

ことに関係しているのですよね。蛋白尿があるということにしても、高血圧、糖尿病、循環器疾患、そういったようなことにすべて関係しているわけですので、非常にお話が広範になるのは当然でございますけれども。きょうは、最後には、地域完結型医療に関しての先生の理想的な展開展望に関してまでお話しいただきまして、本当にありがとうございました。我々もまた明日から、この先生がお話しくださいました貴重なお話を実践に生かして、日常診療を実践していきたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

司会 渡辺先生、ありがとうございました。では、最後に石塚先生より、閉会の辞をいただきたいと思えます。

石塚 本日は、原先生、渡辺先生のご講演を賜りまして、私もこれで3年間の岐阜県内科医会の会長を犬塚会長のほうに譲りたいと思えます。皆さまのこの3年間にわたるご協力に本当に感謝いたします。さらに岐阜県内科医会がすばらしい会に発展していくように皆様のご協力をお願いして、私の言葉に代えたいと思えます。本日はどうもありがとうございました。

司会 これで、第41回岐阜県内科医会の総会・講演会を終わらせたいと思えます。皆さん、どうもありがとうございました。

(終了)

別刷

Angiology Frontier

Vol.9 No.4
2010. 12

 メディカルレビュー社

CKDのスクリーニングと診断

Screening and diagnostic systems for CKD

渡辺 毅 Tsuyoshi Watanabe

福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科主任教授

Summary

慢性腎臓病(CKD)は、末期腎不全と心血管疾患(CVD)の病因として、アルブミン尿(蛋白尿)など腎疾患の徴候と腎機能低下が3ヵ月以上継続する病態と定義されている。したがって、CKDのスクリーニング法は検尿と血清クレアチニン値(s-Cr)に基づく推定糸球体濾過量(eGFR)が一般的である。CKDの多様な原疾患の診断は治療選択に必須であるが、原疾患別にCKDのスクリーニングの実際的方法は異なる。腎炎などの原発性腎疾患では住民または学校健診での発見が多く、現在約6割を占める糖尿病、高血圧などの生活習慣病の場合は、かかりつけ医による生活習慣病診療における定期観察が重要である。地域診療レベルでは、①健診によるCKDと生活習慣病のスクリーニングと保健指導、②かかりつけ医によるCKDと生活習慣病の管理、および③専門医による原疾患・病態診断や治療方針決定とかかりつけ医への逆紹介からなる医療連携システムが重要である。そのための指針として、日本腎臓学会「CKD診療ガイド」では、かかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準①蛋白尿が(2+)または0.5g/日(g・Cr)以上、②蛋白尿陽性と血尿陽性、③eGFRが50mL/分/1.73m²未満が明示されている。

Key words

- 慢性腎臓病(CKD)
- アルブミン尿(蛋白尿)
- 推定糸球体濾過量(eGFR)
- CKD診療ガイド
- 医療連携システム

はじめに

末期腎不全患者の増加は世界的な社会問題であり、2000年では世界で106.5万人、日本で20.6万人であった透析患者は、2010年には世界で210万人、日本で30万人に至ると予測される。一方、近年アルブミン尿・蛋白尿と腎機能(糸球体濾過量(glomerular filtration rate; GFR))の低下が、全世界的に死因の第一位(約30%程度)である心血管疾患(cardiovascular disease; CVD)に対して、糖尿病、高血圧などの従来の危険因子(古典的危険因子)と同等で独立の危険因子であるとの疫学的証拠(エビデンス)が多く報告されている¹⁾³⁾。そのような背景から、アルブミン尿・蛋白尿などの腎疾患の徴候または腎機能低下が3ヵ月以上継続する病態として慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)の概念が2002年に米国腎臓財団(National Kidney Foundation; NKF)のガイドライン(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; K/DOQI)にて提唱された。その後、検尿と推定GFR(estimated GFR; eGFR)による簡便な診断基準の確立・普及により、日本のCKDステージ1~4の患者1350万人(全人口の11.2%)⁴⁾をはじめ、全世界的に高頻度に存在する病態であるこ

とが判明した。CKDの原疾患は多様であるが、日本社会の西欧化による肥満傾向を基盤とした生活習慣病が主たる予防可能な病因であり、その予防は生活習慣病対策と一体であるべきである。CKD治療に関しては、最も高頻度で予後の悪いCKDである糖尿病性腎症を中心に、厳格な降圧とレニン-アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system ; RAS) 抑制薬の使用によるCKDの進展抑制とCVD発症抑制⁵⁾、CKDの寛解の報告⁶⁾、糖尿病患者の血糖と危険因子に対する早期の集約的強化療法による糖尿病の細小血管障害と大血管障害の発症・進展予防が治療終了後長期に持続する遺産効果をもたらすことも証明された⁷⁾。このような背景から国際腎臓学会 (International Society of Nephrology ; ISN) では、CKDは世界的に高頻度 (common) に存在し、末期腎不全とCVDの基盤病態として脅威 (harmful) であるが、医学的には予防と治療が可能 (treatable) とのスローガンで世界的な啓発と対策が始まっている。日本でも日本腎臓学会を中心としたCKD対策協議会を結成し、かかりつけ医と一般市民を対象とした啓発活動で成果を挙げている。また、CKD診療におけるかかりつけ医を対象とした「CKD診療ガイド」と腎臓専門医を対象としたエビデンスに基づいた「CKD診療ガイドライン」が診療指針として公表された。今後のCKD対策には、CKDのスクリーニングによる早期発見・保健指導と医療機関へのリクルート体制、およびかかりつけ医と専門医の効率的な地域医療相互連携体制をつなぐ効率のよいシステム (診療科間の連携、かかりつけ医と専門医の地域医療連携、医療スタッフ間の連携によるチーム治療) の形成が必要である。

本稿では、医療連携の出発点である早期発見のためのスクリーニングから病態・病因診断に焦点を絞って概説する。

1 CKDのスクリーニングと診断法

CKDの定義 (NKF : K/DOQI) は、「①病理、画像診断、血液・尿異常で腎障害の存在が明らかで、特に蛋白尿 (30mg/日以上) の存在が重要、②GFRの低下 (CKDステージ3 : <60mL/分/1.73m²)、①、②のいずれか、または両方が3ヵ月間以上持続する」となっている。実践的には、検尿と腎機能評価がCKD診断の基本となる。

1. 検尿

CKDでは、腎不全が進行した病期 (CKDステージ4~5) に至るまで軽度の高血圧や夜間尿など非特異的な症状以外は乏しく、一方で血管性や間質性腎疾患を除いたCKDでは、早期からアルブミン尿、蛋白尿、血尿などの尿の異常所見を伴うことが多い。特に、腎機能低下のないCKDステージ1ではほとんどの場合、検尿異常が唯一の診断法である。そのうち、尿定性検査は簡便かつ迅速な検査でスクリーニングには有用であるが、尿蛋白定性反応はアルブミン尿のみを反映し、蛋白尿、尿潜血反応ともに条件によって蛋白尿、血尿の診断に対する偽陽性、偽陰性に注意すべきである。したがって、尿定性検査での異常所見は、尿蛋白 (アルブミン) 定量検査や尿沈渣の鏡検検査で確認する必要がある。特に、蛋白尿の程度と腎不全の進行には強い相関があることが多くの臨床研究で実証されているので⁸⁾、腎予後の予測には重要である。また、尿アルブミン定量の測定は、日本では現在糖尿病患者以外は保険適応ではないが、血管内皮障害のマーカーおよびCVDの予測因子としての意義が認められている⁹⁾。蛋白尿定性で定性値が±以上であれば、高率に微量アルブミン尿であるとの報告もあるので¹⁰⁾、参考にすべきである。一方、血尿は糸球体腎炎や尿路系悪性腫瘍のスクリーニングに重要であるが、腎不全の進行とは必ずしも相関しないとされる。しかし、日本では若干の相関を認める報告もあり¹¹⁾、欧米に比較して腎炎が多い日本を含むアジアでの検証が必要である。一方、後述のeGFRにて30mL/分/1.73m²以下の明らかな腎不全と考えられる層での蛋白尿の陽性率は60%程度と意外に低く¹²⁾、検尿のみで慢性腎疾患患者のすべてをスクリーニングすることは不可能である。したがって、慢性腎不全予備軍の早期発見のため、健診では検尿に加えて腎機能評価として少なくとも血清クレアチニン値 (serum creatinine ; s-Cr) を組み合わせる必要がある。

