

22 2. CKD と地域住民，地域医師会

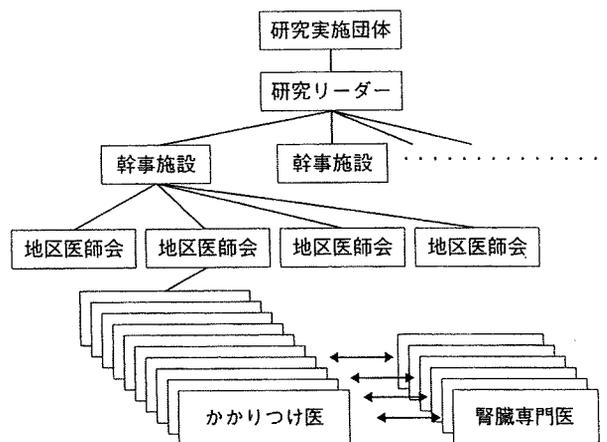


図 2-7 FROM-J 研究体制

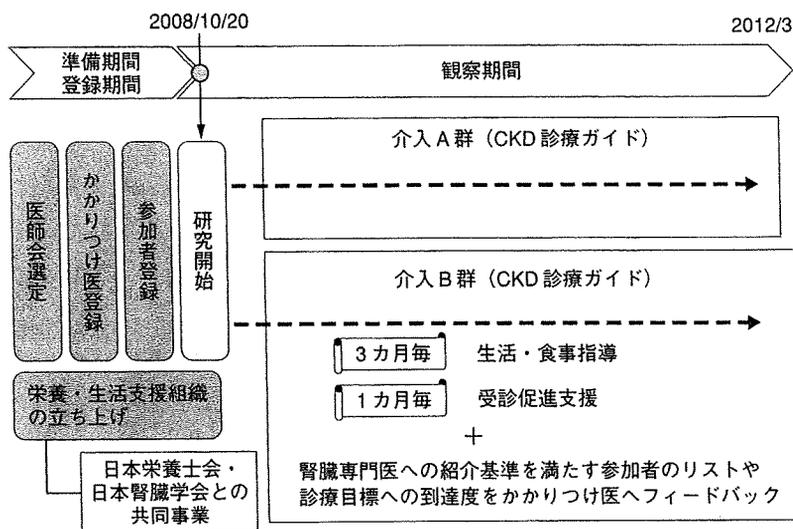


図 2-8 FROM-J 介入方法

割付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD 診療ガイドに従って参加者を診療する際に、診療目標達成支援 IT システム・受診促進支援センター・栄養ケアステーションの支援を受ける診療が行われる。すなわち、医師のみで行う通常の診療と、コメディカルなどのサポートを加えた強力な教育介入（educational intervention）の効果を比較するものである（図 2-8）。現時点において、49 地区医師会の選定と腎臓専門医の選定を行った。491 名のかかりつけ医、2,494 名の参加者の登録連絡があり、2,413 名が最終的に登録され、A 群 1,211 名、B 群 1,202 名に対して 2008 年 10 月 20 日よりそれぞれの介入開始、2012 年 3 月まで継続する予定である。

このような医療システム介入をクラスター・ランダム化比較試験で行う臨床試験を CKD 患者

群に行う研究はこれまでに世界的にも類をみない。B 群（診療連携支援）においては、受診継続率や連携達成率が増加すること、管理栄養士からの詳細な指導により、A 群に比べ、CKD のステージ進行率が 15 %程度低下することが期待されている。その結果、本戦略研究の成果目標である 5 年後の透析導入患者を、5 年後に予測される導入患者数の 15 %減少した値とすることが可能となるのではないかと推察している。また、わが国の CKD 推定患者数が 1,000 万人以上であるのに対し、腎臓専門医がわずか 3,000 名であることから CKD 診療の有効な連携方法の確立は政策的医療実施の基盤となると考えられる。本研究で、戦略研究の遂行を可能にするために必要な運営体制や研究インフラが整備され、これまで課題であった臨床研究の基盤整備に大きく寄与すると期待される。さらには、この研究を実施することによって CKD 重症化予防への認識が一層高まり、かかりつけ医と腎臓専門医の連携がより強化され、これまでよりさらに積極的な CKD の重症化予防が行われることにより、心血管疾患、維持透析患者の減少につながることを期待される。このような大規模臨床研究が国家予算により開始されることなど、まさしく、今後の CKD 対策に最も重要なエビデンスを得る絶好の機会と考えられる。

