

図2 研究のスケジュール

などの診療目標(表1)や、腎臓専門医への紹介のタイミングが記載されており、本研究では両群において診療目標や紹介基準の遵守率と達成率を評価する。腎臓専門医への紹介の基準はCKD診療ガイドに則り、①尿蛋白2+以上または尿蛋白が0.5 g/gCr以上、②尿蛋白1+以上かつ尿潜血1+以上、③推算GFR<50 mL/min/1.73 m²、④その他、医師が必要と認めた場合の4項目とした。

生活・食事指導では、各地域の栄養ケアステーションに所属する管理栄養士が3カ月に1回、かかりつけ医の医療機関内で1回当たり約30分の個別指導を行う。指導内容については、全国の介入B群で均質な指導を行うためのマニュアルや指導講習会の開催を行い、すべての参加管理栄養士に受講を義務づけている。

参加者登録終了後に地区医師会ごとに介入A群、介入B群の割り付けが行われ、介入A群の参加者数は1,211名、介入B群は参加者数1,202名となった。2008年10月20日よりそれぞれの介入を開始、2012年3月まで継続する予定である(図2)。

●●●● 今後の展望

FROM-Jにより、CKDの進行を予防し、成果目標である5年後に予想される透析導入患者数の15%減少につながる施策を生み出すことが主たる成果目標である。そのため的手法として、FROM-Jにおいて、かかりつけ医と腎臓専門医との医療連携、およびかかりつけ医における管理栄養士の生活・食事指導の体系など、

CKDの診療連携システムを確立する意義は大きい。かかりつけ医におけるCKD診療をサポートする診療支援のシステムの有用性が本研究により証明されることで、今後は診療システムを全国で普及させ、CKD患者の予後が改善されることが期待される。

●●●● 文 献

- 1) Imai E, Horio M, Watanabe T, et al: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. Clin Exp Nephrol (in press).
- 2) 日本腎臓学会編: CKD診療ガイド2007, 東京医学社, 東京, 2007.
- 3) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, et al: Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2582-2590.
- 4) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. Kidney Int 2007; 71: 159-166.
- 5) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. Hypertens Res 2008; 31: 433-441.
- 6) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-860.

*Cooperation of Medical Care in Community and
Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J)*

Chie Saito, Hirayasu Kai and Kunihiro Yamagata*

*Department of Nephrology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

To encourage cooperation of medical care in chronic kidney disease (CKD), a strategic outcome research project has been started since 2007 supported by a grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, and is named, "Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J)".

In FROM-J study, a prospective stratified cluster-randomized trial to examine the effectiveness of a care system designed to prevent the progression of CKD through collaboration between nephrologists and general physicians was selected. Primary parameters for assessment are 1) the rate of continuous clinic visits of the CKD patients, 2) the proportion of patients under co-treatment between general physicians and nephrologists, and 3) yearly changes in CKD stage.

The study also aims to encourage CKD patients seeing their family physician to receive nutritional and lifestyle advice, while discussing health care measures to reduce the number of new dialysis patients.

CKD戦略研究(FROM-J)と 厚生労働省の取り組み

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎臓病態医学分野

甲斐平康 Kai, Hirayasu, 斎藤知栄 Saito, Chie, 山縣邦弘 Yamagata, Kunibiro

Key word

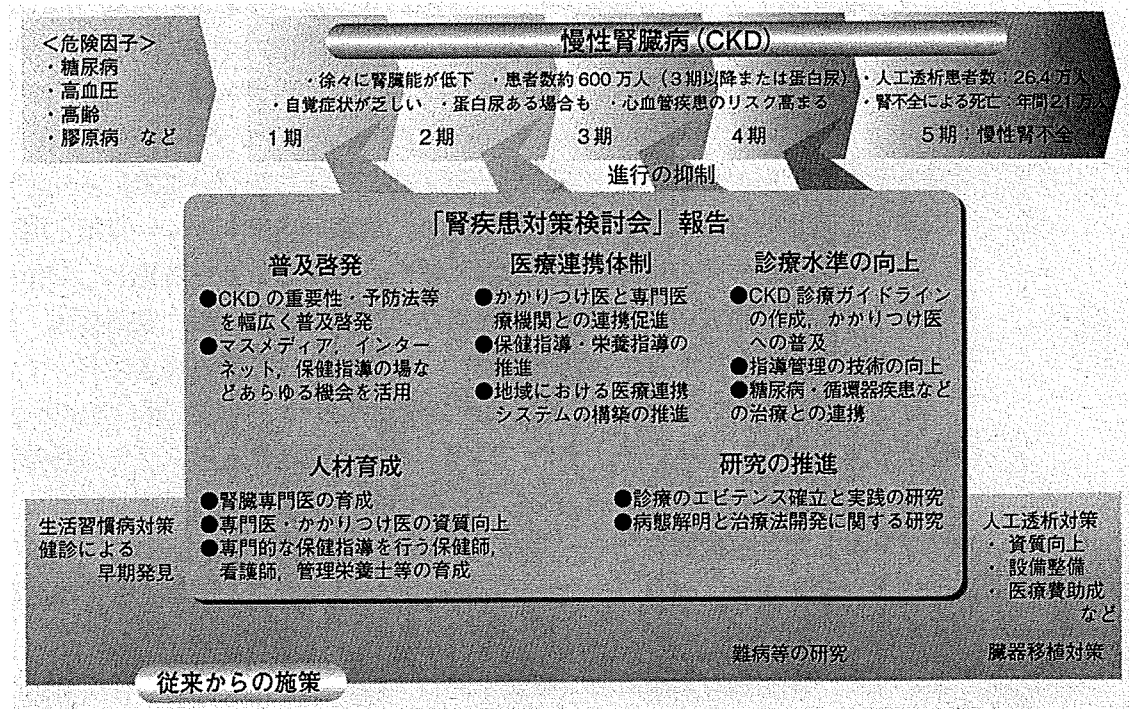
生活・食事指導, 管理栄養士,
戦略研究 (FROM-J), CKD 重症化予防

はじめに

わが国には1,300万人を超える膨大な数のCKD患者が存在している。CKDは末期腎不全のリスクファクターであるだけでなく、CKD自体が独立した心血管病変のリスクファクターであることが明らかとなり、CKDの重症化を予防していくことが重要である。また、CKDは高血圧、糖尿病、肥満、喫煙、脂質異常症などときわめて密接な関連があり、生活習慣の是正を行うことでCKDの発症および進展防止につながる可能性がある。そこで、CKDの診療を確実に行うためにはかかりつけ医/非腎臓専門医のCKD患者の診療を支援する体制づくり、すなわちCKD診療ネットワークを全国レベルで展開を行う必要がある。

厚生労働省では、2007年度に「腎疾患対策検討会」を組織し、わが国における今後の腎疾患対策のあり方について検討を行った。そのなかにはCKDの普及啓発、医療連携体制の構築、診療水準の向上、人材育成、研究の推進などが今後のCKD対策を進めていくうえでの重要項目として掲げられた(図1)。また、厚労省内の戦略的アウトカム研究策定に関する研究班により2005年より開始された戦略研究のテーマとして、2007年度には腎臓病を採択し、腎臓病の重症化防止のための方策として、かかりつけ医/非腎臓専門医

図1 CKD対策のあり方について



(腎疾患対策検討会報告書より改変)

と腎臓専門医の連携を促進することが決まった。

本稿では厚生労働省の腎疾患対策に対する指針 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/jinshikkan.html> 参照) と合わせ「腎疾患重症化予防のための戦略研究 (Frontier of Renal Outcome Modification in Japan; 以下, FROM-J)」の概要と意義について述べる。

厚生労働省の腎疾患対策の概要

根拠に基づく医療をわが国で実施するためのエビデンスづくりとして、厚生労働省は、国民の健康を維持・増進させるために、優先順位の高い慢性疾患や健康障害になるものを標的として、その予防、治療介入および診療の質の改善介入によって、国民の健康を守る政策に関連するエビデンスを生み出すために実施する大型の臨床介入研究を戦略研究と定義した¹⁾。

これまでにわが国では、根拠に基づく医療の必要性が叫ばれてきたが、いわゆる日本発のエビデンスがきわめて少ない。欧米では、実際の診療現場から得られるエビデンスをもとにして、国にとって解決すべき優先順位の高い疾患を対象としたアウトカム研究に対して、多額の公的研究資金が投入されてきた。その結果得られたエビデンスは、診療ガイドラインの作成や普及に繋がり、その研究成果は医療政策に大きな影響を与えてきた。

わが国でもこのような根拠に基づく医療を実施するためのエビデンスが求められ、エビデンスを生むための臨床研究に対する公的研究助成のあり方が検討されてきた。国は第二期科学技術基本計画の閣議決定(2001年3月)をもとに、2004年に健康フロンティア戦略を発表、厚生労働省は、「今後の中長期的な厚生労働科学研究の在り方に関する専門委員会」を設置して、新たな研究の枠組みを検討してきた。その結果、同委員会では、政策目的・研究目的・研究の枠組み・研究実施体制などの観点から、厚生労働科学研究のあり方を整理し、新たな枠組みの一つとして、欧米で行われてきたアウトカム研究をモデルとする<戦略研究>の創設を提言。さらに、その遂行を可能にするために必要な運営体制や研究インフラのあり方について「戦略的アウトカム研究策定に関する研究班(班長:黒川 清)」で検討が行われてきた。そして、2005年度から「糖尿病予防に関する戦略研究」「自殺関連うつ予防に関する戦略研究」にはじまり、2006年度の「がん戦略研究」「エイズ戦略研究」に続き、2007年度に「腎臓病戦略研究」「感覚器戦略研究」がテーマとして取り上げられた。

戦略研究は、厚生労働省があらかじめ国民のニーズに基づいて策定された行政の方針にしたがって具体的な政策目標を定め、成果(アウトカム)指標と研究計画の骨子を定め、その研究成果を政策として全国に均てん化することを前提として作成される。従来の厚生労働科学研究の一般公募研究と異なる点は、研究課題、成果目標、研究計画の骨子が事前に設定されており、実現可能性についての絶対評価を視点においていることである(表1)。課題数は数課題にて大型の研究費が生まれ、実施主体は団体へ委託し、研究期間は5年と定められている。また、研究の実施を支援するインフラの整備に重点を置いている点も戦略研究の特色の一つである。戦略研究にて得られる研究成果は、質の高いエビデンスとして診療現場にフィードバックされ、臨床医の行動変容につながることで、患者や国民の健康改善に寄与し、ひいては医療政策や制度にインパクトを与えることが期待される。