2. 腎機能評価

腎機能評価で標準的な方法は、外因性のイヌリンクリアランス (inulin clearance ; Cin) などによるGFR、または近似値として内因性のCcrであるが、住民健診のマススクリーニングや外来診療には煩雑で実施困難

である。従来からs-Cr値によって腎機能評価がされてきたが、s-Cr値は筋肉量に比例し、男女、年齢、体格などの個人差が大きく、かつ初期の腎不全では上昇の度合いが少なく(盲目領域が大きい)、早期の腎不全での腎機能の正確な評価には限界がある。そこで、s-Cr値、年齢、性別を変数として組み込んだGFRの推算式(MDRD式)が米国の臨床研究に基づき作成され、使用されてきた。しかし、MDRD式が欧米人とは体格の異なる日本人にも適応可能かをCin値と比較検討した結果、日本人係数(0.881)を乗ずると近似することから、「CKD診療ガイド(第1版)」では日本人係数を乗じたMDRD式によるeGFRを腎機能評価の標準とした。しかし、この式を全国から収集した約90万人分の健診データに適用すると、日本人のeGFRの中央値やCKDステージ3の頻度が米国の報告と大きく異なることが判明した。そこで、日本人のためのGFR推算式を新たに作成することが必要と考え、日本腎臓学会CKD対策委員会の主導で全国の多施設にて合計921人の患者でCin値とs-Cr値を同時測定して求めた結果、日本人用のeGFR推算式($eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ (女性の場合; $\times 0.739$))が策定された¹³⁾。全国から収集した健診データにこのeGFRを適用した場合の日本人のCKDステージ3患者の頻度は人口の約9.1%であった。一方、1999~2004年のNHANESコホートでのCKDステージ3の頻度は7.7%であった¹⁴⁾。その結果、日米のCKDステージ1~4患者の頻度は1350万人(11.2%)および3080万人(10.0%)であり、日米のコホートの年齢分布の差(日本人に高齢者が多い)を考えると年齢補正したCKDの頻度は日米ほぼ同等と予測された。したがって、日本人に対しては日本人用のeGFR推算式がMDRD式よりも正確にGFRを推定可能と考えられ、現在、中国や韓国などアジア人への適応を検討中である。しかし、この式は実測値 $\pm 30\%$ に約75%の測定者のeGFRが含まれる程度の確度をもつにすぎない推算式であり、筋肉量が極端に増減する長期臥床例、筋肉疾患やスポーツ選手、小児などには適用できず、CKDのスクリーニングには有用であるが正確なGFRの測定にはCinなどを用いた方法で測定する必要がある。

一方、血清シスタチン(serum cystatin; SCys)-Cはすべての有核細胞から分泌される小分子蛋白で、年齢

や筋肉量による変化が少なく軽度の腎機能低下から上昇する(盲目領域が小さい)ことから、CKDの早期発見に役立つことが期待される。しかし、SCys-Cにも少ないながら加齢、性差があり、甲状腺疾患、糖尿病、肥満、炎症などの腎疾患以外の変動要因があり、測定法が標準化されていない欠点がある。また、日本腎臓学会の検討では、SCys-Cを用いた推算式の精度は現在のs-Crに基づく推算式を越えるものでない。今後、SCys-C測定が標準化された後に、SCys-Cとs-Crを用いた推算式の精度に関して検討を要する。

2 CKDの早期発見の戦略

CKDは、多数の原疾患からなる一種の症候群である。最も進行しているCKDステージ5における透析の2009年の新規導入は、糖尿病性腎症(44.5%)、慢性糸球体腎炎(22.0%)、良性腎硬化症(高血圧性腎症)(10.7%)、多発性嚢胞腎(2.3%)、その他に多くの一次性、二次性腎疾患からなる。特に、糖尿病、高血圧など生活習慣病を原因とする二次性腎疾患によるCKDが原疾患不明(10.6%)を除く6割を占め、さらに増加傾向にある。また、初期のCKDステージ1、2の病因も茨城県的一般住民レベル(健診)での10年間の追跡で、高血圧、糖尿病、強い血尿(2+以上)、肥満などであると判明した¹²⁾。糖尿病、高血圧、脂質異常症のような生活習慣病による二次性腎疾患は、糖尿病や高血圧など原疾患の早期発見、治療(血糖管理、血圧管理)の経過のなかで、医療機関による定期的経過観察での腎疾患発症のスクリーニングが重要である。また、優性遺伝疾患である多発性嚢胞腎の場合は、家族歴のある患者の経過観察が重要である。一方、慢性糸球体腎炎に代表される原発性腎疾患は、ネフローゼ症候群などを除いて初期には無症状のことが多いので、健診によるスクリーニングが早期発見のためには重要となる。また、腎疾患に関連する症状をもって受診した患者の腎疾患を的確に診断することはもちろん重要であるが、初期には症状が少ないCKDの早期診断の機会は多くはない。このように、CKDの早期発見のスクリーニング法は、原疾患や病態によって効率的な方法が異なる。また、CKDの発見後に原疾患の診断(腎病理診断)が治療方針

決定に必要な場合は、腎臓専門医への紹介・逆紹介による医療連携も必要となる。

1. 健診によるCKDスクリーニングと保健指導

CKDスクリーニングにおける健診の意義は、検尿と腎機能評価によるCKDの早期発見とともにCKDの危険群である糖尿病、高血圧など生活習慣病の早期発見と保健指導、医療機関へのリクルートによるCKD発症予防である。日本では、学校検尿と職域健診、一般健診の制度が世界でも最も普及している。日本における慢性糸球体腎炎による透析導入が近年は減少に転じ、導入年齢も徐々に高齢化(透析遅延)し、2006年には65.9歳と世界的に高齢に至っていることなどは、これまでの検尿によるCKD早期発見の一定の成果であると推測される。一方、内臓脂肪型肥満の増加によって糖尿病性腎症、腎硬化症による末期腎不全が増加し、動脈硬化性疾患、CVDの主要な病因となっている原因は、国民の健診受診率の低さ(2005年度は全国平均43.8%)と同時に、糖尿病830万人、高血圧3500万人の予測患者数に対する受療率が3割程度(2005年の厚生労働省の調査：糖尿病患者数246万9000人、高血圧患者数780万9000人)という低受療率も挙げられる。このような背景から、健診の受診率向上と疾患の早期発見・治療という二次予防主体の健診から危険群の早期発見と保健指導を中心とした一次予防へと転換が求められる。現在実施されている特定健康診査・特定保健指導は、40～74歳の受診者の追跡と内臓脂肪型肥満に対する保健指導が保険者に義務付けられ、その効果が期待される。一方、特定健康診査・特定保健指導では、CKDがシステム上位置付けられていない点は、CKDの早期発見という観点からは危惧される。すなわち、健診の必須項目からs-Cr値が除かれたために腎機能評価が不可能で、必須項目の尿蛋白も受診勧奨項目ではなく、保健指導の対象でない点は問題を残している。また、特定健診では内臓脂肪型肥満が保健指導の前提であるが、日本人のCKDでは肥満やメタボリック症候群の頻度は半数以下であり、CKDは保健指導の対象とならない可能性がある。今後は、特定健診の見直しに際して、①健診受診率の向上、②健診にて検尿とs-Cr値からのeGFRによるCKDの効率的スクリーニング、③健診結

果の患者へのフィードバックと検査異常者の医療機関への紹介システムの改善が課題と考えている。同時に、市民への啓発活動による企業健診、住民健診の受診率の向上と検査異常者の医療機関へのリクルートおよび医療機関におけるフォローアップ体制の充実が必須である。

2. 二次性CKDのスクリーニング

糖尿病、高血圧、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE)などの膠原病などの腎障害を高率に合併する全身疾患が診断された場合や両親が多発性嚢胞腎と診断された子どもなどは、定期的経過観察にて腎障害発症のスクリーニングが必要となる。

