

て改善が期待される病態であり、運動療法の積極的な活用が望まれている。

単腎の移植患者に運動負荷をかけることが腎機能にどのような影響を及ぼすか懸念される。Poortmansらによれば、健常人ではエルゴメーターによる最大運動負荷によりGFRが17%低下したが、むしろ腎移植患者ではGFRの有意な変動はなかったと報告している⁹⁾。興味深いことに、最大運動負荷後の尿中アルブミン排泄も、健常人に比べ腎移植患者で少ないという結果であった。このようなデータからは、必ずしも運動負荷が移植腎機能に悪影響を与えとは考えられない。

また、Painterらは、運動の腎移植患者に及ぼす影響をrandomized clinical trialにて検証した¹⁰⁾。運動は指示されたメニューに従い自宅で自主的に行われた。1年後の解析にて、運動群で自覚的身体機能の向上と最大酸素摂取能の増加、筋力の増加、ヘマトクリット値の増加を認めた。また、彼らは別の報告にて同様の運動療法の影響を心血管系のリスクファクターに関して報告している。移植後から1年間の運動継続によっても、総コレステロール値、HDLコレステロール、body mass indexは通常のケアを受けた群と同程度の増加を示し、運動療法による心血管系リスクファクターの減少は認められなかったとしている¹¹⁾。

以上から、腎移植患者における運動療法の意義については、今後さらに長期にわたる検討が必要と考えられる。現時点でのエビデンスとしては不十分であるが、適度な運動が予後改善につながることは十分に期待されるため、運動を生活に取り入れていくことは有意義と考えられる。その際の注意点として、一般的に、移植患者は、発熱などの脱水が促進される状況に追い込まれると、たちまち軽度の血清クレアチニン上昇を示す。夏場の高温期には、それだけでも血清クレアチニンがやや高くなる症例もある。このような状態を考慮すると、運動が許可される場合においても、十分な水分補給をしながらの運動許可を指導する必要がある。また、運動後には、十分な安静をとることも説明する必要がある。

おわりに

腎疾患における運動療法の位置づけ、意義につき解説した。日本腎臓学会の示した「腎疾患患者の生活指導・食事指導に関するガイドライン」は主として専門医のコンセンサスに基づく内容となっているが、その発刊以降に発表された原著論文からのメッセージと照らし合わせても、患者の実際の指導にあたって有用であると考えられ、本項でも詳しく取りあげた。腎不全患者の状態改善に対するresistance trainingの有用性については最近報告されるようになり、今後のさらなるデータの蓄積が望まれるところである。腎移植患者のQOL改善における運動の有用性については認識が高まりつつあるものの、それを積極的に支持するエビデンスは十分ではなく、わが国における腎移植のさらなる普及を目指すためにも、今後取り組むべき課題である。

守山 敏樹(大阪大学保健センター)

[文献]

- 1) 腎疾患患者の生活指導・食事指導に関するガイドライン. 日腎会誌 39 : 1-37, 1997.
- 2) 西 慎一ほか: 腎移植の進歩(6) 腎移植と生活習慣病. 日腎会誌 46 : 792-797, 2004.
- 3) Fuiano G et al : Can young adult patients with proteinuric IgA nephropathy perform physical exercise? Am J Kidney Dis 44 : 257-263, 2004.
- 4) Castaneda C et al : Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency : A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 135 : 965-976, 2001.
- 5) Castaneda C et al : Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43 : 607-616, 2004.
- 6) Boyce ML et al : Exercise training by individuals with predialysis renal failure : Cardiorespiratory endurance, hypertension, and renal function. Am J Kidney Dis 30 : 180-192, 1997.
- 7) Johansen KL : Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. Adv Ren Replace Ther 6 : 141-148, 1999.
- 8) Miller BW et al : Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. Am J Kidney Dis 39 : 828-833, 2002.
- 9) Poortmans JR et al : Renal responses to exercise in heart and kidney transplant patients. Transpl Int 10 : 323-327, 1997.
- 10) Painter PL et al : A randomized trial of exercise training after renal transplantation. Transplantation 74 : 42-48, 2002.
- 11) Painter PL et al : Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 42 : 362-369, 2003.

「CKDのリスクファクターを めぐって」

KIDNEY
TREATMENT

タンパク尿と心血管イベント -タンパク尿がなぜ悪いか?-

司会 富田 公夫先生 _____
山縣 邦弘先生 _____
吉村吾志夫先生 _____

はじめに

富田 お忙しい中お集まりいただきまして、ありがとうございます。本日は「タンパク尿と心血管イベント」、サブタイトルとしては「タンパク尿がなぜ悪いか?」というタイトルでお話いただければと思います。CKD（慢性腎臓病）は、心血管合併症のリスクファクターであると、2002年にアメリカから発信されまして、日本でも大々的に取り上げて、腎臓学会では慢性腎臓病対策協議会を立ち上げ、この数年間、全国的に非常に活発に活動してきました。前回の『腎臓治療』創刊号では、「CKDの診療と今後の課題」というテーマで、慢性腎臓病の概略についての座談会をさせていただきました。

各地区で、講演会などをさせていただいておりますと、多くの先生方が、非常に興味を持ってお話を聞いてくれまして、一応理解していただいているようではありますけれども、何かすっきりしないという顔をされます。

1つには、新しい概念であるということと、その基礎の母体には様々の疾患が混在しているということで、なかなかわかりにくいということがあります。

今回は、CKDのリスクファクターとしていろいろある中で、タンパク尿を取り上げて、少し掘り下げたお話を伺えればと思います。

まず初めに、昭和大学藤が丘病院の吉村先生に、タンパク尿の生成機序、なぜタンパク尿が出ると悪いんだらうか。その点につきまして、簡単にお話いただければと思います。よろしくお願いします。

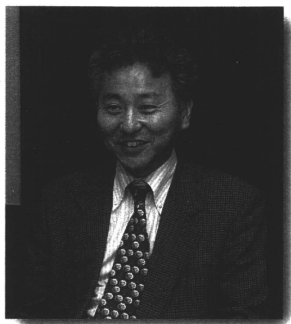
タンパク尿がでると悪いのか?

