

● 総論

疫学：改訂をせまられる診断基準

琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授

井 関 邦 敏

要 旨

2009年10月、ロンドンにてCKD分類に関するKDIGOのコントラバシー・カンファレンスが開催された。世界中より58のコホート（登録数115万人）のメタ解析結果が示され、推算糸球体濾過量（eGFR）別の予後との関連（カットオフ値）およびアルブミン尿（および試験紙法によるタンパク尿）を診断基準に加えるべきか否かについて多くの時間が割かれた。本稿では、その議論を踏まえてCKD分類の問題点を概説する。

はじめに

2002年K/DOQI（KDIGO）より推算糸球体濾過量（eGFR）によるCKD分類が提唱され、またたく間に世界中に受け入れられた。これに伴いCKD関連の論文数も増加し、非専門医・一般医間での腎臓病に対する関心が高まっている。当初は増加し続ける透析導入患者の抑制を目指していたが、CKDは心血管障害のみならず入院、感染症、悪性腫瘍の危険因子であるとの認識、急性腎障害（AKI）まで腎臓病に対する関心が広まりつつある。

腎機能（糸球体濾過量：GFR）の正確な測定（イヌリン・クリアランス）は臨床の現場では実用的でないので、さまざまな推定式

キーワード：糸球体濾過量，タンパク尿，透析導入，心血管障害，肥満

表1 推算糸球体濾過量 (eGFR) のみを用いる CKD 診断に関するコメント (文献²⁾より引用)

臨床家、非腎臓専門医へ推定式自体の限界について啓発が必要である。
 確定した腎疾患以外では診断、スクリーニング目的では適さない (CKD の定義の問題、加齢による腎機能低下との区別が難しい)。
 真の GFR が必要な例では実測 (イヌリン、イオタラム酸ナトリウム、イオヘキソール) が望ましい。
 世界的な血清クレアチニン測定 of 標準化が必要である。
 病院や一般外来での血清クレアチニン測定の際、自動的 (強制的?) に eGFR を報告するのは公的、専門的立場からは勧められない。

GFR : 糸球体濾過量

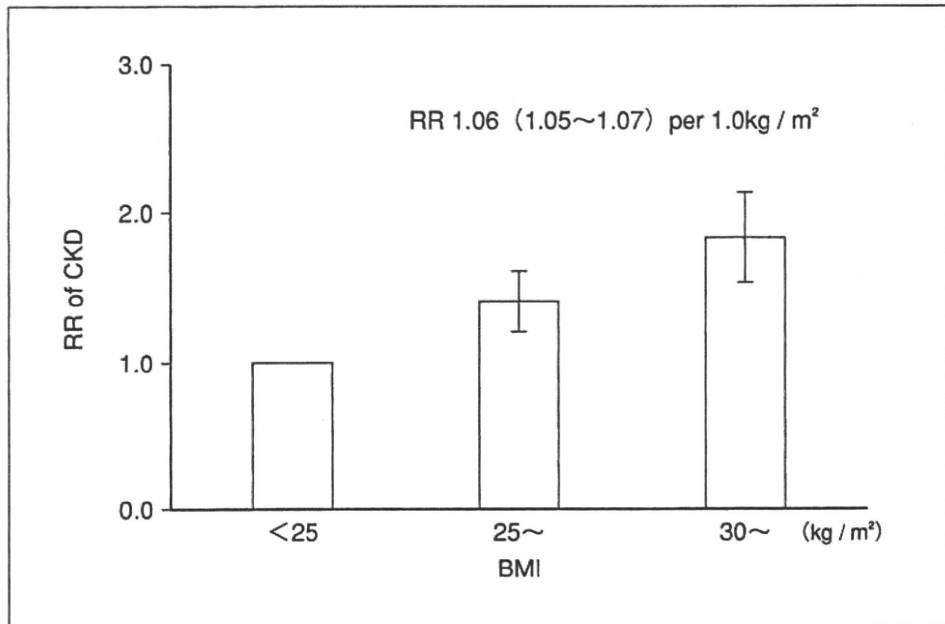
(eGFR) が提唱されている。当然、用いる推定式によって CKD の頻度は異なる。従来用いられてきた CG 法はクレアチニン・クリアランスの推定式であり、誤差が大きい¹⁾。MDRD 研究をもとに作成された式は、CKD 患者集団において $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ まではかなり相関が良いが、それ以上では過小評価する。CKD ステージ 3 (eGFR30 ~ 59) は、尿所見の異常がなくても CKD と診断されるために eGFR の精度が問題となる。eGFR のみで病気 (disease) と診断して良いのか、単なる障害 (damage) ではないのかという論争が続いている (表1)²⁾。

2009 年 10 月、ロンドンにて CKD 分類に関する KDIGO のコントラバシー・カンファレンスが開催された。世界中より 58 のコホート (登録数 115 万人) のメタ解析結果が示され、特に CKD ステージ 3 について、eGFR 別の予後との関連 (カットオフ値) およびアルブミン尿 (および試験紙法によるタンパク尿) を診断基準に加えるべきか否かについて多くの時間が割かれた。クレアチニンを基本にした eGFR には限界が明らかとなってきた (健常者、肥満・やせ、腎移植患者などでは適応できない)。シスタチン C 値を基本にした eGFR はより正確であるが、測定法の標準化、コスト面での問題が指摘されている。

透析患者 (CKD ステージ 5D) について

慢性透析患者数は増加の一途をたどり、2008 年度には国民 450 人に 1 人の割合を超え、人口 100 万人対で 3,000 人を超えている県も

図1 体格指数 (BMI) 別の CKD 発症率 (文献⁴⁾より引用)



RR：相対危険度

出現している³⁾。腎機能の低下につれて心血管障害が増加することや、透析に要する治療費が医療費全体の約4%を占めることから、腎臓病診療は削減を迫られている。透析導入の原因疾患は1998年度よりそれまで首位であった慢性腎炎から糖尿病に移行した。前者が減少しつつあるのに対し、後者は直線的に増加し続けている。背景には肥満、メタボリックシンドロームの増加が考えられる。体格指数 (BMI) が 1.0 kg/m^2 増加するごとに CKD が 6% 増加することが示されている (図1)⁴⁾。腎炎による透析導入は実数の低下に加えて、導入時の平均年齢が年々上昇しており予防対策が効を奏していると考えられる。一方、かなり進行して腎臓内科を受診し1年以内に透析導入となる、いわゆる手遅れ (late referral) 症例も少なくない。現在、日本腎臓学会を中心に多くのコホート研究が進行中である。

透析予備軍 (CKD ステージ1~5) について

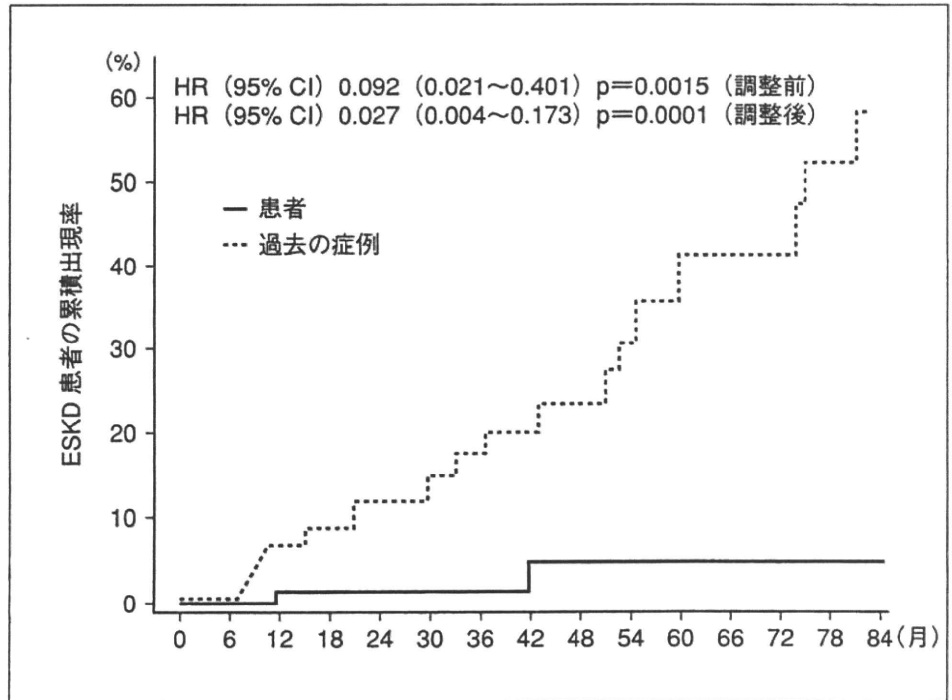
GFR が $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 未満 (CKD ステージ3以降) の人口は、20歳以上で全人口の約10.6% (約1,130万人)、50未満は2.9% (約310万人) で、ステージ1~2 (タンパク尿陽性者) を含めると、CKD 患者は約1,330万人と推測される (表2)⁵⁾。5年後に透析へ移

