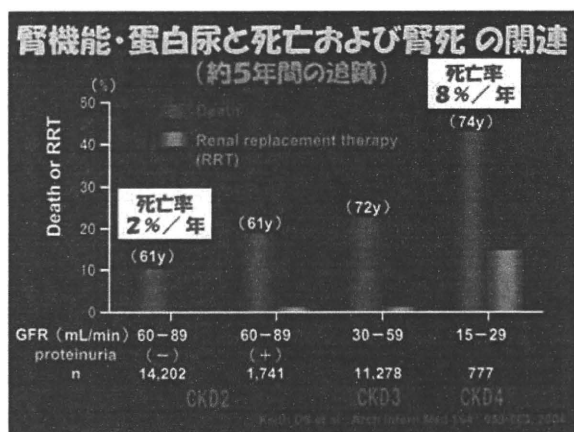


コホートにおける観察研究の結果ですが、推定腎濾過量 (eGFR) で評価した腎機能で層別化して5年後の透析導入と死亡の発症率を検討した結果です。アメリカ人は、日本人よりも eGFR が高く、平均は大体100ml/min/1.73m<sup>2</sup>ですから、腎機能を9割以下、6割以下、3割以下と分けた訳で、CKDのステージ分類で言えば、CKD 2, 3, 4に相当します。5年間後の累積透析導入は腎機能低下とともに増加しますが、CKD 4の方で2割弱です。一方、心血管死亡率も、腎機能低と増加しますが、CKDの初期から透析導入の数倍の頻度を示します。また、CKD 2に相当する方では、蛋白尿が存在すると心血管死亡率も増加します (図4)。要するに、先ほど申し上げた腎機能低下は、透析導入よりは心血管死亡のより強いリスクとなる現象は、糖尿病だけでなく、一般住民レベルでも同様だということですから死亡率の程度は、一般住民の平均が年率1%未満、CKD 2で2%、CKD 4に至ると8%程度で、糖尿病や蛋白尿が存在するとさらに倍化すると考えられます。このような事実が、2000年頃までに強く認識されるようになってきました。



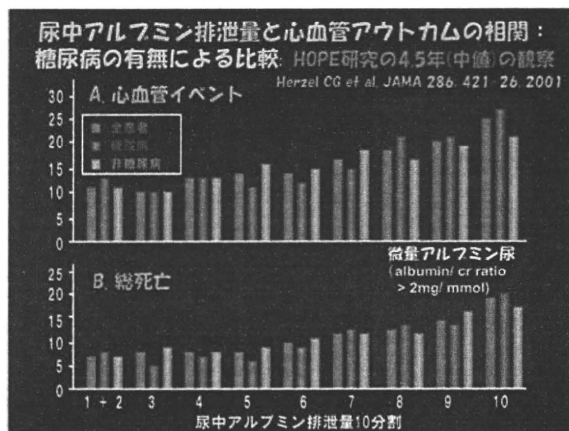
(図4)

【アルブミン尿は、心血管イベント、死亡の危険因子】

糖尿病の有無に拘わらず微量アルブミン尿以下のレベルから

日本の健診の検尿では、アルブミン尿は測定されず、蛋白尿定性反応のみが実施され、CKDの

診断の要件の一つとなっています。欧米では尿アルブミン定量が一般的に測定され、CKDの診断でも所謂微量アルブミン尿以上 (30mg/日以上) であればCKDと診断されます。アルブミン尿の意義については、高血圧患者への介入研究であるHOPE研究で、登録時の尿アルブミン排泄量別に10分割し、4.5年経過観察した場合の心血管イベント発症または死亡の危険率が、尿アルブミン排泄量と相関して層化することが判りました。しかも、微量アルブミン量と言われている1日30mg以下の尿中アルブミン排泄量から連続的に増加するのです (図5)。これは、オランダの一般住民レベルでの観察研究であるPREVEND研究でも証明されています。すなわち、アルブミン尿は、将来の腎機能低下の予知因子でもあるのですが、むしろ非常に低いレベルから心血管イベントまたは死亡の危険因子、予知因子と言えます。



(図5)

【CKDの定義】

これらの疫学研究を踏まえて、2002年に、アメリカの腎臓協会 (NKF) のガイドラインであるK/DOQI (ケードキ) において、微量アルブミン尿以上のアルブミン尿、または顕性蛋白尿などの腎臓疾患の明らかな徴候、または腎機能低下が3ヶ月以上持続する状態でCKDが定義されました。腎機能低下によってCKDは病期 (ステージ) 分類されます。CKDは、狭義にはeGFRが60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満で定義されましたが、CKDの病期分類からはCKD 3以上、これは狭い意味で

のCKDですが、CKD 1, 2は、主にアルブミン尿、蛋白尿を主体にCKDを定義しています。CKDは、末期腎不全、透析だけではなく、むしろ心血管イベント発症の危険因子として密接に関連するという概念です。これはアメリカでの循環器からの提唱に腎臓医が対応したという経緯もあります。

【蛋白尿陽性者は、4%程度(400万人以上)】

当時CKDという概念がなかった時代の調査、研究しかなく、日本でのCKDの頻度は不明でした。そこで、日本の腎臓学会では、CKD対策委員会を設立して、その中の疫学研究ワーキングで当時の健診データ約90万人分を集め調査しました。日本全国の統計では、蛋白尿陽性者は年齢とともに上昇し、男性で高く、女性は低いのですが、全体で4%位です。これによってCKDと診断される方が凡そ400万人以上いる訳です。その中には我々福島県のデータも17万人位入っています。次のスライドは福島県のデータですが、日本全体のデータとほとんど同じです。血清クレアチニンから推定されるGFRと、蛋白尿陽性率を全体および男女別に示します。その結果、eGFRが30ml/min未満のCKD4、謂わば透析予備軍でも、蛋白尿陽性者は凡そ6割位でした。6割陽性は高いとも思えますけれども、一方、逆に腎臓機能低下が進んでも、蛋白尿陰性が4割位とも言えます(図6)。したがって、CKD患者さんの早期診断には腎機能を出来るだけ簡便な方法で評価しなければ

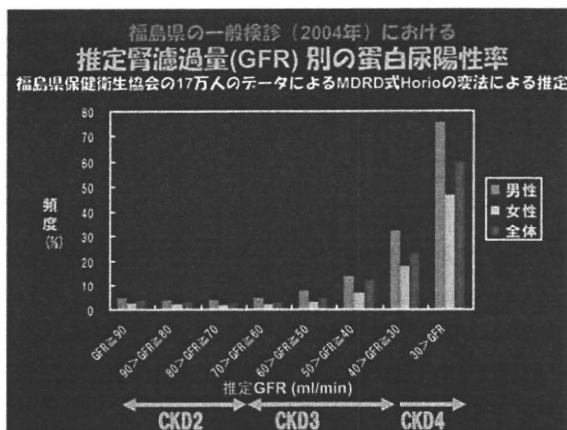
いけません。

【血清クレアチニン値による腎機能評価】

腎機能は通常腎濾過量(GFR)で表しますが、腎臓から濾過はされるが再吸収も分泌もされないイヌリンなどの薬剤のクリアランスが標準的方法です。この方法は、点滴いがいにも複数回の採尿、採血など患者さんにかかる負担が大きい検査です。その代替として、内因性のクレアチニンのクリアランスが使用されますが、これも蓄尿と採血が必要で必ずしも簡便でなく、クレアチニンは遠位尿細管で若干の分泌があるので腎濾過量より大きな値となり、腎機能低下時には誤差が大きくなります。したがって、これらのクリアランス法で、日本全体のCKDの患者さんを疫学的に把握するのは現実的に無理です。1974年に報告されたCockcroft-Gault式は、血清のクレアチニン値と、年齢、体重、性別を変数にクレアチニン・クリアランスを推算する経験的な式です。また、MDRD式はアメリカでの腎不全患者さんに対する低蛋白食の介入研究であるMDRD研究の結果から提唱されたGFRの推算式です。これは、血清クレアチニン値と年齢の指数係数を用いるので、特別な計算機やモノグラムを用いて算出します。しかし、推算式は腎機能正常者、偏った体格や高齢者では誤差が大きくなることを知って利用する必要があります。また、人種差もあり。大阪大学の研究の結果、日本人では0.881をMDRD式で求めたeGFR0.881を掛けないと実測のGFRとの誤差が大きいとして、日本人係数が提唱されました。やはり、日本人は欧米人に比べて体格の割に筋肉量が少ないということなのだと思います。そこで、2007年に出版したCKD診療ガイドでは0.881を掛けたMDRD式が記載されました。

【eGFRによるCKDのステージ別頻度の日米比較】

その後、アメリカ人と日本人のeGFR別の頻度をヒストグラムで比較すると、日本人の健診データの解析結果では、腎機能の分布がNHNES研究でのアメリカのコホートに比較して、男女とも平均で約20ml/minシフトしていることが判明しました。また、CKDで最も頻度が高いCKD3



(図6)

の頻度は、アメリカで5.4%に対して日本人では18.7%という結果になりました。その結果、実際に日本人の腎機能が米国人に比べて低いのか、eGFR 推算式としてのMDRD式が日本人に適用できないのかが判らないので、日本人でイヌリン・クレアランスを測定し、日本人用のeGFR推算式を新たに策定するプロジェクトが実施され、我々の所も含めて合計で900人以上の入院患者さんのデータを基に、我々が「194の式」という日本人用のeGFR推算式を策定しました。その式を使って、先ほどの日本人の健診受診者のデータを再計算した結果、CKDステージ3は9.1%と、アメリカの頻度に大分近づいた。さらに、前述のアメリカのデータは1994年までのコホートのデータですが、去年新たに出版された、同じNHNESコホートの2004年までのデータではCKD3は7.7%に増加しました。しかも、コホート全体の年齢が、日本の方が高く、年齢補正すると殆どCKD3の頻度は変わらないし、CKDステージの1から4を合算は、アメリカでは人口の10.0%で3000万人、日本では11.2%の1350万人であり、CKDの人口比は日本とアメリカでほぼ同じであると判明しました。また、他の先進国でもCKDの頻度は人口の10%強でほぼ同じです(図7)。

る目的で学問が進んで来たのです。しかし、CKDは腎臓の病態とアウトカムのを重視した実践的な概念です。しかし、実際に予防や治療のためには、病気の原因に対して対策を立てなければ効果はあがりません。CKDの原疾患としては、最も進行したCKD5は透析導入数でほぼ反映されます。25年前から継続している日本透析医学会の調査によれば、1年間に新規に導入される透析患者数は、25年前に約1万人が、2008年の段階では約3万7600人と3.7倍増加しています。その間、かつて第一の原因であった慢性腎炎はむしろ減少し、糖尿病腎症と高血圧を原因にする腎硬化症の二つが引っ張り役になっています。統計上、実質的な第3位は原因不明で1割強ですから、それを引いた原因の判明した方の6割が生活習慣病であるようになります(図8)。すなわち、CKDの対策の根幹の一つは生活習慣病対策という訳です。CKDのもう一つの原因は加齢です。腎臓学会の疫学ワーキンググループで、10年後の腎機能が判る12万人の健診受診者のデータから加齢による腎機能低下をシミュレーションすると、男女とも40歳代にeGFRが50ml/min以上の平均的腎機能低下は年に-0.4ml/min程度ですが、eGFRが50ml/min未満では-1ml/min以上で、蛋白尿や生活習慣病が存在するとその何倍も低下速度が増加します。したがって、40歳代でeGFRが50ml/min未満の方は、合併症が無くても、平均寿命までにCKD4または5に至る可能性が高く、すなわち