吉村 最近では尿細管における再吸収低下によるタンパク尿も結構話題になっていますけれども、大部分のタンパク尿は糸球体から出るという点からタンパク尿の生成機序について述べたいと思います。

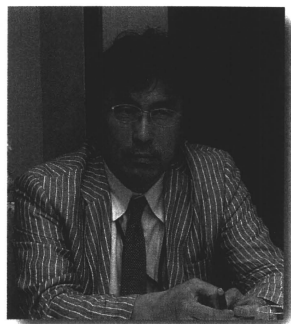
これは、腎臓の専門の先生には余りにも知られた事実ですけれども、健常人では、糸球体基底膜にタンパク透過性に対するバリアーがあって、成人は1日せいぜい0.1gちょっとぐらいのタンパク尿しか出ないわけです。バリアーには2つあって、サイズバリアーとチャージバリアーがあるわけです（図1,2）。特殊な遺伝性腎炎では、タンパク尿責任遺伝子のネフロンが同定されていますけれども、これに関しては今回触れません。



富田 公夫先生
熊本大学医薬学研究部腎臓内科学
教授



山縣 邦弘先生
筑波大学人間総合科学研究科臨床医学
系腎臓内科教授



吉村吾志夫先生
昭和大学藤が丘病院腎臓内科 准教授

サイズバリアーとチャージバリアーの話に戻します。図1の左上段に糸球体の基底膜の光学顕微鏡像を、左下段に電子顕微鏡像を示します。ところが、実際は電子顕微鏡で観察できるのは、種々の化学的な処理を経てきた組織の像なわけです。このような化学的処理を経ない、より実際の姿に近い糸球体基底膜

図1 糸球体基底膜の構造

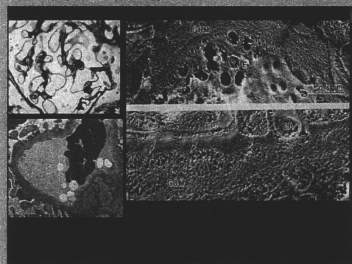


図2 チャージバリアー



TracerとしてPEI (polyethyleimine)を使用

図3 チャージバリアーの三次元電顕像



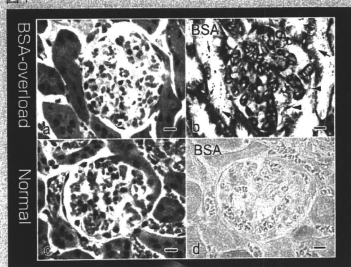
TracerとしてPEI (polyethyleimine)を使用

を凍結切断、レプリカ法で観察すると、メッシュワーク構造であることがわかります。これがサイズバリアーの本体なんです(図1)。

もう1つがチャージバリアーです。糸球体基底膜は陰性に荷電されています。血液中のアルブミンなどのタンパクは普通は陰性ですから跳ね返されるんです。これは透過電顕でトレーサーとしてポリエチレンイミン(PEI)という陽性荷電物質を投与して見たラットの腎です。図2でみられるように、糸球体基底膜のLRE(外透明層)を中心に、あとLRI(内透明層)にもPEI顆粒の沈着が認められます。ということは、ここに陰性荷電があるということが証明できるわけです(図2)。

しかし実際にこんなにちゃんと並んでいるのかという疑問を持つわけです。これもPEIをトレーサーとして凍結切断レプリカ法で見ると(図3)、実際は透過電顕でみられるように並んでいるわけではありま

図4



せん。透過電顕は化学的な処理を経てきて、細線維がリアレンジメントを起こしますから、実際は細線維のところに、PEI粒子がみられます。したがってメッシュワークのところにばらばらと陰性荷電が存在しているわけです。

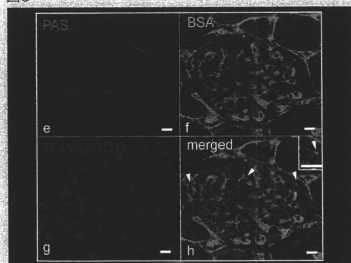
実際にネフローゼだったりすると陰性荷電が減って、これがタンパク尿の1つの原因になります。

では、タンパク尿をアルブミンでもIgGでもいいんですけども、それを実際に可視化できるかという点に興味があるわけです。糸球体から出て流れていくことはわかるんですけども、それを実際に見ることはそんなに簡単ではないわけです。なぜかというと、そういうのは本当に短い時間で起きているので、取り出した組織を見たって観察するのは容易ではないわけです。

ということで、タンパク負荷したマウスに生体内凍結技法（瞬間凍結で固めてしまう方法）を用いて組織を瞬間的に凍結して、そこでタンパクの動きを可視化します。

それに免疫組織化学を加えて観察するわけです。

図5



Transglomerular passage of BSA

C57BL/6micのマウスを使って、BSA（アルブミン）を負荷します。それでBSAの動きを追っていくわけです。-190度ぐらいのイソペンタンを瞬間的にメスと一緒に流し込んで、腎臓を切ったと同時に凍結してしまうという方法です。その組織を使って免疫組織化学を行うわけです。

それを常温で見なければならぬので、凍結置換という方法を用いて常温でも-190度と同じ状態を観察するわけです。

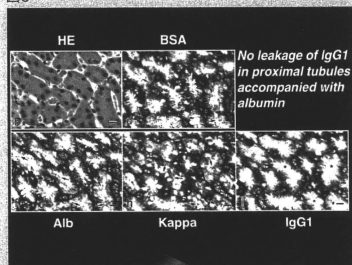
図4の上段がBSA負荷したモデル。下が正常マウスなんですけれども、BSA負荷したマウスでは、たしかにBSAの局在を観察可能です。

次にBSAとPAS染色を組み合わせると、BSAが糸球体基底膜から漏れていくことがわかります（図5）。

このBSA負荷したマウスにおいて尿管におけるBSAの局在を可視化してみます。近位尿管をみますと、部位によって少し異なることがわかります。BSAを負荷すると、マウスの内因性のアルブミンも尿管に漏れてきますが、IgG1は部位によって漏れてくる部位（図7）とそうでない部位がある（図6）ことがわかります。

このように、尿管の中でもタンパクが流れていくところを可視化できるわけです。

図6

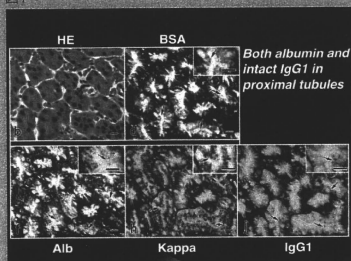


実際にいろんな操作を加えれば、こうやってタンパク尿の動きを見ていけることがわかります。

タンパク尿がどれだけ腎障害の進行に重要かということは、後で山縣先生が膨大な資料でお話くださると思いますが、腎臓の病気を促進する因子の1つがタンパク尿であるということは、もう周知の事実です。

図8に示しますが、末期腎不全になると、正常な

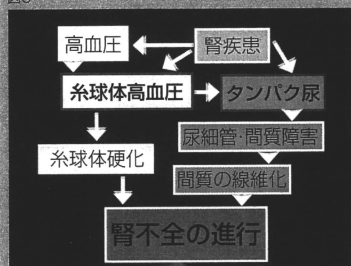
図7



組織に比べて、もちろん、糸球体はつぶれますけれども、間質の線維化も起きてきます。この間質の線維化の方が腎臓の進行とより相関していることが明かにされていますが、この過程においてタンパク尿が重要な因子となります。