あわせて、腎疾患対策検討会(座長:菱田 明)として、今後の腎疾患対策の方向性が検討された。なかでもCKD対策の中心的役割を担う存在として、かかりつけ医の果たす

表 1 戦略研究の特徴

	戦略研究	一般公募課題
課題	行政ニーズに基づき設定	公募課題の設定 (詳細は研究者に一任)
アウトカム	事前に設定	研究者に一任
プロトコール	事前に設定	研究者に一任
事前評価の視点	実現可能性についての<絶対評価>	実現可能性についての<相対的評価>
報告と評価	年次報告・評価に加えモニタリング	年次報告・評価
応募者	法人などへ補助	個人・法人
研究期間	5年	3年
金額	大型 (数億円)	平均約 2,300 万円
課題数	数課題	約 1,400 課題

(第 1 回戦略研究企画・調査検討会資料より)

重要性と同時にコメディカルの育成の重要性を指摘している。その主とした役割は CKD に関する診療を補助するとともに、患者が自己管理を可能にするために、CKD 予防・進展防止の重要性を説明し、とくに管理栄養士らによる食事指導をはじめとした生活習慣改善や、服薬コンプライアンスの向上などを図る指導を行うことである。また、日本栄養士会と日本腎臓学会は「栄養ケア・ステーション」の充実に向けて協力しており、全国で質の高い栄養指導を実施できるよう環境整備を図ることが望ましいとした。

FROM-J における研究体制

このような背景をも重視し、FROM-J の研究体制が構築された。FROM-J の研究実施に当たり、実際のプロトコール作成においては、アドバイザー委員会を組織し検討を重ねていった。最終的な研究組織として全国を 4 つのブロックに分け、公募により各地域の幹事となる全国 15 の基幹施設を選定し実施した。また、日本医師会においては、都道府県医師会を介して、地区医師会へ研究への協力要請を行ってもらい、かかりつけ医の参加を呼びかけてもらった。

日本腎臓学会においては、かかりつけ医が円滑に病診連携を達成できるように、学会に所属する腎臓専門医にも紹介を受けてもらうべく、研究への参加協力を要請してもらった。日本栄養士会においては、全国都道府県の病院栄養士協議会とともに、各地区の栄養ケアステーションへ研究への協力を要請し、生活・食事指導を担う管理栄養士の人選および手配を中心に行ってもらった。それぞれの機関が速やかな連携・協力体制を行うことにより、研究準備を円滑に進める大きな原動力となった。

研究課題と成果目標

これまでの研究結果より、新規透析導入患者の 80% を占める糖尿病性腎症および慢性糸球体腎炎に対し、厳格な血圧・血糖管理、RAS 阻害薬の投与、食事療法、糸球体腎炎に対するステロイドを含む治療などを総合的に行っていくことにより、糸球体濾過量の減少速度を低下させることが可能と考えられること²⁻⁴⁾、さらには、糖尿病性腎症および慢性糸球体腎炎の糸球体濾過量の減少速度を 50% 以下に低下させた場合、5 年後の透析導入患者数は 30% 近く減少することが計算上推測された。

表2 かかりつけ医/非腎臓専門医の連携を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究

主要評価項目
1. 受診継続率
2. かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成
3. CKD のステージ進行率
副次評価項目
1. CKD 診療目標の実施率
2. 血圧の管理目標達成率
3. 尿蛋白 50%減少達成率
4. 血清クレアチニン値の2倍化到達数, eGFR 50%低下到達数
5. 新規透析導入患者数の年次推移
6. 心血管系イベントの発生率

以上より、研究の課題名は「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」と定められ、主要評価項目と副次評価項目が設定された(表2)。またその成果として「慢性腎疾患診療指針の遵守率、達成目標の達成度を上げることにより、5年後の透析導入患者を5年後に予測される導入数の15%減少した値とする」ことが提示された。

FROM-Jの対象患者 および研究期間

FROM-Jで対象となるCKD患者は、(1)年齢が40歳以上75歳未満、(2)CKDステージ1, 2および4, 5の患者、(3)CKDステージ3の場合は、尿蛋白を有し、糖尿病あるいは高血圧を有していること、と設定した。CKDステージ3の登録条件の理由は、CKD患者がさらに腎機能が悪化する因子が尿蛋白陽性であること、2007年に日本腎臓学会より発刊された「CKD診療ガイド」に示された腎機能の悪化抑制がすなわち厳格な血圧・血糖管理、RAS阻害薬の投与であることなどを根拠となった⁵⁻⁷⁾。

目標症例数の設定は、成果目標である5年後の新規透析導入数を予測数より15%減少をもとに算出され、介入によりGFRの悪化速度が15%改善させるために必要な症例数の設定を、日本腎臓学会CKD対策委員会疫学ワーキンググループのデータ⁸⁾および、糖尿病性腎症のGFR低下速度のデータ⁹⁾より算出したところ、10%の脱落を加味し、全体で2,264例の登録数が必要であることがわかった。そこで今回の目標症例数を2,500例と設定した。研究を開始するに当たり、491名のかかりつけ医、2,494名の参加者の登録連絡があり、2,417名が最終的に登録され(A群1,211名、B群1,206名)、2008年10月20日よりそれぞれの介入を開始、2012年3月まで継続する予定である(図2)。

FROM-Jの介入方法

FROM-Jでは、CKD診療ガイドに準拠して診療に当たる介入A群と、介入A群の内容に加えて、受診促進支援、目標達成度の外部評価を定期的に行い、管理栄養士による生活・食事指導を受ける介入B群の2つを設定し、その効果を比較検討することとしている。介入B群に対しては、受診状況を調査し参加者に受診を促進するための支援、かかりつけ医と腎臓専門医の情報共有と診療役割分担の推進、参加者への定期的な生活・食事指導、データ説明を含む指導体

図2 FROM-J 介入方法

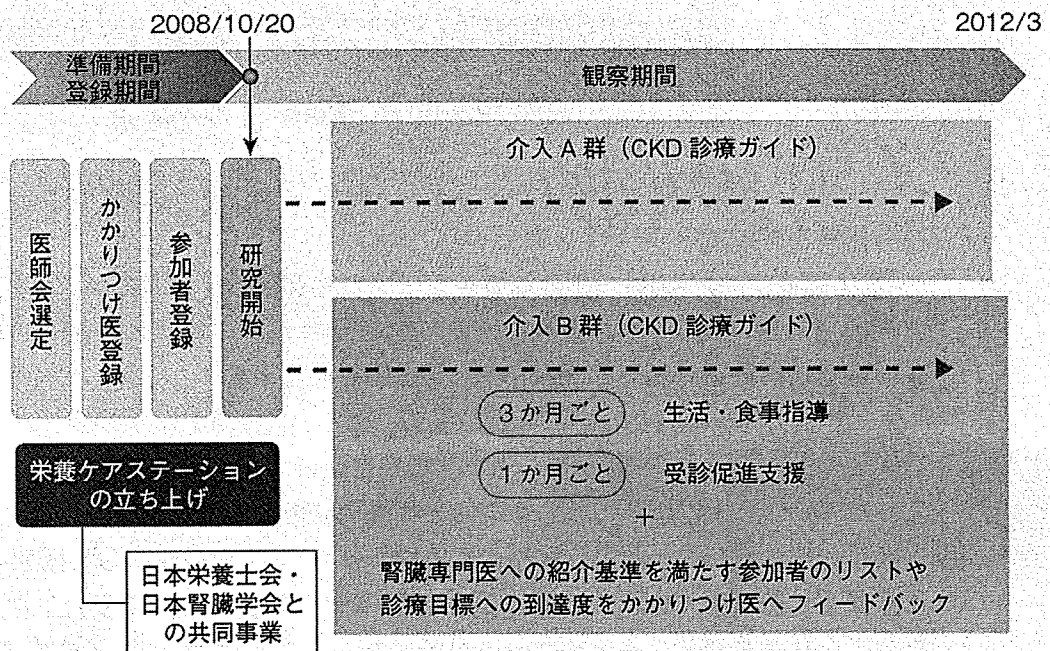


表3 CKD 診療目標

CKD ステージ	生活習慣 改善	食事指導	血圧管理	血糖管理	脂質管理	貧血管理
ステージ1	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば 減塩 6g/日未満	130/80mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-cho 120mg/dl 未満	腎性貧血以外 の原因検索
ステージ2	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば 減塩 6g/日未満	130/80mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-cho 120mg/dl 未満	腎性貧血以外 の原因検索
ステージ3	禁煙 BMI < 25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8g/kg 体重/日	130/80mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-cho 120mg/dl 未満	Hb10g/dl 以上 12g/dl 未満
ステージ4	禁煙 BMI < 25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8g/kg 体重/日 高カリウム血症あ ればカリウム制限	130/80mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-cho 120mg/dl 未満	Hb10g/dl 以上 12g/dl 未満
ステージ5	禁煙 BMI < 25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8g/kg 体重/日 高カリウム血症あ ればカリウム制限	130/80mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-cho 120mg/dl 未満	Hb10g/dl 以上 12g/dl 未満
備考			蛋白尿 1g/g Cr 以上は 125/75mmHg 未満			

表 4 腎臓専門医への紹介基準

1. 尿蛋白 2+以上または尿蛋白が 0.5 g/g Cr 以上
2. 尿蛋白 1+以上かつ尿潜血 1+以上
3. 推算 GFR < 50ml/min/1.73m²
4. その他、医師が必要と認めた場合

系の構築を行っていく。

CKD 診療ガイドには、CKD ステージごとに生活習慣、食事内容、血圧、血糖、脂質などの診療目標 (表 3) や、腎臓専門医への紹介のタイミング (表 4) が記載されており、本研究では両群においてその遵守率と達成率を評価する。

かかりつけ医における 生活・食事指導の意義

CKD 対策を進めていくうえでは、コメディカルの役割もきわめて重要である。先に触れた、腎疾患対策検討会の報告書のなかにも、「CKD に関する診療を補助すると共に、患者が自己管理を可能とするために、CKD 予防・進展防止の重要性を説明し、食事指導等による生活習慣改善や、服薬コンプライアンスの向上等を図る保健指導を行うことが、保健師、看護師、管理栄養士等のコメディカルに求められる役割である」と述べられている¹⁰⁾。

FROM-J における介入の大きな特徴として、介入 B 群においてかかりつけ医のもとへ管理栄養士が出向いて参加者へ個別指導を行う「生活・食事指導」がある。FROM-J の参加者の大部分は、腎障害の存在はあっても腎機能は正常、あるいは腎機能低下が軽度の症例である。こうした対象へ腎機能低下の進展防止を早期に行うためには、脱落することなく継続して取り組める指導方法の確立が必要である。