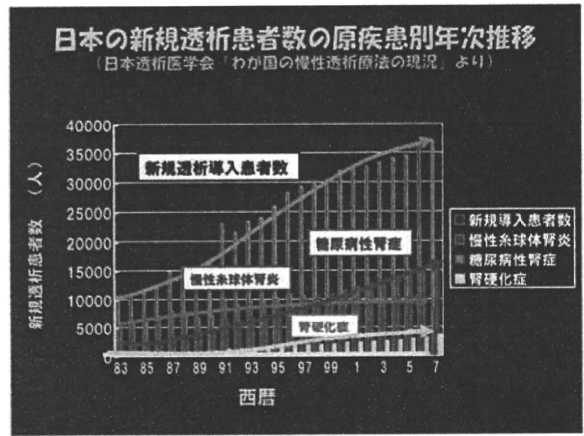
**新しいeGFR推算式による日本のCKD頻度と最近の米国のMDRD式によるCKD頻度**

Stage	重症度	推定GFR (ml/min/1.73)	米国の患者数 (百万人、%)	日本の患者数 (百万人、%)
CKD1	腎障害(+) GFR →↑	≥ 90	1.0 (0.3%)	1.2 (0.2%)
CKD2	腎障害(+) GFR ↓	60 - 89	1.0 (0.3%)	1.2 (0.2%)
CKD3	腎障害(+) GFR ↓↓	30 - 59	2.2 (0.7%)	1.2 (0.2%)
CKD4	腎障害(+) GFR ↓↓↓	15 - 29	1.0 (0.3%)	1.2 (0.2%)
CKD5	末期腎不全	≤ 15	1.28 (0.31%)	1.28 (0.21%)

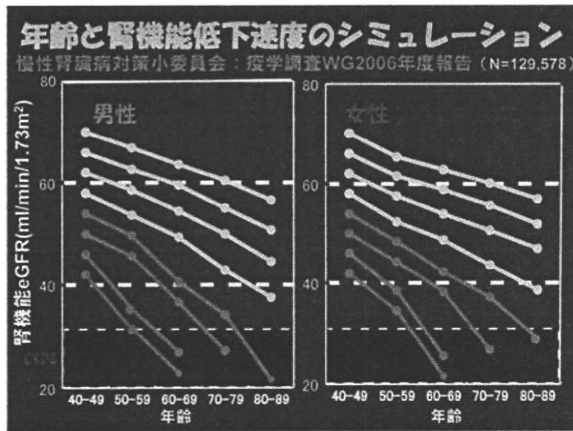
CKD1-4: 3,080万人 (10.0%) / 1,350万人 (11.2%)

(図7)

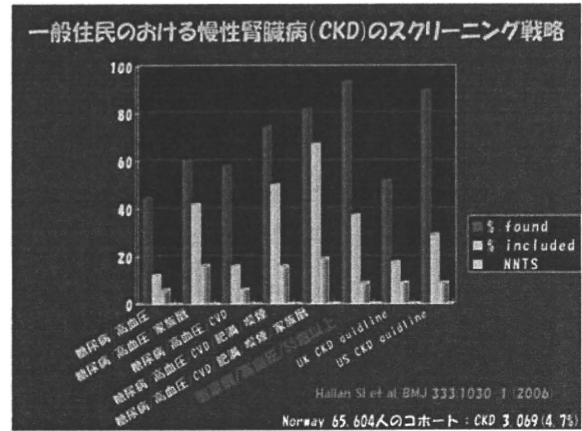
**【CKDの病因は?】**  
CKDは、今までの腎臓学が腎臓病の原因や発症機序を解明し、それらに特異的な治療を開発す



(図8)



(図9)



(図10)

透析予備軍と言えます(図9)。したがって、日本人の真の意味でのCKDの基準は、eGFRが50 ml/min未満とすべきという考え方がありますが、国際的との比較の意味で、狭義のCKDの基準は日本でもeGFRが60ml/min未満としてあります。これは一般住民健診の結果からのシミュレーションですが、糖尿病、高血圧、蛋白尿などがある方は、さらに速く、10~20年で透析になる可能性が高いのです。糖尿病腎症は凡そ10~20年で末期腎不全となるは、腎機能低下速度が多くの場合年で-5 ml/min以上となるからです。CKD対策は、加齢は致し方ありませんが、生活習慣病の予防・治療や蛋白尿減少によって加齢による腎機能低下に近い腎機能低下速度まで持って行くのが目標です。

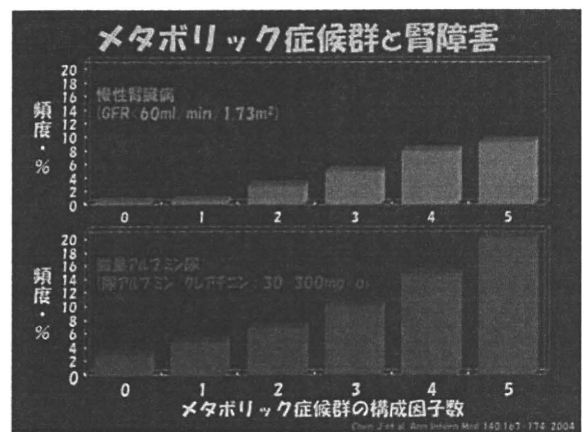
【CKDのスクリーニング：糖尿病、高血圧、高齢者の集団が効果的対象】

CKDの介入のためには早期診断が必要です。どのような条件の方にCKDが多いかについてのノルウェーの研究があります。人口6万5000人位の町で全員eGFRを測定した結果CKDステージ3以上は人口の約5%とアメリカの以前の研究結果と同様でした。このCKD3以上の方々の95%は、糖尿病、高血圧または55歳以上のいずれかの条件を持った集団でした。また、何人の住民をスクリーニングすると1人のCKDが見つかるかの指標NNTも5以下と非常に効率的です(図10)。残りの5%のCKDは若い方々の他の腎疾患です

が、慢性腎炎、急速進行性腎炎、膠原病腎炎など予後の悪い病気を含んでいますので、少ないとは言え問題です。

【メタボリック症候群と腎障害】

次に、生活習慣病の基盤病態とされるメタボリック症候群とCKDの関係が問題です。メタボリック症候群の診断のための陽性因子数と微量アルブミン尿およびCKD(ステージ3以上)はよく相関するというアメリカでのデータがあります。アメリカのNCEPの基準では、日本のように腹囲をメタボリック症候群の前提条件にせず、腹囲は診断基準の一つで、他の血圧、血糖、HDL中性脂肪と同等です。このメタボリック症候群の構成因子数とCKDやアルブミン尿の頻度がよく相関する訳です(図11)。メタボリック症候群は



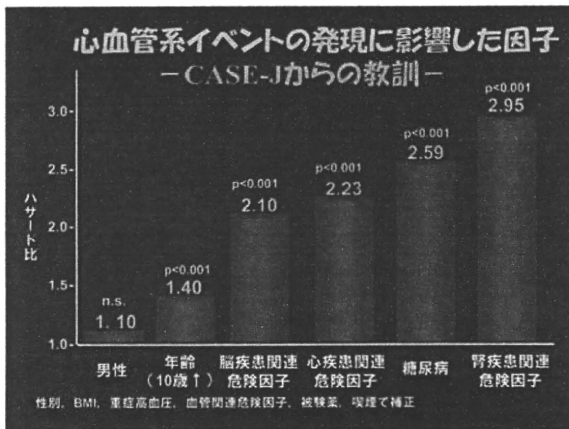
(図11)



元々は心イベント危険因子として出された概念ですが、実は、腎臓も脳や心血管と並んで標的臓器の一つです。、逆に、脳・心・腎の障害は、同じような危険因子で発症し、CKD はその中の一つの危険因子と考えて戴いて良いと思います。

【CKD の心血管系イベント発症への寄与度】

では、CKD が他の危険因子と比較してどの程度強い心血管イベントの危険因子かという、日本人で少なくとも1つの危険因子を合併する高血圧患者さんに対する ARB の介入研究である CASE-J における、研究登録時の臨床背景のなかで、その後の心血管イベント発症の危険率が一番高かったのが CKD で、糖尿病より高かったとされます (図12)。この研究で高血圧が危険因子に入っていないのは、高血圧患者さんのみを対象としているからで、高血圧との比較は出来ませんが、注目すべきは CKD は糖尿病に勝るくらいの危険因子である可能性があるということです。この点は、最近まで認識されていなかった訳です。

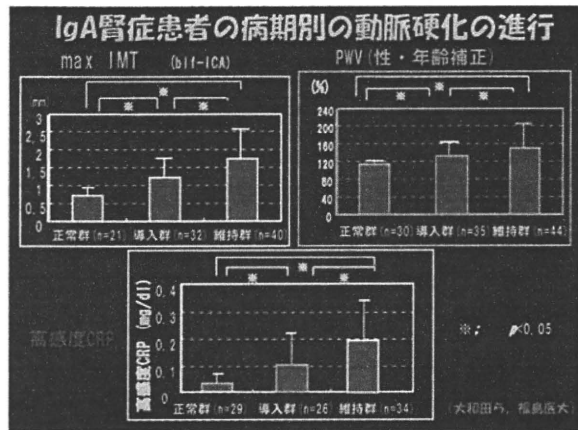


(図12)

【CKD の動脈硬化進行と炎症との相関】

次に、CKD で何故血管病変が発症、進行するが問題です。これには様々な機序が関連することが報告されていますが、全容の解明には到っていません。例えば、我々のデータでは、頸動脈エコーでの中膜・内膜肥厚を表す IMT や大血管の硬さの指標である脈波伝播速度 (PWV,) と最近動脈硬化の成因との関連が注目されている炎症の指標 CRP が、IgA 腎症で腎機能正常者、保存期の CKD

患者、透析患者で比較すると、CKD の進行とともにすべての因子が有意差をもって上昇することが判りました (図13)。要するに、CKD の動脈硬化と炎症は、CKD の早い段階から相関して進行することから、CKD の動脈硬化の発症、進展に CKD に関連する炎症機序が関係している訳です。



(図13)