おわりに

CKD 対策を進めていく上で CKD 患者の生活習慣を含めた病気に対する認識を深めることはもちろんであるが、かかりつけ医、腎臓専門医、コメディカル（管理栄養士、看護師、薬剤師、保健師など）、行政が連携をより深めていくことが重要である。CKD 診療ガイドに則った治療を推進することにより維持透析患者や心血管疾患患者が抑制され、今後の CKD 対策に大きな貢献を行っていくことが期待される。

●文献

- 1) 日本透析医学会，編。わが国の慢性透析療法の現況（2007 年 12 月 31 日現在）。
- 2) Nakai S, Masakane I, Akiba T, et al. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). *Ther Apher Dial.* 2007; 11: 411-41.
- 3) Sorensen VR, Hansen PM, Heaf J, et al. Stabilized incidence of diabetic patients referred for renal replacement therapy in Denmark. *Kidney Int.* 2006; 70: 187-91.
- 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: 159-66.
- 5) Heagerty A. Optimizing hypertension management in clinical practice. *J Hum Hypertens.* 2006; 20: 841-9.
- 6) Usami T, Nakao N, Fukuda M, et al. Maps of end-stage renal disease and amounts of angiotensin-converting enzyme inhibitors prescribed in Japan. *Kidney Int.* 2003; 64: 1445-9.
- 7) Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. *Clin Exp Nephrol.* In press.
- 8) 腎疾患対策検討会。今後の腎疾患対策のあり方について。2008。
- 9) 日本腎臓学会，編。CKD 診療ガイド。東京：東京医学社；2007。
- 10) Ellis PA, Reddy V, Bari N, et al. Late referral of end-stage renal failure. *QJM.* 1998; 91: 727-32.
- 11) Innes A, Rowe PA, Burden RP, et al. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 467-71.

24 2. CKD と地域住民，地域医師会

- 12) Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, et al. Early referral and its impact on emergent first dialyses, health care costs, and outcome. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 278-83.
- 13) Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 Suppl 3: 8-13.
- 14) Jungers P. Late referral: loss of chance for the patient, loss of money for society. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 371-5.
- 15) 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.

〈甲斐平康，斎藤知栄，山縣邦弘〉

ひとくちメモ 特集 CKD（慢性腎臓病）の概念と対策

CKD 重症化予防のための戦略研究

山縣邦弘*¹ 斎藤知栄*² 甲斐平康*³

戦略研究とは、わが国を支える多くの国民の健康を維持・増進させるために、優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として、その予防・治療介入および診療の質の改善介入など、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される大型の臨床介入研究である。

2007年度より慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）重症化予防のための戦略研究として、「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為の診療システムの有用性を検討する研究（FROM-J）」が課題に定められ、主評価項目として受診継続率、かかりつけ医と腎専門医との連携達成率、CKD ステージ進行率、副次評価項目として、CKD 診療指針の遵守率、透析導入率、心臓血管病発症率と定められた。FROM-Jの研究実施団体には財団法人日本腎臓財団（理事長：酒井 紀）が選定され、研究リーダーは公募により、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 山縣邦弘が選定された。

対象は40歳以上75歳未満のCKD患者で、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する患者である。全国49医師会における491名のかかりつけ医、2,413名のCKD患者が参加登録された。医師会ごと

Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J)

*¹Kunihiro Yamagata, *²Chie Saito, *³Hirayasu Kai : Pathophysiology of Renal Disease, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

¹筑波大学大学院人間総合科学研究科教授（腎臓病態医学）、^{2,3}講師

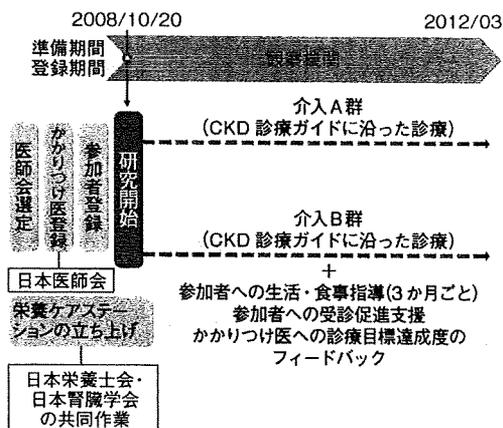


図1 戦略研究 FROM-J 研究概要

に、『CKD 診療ガイド』¹⁾に準拠して診療を行う介入A群と、介入A群の内容に加え受診促進支援、目標達成度の外部評価および管理栄養士による生活・食事指導を定期的にする介入B群に割り付けられた。『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や、腎臓専門医への紹介の目安が記載されており、FROM-Jでは両群の診療目標遵守率と達成率を評価する。2008年10月より介入が開始され、2012年3月に研究終了予定である（図1）。

本研究では日本医師会の多大な協力により、多くのかかりつけ医および患者の参加と研究継続が可能となり、また日本腎臓学会、日本栄養士会の協力も研究の推進力となっている。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が生み出されるとともに、CKDの診療連携や診療支援システムが確立されることが期待される。

..... 文 献

- 1) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2009. 東京医学社，東京，2009.

