合、ビスホスフォネートを服用して座位を保つことが困難なケースがみられます。こういうケースに対しては、活性型ビタミンDと乳酸カルシウムの補充というような形で当たらざるを得ないわけですが、これはとても落とし穴があって、漫然とした使用では高カルシウム血症なんていうことになってしまいます。

以上、日常患者さんを診させていただいている視点から、高齢者ネフローゼの問題点を述べさせていただきました。

土井 特に高齢者ではネフローゼ症候群での問題が多いものですから、今のような注意点は実地医家の先生方にも是非知っていただきたいと思えます。

深津 さっきの病態と合併症のところでも、高コレステロール血症・高脂血症の話が出ましたが、その治療についてはどうでしょうか。スタチン製剤を使うかどうかですが、なかなか効かない例が多いと思いますけれども、高コレステロール血症があることで、なんらかの合併症を起こすかどうかということが問題となります。

教科書的には動脈硬化を進めるということになっています。実際、HDLコレステロールも上がることが多いということもあり、またネフローゼの治療で改善するということもあり、その適応について微妙なところがあります。一応スタチンは加えても、なかなか効かない例が多いと思いますが、どのように対処されていますか。

竹岡 高コレステロール血症は、もちろんネフローゼに伴って二次的に上がってくるわけですから、一義的にはネフローゼの治療が優先だと思います。

深津 ネフローゼ状態が治ればいいんですね。

竹岡 治ればいいですけども、その治療の間に併用薬との問題がなければ、私はスタチンを使うようにはしています。

深津 原則としてやはり使っているんですね。

土井 ただ、著効はなかなかしないでしょう。

竹岡 あまり効かない場合が多いですね。また、研修医の先生方によく話すのですが、シクロスポリンが入ったときのスタチンの使用というのは、常に注意しておかないといけないと。

深津 禁忌薬とされる組み合わせもありますね。

竹岡 そうです。

深津 ただ、逆にシクロスポリンの濃度が上がることもあるんです。

土井 高齢者の問題、それ以外の問題に関して何かありますか。

深津 安静ですが。

竹岡 原則、ネフローゼというと安静のように言われていると思いますが、血栓症というような観点からいうと、できるだけ動いてほしい。それからもちろん症状がある程度落ち着いた段階ですけども、高齢者の場合、努めて立位とかというような形で、骨への負荷は、とってもらうような事をしています。

深津 うちには別に安静を特に勧めていないんです。

土井 他に高齢者での問題点でご意見はござ



竹岡浩也氏

いますか。

岸 高齢者でひとつ、最近の高齢化社会が進んでいることもあると思いますが、超高齢者、80歳を超えたネフローゼ症候群の方も時々おられます。ステロイド治療で精神症状が出てきたりすることが多い上に、元々軽い認知症があって、入院することによって認知症がひどく進んでしまう方がいます。気をつけることとして、家族への説明と、家族の協力がきちんと得られて、薬のコンプライアンスが守れるかどうかということが、重要だと思います。

和田 確かに高齢者は全身管理が特に重要だと思います。その中で、いろいろな薬剤による修飾というのはやはり重要だろうと思います。先ほど竹岡先生もおっしゃっていただきましたが、その中でいわゆる古典的にネフローゼ症候群をきたす薬剤、あるいは腎障害、腎機能を低下させる薬剤が知られています。その古典的な薬剤以外に、やはりネフローゼ症候群を起こすことが知られるようになった薬剤がいくつかございます。例えばビスホスフォネートも新しくネフローゼ症候群をきたすということが知られるようになってきています。インターフェロンを始めいろいろな薬剤の使用時には臨床的に注意が必要だと考えています。