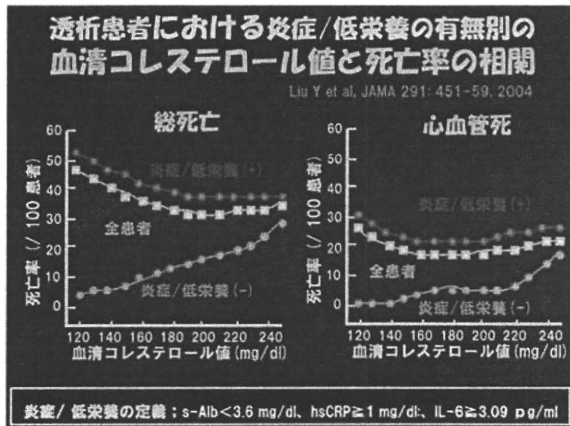
【透析患者における血清 LDL-C 値と心筋梗塞・全死亡リスクの相関】

では、CKD の動脈硬化における古典的な危険因子の役割は如何でしょうか？ LDL です。例えば、LDL コレステロールに関しては、日本透析学会のデータによれば、心筋梗塞の発症リスクは、ご覧のように、LDL コレステロール値に相関して、有意差を持って上昇します。透析患者さんでも、LDL コレステロール高値は心血管イベントの危険因子です。ところが死亡率は LDL コレステロールが低下すると上昇するという一般住民とは逆の現象を示します。これは、CKD における動脈硬化と心血管死亡率の関係の特殊性を示唆し、reverse epidemiology と呼ばれる現象です。

【透析患者における炎症/低栄養の有無別の血清コレステロール値と死亡率の相関】

同様の結果が、アメリカのデータでも出ています。透析患者さんでは、総コレステロール値が上昇すると死亡率が低下することは日本のデータと同じです。死亡率の半数以上は心血管死です。先ほど申し上げたように、LDL コレステロール値と同様に総コレステロール値が上昇すれば心筋梗

塞の発生率は上昇すると考えられますが、死亡率は低下する訳です。この研究者は、さらに、先ほど申し上げた炎症と低栄養の有無による死亡率への影響を解析しました。低栄養の指標は低アルブミン血症、炎症の指標は先ほど我々のデータで示した tCRP と炎症性サイトカインである血中 IL-6 濃度で評価しています。低栄養で炎症のある患者さんの群では、危険率は全体より高いのですが、総コレステロール値が上昇すれば死亡率は低下することは同様でした、ところが、栄養状態も良く、炎症もない透析患者さんの群では、一般住民と同様に総コレステロール値が上昇すれば死亡率は上昇します (図14)。したがって、進行した CKD 患者さんでは、心筋梗塞の発症自体は、高 LDL 血症が危険因子だが、炎症や低栄養に関連した何らかの機序で死亡率を上げている可能性を示唆しています。



(図14)

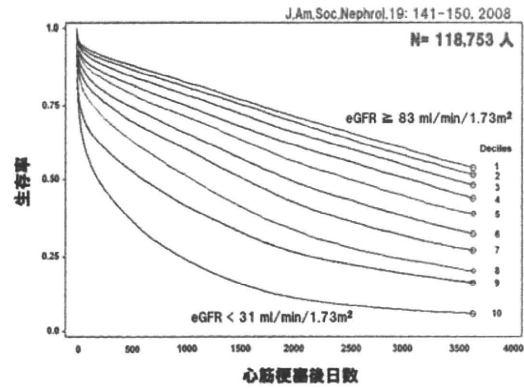
【心筋梗塞後の腎機能別の生存率】

心筋梗塞を発症後の生存率を腎機能別に観察すると腎機能が低下するにつれて生存率が低くなることを証明した研究があります (図15)。要するに、最も進行した CKD である透析患者さんでは、LDL が低い人では、低栄養や全身的炎症の方が多く、心筋梗塞の発症率は低いのですが、発症後の死亡率がすごく高いので、結果として心血管死が増加するのです。

【腎疾患患者における動脈硬化促進機序】

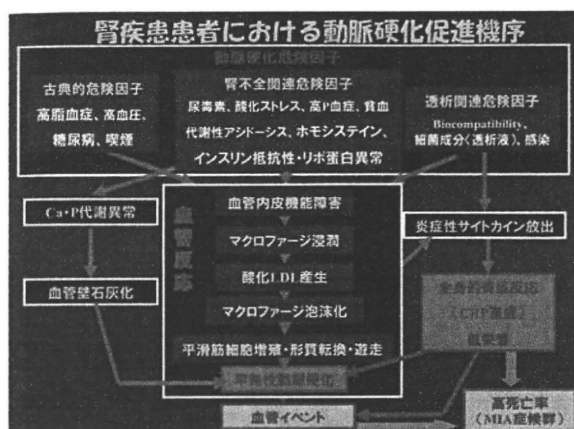
CKD の患者さんで動脈硬化の発症や進展には、

心筋梗塞後の腎機能別生存率

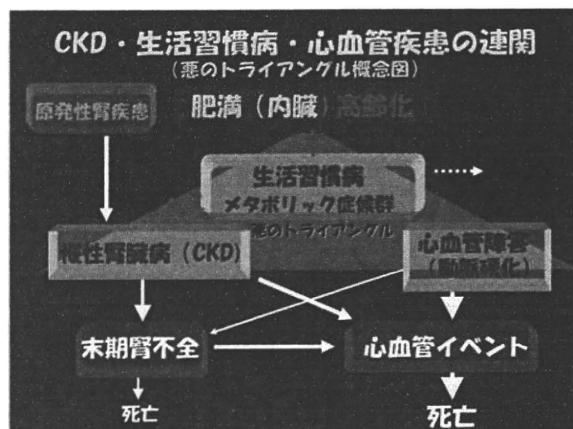


(図15)

古典的な因子である糖尿病、高脂血症、高血圧、たばこは重要な危険因子ですが、腎機能低下や腎不全の病態に関連した因子の関与が大きいのです。先程述べた炎症の他にも、腎不全に合併する尿毒素、酸化ストレス、高リン血症、貧血も重要な因子です。それから、腎機能低下での蓄積するホモシステインというアミノ酸代謝物が血管内皮障害を示します。また、CKD 患者さん、特に透析患者さんは一般の方よりも痩せている事実にも拘らずインスリン抵抗性が存在する腎性インスリン抵抗性症候群という不思議な病態があり、メタボリック症候群によく似た動脈硬化惹起性のリポ蛋白異常があります。さらに、透析に関連した因子として透析膜と血球の接触により放出された炎症性サイトカインの作用もあります。もう一つの重要な因子は、カルシウム・リン代謝異常で、これによって CKD 患者さんの動脈硬化では血管中膜の石灰化が多く、心血管イベントでの死亡率に相関します。このように、CKD では多くの腎機能低下に関連した因子によって心血管イベントの発症、死亡率が高いのです。最も典型的な MIA 症候群は、低栄養、炎症、動脈硬化が共存して、予後が非常に悪い病態として知られています (図16)。したがって、CKD 患者さんの心血管イベントを予防するには、古典的な危険因子管理も重要ですが、腎不全の病態を治すこと、栄養状態を良くすることが非常に重要です。特に、CKD が進行した場合は、栄養が一番大事なのかも知れませ



(図16)



(図17)

ん。透析に近いCKD患者さんに、たとえ糖尿病でも「食べるな、食べるな」という指導をするのは問題で、むしろ、「食べる、食べる」の方が良いかも知れません。これに関してはまだエビデンスは出ておりませんが、そのように考えられます。

【悪循環を断つ予防・治療戦略は？】

CKDの病因と病態に関して纏めますと、主たる病因は生活習慣病と腎炎などの原発性腎疾患です。生活習慣病では糖尿病性腎症と高血圧による腎硬化症、原発性腎疾患では慢性糸球体腎炎の代表であるIgA腎症が最も頻度が高いCKDの原疾患です。CKDじつは、生活習慣病とCKDと心血管障害はお互いに双方向的な因果があります。生活習慣病がCKD及び心血管病の原因であることは当然ですが、逆にCKDはインスリン抵抗性を惹起し、高血圧、耐糖能異常、脂質異常の原因となる。また、心血管障害は、虚血性腎症、腎硬化症などのCKDの原因となる。ただ、心血管障害が生活習慣病となることは一般的には証明されていませんが、筋などの血流低下によるインスリン抵抗性の可能性はあると思います。このような生活習慣病、CKDと心血管障害の悪循環のアウトカムとして末期腎不全や心血管イベントが発症し、死亡率に関しては心血管イベントによる場合が多いと言う関係があると思います(図17)。

【CKDの予防・治療は、生活習慣改善と薬物療法の組み合わせ】

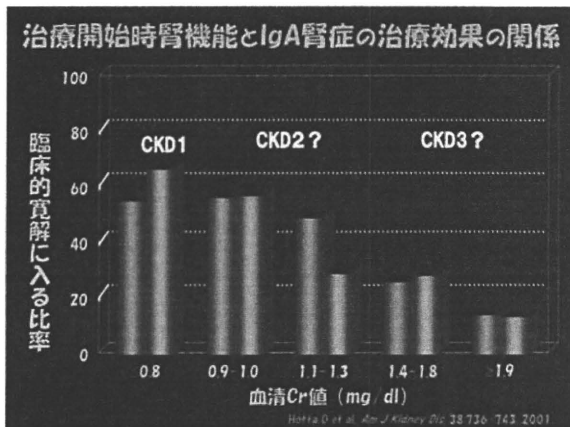
CKDは特異な概念で、原疾患を問わない腎臓

疾患一般の病態です。今日までの腎臓病学の流れは、腎疾患の原因と病態の発症機序を解明して、原因と病態に対する治療を目標としてきた訳です。CKDの概念は、原疾患を問わないで、末期腎不全と心血管イベントというアウトカムを重視しています。勿論、CKD、特に進行したCKDでは原疾患によらない共通の腎保護や腎不全の病態を改善するため治療は重要です。しかし、CKDの予防や治療は原疾患別に行う必要性もあります。CKDの予防・治療は、最も頻度の高い原疾患である糖尿病あるいは高血圧などの生活習慣病対策とリンクして行わないと効果的ではありません。もう一つ大事な点は、原発性腎疾患の早期発見・早期治療です。これは、最も頻度が高いIgA腎症など各疾患に特異的な治療で寛解することが証明されたものが多数あります。CKDに共通の治療には、生活習慣改善と薬物療法があります。生活習慣は、腎保護のための蛋白制限食、高血圧に対する食塩制限など食事療法は非常に大事ですが、患者さんのコンプライアンス、今はアデアランスと言いますが、が一般的にあまり良くないですね。また、制限をし過ぎて栄養状態が悪くなるのも問題です。したがって、生活習慣改善のみではなかなか効果がない方が多く、通常はやはり薬物療法が必要だと思います。