慢性腎疾患重症化予防のための 戦略研究について

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
腎疾患重症化予防のための戦略研究 (FROM-J) 研究リーダー
山縣邦弘

腎不全への進行を食い止めることである。

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は末期腎不全のリスクファクターであるだけでなく、心臓血管病 (cardiovascular disease : CVD) のリスクファクターでもある。わが国では慢性腎不全にて維持透析療法を必要とする患者が直線的に増加を続けており、透析患者の増加を食い止める医療の確立が急務の課題となってきた。また、近年の日本人の疾患構成の変化により、腎不全の原因疾患として糸球体腎炎の比率が低下し、高血圧、糖尿病の結果腎機能障害に至る腎硬化症、糖尿病性腎症の増加が著しい。これらの疾患では、運動不足、肥満、喫煙、塩分の多い食事摂取や脂質異常症とも密接な関連があり、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十分にある。

このような背景のなかで、2007 年度の戦略研究のテーマとして腎臓病が取り上げられ、慢性腎不全増加予防を実現する社会の実現を目指し、「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」を課題としてこの戦略研究が始まった。すなわち、かかりつけ医/非腎臓専門医での CKD の早期発見体制を確立し、発見された CKD 患者の管理加療を確実に行うことで、CKD の重症化、特に

研究の骨格と研究デザイン

本研究の基本デザインとして厚生労働科学特別研究事業戦略的アウトカムに関する研究班¹⁾より提示されたのは、クラスターランダム化比較研究である。一般に前向きランダム化研究では、多施設研究の場合でも、群のレベルではなく、全体に対して個人のレベルでランダム割り付けが行われるのに対し、クラスターランダム化比較研究では、クラスター (Cluster, 社会に存在する人の集合) 単位で割り付ける方法で、例えば、50 の地区の半数をランダムに治療群に、半数を対照群に割り付けるような方法である。この戦略研究では、クラスターを地区医師会として、さらに地区医師会所属のかかりつけ医に参加していただき患者登録を実施する方法を採用した。

また、研究のもう一方の重要な骨格として示されたのは、主要評価項目、副次評価項目 (表 1) である。多くの CKD 患者は腎疾患としての自覚症状を欠くため、腎機能障害という状況でありながら、受診を中断するケースがあとを絶たないことから、まずは受診継続の維持が主評価項目としてあげられた。さらに研究題名であるかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医間での連携達成であり、これは、かかりつけ医/非腎臓専門医からの紹介と、腎臓専門医からかかりつ

表 1 評価項目

【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

け医/非腎臓専門医への逆紹介の両者が実施されて、1 連携達成である。この連携体制の確立が膨大な数の CKD 患者を確実に診療し、予後を改善させるには必須で重要な課題である。また、CKD ステージ進行率に関しては、短期間での腎機能悪化進行阻止は困難を極めると予想されるものの、症例数設定の根拠となる部分が主評価項目に含むべきとされ加えられた。

本研究の評価項目とは別に、成果目標として慢性腎疾患診療ガイドの遵守率、達成目標の達成度を上げること、すなわち研究対象における CKD 診療でのエビデンス実践ギャップの解消により、5 年後の透析導入患者数を 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示された。過去にも透析療法導入直前の保存期腎不全患者を対象に集中的な教育指導により、透析導入時期の遅延をみたとの報告がなされている²⁾。今回の対象者はかかりつけ医が主として診療にあたる CKD 患者であり、このような腎機能の比較的保たれた軽症例での教育介入研究はこれまで例のないものである。しかしながら、軽症ゆえにこの研究期間内での透析導入までのアウトカムをみることは不可能であると考えられる。そこで、まずはこの透析導入患者数の 15%減少を腎機能の悪化、進行スピードの 15%減少と捉え、対象患者数選定の根拠として用いた。成果目標としての透析導入患者数の評価につい

表 2 介入割り付け

介入 A 群：「CKD 診療ガイド」(日本腎臓学会編)に則った診療を継続する。
介入 B 群：「CKD 診療ガイド」に則った診療を継続
十①受診促進支援
②栄養療法指導
③生活指導