今回の介入 B 群では食事指導のみに限らず、生活習慣改善も取り入れた「生活・食事指導」を 1 回 30 分で 3 カ月ごとに継続して行うこととした。この指導を実際に担うのは、各地域の栄養ケアステーションに所属する管理栄養士である。原則として指導はかかりつけ医の医療機関内で行われる。これは参加者である CKD 患者が無理なく継続できるように便宜を図るとともに、かかりつけ医および管理栄養士がお互いの顔が見えることによって、より情報の共有および交換を深める目的もある。

この指導内容を FROM-J に参加する全国の介入 B 群に均質に提供するためには、指導方法の標準化が不可欠であり、今回の「生活・食事指導」では、まず参加者の指導項目の優先順位を決定するチェックリストを作成し、優先順位の高い項目から順に指導計画を立てていく方法を提唱した。とりわけ肥満是正、血圧管理、減塩、血糖管理を高い順位に位置づけることで、早期の CKD の進展防止をめざすことをより明確にした。チェックリストは随時見直しを図り、指導項目に偏りが出ないよう全体のバランスを考慮しながら、参加者も指導する側も負担を軽減しつつ長期継続できる最良の指導方法を模索していく。

おわりに

腎臓病重症化予防のための、生活・食事指導や診療システムの有用性を検証する大規模臨床研究は、世界でも類をみない。FROM-J により、腎臓病の進行を予防し、成果目標である 5 年後に予想される

透析導入患者数の15%減少につながる施策を生み出すこと、そのための手段としての診療連携や診療支援のシステムを構築することで、今後のCKD患者の予後が改善されることが期待されている。

文献

- 1) 戦略的アウトカム研究策定に関する研究班. 戦略研究ガイドブック. 平成18年3月版:2006.
- 2) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329(4): 977-86.
- 3) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis 2000; 36(3): 646-61.
- 4) Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med 1996; 334(15): 939-45.
- 5) 日本腎臓学会, 編. CKD診療ガイド2009:2009.
- 6) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(9): 2582-90.
- 7) 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. 2007; 71(2): 159-66.
- 8) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. Hypertens Res. 2008; 31(3): 433-41.
- 9) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001; 20; 345(12): 851-60.
- 10) 今後の腎疾患対策のあり方について:腎疾患対策検討会作業班報告書. 腎疾患対策検討会:2008.

* * *

検診での検尿異常の精査目的に 来院した症例

筑波大学大学院人間総合科学
研究科疾患制御医学専攻
腎臓病態医学分野教授

やまがた
山縣

くにひろ
邦弘

- 尿蛋白陽性者や軽度腎機能障害者は通常自覚症状を伴わず、検診で異常を指摘されても放置されることが多い。
- 蛋白尿も高度になると浮腫、体重増加などにより自覚症状を伴うことがあるが、1+、2+程度の尿蛋白では、検尿以外の異常は認めないものが大半である。
- 蛋白尿の評価には、運動や食事、希釈尿、濃縮尿等の影響を除外するため、早朝第一尿、蓄尿、尿蛋白/尿中クレアチニン比などを用いて評価する必要がある。
- 蛋白尿の原因は多岐にわたるが、末期慢性腎不全の原疾患として多い糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症のいずれも、同じ疾患であれば蛋白尿の程度が強いほど、腎機能の悪化スピードは速くなる。
- 典型的な糖尿病性腎症を除き、蛋白尿を伴う腎疾患の確定診断には腎生検による組織学的診断が必須である。したがって、どのような場合に腎生検を含めた詳細な検査が必要なのか（腎生検の適応）の判断が重要である。
- 蛋白尿を伴う腎疾患では、レニン・アンジオテンシン(RAS)系阻害薬を使用しての十分な降圧療法が、蛋白尿の減少、腎機能の保護に有効である。

ケースから診る CKD診療法

vol. 3

症例

〔66歳、男性、自営業〕

受診理由…3カ月前の検診時に尿蛋白+を指摘され来院。

現病歴…5年前の検診で高血圧を指摘されるも自覚症状なく、医療機関の受診を勧められたが放置していた。その後、多忙のため本年まで検診を受診せず。この1年間で5kgの体重増加あり。

家族歴…両親とも高血圧。父が脳梗塞。

生活歴…喫煙20本/日を45年。
身体所見…身長167cm、体重76kg(BMI27.3)。血圧160/95mmHg。脈拍78/分。浮腫なし。その他異常所見なし。

検査所見…尿比重1.020、尿蛋白(2+)、尿潜血(-)、WBC4500、Hb15.0g/dl、Plt23×10⁴、TP7.2g/dl、Alb4.1g/dl、BUN24.8mg/dl、Cr1.45mg/dl、UA6.5mg/dl、Na140mEq/L、K4.5mEq/L、TG270mg/dl、LDL-C145mg/dl、随時血糖108mg/dl。

症例の解説

本症例は長年の高血圧、脂質異常症、肥満を伴い、検尿異常(出現時期不明)の精査を希望し来院。血清クレアチニン(Cr)から推定される推算糸球体濾過量(eGFR)は36.8ml/分/1.73m²で、CKDステージ3に相当する。自覚症状はまったくないため、今回検診を受けなければ、さらに放置期間が続いた可能性が高かった。

本例のような蛋白尿を伴う腎機能低下患者を診た場合、まずは蛋白尿出現の原因を探ることが有効な治療を行うために必須である。そこで、早朝第一尿による尿検査の再検、併せて尿蛋白量を推定するために、尿蛋白と尿中Crの同時測定、腎のサイズ、泌尿器科的疾患の鑑別のための腎超音波検査、および動脈硬化所見などを知るための眼底検査を追加検査として実施した(表1)。

早朝第一尿検査では比重1.020、尿蛋白(2+)、尿潜血(-)、尿沈渣では赤血球0~1個/視野、硝子円柱(+)、顆粒円柱(+))で、尿蛋白定量85mg/dl、尿中Cr68.

表1 検尿異常の原因と検査計画

蛋白尿の種類	主な疾患・原因	鑑別のための検査・所見
生理的蛋白尿	起立性蛋白尿 運動性蛋白尿 発熱	早朝第一尿での再検 早朝第一尿での再検 検尿再検
腎前性蛋白尿	ヘムスジョーンズ蛋白尿 ヘモグロビン尿, ミオグロビン尿	尿蛋白定性と定量での比較, 血液生化学検査 着色尿, 血液生化学検査
腎性蛋白尿	糸球体性蛋白尿 (糸球体腎炎, 糖尿病性腎症, 腎硬化症) 尿細管性蛋白尿 (Fanconi症候群, 重金属中毒), 間質性腎炎	尿沈渣所見, 眼底検査, 他の疾患の否定 尿中NAG, 尿蛋白分画
腎後性蛋白尿	尿路感染症, 腫瘍, 結石など	尿潜血+, 尿沈渣での白血球・細菌, 腎画像検査

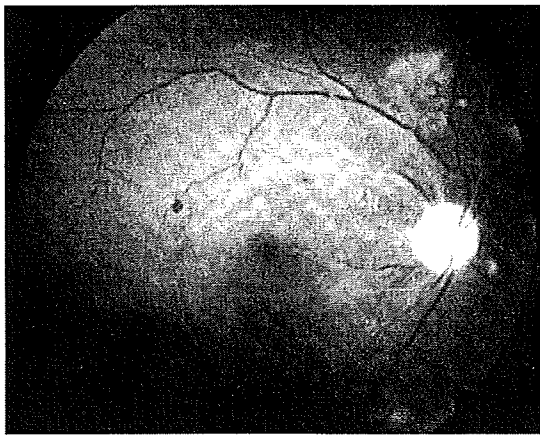


図1 眼底所見

動脈狭細化と交叉現象を認め、一部に硬性白色斑が認められる動脈硬化性網膜症の所見がある。

尿異常からは円柱尿を伴う蛋白尿単独の疾患であることから、表2に示した糸球体疾患の中でも主に蛋白尿のみを伴う疾患が鑑別として挙げられた。以上の所見から、高血圧罹患後も長期放置され、眼底に動脈硬化所見を認め、蛋白尿を伴う腎機能障害で、腎硬化症が最も疑われた。しかし中等量の尿蛋白(1g/日を超える)があることから、膜性腎症を含む糸球体腎炎の合併を否定できなかつた。そこで本人とも相談の上、確定診断のために経皮的腎生検を施行することとした。なお、一般的な腎生検の適応は、尿蛋白1g/日を超える場合で血尿を伴う例や、若年者では0.5g/日程度から施行することもある。一方、腎生検の禁忌ならびに合併症は表3に示す通りである。腎生検は侵襲的な検査である以上、適応については慎重な検討が必須である。その後、腎生検の目的で当院に入院し、腎生検を施行した。腎生検所見では12個の糸球体が得られ、そのうち5個が球状硬化に陥っており、残りの糸球体は増殖も硬化も認めなかつた。尿細管・間質の約50%が線維化しており、動脈壁中膜の著しい肥厚を認めた(図2)。蛍光抗体法では免疫グロブリン、補体の沈着を認めなかつた。以上の所見から、良性腎硬化症(高血圧性腎障害)に矛盾しない結果であった。

そのほか、詳細な腎機能評価として、入院中にイヌリン、パラアミノ馬尿酸同時負荷によるスタンダードクリアランス検査を実施し、GFR 31・2 ml/分/1.73 m²、腎血漿流量(RPF) 153 ml/分/1.73 m²、濾過率(FF) 0.21の結果を得た。また24時間蓄尿検査の結果から、24時間クレアチニンクリアランス(Ccr) 53・0 ml/分、尿蛋白1.6 g/日であることを確認した。血清Cr 1.45 mg/dlから求められたeGFR(36・8 ml/分/1.73 m²)と実測のGFRであるイヌリンクリアランスを比較すると、eGFRは若干過大評価していたことが分かる。一方、CcrもGFRに比べ、過大評価となる。