【IgA腎症は早期 (CKD 1) なら6割寛解可能、CKDの進行により寛解率低下】

原疾患の治療に関しては、例えばIgA腎症を

検尿で早期発見して、専門病院で腎生検にて確定診断します。腎組織像で適応がある方には、ステロイド療法を行います。仙台社会保険病院の堀田（修）先生がIgA腎症に対して、扁桃腺摘除とステロイドパルス療法を組み合わせを行った場合の腎機能別の尿所見の寛解率を報告しています（図18）。2001年当時は、まだCKDの概念が確立していなかったため血清クレアチニン値別に見たのですが、ほぼCCKD 1に該当する血清クレアチニン値が0.8mg/dl以下の時には6割で寛解、すなわち、腎臓の炎症がなくなりました。ところが、血清クレアチニン値が上昇するごとに、すなわちCKDが進行するごとに寛解率は低下し、CKD 3以降と推測される血清クレアチニン値1.9 mg/dl以上では1割程度になります。このように、腎機能が低下すると寛解率が落ちていくので、検尿でIgA腎症を疑ったら、早く腎臓医療機関で診断して、早く治療すれば、長期予後はまだ不明ですが、少なくとも短期的には殆どの方で寛解に入ります。



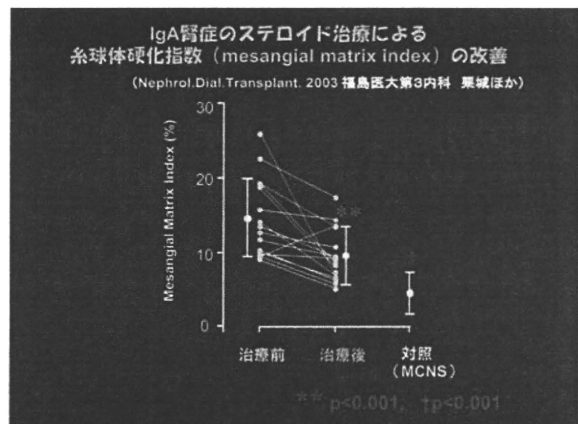
(図18)

【IgA腎症（予後比較的不良群）でもステロイド治療で組織学的な寛解】

私達もIgA腎症に関して、組織診断で透析に入る可能性が高いとされる予後比較的不良群と診断された場合は、ステロイド治療を行い、1年後にもう一回生検をさせて戴いています。目的は、組織学的にまだ炎症が残っている方には再度ステロイド治療を追加し、硬化が残っているだけの方

にはステロイドは中止するという選択をします。ステロイド治療1年後には、蛋白尿は明らかに減ります。

一方、組織所見は、1年後に糸球体のPAS染色陽性のマトリックスの画像解析による面積と糸球体全体の面積の比をMesangial Matrix Indexと定義すると、Mesangial Matrix Indexは明らかに減少する、つまり糸球体硬化度が低下する訳です（図19）。すなわち、放置すれば予後の悪そうなIgA腎症でも、腎機能が低下する前に実施すると組織学的な寛解も可能ということです。

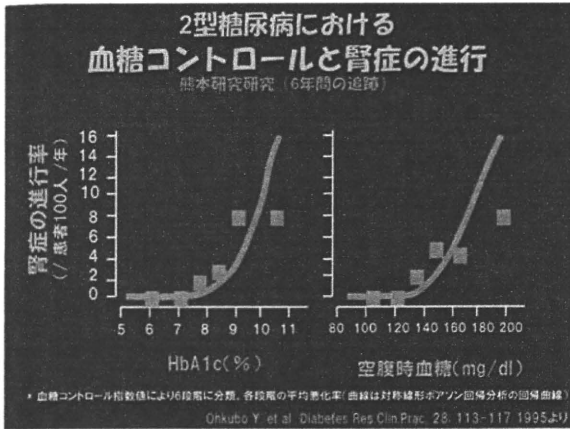


(図19)

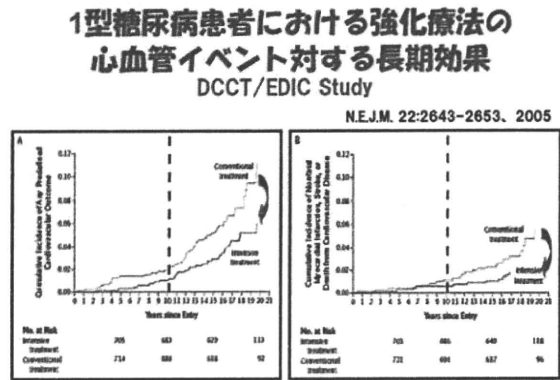
【2型糖尿病における血糖コントロールと腎症の進行】

糖尿病の治療は、腎症の発症・進展予防には血糖管理が当然第一の選択です。熊本研究という2型糖尿病をインスリン治療で介入した臨床研究では、腎症の微量アルブミン尿から顕性蛋白尿、腎不全と進行する頻度を血糖管理の達成度別に観察しています。結果は、腎症発症を完全に抑制するには、HbA1Cを6.5%未満、空腹時血糖は126 mg/dl未満にする必要があります（図20）。これらの値は、糖尿病の定義と同じですね。逆に言えば、糖尿病の定義は、網膜症や腎症などの細小血管障害を起こさない値で定義されている訳です。また、糖尿病状態では、血糖の高い程糖尿病腎症を起こし、進行する確立が高くなるのです。すなわち、糖尿病腎症でも早期に厳格に血糖管理することが治療の基本です。





(図20)



(図21)

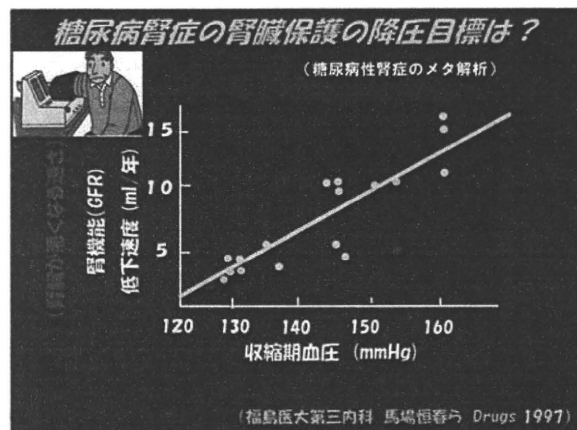
【糖尿病患者における早期での強化療法の遺産効果】

1型糖尿病に対するインスリン治療による介入研究であるDCCT研究は、血糖管理目標による通常療法と強化療法を比較して、10年間観察後に強化療法でHbA1cが1%有意に低く、細小血管障害と大血管障害の発症も有意に抑制することを証明した糖尿病での血糖に対する介入研究のlandmarkとなった古い研究です。その後、通常療法群も強化療法群も同じインスリン強化療法を行って11年間観察したのがEDIC研究として数年前に発表されました。両群ともインスリン強化療法を10年間以上行った訳ですから、嘗ての通常療法と強化療法の細小血管障害と大血管障害の発症は近づくとも予測される訳ですが、細小血管障害と大血管障害の発症ともに差が逆に開きました。さらに、DCCT研究では有意差がなかった死亡率でも強化療法群で有意に低いという結果となりました(図21)。これが最近よく言われている遺産効果、英語でlegacy effectで、早期の厳格な治療には治療効果残るという意味で、1型糖尿病の血糖に対するインスリン強化療法以外にも、イギリスの2型糖尿病に対する経口薬による介入研究であるUKPDS研究でも同じ効果が報告されています。

【CKDの目標血圧は?】

血圧の治療目標に関しては、これは糖尿病腎症で、行っていますけれども、当科の今はドイツに

いる馬場恒春君が、ヨーロッパの糖尿病腎症患者への血圧に対する介入研究のメタ解析を行いました。達成された収縮期血圧に対する腎濾過量低下速度をプロットした結果、この一つひとつが研究です。黄色○の1型、赤○の2型糖尿病ともに、収縮期血圧と腎濾過量低下速度は正の相関を示し、現在のガイドラインで提唱されている、蛋白尿が1g/日以上出ている場合の125/75mmHg程度まで降圧すると、年率の腎濾過量低下速度は-0.5~-1.0ml/min程度まで低下し、これは日本人の加齢による低下である-0.4ml/minと大差がないレベルまで改善することを意味します(図22)。しかも、この場合には普及する前の研究がほとんどで、β阻害薬や利尿薬による降圧が殆どです。すなわち、CKDや糖尿病患者さんでは、血

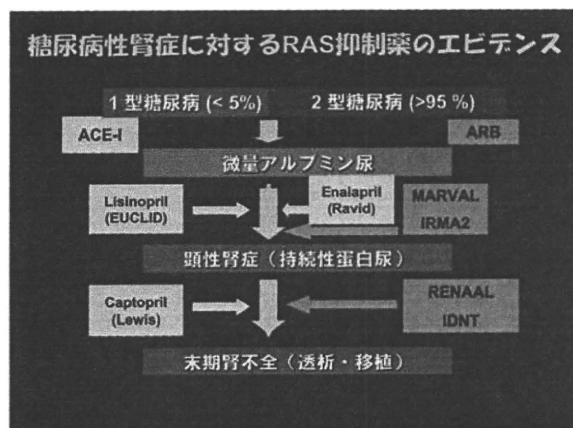


(図22)

圧を下げてふらつきなどで日常生活に支障がない患者さんには、ガイドラインにそった厳格な降圧によって糖尿病性腎症、多分CKDにおける腎機能低下は顕著に抑制され、将来の透析を回避することが期待される訳です。

【糖尿病性腎症に対するRAS抑制薬のエビデンス】

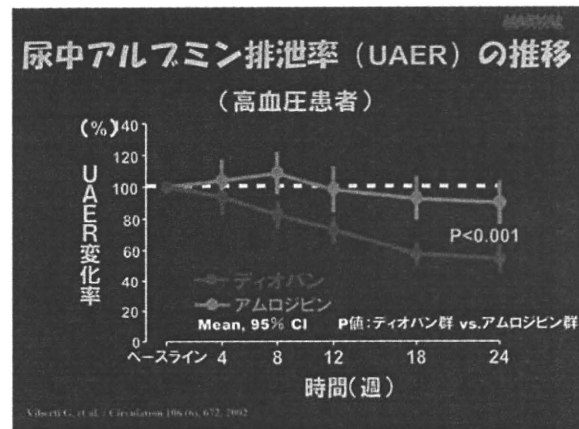
次に、血圧はどのように下げることが問題になります。減塩など生活習慣改善は基本ですが、アドヘアランスの問題があり、すなわち全員が実行可能とは限らず、厳格な血圧低下がこれのみで可能かの問題があります。そこで、現実的には降圧剤を使用することが通常だと思います。降圧薬のなかでは、RAS阻害薬が特別な臓器保護効果があると言われています。特に、CKDのなかでも1型、2型とも糖尿病性腎症では、降圧は同じでも、ACE阻害薬もARBも他の降圧薬に比較して、どの病期においても進行を抑制するという国内外のRCTによる確固としたエビデンスが出ています(図23)。しかし、ACE阻害薬とARBのどちらが強いかは明確なエビデンスはなく、今のところ同等と考えて良いと思います。ただし、アドヘアランス、以前のコンプライアンスはARBが良いは確かで、かなりの高容量でも副作用が殆どないと言えます。すなわち、RAS阻害薬はどちらも血圧とは独立した腎保護効果があるとは言えます。