ては、副次評価項目として加えられ、今後、観察期間の延長などにより最終的な確認を行うことが考えられる。副次評価項目としては、CKD 診療ガイドの診療目標の達成が重視されており、さらに、腎機能、尿蛋白の変動、透析患者の発生とならび、重大な CKD の合併症である心血管イベントの発生率があげられている(表 1)。

研究計画実現のための体制

このような研究デザインを実現するためには、介入と非介入の 2 群の比較が最も大きく成果を見出せると考えられるが、「CKD 診療ガイド」の発行³⁾、CKD キャンペーンの全国展開を日本腎臓学会が学会をあげて実施中、などの現在の状況を考慮すると、医師会単位での介入であるクラスターランダム化比較試験において、CKD の治療介入のメリットを享受できないクラスターを医師会側が受け入れることが可能か、また、非介入という状況そのものが倫理的にも問題であると憂慮する意見が大半となり、本試験での介入は、弱介入(介入 A 群)と強介入(介入 B 群)の 2 群の比較試験として実施することとした。

介入 B 群での介入方法の詳細は研究自体に与えるバイアスを考慮し、ここでは概略の記載にとどめる。すなわち、介入 B 群では介入 A 群で実施される「CKD 診療ガイド」に準拠して各かかりつけ医が診療にあたるよう参加者ならびに参加医師会への啓発活動を実施することに加え、参加患者が月 1 回の定期受診に受診しなかった場合に受診を促すこと(受診促進)、CKD 診療ガイドに準拠した診療目標達成度をモニタ

表 3 CKD ステージ別診療目標

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 6 g/日未満	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-Cho 120 mg/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 6 g/日未満	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-Cho 120 mg/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 6 g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8 g/kg 体重/日	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-Cho 120 mg/dL 未満	Hb 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満
ステージ 4	禁煙 BMI<25	減塩 6 g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8 g/kg 体重/日 高 K 血症あれば K 制限	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-Cho 120 mg/dL 未満	Hb 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満
ステージ 5	禁煙 BMI<25	減塩 6 g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8 g/kg 体重/日 高 K 血症あれば K 制限	130/80 mmHg 未満	HbA _{1c} 6.5% 未満	LDL-Cho 120 mg/dL 未満	Hb 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満
備考			蛋白尿 1 g/ gCr 以上 125/ 75 mmHg 未満			

し定期的にかかりつけ医に連絡，さらにかかりつけ医の診療前後に管理栄養士による定期的な生活・食事指導，データ説明を含む指導体系を構築し実施していく(表 2)。CKD 診療ガイドエッセンスには，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。

また，参加患者の登録方法については，以下のように検討された。すなわち，わが国の透析患者ならびに新規透析導入患者の増加には都道府県別の地域差があることが知られている⁴⁾。このなかで新規透析導入患者数の減少を数値目標とする以上，選択した地域による差などのバ

イアスを最小限に抑えることが必要であった。このために，わが国の地域を透析導入患者数の増加の比較的少ない東北・北陸地区，透析導入患者数の増加の著しい九州・沖縄・四国・北海道地区，その中間である，関東から近畿，山陽に至る地域のおよそ三群に分け，人口の多い関東から近畿・山陽地区を 2 分し，4 つのブロックとして参加患者を集めることとした。そしてこのような広範な地域ゆえに，各地域の地域事情に精通する幹事施設を設け，クラスターならびに参加かかりつけ医を集めることとし，幹事施設の公募を行った(図)。