糖尿病患者は、糖尿病発症後5～10年の経過で約50%の患者が過剰濾過(第1期)を経て微量アルブミン尿(第2期)を呈する。微量アルブミン尿期の患者の約30%は10～15年後に顕性蛋白尿が出現(顕性腎症：第3期)する。その後、徐々に腎機能が低下(第4期)し、糖尿病発症後15～20年で末期腎不全(第5期)に至る(Diabetes: Time to Act)。糖尿病性腎症の早期診断に関しては、米国糖尿病学会(American Diabetes Association; ADA)と日本糖尿病学会のガイドラインにて尿中微量アルブミン定量による診断基準が示されている。ADAの基準は、1型で診断5年後から毎年、2型では診断後毎年測定し、1日30mg, 30 μ g/mg \cdot Cr, または20 μ g/分以上である¹⁵⁾。また、夜間血圧測定でしか検出できない軽度な高血圧を含めると高血圧が微量アルブミン尿に先行する場合があることも指摘されるため¹⁶⁾受診ごとの血圧測定が勧められ、130/80mmHgが基準とされる。一方、最近の研究では、微量アルブミン尿の患者が必ずしも顕性蛋白尿に進行するわけではなく、正常アルブミン尿の患者でも少なからず腎機能がすでに低下し、糖尿病性腎症に特徴的な腎組織学的変化が観察されるとも指摘された¹⁷⁾。したがって、糖尿病性腎症の早期診断には微量アルブミン尿のみでなく、糖尿病患者の定期的な腎機能評価も必要である。

顕性腎症(第3期)の診断は、顕性蛋白尿陽性(蛋白尿定性(1+)または定量で200 μ g/分以上)でなされる。臨床的な顕性腎症の診断は、顕性蛋白尿陽性、糖尿病罹病期間(1型:10年, 2型:5年以上), 糖尿病性網

膜症の共存で行われるが、確定診断は腎組織診断によるので疑診例で治療判断のため必要と考えれば腎生検を施行する。

高血圧患者に関しては、良性腎硬化症の発症は常に念頭に置いて年単位での経過観察が必要である。腎硬化症のような血管性疾患の場合、腎機能低下が進行しても検尿所見が顕著ではないことがあるので、検尿と腎機能(eGFR)を同時に観察する必要がある。通常、良性腎硬化症の診断は非糖尿病・非メタボリック症候群の高血圧患者の場合、経過観察中に小～中等量の蛋白尿(アルブミン尿は保険診療の対象外)と軽度の腎機能低下があれば臨床的に良性腎硬化症と診断する。このように臨床診断されたアフリカ系米国人の良性腎硬化症の腎生検所見では、ほぼ全員に腎内最小動脈硬化所見が認められたことから、臨床的診断の妥当性があると考えられる¹⁸⁾。しかし、糖尿病・メタボリック症候群の高血圧患者での良性腎硬化症の確定診断は腎生検が必要な場合も多い。

3. CKDのスクリーニングから原疾患、病態診断のための医療連携

CKDのスクリーニングによる発見後は、必要に応じ

て正確な病因・病態診断を行い、的確な治療方針を立てる必要がある、専門的な腎疾患に関する幅広い知識、技量、経験をもつ腎臓専門医の関与が望ましい場合が多い。また、かかりつけ医が二次性CKDの存在を診断した場合、進行したCKD(eGFR 45mL/分/1.73m²未満)では腎臓専門医に紹介(コンサルテーション)するほうが腎予後が優れているとのエビデンスも存在する¹⁹⁾。一方、CKDは日本において潜在的に約1350万人の多数が存在することを考慮すると、3000人程度の認定腎臓専門医のみですべてのCKD患者の全経過中の治療を担当することは不可能である。したがって、CKD患者の通院の便宜も考慮すると慢性期のほとんどの時期はかかりつけ医が担当する必要があり、専門医によって診断が確定し、種々の危険因子を考慮した治療方針決定後の長期的な診療はかかりつけ医によって可能なことが多い。医療資源の効率的運用と患者の利便性の立場から、地域単位に組織された病診連携の確立が望ましい。具体的には、①健診機関、かかりつけ医によって確定診断されたCKD患者(蛋白尿とs-Cr値・eGFR)を専門医療機関に紹介し、腎生検を含む諸検査を施行して診断と治療方針を決定する、②紹介元の健診機関、かかりつけ医に報告し、症例に応じて定期的な診療を

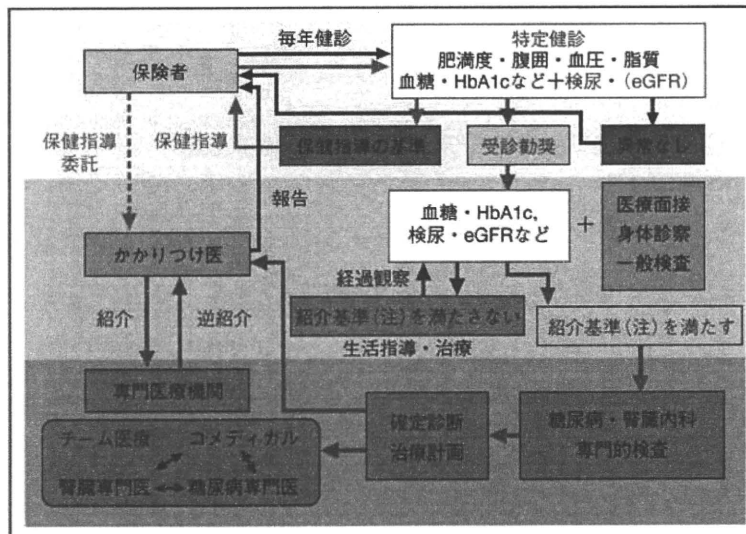


図1 特定健診におけるCKD対策地域診療連携
 (注) 腎専門医への紹介基準：下記のいずれかを満たす場合
 ①蛋白尿：(2+)または0.5g/日(g・Cr)以上
 ②蛋白尿(+)と血尿(+)の存在
 ③eGFR：50mL/分/1.73m²未満


かかりつけ医に依頼する, ③患者は地域医療機関にて定期受診, 病態に応じて年1~2回の頻度で検査成績を持参して専門医療機関を受診し, 病態の再評価と治療方針を見直し, 診療期間に伝達するというシステムである(図1)。日本腎臓学会の「CKD診療ガイド」でも同様のシステムが提唱され, かかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準も明示された: ①蛋白尿が(2+)または0.5g/日(g・Cr)以上, ②蛋白尿陽性と血尿陽性, ③eGFRが50mL/分/1.73m²未満。

おわりに

CKDは日本でも頻度が10%以上と高く(common), 末期腎不全とCVD・死亡の主要な要因として危険な病態(harmful)であり, その対策は現在の日本の重要課題の1つである。CKDの原疾患は多様であるが, 日本社会の西欧化による肥満傾向を基盤とした生活習慣病が主たる予防可能な病因である。したがって, CKDの予防は生活習慣病対策と一環となったものであるべきである。CKD対策におけるCKDのスクリーニングと医療機関へのリクルート体制, およびかかりつけ医と専門医の効率的な地域医療相互連携体制を繋ぐ効率のよいシステム(診療科間の連携, かかりつけ医と専門医の地域医療連携, 医療スタッフ間の連携によるチーム治療)の形成が必要で, そのために国家レベルで政策展開していくことがさらに重要である。