表2 我が国の健診受診者における CKD の頻度 (文献⁵⁾より引用)

	総計	タンパク尿 (+)	タンパク尿 (-)
GFR			
90 ~	27.8 %	0.6 %	27.2 %
60 ~ 89	61.6 %	1.7 %	60.0 %
30 ~ 59	10.4 %	0.8 %	9.6 %
<30	0.2 %	0.1 %	0.1 %
ステージ3			
50 ~ 59	7.6 %	0.4 %	7.2 %
40 ~ 49	2.3 %	0.3 %	2.0 %
30 ~ 39	0.6 %	0.1 %	0.4 %

GFR：糸球体濾過量

図2 集学的治療 (レミッション・クリニック) の効果 (文献⁶⁾より引用改変)

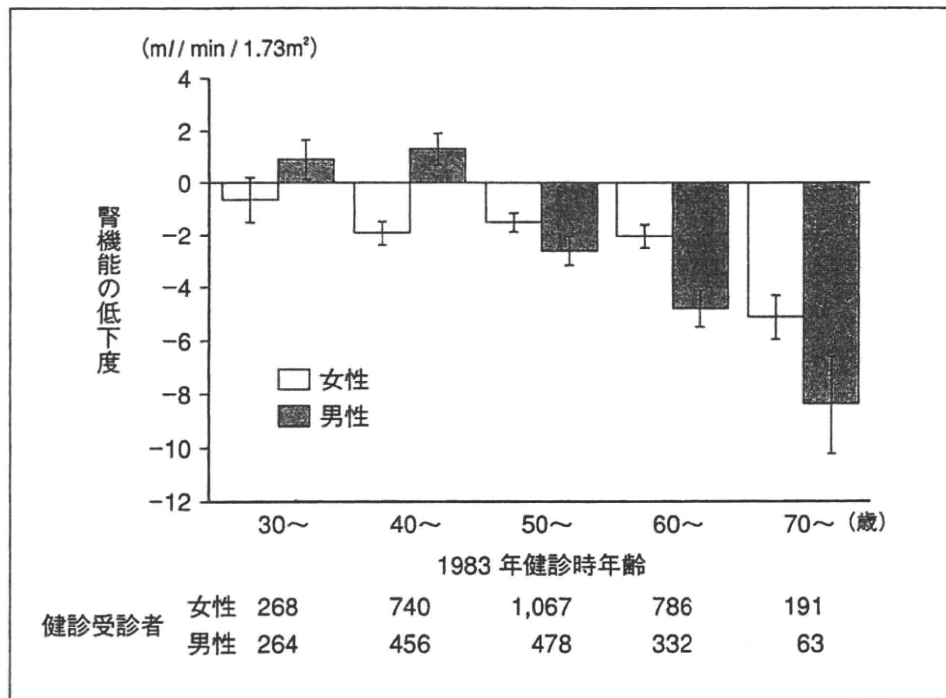


ESKD：末期腎不全, HR：ハザード比, CI：信頼区間

行する血清クレアチニン値 2 mg / dl 以上の頻度は、健診受診者の約 0.2 % 前後 (1,000 人に 2 人) である (沖縄県総合保健協会資料)。

CKD は多くの場合、自覚症状がなく検尿異常または GFR 低下で発見され、徐々に進行し末期腎不全に進行すると考えられる。しかし、集学的治療によってかなり進行抑制が可能となってきた (図2)⁶⁾。

図3 加齢による腎機能の低下 (文献⁹⁾より引用)

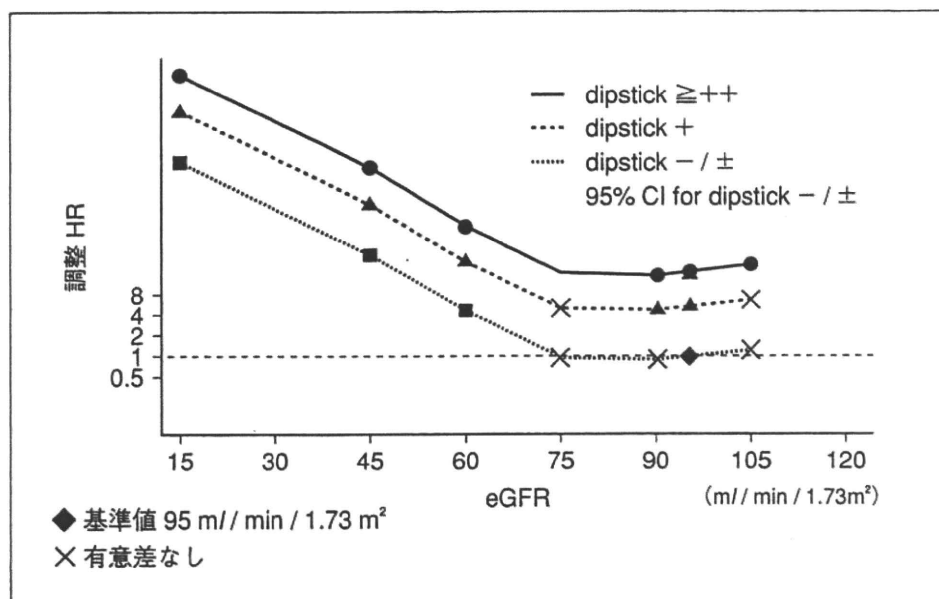


CKDのステージが進むほど、血圧や脂質のコントロールなどが難しくなるので早期に発見し、治療することが重要である。現在、我が国のCKD患者コホートを対象に治療経過、予後に関する観察研究が行われている⁷⁾。また、非専門医と腎臓専門医との医療連携および栄養・生活指導の介入による腎不全予防効果を検討する戦略研究も実施中である⁸⁾。

加齢に伴い腎機能は低下するが、タンパク尿を伴わなければ透析導入が必要になるほどは低下しない(図3)⁹⁾。eGFR<60は高齢者になるほど頻度が高くなるので、高齢者人口の増加に伴いCKD患者数は増加する。実際、eGFR 50~59 ml/min/1.73m²は約780万人にのぼると推測されている。しかし、進行しやすいと考えられるタンパク尿陽性者は約42.5万人である。KDIGOカンファレンスでのメタ解析結果では、ステージ3を前半と後半(30~44, 45~59)に分けるべきだという意見が大勢を占めた。

アウトカムとの関連

透析導入の予測因子で最も鋭敏で簡便な検査法は、試験紙法による

図4 健診時のタンパク尿 (試験紙法) と累積透析導入率 (文献¹⁰⁾より引用改変)

HR: ハザード比, eGFR: 推算糸球体濾過量

検尿 (タンパク尿) である。タンパク尿の程度別 (マイナスから 3+ 以上までの 5 段階) に透析導入の発症率をみると, タンパク尿が多いほど高くなる。KDIGO の基準にそって新たな関連図を作成した (図 4)¹⁰⁾。CKD のアウトカムとして末期腎不全以外に死亡 (全死亡および心血管障害による死亡), 腎機能低下度, AKI が考えられる。