全身血圧が120mmHgとしても、糸球体内血圧は

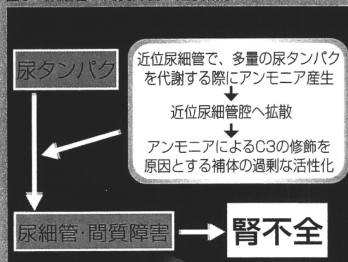
図8



50mmHgぐらいに維持されています。普通、毛細血管の圧力が25mmHgぐらいですから、糸球体の中は毛細血管としては非常に高い圧です。この糸球体内血圧が維持されることによって、ろ過が規制されているわけです。この糸球体内圧の維持の破断が生じるような状況が起これば、当然タンパク尿も増加します。タンパク尿が出て尿管間質障害の進行を促進します(図8)。

タンパク尿が、尿管間質障害を進展させる機序として、近位尿管で、多量の尿タンパクが代謝する際にアンモニアが産生されて、近位尿管へ拡散して、その結果アンモニアによる補体の修飾を原因とする補体の過剰な活性化が起きて、それが間質障害を進行させるということが言われているわけです

図9 尿管・間質障害の進展機序



(図9)。

図10にまとめましたが、他にもいろんな機序があります。

タンパク尿が近位尿管で吸収される時に生じるライソゾーム融解もその1つです(図10)。多量にろ過されたタンパクが再吸収に際して近位尿管に過剰な負荷を与えて、ライソゾームの破裂に伴う細胞融解を引き起こすということが1つです。

タンパク処理の際に、先ほどいきましたようにアンモニアの産生が増加するんですけども、そのアンモニアは補体のC3を修飾します。これはamidated C3といって、C3、C5のコンバーターゼを活性化するんですけども、それで尿中補体の不適切な活性化を引き起こします。

また、アルブミンとかトランスフェリンなどのように、尿管に対して直接影響を及ぼす成分も尿タンパクには含まれています。例えば、多量のアルブミンとかトランスフェリンは培養尿管細胞において、MCP-1の産生増加を引き起こすことがわかっています。こういう反応によって、おそらく尿管の

図10 タンパク尿が尿管間質障害を引き起こす機序

1. タンパク尿が尿管に与える障害
 - ・近位尿管での吸収過剰に伴うライソゾーム融解
 - ・局所産生されたアンモニアによる尿中補体の不適切な活性化 (amidated C3)
 - ・アルブミン、トランスフェリンなど、タンパク尿の特定成分が尿管に直接与える影響
2. 障害尿管による持続的な影響
 - ・間質への白血球誘導、活性化
 - ・細胞外基質の産生亢進と分解低下、線維芽細胞の活性化
 - ・傍細胞細胞のリモデリング、atubular glomeruliの形成

上皮にも何か変化を起こしているのではないかと考えられます。さらに、トランスフェリンはC3の産生増加も引き起こすことがわかっており組織障害への関与が考えられます。

そのほかに、障害された尿細管によってさらに続発的な変化も起きてくることも指摘されています。たとえば、障害された尿細管には間質からの白血球の誘導とか活性化も起きますし、細胞外基質の産生増加と分解低下、線維化細胞の活性化などによって線維化の促進も起きます。それから、尿細管毛細血管領域の虚血誘導も起こります。尿細管細胞のリモデリング、atubular glomeruliの形成などによって、さらに尿細管間質障害が進行することも考えられているわけです。

このように、タンパク尿というのはいろんな要素から尿細管間質障害を引き起こす原因となっているのだろと考えられます。これは病気によって違いますし、尿タンパクの選択性がいい微小変型ネフローゼ症候群は、タンパク尿がすぐ出る割には間質障害が起きない。では、膜性腎症などではどうなのか。病気によって線維化が起こるまでの、期間が余りにも異なりますので、そのときに補体の活性化だけではなくて、その補体の活性化に対抗する生体の内在性の補体調節タンパクの誘導、補体と調節タンパクのバランスによっても尿細管間質障害の進行は異なることが想定されているわけです。

富田 どうもありがとうございます。糸球体の血管は、非常に特殊に、微細に構成されているということで、普通の抹消血管とはかなり構造が違うということですね。

吉村 糸球体は毛細血管の集まりなんですけれども、普通の毛細血管に比べると圧が全然高くて、倍ぐらいの圧があります。それが維持されているうちはいいんですけども、何か障害が起こると全身の血圧が直接影響しその圧を維持できなくなり、血圧が上昇するとタンパク尿が非常にやすくなる。したがって、ARBなどによって、その糸球体高血圧を是正してやれば、タンパク尿は減って、その結果障害の進行が抑えられることが考えられるわけです。

富田 糸球体は血管の集まりなので、糸球体の血管が障害されているということは、全身の血管も障害されているという単純な考えは不適切ですか。

吉村 いや、両方だと思います。

尿細管に対するアルブミンの障害作用

富田 それでは、尿細管に対するアルブミンの障害作用は、何を重点において考えたら良いのでしょうか。

吉村 やはり尿タンパクの選択性が1つの問題です。選択性の悪いタンパクは補体の活性化が強いといわれています。膜性腎症のタンパク尿も選択性が悪いわけです。けれども、膜性腎症はそんなに早くは線維化は起きません。それが巣状糸球体硬化症などと全然違うところなんですけれども、したがって補体だけでは説明しきれず、補体調節タンパクの関与を考えれば、説明は可能です。実際に補体調節タンパクが生体防御機構として働くことが示されています。

富田 ポイントを突いたお話だと思います。尿に出てくるものが、アルブミンだけだと余り腎障害は起こらないということですね。

吉村 アルブミンだけだとですね。微小変型ネフローゼにおける選択性のいいタンパクのようなものです。

富田 微小変型ネフローゼ症候群では何回再燃しても腎機能が悪くならないというのは、1つにはそのような機序が考えられるわけですね。

選択性が悪いと、もう少し分子量の大きいトランスフェリンとか、ほかのものが出てきて、それが代謝されるとときに種々の障害作用を起こし、尿細管障害が進み、腎機能障害が進むのではないかと。そういうストーリーも成り立つと思います。