文 献

- Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al : The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* **69** : 1264-1271, 2006
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al : Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population ; the Hisayama Study. *Kidney Int* **68** : 228-236, 2005
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **351** : 1296-1305, 2004
- Imai E, Horio M, Watanabe T, et al : Prevalence of chronic kidney disease in Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* **13** : 621-630, 2009
- Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al : Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **54** : 2983-2987, 2005
- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al : Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* **110** : 921-927, 2004
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 580-591, 2008
- Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al : Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* **63** : 1468-1474, 2003
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al : Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* **106** : 1777-1782, 2002
- Konta T, Hao Z, Takasaki S, et al : Clinical utility of trace proteinuria for microalbuminuria screening in the general population. *Clin Exp Nephrol* **11** : 51-55, 2007
- 渡辺 毅, 加藤哲夫, 村岡英夫 : 慢性腎疾患のスクリーニングと診断. *日医師会誌* **134** : 2330-2234, 2006
- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al : Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population ; a 10-year follow-up study. *Kidney Int* **71** : 159-166, 2007
- Matsuo S, Imai E, Horio M, et al : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53** : 982-992, 2009
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al : Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* **298** : 2038-2047, 2007
- Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al : Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* **27** (Suppl. 1) : S79-83, 2004
- Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al : Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **247** : 797-805, 2002
- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M : Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients ; an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* **52** : 1036-1040, 2003
- Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al : Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans ; a report from the African American Study of Kidney Disease(AASK) Trial. AASK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* **51** : 244-252, 1997
- Chen SC, Chang JM, Chou MC, et al : Slowing renal function decline in chronic kidney disease patients after nephrology referral. *Nephrology* **13** : 730-736, 2008

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

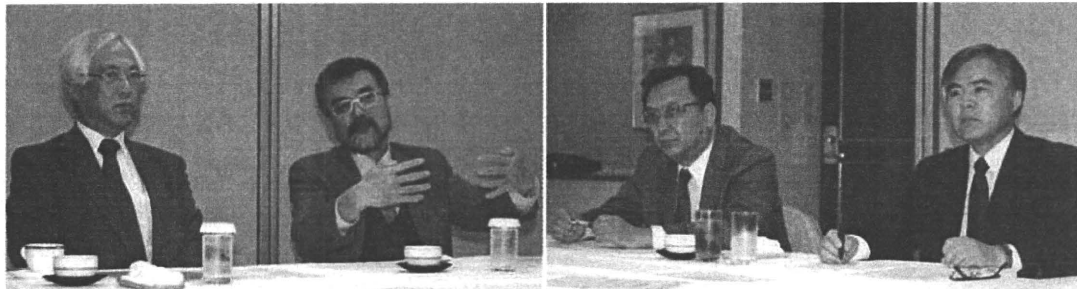
【禁 無断転載・複製】

CKD 診療の現状と課題

CKD 診療の現状／特定健康診査からみた CKD／CKD と心血管病との関連／CKD と医療経済／今後の課題

■出席者■ (発言順)

- (司会) **伊藤貞嘉** いとう さだよし：東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座 腎・高血圧・内分泌学分野
- 井関邦敏** いせき くにとし：琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部
- 渡辺 毅** わたなべ つよし：福島県立医科大学 第三内科
- 斎藤能彦** さいとう よしひこ：奈良県立医科大学 第一内科



左から、渡辺 毅・井関邦敏・斎藤能彦・伊藤貞嘉の各氏

2009年12月6日・東京

CKD 診療の現状

■罹患率・患者数ともに増加

伊藤 慢性腎臓病 (CKD) に関しては、『エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009』と『CKD 診療ガイド 2009』が出版され、CKD の普及活動も徐々に活発になってきています。さらに、日本慢性腎臓病対策協議会 (J-CKDI) が組織され、CKD の重要性を一般の人々にも認識してもらうために、いろいろな活動が行われております。本日は、この CKD を取り上げ、わが国の現状や課題について議論していきたいと思えます。まず、疫学的な観点から、井関邦敏先生にお話しいただきたいと思えます。

井関 日本透析医学会の 2009 年末の調査結果では、透析患者総数 (有病率) は人口 100 万人

に対し約 2500 人、ほぼ 400 人に 1 人の割合でした。ただ、75 歳以上の男性では約 100 人に 1 人となり、女性の約 200 人に 1 人と比較し、2 倍になっています。罹患 (発症) 率も導入時の平均年齢も上がっていますが、患者数はまだ増加しています。透析患者総数に関しては、導入数と死亡数の推移からみて何年か後には逆転し、透析患者総数は減少に向かうと予想されています。それでも、年間の導入患者は 36000～40000 人であり、経済的のみならず、看護・介護の面からも相当な負担となります。透析導入を減らす努力が必要だと考えています。

沖縄での調査では、健康診査 (健診) を受けた CKD ステージ 5 の患者の 9 割近くは 7 年以内に透析を受けています。透析導入時の平均推算糸球体濾過量 (eGFR) は 8 mL/分/1.73 m² でした。伊藤 宮城良陵 CKD 研究によると、ステージ



伊藤貞嘉 氏

5 の患者は年間約 50% で透析導入となっています。

井関 健診受診者を調べたところ、クレアチニン値 2 mg/dL を超えた時点から、透析導入まで平均 64 か月、約 5 年でした。

伊藤 患者数についてはいかがでしょうか。

井関 久山町研究では、1974 年から 10 年ごとに調べられていて、eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満の CKD ステージ 3, 4, 5 が、男女ともに 28 年前は 5~6% でしたが、現在 10% を超えています。ステージ 5D だけではなく、そのもとになるステージ 3, 4 も確かに増えています。

渡辺 日本腎臓学会の疫学ワーキンググループで、8 つの一般住民健診のコホート約 90 万人のデータを解析した結果、CKD のステージ 1~5 は全体の 11% 程度を占めました。これは国民健康保険の健診結果がほとんどで、年齢がやや高齢に偏り、多少バイアスがかかっているとは思いますが。ただ、米国の国民健康栄養調査 (NHANES) でも全体の約 10%、オーストラリアなどの先進国の調査でもほぼ 10% を超えていて、日本も 10% を超えていると考えてよいと思います。

■メタボリックシンドロームと関連

伊藤 CKD が増加している背景については、いかがでしょうか。

井関 高齢者人口が増えれば、eGFR の低い人が増えるはずですが。米国の人口分布に補正して比較すると、ステージ 3, 4 の患者はほぼ同率でした。日本は、これから団塊の世代が高齢者となります。それで、ステージ 3 が 8% 程度となります。日本は高齢者が多いのですが、米国でも 10 年前に比べ約 3 割増加しているのです。その背景には糖尿病やメタボリックシンドローム、抗菌薬や NSAIDs (非ステロイド性消炎鎮痛薬) といった薬剤使用など、さまざまな環境要因が加わっていると考えています。久山町研究の結果も、メタボリックシンドロームを背景として、腎機能の悪い人が増加しているという解釈がほぼ成り立ちます。

渡辺 茨城県の健診をフォローアップした疫学研究によると、蛋白尿の出現率には糖尿病と高血圧の寄与が大きく、肥満、脂質異常症、喫煙と続きます。現在の CKD の主たる原因は生活習慣病であると考えられます。世界的にみても、CKD の多い地域は糖尿病の発症率が高く、アジアで糖尿病の今後の増加が見込まれているので、CKD の増加も予想されますね。

特定健康診査からみた CKD

■尿検査の必要性

伊藤 渡辺毅先生、CKD の早期発見はどこまで実現できているのでしょうか。

渡辺 CKD の早期発見・早期治療には 2 つの問題があります。1 つは健診によって、症状もなく、かかりつけ医をもたない人の CKD をいかに見つけるかということです。もう 1 つは、糖尿病や高血圧など、他の疾患の受療者のなかから CKD をどう発見するかです。

前者では、健診時になんらかのかたちで腎機能を評価する必要があります。2008 年に開始された特定健診では、尿蛋白測定だけが必須項目

で、血清クレアチニン測定が必須ではないため、CKD が発見しにくいという状況になりました。井関 沖縄の調査結果をみると、透析患者で健診を受けている人もいます。その人たちを除き血清クレアチニン値 10 mg/dL で透析を受けていない人も、数はそれほど多くないですが、実際にはおられます。たしかに貧血はあるし、症状もありました。

渡辺 日本の場合には、学校検尿もあるし、健診もなんらかのかたちでほぼ全員に受ける機会があります。2008 年は特定健診が開始されたばかりで、手続き上の問題もあって、受診率はかなり低下しました。2005 年の健診受診率は全体で約 44% でしたが、2009 年は 20% 台と予想されています。今後の上昇は見込まれていますが、健診制度の整備上の問題、どの項目に重点を置くかという問題と同時に、健診の意義を市民に啓発することが重要だと考えています。