(図23)

【RAS系阻害薬による尿中アルブミン排泄率の抑制】

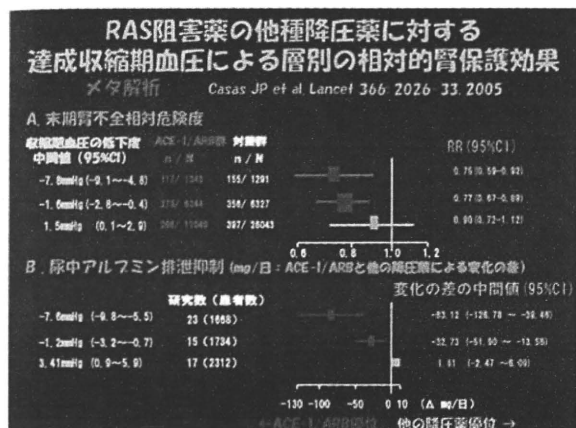
例えば、MARVAL研究というアムロジピンとディオバンを直接比較した試験では、アルブミン尿の低下率は、降圧が同程度であれば、RAS阻害薬であるディオバンが優位であることを証明した古典的な研究です(図24)。このように降圧が同程度であれば、他の降圧薬と比較してRAS抑制薬が蛋白尿・アルブミン尿排泄量をと腎不全の進行をより優位に抑制するという糖尿病性腎症を対象とした臨床研究の結果が多く報告されている。



(図24)

【ARBの腎保護作用の前提は、厳格な降圧】

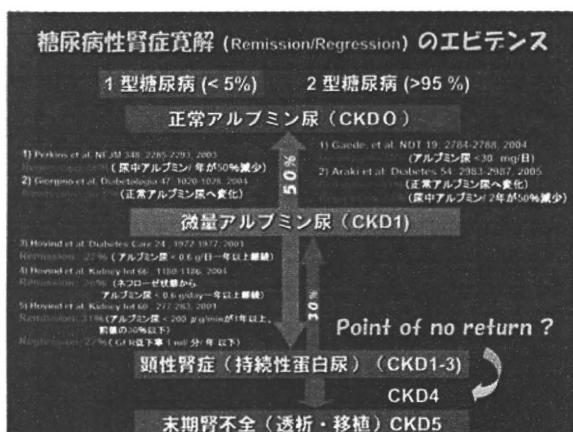
しかし、2005年に腎保護効果に関してRAS阻害薬と他の降圧剤を比較した過去の臨床研究のメタ解析が報告されました。その結果は、腎機能低下抑制効果は、RAS阻害薬がやや強いのですが、研究の種類、ジャンルによっては必ずしも顕著ではありません。色々なサブ解析の中で、降圧度から層別化された結果、血圧が下がらない場合は、RAS阻害薬が必ずしも優位ではないが、降圧が有意な研究ではRAS系は他の降圧剤より優位でした(図25)。要するに、血圧を十分に下げないとRAS阻害薬の優位性は出ない。すなわち、RAS阻害薬の他の降圧薬に比べて有意な腎保護効果を示すには、血圧を目標値まで下げることが前提ではないかと思っています。



(図25)

【糖尿病性腎症寛解のエビデンス】

RAS抑制薬を中心とした降圧療法、血糖管理などの治療で、1型・2型糖尿病ともに、微量アルブミン尿だと、約50%が正常アルブミン尿に戻る、すなわち尿所見の寛解を認めると報告されています。顕性蛋白尿は、2型では報告が少ないのですが、1型糖尿病では、2から3割位が寛解します。すなわち、従来から進行性の病気と言われていた糖尿病腎症が、実は元に戻る、寛解可能な疾患であり、病期が早いほうが寛解率は高くなる事が証明され訳です。このことは、滋賀医大の荒木(信一)先生たちの研究を含めて日本の研究でも確認されています(図26)。概ね、しかし、検尿所見は寛解しますが、寛解後に長期の腎予後を改善するという証拠は未だありません。

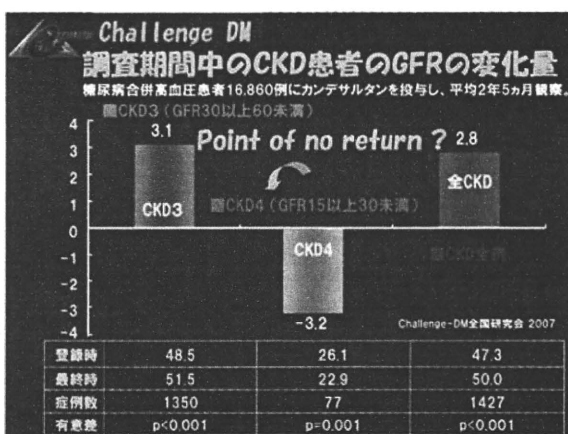


(図26)

【ポイント・オブ・ノーリターンはどこか：Challenge-DMからの教訓】

CKDの病期分類と糖尿病腎症の病期分類は整合性がなく、CKDは主に腎機能で定義され、顕性蛋白尿が出ているが腎機能が低下していない場合、CKD分類ではCKD1期ですが、糖尿病性腎症の病期では3期Aとなる訳です。したがって、腎機能が低下した進行したCKDの視点で、腎機能の寛解があるのか、言い換えると元に戻らない点、ポイント・オブ・ノーリターンについては今のところ確証はなく、臨床腎臓病学の課題だと思います。

ただ一つ示唆的と思える結果が、Challenge-DMという介入研究から出されています。Challenge-DM研究は、1万7000人の糖尿病患者さんを対象とした、対照患者さんを設定していない one arm のARBカンデサルタンでの介入研究です。この中のCKD患者さん全体では、ARB投与2年半後の解析で、推定GFRの改善が認められましたが、CKDの病期別にCKD3とCKD4と分けると、CKD3では改善するが、CKD4では残念ながら推定GFRは悪化していた訳です(図27)。すなわち、CKD3程度、腎機能が正常の6割程度まで低下した段階であれば、腎機能の寛解が可能であることを示唆しています。

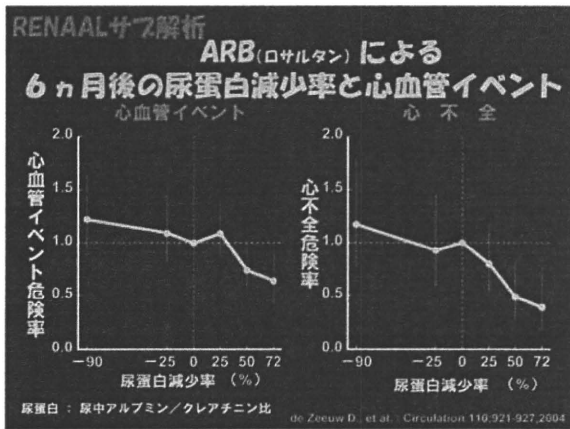


(図27)

【ベースラインの尿蛋白と心血管イベント】

CKDは心血管イベントの危険因子だと申し上げましたが、糖尿病性腎症のARBによる介入研

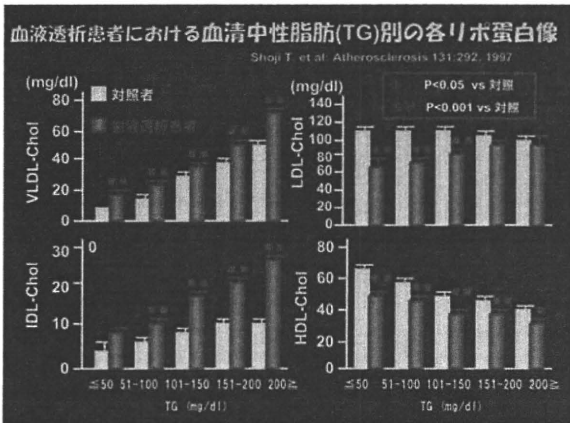
究である PENAAL 研究によりますと、ベースラインの尿蛋白量と心血管イベント発症、心不全発症及び将来の透析導入率は相関します。ARB のロサルタンによる6ヵ月後の蛋白尿減少率と心血管イベント、心不全の発症の抑制率も、及び末期腎不全発症の抑制も相関することが報告されています(図28)。すなわち、尿蛋白は、心血管イベントや心不全発症の予知因子であると同時に治療指標の一つでもあるのです。



(図28)

【血液透析患者における血清中性脂肪別の各リポ蛋白像】

心血管イベント発症の重要な危険因子である脂質代謝に関して、腎機能正常者に比較すると、透析患者さんでは、VLDL、IDLが増え、善玉のHDLは低い傾向があります(図29)。この傾向は、CKD

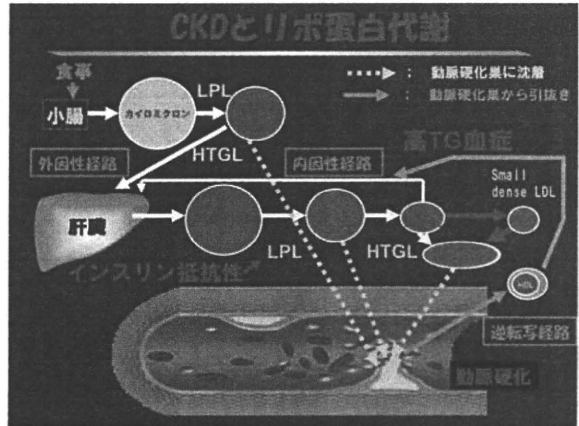


(図29)

では一般的に認めますが、特に透析患者で顕著です。このリポ蛋白代謝異常の特徴は、メタボリック症候群のそれと同じ特徴です。また、透析患者では、悪玉コレステロールのLDLはむしろ低く、これは先ほどの進行したCKDに特徴的な低栄養と全身炎症に関連があります。

【CKD とリポ蛋白代謝】

では、メタボリック症候群とCKDの脂質異常症の異常はリポ蛋白代謝の面から同じ機序なのかということが問題になりますが、結論としては同じということになります。メタボリック症候群では、インスリン抵抗性が存在しますが、この状態ではVLDLとIDLや他のレムナントを中性脂肪(TG)を分解することで代謝する酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)と肝性トリグリセリド(TG)リパーゼの発現と活性が低下するために、VLDLやIDLなどのレムナントが蓄積して、中性脂肪が高くなり、その結果として善玉であるHDLが低いという特徴が出てくるのです。また、結果として、LDLの質が変化して、small dense LDL、要するに中性脂肪の多い酸化され易く動脈硬化巣に蓄積され易いLDLが増えるなどのリポ蛋白の質の変化も起こり、動脈硬化の原因となります(図30)。



(図30)