今それで気になったのは、確かにタンパク尿があると、腎機能が悪くなって、そして心血管合併症につながっていくというストーリーはわかりますが、腎機能がそんなに悪くなくても、後で山縣先生からお話があると思いますが、タンパク尿があるというだけで、それ自身が少し悪い因子になるということの説明の1つに、たとえば、これは1つの仮説なんですけど、アルブミンだけではなくて、それよりももっと分子量の大きいものが漏れると、もっと体に大切なものと一緒に漏れていて、それが体のバランスを崩すとか、これはデータがないから何とも言えないんですけども、そういう可能性もあるのかもしれないですね。腎機能が悪くなって合併症につながるというのはわかりやすいのですが、腎機能が同じぐらいでも、タンパク尿が出ている群は心血管合併症

が多いと言われていますが。

山縣 これまでの検討では微量アルブミン尿が心血管合併症のリスクといわれますよね。微量アルブミン尿がでるだけで、なぜ心臓血管病の発症に影響を与えるのか？糸球体障害があつてのアルブミン尿は腎臓には悪いと思います。

富田 その機序がはっきりしませんね。

吉村 アルブミン尿が出ているということは、やはり糸球体高血圧はあるということだと思います。

富田 そうすると、やはり高血圧のような、アルブミン尿が起こる基礎疾患が問題であつて、タンパク尿が出ているというのは結果であると考えた方がいいんじゃないでしょうか。

吉村 結果であるけれども、やはり原因でもあると思います。

富田 高血圧ではほかの末梢血管も障害されていて、腎臓も障害されている。それを早く発見するのにタンパク尿が重要だという話になると思います。CKDでは基礎疾患が多様ですので、混乱する先生も、私も含めて多いと思います。

吉村 確かにタンパク尿が沢山出ても、なかなか悪くならないタイプもあれば、割と早く悪くなるタイプもあるんですけども、それが尿タンパクの量だけなのか、それとも補体の活性化作用もあるのか、それに対抗する生体側の補体の調節作用なのか、それによって違うと思います。

山縣 正常でも糸球体からアルブミンが漏れますね。アルブミン尿の中でも、尿細管障害によってアルブミンの再吸収障害が起こって、その結果アルブミン尿が出るという話もありますね。

富田 最近の報告では、アルブミンは正常でもかなり過されて、かなり再吸収しているようで、その閾値を超えなければ、ライソゾームなどが破壊されないので、閾値を超えた量が問題になってくるのでしょうか。

吉村 量とともにその構成成分も重要だと思います。

富田 どうもありがとうございました。大体、タンパク尿の量と質が問題であるということがわかりただけだと思います。

それでは、続きまして、筑波大学の山縣先生から、タンパク尿が腎機能及び心血管合併症に与える影響という内容で、お話いただきたいと思います。

図11 我が国の腎関連健診

	開始時期	対象	腎臓病関連項目
学校健診	昭和48年～	児童、生徒、学生および幼児	尿タンパク、尿潜血検査
職域健診	昭和47年～ (平成19年度まで)	すべての就労者	尿タンパク、尿糖検査、40歳以降は老人基本審査と同項目 血尿・タンパク尿、尿糖、当初BUN、平成2年より血清クレアチニン検査
老人基本審査	昭和58年～ (平成19年度まで)	40歳以上の一般住民	タンパク尿、尿糖検査のみ
特定健診	平成20年～	40歳～75歳	タンパク尿、尿糖検査のみ

生涯検尿体制の崩壊
後期高齢者(75歳以上)には腎関連の健診なし

タンパク尿が腎機能および血管合併症に与える影響

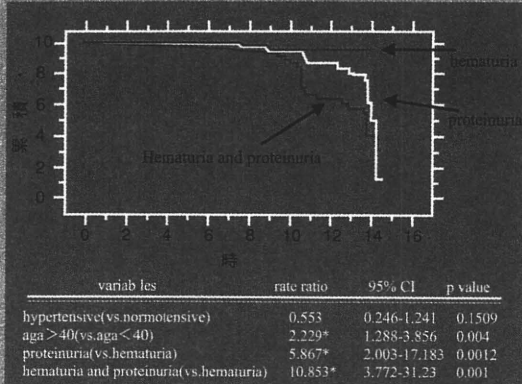
山縣 はい。今回は茨城のデータを集めてきました。

富田 米国や欧米の成績もたくさんありますが、やはり日本人でどうなのかということが非常に大切だと思いますので、先生、よろしくお願いします。

山縣 まず、一般論ですが、こういうデータが得られる根拠というか、もともと日本には腎関連の健診があつて、これは1973年から学校健診、1972年から職域健診、これはすべての就労者、児童、生徒、学生及び乳児まで、尿検査、尿タンパク、尿潜血検査。成人における尿タンパク、尿糖検査。40歳以降に関しては老人基本審査と同様に、血尿、タンパク尿、尿糖等、当初はBUN。1990年から血清クレアチニン検査が、2007年まで行われておりました。しかし残念ながら2008年からは特定健診という形で、腎臓健診に関しては、タンパク尿、尿糖検査のみが残りましたが、それも、75歳までということになりました。生涯検尿体制というのは2007年で終わりました。(図11 我が国の腎健診体制)このような状況の中で、本日は過去のこれまでの茨城県における腎健診の結果からお話ししたいと思います。

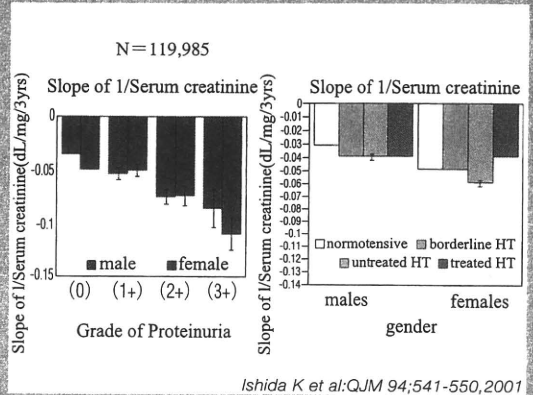
最初に、職域健診での検討ですが、約5万人の茨城県日立市地区の日立製作所の社員の職域健診での、無症候性検尿異常の方たちの経過観察データです。これは職場での検尿健診で引っかかって、その後二次健診まで陽性であった865人、血タンパク尿、それとタンパク尿だけ、血尿だけ、こういう方たちの予後を見たものです。図はカプランマイヤー法で血清クレアチニンが2を超えるとイベント発生として、赤が血尿、ピンクが血タンパク尿、黄色がタンパク

図12 無症候性検尿異常者の腎機能悪化



Yamagata K et al. Nephron 2002, Yamagata K et al. Clin Nephrol 1996

図14 タンパク尿、血圧と腎機能予後



Ishida K et al. QJM 94;541-550,2001

尿と色分けして、平均で10年ぐらい患者さんたちを経過観察した結果です (図12)。その結果からは血尿の方でもまれに悪くなる方がいるんですが、このような方は経過中にタンパク尿が出る方で腎機能が悪化する。高血圧の10%くらいの方にタンパク尿が出現し半分ぐらいの方は血尿が消えてしまい、残りは血尿陽性のまま腎機能も不変でした。