問題の 2 つめに関しては、かかりつけ医が、生活習慣病などの高リスクの方々に対して、定期的に CKD をスクリーニングする必要があります。実際には血清クレアチニン測定は行っても、尿検査をされないことも多いようです。血清クレアチニン測定は eGFR も重要ですが、定期的な尿検査の実施が、CKD の早期発見では最も大事だと思っています。

伊藤 滋賀県では、糖尿病患者における毎年 1 回の尿検査の実施率が約 20% でした。それで、啓発活動が重要だと思われます。患者が医師に、「私の尿蛋白は何 mg 出ていますか」など、血圧値を聞くのと同様に、自分から聞いてもらうようになるのが最善ですね。

CKD と心血管病との関連

■CKD と心血管病の予後

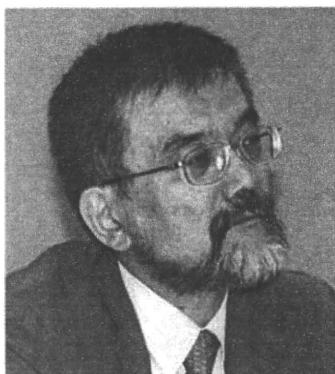
伊藤 CKD で危惧される問題のひとつに心血



渡辺 毅氏

管病の合併があります。斎藤能彦先生、海外で言われているように、日本でも CKD をもつ人は心血管病の予後が悪いのでしょうか。

斎藤 日本循環器学会総会でも、CKD はたいへん注目されていて、関連するプログラムも多く組まれています。日本でも最近、疫学的なスタディがいくつか報告されました。1 つは、北海道大学の筒井裕之先生が行われた JCARE-CARD (Japanese Cardiac Registry in CHF-Cardiology) という慢性心不全の登録研究です。もう 1 つは、東北大学の下川宏明先生が行われた東北慢性心不全登録 (CHART: Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District) です。両者とも、いわゆる CKD の診断基準を満たす人が驚くほど多かった。JCARE-CARD では約 7 割の人が CKD のクライテリアに入っていますし、CHART でも半分弱の人が満たしていました。実際に ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) という米国の登録研究、それは心不全の急性増悪症例の登録研究ですが、男性の 60%、女性の 90% が CKD だという成績になりました。日本も米国も同様に CKD は心不全に高率に合併していることが示されています。すなわち、循環器疾患の入院患者、あるいは受診中の患者の約半数は CKD を合併していると考えて、ほぼ間違いのない状況です。



井関邦敏 氏

しかも、心不全の予後は、eGFRの値が低いほど悪いことが明らかであります。循環器疾患のケアをするうえで、腎機能を見捨てて治療することはありえない、という時代になっています。

ところが、心不全の大規模臨床試験はこれまでもかなり行われていて、エビデンスは集積されつつあります。しかし、多くのエビデンスでは腎機能の悪い人が除かれていることが問題となります。ただ、それは血清クレアチニン値が3 mg/dL程度以上を除外していることが多いので、いわゆるeGFRで分けると、腎機能の悪い人もかなり入ってきており、CKD 3程度までは、これまでのエビデンスを利用できるかもしれません。しかし、CKDの人をきちんとスクリーニングして、それらの人だけを対象にしたエビデンスが報告されるようになってもらいたいと思います。

事実、CKDで透析をしている人では、透析をしていない患者でエビデンスのある薬剤が有効でないことが示されております。たとえばアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬でも、スタチンでも同様です。そういった意味では、循環器医と腎臓医が一緒になってエビデンスづくりをする必要があります。

伊藤 心不全などの登録研究の場合、eGFRそのものが、他のリスク因子を一致させても出て

くるということですか。

齋藤 はい。独立したリスク因子なのです。最も強く影響したのが、私たちのデータでは、eGFR、その次が脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）でした。

伊藤 疾患別では、心不全以外の心筋梗塞や脳卒中も同様でしょうか。

齋藤 われわれのデータでは、200例ほどの急性心筋梗塞を対象に検討すると、eGFRできれいに予後が決まっていました。

井関 2009年10月のKDIGO Controversy Conferenceでは、115万人のデータでメタアナリシスを行い、全死亡、心血管死、透析導入、CKDの進行の4つのアウトカムとの関連を検討しました。現在、論文報告の準備中ですが、4つのアウトカムともGFRが低下するほど増加し、また蛋白尿（アルブミン尿）が多いほど多くなります。

伊藤 実は、それに異を唱える成績が宮城良陵の調査から出ました。慢性腎炎の患者は、収縮期血圧が130 mmHg程度にきちんと管理されていれば、心血管疾患の年間発症率は、高血圧、糖尿病患者などと比べ、非常に低いという結果になりました。ですから、CKDの人は心血管病を起こさないということになります。

渡辺 それは大事なポイントを含んでいます。今までの多くの研究は、原疾患を見捨て、CKDなどの心血管イベントの発生率を解析します。一方で、脳卒中や心筋梗塞を発症したほうから振り返ってみると、糖尿病が半数以上、CKDが1/3という結果です。CKDの原因別に予後を解析すると、どのような結果になるのでしょうか。

齋藤 そこまではまだ明らかではないと思います。CKDの定義では、たとえばeGFRが60 mL/分/1.73 m²以上の症例は蛋白尿や形体異常を伴っていることとなりますが、CKDでみるとステージ3のところでは人数が増えているのです。だから、ステージ3のなかには60 mL/分/1.73

m²未満というだけでステージ 3 に分類されている人が多く含まれ、蛋白尿を呈さない人がかなり含まれていますね。

糖尿病性腎症を対象にわれわれが実施した調査でも、eGFR60mL/分/1.73 m²未満で顕性蛋白尿の人は 10 数%でした。だから、明らかに違う病態が混じっているのだから、そこを分けて考えていかないと、その後のケアに影響します。

■尿蛋白・アルブミン尿測定の意義

伊藤 尿蛋白が出ていると、本当に心血管系のリスクが高くなるのでしょうか。

渡辺 心血管イベントに関しては、有名なオランダの PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease) 研究という住民健診結果解析をみると、かなり低い程度のアルブミン尿から、つまり、微量アルブミン尿とされる範囲よりさらに低いところから、心血管イベントのリスクが上昇しています。アルブミン尿に関しては腎不全の予知マーカーというより、心血管イベントの予知マーカーで、なんらかの血管障害をみていると推測されます。これは腎臓病という概念でとらえるのがよいのかどうかは不明ですが、CKD の観点からアルブミン尿の問題を言えば、日本の統計ではステージ 1, 2 がきわめて過小評価されていると考えられます。なぜなら、日本の健診では尿定性検査のみ実施しているのだから、アルブミン尿がほとんど見逃されているからです。米国の NHANES にはアルブミン測定が含まれています。だから、ステージ 1, 2 が日本に比べ何倍も多くなっているのです。日本にもアルブミン測定が加われれば、CKD 患者が多くなると思います。

井関 CKD の定義である「慢性」の意味は「3 か月以上」ということです。健診は年 1 回だけです。通常 1 回のみのデータで CKD としています。3 か月以内に 2 回以上を慢性とするという可能性もあります。現在、急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の慢性化と関連して



齋藤能彦 氏

議論されています。

伊藤 一般住民健診などでも、蛋白尿にさらに注目すべきです。一般住民のなかで腎炎患者はそれほど数が多いわけではないので、マスとしてみると、尿蛋白がプラスマイナスと出ている人は明らかに血管や糸球体に障害があると考えて、間違いないと思います。

渡辺 アルブミン尿測定または尿蛋白擬陽性をどう位置づけるかが大事だと思います。高血圧患者でも微量アルブミン尿は 3~4 割にみられ、糖尿病患者とそれほど変わりません。基本的に、血管障害を反映する検査で糖尿病性腎症の早期診断に特化する検査ではありません。

CKD と医療経済

伊藤 特定健診などを含め、社会的に問題になるもののひとつが医療経済です。CKD は、医療経済的にみて、いかがでしょうか。

渡辺 これは、井関先生が委員長をされている検尿の効果検証委員会でも大きなテーマのひとつです。たとえば、特定健診で血清クレアチニン値を測ることのコストベネフィットの解析です。でも、これは非常にむずかしいです。早期に発見して早期に介入するために、健診の費用