おわりに

CKD は早期に発見すれば少なくとも透析への進行阻止が可能で, 心血管障害の予防にもつながる。診断は検尿 (タンパク尿), 血清クレアチニンの測定 (GFR の推定) により容易である。しかし, 病態の変化, 検査値の変動, 誤差を考慮して少なくとも 3 ヶ月の間隔を空けて確認すべきである。日本腎臓学会の『CKD 診療ガイド』が広く利用されれば, 潜在する多くの CKD 患者が早期に発見され, 適切な治療を受けることが可能である¹¹⁾。「誰でも分かる」, 「症状がなくても分かる」CKD の概念の普及により, 早期に治療が適切になされ, 透析導入率の低下, 心血管障害の発症率低下につながることを期待したい¹²⁻¹⁴⁾。

文 献

- 1) Botev R, et al: Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 899-906, 2009.
- 2) Glassock R J, et al: eGFR: Readjusting its rating. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 867-869, 2009.
- 3) 中井 滋, 他: わが国の慢性透析療法の現況 (2008 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 (印刷中)
- 4) Wang Y, et al: Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 73: 19-33, 2008.
- 5) Imai E, et al: Erratum to: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 (Published online)
- 6) Ruggenti P, et al: Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 19: 1213-1224, 2008.
- 7) Imai E, et al: Chronic kidney disease Japan cohort (CKD-JAC) study: design and methods. *Hypertens Res* 31: 1101-1107, 2008.
- 8) Yamagata K, et al: Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease-Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J) -*Clin Exp Nephrol* (5/5. 2009)
- 9) Iseki K, et al: Risk of developing low GFR or elevated serum creatinine in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 30: 167-174, 2007.
- 10) Iseki K, et al: Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 49: 800-805, 1996.
- 11) 日本腎臓学会編: 「CKD 診療ガイド」. 東京医学社, 東京, 2007.
- 12) 井関邦敏: II 疫学. 特集「慢性腎臓病: 診断と治療の進歩」. *日内会誌* 96 (5): 9-14, 2007.
- 13) 井関邦敏: 日本における CKD の疫学研究. *内科* 100: 25-28, 2007.
- 14) 井関邦敏: CKD の疫学. *医のあゆみ* 222: 771-774, 2007.

Epidemiology: Need to Change ?

Kunitoshi Iseki

Dialysis Unit, University Hospital of The Ryukyus

CKD 診断における尿検査の意義

井関邦敏

キーワード 検尿 蛋白尿 血尿 スクリーニング

はじめに

日本透析医学会の調査によると 2008 年度末の透析患者数は 28 万人を超え、国民の 450 人に 1 人の割合である¹⁾。透析予備軍である CKD ステージ 3, 4 は全人口の 1 割弱であるが、65 歳以上の高齢者ではさらに頻度が高くなる。CKD では心血管障害による死亡率が透析導入率よりも高く、社会的、医療経済的影響が大きい。WHO は、感染する疾患ではないが世界的に対策を要する非感染性疾患として CKD を認知している。

わが国では学童検診、住民健診、老人保健法による基本健康診査など CKD の早期発見には理想的な、対象者全員の検尿 (universal screening) を実施してきた。無症候性蛋白尿・血尿が診断のきっかけとなる慢性腎炎 (IgA 腎症) における透析導入数が減少し、透析開始時年齢が高齢化していることから、これらの施策が功を奏していると考えられる²⁾。2008 年 4 月より施行された「特定健診」においては当初、検尿が必須から選択項目へと計画されていたが、日本腎臓学会を中心とした折衝が功を奏し、検尿が必須に戻され、今日に至っている。5 年後の見直しまでには「検尿の効果を検証」する責務が腎臓学会に課せられている。「蛋白尿検診」で透析患者が減少するエビデンスは今のところ存在しない。2008 年 4 月より開始された CKD の「戦

略研究」では、かかりつけ医/非専門医と腎臓病専門医の協力を促進する目的で、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している。

I. 蛋白尿の臨床的意義

蛋白尿とは尿中に蛋白が 1 日に 150mg 以上、持続的に排泄されている状態を指す。生理的 (激しい運動、発熱後、ストレス、長時間の起立など) にも尿中に蛋白が出現するが、持続的であれば腎臓から尿路の障害を示唆する。蛋白尿が多いほど生命予後が不良であることは古くより知られている。蛋白尿は GFR の低下速度を規定する因子であり、治療の最大のターゲットである。

透析導入をアウトカムとした沖縄県での疫学的研究では蛋白尿、血尿ともに陽性例 (1+以上) は累積透析導入率が 10 年間で約 3%、血尿のみ陽性 (特に高齢の女性に多い) は蛋白尿・血尿共に陰性例とそれほど累積透析導入率は差異が認められなかった (図 1)³⁾。試験紙法による蛋白尿の程度別 (-, +/-, 1+, 2+, 3+ の 5 段階) に透析導入率をみると、17 年間の観察期間中の累積発症率は蛋白尿 3+ 以上で 16%、2+ では約 7% である⁴⁾。蛋白尿陰性者では透析導入に至る率は 10 年間で 100 万人当たり 1 名程度である。高齢者に多い低 GFR のみ

Role of Urinalysis on CKD Diagnosis

Kunitoshi Iseki : Dialysis Unit, University Hospital of the Ryukyus
琉球大学医学部附属病院准教授 (血液浄化療法部)

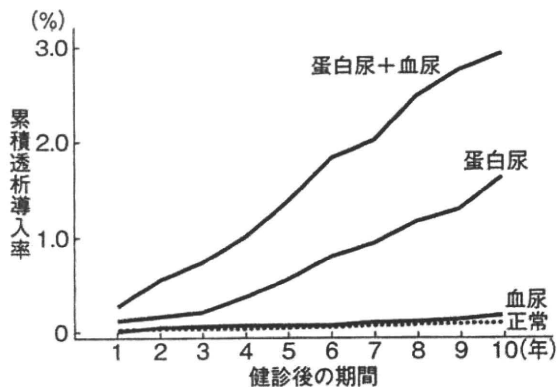


図1 住民健診時の尿所見と累積透析導入率
(Iseki K, et al: *Kidney Int* 1996; 49: 800-805 より引用)

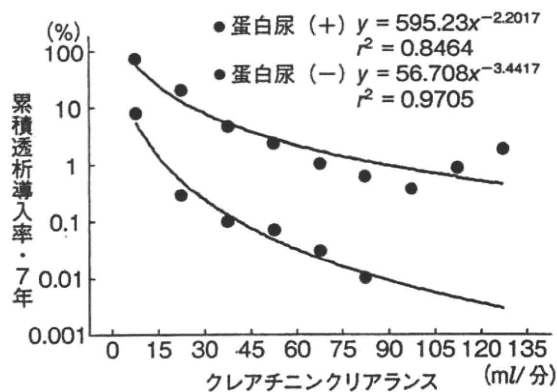


図2 住民健診時の尿所見, 腎機能と累積透析導入率
(Iseki K, et al: *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 806-814 より引用)

では、蛋白尿を伴わない限り、透析導入に至る率は低い(図2)⁹⁾。健診受診者においては加齢によるGFRの低下は比較的軽度(<0.4ml/分/1.73m²/年)であり、加齢のみで透析導入に至ることはまれと考えられる⁶⁾。

高齢者人口の増大および肥満、糖尿病の増加に伴い、透析導入時の平均年齢が上昇している。米国では透析導入率が75歳以上の年齢層でのみ増加し、ほかの年齢層では低下しつつある。微量アルブミン尿の測定は保険診療で早期の糖尿病性腎症にしか認可されていない。しかし、研究目的で一般住民を対象にした調査では、微量アルブミン尿の頻度は意外に高く、65歳以上で男女共に10%を超え、75歳以上では20%以上が微量アルブミン尿陽性であった。

II. 腎臓専門医への紹介および併診

糖尿病、高血圧、肥満者では、年に1回の検尿、可能なら血清クレアチニンの測定が勧められる。そのほか、原因不明の貧血、骨折、心血管障害ではCKDの鑑別が必要である。日本腎臓学会の『CKD診療ガイド』では下記の3項目のいずれかの場合、腎臓専門医への紹介を勧めている⁷⁾。