タンパク尿の患者さん、血尿タンパク尿の患者さんとも血尿のみの患者さんに比べ、有意に速く腎機能が悪化します。

比例ハザード法で検尿異常出現時の年齢、高血圧の有無、検尿異常パターンから予後に影響を与える因子を検討しました。まず健診での検尿異常が見つかったときに、高血圧がある人と高血圧がない人、これは差がないんです。健診で検尿異常が見つかった時点で高血圧があろうがなかろうが、予後には影響しないのです。年齢では40歳以降で検尿異常が出てくるような方は、2倍ぐらい腎機能悪化のリスクが高い。無症候性タンパク尿は、無症候性血尿に比べて5.8倍ぐらい腎機能悪化のリスクが高い。無症候

性血尿タンパク尿は無症候性血尿に比べて10.8倍ほど腎機能悪化のリスクが高いということがわかりました。

こういう方たちに腎生検をすると、腎生検の適応は尿タンパクが1g程度出た方ですけれども、6割ぐらいの方がIgA腎症だったというのが、このときの結果でした (図13)。

続いて、もうちょっと歳上の40歳以上の地域住民健診、健診の腎機能予防、これは血清クレアチニンの逆数の変化率で2001年に、まとめられたもので、血清クレアチニンの逆数の傾きを3年間の変化でタンパク尿の有無、程度で比較してみますと、これは男性も女性もですけれども、1+、2+、3+とタンパク尿の程度が上がるに従って腎機能の悪化スピードが上がるということがわかりました。

高血圧治療は腎機能悪化スピードを改善

山縣 併せて、血圧が正常な方、境界型高血圧、未治療の高血圧、治療中の高血圧ということで調べてみますと、女性の場合では、未治療の高血圧の悪化スピードが一番早く、この悪化スピードの早い部分は治療すると改善する。

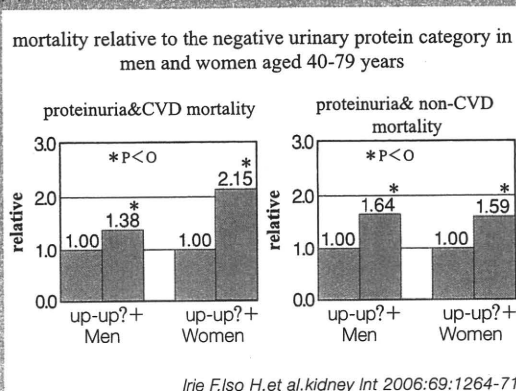
この結果から高血圧を治療することによって血圧を下げるということが、腎機能悪化スピードが明らかに改善することがわかりました (図14)。

続いて、入江ふじこ先生、磯先生がまとめられた、腎障害患者の8年間経過観察された場合の心血管病による死亡リスクを見たものです。タンパク尿-に比べて、タンパク尿+以上は、心臓血管病の死亡は男性で1.4倍、女性で2.1倍。心臓血管病以外の死亡においても、やはり尿タンパク陽性というのは、死亡

図13 Results of the renal biopsy

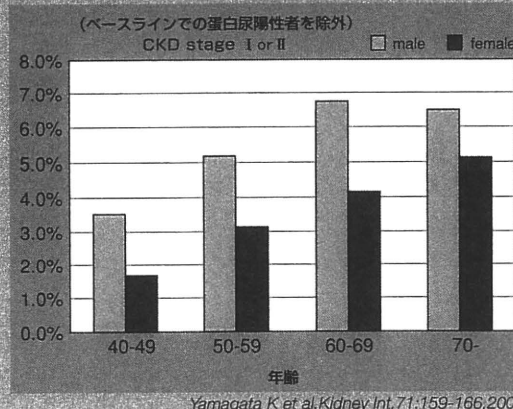
Morphological classification	hematuria	hematuria&proteinuria	total	%
IgA nephropathy	13	56	102	60.71%
mesangial proliferative GN*	3	4	10	10.12%
minor glomerular abnormality*	1	13	14	8.33%
membranous nephropathy	1	13	13	7.74%
focal glomerular sclerosis		12	6	3.57%
membrano proliferative GN		6	1	0.60%
nephrosclerosis		1	1	6.55%
others	1	1	10	2.38%
total	17	64	87	100.00%

図15 Multivariable relative risks of CVD and non-CVD



Irie F, Isono H, et al. *Kidney Int* 2006;69:1264-71

図17 10年間のタンパク尿出現率



Yamagata K et al. *Kidney Int*, 71:159-166, 2007

のリスクになるということもわかりました (図15)。

では、今度はどのような人がCKDを発症したか。すなわちCKDを発症するリスクを調べてみました。1993年に茨城県の総合健診による住民健診を受診した方で2003年まで連続して健診を受診した40歳以上の一般住民の方たちで、腎機能がGFR60以上の方で、尿タンパクが出るリスクとGFR60未満になるリスクを見たものです。

対象は、男性4万人、女性8万3,000人程です。平均年齢は男性が60歳で、女性が58歳です。この中には男性で高血圧が半分ほどいて、そのうち治療を受けている方が半分に満たないんです。女性も4割ぐらいが高血圧をお持ちだったんですが、治療を受けているのが半分ぐらいです。こういう方たちをもうちょっときっちり治療すると、腎機能悪化が防げるのではと期待できるのは、先ほどの吉村先生のデータのとおりだと思います。

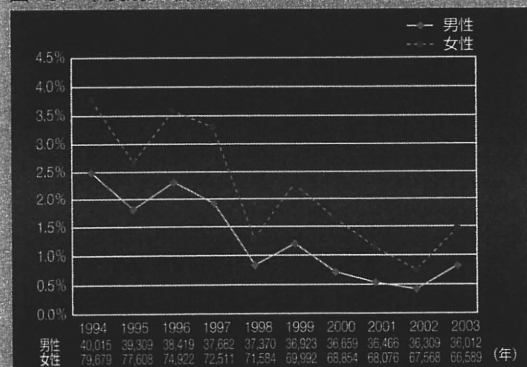
この対象で、GFR60未満になる方がどのぐらい出てくるのか調べてみました。当初はeGFRが60近くであった人が60未満に進行するケースが多かったんで

すけれども、徐々に一定となり、大体5年目以降は男性の1%ぐらい、女性の1.5%ぐらいが毎年の新規CKDステージ3への進行者ということになると思います (図16)。