土井 古典的な薬の問題ですけども、消炎



岸 史氏

鎮痛剤のNSAIDsでもネフローゼ症候群を来します。

和田 NSAIDsは非常に重要です。

土井 ネフローゼ症候群と急性の間質性腎炎みたいなものをきたすこともよくありますし、その辺の注意も薬では必要だと思いますが、

和田 古典的にはいわゆる金製剤、D-ペニシラミンやメトトレキセートなどの抗リウマチ薬があります。

竹岡 ブシラミンによるネフローゼは有名ですが、最近は頻度が非常に減ってきました。

和田 従来の薬剤によるネフローゼ症候群は確かに頻度が減った印象があります。やはり、生物製剤の使用が増えてきていることによるのでしょうか。

竹岡 そうですね。インフリキシマブ等が使われるようになって非常に減ったと思います。

難治性ネフローゼ症候群

土井 では次の問題の難治性ネフローゼ症候群のことに関する最近の動向に関して、和田先生いかがでしょう。

和田 難治性ネフローゼの定義を確認しておきたいと思います。2002年に出ました厚生労働省研究班報告の難治性ネフローゼ症候群（成人

例)の診療指針では、「種々の治療(ステロイドと免疫抑制療法の併用は、必須)を施行しても、6か月間の治療期間に完全寛解ないし不完全寛解I型に至らないもの」という定義がございませう。

しかし実際臨床の場面で問題になってくるのは、ステロイドを1~2カ月使って、やはり寛解に至らない、いわゆるステロイド抵抗性、こういったものが臨床的には問題になってくるのではないかと考えられます。これは現在、成人難治性ネフローゼ症候群診療指針の改定案が検討されていると伺っております。

やはり2002年の診療指針をひも解いてみますと、一次性ネフローゼ症候群のうち、10~12%はこの難治性ネフローゼ症候群にあたると言われています。男女比で見ますと、1.3:1.5で、男性が若干多いと報告されています。年齢的には成人領域ですと、50歳代に多いということになっております。実際に私どもが診させていただく中で、先生方もご実感があると思いますが、膜性腎症、それから巣状分節性糸球体硬化症が多いと思います。40%が膜性腎症で、20%が巣状分節性糸球体硬化症と考えられています。

実際、その中で難治性ネフローゼ症候群の治療の選択、予後の推定等をどのようにしていくかということが、やはり臨床上大きな問題になってまいります。例えば膜性腎症を例にとりますと、膜性腎症は20年の経過で40%の方が腎不全に至っています。一方で完全寛解もあり、非常に多様性があるということが臨床的にわかっているわけです。その多様性はいったい何が規定しているのかということになると思いますが、元々免疫複合体によりたんぱく尿が出現するというメカニズムを考えたときに、その免疫複合体の沈着のパターン、多様性というものが、この臨床的な背景をなしているのではないかと推測しています。そのため、電子顕微鏡的な分類を初回腎生検で行い、治療の選択等を考えているというのが、現在の実情です。

土井 ほかに難治性ネフローゼに関して、実

際に難治性のネフローゼの患者さんを診ていると非常に困るということがあられると思うのですが、岸先生、どうですか。

岸 現在、経験している症例で、難渋している症例がありますが、これは難治性ネフローゼ症候群、というよりもステロイドや免疫抑制剤を使えない状況にあるということです。というのはB型肝炎を持っている人で、すでに免疫がすごく落ちてしまっている状況であって、ステロイド、免疫抑制剤もなかなか使いにくいという状況で、全身浮腫があり、血行動態が保てなくなってしまうと、結局カテコラミンを使いながらIgG大量療法や血漿交換もしたんですけども、よくなりませんでした。この症例は結局透析をしながら、限外ろ過で水を引いて、無尿状態にして、ネフローゼ症候群の方は治まらせたという状況になりました。循環動態が保てなくなって、治療法として腎機能を廃絶させる、つまりは無尿にするという選択をするべきなのかどうなのかということと、まだ結局感染症のコントロールがつかなくて難渋しているんですけども、このような場合の治療法の選択を、先生方、どうされているかを教えて頂きたいのです。

土井 これは、私も一緒に経験している症例で、要するにネフローゼ症候群の病態があり、栄養状態も悪く食べられなくて、このままおいて何も治療をしなければ、もう重篤な結果の予測ができ、不幸な転帰になるのが見えていますので、そういう最後の選択をして、腎臓を廃絶させるという方向で治療をしたんですけども、先生方がそういうご経験とかございますでしょうか。