また，本研究の実施には，地区医師会の協力は不可欠である。そこで，日本医師会に協力を依頼し，日本医師会から各都道府県医師会への

全国の透析導入患者の増加率

- Lowest increasing rate
- Highest increasing rate

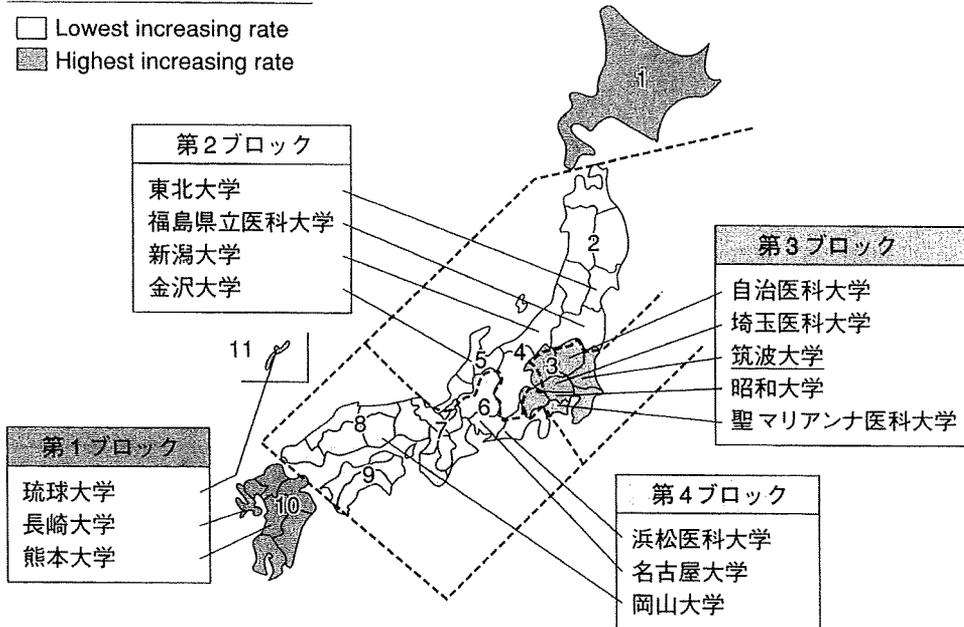


図 研究施設と幹事施設

協力要請を出していただいた。また、日本腎臓学会からは研究計画作成段階から全面的なバックアップをいただき、円滑な研究計画の作成に多大なる協力をいただいた。

さらにかかりつけ医の診療の場において、「CDK 診療ガイド」の診療目標に可能な限り近づけるための患者の生活・栄養指導の担い手として、日本栄養士会へ協力を要請した。日本栄養士会からは、具体的な指導内容の検討から、派遣管理栄養士の選定まで、全面的なバックアップをいただくことができた。

対象症例、目標登録数と研究期間

本研究において対象となる CKD 患者の条件は、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や^{5,6)}、日本腎臓学会より発行された「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が根拠である³⁾。

目標症例数の設定にあたり、成果目標が 5 年後の新規透析導入数を予測数より 15%減少させることであるため、介入により GFR の悪化速度を 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⁷⁾、および糖尿病性腎症の GFR 低下速度のデータ⁸⁾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。

2007 年 4 月より開始された本研究は、研究体制ならびに研究方法の設定を経て、2008 年 4 月よりかかりつけ医の登録が始まり、同年 6 月より対象患者である参加者の登録が開始された。観察期間は 2008 年 10 月より 2012 年 3 月までの予定である。

表 4 参加者年齢別割合

年齢	全体		介入 A 群		介入 B 群	
	n	%	n	%	n	%
40～44 歳	88	4	44	4	44	4
45～49 歳	129	5	65	5	64	5
50～54 歳	225	9	120	10	105	9
55～59 歳	373	15	177	15	196	16
60～64 歳	464	19	220	18	244	20
65～69 歳	538	22	262	22	276	23
70～74 歳	600	25	323	27	277	23
Total	2,417	100	1,211	100	1,206	100

表 5 参加者 CKD ステージ別割合

ステージ	全体		介入 A 群		介入 B 群	
	n	%	n	%	n	%
ステージ 1	252	10	131	11	121	10
ステージ 2	846	35	465	38	381	32
ステージ 3	1,093	45	512	42	581	48
ステージ 4	198	8	90	7	108	9
ステージ 5	28	1	13	1	15	1
Total	2,417	100	1,211	100	1,206	100

かかりつけ医における生活・食事指導

本研究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外向いて参加者へ個別指導を行う「生活・食事指導」がある。前述したように、腎機能の悪化抑制につながる治療法の主体が厳格な血圧・血糖管理であることから、「生活・食事指導」を継続して行うことはこの研究の成果に大きくかわってくる。FROM-J では、この「生活・食事指導」を行うにあたり日本腎臓学会、日本栄養士会および研究グループのメンバーから成る「栄養支援ワーキンググループ」を結成し、厚生労働省とともに定期的に会合を行い、指導方法の標準化に向けたマニュアルの作成や指導項目の設定、地域における栄養ケアステーションの活用、予約方法について検討を行った。

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か、あるいは腎機能低下がごく軽度の症例である。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、誰もが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 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。CKD の診療に際しては、医師だけでなくコメディカルと協働した診療体制を組むことにより、さまざまな観点から CKD を捉えて対処することができ、より個々の症例に即した診療を提供することが可能となる。そこで従来食事指導を行っていた管理栄養士に、食事内容の指導のみならず、CKD の解説から治療の意義についての説明、検査データの説明、禁煙や肥満の是正にわたる生活習慣改善を含む指導を、個々の症例に合わせて行う役割を担っていただくこととした。