が多くなります。また、介入すると、薬剤費やその他で多数の費用を投入することになるので、さらに増加します。しかし、その結果、透析費用の削減と、また CKD は末期になればなるほど、さまざまな治療費が加算されていくので、それらの費用をいかに減らせるかです。マルコフモデルという医療経済モデルから算出するプロジェクトが進んでいますが、結果はまだ出ていません。現在、健診データなどを含めて、既存のデータから健診システムごとに収支の算出を試みています。ただし問題なことに、多数の人々を健診するわけですから、医療経済的に持ち出しが多くなる可能性もあるような気がしています。しかし、こういう問題は医療経済の立場のみで議論してもらっては困ります。われわれ医学者がなすべきことは、必要となる経費の収支を具体的に提示したうえで、同様にメリットも示すことだと思います。研究者ができるのはここまでで、そのあとは、一般の人々や政治家、行政者がどの程度ベネフィットを収支との比較で評価するかにかかっています。つまり、政治的になるのです。

井関 医療費に関しては、米国のデータはありますが、それを日本に当てはめるわけにはいきません。

渡辺 腎炎患者の割合がまったく違います。医療経済解析は、疾患構造、医療制度の異なる国ごとに行う必要があります。

伊藤 おそらくコストは、原疾患によっても違ってくるし、その後に寝たきりや介護の問題が入ってくるので、算出は相当に困難です。ただ、これは経済だけの問題ではなく、福祉や健康をどう考えるかという基本的な姿勢を、社会全体で議論していかないとはいけません。

今後の課題

■スクリーニング後の指導

伊藤 CKD 診療の課題はいかがでしょうか。

渡辺 最大の問題は、一般市民がどの程度 CKD を理解しているかということだと思います。非常に厳しい状況にあります。J-CKDI には、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本小児腎臓学会、日本医師会の代表が参加し、オブザーバーとして日本腎臓財団も加わっています。J-CKDI は数年前から CKD 啓発のため、さまざまなイベントを全国で展開しています。2009 年から、厚生労働省が、CKD 対策費として予算をつけてくれ、都道府県単位で組織を整備し、糖尿病対策推進会議に相互協力してもらうよう推奨しています。まだ、J-CKDI の活動は始まったばかりです。

伊藤 こういう大きな問題には、マスコミが関与しないといけないと思っています。たとえば、米国では、“ファイトザストローク”といったキャンペーンが成功しています。簡潔で明確なメッセージをテレビやラジオで繰り返し実施するといった、多くの人に知ってもらう努力をするべきだと思いますね。

渡辺 公共放送に関しては、いろいろ取り上げていただいていると思いますが、まだ不十分ですね。米国では、たとえばコレステロールに関しては公共的なキャンペーンの成果が現れ、国民の血清コレステロール値は減少してきています。一方で、日本は逆ですね。女性の平均血清コレステロール値は米国を抜き去りました。

伊藤 かかりつけ医の方々に対する啓発は、すでに十分なわけですか。

斎藤 CKD はほぼ認知されているようですが、大事なのは、かかりつけ医の先生方には最初の一ことを患者さんに告げる際に留意していただきたいと思います。「このくらいは大丈夫ですよ」と言ってしまうと、一般の人は「症状が何

もないから、このままでよいのだ」と、誤解してしまいます。その時に「これは、腎機能が低下しているのです、十分に気をつけ、血圧やその他原因になる因子の治療を行う必要があります」と言ってほしいのです。実地医家の先生に対するコンセンサスづくりが重要になっていると思います。特定健診の次に受診する医師が必ずしも内科専門ではなかったりするので、最初のひとことへの注意を喚起する必要があると考えています。

伊藤 確かに、実地医家や専門外の医師が、CKD のステージ 3 の患者に対し、次の対応はどうすればよいのか、さらにどこにいったらよいのかを、きちんと示す必要がありますね。

渡辺 特定健診に関して腎臓だけでみると、健診項目に血清クレアチニン値がないことは問題を感じていますが、それが本当に問題なのかどうかを証明しないとはいけません。特定健診は、本来は一次予防を重視している保健指導を含む制度で、一次予防をシステム化した点は評価しないとはいけないと思います。しかし、メタボリックシンドロームに偏りすぎている感は否めません。日本の健診データで調べてみると、CKD 患者の 6 割以上はメタボリックシンドロームではありませんでした。日本の糖尿病患者や高血圧患者もそれほど太っていません。また、保健指導の在り方は、これらの点も踏まえて、科学的に検討する必要があると思います。

もう 1 つ、厚生労働省「腎疾患重症化予防のための戦略研究」(FROM-J) が、筑波大学の山縣邦弘先生をリーダーにして、全国 15 拠点で行われています。目的は、CKD 診療について、かかりつけ医と腎臓専門医との連携による効率的医療体制の模索です。これには、3 つの段階があります。第 1 段階が健診からかかりつけ医受診までで、かかりつけの医師が CKD を診断して医療の土俵に乗せるかの問題です。第 2 段階はかかりつけ医が CKD を腎専門医に紹介すべきかの判断をすること、次に紹介しない CKD

患者の原疾患である生活習慣病などの管理をすることです。また、腎専門医から逆紹介を受けた患者の管理も重要です。第 3 段階が、かかりつけ医から紹介されて、専門医が CKD の原疾患を診断して、治療方針を立て治療する段階です。安定した患者は、かかりつけ医に逆紹介することも重要です。これらの 3 段階をどう連携させ整備するかということで、制度をどのように設計していくか、考えていく必要があります。伊藤 以前、仙台市で産婦人科の先生方の集まりに行き、二次性高血圧の発見について講演したことがあります。産婦人科の先生方には、非常に参考になったそうです。内科以外の他科の領域の先生方には、CKD の情報がどの程度伝わっているのか、少々疑問に思っています。

渡辺 実は、CKD 診療ガイドが最も役立ったのは整形外科領域なのだという話もあります。腎機能が悪い人に NSAIDs を使用している場合に、薬剤の使い方に留意するようになったという意味です。つまり、医療連携システムには他科の先生も含まれ、診療ガイドはその媒介として重要です。

井関 あれは非専門医へのガイドですから、目的はかなり達したというわけです。

伊藤 アンケートで、CKD について最も知らなかったのが大学病院の医者だということがわかりました。大学病院全体でみると、腎臓に関連する科以外はなじみがないようです。

井関 私どもも戦略研究に参加していますが、基幹病院がある医師会では CKD の紹介率が悪いのです。特定健診などを契機とした専門機関への紹介率が一番低いのは大学があるところでした。

渡辺 大学があまりにも縦割りになりすぎています。その是正には、CKD の問題はまさに良い機会になります。CKD は、概念的に腎臓病、心臓病や脳血管障害が関連し、いわば全身の病態なのです。もう 1 つ大事なのは、そういうことを大学や専門病院の医師が認識することです。

さらに、われわれが教育を受けたころには腎臓病は治らないと教えられましたが、それが30年後も尾を引いています。今、そういう誤解を払拭しておかないと、30年後まで、将来かなり尾を引くことになると思います。教育体制が大事だと思います。

伊藤 そうですね。多くの人に共通する情報をできるだけ広範囲に正確に伝えられるシステムを作っておかないといけません。

斎藤 心・腎連関という言葉ができたので、カテーテルを使用している先生が、造影剤の使い方以前よりは気をつけておられます。そういう意味で、言葉ができるのは良いことです。

■CKD 患者の血圧管理

伊藤 CKD の管理で不十分だと思うことに、高血圧患者への対応があります。そのあたり、いかがでしょうか。

井関 日本では、男性の糖尿病患者は女性の2倍です。40代～60代の男性は、仕事をしていますので、高血圧の管理があまりなされていません。未治療者は、男性が圧倒的に多いです。肥満もありますが、糖尿病も管理されているのかなと思います。