5 mg/dlから、尿蛋白/Cr比は1・24 g/g・Crと計算された。また、眼底所見は動脈硬化所見がKeith-Wagener分類の2bであった(図1)。腎超音波検査では、腎皮質の輝度の軽度上昇を認めるも、腎のサイズは正常、その他の異常も認めなかつた。その後の蓄尿検査では、尿蛋白1・6 g/日であることが分かつた。尿異常からは円柱尿を伴う蛋白尿単独の疾患であることから、表2に示した糸球体疾患の中でも主に蛋白尿のみを伴う疾患が鑑別として挙げられた。以上の所見から、高血圧罹患後も長期放置され、眼底に動脈硬化所見を認め、蛋白尿を伴う腎機能障害で、腎硬化症が最も疑われた。しかし中等量の尿蛋白(1g/日を超える)があることから、膜性腎症を含む糸球体腎炎の合併を否定できなかつた。そこで本人とも相談の上、確定診断のために経皮的腎生検を施行することとした。なお、一般的な腎生検の適応は、尿蛋白1g/日を超える場合で血尿を伴う例や、若年者では0.5g/日程度から施行することもある。一方、腎生検の禁忌ならびに合併症は表3に示す通りである。腎生検は侵襲的な検査である以上、適応については慎重な検討が必須である。その後、腎生検の目的で当院に入院し、腎生検を施行した。腎生検所見では12個の糸球体が得られ、そのうち5個が球状硬化に陥っており、残りの糸球体は増殖も硬化も認めなかつた。尿細管・間質の約50%が線維化しており、動脈壁中膜の著しい肥厚を認めた(図2)。蛍光抗体法では免疫グロブリン、補体の沈着を認めなかつた。以上の所見から、良性腎硬化症(高血圧性腎障害)に矛盾しない結果であった。

そのほか、詳細な腎機能評価として、入院中にイヌリン、パラアミノ馬尿酸同時負荷によるスタンダードクリアランス検査を実施し、GFR 31・2 ml/分/1.73 m²、腎血漿流量(RPF) 153 ml/分/1.73 m²、濾過率(FF) 0.21の結果を得た。また24時間蓄尿検査の結果から、24時間クレアチニンクリアランス(Ccr) 53・0 ml/分、尿蛋白1.6 g/日であることを確認した。血清Cr 1.45 mg/dlから求められたeGFR(36・8 ml/分/1.73 m²)と実測のGFRであるイヌリンクリアランスを比較すると、eGFRは若干過大評価していたことが分かる。一方、CcrもGFRに比べ、過大評価となる。

表2 尿所見から見た糸球体疾患の分類

	主な臨床病型 (症候群)	検尿のパターン		
		蛋白尿のみ	蛋白尿+血尿	血尿のみ
一次性糸球体疾患 微小変化型ネフローゼ 膜性腎症 IgA腎症 膜性増殖性腎炎 巣状糸球体硬化症 半月体形成性腎炎	ネフローゼ ネフローゼ, 慢性腎炎 慢性腎炎, ネフローゼ, 持続性血尿 ネフローゼ, 慢性腎炎 ネフローゼ, 慢性腎炎 急速進行性腎炎, 慢性腎炎, ネフローゼ	◎ ◎ △ ◎ ◎	◎ ◎ ◎ ◎ ◎	◎ ◎ ◎ ◎ ◎
二次性糸球体疾患 糖尿病性腎症 ループス腎炎 腎硬化症 腎アミロイドーシス	ネフローゼ 慢性腎炎, ネフローゼ, 持続性血尿 慢性腎炎 (1g/日未満) ネフローゼ, 慢性腎炎	◎ ◎ ◎ ◎	◎ ◎ ◎ ◎	◎ ◎ ◎ ◎

◎：最も高頻度，○：中頻度，△：低頻度，なし：稀

表3 経皮的腎生検の禁忌と合併症

禁忌	合併症
出血傾向のある場合, 片腎, 嚢胞腎, 水腎症, 腎膿瘍, 腎周囲炎, 腎動脈瘤, コントロール不可能な高血圧, 高度の心不全, 呼吸停止不可能な患者, 非協力者	腎周囲出血, 血腫形成, 腹腔内出血, 肉眼的血尿, 他臓器損傷, 動静脈瘻, ショック, 発熱, 感染

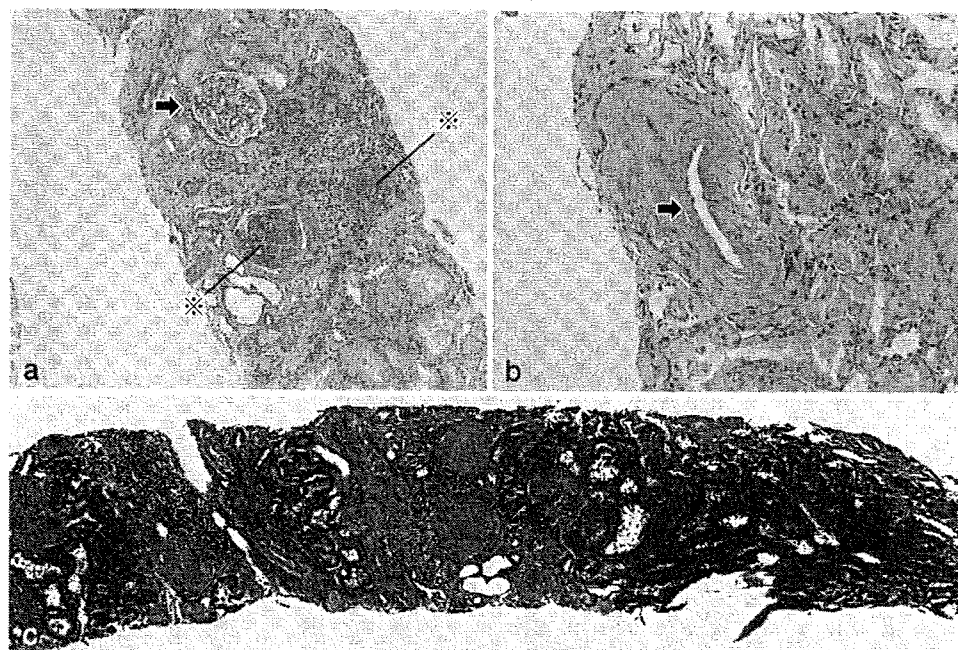


図2 腎生検

- a：球状硬化に陥った糸球体(※)と、ほぼ正常な糸球体(矢印)が観察される。糸球体の増殖変化はない。尿細管の萎縮、間質の細胞浸潤を認める(PAS染色)。
- b：動脈の中膜の肥厚を認める(矢印, PAS染色)。
- c：間質の約50%に線維化を認める。一般に腎機能と間質病変の広がりとは並行すると言われる(マッソン・トリクローム染色)。

以上の結果から、表4に示す治療プランを立てた。

すなわち、腎硬化症を原疾患とするCKDステージ3で、尿蛋白1g/日以上、高血圧、肥満、脂質代謝異常を伴う患者の治療方針である。

表4 腎硬化症を原疾患とするCKDステージ3で、尿蛋白1g/日以上、高血圧、肥満、脂質代謝異常を伴う患者の治療方針

治療項目	治療目標	具体的指導・治療方針
生活習慣改善	禁煙, BMI 25未満	禁煙指導, 適度の運動
食事指導	BMI 25未満	減量, 減塩(6g/日未満), 蛋白制限(50g/日未満)
血圧管理	血圧125/75mmHg未満	減塩, RAS系阻害薬を中心とした降圧治療
脂質管理	LDL-C120mg/dl未満	生活習慣改善後, 必要に応じスタチン投与

表5 生活習慣改善上の問題点

- ①1日1～2回の欠食がある(朝食・昼食は少量または欠食で、夕食にまとめ食いをする)
- ②食物繊維・ビタミン・ミネラルの摂取が不足している
- ③菓子類・清涼飲料水・アルコール類の摂取が過剰である
- ④同じような調理法のメニューが多い
- ⑤噛む回数が少なく、早食い
- ⑥運動習慣がない

◆初回の指導

本例のような肥満を伴う場合には、3カ月間で現体重の5%減を目標に体重調整を行い、最終的にはBMIが25未満を目標とする。そのために管理栄養士・看護師等のコメディカルと連携を取り、表5に示す問題がないのかの確認を行い、以下の指導を行った。

①血圧測定、体重測定記録

自己管理の基本として、毎日の体重測定ならびに起床直後・就寝前の血圧測定の記録を習慣づけてもらうこととした。さらに今後の

食事指導、腎機能の経過観察を考慮し、外来前日には自宅でも蓄尿

を行い、24時間での尿量の確認と、その一部を外来に持参するように指導を行った。蓄尿検査の結果より、表6に示す各項目の結果を得ることが可能となる。

②運動・生活指導

禁煙指導を行い、禁煙の必要性について説明した。運動については、急に激しい運動を行うことは、急に激しい運動を行うことは問題点も指摘されており、当初は毎日30分程度の早歩き(有酸素運動)と筋トレを行い、外来での腎機能、蛋白尿の程度、血圧を確認しながら実施するなどの生活指導を行った。

③食事指導

食事指導については、これまでの生活習慣改善を主体とし、あまりに急激な食事内容の変更は避け、適正なカロリー摂取30～35kcal/kg/日での指導をまずは行い、併せて、塩分制限(6g/日未満)の指導のみを開始した。また腎機能低下があることから、投薬もまずはこのような生活・食事指導の効果を確認した後に行うこととし、本人・家族の了承の下、次回外来

での指導へと移行した。

◆2回目以降の指導

外来での血圧は145/90mmHgで、蓄尿検査の結果では、24時間尿量1800ml、尿中Na62mg、尿中BUN298mg/dl、尿蛋白定量68mg/dlであった。以上から尿蛋白量1.2g/日、尿中Zn排泄量6.6g/日、蛋白摂取量48.5g/日であり、塩分制限と適切なカロリーの摂取指導のみで、蛋白摂取量の目標である0.6～0.8g/kg/日は達成されていた。

したがって、蛋白摂取については、これまでの塩分制限、生活指導のみで目標程度の摂取量に到達していることが確認できたため、特に制限を加えず、経過観察することとした。

◆降圧療法について

腎硬化症による腎機能障害で、中等度の蛋白尿を伴うこのような症例に対しては、腎機能保護のためには、十分な降圧を図ることが最も重要である。本例では生活習慣の改善、運動、減塩、減量により、血圧は145/90mmHg程度まで低下したものの、さらに尿

表6 24時間蓄尿結果からの各種指標の計算法

項目	計算法
Ccr (ml/分)	$\frac{\{\text{尿中Cr濃度 (mg/dl)} \times \text{尿量 (ml)}\}}{\{\text{血清Cr濃度 (mg/dl)} \times 1440 \text{ (分)}\}}$
蛋白摂取量 (g/日)	$\{\text{尿中BUN排泄量 (g/日)} + 0.031 \times \text{体重 (kg)}\} \times 6.25$ または $\text{尿中BUN排泄量 (g/日)} \times 6.25 + 15$
食塩摂取量 (g/日)	$\frac{\text{尿中Na排泄量 (mEq/l)} \times \text{尿量 (l)}}{17}$

蛋白を減らす効果と腎機能の保護効果を期待し、RAS系阻害薬を使用することとした。
薬剤の選択に当たっては、RAS系阻害薬の中でアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)とアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬については、腎保護効果は同等と考えられており、本例は若干の腎機能低下があることから、