深津 ありますね。当院でも今ちょうど1例、B型肝炎では非常にウイルス量が多いんですけども、肝酵素が動いていない症例のネフローゼ症候群で、1回目、何年か前、ステロイドがよく効いたんです。そのときもウイルス量は増えたことがわかっています。今回再発して、ステロ

イドは基本的に使えない、使わないほうがいいだろうという話になって、シクロスポリンとミゾリピンを使っているのですが1カ月半位してもちっともよくなりません。かといって、全身浮腫は悪くないので、なんとかむくみをコントロールしながらみていました。血清アルブミンが1.5 g/dl以下だったのですが、3カ月たってやっと改善してきました。

そういう、本当に難渋している例に、シクロスポリンをかなり高濃度にして、血中濃度ピーク値で2,000 mg/mlを超えることもあるのですが、それで効いてきているという例もあるんですね。そのような状態では土井先生がおっしゃったように、たぶん先生方もそうだと思うんですけども、僕はやはり腎臓廃絶というのはやはり言いにくいんです。

土井 先ほどの症例はアルブミンがもう0.5 g/dlをきっていて、しかもリンパ球がほとんどないような人ですので、治療法がほとんどないという状態です。

深津 積極的な腎機能廃絶というより血液浄化法の一つの限外濾過でみて行きます。

土井 そうです。体液管理を体外循環療法で行わざる得ないのです。

深津 それと同時に腎機能が落ちてくるということもあるかもしれませんが、廃絶させるというのはなかなか言いづらいところはあると思うんです。

土井 本当に特殊な例だと思いますが、そういう症例も実際にはあるということ、実地医家の先生方にも知っていただきたいと思います。

診療科の連携

土井 次に、いちばん大きな問題になるんですが、ここの課題として、医療連携ということで、実際に今のネフローゼ症候群は二次性の疾患とか、全身の病態がありますので、他の診療科との連携ということが非常に重要な課題にな

ると思います。特に血液疾患では、血液の疾患に対する治療と腎臓のネフローゼの治療と併用に、一緒に治療をやっていかなければいけない場合も多くあります。その辺のことに關して、大学病院のほうから何か意見はございませんか。

深津 大学は各科がはっきりわかれておりますので、要するに二次性の疾患の場合に、どちらが主体的に治療するか、つまり全身状態をどちらが主体でみて行くかという、これが一番大事になってくると思います。關係する科としては、糖尿病科、それから膠原病、免疫疾患を扱う科、それからリウマチ關係だと整形外科、あと薬剤によるものだと科に無關係です。それに循環器内科といま土井先生がおっしゃった血液内科です。

一応連携ということなのですが、血液疾患の場合の連携がいちばん難しいところがあるかもしれません。やはり血液疾患で、ネフローゼ症候群、あるいは腎機能障害が出現した場合に、血液疾患の治療そのものが、さらに腎機能障害を進めるといふこともあります。血液の疾患ですから、血液の先生方が治療の主体になると思うんですけども、腎機能の問題をこちらがフォローしていくというのは、必要であると思います。

二次性ネフローゼ症候群の場合には、主体としてはやはり腎臓内科で診ていって、その關係科の治療が必要な場合に、そちらの治療を補助的に仰ぐという形が主体になるかと思ひます。

土井 例へば、アミロイドーシスなんかで、末梢血の幹細胞移植とかは、我々も血液内科と一緒に経験しているんですが、和田先生、これはどうでしょうか。

和田 いわゆる末梢血幹細胞移植はじめ移植医療が我々の大学の血液内科でも非常に盛んですので、いろいろとご加療いただき感謝しております。その場合には密接な關係が必須だと思ひています。そのあたりは、お互いのカンファレンスに症例を出して、密接な連携を取ることを