10年間でタンパク尿が出現する患者さんの数は、やはり年齢とともに増加してきます。大体男性も女性も年齢とともに、新たにタンパク尿が出る方は年齢に比例していることがわかりました (図17)。

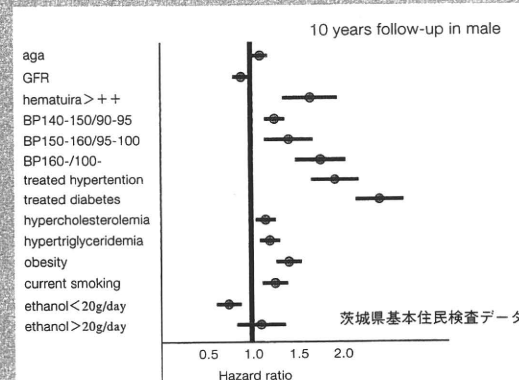
どういう方がタンパク尿が出やすいか。これはハザード比で見えておりますので、95%信頼区間が1以上というのはすべて有意です。年齢、それと腎機能がよい、つまり血圧が下がるGFRが1上がるごとに、尿タンパクが出にくい。腎機能の悪い人の方がタンパク尿が出やすい。血尿をお持ちの方は、先ほど言ったようにタンパク尿が出る確率が高い。だんだん高血圧のレベルが上がるに従って、そのリスクが上がっていきます。治療中の高血圧の方は、長い期間高血圧だということが影響していると思いますが、タンパク尿が出るリスクがより高くあります。それと糖尿病、さらには治療中の糖尿病はより大きなタ

図16 年度別の新規CKDステージⅢ発症者



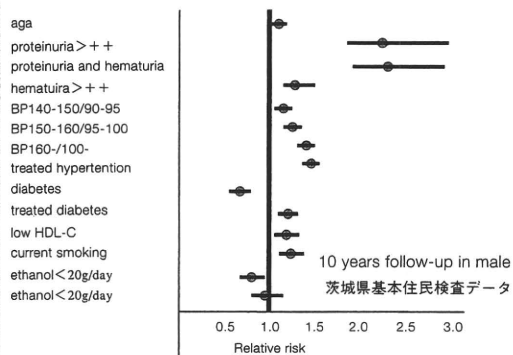
Yamagata K et al. *Kidney Int*, 71:159-166, 2007

図18 タンパク尿 (CKD I or II) 出現リスク



Yamagata K et al. *Kidney Int*, 71:159-166, 2007

図19 CKDⅢ以上到達リスクファクター



Yamagata K et al, *Kidney Int*, 71:159-166, 2007

ンパク尿出現のリスクがあります。そのほか血清コレステロール値が高い、中性脂肪が高い、肥満、喫煙というのが、それぞれタンパク尿出現のリスクになることがわかりました (図18)。

また、GFRが60未満になってしまうリスクとしては大きいのはタンパク尿が2プラス以上、あるいは血尿タンパク尿というのがあげられます。

それ以外にも、タンパク尿出現とほとんど同じで、血尿、高血圧はレベルが上がるに従ってリスクは上昇し、治療中の高血圧は最も悪いですし、治療中の糖尿病であったり、喫煙などは、相当リスクが高いと考えられます (図19)。

CKD対策とその目指すもの

山縣 このように日本では、健診での検尿検査を継続してきたわけですが、アメリカでは1989年にU.S.Preventive Service Task Forceによる成人に対する試験紙法による無症候性の血尿タンパク尿のスクリーニング検査の意義づけが検討されました。その結果、健常者の無症候性の尿異常の前向きと比較試験、症例比較検討研究は、この89年の段階にはないということで、重要な疾患の検出度の低い若年者の血尿検査は推奨できない。この点は日本の結果もそんな感じを表していますね。60歳以上の、特に男性の血尿検査については異なる結果があり、さらなる検討が必要です。健常成人に対するタンパク尿検査は、重要な疾患を見出すことが通常はできないため推奨できない。ただ、タンパク尿検査は将来的に腎機能障害を引き起こす疾患の早期発見に有用である可能性があり、それぞれの疾患に対する確実な治療が確立された時点で再検証が必要でしょう。この答

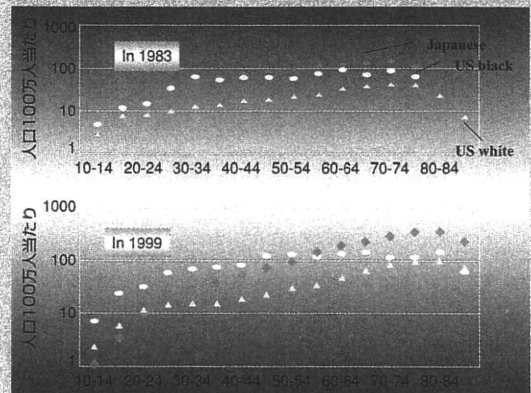
申から、アメリカでは健診での検尿検査をやめてしまいました (JAMA, Vol.262, 1214-9, 1989)。

その後、「タンパク尿検査をやるんだったら、毎年ではなくて10年に1回でいい」とか、「50歳以上、あるいは高血圧を持っている方には毎年やっても、それなりに意味がある」という、医療経済的な報告も出されました (JAMA, Vol.290, 3101-3114, 2003)。このように健診での検尿には、積極的でなかったアメリカから最近CKDの重要性を訴えるようになってきたというのが、大きな変化だと思います。

検尿検査を継続してきた日本でおこった特徴的な変化として、慢性糸球体腎炎という疾患の、透析導入の年齢の変化があります。アメリカの黒人の糸球体腎炎による透析導入の年齢はほとんど変わりません。これは若い人の透析が減らないということです。一方、日本もアメリカの白人も大体同じぐらい糸球体腎炎の透析導入平均年齢が上がっておりました。ところが、1991年ぐらいを境に日本人の慢性糸球体腎炎による透析導入は年々上がっていきますけれども、アメリカの白人は横ばいになってしまう。その結果、糸球体腎炎の透析導入については、1983年においては、アメリカ白人、アメリカ黒人と比較して、大体30歳ぐらいで日本人が一番多いのが、1999年になると20歳未満では日本人のほうがアメリカの白人より糸球体腎炎の透析導入は減ってきていて、アメリカの黒人より多くなるのは55歳を超えた辺りからで、日本の糸球体腎炎の早期発見により、若年での透析導入の減少と透析導入遅延効果だと思います (図20)。

図21は我が国の透析導入患者の年齢分布を原疾患別に1983年～1999年までの毎年を年度ごとにプロットしたものです。糸球体腎炎による透析導入につい

図20 慢性糸球体腎炎による透析導入患者 (年代別)