腎排泄ではないARBを用いることとし、オルメサルタン10mg朝1回で開始した。ARB追加後2カ月で外来での血圧は130/75mmHgに低下したものの、自宅での起床時血圧は140/90mmHg前後が持続するため、シルニジピン10mg/日を追加した。

◆脂質異常症について

外来加療3カ月目で、自宅早朝血圧130/70mmHg前後、外来随時血圧120/70mmHg、血清Cr1.52mg/dl、LDL-C130mg/dl、体重74.0kg、蓄尿検査では24時間尿量1500ml、尿中Na74mEq/l、尿中BUN324mg/dl、尿中Cr59.7mg/dl、尿蛋白定量43mg/dlであった。

以上の結果から、Ccr47.7ml/分(体表面積補正なし)、尿蛋白量0.65g/日、尿中NaCl排泄量6.5g/日、蛋白摂取量44.7g/日であった。血圧管理の改善、尿蛋白の減少を認めたと、LDL-C高値は生活習慣改善後も持続するため、腎機能悪化抑制効果も期待できるスタチンの追加を行うこととし、ピタバスタチン1mg/日を開始した。

本症例では、生活習慣の改善、自宅血圧を含めた厳格な血圧管理、RAS系阻害薬の併用により、尿蛋白量の減少が認められており、腎機能悪化抑制が期待できる。今後も長期の管理加療を要するため、コメディカルとも協力して、管理加療に当たる予定である。

ポイント

- ①生活・食事指導・CKDの管理は長期間に及ぶ。生活習慣の改善には、適切な運動、食事指導が重要であり、管理栄養士、看護師などコメディカルとも連携し、家族の理解を得た上で、適切な医療連携を実施していくことが必須である。
- ・食事指導については、これまでの食習慣を見極め、無理のない指導を行う。
- ・肥満の改善のため、適切な運動習慣、エネルギー摂取量調節を行う。
- ・塩分制限は、血圧コントロールに有効であると同時に尿蛋白減少効果も期待できる。

- ・加齢、腎機能低下に伴い、蛋白摂取量は減じてくることが多く、塩分制限、減量の指導を行うと、蛋白摂取量0.8g/kg/日程度であれば、無理なく達成されることが多い。
- ②血圧コントロール
・厳格な血圧のコントロールが重要である。
- ・血圧値は日中の外来随時血圧だけでなく、家庭血圧も参考にする。
- ・血圧コントロールには禁煙、減塩、肥満の改善、適度な運動指導を行う。
- ・降圧薬は尿蛋白減少効果、腎機能悪化抑制効果をも期待し、RAS系阻害薬を第一選択とする。
- ③脂質代謝異常
・LDL-C高値などの脂質代謝異常には、食事、生活習慣の改善指導を優先する。
- ・生活習慣の改善指導後、3〜6カ月後も脂質代謝異常が持続する場合には薬物治療を考慮する。

特別企画

座談会

わが国のエビデンスに基づくCKD治療とは

CAP-KD試験から見た経口吸着薬の役割

慢性腎臓病(CKD)の治療目標は、末期腎不全(ESRD)および心血管疾患(CVD)の発症・進展抑制にあり、CKD対策は必須である。しかし、CKD患者の増加傾向に歯止めがかかっておらず、かかりつけ医と腎臓専門医の連携を通じた集学的CKD治療が求められている。

このほど経口吸着薬(クレメジン®)による尿毒素吸着除去療法が、早期~中期CKD患者の腎不全進行抑制に寄与するというエビデンス(CAP-KD試験)がわが国から発信され、注目されている。

そこで今回は、自治医科大学名誉教授、古河赤十字病院長の浅野泰氏のご司会のもと、CKD治療のエキスパートである3名の先生方にお集まりいただき、CKD治療における経口吸着薬の役割や、CKD治療の今後の展望についてご討議いただいた。

自治医科大学名誉教授
古河赤十字病院長

浅野 泰氏

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門教授

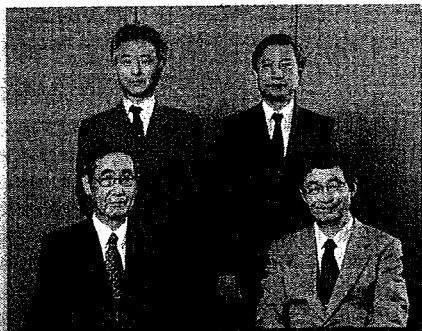
秋澤 忠男氏

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病医学分野教授

山縣 邦弘氏

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学特任准教授

今井 圓裕氏



尿毒素蓄積・腎不全進行の悪循環を断ち切る経口吸着薬

浅野 近年、CKDという概念は腎臓専門医にとどまらず、かかりつけ医の先生方にも浸透してきています。その一方で、わが国における慢性透析患者は2008年には28万人を突破し、医療経済の面においても問題視されています(図1)。



浅野氏

そこで今回は、日本を代表する腎臓専門医の先生方にお集まりいただき、このほど結果が発表された経口吸着薬のエビデンスをご紹介いただきながら、CKD治療の今後の展望について討議したいと思います。まずはCKD治療の現状と、経口吸着薬の位置付けについてご紹介ください。秋澤 CKDに対しては、レニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やAT1受容体拮抗薬(ARB)を用いた降圧療法、スタチンを用いた脂質低下療法、エリスロポエチン製剤(ESA)による貧血の管理、栄養指導といった治療が行われています。加えて、わが国独自の治療法として、経口吸着薬による尿毒素吸着除去療法があります。

CKDでは、腎不全の進行によってインドキシル硫酸をはじめとする尿毒素が蓄積され、蓄積された尿毒素がさらなる腎不全の進行につながるという悪循環を形成すると言われています。経口吸着薬は、インドキシル硫酸の前駆物質インドールを腸内で吸着、便中に排泄することにより、血中インドキシル硫酸濃度を用量依

存的に低下させます(図2)。このような機序のもと、経口吸着薬は尿毒素の蓄積と腎不全の進行の悪循環を断ち切ることで、腎不全の進行抑制に寄与していると考えられています。

早期~中期のCKD患者に対する経口吸着薬の有用性が示されたCAP-KD試験

浅野 経口吸着薬による腎不全の進行抑制効果を検討したわが国の臨床試験が実施された当時は、現在の標準的治療であるACE阻害薬やARBなどのRA系阻害薬による降圧療法は行われていませんでした。それに加え、従来の臨床試験では、対象が血清クレアチニン(SCr) 5.0mg/dL以上の保存期腎不全患者に限られており、早期~中期CKD患者に対する経口吸着薬投与の有用性は明らかにされていませんでした。

そこで、早期~中期のCKDに対する経口吸着薬の有用性を検討した医師主導型臨床試験であるCarbonaceous

oral Adsorbent's effects on Progression of chronic Kidney Disease(CAP-KD)試験が本邦で行われ、先ごろ結果が発表されました。その概要と結果についてご紹介ください。

秋澤 CAP-KD試験は、ACE阻害薬、ARBを単独あるいは併用投与されているSCr 5.0mg/dL以下で20歳以上の保存期腎不全患者460例を対象にした



秋澤氏

多施設共同無作為化並行群間比較試験です。対象患者をACE阻害薬および/またはARBの投与、および食事療法(蛋白制限食:蛋白<0.8g/kg/日)による既存治療を継続する群(既存治療群)と、既存治療に経口吸着薬(クレメジン®) 6g/日を併用する経口吸着薬群に無作為に割り付けし、56週間追跡しました。主要評価項目は、①イベント(透析導入、腎移植)の発生、②死亡、③SCrの2倍化またはSCr 6.0mg/dLへの到達のいずれかの

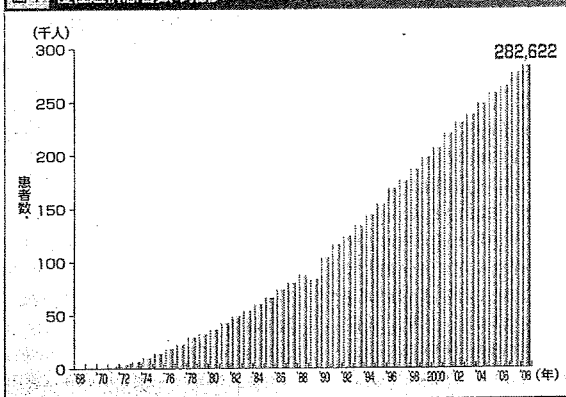
複合エンドポイントとし、副次評価項目としてクレアチニンクリアランス(CCr)の経時的変化を検討しました。

その結果、主要評価項目である複合エンドポイントに有意差は認められませんでした(図3a)、副次評価項目であるCCrのベースラインからの低下度は、既存治療群に比し、経口吸着薬群で有意に緩徐であることが示されました。また、推算糸球体濾過値(eGFR)による腎機能の経時的変化を見たところ、経口吸着薬群が既存治療群に比し、eGFRの低下を有意に抑制することが示されました(図3b)。

今井 SCr 5.0mg/dL以下の早期~中期CKDで、なおかつ十分に治療されている患者に対しても、経口吸着薬が腎不全の進行を抑制したことは、きわめて意義深いですね。

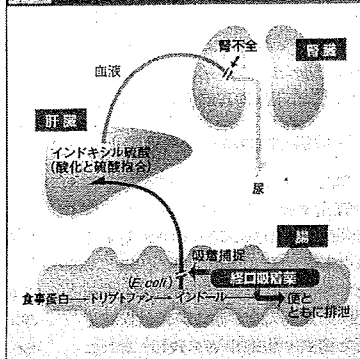
山縣 既存治療群、経口吸着薬群ともに腎機能低下の速度が遅い印象を受けるのですが、CAP-KD試験にはどのような先生方が参加されたのですか。

図1 慢性透析患者数の推移



(日本透析医学会編：わが国の慢性透析療法の現状(2008年12月31日現在))

図2 インドキシル硫酸の代謝経路と経口吸着薬の作用点



(Niwa T: Uremic Toxicity. Indoxyl Sulfate. Textbook of Nephrology. 2001. pp1269-1272)
(Niwa T, et al. Kidney Int 1997; 52(Suppl 62): S-23-S-28)

特別企画 ● わが国のエビデンスに基づくCKD治療とは

秋澤 降圧薬の使い方や血圧管理に長けておられる、基幹病院の腎臓専門医の先生方が治療を担われたので、両群の患者は十分に治療されていると言えます。そのため、腎不全の進行速度が想定より遅かったことが、主要評価項目において有意な差を見出せなかった要因の1つと考えられます。