- ① 0.5g/gクレアチニン以上または2+以上

の蛋白尿

- ② eGFR 50ml/分/1.73m² 未満
- ③ 蛋白尿と血尿が共に陽性(1+以上)

欧米では、コスト・ベネフィットの面からは、試験紙法による年に1回の成人すべてを対象にした蛋白尿検査を疑問視する報告もある⁸⁾。しかし、蛋白尿1+以上ではすでにかかなりのGFR低下が存在する可能性を否定できない。微量アルブミン尿測定の保険診療を拡大すべきだという意見もある。

III. 検尿結果をどう活かすか

1. 非薬物療法

最近、肥満腎症という概念が提唱されている。肥満の是正により蛋白尿が陰性化し、予後は比較的良好であるので、生活習慣の是正が勧められる。蛋白異化(筋肉量の減少)を避ける意味から、十分なカロリー摂取(30~35kcal/kg標準体重/日)をまず指導する。過度の蛋白質摂取は糸球体高血圧を惹起し、一時的にはGFR上昇に働くが、長期的には糸球体硬化を惹起する。高齢者ではGFRの調節が十分ではないので、緩徐に改善する。絶食、脱水(急速、過度の食塩制限)を避け、蛋白制限食の際には十分なカロ

リー摂取を図る。

2. 薬物療法

降圧療法：CKDでは130/80mmHg未満を目標にRA系抑制薬を中心に血圧をコントロールする。蛋白尿1g/日以上では、さらに125/75mmHg未満を目標とする。この観点からすると降圧薬よりも腎保護薬という概念に近い。糸球体濾過圧が上昇している病態（片腎、糖尿病、糸球体腎炎、ピューロマイシン腎症など）では、RA系抑制薬の使用によって蛋白尿の減少が認められる。

糖尿病：HbA1c 6.5%未満を目標に血糖のコントロールを行う。

おわりに

(1) 加齢によりGFRは低下するが蛋白尿を伴わなければ透析導入の可能性は低い。しかし最近、高齢者（75歳以上）で蛋白尿を伴わない透析導入例が増加しており、注意が必要である。試験紙法（蛋白尿）と微量アルブミン尿測定の適応区分は明確ではない。

(2) GFR低下により貧血、骨折、感染症、および心血管合併症の発症率が増加する。GFRの程度、蛋白尿の有無との関連は今後の課題である。

(3) 血尿は明らかに女性に多く、蛋白尿、透析導入率は男性に多い。西欧人に比し日本人（アジア人）では血尿が多く、IgA腎症が多いので検

尿の意義は異なる。わが国独自のCKDスクリーニング策が必要である^{9,10)}。

..... 文 献

- 1) 日本透析医学会編：図説 わが国の慢性透析療法の現況（2008年12月31日現在）。日本透析医学会，東京，2009。
- 2) Yamagata K, Iseki K, Nitta K, *et al* : Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 1-8.
- 3) Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, *et al* : Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 800-805.
- 4) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, *et al* : Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1468-1474.
- 5) Iseki K, Kinjo K, Iseki C, *et al* : Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 806-814.
- 6) Imai E, Horio M, Yamagata K, *et al* : Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 433-441.
- 7) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2009。東京医学社，東京，2009。
- 8) Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, *et al* : Screening for proteinuria in US adults : a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003 ; 290 : 3101-3114.
- 9) Iseki K : Chronic kidney disease in Japan from early predictions to current facts. *Nephron Clin Pract* 2008 ; 110 : c268-c272.
- 10) Meguid EI, Nahas A, Bello AK : Chronic kidney disease : the global challenge. *Lancet* 2005 ; 365 : 331-340.

12) メタボリックシンドロームとCKD

Metabolic syndrome and CKD

非関病

Key words 肥満, 蛋白尿, 糸球体濾過量, 糖尿病, 高血圧

はじめに

肥満, メタボリックシンドロームはCKDと密な関連があり, 新たな世界的に対策が必要な非感染性の慢性病である。米国の成人ではBMI 30 kg/m²以上の肥満者の頻度が11.5% (1990年) から34.1% (2004年) と3倍増加し, 透析導入患者ではさらに高頻度である(図1)。わが国では透析患者のBMIの平均値は22 kg/m²前後であるが, 肥満者も少しずつ増加している¹⁾。

日本透析医学会の調査によると, 年度末透析患者数は依然として増加し続けており, 効果的な対策が急務である。メタボリックシンドロームは生活習慣の改善によって修正可能であり, 医療費の節減につながると期待されている。

わが国の現状

1. 透析患者の増加

2008年度のわが国の年度末透析患者数は人口100万人対で2,200人を超え, 国民450人に1人の割合となっている。透析導入の原因疾患は首位が慢性腎炎から糖尿病(DM)に移行し, 前者が減少しつつあるのに対し, 後者は直線的に増加し続けている。肥満, メタボリックシンドロームの一般人口での有病率が特に男性で増加している。また, 発症の低年齢化が進行している。

2型DMによる透析導入の増加には, DM腎症の進展以外に高血圧, 腎間質障害および肥満腎症

の関与も否定できない。最近, 増加している原因不明とされる透析患者にも一役かっている可能性が考えられる。DM腎症に限らず, かなり進行して腎臓内科を受診し1年以内に透析導入となる, いわゆる手遅れ(late referral)症例も少なくな。CKDは自覚症状に乏しく, 検尿異常を健診などで指摘されても専門医を受診せず適切な治療を受けていないことが考えられる。

CKDステージ1~3では適切な生活習慣の是正, 薬物療法によりさらなる悪化の予防が可能である。日本腎臓学会では蛋白尿2+以上, 血尿・蛋白尿ともに1+以上, またはGFR<50 mL/min/1.73 m²の症例は腎臓専門医に紹介するよう勧めている。

2. 透析予備軍の増加

日本腎臓学会が健診受診者をもとに計算したCKD人口(eGFR<60 mL/min/1.73 m²)は, 20歳以上で全人口の約10.6%(約1,130万人), eGFR 50未満は2.9%(約310万人)で, ステージ1~2(蛋白尿陽性者)を含めるとCKD患者は約1,330万人と推測される。2008年度には約36,000人の透析導入があり, 少なくともその数倍の予備軍の存在が推測される。5年後に透析へ移行する血清クレアチニン値2 mg/dL以上の頻度は, 健診受診者の約0.2%前後(千人に2人程度)であり, メタボリックシンドロームの頻度は腎機能低下と関連する(沖縄県総合保健協会資料)(図2)。

透析導入率は末期腎不全(CKDステージ5D)