渡辺 喫煙率も高いですね。

井関 啓発情報なども、男性には届きにくいようです。

伊藤 次の対策で重要なことは、生活習慣の是正ですね。特に塩分の問題は、キャンペーンをしても、なかなか思うようにいきません。

渡辺 減塩、肥満、喫煙などの問題は、やはりマスコミによる啓発が重要かもしれませんね。

■CKD の概念の普及・啓発

伊藤 CKD 対策全般に関し、今後の課題をお話しくいただけますか。

渡辺 課題を大きく2つに分けると、1つは健診、保険制度などの社会システムの問題、もう1つは高血圧、糖尿病、喫煙などの生活習慣改

善啓発の問題があります。コスト面から考えると、この両面でコメディカルの人がいかに活躍してもらうかが重要な鍵になります。そのためには、コメディカルの活動の達成度を評価して、なんらかのかたちのインセンティブをつけることが大事だと思います。それが、大きな視野からみれば、医療費の削減につながるのではないかと思います。腎臓疾患の関連では、CKD 対策指導料といったものが、保険制度上、いつも削られています。指導の際には、糖尿病と同様、コメディカルの人を中心に必要があります。そういう意味で、戦略研究で栄養ケアステーションが各地にできていますので、広がっていくとよいと考えています。一方、メタボリックシンドロームが国民に理解されたように、なんらかのかたちで、CKD の概念を刷り込んでいくことが重要で、口コミもかなり大事なかなという気がしています。

斎藤 市民講座を行うと、参加者は高齢の人が多いです。日本は、40代の若い人が集まりにくい社会なのでしょう。だから、そこを変えないといけません。

伊藤 昔、ヘンリー・フォード病院の車庫を出たところに、「あなたの健康はわれわれの財産だ」と書いてありました。米国では、勤めている人たちのヘルスケアをきちんと行うシステムが構築されています。日本は徐々に、それを切り捨てるような方向にいき始めていますね。それは、いろいろな意味で逆にコストを上げてしまうという懸念があります。たとえば、正規雇用の社員から派遣社員になってしまい、責任がなくなっています。構造的に問題だと思います。健診で疾患発見された人は、きちんと受診して治療しないかぎり働かせないなどの対策も重要です。すると、血圧は下げられる。糖尿病や肥満までは無理かもしれないが、血圧を下げただけでも相当効果があると思います。特に、40代、50代の未治療の人たちには必要です。

渡辺 もう1つ、研究予算の問題もあります。

米国と異なり、臨床研究、治験を含めて日本の研究は、企業からの支援に依存していることが多いです。ただ最近では、戦略研究などの大型の公的研究が出てきたので、少しは改善されてきています。要は、直接的な経済利益とは関係がない、真に国民の福祉向上につながる研究に予算をつけることが大きく影響すると思います。齋藤 やはり経済的なことを考えて、実現可能な方法を研究しないといけないと思います。多くの費用が必要なことを実施することは、国民全員には不可能です。たとえば尿検査も、デップスティックはよいが、アルブミン尿の検出は保険でカバーされていないので、実地医家の先生には測定しにくい現状があります。現状の手持ちの道具を、いかに上手に使用するか、費用負担が少ない方法を研究することも必要だと思います。

井関 もう1つ問題なのは、血尿です。アジア人には腎炎が多いので、血尿をなんとかKDIGOのCKDの概念中に含めようと検討しています。血尿がある人は蛋白尿が出やすいこともわかっています。腎炎は別個の問題だという気がします。

齋藤 日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインには、血尿+尿蛋白は生検の対象となっています。

渡辺 日本腎臓学会と日本泌尿器学会合同で、血尿に関するガイドラインが作られていて、今度改訂作業に入ります。どのように、腎生検など、特殊検査にもっていくかの指針は今でも一応作ってあります。

腎機能評価の場合には、クレアチニンを使用した式には欠点もあるので、シスタチンCを使った推算式を検討すべきで、現在進んでいます。

井関 糖尿病性腎症は特に違います。糖尿病の

人ではeGFRはあまり正確ではありません。

伊藤 短期的には、今あるクレアチニンのほうがシスタチンCより安価ですから、どういう流れで最も経済効率良く、かつ見落としもせずに予後に結びつけられるかという研究が大事です。それと同時に、なんでも最初は高価なので、未来に向かっては、シスタチンCのほうが良いということにもなります。大量に行うようになれば、コストも下がります。基礎研究も重要です。

透析療法に関してはどうでしょうか。

井関 透析療法に関して画期的な進歩はありません。しかし、透析量の問題、CAPD（持続式携帯型腹膜透析）の低普及、併用療法（血液透析とCAPD）など、いろいろ課題があります。ナーシングホーム入所者に血液透析を導入すると、ADL（日常生活動作能力）はもちろん、治療意欲がどんどん落ちて、米国では死亡率が1年間で60%と報告されています。以前から気になっていましたが、わが国でも老人ホーム、介護施設入所者では見逃されているケースが多いのではないかと思います。高齢者医療では腎機能にもう少し留意する必要があります。

渡辺 社会的な問題としては、移植をさらに推進しないとイケません。

伊藤 腎臓領域には、最先端のバイオマーカーやメカニズムの研究から、社会的な移植医療まで、さまざまな問題が山積しています。その解決は、なかなか困難です。CKDに関しては、心血管疾患のリスクであると同時に、透析療法が必要になるなど、多数の不利な点があります。このことを、できるだけ多くの人に知ってもらうことが、われわれの努力の第一歩かなと思います。本日の座談会が少しでもそのお役に立てばと思います。どうもありがとうございました。

Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: The Hisayama Study

Masaharu Nagata^{1,2}, Toshiharu Ninomiya^{1,2}, Yasufumi Doi^{1,2}, Koji Yonemoto¹, Michiaki Kubo^{1,2}, Jun Hata^{1,2}, Kazuhiko Tsuruya², Mitsuo Iida² and Yutaka Kiyohara¹

¹Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan and ²Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Correspondence and offprint requests to: Toshiharu Ninomiya; E-mail: nino@envmed.med.kyushu-u.ac.jp

Abstract

Background. Chronic kidney disease (CKD) is increasingly recognized as a leading public health issue. However, there are limited data assessing secular trends in the prevalence of CKD in general Asian communities.

Methods. We performed three repeated cross-sectional surveys of residents aged ≥ 40 years in 1974 [2118 subjects (participation rate, 81.2%)], 1988 [2741 subjects (80.9%)] and 2002 [3297 subjects (77.6%)] in a Japanese community. We compared the prevalence of CKD [one or both of proteinuria and estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/min/1.73 m²] and potential risk factors among the three surveys.

Results. The prevalence of CKD increased significantly with time in men (13.8% [95% confidence interval (95% CI), 11.4–16.2%] in 1974, 15.9% [95% CI, 13.6–18.2%] in 1988 and 22.1% [95% CI, 19.6–24.6%] in 2002; P for trend < 0.001), but not in women (14.3% [95% CI, 12.2–16.4%], 12.6% [95% CI, 10.9–14.3%] and 15.3% [95% CI, 13.4–17.2%]; P for trend = 0.97). The frequencies of individuals with CKD Stages 3–5 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) increased over the three decades in both sexes. Despite the widespread use of antihypertensive agents, the proportions of individuals with CKD who reached blood pressure of $< 130/80$ mmHg were only 27.0% in men and 47.5% in women. The frequency of metabolic disorders including diabetes, hypercholesterolaemia and obesity increased over the three decades in both sexes.

Conclusions. The prevalence of CKD increased significantly in men, but not in women over the last three decades in a general Japanese population. Our findings support the requirement for a comprehensive treatment for hypertension and metabolic disorders to reduce the burden of CKD.

Keywords: chronic kidney disease; general population; hypertension; metabolic disorder; prevalence

Introduction

Chronic kidney disease (CKD), most commonly defined by a reduction in kidney function or the presence of

proteinuria [1,2], is increasingly recognized as a leading public health issue. The number of patients with end-stage kidney disease has been expanding rapidly and is predicted to exceed 2 million worldwide by the year 2010 [3]. Furthermore, it has been established that CKD is a risk factor not only for progressive kidney failure, but also for cardiovascular morbidity and mortality [4–6].