山縣氏

山縣 しかし一方で、血圧管理、栄養管理を厳格に行うことにより、腎不全の進行が抑制できることを改めて示したとも言えるのではないのでしょうか。それとともに、経口吸着薬の併用が腎機能低下のさらなる抑制に寄与するという結果は、かかりつけ医の先生方に対する強力なメッセージになったと思います。

腎臓専門医-かかりつけ医の協力を促進する診療システム構築へ-FROM-Jの意義

浅野 われわれ腎臓専門医が約1,300万人に及ぶCKD患者を診療することは不可能であるため、かかりつけ医の先生方に広くCKD治療に参加していただくことが求められています。そこで、厚生労働省の戦略研究の1つであるThe Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan(FROM-J)が2008年4月から始められました。研究の目的と概要をご説明いただけますか。

山縣 FROM-Jは、かかりつけ医および非腎臓専門医の先生方と腎臓専門医との協力を促進する診療システムの構築と、そのシステムの有用性を検討することが目的です。

本研究の対象患者2,494例は、クラスターランダム化により医師会ごとくに無作為に介入A群(1,211例)、介入B群(1,202例)に割り付けられました。介入A群には「CKD診療ガイド2009」(以下、CKD診療ガイド)に沿った治療を行い、介入B群にはCKD診療ガイドに沿った治療に加え、管理栄養士による食事指導と、受診促進支援センターによる診療支援を実施します(図4)。主要評価項目は受診継続率、かかりつけ医および非腎臓専門医と専門医の連携達成、CKDのステージ進行率であり、副次評価項目はCKD診療目標の実施率などとしています。FROM-Jの成果目標は、CKD診療ガイドの遵守率、達成目標の達成度を上げることにより、5年後の透析導入患者を予測値から15%減少させることにあります。

秋澤 両群とも医学的にはほぼ同様の治療を行うわけですから、かかりつけ医および非腎臓専門医の先生方と腎臓専門医との連携や、コメディカルとの連携が、どの程度の実績につながるのか注目しています。

山縣 Devins G.M.らによるカナダ人重症慢性腎不全患者を対象にした同様の検討では、2日間のワークショップで90分程度の個人指導を行い、その後は3週間に1度の電話指導を18か月継続することにより、透析導入が17か月延長されることが報告されています。FROM-Jはより早期のCKD患者が対象であり、研究期間も4年という違いがありますが、よい結果が出ることを期待しています。

浅野 FROM-Jにおいて、経口吸着薬はどのような基準で投与されるのですか。

山縣 CKD診療ガイドでは、ステージ4以降のCKD患者に対して経口吸着薬の投与が推奨されています。

したがって、介入B群でステージ4以降の患者に経口吸着薬の投与がなされていない症例では、担当医の先生に投与を推奨するという対応になります。

心腎連関の観点から見た経口吸着薬の新たな可能性

浅野 経口吸着薬による治療について、今後に期待されていることはございますか。

今井 これまでの経口吸着薬を用いた検討は、腎臓に与える影響を見たものが大半を占めており、心臓に対していかなる影響を与えるか、十分な検討がされていなかったように思います。

しかしながら、このほど神戸大学の藤井氏が、経口吸着薬の心肥大に与える影響について興味深い報告をしています。進行性腎障害モデルラットを用いたこの検討では、経口

吸着薬が血圧や腎機能、尿蛋白の変化とは非依存性に、酸化ストレスの亢進を抑制し、さらに左心室重量の増加(図5)、心筋線維化の進行を抑制することが示されました。

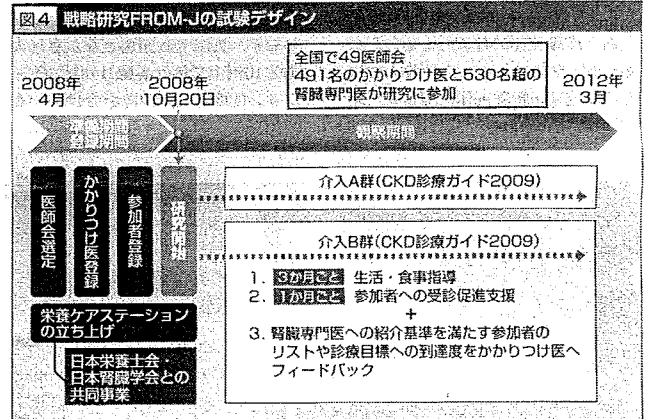
山縣 インドキシル硫酸は血管平滑筋の増殖を促進するとの報告もありますので、経口吸着薬が毛細血管における血流障害を改善し、このことが心機能に好ましい影響を与えている可能性も考えられますね。

秋澤 経口吸着薬は、インドキシル硫酸のみならず、終末糖化産物(AGEs)を吸着する可能性も指摘されています。今後はこうした機序にかかわる詳細な解明とともに、経口吸着薬がヒトにおけるCVD発症・進展に与える影響を検討する長期の臨床試験が行われることにも期待しています。

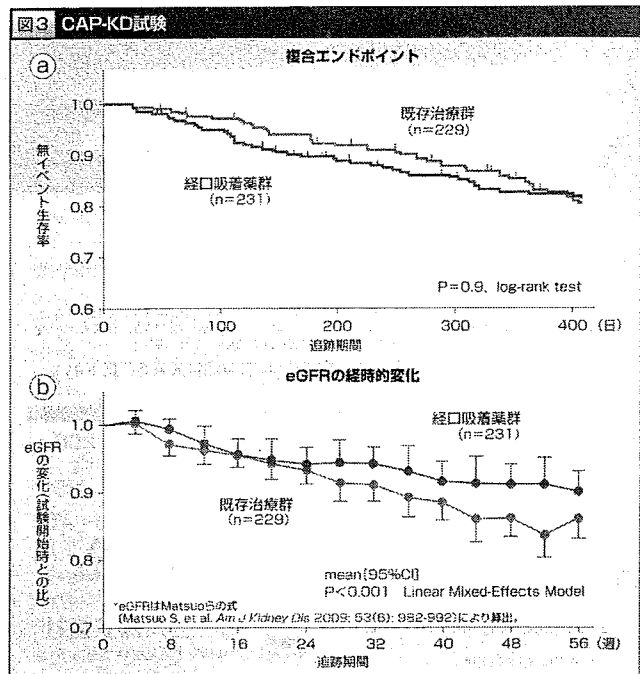
浅野 本日はCAP-KD試験を中心に、CKDに対する治療戦略について、さまざまな角度からご意見をいただきました。今回の討議内容を、かかりつけ医の先生方のCKD治療に広く活用していただければ幸いです。先生方、誠にありがとうございました。



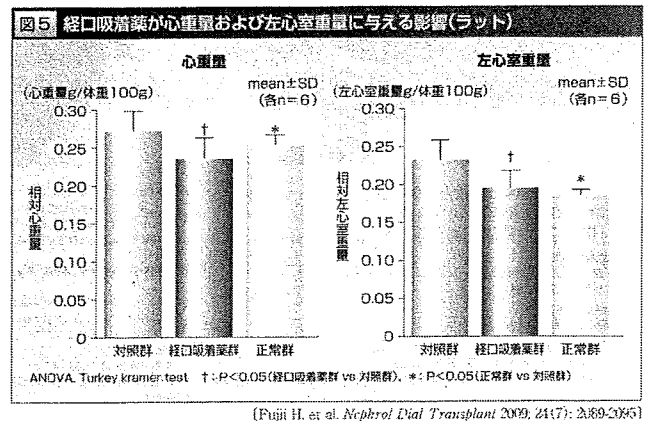
今井氏



(山縣邦弘氏提供)



(Akizawa T. et al. Am J Kidney Dis 2007; 54(3): 459-467)



(Fujii H. et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(7): 2369-2375)

32~33ページは第一三共株式会社の提供です

Advertisement for Kuremejin (カレメジン) capsules, highlighting its benefits for chronic kidney disease and its status as a first-line drug.



Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients

Kodo Tomida^a, Takayuki Hamano^{a,*}, Satoshi Mikami^a, Naohiko Fujii^b, Noriyuki Okada^c, Isao Matsui^a, Yasuyuki Nagasawa^a, Toshiki Moriyama^a, Takahito Ito^a, Enyu Imai^a, Yoshitaka Isaka^a, Hiromi Rakugi^a

^a Department of Geriatric Medicine and Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Box B6, 2-2 Yamada-oku, Suita, Osaka 565-0871, Japan

^b Department of Nephrology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital, Nishinomiya, Japan

^c Osaka General Medical Center, Department of Nephrology, Osaka, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 July 2008

Revised 15 November 2008

Accepted 20 November 2008

Available online 9 December 2008

Edited by: T. Matsumoto

Keywords:

Bone mineral density

Chronic kidney disease—mineral and bone disorder

Fibroblast growth factor-23

25-hydroxyvitamin D

Parathyroid hormone (1-84)

ABSTRACT

The role of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and fibroblast growth factor-23 (FGF-23) in chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) remains elusive in predialysis CKD patients. From the fact that FGF-23 suppresses bone mineralization *in vitro* and that 1 α -hydroxylase is present in parathyroid cells and osteoblasts, they may be associated with bone mass or serum parathyroid hormone (PTH) level. In this cross-sectional observational study, we investigated the potential associations of 25(OH)D or FGF-23 with 1-84 PTH and bone mineral density (BMD) in the femoral neck (FN) and lumbar spine (LS) of 325 non-diabetic patients. All patients had stages 3–5 CKD and had never been treated with bisphosphonate, estrogen, or vitamin D. We measured bone-specific alkaline phosphatase (bone ALP), intact FGF-23 and 1-84 PTH in a third generation assay, and performed a multiple regression analysis for 1-84 PTH and BMD Z-score. In our cohort, 80.1% had 25(OH)D levels less than 30 ng/mL, and 4.1% had levels less than 15 ng/mL. A univariate analysis indicated a negative association for 25(OH)D with 1-84 PTH and bone ALP. A multivariate analysis showed that the significant determinants for 1-84 PTH were 25(OH)D, estimated glomerular filtration rate (eGFR), corrected calcium, serum calcitriol and phosphate. Intriguingly, the three former parameters had negative associations with 1-84 PTH while calcitriol had a positive association. While further adjustment of FGF-23 extinguished the positive association of phosphate and 1-84 PTH, there was absolutely no increase in the R^2 . With regard to the BMD Z-score, 25(OH)D and the body mass index were the significant common independent positive determinants for both FN and LS, whereas bone ALP was the negative determinant even though there was no correlation noted for 1-84 PTH, calcitriol, or FGF-23 with BMD. In addition, eGFR positively contributed to the Z-score only in FN. Therefore, despite a positive correlation between 25(OH)D and calcitriol, their contribution to the CKD-MBD appears to be different. Since the significant associations for 25(OH)D with 1-84 PTH and BMD were independent of serum calcitriol and bone ALP, this might imply that 25(OH)D has a direct effect on the parathyroid gland and bone.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

It is generally accepted that low serum levels of calcium and calcitriol combined with high phosphate levels contribute to the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism (II HPT) in chronic kidney disease (CKD) patients [1–4]. However, even after adjusting for the many confounding factors, a clear correlation between 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] with predialysis II HPT and bone mineral density (BMD) has yet to be demonstrated.