Yamagata K et al, *AJKD*, 2004

図21 わが国の透析導入患者の年齢推移

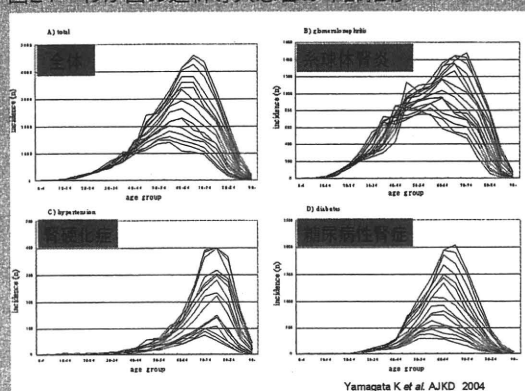
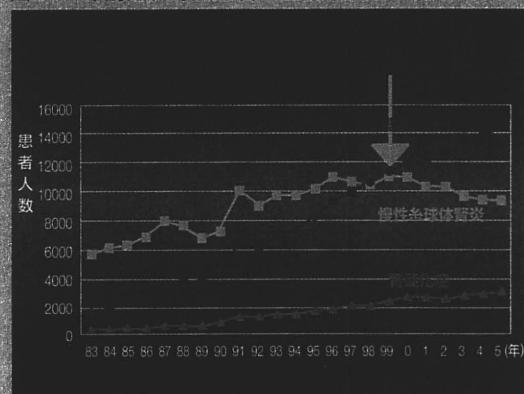


図22 年別透析導入患者の主要原疾患の推移



日本透析医学会編：わが国の慢性透析療法の現況（2005年12月31日現在）

ても、透析導入数は2000年までは増加しており、下の方が古くて、上（人数増）になるほど新しいものです。そうしますと、折れ線のピークが右の方にずれていって、理想を言うところのピークが平均余命を超えますと透析導入がぐっと減ってくる。糸球体腎炎はこういう形でうまくいきました。問題は腎硬化症や糖尿病です。腎硬化症による透析導入は年齢のピークは70～80歳、これはそのピークは変化無く、人数ばかりが増加していっているのがわかります。糖尿病性腎症も、わずかに右肩にはいっていますけれども、ほとんど上に積みあがっているだけです。これが今後うまくCKDの対策を進めていって、糸球体腎炎の形のように、ピークが高齢者に移っていけるように持って行ければ、日本の透析導入患者さんは、どんどん年齢が上に行き、平均余命を超えれば人数も減ってきますから、透析導入が減るんだろうというのが、今のCKDの目指さなければいけない方向だと思います（図21）。

富田 途中で質問してよろしいですか。今の糸球体腎炎の透析導入が高齢化しているというのは、1つには若い人を早めに治療して、それがうまくいっているからということではあるんでしょうけれども、でもそれが高齢化していくということは、何かエスケープして高年齢化しているような感じがしないでもないんですけれども、それは何か解析はできるんでしょうか。

山縣 そのとおりで、最近ではIgA腎症は治るという意見もありますけれども、多くの糸球体腎炎は治るといよりは、腎不全で透析導入する時期を遅らせているということに近いと思います。その結果として、透析導入になる時期がおくれただけともいえます。

富田 寿命が延びていますので、寿命まで発症を遅

らせればいいんですけれども、やはり全体の症例数としてはそんなに変わらないのではないかとというのが、ちょっと心配なんです。

山縣 図20、21は1999年時点のまとめなんですけれども、糸球体腎炎による透析導入は99年までは人数は減らず、平均年齢だけが上昇していたのですが、その後明瞭に糸球体腎炎による透析導入患者数も減ってきました（図22）。

富田 人口はまだ同じぐらいか増えているぐらいで、比率としても下がってきているということですね。

山縣 はい。比率でもほぼ同じグラフになります。本当は比率のグラフをお見せした方がいいのですが、あの状況が続くとやはり減る。でも、人口過少や糖尿病腎症はお見せしたとおりで、人口の高齢化が進めば進むほどまだまだ増えるという事態なので、これを何とかしなければいけないと思います。

ですから、腎機能の悪化スピードを遅らせて、透析導入に至る年齢をどんどん上げていく、その結果、ある程度以上上昇すると透析導入患者数が減少する、この間に結構タイムラグがあると思うんですけれども、それをまず目指すことが腎硬化症と糖尿病腎症に対する目標といえると思います。

富田 ありがとうございます。大変たくさんの成績をお示しいただきました。腎炎の治療は若年者に関しては比較的うまくいっているという成績も紹介いただきましたし、タンパク尿、血圧、種々の因子の解析もしていただきました。先生のKIのスライドの中に、それぞれのリスクファクターとして出ていますが、このようにスライドで拝見しますとよくわかりやすいですけれども、疾患概念としては何をイメージしたらよいかというのがいつも気になるのです。外来でタンパク尿、血尿がある。腎炎な

のか、DMなのか、高血圧なのか、そういうものが一緒に統計処理されていますね。臨床の現場では、やはり疾患ごとの対応が必要になってきますので、海外での成績があると思いますが、タンパク尿が存在すると、腎炎の場合にはどのぐらいの相対危険度があり、高血圧のときはどのぐらいの相対危険度があり、DMだったらもっとひどいとか。そういう疾患別で出していただけると、すごくイメージとしてわかりやすいですね。

山縣 先ほどお示ししましたとおり、健診のデータに関しては、これはもう数万人の健診受診者の中でスクリーニングをかけて、タンパク尿がある、あるいは腎機能が悪くなってきたという話ですので、個々の症例について、その腎臓の原疾患についての詳細は不明です。

富田 健診により専門医に紹介され、より詳細な治療がされますので、そういう意味で非常に重要ですね。先生の膨大なデータがありますが、約5万人でタンパク尿で引っかかるのは何%ぐらいでしたか。

山縣 これは地域によって変わるかもしれませんが、茨城では男性3~4%、女性1.5~2.5%位です。

富田 タンパク尿が将来の心血管イベントに関係してくるというお話でしたが、先ほどもお話がありましたように、初めはタンパク尿だけだったのですけれども、将来、高血圧が加わってくると、予後が悪いとか、イベントが起こりやすいとか、タンパク尿と表現されても、種々の疾患が合併してきますね。それによって、将来そういう人たちがどうなるのかというデータがあると、大変参考になるのですが、それには症例数が足りないのでしょうか。

山縣 タンパク尿や高血圧という指標以外の検診データ、中でも心血管イベントと関連を示唆する因子との関係、あるいは環境、遺伝的素因などとの関連を検討できればと思います。

富田 日本でも多数の健診センターとの共同で、一般健診、つまり病院に行っている人もいるかもしれませんが、行ってない一般の住民の中でこういうデータが、より詳細にわかってくると、もっと説得力があると思います。