Several cross-sectional studies have demonstrated that CKD affects 10–15% of the adult population in developed Western countries [7–9]. Recent epidemiological studies have suggested that CKD may be more prevalent in Asian countries than in developed Western countries [10,11]. Furthermore, it has been reported that the number of patients undergoing dialysis in Asian countries such as Malaysia and Japan has been increasing [12,13]. It is likely that the prevalence of CKD would increase over time as a consequence of the accumulation of risk factors such as hypertension, glucose intolerance, obesity and hypercholesterolaemia, probably owing to the westernization of the lifestyle in these Asian countries. However, there are limited data assessing secular trends in the prevalence of CKD in general Asian communities to date. A better understanding of the past and current prevalence of CKD and its potential risk factors may provide useful information for the development of management strategies for CKD.

The Hisayama Study is a community-based cohort study that has been underway since 1961, with a goal of estimating the effects of the remarkable lifestyle changes on the burden of cardiovascular diseases in Japan [14–17]. The aim of the present study is to assess trends in the prevalence of CKD and its risk factors over the last three decades and to examine their relationships.

Subjects and methods

Study population

The town of Hisayama is a suburban community adjacent to Fukuoka City, a metropolitan area on Kyushu Island in southern Japan. The population of the town has been stable for 50 years and was approximately 8000 in 2008. The age and occupational distributions of the Hisayama population are almost identical to those of Japan as a whole. Full commu-

nity surveys of the residents have been repeated from the initiation of the study to date. The study design and characteristics of the subject population have been described in detail elsewhere [14–18]. Briefly, four study cohorts composed of Hisayama residents aged ≥ 40 years were established in 1961, 1974, 1988 and 2002. For this study, we used data from the cross-sectional surveys conducted at baseline in the latter three cohorts, which included available data on serum creatinine and proteinuria. The full community surveys were conducted as follows. In 1974, we invited all 2629 residents in that age group in the town registry to participate in the survey by the assistance of the town office, and of those, 2135 (participation rate, 81.2%) consented to participate in the health examination. After excluding 17 subjects for whom blood samples were unavailable, 2118 subjects (911 men, 1207 women) were enrolled in this study. In the same manner, 2741 subjects from 2742 participants (participation rate, 80.9%) in 1988 and 3297 subjects from 3298 participants (participation rate, 77.6%) in 2002 were enrolled in the study. A total of 3059 (38%) subjects participated in two or more of the three surveys.

Definition of CKD

Details of the measurement of risk factors in each survey were described previously [15,16,18,19]. Freshly voided urine samples were tested by the dipstick method in all surveys. Proteinuria was defined as 1+ or more. Serum creatinine was measured by the non-compensated Jaffé method in 1974 and 1988 and the enzymatic method in 2002. Serum samples were assayed using a Technicon autoanalyser (Technicon Instruments, Tarrytown, NY) in 1974, a TBA-80S autoanalyser (Toshiba Inc., Tokyo, Japan) in 1988 and an AU-800 autoanalyser (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) in 2002. The difference between the serum creatinine levels by the Jaffé method and those by the enzymatic method was calibrated by using 98 serum samples standardized by CRC Corporation (Fukuoka, Japan). The range of creatinine levels in the samples was 0.5 to 15.2 mg/dl by the Jaffé method. The conversion equation was estimated by using a simple linear regression model. The correlation coefficient of this equation was 0.996. The Jaffé method value was converted to an enzymatic method value by using the following equation:

$$\begin{aligned} \text{Serum creatinine (enzymatic method [mg/dl])} \\ = 0.9754 \times \text{serum creatinine (Jaffé method [mg/dl])} - 0.2802. \end{aligned}$$

The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the isotope dilution mass spectrometry-traceable creatinine-based four-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation with the Japanese Society of Nephrology Chronic Kidney Disease Initiatives coefficient of 0.741 [20]. eGFR was derived using the following equation:

$$\begin{aligned} \text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} &= 0.741 \times 175 \\ &\times \text{serum creatinine (enzymatic method [mg/dl])}^{-1.154} \\ &\times \text{age (years)}^{-0.203} \\ &\times 0.742 \text{ (if female)} \end{aligned}$$

CKD was defined as either the presence of proteinuria or eGFR < 60 mL/min/1.73 m². The clinical stages of CKD were classified according to the recommendations of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines [1]: Stage 1 or 2 (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² and the presence of proteinuria), Stage 3 (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²) and Stage 4 or 5 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²).

Risk factors

In each survey, blood pressures were measured three times in a sitting position after at least 5 min of rest, and the mean of the three measurements was used for the analysis. Hypertension was defined as a mean systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or a mean diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or a current use of antihypertensive agents. Subjects with hypertension were classified as treated or untreated based on whether or not they were currently using antihypertensive agents. Diabetes was defined by fasting glucose concentrations ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) or postprandial glucose concentrations ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) in addition to medical history of diabetes in 1974 and by those methods and a 75-g oral

glucose tolerance test in 1988 and 2002. Diabetes was regarded as treated when the subject was under therapy with insulin or hypoglycaemic agents in 1988 and 2002, but the designation of treated or untreated diabetes was not made in 1974 due to an absence of information on treatment status. Serum total cholesterol levels were determined by the Zurkowski method in 1974 and by the enzymatic method in 1988 and 2002. Hypercholesterolaemia was defined as serum total cholesterol ≥ 220 mg/dl (5.7 mmol/L) or current use of a lipid-modifying agent. Treated hypercholesterolaemia was defined as current use of lipid-modifying agents only in 2002 because information on anti-lipidaemic agents was not available in 1974 and 1988. Body height and weight were measured in light clothing without shoes, and the body mass index (in kilogrammes per square metre) was calculated. Obesity was defined as a body mass index ≥ 25 kg/m². Metabolic syndrome was defined by using criteria recommended in a joint interim statement of five major scientific organizations [21]. Information on medical history, medical treatment, alcohol intake and smoking habits was obtained through a standard questionnaire by trained interviewers. Alcohol intake and smoking habits were classified as either current habitual use or not.

Statistical analysis

The prevalences of CKD and each risk factor were adjusted for the age distribution of the world standard population in 1998 by using the direct method. The age-adjusted mean values of risk factors were calculated using the analysis of covariance method with age included as a continuous variable. Trends in the prevalence or mean values of each factor across survey years were assessed by fitting the logistic or linear regression model with evenly spaced numeric codes for the survey year, respectively. The age-adjusted relative risk (RR) and its 95% confidence interval (95% CI) for CKD were estimated by using Poisson regression analysis [22]. The SAS software package, release 9.2 (SAS Institute, Cary, NC), was used to perform all statistical analyses. A two-tailed value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

We compared the age-adjusted prevalence and mean values of risk factors among the three surveys by sex, as shown in Table 1. The prevalence of hypertension was constant in men, but decreased in women from 1974 to 2002. The prevalence of treated hypertension increased over time, whereas the prevalence of untreated hypertension decreased in both sexes. Consequently, mean blood pressure levels decreased over the last three decades. The frequencies of diabetes, hypercholesterolaemia, obesity, metabolic syndrome and alcohol intake increased with time, whereas the frequency of smoking habits decreased in both sexes. The prevalence of diabetes, especially untreated diabetes, increased with time in both sexes.

Figure 1 presents the age-adjusted prevalence of CKD in the three surveys by sex. The age-adjusted prevalence of CKD increased significantly with time in men (13.8% in 1974, 15.9% in 1988 and 22.1% in 2002; P for trend < 0.001), but not in women (14.3%, 12.6% and 15.3%, respectively; P for trend = 0.9). The prevalence of CKD Stages 3–5 increased 3-fold over time in men (4.8%, 9.4% and 15.7%; P for trend < 0.001) and doubled in women (5.8%, 9.9% and 11.7%; P for trend < 0.001). Conversely, the prevalence of CKD Stages 1–2 decreased to two-thirds in men (9.0%, 6.5% and 6.4%; P for trend = 0.02) and by half in women (8.5%, 2.7% and 3.4%; P for trend < 0.001). Similar trends in the prevalence of CKD across the three surveys were also observed in middle-aged and elderly populations in either sex (Figure 2). There was a comparable relationship for the prevalence of