現時点での進捗状況

2008 年 4 月より開始したかかりつけ医の参加状況は、全国 18 都県、49 地区医師会・医会から、556 かかりつけ医の参加を得ることができた。そのなかの 491 名のかかりつけ医から 2,494 名の CKD 患者の仮登録連絡があり、最終的に本登録となった介入患者は、488 かかりつけ医の介入 A 群 1,211 例、介入 B 群 1,206 例である。参加患者の CKD ステージ別年齢別分布を表 4、表 5 に示す。

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研究は、世界でも例をみない。本研究の推進により、「CKD 診療ガイド」通りの診療目標の実践や診療連携・診療支援のシステムを実践することで、

CKDの進行防止を可能にし、透析導入患者の増加に歯止めをかけるエビデンスを示すことが何より望まれる。

REFERENCES(参考文献)

1. 吉田裕明, 菱田 明. 腎臓病重症化予防のための戦略研究の提案. 2007.
2. Devins GM, Mendelssohn DC, Barre PE, Binik YM. Predialysis psychoeducational intervention and coping styles influence time to dialysis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 693-703.
3. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド. 東京 : 東京医学社, 2007.
4. Usami T, Koyama K, Takeuchi O, Morozumi K, Kimura G. Regional variations in the incidence of end-stage renal failure in Japan. *JAMA* 2000 ; 284 : 2622-4.
5. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, De Zeeuw D, 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 : 2582-90.
6. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population : a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-66.
7. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 433-41.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-60.



慢性腎臓病（CKD）対策の現状と今後
—CKD診療ガイドラインを中心に—

7. 地域医療連携とCKD重症化予防の 戦略研究（FROM-J）の位置づけ

Saito Chie 齋藤 知栄* Kai Hirayasu 甲斐 平康* Yamagata Kunihiro 山縣 邦弘*

*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

はじめに

慢性腎臓病（chronic kidney disease：以下、CKD）が広く注目されるようになった背景として、CKDが末期腎不全のみならず心血管病のリスクファクターと証明されたこと、そしてCKDが頻度の高い疾患であることから、CKD対策の必要性が認識されてきたことが大きい。また、わが国で年々増え続ける透析患者数の増加を抑制するためにも、その原因であるCKDの対策が急務である。

CKDは肥満や喫煙、高血圧、糖尿病や脂質異常症と密接な関連があり、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十分にあることから、CKD対策の一環としてCKD啓発活動を社会や市民、医療従事者に広く行うことは大変意義がある。そして、CKD診療を進めていくには、一般住民～医療従事者、行政から医療機関に至るまで相互に連携して行う医療連携が必要となる。

CKD診療における地域医療連携が普及するためには、有効でありかつ全国に汎用できる診療システムの構築が必要である。厚生労働省は、2007年度の戦略研究のテーマとして腎臓病を採択し、腎臓病の重症化防止のための方策として、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進するための診療システムの有用性を検討する研究「腎疾患重症化予防のための戦略研究（Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan：以下、FROM-J）」を開始した。

本稿ではCKDにおける地域医療連携のあり方をFROM-Jとともに述べる。

地域医療連携とは

地域医療連携とは、地域の医療機関が、施設の実情や地域の医療状況に応じて、医療の機能分担や専門化を進め、医療機関が相互に円滑な連携を図り、それぞれの機能を有効に活用することにより、患者が地域で継続性のある適切な医療を受けられる体制である。医療連携の形としては、診療所と病院との間の病診連携、標榜科目が異なる診療所間の診療連携のほか、介護支援組織との連携、院外薬局との連携も含まれる。こうした医療連携を行うことにより、地域における各機関の専門性を十分発揮し、医療資源を効率的に活用することができ、必要時に適切な医療機関の紹介が可能となる。この医療連携の意義と利点を、医療機関側も患者側も理解することで、初めて患者の満足度向上につながるることができる。医療連携が地域に根づくためには、参加者への十分な周知が必要である。

CKDと地域医療連携

わが国におけるCKD患者の推計人口は、2005年の時点で約1,300万人に上るとされ¹⁾、CKDは決してまれな疾患ではないことがわかる。しかし、CKD患者の大半は自覚症状がほとんどないため、健診での検尿異常の指摘か、医療機関受診時の腎機能検査で異常を指摘されたときに早期発見の機会が少ない機会である。この機会を逃さずにCKD患者に早期に治療介入するためには、CKD患者が最初に受診するかかりつけ医でCKDの早期診断を行い治療に当たり、CKDの進行が速く治療が