CKDのリポ蛋白代謝は、本質的にメタボと同じ脂質代謝異常があるのだと考えられます。すなわち、CKDの方は、むしろ痩せ気味であるが、何故かインスリン抵抗性が存在することが知ら



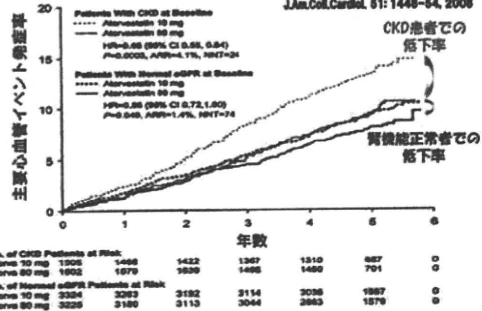
れ、腎性インスリン抵抗性症候群とされています。一方、CKDの方ではLDLは低いことも多いのです。したがって、CKD患者さんでは、LDLコレステロールだけでは、脂質代謝異常における動脈硬化のリスク評価できないのです。そこで最近メタボやCKDなどの病態における脂質代謝異常の臨床指標として、non-HDLコレステロールが注目されています。この指標は、総コレステロールからHDLを引くだけの簡便なものですが、CKD患者で心血管イベント危険率とよく相関すると報告されています。

【スタチンの脂質改善と心血管イベント抑制効果】

CKD患者さんで、脂質代謝異常を改善するエビデンスが最も豊富なのはスタチンです。スタチンは、LDLの低下、HDLの上昇と同時にnon-HDLコレステロールも低下させます。また、同時にいわゆる多面的効果として、最近では動脈硬化の兆候とされる炎症を改善します。

一般に、スタチンによるLDLコレステロールの低下は心血管イベントと総死亡率の抑制が関連することがメタ解析でも証明されています。また、一次、二次予防ともにLDLコレステロールが60mg/dl程度までは、心血管イベントを直線的に抑制することから、最近のアメリカのガイドラインではLDLコレステロールの目標値は60mg/dlと厳密に設定されています。CKD患者さんに関しては、比較的早期のCKD3期までの病期では、スタチンの投与による心血管イベントの抑制は腎機能正常な方に対する効果よりも有効であることが証明されています。また、CKDの患者さんでの心血管イベントの抑制でもLDLコレステロールを60mg/dl程度まで厳密に低下させた方が100mg/dl程度のコントロールよりも抑制効果が強いことも報告されています(図31)。しかし、進行したCKDである透析患者さんではスタチンの心血管イベント抑制効果は認められないとの報告が多く、メタ解析でもスタチン治療の有効性は証明できていません。すなわち、CKD患者さんの脂質代謝異常に対しては、できるだけ早期の段階でスタチンを使用する必要があります。

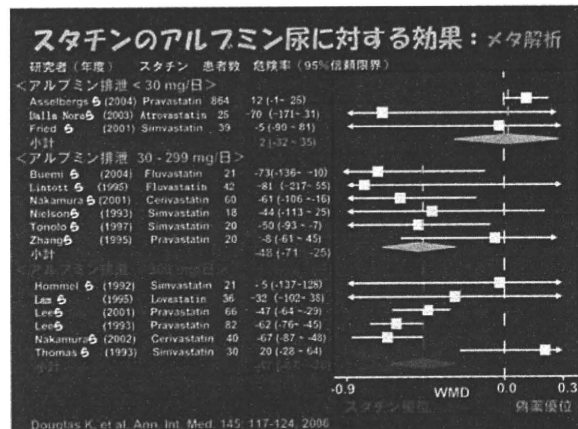
主要心血管イベント発症までの年数に対するスタチン治療の容量依存的効果



(図31)

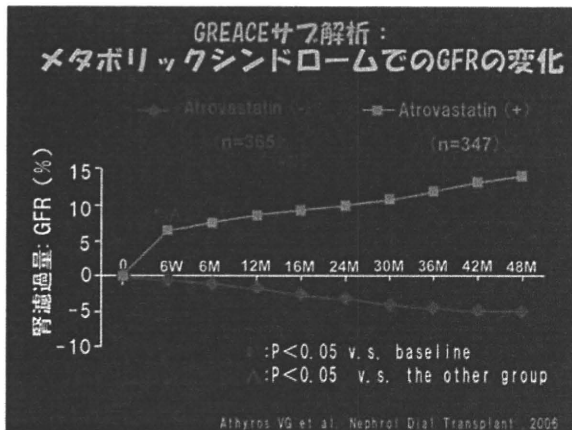
【スタチンの腎保護効果】

また、最近のメタ解析では、スタチンはアルブミン尿、顕性蛋白尿を減少させるとの結果が出ています(図32)。

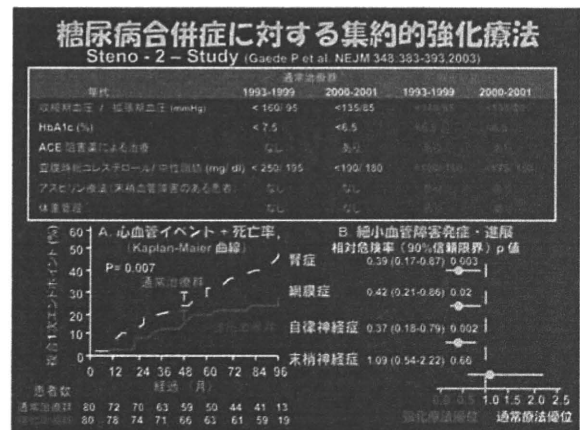


(図32)

さらに、脂質異常症やメタボリック症候群を合併するCKD患者においてスタチンによってeGFRの改善を認めるとの報告があります。スライドのように、強力スタチンを使用しなかった群では徐々にeGFRが低下しますが、使用した群ではeGFRがむしろ改善しています(図33)。このスタチンによる腎機能改善は、報告によって結果が様々で、メタ解析でも結果が一致しません。しかし、スタチンは、脂質の改善、炎症を抑えるだけでなく、蛋白尿減少や腎機能改善などの腎保護効果を示す可能性があることとなります。ただ



(図33)

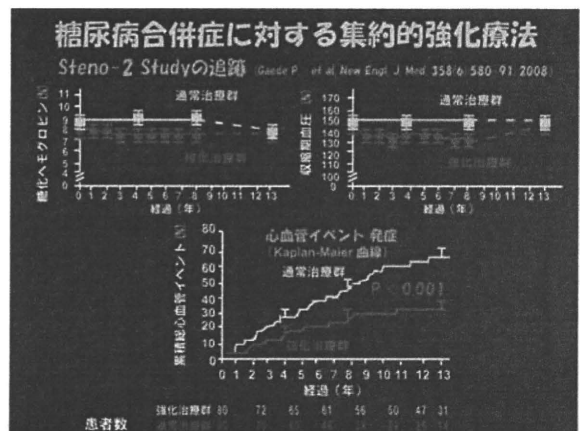


(図34)

し、スタチンの腎保護に関する報告は後ろ向きの研究や後付けの解析ばかりで、この点をエンドポイントとしたRCTは今のところありません。したがって、私の意見は、スタチンの腎保護に関しては、RCTの結果が出るまでは結論は持ち越しですが、蛋白尿減少は多分確かで、腎機能改善は可能性はあると思います。

【糖尿病に対する集約的強化療法】

糖尿病の管理に関しては、Steno-2研究の報告以来集約的強化療法が基本的治療となってきたと思います。Steno-2研究は、微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者を血糖管理、血圧管理、ACE阻害薬使用、に加えてスタチンによる脂質管理、アスピリンの使用、体重管理などの生活習慣改善を通常療法とさらに目標を厳格化した強化療法2群に分けて実施して合併症の発症などを指標に経過観察した研究です。約8年の観察の結果として、心血管イベント発症や腎症などの細小血管障害は、末梢神経障害を除いて強化療法が優位というものでした(図34)。この結果を受けて、その後は両群ともに強化療法を行った13年目の観察結果が2008年に発表されました。結果は、13年目には血糖管理と血圧管理は両群でほとんど差がなくなったにも拘らず、心血管イベントや細小血管障害も強化療法の優位差がさらに開いていました(図35)。すなわち、糖尿病患者を早期に集約的に、厳格に治療すると、その効果は長く残るとい意味で遺産効果、すなわち legacy effect が

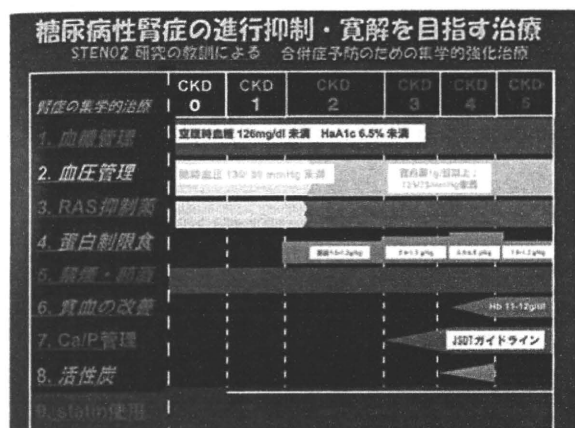


(図35)

認められるという訳です。更に長期の予後は判りませんが、少なくともしばらくは集約的強化療法の遺産効果は残ることから、現在は糖尿病治療の基本と考えられるようになっていきます。

今までエビデンスからは、糖尿病腎症の寛解のための治療では、血糖管理、血圧管理、RAS抑制薬の使用、蛋白制限食など様々な治療の腎機能低下の抑制効果が証明されています。STENO 2研究の教訓は、これらの治療を組み合わせ、出来るだけ早く、厳格に治療すること、要するに早期の集約的強化療法によって総ての合併症を抑制可能であることです(図36)。

現在、日本での2型糖尿病の対する現在のガイドラインの治療目標よりさらに厳格な治療目標を目指した集約的強化療法の検証が、厚労省の戦略研究であるJ-DOIT 3という介入研究として実施



(図36)

されています。例えば、ヘモグロビン A1c は 5.8% 未満、LDL は 80mg/dl 未満など従来のガイドラインよりも強力に治療した場合、合併症の発症抑制や生命予後をさらに改善可能かを日本で大規模に検証する取り組みで、数年後に結果が出ると思います。

【CKD における集約的強化療法】

私は、集約的強化療法は、糖尿病腎症だけが唯一の適用ではないと考えています。すなわち、CKD 一般に関しても適用できると思います。例えば、IgA 腎症では、糖尿病における血糖管理の代わりに原疾患治療としてのステロイドパルス療法で置き換えれば、他の治療は糖尿病腎症の場合の治療の組み合わせとほぼ同じで良いと思います。他の原疾患による CKD に関しても、原疾患に特異的な治療に CKD に共通の他の治療を集約的に厳格に行うことが CKD 治療の原則だと思います。勿論、糖尿病や高血圧の場合には、CKD の発症予防が重要で、CKD の病期では CKD 0 の原疾患治療が重要で、他の原発性腎疾患では発症後 CKD 1～2 で治療が開始される訳ですが、出来るだけ早期に必要な集約的強化療法で介入すれば寛解の可能性が高いことは同じと思います。