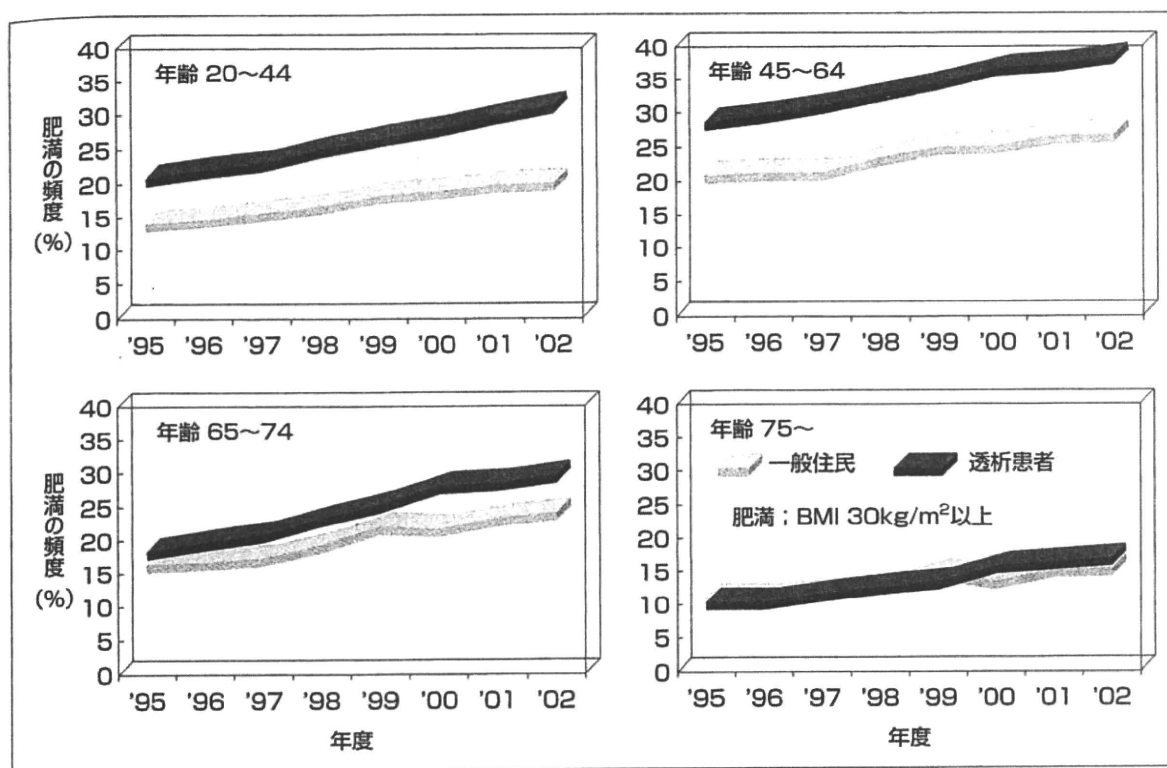


図1 米国における肥満の頻度の推移（一般住民対透析導入患者）¹⁾

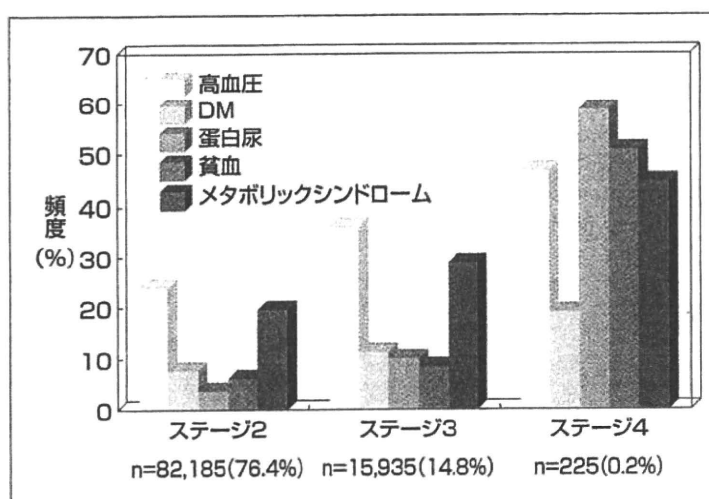


図2 住民健診受診者におけるCKDステージ別の疾患頻度（沖縄県総合保健協会資料）

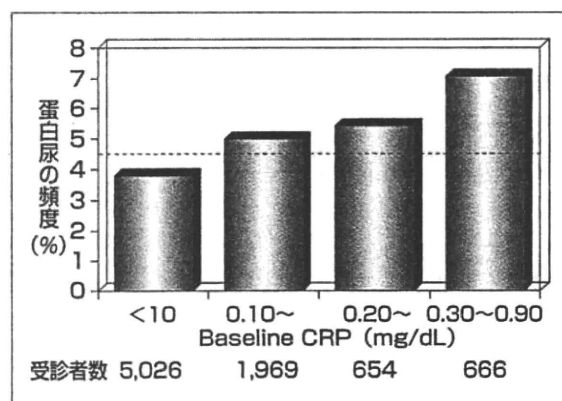


図3 健診時のCRPと蛋白尿発症率³⁾

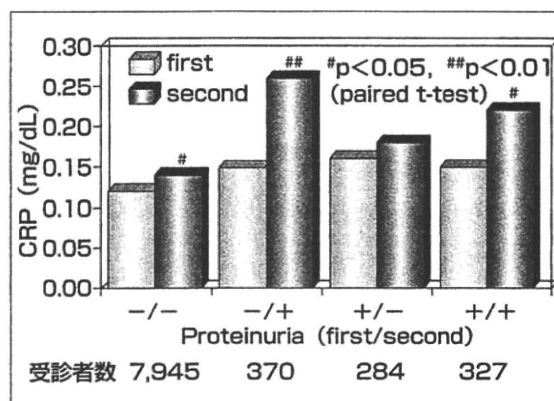


図4 健診受診時およびフォローアップ時のCRPと蛋白尿³⁾

の発症率よりも透析療法への受け入れ率 (acceptance rate) である。したがって、今後しばらくは高齢者人口の増加につれて、導入患者数は増加すると予想される。

CKDは当初、検尿、画像、組織学的異常またはModification of Diet in Renal Disease (MDRD)研究のGFR推算値 (eGFR) の低下 (60 mL/min/1.73 m²未満) が3カ月以上持続すればCKDと診断される。しかし、日本人ではステージ3 (eGFR 30~59) にあたる人口が多く、臨床的意義はまだ定まっていない。高齢者では病気 (disease) か障害 (damage) かというCKDの定義そのものに関する議論が続いている。いずれにしても、高齢者では加齢によるGFRの低下があり手術、検査、薬物投与を受ける機会も増加するので、AKIからCKDへ移行する例が増加すると考えられる。

肥満、メタボリックシンドロームによるCKD発症機序

最近、肥満腎症という概念が提唱され腎生検に占める割合が増えている。減量により改善する可能性があり、比較的予後は良好とされている。しかし高血圧、DMの合併例では腎機能の低下が懸念される。

肥満による腎障害の発症には種々の機序が考えられる。なかでも腎血行動態の異常、糸球体の過剰濾過が注目される。肥満を伴う症例での正確な

GFRの推定は困難であるが、初期には過剰濾過 (GFRの機能的上昇) があり、持続すると糸球体硬化を生じ急速にGFRが低下する。

肥満に伴い炎症のマーカー (CRP) や酸化ストレス (F2-isoprotein) が増加し、CKD発症との関連が考えられる²⁾。われわれは、住民健診受診者においてベースラインのCRP値と蛋白尿発症の関連を検討し、CRPの正常範囲から値が上昇するにつれて蛋白尿発症率が増加することを報告した³⁾ (図3, 4)。

BMIとCKDの関連をみた18編の論文のメタ解析によると、BMIが1.0 kg/m²上昇するごとにCKDが6%増加する。わが国の報告でもCKDの頻度および発症率は、メタボリックシンドロームの構成因子数が増加するにつれ高くなる。メタボリックシンドロームを有する群は5年間で約2倍のCKD発症危険度が認められる。

沖縄県の健診受診者の成績では、男性においてBMIと透析導入率に有意な相関が認められる。女性においてはBMIと透析導入率に有意な相関を認めない理由については不明である。1983年当時は、女性に肥満者が少なかったことなどが関連している可能性もある。

Ryuらは9,000名の韓国人男性の平均4.1年の観察により、ベースラインのBMIとCKD発症に有意な関連を認めなかった⁴⁾。しかし、体重が0.75 kg/年以上増加した群ではCKD発症のリスクが

表 CKD のリスクファクター⁵⁾

1. ESRD の家族歴：白人 6.4%、黒人 14%
2. 糖尿病患者、糖尿病の家族歴
3. 人種：Native American
4. CKD の家族歴
5. 高血圧：SBP>PP>DBP
6. 低出生体重児
7. 肥満、メタボリックシンドローム
8. 高尿酸血症
9. 感染症：C 型肝炎、歯槽膿漏

4.21~4.32 であり、体重変化と CKD 発症のリスクには U 字現象が認められた。一番リスクが低い群は、体重変化が 0.25 kg/年未満の群であった。体重変化と CKD 発症のリスクは高血圧、糖尿病の発症とは独立して認められ、ベースラインの体重が低い群においても体重増加と CKD 発症には相関が認められた。