For a long time, 25(OH)D was believed to be just a precursor of calcitriol that had no inherent biological activity, and thus, was simply used as an indicator of the nutritional state. However, recent studies have demonstrated that parathyroid cells and osteoblasts contain 1 α -

hydroxylase [5] and megalin, which is the main endocytic receptor in the proximal tubules for the re-uptake of proteins, including the vitamin D-binding protein (DBP)/25(OH)D complex [6]. These data suggest a possible clinical relevance of 25(OH)D in bone metabolism and in parathyroid function.

An insufficiency of 25(OH)D is a common condition seen in both the general population and in CKD patients [7,8]. In order to manage II HPT in predialysis CKD patients, the Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) guidelines have recommended ergocalciferol administration to stages 3 or 4 CKD patients if they have intact parathyroid hormone (PTH) levels greater than the target range and 25(OH)D levels less than 30 ng/mL (75 nmol/L) [9]. In fact, serum 25(OH)D has been shown to be inversely correlated with PTH in individuals with or without CKD [10–13], as well as in renal transplantation patients [14]. However, PTH levels in these studies were measured using a second-generation (intact PTH) assay that also

* Corresponding author. Fax: +81 6 6879 3857.

E-mail address: hamatea@medonc.med.osaka-u.ac.jp (T. Hamano).

detects 7–84 PTH as well as the bioactive 1–84 PTH. Kazama et al. [15] reported that the ratio of 1–84 PTH to intact PTH changes remarkably as the renal function declines. In addition, vitamin D status itself has also been shown to affect this ratio [16]. Therefore, in cases of renal failure, it is unclear if the vitamin D status actually contributes to the serum 1–84 PTH level (not the intact PTH level).

When studying the contribution of 25(OH)D to 1–84 PTH, one of the important confounders is the novel phosphaturic hormone, fibroblast growth factor 23 (FGF-23). FGF-23 affects vitamin D metabolism through the inhibition of 1 α -hydroxylase [17]. This hormone is also upregulated under the conditions of excessive PTH [18]. Bone cells express fibroblast growth receptor 1, suggesting that FGF-23 could alter bone mineralization through a direct effect on the skeleton. A recent study has shown that overexpression of FGF-23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization *in vitro* [19]. Therefore, the potential exists for this hormone to affect the BMD in predialysis CKD patients.

In the present study, after adjusting for confounders including FGF-23, we attempted to determine the difference between serum 25(OH)D and calcitriol with regard to the contribution to CKD-mineral and bone disorders (CKD-MBD). To achieve this, we examined which laboratory data were associated with BMD and serum 1–84 PTH (not intact PTH) in a group of non-diabetic predialysis patients.

Patients and methods

Study design and subjects

In this cross-sectional observational study, we enrolled 325 predialysis patients who were 18 years or older and who had stages 3–5 CKD (210 men and 115 women). Patients were excluded if they had a history of treatment with glucocorticoids, calcium, vitamin D analogues, ergocalciferol, cholecalciferol, bisphosphonates, sodium bicarbonate, estrogens, or selective estrogen receptor modulators. Patients with primary hyperparathyroidism or liver cirrhosis were also excluded. Because diabetes mellitus affects bone turnover [20] due to impaired osteoblast function [21], we studied non-diabetic predialysis patients with stages 3 to 5 CKD.

Laboratory measurements

Blood samples were drawn from ambulatory patients at the outpatient clinic of Osaka University Hospital and Osaka General Medical Center. We centrifuged the blood at room temperature at 3000 rpm for 5 min, with the serum then stored at –80 °C until analysis. Blood chemistry [serum creatinine, albumin (Alb), calcium (Ca), and phosphate] was measured using standard automated techniques. Full length 1–84 PTH was measured using a third-generation assay (whole PTH, Scantibodies, Santee, CA, USA). The biologically active form of FGF-23 was measured using a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay system (Kainos Laboratories, Inc., Tokyo, Japan). Bone-specific alkaline phosphatase (bone ALP) was assayed by using the Osteolinks-Bone ALP high-sensitivity diagnostic enzyme immunoassay (EIA) kit (Sumitomo Pharmaceuticals, Co.,

Table 1
The characteristics of enrolled patients

CKD stage	3	4	5	P
Numbers of the patients (Female)	143 (52)	133 (47)	49 (16)	n.s.
Age (years)	62.4 \pm 13.8	63.0 \pm 14.5	61.6 \pm 14.8	n.s.
BMI (kg/m ²)	24.0 \pm 3.3	22.4 \pm 3.1	22.5 \pm 4.0	0.0118
Corrected Ca (mg/dL)	9.39 \pm 0.49	9.30 \pm 0.40	9.00 \pm 0.61	<.0001
Phosphate (mg/dL)	3.26 \pm 0.50	3.47 \pm 0.59	4.10 \pm 0.75	<.0001

CKD, chronic kidney disease; BMI, body mass index.

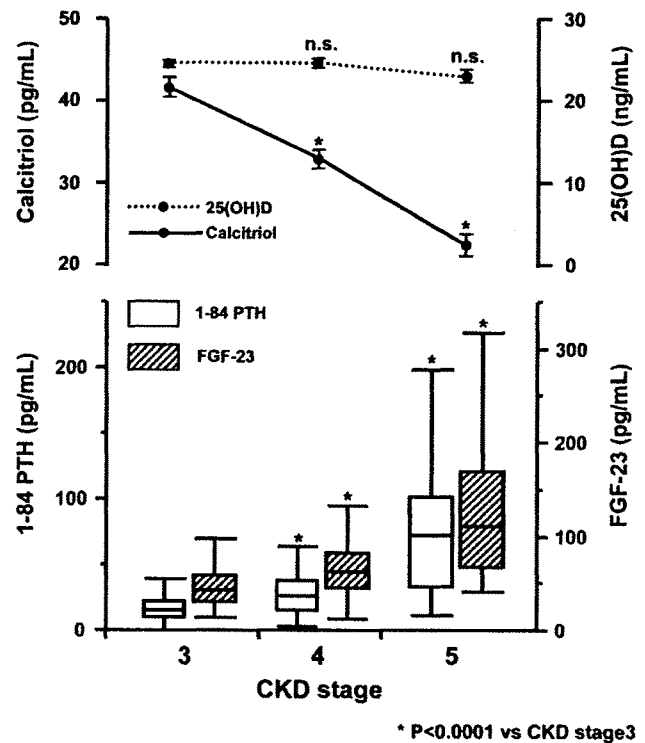


Fig. 1. Changes of phosphaturic hormones, calcitriol and vitamin D status across CKD stages. Calcitriol and 25(OH)D are shown as the mean (\pm SEM). The boxes for 1–84 PTH and FGF-23 represent the interquartile range, with the upper and lower edges representing the 75th and 25th percentiles, respectively. The central horizontal lines represent the median levels. The vertical lines above and below the boxes represent the range of outliers up to 1.5 times the interquartile range. * P <0.05 vs. CKD stage 3.

Osaka, Japan). The levels of serum calcitriol and 25-hydroxyvitamin D were measured by using a 1,25-hydroxyvitamin D RIA kit 'TFB' (Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, UK) and a ¹²⁵I RIA kit (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA), respectively. The serum Ca level was corrected for Alb by the formula (S-Ca; serum corrected Ca = Ca + B (4 – Alb), if Alb < 4.0 g/dL [22]). We measured the BMD of the second to fourth lumbar vertebrae (L2–4) in addition to the femoral neck with a dual-energy X-ray absorptiometer (Discovery A, Hologic Inc., Bedford, MA, USA) in the posterior-anterior projection. Values were expressed by the age- and sex-adjusted Z-score.

Statistical analysis

Data are reported as the mean \pm SD or the median and range. The estimated GFR (eGFR) was calculated by the MDRD formula optimized for Japanese patients [(0.741 \times 175 \times Cr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742 (if female))] [23]. Patients were categorized and placed into three groups according to their eGFR (CKD stage 3: eGFR 30 to 60 mL/min/1.73 m²; CKD stage 4: eGFR 15 to 30 mL/min/1.73 m²; or CKD stage 5: eGFR less than 15 mL/min/1.73 m²). We investigated the independent determinants of 1–84 PTH and the age- and sex-adjusted BMD Z-score by using a multiple linear regression analysis. Variables that were significantly affected in the bivariate analysis (P <0.2) were included in a forward and backward stepwise multiple regression analysis. To take into account the contribution of the seasons with regard to the vitamin D status, we converted the seasons to dummy variables in the multiple regression analyses for 1–84 PTH and bone ALP. Because their distributions were skewed, bone ALP, 1–84 PTH and FGF-23 were log transformed before the regression analysis. Statistical tests were two-sided, and P -values less than 0.05 were considered statistically significant. All analyses were

performed with JMP ver. 7.0.1J for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

The characteristics of the study population are summarized in Table 1. In accordance with the K/DOQI guideline recommendations, we found that 234 out of 291 patients (80.1%) had 25(OH)D levels less than 30 ng/mL (vitamin D insufficient), while 12 patients (4.1%) had levels less than 15 ng/mL (vitamin D deficient). However, if we used a cut-off value of 20 ng/mL to indicate a vitamin D deficiency [13], then 54 patients (16.6%) were considered to be vitamin D deficient. Serum 25(OH)D levels did not differ across the CKD stages. The variations of 25(OH)D, calcitriol, FGF-23 and 1-84 PTH across the CKD stages are illustrated in Fig. 1. There was a significantly positive association between the serum calcitriol levels and the serum 25(OH)D levels in CKD stage 3 ($r=0.14$, $P=0.045$) and stage 4 ($r=0.39$, $P=0.0008$) patients. No significance was noted for the CKD stage 5 patients.