【いまなぜ、CKD なのか？】

以上の話から、今 CKD で重要な点を纏めたのが「Common, Harmful, Treatable」という国際腎臓学会の標語です。すなわち、CKD は国民の 10% 以上の頻度の Common な病態で、末期腎

不全だけでなく心血管イベントの発症による生命予後にも関連する Harmful な病態であるが、集約的強化療法などの治療によって Treatable であることから対策可能であるということです。では、現在の実際の問題点は何かということが重要です。これは、健診体制と地域医療実践の問題です。世界的な標語として、“Local to Global” then “Global to Local” という標語で世界的な運動がなされています。私なりに解釈すると、「地域医療連携の実践のエビデンスを日本からも世界に発信すべきであり、同時に世界のエビデンスも取り入れるという相互作用を持つ実践が重要である」ということだと思います。世界的には、アジアで非常に糖尿病が増えて、CKD が増えていますので、特に日本でのエビデンスとアジア諸国との連携が重要です (図37)。

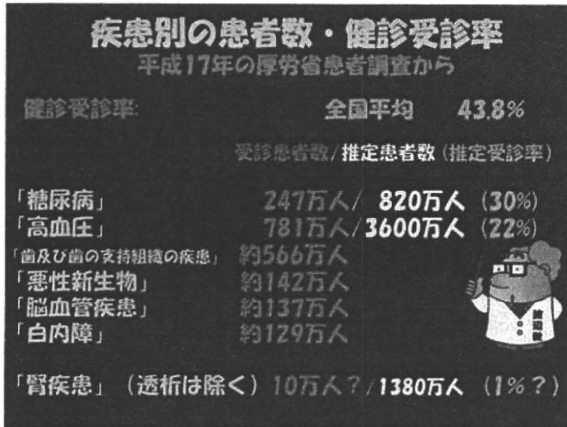


(図37)

【疾患別の患者数・健診受診率】

日本の現状での問題点の一つは健診受診率と生活習慣病や CKD 患者さんの受療率の問題です。厚労省のデータによると、推測患者数は糖尿病が 820万人、高血圧は 3600万人ですが、受診数はそれぞれ 240万人と 780万人ですから、受療率は 2～3 割です。CKD に関しては、疾患分類としてのデータはありませんが、腎疾患患者数や透析患者数から無理に推測すると透析患者以外の CKD は受診者数が 10～20万人程度で、CKD の推測数 1350 万人の数%ということになります。すなわち、生活習慣病の受療率もまだまだ低いが、CKD は未

だ認知度が低く、CKDとしては殆ど受療していないこととなります。その原因の一つは、CKD早期発見のキーポイントである健診の受診率で、平成17年度は約44%で、現在の特定健診ではさらに低いと予測されています(図38)。



(図38)

#### 【特定健診・保健指導】

健診について、現在行われている特定健診の良い点は、個人のデータが受診者番号によって追跡可能であり、その方の経過やアウトカムが把握できる点だと思います。もう一つは、疾病の予防を重視にして、必要な方々に保健指導、すなわち介入するという思想は以前の健診に比較して改善点だと思います。しかし、問題点の一つは、腹囲や肥満度を保健指導の前提にしていることです。日本人では、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの方は必ずしも特定健診の腹囲や肥満度の基準を満たしておらず、この方たちは保健指導から漏れてしまう可能性があります。40歳から74歳の5600万人が対象となる特定健診では、生活習慣病で未介入の人数はかなりに上る可能性があるのです。

【CKD 3以上の患者の約60%は、メタボリック症候群ではない】

特定健診の主な目的は心血管イベント発症予防です。先程から、CKDは心血管イベント発症に重要な危険因子であることを強調しました。では、CKD対策の要である早期発見、早期介入の観点からの特定健診の位置づけについては如何でしょうか？茨城県の健診データを、疫学の専門家であ

る入江(ふじこ)先生が、推定GFRによる腎機能別にメタボリックシンドロームの割合を算出したところ、CKD 3以上の病期の方でも6割はメタボではないと判明しました(図39)。男女差はありますが、今のメタボの基準を用いる限りはそれほど大きなものではありません。すなわちということは、極論しますと、特定健診ではCKDの6割は見逃される可能性があり、CKD早期発見の立場からは非常に問題がある可能性があることとなります。



(図39)

#### 【特定健診・保健指導の長所と問題点】

特定健診では、検査項目によってある基準を超えたら医療機関への受診を勧奨する「受診勧奨項目」があります。しかし、CKDに関連する項目は全く受診勧奨項目に入っていないのです。蛋白尿は、一応健診の必須測定項目には入っていますが、蛋白尿陽性でも、保健指導や医者の受診に結びつかないのです。さらに、血清レアチニンは必須測定項目に入っていません。したがって、推定GFRによる腎機能評価は不可能で、尿蛋白陰性のCKDは把握不可能ということになります。実際、CKD全体の半数以上の方々は蛋白尿陰性なのです。

【特定健診・保健指導におけるCKDの位置付けに関する検討のための研究(渡辺班)】

このような特定健診・保健指導におけるCKDの位置付けに関して、我々は危機感を持ち、特定健診・保健指導が毎年繰り返されると、検尿と血清レアチニン測定による腎機能評価を行った場



合に比較して、CKD の発見、CKD 対策による心血管イベント抑制や腎不全予防がどのように影響されるかを調査して、5年後の特定健診の見直しの参考にするために、日本腎臓学会の委員会を母体として、厚労省の科研費を戴いて、検討を始めました(図40)。具体的には、各自治体の特定健診データを匿名化して収集して、データ解析する訳です。実際には、自主的に血清クレアチンを測っている自治体と測っていない自治体が半々でしたので、両者の結果を比較することが可能です(図41)。目的としては、まず、どのような背景の方がCKDになるのか、CKDのどのような要素をもった方が心血管イベントを起こすのかというような要因解析をするのが第一の目的です。その結果、要因解析で重要性が証明された項目は特定健診の必須項目に入れるべきという考え方です。再来年からレセプトの電子化が始まったら、レセ

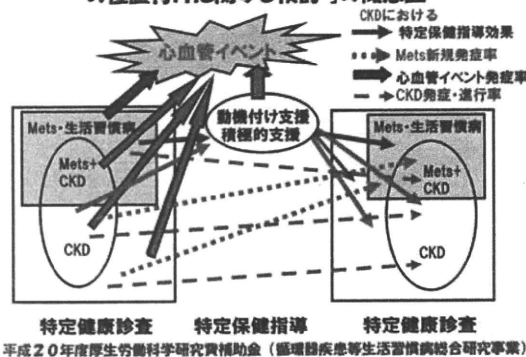
プトでCKDの発症や心血管イベント発生率の解析も考えています。次に、特定の健診の項目が増えた時に、経済的な影響をマルコフモデルという医療経済学で用いる手法を用いて解析する。特定健診データからその基礎となる係数を出す訳です。さらに、保健指導の対象者と対象項目を出して、保健指導のマニュアルを作成することも考えています。全国のコホートからのデータの保管、管理、解析は東大のNPOに依頼します。以上の解析から政策提言の形で纏めて、厚労省に報告することを予定しています。可能であれば岐阜でもご協力いただきたいのですが、今のところ入っていません。全国で、人口ベースで1200万人に相当する市町村と既に契約していますので、受診率を考慮すると数十万人のデータが集まると期待しています。

【地域完結型医療の質の向上のための専門医制度】

次に、CKD 診療連携患者が発見された後には如何に効率よく治療するかが問題になります。CKDを腎臓専門医が治療することで予後が改善するかが検討されています。日本と医療事情が近い台湾での研究では、CKDの腎機能別に、かかりつけ医から腎臓専門医に紹介後の腎機能低下率を観察しています。こちらが紹介前のかかりつけ医の場合に比較して、eGFRが $45\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満のCKD患者では有意差を持って腎臓専門医の診療で腎機能低下率が改善していますが、eGFRがそれ以上の場合は改善傾向はありませんが、有意差はありません。すなわち、ある程度進行したCKDでは餅は餅屋でということですね。しかも、この結果は、糖尿病や高血圧があろうがなかろうか同じ結果でした(図42)。CKDはある程度振興すると、専門医がみる価値はあるのだと思います。ただし、日本の現状では、全国で30,000人程度しかいない認定腎臓専門医が1300万人のCKD全員を診療することは不可能で、医療効率や患者の便宜からも早期のCKDはかかりつけ医が主として診療して、必要に応じて腎臓専門医と連携することが重要になります。

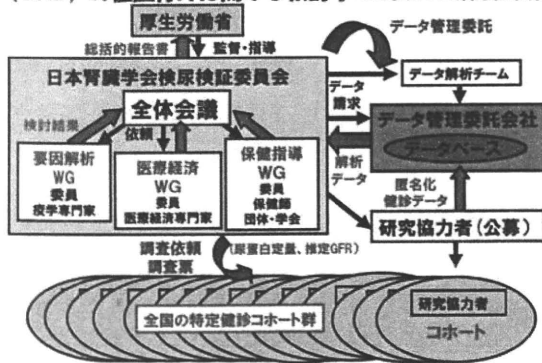
去年の10月に厚労省の諮問委員会を出したかかりつけ医を核に、救急医療、様々な専門的領域も

「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討」の概念図

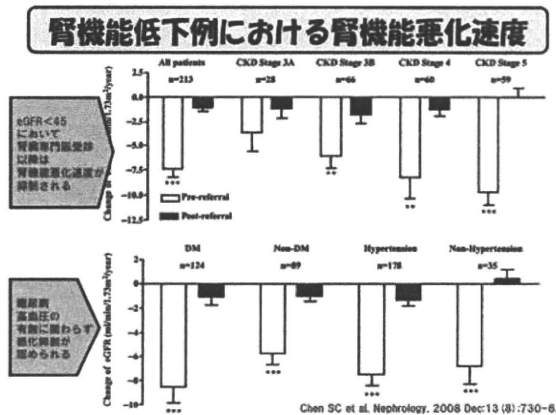


(図40)

「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討」のための研究組織図



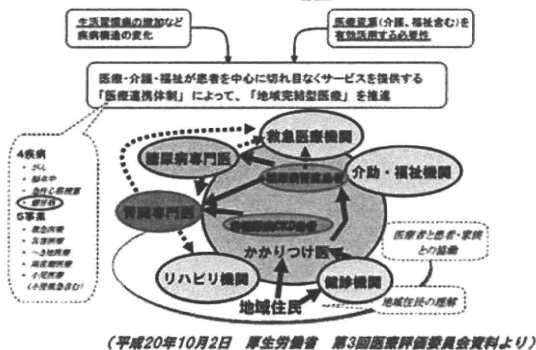
(図41)



(図42)