常に意識してやっております。特に、先ほども話題になりましたALアミロイドーシスでの末梢血幹細胞移植による有効例というのも経験しています。

土井 そうですね。非常に効果があります。効くと非常にうまくいくという治療ですので、今後のそういう疾患に対する展望はあると思ひます。その他にありますか。

岸 先生方が仰られた事と大体同じですが、私は去年まで一般病院で働かせていただいて、今年大学病院に戻りました。やはり大学病院はすごく壁が厚いというか、垣根が高いです。臨床病院にいたら、ちょっと相談してすぐにできる検査や治療が、大学病院では1つ1つ、1週間待ちとか遅れていくので、少しでも早く対応することが私たちには必要になってくる。それを予想しながら、早めの対応をするようにしています。

他の科で追加させて頂きますと、ステロイドを長期使用することになれば、眼科のスクリーニングも出すようにしています。

土井 特にネフローゼ症候群は重篤な時に、やはり早期診断で早く治療方針を決めるということですので、そういうところでもやはり課題は残っていると思ひます。竹岡先生、一般病院では、どうですか。

竹岡 一般病院では診療科間の垣根は低いです。先ほど出てきた血液疾患に關連したものを、我々が最初に診断するようなチャンスがあるわけですね。末梢血幹細胞移植のような例は、血液内科に任せざるを得ませんが、VAD療法、あるいはVAD-Dxといった治療は、我々の科でも行っております。

比較的早期に遭遇する治療上の副作用については、やはり専門家の意見を聞きたいですし、呼吸器科、血液内科や眼科と連携しながら、彼らの介入を得つつも主体は我々で全身管理をやっています。逆に、他科に浮腫やネフローゼ症候群の症例が生じた場合、我々がバックアップに

行くという形で、垣根や遠慮はないと思っています。

こうした経験をしながら、両科あるいは複数科で診ていくことで、お互いにネフローゼ症候群というのはこういう病気だということを経験していくわけで、自分の領域だけじゃなく、関連した広い範囲を知ることができます。こうした連携は、総合内科医としての視点の涵養に重要です。

土井 特にネフローゼ症候群は全身の病気ですし、合併症も全身に出てきますので、特に連携をもって、早期に対処しなくてはいけないと思いますね。

竹岡 諸科の専門医が、ネフローゼに対して関心をもち、自ら経験していただくということが一番大切だと思います。

実地医家との医療連携

土井 もうひとつの医療連携として大切なことは、実際に実地医家との連携になると思います。特に我々みたいな腎臓病の専門医に対して、どのようなときに紹介していただき、それをどのように実地医家の先生に戻して、一緒に連携してやっていくかというのが課題になると思うのですが、その点に関して和田先生、いかがでしょうか。

和田 これは2007年に出版した『CKD診療ガイド』が非常に参考になるのではないかと思います。ここでの紹介のタイミングは3つ記載してあります。それは、①尿たんぱく陽性で0.5 g/gクレアチニン以上、もしくは2+以上のたんぱく尿、②eGFRが50 ml/min未満、③たんぱく尿、血尿ともに陽性で1+以上の3つです。これがやはりネフローゼ症候群を含めた、いろいろな腎臓病のスクリーニングにきわめて重要だろうと考えます。そのときには、そこにも記載されますが、かかりつけ医の先生方には、やはり検尿の再検査、特に早朝尿を含む検尿の再検査、

あるいは尿たんぱく陽性のときには、随意尿で尿中蛋白量、尿中クレアチニン濃度による比を計算していただければありがたいと思います。また、推定GFRも評価していただけると、先ほど申し上げた腎機能低下例もスクリーニングでき、お互いの連携がより取りやすくなると思っています。

実際、実地医家の先生方がご覧になっている糖尿病あるいは高血圧の方がいらっしゃると思いますが、その中で例えば糖尿病であっても、病期に不相応なたんぱく尿が出ている。こういったときには、やはり一度ご相談していただければと思います。

土井 確かに糖尿病のうち、腎生検をした報告では、30%は糖尿病以外の糸球体障害があると言われていいますので、病期に合わないような糖尿病とか血尿を伴うようなネフローゼ症候群を来す糖尿病というのは、少し考えなければいけないと思います。