対 策

透析患者は南に多く北が少ない。その要因については明らかでないが、気候および生活習慣の違いも一因と考えられる。肥満、メタボリックシンドロームは CKD の存在を疑う根拠となる⁵⁾(表)。低出生体重児ではネフロン数が少なく、成人後に肥満になると残存ネフロンへの過剰負荷となることが考えられる。メタボリックシンドローム、肥満者はしばしば高尿酸血症を合併している。介入研究による高尿酸血症治療の CKD 進行抑制の効果は現時点では不明である。しかし、男女ともに 7 mg/dL 未満を目標にコントロールすべきとされている。

肥満、メタボリックシンドロームによる腎障害

の治療は一義的には体重減少である。肥満の増加は世界的傾向であり、大量生産される安価な高カロリー食品や嗜好性の高い食品の普及、運動不足など、社会経済的要因も関与している。CKD と肥満、メタボリックシンドロームの関連についての啓発活動が必要である。しかし、過度のカロリー制限、栄養不良などは避けなければならない。

まとめ

わが国の透析導入患者の約 43% は DM であり、依然として増加傾向にある。原因となるメタボリックシンドローム、肥満は男性および高齢者で頻度が増加している。現在、わが国で実施されている特定健診(いわゆるメタボ健診)はメタボリックシンドロームの早期発見、指導を通じ合併症の発症予防、医療費の減少を目指している。生活習慣の是正により CKD の発症、進展の阻止が期待される⁵⁾。

文 献

- 1) Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, et al : Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 17 : 1453-1459, 2006
- 2) Ramos LF, Shintani A, Ikizler TA, Himmelfarb J : Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 19 : 593-599, 2008
- 3) Iseki K, Iseki C, Kinjo K : C-reactive protein is a predictor for developing proteinuria in a screened cohort. *Nephron Clin Pract* 117 : C51-C56, 2011
- 4) Ryu S, Chang Y, Woo HY, et al : Changes in body weight predict CKD in healthy men. *J Am Soc Nephrol* 19 : 1798-1805, 2008
- 5) 井関邦敏 : メタボリック症候群と CKD. *The Lipids* 21 : 130-134, 2010

Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease: Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan

Kunihiro Yamagata · Hirofumi Makino · Tadao Akizawa · Kunitoshi Iseki · Sadayoshi Itoh · Kenjiro Kimura · Daisuke Koya · Ichiei Narita · Tetsuya Mitarai · Masanobu Miyazaki · Yoshiharu Tsubakihara · Tsuyoshi Watanabe · Takashi Wada · Osamu Sakai · Advisory Committee for FROM-J

Received: 11 June 2009 / Accepted: 10 November 2009 / Published online: 18 December 2009
© Japanese Society of Nephrology 2009

Abstract

Background The continuous increase in the number of people requiring dialysis is a major clinical and socioeconomical issue in Japan and other countries. This study was designed to encourage chronic kidney disease (CKD) patients to consult a physician, enhance cooperation between nephrologists and general practices, and prevent the progression of kidney disease.

Methods Subjects comprise CKD patients aged between 40 and 74 years consulting a general physician, and patients in CKD stage 3 with proteinuria and diabetes or hypertension. This trial is a stratified open cluster-randomized study with two intervention groups: group A (weak intervention) and group B (strong intervention). We have recruited 49 local medical associations (clusters) in 15 different prefectures, which were classified into four

K. Yamagata (✉)
Department of Nephrology, Institute of Clinical Medicine,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba, 1-1-1, Ten-oudai, Tsukuba,
Ibaraki 305-8575, Japan
e-mail: k-yamaga@md.tsukuba.ac.jp

H. Makino
Department of Medicine and Clinical Science,
Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

T. Akizawa
Division of Nephrology, Department of Medicine,
Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

K. Iseki
Dialysis Unit, University Hospital of The Ryukyus,
Okinawa, Japan

S. Itoh
Division of Nephrology, Endocrinology and Vascular Medicine,
Tohoku University Graduate School of Medicine, Miyagi, Japan

K. Kimura
Department of Nephrology and Hypertension, St. Marianna
University School of Medicine, Kanagawa, Japan

D. Koya
Division of Endocrinology and Metabolism, Kanazawa Medical
University, Ishikawa, Japan

I. Narita
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata
University Graduate School of Medical and Dental Science,
Niigata, Japan

T. Mitarai
Division of Nephrology and Hypertension, Saitama Medical
Center, Saitama Medical School, Saitama, Japan

M. Miyazaki
Department of Internal Medicine, Miyazaki Clinic,
Miyazaki, Japan

Y. Tsubakihara
Department of Nephrology, Osaka General Medical Center,
Osaka, Japan

T. Watanabe
Department of Internal Medicine III, Fukushima Medical
University School of Medicine, Fukushima, Japan

T. Wada
Department of Laboratory Medicine, Institute of Medical,
Pharmaceutical and Health Sciences, Faculty of Medicine,
Kanazawa University, Ishikawa, Japan

O. Sakai
Japan Kidney Foundation, Tokyo, Japan

regions (strata) based on the level of increase rate of dialysis patients. The patients in group A clusters were instructed initially to undergo treatment in accordance with the current CKD treatment guide, whereas patients in group B clusters were not only instructed in the same fashion but also received support from an information technology (IT)-based system designed to help achieve the goals of CKD treatment, consultation support centers, and consultations by dietitians visiting the local general practice offices. We assessed the rates of continued consultation, collaboration between general practitioners and nephrologists, and progression of CKD (as expressed by CKD stage).

Conclusion Through this study, filling the evidence-practice gap by facilitating effective communication and supporting general physicians and nephrologists, we will establish a CKD care system and decrease the number of advanced-stage CKD patients.

Keywords Chronic kidney disease · Evidence-practice gap · Cluster-randomized study · Educational intervention · Cooperation between nephrologists and general physicians

Introduction

The number of dialysis patients is continually increasing, with consequent rises in medical costs for the treatment of end-stage kidney disease (ESKD) patients becoming a socioeconomical concern worldwide. In fact, there are 2,153.2 dialysis patients per million of population in Japan [1]. Chronic dialysis treatment not only reduces the quality of life (QOL) of patients [2, 3] but also places considerable financial strain on society, with annual medical costs of five to six million yen per dialysis patient, or total expenses of one trillion yen. Moreover, it is estimated that there are more than ten million chronic kidney disease (CKD) patients in Japan [4]. Previous studies suggested that CKD is one of the most important risk factors for cardiovascular disease, among known risk factors of diabetes, hypertension, hyperlipidemia, obesity, smoking, and lifestyle-related disease [5–8]. Therefore, early detection and control of CKD are also important in terms of preventing cardiovascular complications and deaths.

The definition of CKD first appeared in the Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) Guidelines issued by the National Kidney Foundation (NKF) in 2002 [9], and was revised by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) in 2005 [10]. Since then, the definition of CKD and renal function assessment methods are being accepted worldwide. CKD is defined as kidney damage or glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1.73 m² for

3 months or more, irrespective of cause. The concept of CKD comprehensively addresses a wide range of kidney patients, including ESKD and transplant patients. It is important to establish appropriate, consistent, and specific treatment and prevention-based care systems according to the progression of kidney disease. The Ministry of Health, Labor, and Welfare organized a study group to design strategic outcome studies and discuss the following research subjects: prevention of diabetes, prevention of suicide and depression (2005), cancer prevention, and AIDS/HIV prevention (2006), which have been started. Following these studies, a strategic study to improve the progression of CKD was planned based on these social and scientific demands to reduce new patients with initiation of renal replacement therapy due to ESKD, termed the Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J).

Diabetic nephropathy, nephrosclerosis due to hypertension, and chronic glomerulonephritis are three major primary renal diseases in ESKD, not only in Japan but also in Western countries [1]. In Japan, the proportion of new ESKD patients due to chronic glomerulonephritis has recently been decreasing, while that of diabetic nephropathy is rapidly increasing. If this trend continues, in 5 years, patients undergoing dialysis due to diabetic nephropathy will account for 50.82% of the total whereas those with chronic glomerulonephritis will account for 19.54%. In other words, the primary renal disease in half of dialysis patients will be diabetic nephropathy, and the number of dialysis patients with chronic glomerulonephritis will decrease by 17%. The decreasing trend in chronic glomerulonephritis is due to annual urinalysis screening programs established by the Japanese government [11]. Also, more attention should be paid to preventing deterioration of renal function in patients with diabetic nephropathy and nephrosclerosis.