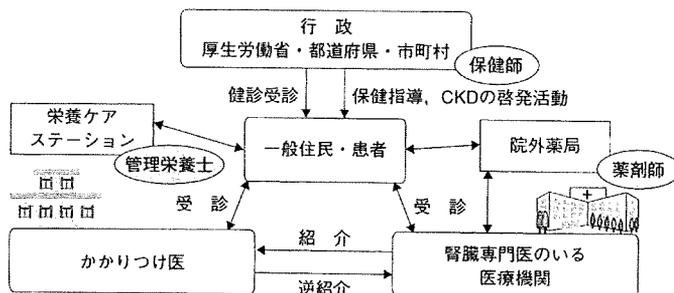


図1 CKDの医療連携システム

困難な患者は腎臓専門医と連携して診療を行う病診連携システムの確立が必要である。さらに、CKDの発症を予防するためには、CKDの前段階であるCKDハイリスク群において危険因子となる高血圧や高血糖、脂質代謝異常などを是正することが必要であり、かかりつけ医がCKD発症予防において担う役割は大きい。

図1にCKDの医療連携のシステム例を示す。医療連携にはかかりつけ医と腎臓専門医の間の病診連携のほか、行政による健診の実施率の向上やCKD啓発活動、保健師による保健指導、院外薬局による服薬状況の管理と連携、そして将来的には地域の栄養ケアステーションによる栄養指導の普及など、多職種が一体となってCKD病診連携をサポートする体制が必要である。既に一部の地域では連携システムを立ち上げており、今後の成果と体制確立が期待される。

FROM-Jの研究課題と成果目標

戦略研究とは、わが国を支える国民の健康を維持・増進させるために、優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として、その予防・治療介入および診療の質改善介入など、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される大型の臨床介入研究である。2005年度の「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」に始まり、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てきた。腎臓病が戦略研究のテーマとして採択された背景には、前述のようにCKD対策が急務であることが大きい。

今回の腎臓病戦略研究においては、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ことが重要課題であると厚生労働省より提唱された。かかりつ

け医/非腎臓専門医におけるCKDの早期発見、および血圧・血糖管理や食事療法の厳格な管理や、腎臓専門医との連携を密接に行うことで、CKDの診療に早期から取り組み、進展防止を図ることを目的の1つとしている。そこで、本研究の課題名は「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」と定められ、主要評価項目と副次評価項目が設定された。

主要評価項目は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、③CKDのステージ進行率の3つであり、副次評価項目としては①CKD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が挙げられている。

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とされ、その結果として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%減少になることが期待されている。

FROM-Jの研究デザインと体制

FROM-Jの研究実施団体は財団法人日本腎臓財団(酒井 紀理事長)が選定され、研究リーダーは公募により、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・山縣邦弘が選定された。

本研究においては、かかりつけ医と腎臓専門医との連携が評価項目の1つとなっているため、個々の患者の評価を行うだけでなく、地域すなわち地区医師会単位での連携も評価する必要がある。このため、研究デザインは地区医師会をクラスターとして、介入方法

慢性腎臓病(CKD)対策の現状と今後—CKD診療ガイドラインを中心に—

表1 CKDの診療目標

CKD ステージ	生活習慣 改善	食事指導	血圧管理*	血糖管理	脂質管理	貧血管理
ステージ1	禁煙 BMI<25	高血圧があれば 減塩6g/日未満	130/80 mmHg未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-cho 120 mg/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	130/80 mmHg未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-cho 120 mg/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 0.6~0.8 g/kg体重/日	130/80 mmHg未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-cho 120 mg/dL未満	Hb 10 g/dL以上 12 g/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 0.6~0.8 g/kg体重/日 高K血症あればK制限	130/80 mmHg未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-cho 120 mg/dL未満	Hb 10 g/dL以上 12 g/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 0.6~0.8 g/kg体重/日 高K血症あればK制限	130/80 mmHg未満	HbA _{1c} 6.5%未満	LDL-cho 120 mg/dL未満	Hb 10 g/dL以上 12 g/dL未満

*：蛋白尿 1 g/gCr以上は125/75 mmHg未満。

をクラスターごとに割り付けるクラスターランダム化比較研究が提案された。地区医師会の選定に当たっては、新規透析導入者数の増加率により全国を4つのブロックに分割し、公募により全国から15の幹事施設が選定され、幹事施設により全国で49の参加地区医師会が選定された。

本研究の実施に当たっては、日本医師会に協力いただき、都道府県医師会を介して、参加地区医師会へかかりつけ医の参加登録の呼びかけと継続的な研究への協力要請が行われた。また、かかりつけ医が円滑に病診連携を達成できるように、腎臓専門医に紹介を広く受け入れる態勢を整えるため、日本腎臓学会より腎臓専門医へ研究への参加協力が要請された。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、FROM-Jの生活・食事指導を担う管理栄養士の人選および手配が行われた。このように各方面の強力なサポートの存在が本研究を支えている。