しくは療養等を組み合わせた地域完結型医療の概念図です。このような医療連携が必要な理由の一つは、糖尿病などのいわゆる4疾患の増加と医師不足によるいわゆる医療崩壊です。糖尿病腎症の例では、糖尿病患者さんが健診機関で発見され、かかりつけ医、糖尿病専門医で管理され、腎症発症後腎臓専門医との連携という形の動きをするわけです。腎症の発症予防、末期腎不全への進行や心血管イベントの発症を少ない医師で役割分担を効率に行うことで達成しようとする訳です(図43)。

医療の質の向上のための地域完結型医療  
CKDの場合



(図43)

【厚生労働省の腎臓病戦略研究の意義】

今、地域医療連携体制の構築と効果の検証の試みとして、筑波大学の山縣(邦弘)先生をリーダーにした厚労省のCKDの戦略研究が行われています。

す。要するに、透析を15%減らすことを目標に、かかりつけ医に通院しているCKD患者を対象にかかりつけ医と専門医の医療連携と栄養ケアステーションの栄養士さん達の助けも借りて、医師会ごとの通常介入(A群)と積極介入(B群)の2群で様々な臨床指標を比較するものです。CKD医療連携システムの一つのパイロットスタディです(図44)。

厚生労働省 腎臓病戦略研究

研究リーダー：筑波大学 山縣邦弘教授

【研究課題】

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為の診療システムの有用性を検討する

【成果目標】

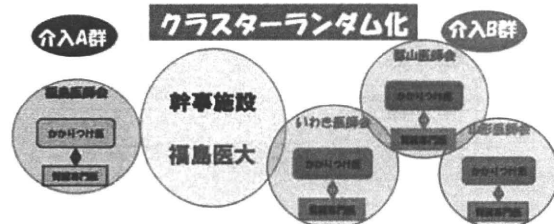
5年後の透析導入患者を、5年後に予測される導入患者数の15%減少した値とする  
(慢性腎臓病診療指針の遵守率、達成目標の達成度を上げることによる)

(図44)

私どもの大学は、全国15の幹事施設の一つで、福島市、いわき市、山形市、郡山市の医師会をA群、B群と分け、地域ごとに介入方法を変えて、かかりつけ医に通院するCKD患者のアウトカムを観察する訳です(図45)。評価項目は、受診率、CKDの進行率などは主ですが、他にも様々な項目があります。2群の介入方法の違いは、薬の種

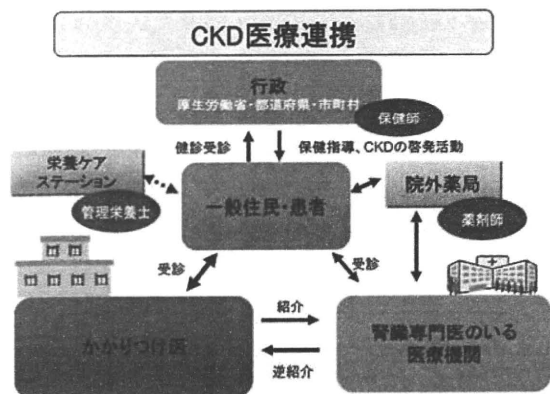
戦略研究の方法

- 全国を4つのブロックに分け、公募により幹事施設を選出する。
- 各幹事施設は協力可能な地区医師会(クラスター)を4つ選出とし、各クラスターは協力可能なかかりつけ医を登録し、かかりつけ医はCKD患者を登録する。
- 選出されたクラスターは、各地区ブロックでランダムに通常介入群(A群)と積極介入群(B群)に割り付ける。



(図45)

類など治療内容ではなく、栄養指導、受診促進や生活習慣指導などのCRCの方の支援が中心です。例えば、受診予定日に来院しない場合は、「受診してください」という電話をCRCの方がかけるというような支援も一例です(図46)。



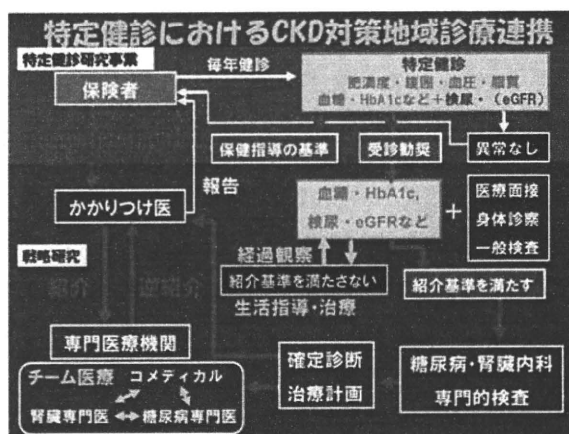
(図46)

【特定健診におけるCKD対策地域診療連携】

特定健診や戦略研究が始まって1年、今後これらの検討の結果が出れば、健診や医療連携システムが変わってくると思います。厚労省の政策も変わるだろうと思います。

現在の段階ではどのような医療連携をすべきかの提案をしたいと思います。最初に、健診ですが、特定健診は毎年受診して、異常がなくても毎年受診する、保健指導の対象になる方は指導を受けることは重要です。ところが、保健指導を勧められても受けない方の率が高く、悲惨な状態らしいですね。保健指導の受診を啓発する必要があります。受診勧奨を受けた方は、腎臓に関係ない項目が理由でも、かかりつけ医にて、検尿とeGFRの測定を行ってCKDのスクリーニングを実施して下さいというのが私のお願いです。我々のデータでは、CKDの方の8~9割は、受診勧奨項目に何等か異常を持っています。要するに、腎臓を含めて、病気は一人の方に重なる傾向があるのですね。受診勧奨の段階で先生方にはCKDを発見、診断して戴くことが現時点では重要です。それから腎臓学会で定めた腎臓専門医への紹介基準を満たさない場合は、かかりつけ医で生活習慣病を中心と

した管理をして下さい。紹介基準の意味は医学的に「ここから先は腎臓の医者が診た方が予後が良い」というエビデンスがある訳です。そういう方を腎臓専門医は特殊検査での確定診断、治療計画を立てて、原則としてかかりつけ医に逆紹介します。治療に難渋する人は、専門病院のチーム医療による集約的治療をやって安定した状態になり、長期の治療方針が立ってから逆紹介をする。また、かかりつけ医から定期的または病態の変化があったら腎臓専門医にコンサルテーションする。以上のシステムを構築すると、患者さんの通院には便利ですし、診療の効率も良い地域完結型医療連携が可能になります。かかりつけの先生から腎臓の専門医への紹介基準は、CKD診療ガイドにも出ていますが、蛋白尿が0.5g/日または定性で2+以上、蛋白尿と血尿が同時に存在する、eGFRが50ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満ということです。この基準を満たす方は、透析に入る確率が高い方と考えて良いと思います。先程のデータのエビデンスからも、腎臓専門医の診療が威力を発揮するのも、このようなリスクの高い人たちということです(図47)。



(図47)

長くなりまして、申し訳ありません。以上でございます。石塚 渡辺先生、どうもありがとうございました。渡辺先生は2時の電車に乗られるということですので、40分くらいまではよろしいかと思しますので、どなたかご質問があればお受けしたいと思います

いますけれども。

渡辺 私が時間を超過したためにご迷惑をおかけします。

石塚 本日のお話は、CKD というタイトルではあるのですけれども、高血圧、糖尿病、そういったものとの関連を非常にわかりやすくお話しいただきました。そして、最後には地域医療連携ですね。地域完結型の医療、そういったものをどのように実践していくのかということに関してのお話があったかと思います。いかがでしょうか。後藤先生どうぞ。

後藤 非常にすばらしいお話をどうもありがとうございました。いろいろお聞きしたいのですが、時間もありますので。先生が、メタ解析で、ARBとかACIが効くのは血圧がある程度下がらなきゃいけないという話は、僕はきょう、非常に深い説だと思ったのですね。いま、血圧の高くない人もARBとかACIを投与してはどうかということがいわれていますけれども、先生のこのメタ解析を出されたというのは、それはあまり意味がないというふうに。

渡辺 いえ、そのような意味ではないのですけれども。RAS抑制薬を正常血圧の方に投与した場合は、低血圧などのリスクの可能性がありますね。また、正常血圧のCKDの方で、RAS抑制薬で蛋白尿が減少した場合の予後改善のエビデンスはありません。また、腎硬化症での研究では、蛋白尿陰性のCKDではRAS抑制薬の腎保護効果は認めないとの報告があります。したがって、正常血圧でも蛋白尿陽性で、RAS抑制薬で蛋白尿が減ればたぶん腎保護効果はある可能性はあると思いますが、確たる証拠は無いということだと思います。先程の私の話は、進行したCKDで、高血圧があり蛋白尿が陽性の場合、同じように血圧を下げて初めてRAS抑制薬と他の降圧薬との差が出るという話であって、RAS抑制薬の効果は病態によって変わる可能性があるということです。

後藤 ハイパーテンションではなくても、血圧はどこまで下げたらいいかということがあると思っていましたので、僕は、ノルモテンションでもRAS抑制剤を使う意味があるのではないかと

常々思っていたものですから。どうもありがとうございました。

渡辺 私も、その可能性はあると思います。ただ、正常血圧（ノルモテンション）でRAS抑制薬の試験を実施した例がないものですから確証はありません。（注：その後のACCORDなどの臨床研究では、正常血圧でのRAS抑制薬の使用は腎予後を悪化させる可能性を示唆する結果も出ています）

石塚 ほかにいかがでしょうか。先生は先ほど、たとえばレガシー・エフェクトということで、アメリカで1型と2型と、それからUKPDSでやった2型糖尿病のレガシー・エフェクトに関して述べられましたけれども、あれは非常に素晴らしい結果だとは思いますが。これは先生、たとえば人種差というようなことはないのでしょうか。これは欧米で行われた結果で、日本人においても同じようなことがいえるのでは、おそらくないだろうと。まあ、DOIT-1で出るかもしれませんけれども。いかがでしょうか。

渡辺 この遺産効果(レガシー・エフェクト)は、科学的には機序の全く判らない現象です。教育などの患者さん自身が得たものをずっと持続しているのか、それとも生物学的に、毛細管でも糸球体にでも初期にインプットされた何かが残るという意味なのかもわからない訳です。社会的問題なのか、生物学的問題かも判らないので、何とも言いようがないのです。日本での臨床研究で継続した観察をやっていたら結論は出るのではないかなと思います。一方、「遺産が残せるんだ」というと元気が出るので、機序も意味も今のところは判らないけれども、患者さんを勇気付け、早期から治療に積極的に取り組んで戴くのは悪いことではないと私は前向きに考えています。

石塚 はい、ありがとうございました。時間も押しておりますので……いかがでしょうか。では、ないようですので、本日は渡辺先生に「CKD対策の新しい展開」ということで、さらに、集約的治療と医療連携の意義ということまでお話しいただきました。非常に膨大な量のお話で、CKDということ一つをとってみても、これがいろんな