Although diabetic nephropathy is the primary underlying disease in dialysis patients in many developed countries, it has been showing a decreasing trend in some regions and countries, including Denmark. In Denmark, after a steady increase from 52 in 1990 to 183 in 2002, the number of dialysis patients with diabetic nephropathy decreased by 15%, to 155–156 patients per million people [12]. This indicates that aggressive management of both blood pressure and glucose, administration of renin angiotensin system (RAS) inhibitors, and advice on lifestyle can reduce ESKD with diabetic nephropathy by more than 15%. According to the 2002 diabetes survey conducted by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, only 33.3% of patients in Japan had controlled their HbA1c to less than 6.5%, and these interventions are expected to achieve marked effects. Furthermore, although 50.2% of males and 38.3% of females aged 40 years or

older in Ibaraki Prefecture showed hypertension, only 41.9% and 49.2% of them, respectively, were receiving antihypertensive treatment [13], and blood pressure was not adequately controlled in about 50% of those who were receiving treatment [14]. Appropriate interventions are assumed to bring about noticeable effects in Japan, in which RAS inhibitors have not been used effectively as antihypertensive therapy, although a slight increase has occurred in recent years [15].

Recently, the CKD Clinical Practice Guide for future treatment methods was developed by the Japanese Society of Nephrology [16], describing the treatment target for every CKD stage. Although all items of the treatment method were supported by clinical evidence, there were no prospective studies showing the effect of practices such as the CKD Clinical Practice Guide targets on renal and cardiovascular outcomes in sufficient number of CKD patients.

In this strategic CKD study, a prospective stratified cluster-randomized trial to examine the effectiveness of a care system designed to prevent progression of CKD through collaboration between nephrologists and general physicians was selected. One of the goals of the study is a 15% reduction in the estimated number of new dialysis patients in 5 years by increasing the rates of compliance with the CKD Clinical Practice Guide. The study also aims to encourage CKD patients to see their family physician, consult a nephrologist, and receive nutritional and lifestyle advice, while discussing health care measures to reduce the number of new dialysis patients.

Hypotheses of study

The study hypothesis encompasses the following four core issues:

1. Clinical practice in accordance with the Japanese CKD Clinical Practice Guide will improve the prognosis of CKD patients and reduce the speed of renal function deterioration.
2. Education-based interventions for CKD patients by registered dietitians and other co-medicals will help achieve strict CKD treatment goals in accordance with the Japanese CKD Clinical Practice Guide.
3. Collaboration concerning clinical practices among general physicians, nephrologists, and co-medicals will reduce the gap between clinical practice and evidence-based care measures, and improve the rate of continued consultation and prognosis in CKD patients.
4. These active interventions to improve CKD treatment will achieve the desired effects in terms of medico-economics.

Subjects and methods

Study organization and duration

Since the increase in the rate of dialysis patients varies from region to region in Japan [17], we divided the country into four regions (Fig. 1) as strata, so that they would

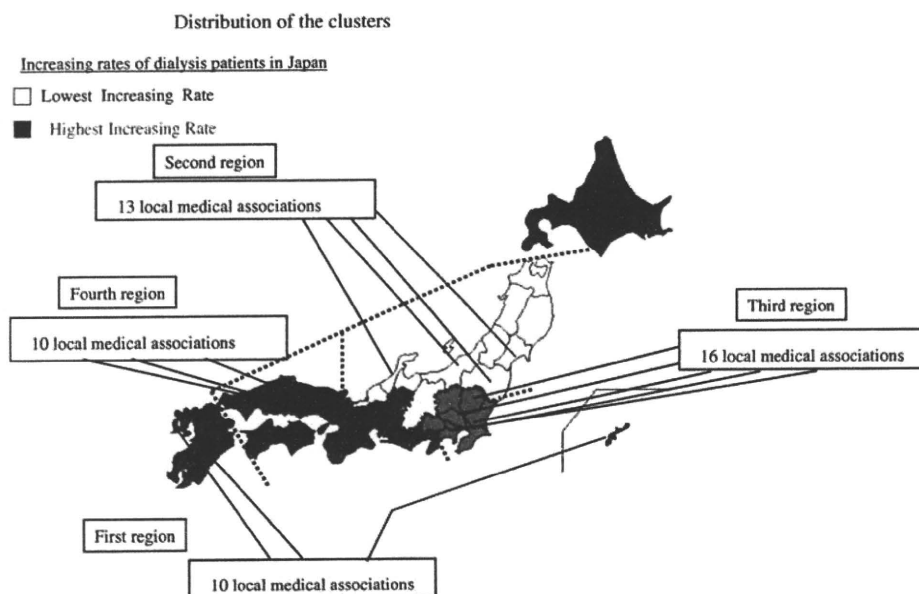


Fig. 1 Distribution of the clusters. We have recruited 49 local medical associations (clusters) in 15 different prefectures, which were classified into four regions (strata) based on the level of increase in the rate of dialysis patients [17]

include at least one managing facility and two or more clusters. The primary intervention study duration is from October 2008 to March 2012.

Rationale for setting the number of patients

This project aims to examine whether or not intervention can reduce the incidence of dialysis patients by 15% over the next 5 years. Regarding the calculation, we estimated the annual decrease in GFR as 0.59 ml/min/year (standard deviation (SD) 0.04 ml/min/year), based on changes in renal function among healthy Japanese people who underwent health checkups [17, 18] and the rate of renal deterioration in patients in CKD stage 3 with diabetes or hypertension [mean serum creatinine = 1.69 mg/dl (SD = 0.57 mg/dl), annual decrease rate = 5.93 ml/min/year (SD 4.321 ml/min/year), $n = 569$] [18, 19]. The required study size was calculated as 2,038 when the unknown intracluster correlation coefficient was assumed to be 0.5. We determined the required number as 2,264 for groups A and B, assuming that 10% would withdraw. We applied the simple number of 2,500 (1,250 for each group) as the target number of patients to perform this study.

Eligible patients

Each registered general physician obtained written informed consent for the study from eligible patients. They were formerly registered after the data center verified their eligibility. Inclusion criterion were: (1) age between 40 and 74 years; (2) in CKD stage 1, 2, 4, or 5; (3) in CKD stage 3 with proteinuria (ratio of urinary protein/urinary creatinine ≥ 0.3 , or proteinuria $\geq 1+$) and diabetes or hypertension.

Dialysis patients and those who did not consent were excluded from this study.

Assignment and randomization

This trial is a stratified open cluster-randomized study with two intervention groups: group A (weak intervention) and group B (strong intervention). We have recruited 49 local medical associations (clusters) in 15 different prefectures, which were classified into four regions (strata) based on the level of increase in the rate of dialysis patients (Fig. 1). Each local medical association recruited 10–58 general physicians by whom patients in this study has been treated. Local medical associations are randomized when the enrolment period is completed.

Intervention methods

Patients in group A clusters are instructed initially to undergo treatment in accordance with the current CKD

treatment guide only, whereas patients in group B clusters are not only instructed in the same fashion but also receive consultations by dietitians visiting the local general practice offices. In addition, the data center closely monitors the treatment status and provides the group B general practice office with comments on the data.