和田 そういうときにはご相談をいただければと思っています。

土井 岸先生、実際にそういう患者さんを第一線でみておられますが、いかがですか。

岸 基本的にはネフローゼ症候群という時点で、入院の適用になります。ネフローゼ症候群であれば、専門医に紹介していただきたいと考えます。

竹岡 一般病院の立場から言うと、どうでしょうか。開業医の先生方で、例えば1日尿たんぱくが3.5 g以上、そこまで検査は多分なさらないと思うんですね。アルブミンが低くなって、あるいは総たんぱくが6.0 g/dlを切っていて、尿たんぱくが3+。私は「疑い」の時点でご紹介いただいてよいかと思っています。

土井 実際ほとんど、我々のところの紹介も、24時間尿を貯めておられませんので、そうだと思います。血清たんぱくが減っていて、たんぱく尿の定性で、高値を示す時には紹介していただいているということがあると思います。

和田 最近はやはり畜尿というのが減ってきたような印象があります。

土井 そうですね。他に特に専門医の立場から実地医家の先生にお願いするようなことはございますか。

深津 さっきのCKDのガイドでいくと、もうそこまでいなくてもたんぱくが2+あれば専門医に紹介していただくことになっています。

竹岡 そうです。

深津 あるいはたんぱくが1+で、血尿があれば、ご紹介いただいた方がよいと思います。

竹岡 ネフローゼ症候群で、確診がつかなくても紹介していただくことが大切です。

深津 ネフローゼ状態なら主体が腎臓内科で治療ということになりますので、実地医家の先生には、こちらに送っていただいて治療をするというのが原則だと思います。

竹岡 そうですね。むくみが出てきた段階で、安易に利尿剤でひっぱらないで、ご紹介いただければと思います。

土井 そこは非常に大事だと思いますよね。腎前性腎不全になっておりますので、さらに利尿剤をかけると、非常に治療が難しくなりますので。

和田 ひどい場合にはショックで運ばれる方もいらっしゃいます。いわゆるnephrotic crisisの状態になります。

土井 後は特にその開業医の先生にお願いすることは利尿剤と、もうひとつは食事の塩分制限の問題も大きな課題だと思います。

糖尿病性腎症とネフローゼ症候群

土井 糖尿病性腎症とネフローゼ症候群についてはいかがでしょうか。

竹岡 開業医の先生からの紹介の中で、もっとも多いですね。

深津 ネフローゼレンジのたんぱく尿になったら紹介いただく。それ以前は開業医の先生が

診ておられる。

竹岡 そのレンジのたんぱく尿になって、我々のところに紹介され、すぐ入院が必要となることが多いです。

土井 たぶん糖尿病腎症だと言われていて、むくみが出てきて、大変な状況になる場合に、元の病態の診断が必要となります。違うネフローゼの病気があるのか、糖尿病性腎症で悪くなってきたものか明らかにする必要があります。

竹岡 糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群の場合ですが、なかなか効果的な治療法はないですね。

土井 最終的には、限外ろ過を中心に治療をせざるを得ない場合もありますし、それから糖尿病の先生方が一応指導しているときに、カロリー制限はされているんですが、結構塩分がすごくいい加減になっているので、血清たんぱく、アルブミンの低下に比較し、むくみがひどくなっているような患者さんもよくおられます。そういう点が少し課題としては残っているのではないかと思います。

竹岡 そうです。タイミングです。

深津 どの辺でみせていただくか、ある程度は目安を示しておいた方がいいですね。

竹岡 そうですね。

土井 たぶん臨床的にはむくみがやはりわかりやすいのですが。

深津 むくみまでいくと少し紹介して頂くには遅いような気がします。血清総たんぱくやアルブミン値が下がってきた時点でどうでしょうか。

土井 アルブミンが下がってきて、むくみが出てくるとというのが大きな課題のひとつだと思います。

深津 アルブミン3.5g/dlくらいを切ってきたら、そろそろ紹介いただくのはどうでしょうか。

竹岡 土井先生がご指摘になった食事の面で、糖尿病性ネフローゼ症候群の人達では、クレア