FROM-Jの対象患者と研究期間

FROM-Jで対象となるCKD患者の条件は、①年齢が40歳以上75歳未満、②CKDステージ1、2および4、5の患者、③CKD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、最も人数の多いCKDステージ3の患者の中で、腎機能悪化の危険性の高い患者を対象とするためである²⁻⁴⁾。

目標症例数の設定に当たり、成果目標の5年後の新規透析導入数を予測数より15%減少をもとに、介入によりGFRの悪化速度を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⁵⁾、および糖尿病性腎症のGFR低下速度のデータ⁶⁾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、2,413名が最終的に登録された。

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、参加者への受診促進支援、かかりつけ医への目標達成度の外部評価を定期的に行い、参加者へ管理栄養士による生活・食事指導を行う介入B群の2つを設定し、その効果を比較検討する。

2007年に発刊されたCKD診療ガイド²⁾には、CKDステージごとに生活習慣、食事内容、血圧、血糖、脂質

*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

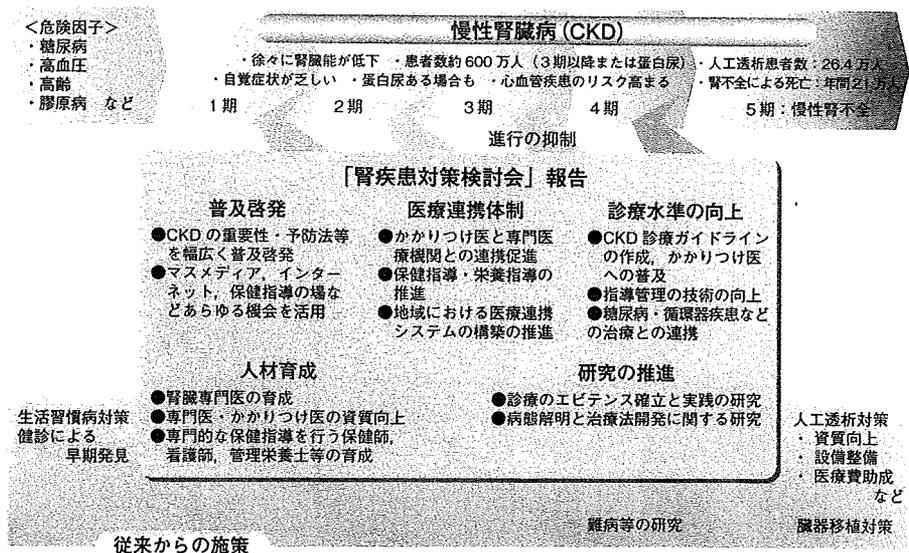
生活・食事指導, 管理栄養士,
戦略研究 (FROM-J), CKD 重症化予防

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たうえで、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組まれ、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

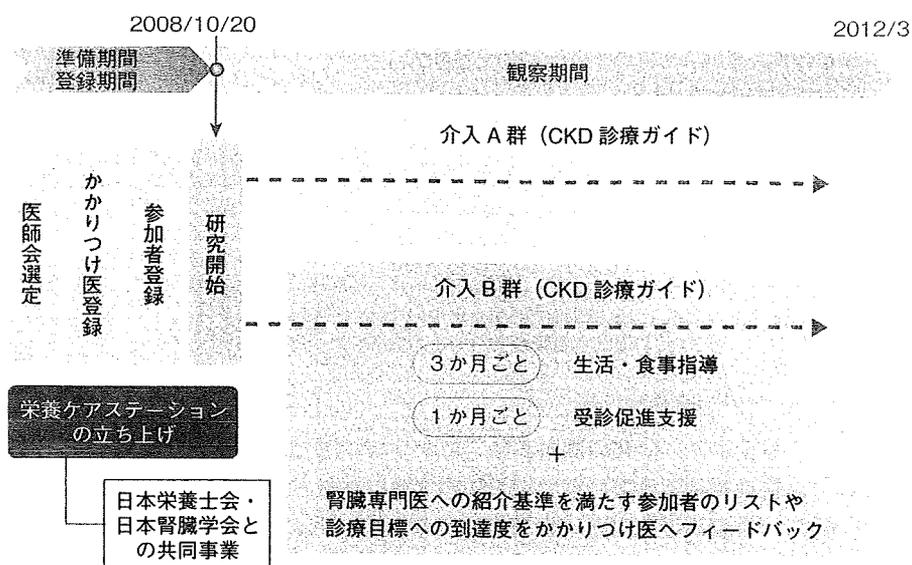


表3 CKD診療目標

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			