Goals for the treatment of chronic kidney disease (groups A and B)

Participants in the study, or patients, will receive treatment according to the CKD Clinical Practice Guide [16]. Table 1 shows a summary of targets for CKD treatment applied to all patients. In patients with CKD, lifestyle modifications to avoid obesity and stop smoking are necessary. Strict blood pressure control (less than 130/80 mmHg), strict blood sugar control (HbA1c <6.5%), and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol control (LDL-C <120 mg/dl) are shown as targets for CKD treatment. The standards for referral from general physicians to nephrologists are as follows: (1) ratio of urinary protein/urinary creatinine ≥ 0.5 , or proteinuria $\geq 1+$; (2) estimated GFR (eGFR) <50 ml/min/1.73 m²; (3) both proteinuria and hematuria positive ($\geq 1+$); and (4) when family physicians judge that patients should consult a nephrologist. Estimated GFRs in this study are calculated using the following formula:

$$\text{eGFR}(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2) = 194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cr}^{-1.094} (\times 0.739 \text{ in the case of women}).$$

Monitoring of treatment status by the data center (only group B)

The data center closely monitors the treatment status and provides the group B general practice office with comments on the data. In addition, the data center will provide information on the patients scheduled to visit the office, examinations, and treatment that patients should undergo on their next visit, patients who did not visit hospitals as scheduled, those who are going to receive lifestyle/dietary advice, and those who meet the conditions for referral to nephrologists. The center also monitors patients and their schedules: the next consultation date, required examinations, details of treatment and care provided, and advice on lifestyle and nutrition. The centers will contact patients by mail, telephone, or email a week before the consultation day and encourage those who have not consulted a physician for over 2 months to receive care, trying to prevent their withdrawal from treatment. To facilitate referrals to nephrologists, the centers send a list of patients who meet the criteria for referral to the physicians and clinical research coordinators (CRCs).

Table 1 CKD practice guide target in this study

CKD stages	Lifestyle	Diet	Blood pressure	Blood sugar	Lipid metabolism	Hemoglobin
Stage 1	Smoking cessation BMI <25 kg/m ²	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	
Stage 2	Smoking cessation BMI <25 kg/m ²	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	
Stage 3	Smoking cessation BMI <25 kg/m ²	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives DPI: 0.6–0.8 g/kg/day	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	Hb 10–12 g/dl
Stage 4	Smoking cessation BMI <25 kg/m ²	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives DPI: 0.6–0.8 g/kg/day Potassium restriction	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	Hb 10–12 g/dl
Stage 5	Smoking cessation BMI <25 kg/m ²	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives DPI: 0.6–0.8 g/kg/day Potassium restriction	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	Hb 10–12 g/dl
Others			<125/75 mmHg If proteinuria >1 g/day			

BMI body mass index, DPI dietary protein intake

Nutrition and lifestyle improvement (only group B)

Registered dietitians provide support according to the instructions and advice from family physicians. They help patients achieve their CKD treatment goals, explaining to patients about examination results, achievements in CKD care, and their implications. Registered dietitians receive training so that they will be able to provide integrated and consistent advice.

Data collection

At each consultation, physicians will measure patients' blood pressure, and check their blood pressure conditions at home. Examinations or surveys will be performed every 6 months regarding body weight, abdominal circumference, smoking status, fasting serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), potassium, hemoglobin (Hb), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), uric acid, total protein, albumin, fasting blood glucose, HbA1c (only in the case of diabetes), urinary creatinine levels, amount of urinary proteins, eGFR, number of patients referred by nephrologists, number of new dialysis patients, and incidence of cardiovascular events.

Parameters for assessment

Primary parameters for assessment are: (1) the rate of continuous clinic visits of CKD patients, (2) the proportion of patients under cotreatment between general physicians and nephrologists, and (3) annual changes in CKD stage.

Secondary parameters are: (1) the proportion of adherence to the complete CKD treatment guide, (2) the rate of achievement of blood pressure goals, (3) the number of subjects with 50% reduction in urinary protein, (4) the number of subjects with a doubling of serum creatinine or 50% reduction in eGFR, (5) yearly changes in the number of patients starting renal replacement therapy, and (6) the incidence of cardiovascular events.

Statistical analysis

Statistical analyses will be performed using an intent-to-treat approach. Differences in primary endpoints between intervention groups are described by their 95% confidence intervals. The declining velocity of eGFR is tested by analysis of variance, using the efficacy of interventions as fixed effects and cluster effects as random effects. We employ a generalized linear model with age, gender, complications, and previous GFR as covariates where appropriate. The significance level on both sides in hypothesis testing is set at 0.05.

For secondary endpoints, we will use analysis of variance with a generalized linear model.

Ethical considerations

This study is being conducted in accordance with the Ethical Guidelines for Clinical Studies (revised on December 28, 2004, of the Ministry of Health, Labor, and Welfare) and the Ethical Guidelines for Epidemiological Studies (revised on August 16, 2007, of the Ministries of Education, Culture, Sports, Science, and Technology/Health, Labor, and Welfare). All medical professionals involved in this study must comply with these ethical standards. This study is a Central Institutional Review Board (Central IRB) program, and the Committee on Ethics in Strategic Research of the Kidney Foundation, Japan, will examine and approve implementation plans and their revision.

Discussion

The purpose of this study is to enhance cooperation between nephrologists and general physicians, improve lifestyle and dietary advice provided by registered dietitians at general physicians' offices, and offer measures to control blood pressure and other critical parameters in practice, thereby filling the evidence-practice gap, which will slow the progression of kidney disease.

Recently, the concept of chronic kidney disease has been announced not only in Japan, but also throughout the world [9, 10]. There are more than ten million CKD patients in Japan [4], and so CKD is regarded as a public health problem.

CKD guidelines for general physicians or patients have been published in European countries [9, 20–22]. The USA is also preparing similar measures for CKD [23, 24]. In Japan, annual urinalysis for early detection of renal disease started in the 1970s [11, 25], and a serum creatinine test was included in health examinations as early as 1989 to detect kidney failure among adults aged 40 years or older [26]. However, the number of dialysis patients is increasing by approximately 4% each year. It is necessary to implement more appropriate measures to reduce the rate of new dialysis patients in Japan as soon as possible.

In 2007, the Japanese Society of Nephrology established the CKD Clinical Practice Guide to help family physicians provide care for CKD patients. The guide suggests that lifestyle and dietary advice on obesity prevention [27], smoking cessation [28], and a sodium-restricted diet, and treatment for metabolic disorders [29, 30], hypertension [31], and hyperlipidemia [32] are effective to prevent progression of CKD. However, most people are not making

sufficient efforts to manage their own health condition [13]. It is necessary to show the effect on the progression of CKD of treatment as part of the Clinical Practice Guide. Our challenge is to obtain sufficient evidence regarding the efficacy of filling the evidence-practice gap in preventing deterioration of renal function among Japanese patients.

We set the following conditions for patient eligibility in this study: CKD patients aged between 40 and 74 years; patients in CKD stage 1, 2, 4 or 5; and patients in CKD stage 3 with a high level of urinary protein and diabetes or hypertension. Proteinuria is known as the strongest predictor of decreasing renal function [13, 33], and the aggressive management of blood pressure and glucose [29, 31] and administration of RAS inhibitors [34–36] prevent the deterioration of renal function. The reason for the condition regarding urinary proteins in stage 3 patients is that we need to register patients showing significant deterioration in renal function [37].

Regarding lifestyle and dietary advice, we have prepared a list of instructions and advice for individual patients on a priority basis, so that registered dietitians can design a guidance schedule based on the priority list and provide consistent advice. In this study, we focus on preventing progression of CKD in the early stage by giving priority to Japanese CKD practice guide goals. We are preparing a long-term guidance method covering a wide range of health management items while seeking ways to reduce the evidence-practice gap as much as possible.

We predict significant positive effects in intervention group B (increased collaboration in clinical practice) in terms of increases in the rate of continued consultation and collaboration between nephrologists and other physicians, and reduced CKD stage progression as a result of instructions and advice from registered dietitians, compared with intervention group A. This study was designed to examine the effectiveness of a support system for collaborative CKD diagnosis and treatment by conducting a cluster-randomized controlled trial. We expect that this study will help improve clinical practices for CKD patients and provide high-quality clinical findings of global standard. Although the number of CKD patients in Japan is estimated to be more than ten million, there are only 3,000 nephrologists. If effective collaboration is established among nephrologists in CKD care, it will have a significant positive impact on renal care systems. In the area of renal care, few large-scale intervention studies have been performed on kidney care systems, except those aimed to assess the efficacy of drug interventions. Little progress has been made in the development of infrastructure for clinical studies and research environments in Japan. This study is expected not only to help develop the infrastructure required for clinical renal studies but also to generate valuable findings.