Determinants of 1-84 PTH

In a univariate analysis, serum 25(OH)D had a significant negative association not only with 1-84 PTH but also with the bone formation marker, bone ALP (Fig. 2). S-Ca, phosphate, calcitriol, eGFR and FGF-23 were also significantly associated with 1-84 PTH. By using these parameters along with age and gender as independent variables, we constructed two models and performed a multiple regression analysis

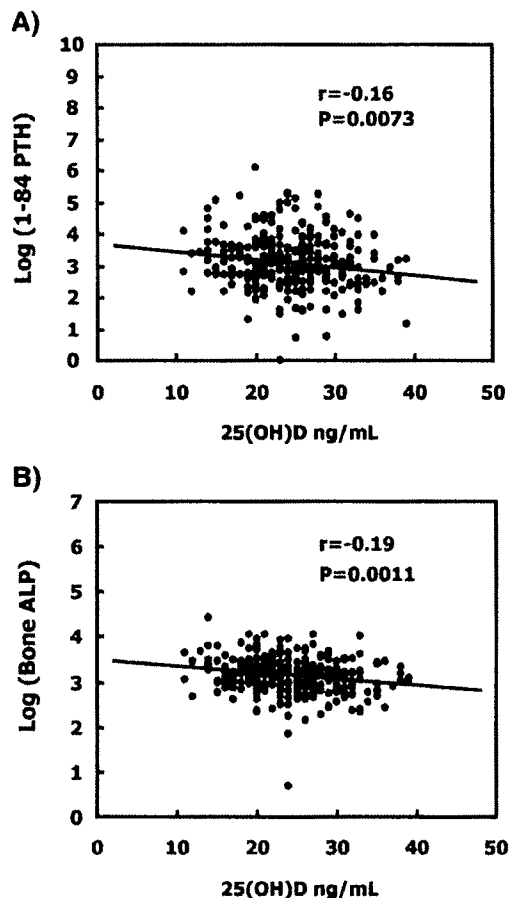


Fig. 2. Relationships between 25(OH)D and (A) Log(1-84 PTH), and (B) Log(Bone ALP). Serum 25-hydroxyvitamin D was negatively associated with not only with 1-84 PTH, but also with the bone turnover marker bone ALP.

Table 2
Multiple regression analysis for log(1-84 PTH)

	Model 1:FGF-23 (-)			Model 2:FGF-23 (+)		
	β	S.E.	P value	β	S.E.	P value
25(OH)D	-0.0250	0.0073	0.0008	-0.0258	0.0077	0.0010
Calcitriol	0.0107	0.0033	0.0012	0.0119	0.0034	0.0005
Corrected Ca	-0.2985	0.0837	0.0004	-0.2999	0.0860	0.0006
eGFR	-0.0496	0.0048	<.0001	-0.0442	0.0054	<.0001
Phosphate	0.1421	0.0692	0.0408	0.0522	0.0782	0.50 (n.s.)
Log (FGF-23)				0.2233	0.0905	0.0143
			$R^2=0.45^*$			$R^2=0.46^*$

SE, Standard error; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; eGFR, estimated glomerular filtration rate.; FGF-23, fibroblast growth factor-23.

* Corrected R^2 for degree of freedom.

for 1-84 PTH in order to investigate the factors promoting II HPT. FGF-23 was excluded in model 1 and included in model 2. In both models, 25(OH)D, corrected Ca, and eGFR were negatively associated with 1-84 PTH. Intriguingly, calcitriol was found to be positively associated with 1-84 PTH. As for phosphate, the positive association seen in model 1 disappeared in model 2, in which FGF-23, instead of phosphate, showed positive association with 1-84 PTH (Table 2). Moreover, when we made adjustments for the seasons, there were no changes noted in the results.

Multiple regression analysis showed that only 1-84 PTH was a determinant of bone ALP in males, whereas in females, in addition to 1-84 PTH, younger age and post-menopausal status were also associated with a higher bone ALP (Table 3). The ratio for the bone ALP to 1-84 PTH (bone ALP/1-84 PTH) was demonstrated to be positively associated with eGFR [$\text{Log}(\text{bone ALP}/1-84 \text{ PTH}) = 0.03^* \text{eGFR} - 0.93$, $R^2=0.29$, $P<0.0001$], which suggests there is a low skeletal sensitivity to PTH in advanced renal failure.

Determinants of age- and sex-adjusted BMD Z-scores in the femoral neck and lumbar spine

The associations between the CKD stages and the age- and sex-adjusted Z-scores of BMD are shown in Fig. 3A. A significant trend towards decreased Z-scores with the higher CKD stages was observed for the femoral neck (FN) but not for the lumbar spine (LS). We investigated the association of the Z-scores with the number of achieved K/DOQI guideline target ranges for S-Ca, phosphate, and intact PTH (recommended PTH target ranges were: 35–70, 70–110 and 150–300 pg/mL for CKD stages 3, 4 and 5, respectively). With higher BMDs for both the FN and LS, there was an associated increase in the number of target achievements, although this trend was not statistically significant (Fig. 3B).

To elucidate the significant determinants of the BMD Z-score, we performed a multiple regression analysis that used the S-Ca, phosphate, 25(OH)D, calcitriol, bone ALP, FGF-23, 1-84 PTH, eGFR and BMI as the potential explanatory variables. Common significant

Table 3
Multiple linear regression analysis for bone specific alkaline phosphatase

	β	S.E.	P value
Male			
Log(1-84 PTH)	0.1395	0.0347	<.0001 $R^2=0.15^*$
Female			
Age	-0.0121	0.0046	0.0104
Log(1-84 PTH)	0.2277	0.0499	<.0001
Postmenopause	0.2346	0.0725	0.0017 $R^2=0.3^*$

PTH, parathyroid hormone.

* R^2 for degree of freedom.

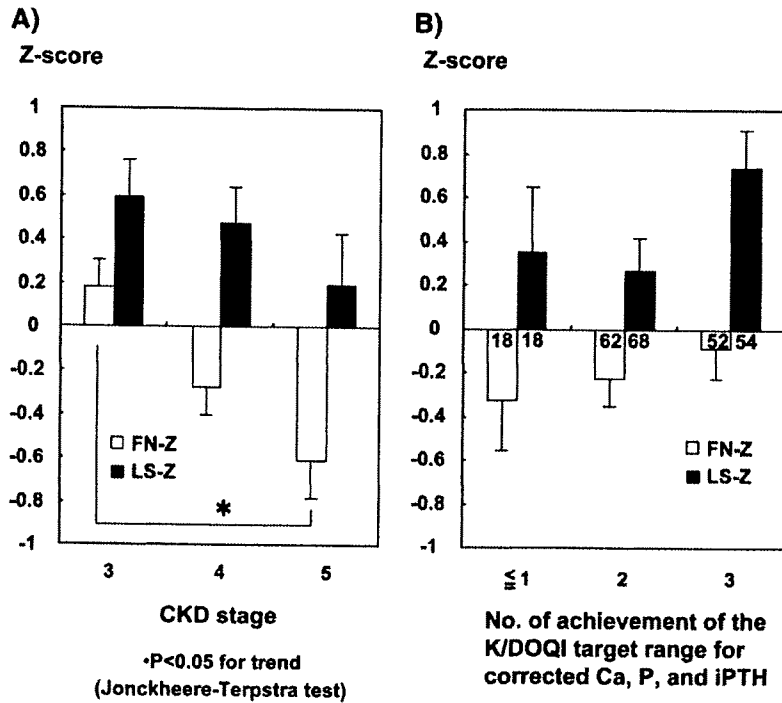


Fig. 3. Changes of age- and sex-adjusted Z-scores at the femoral neck (FN) and lumbar spine (LS) across the CKD stages (A), and across the achieved K/DOQI guideline recommended target ranges for calcium, phosphate and intact PTH (B). In (A) and (B), we observed a tendency for negative and positive associations. However, this significant trend was only observed between the FN-Z and CKD stages. P: serum phosphate, K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative, FN-Z: BMD Z-score at the femoral neck, LS-Z: BMD Z-score at the lumbar spine, CKD: chronic kidney disease.

positive determinants of BMD at both sites were 25(OH)D and BMI, whereas bone ALP was the common negative determinant. The estimated GFR was a significant positive determinant of BMD only at the FN, which is rich in cortical bone (Table 4). However, there was no significant correlation found between the BMD Z-score and calcitriol, 1-84 PTH, or FGF-23.

To further investigate the correlation between the BMD Z-score and these independent BMD determinants, we divided the subjects into tertiles based on 25(OH)D, bone ALP, and BMI. We then classified the subjects into nine categories based on the tertile combinations that consisted of 25(OH)D and bone ALP or the tertiles of 25(OH)D and BMI (Fig. 4). A gradual increase in the BMD Z-scores was observed when there was higher 25(OH)D and lower bone ALP or higher BMI. Unexpectedly, when compared to the other groups that had the lowest 25(OH)D tertile, the BMDs at both sites were lower in the group that had the lowest tertiles for bone ALP and 25(OH)D (the LL group) (Fig. 4). Moreover, in the LL group, the 1-84 PTH level was the lowest among all of the nine groups (data not shown).

Discussion

In our study, after adjusting for S-Ca, eGFR, and FGF-23, a multivariate analysis indicated there was a negative association for 25(OH)D with 1-84 PTH and a positive association for calcitriol with 1-84 PTH [24]. We also found that 25(OH)D was a positive determinant of the BMD Z-score in addition to BMI and bone ALP for both the LS and FN, whereas neither serum calcitriol nor FGF-23 exhibited any association with BMD.

In addition to the negative association noted for 25(OH)D with 1-84 PTH, our univariate analysis showed that 25(OH)D but not calcitriol exhibited a negative correlation with bone ALP, which is a marker of bone turnover in CKD [25]. These data might imply that serum 25(OH)D, but not calcitriol, is a surrogate marker for bone turnover and bone mass in predialysis patients. Our data are reminiscent of a bone biopsy study by Coen et al. in hemodialysis patients [26]. This previous study revealed that serum 25(OH)D was a significant determinant of bone turnover independently of serum calcitriol. Therefore, the direct

Table 4 Multiple linear regression analysis for age- and sex-adjusted BMD Z-score

	FN-Z			LS-Z		
	β	S.E.	P value	β	S.E.	P value
25(OH)D	0.0454	0.0148	0.0026	0.0506	0.0205	0.0147
Log(bone ALP)	-0.5010	0.2056	0.0162	-0.5763	0.2885	0.0477
BMI	0.0744	0.0221	0.0010	0.0667	0.0294	0.0250
eGFR	0.0296	0.0103	0.0049	0.0120	0.0139	0.39 (n.s.)
			$R^2=0.26^*$			$R^2=0.12^*$

FN-Z, age- and sex-adjusted BMD Z-score at the femoral neck; LS-Z, Age- and Sex- Adjusted BMD Z-score at the lumbar spine; S.E., standard error; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; bone ALP, bone specific alkaline phosphatase; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

* R^2 for degree of freedom.