山縣 今、福島県立医科大学の渡辺先生が中心となって、健診の予後に関する厚労省の班研究が始まろうとしています。これはちょうど特定健診の各種のデータを国内の数カ所で集めて、予後指標をみる検討です。その辺のデータがそろってくるといいと

思います。

富田 そうですね。吉村先生、いかがでしょうか。

吉村 慢性腎炎の導入が高齢化になりましたけれども、ということは腎不全の管理がよくなってきたということだと思のですが、何がよかったのでしょうか。ここ10年ぐらいですかね。

富田 若い人の慢性糸球体腎炎がということですね。

吉村 ARBを使い始めてからなのかとか、食事療法が綿密にやられるようになったとか。

山縣 期待も込めてなんですけれども、健診で本当に悪化する以前に加療を受ける患者が増えて、そういう患者に血圧を下げる、あるいは腎炎のそれなりの治療をすることになって、腎不全になって初めて治療を受ける患者さんよりも、そうじゃない人が少しでも増えてきたから、特に小児に対して、早期発見、早期治療開始の効果があったと考えられると思います。

富田 やはり障害がかなり進む前にたたけば、より良い効果が得られるということですね。

吉村 どうたたいたのか。何をもって治療になったんでしょうか。

山縣 たとえば急速進行性糸球体腎炎(RPGN)などは、放置すると皆腎不全で透析となるものが早期に発見してステロイド等の治療をやることによって、腎不全になる人は確実に減りました。最近では、やはりRAS系阻害薬による腎機能悪化抑制効果が大きいと思います。

富田 そうですね。どの程度でしょうか。

吉村 IgA腎症の治療が多分奏効しているわけですね。

山縣 そういう意味では、小児IgA腎症における前向き研究では、早期に見つかって治っているという話をしておられますし、堀田先生の仙台のデータは成人でも早期に治療すると予後がいいというデータを出しておられますから、そういう意味でも治療の進歩という点はあったと思います。

吉村 堀田先生の方も透析導入は本当に減っているのでしょうか。

富田 あれだけ患者が集まってくると、また透析患者さんが増えることもありますね。

吉村 堀田先生の所の長期の観察結果を期待をもって待っています。

富田 高齢者の腎炎が増えてきているということではないんでしょうか。昔、ANCA測定がされていな

かった頃は、見逃されていたとか、環境因子のようなものが誘因になっている可能性とか。

山縣 その辺の正確な評価はできておりません。最近の日本透析医学会の調査でも透析導入原疾患に「不明」というのがかなり多くなってきているんです。昔は腎炎としていたものが、「不明」と診断されるようになった。あるいはCKDと診断して、その原因を十分に考察せず、診断をしなくなっている場合があるのではないかと。

おわりに

富田 本日は詳細なお話をいただきまして、どうもありがとうございました。タンパク尿の成因、タンパク尿自体が腎機能を悪くする。その中でも、幅広い、選択性の低いタンパク尿が、より腎機能障害を起こして、それが血管イベントに関連してくるだろうというお話を吉村先生から伺いました。

それから、山縣先生のお話では、タンパク尿、血尿、そういうものを早めに発見して、それを早めに治療していくことが、将来の透析患者を減らすことにつながるだろうというお話だったと思います。

本日は長時間にわたりまして、貴重な御意見をどうもありがとうございました。

編集委員 齊藤 喬雄 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座 教授
 富田 公夫 熊本大学医薬学研究部腎臓内科学 教授
 平方 秀樹 福岡赤十字病院 副院長兼第一内科部長
 鶴屋 和彦 九州大学医学研究院寄附講座
 包括的腎不全治療学講座 客員准教授

●デザイン カドワキ ダイスケ

●カメラ フロントページ/住吉正道

●速記 扶桑速記印刷(株)

腎臓治療
 Vol.1 No.3
 2008年9月3日発行
 定価300円(税込み)送料80円
 年間購読料 1,200円(送料共)

発行・編集人 —— 砂押 吉良
 発行所 —— 有限会社 光原社
 〒113-0033 東京都文京区本郷3-24-17 ネクストビル2F
 TEL 03-3815-2740 FAX 03-3815-4626
 振替口座 00180-3-730520

CKD の診断と治療

筑波大学大学院人間総合科学研究科
臨床医学系腎臓内科

斎藤 知栄 Chie SAITO

山縣 邦弘 Kunihiro YAMAGATA

はじめに

世界における末期腎不全患者の増加速度は著しく速く、1990～2000年の間に42.6万人から106.5万人へと増加しており、来たる2010年には210万人へ達すると予測されている¹⁾。末期腎不全患者は通常の疾患に比べて透析などにより10～20倍の医療費がかかるとされており、こうした末期腎不全患者数の増加は、医療費の著しい増大にもつながっている。

日本における慢性透析患者は年々増加しており、2006年末の慢性透析患者数は26万人を超えている²⁾。このままのペースで増加を続けると、2010年には慢性透析患者数は30万人に達すると予測される。末期腎不全への対策は、患者の予後やQOLを守り、そして医療費の増大を食い止めるためにも速やかに講じられる必要がある。そのためには、末期腎不全の予備軍である慢性腎臓病（以下、CKD：chronic kidney disease）を早い段階で的確に見出し、厳重な管理を行うことが重要である。このような背景からCKDが全世界的に、そして日本でも注目されるようになってきた。

CKDの定義と分類

CKDという用語を創出したことがCKD対策の始まりである。一般市民から患者、医療機関、医療従事者、支払機関、マスコミ、行政政府、医療関連産業などあらゆる分野に属する人が慢性腎臓病に対してCKDという言葉を紹介して共通の認識をもつことで、CKD対策に総じて取りかかることが可能となった。腎臓の表現はこれまで“Renal”という言葉が使われてきたが、“Kidney”とすることでより平素としたことにもその基本理念が現れている。

現在、世界で広く使用されているCKDの定義は、米国腎臓財団（NKF：national kidney foundation）から2002年に提唱された定義³⁾を、国際的な学術団体であるKDIGO（kidney disease improving global outcomes）が改変して2005年に発表したものである⁴⁾。この定義は、CKDを腎

定義：
下記の1, 2のいずれか、または、両方が3ヵ月間以上持続する

病期	定義	GFR (mL/min/1.73 ² m)	
1	腎症はあるが機能は正常以上	≥90	
2		60～89	
3		30～59	
4		15～29	
5	D	腎不全	<15

- 腎障害の存在が明らか
(1)蛋白尿の存在、または
(2)蛋白尿以外の異常
病理、画像診断、
検査(検尿/血液)等、
で腎障害の存在が明らか

- GFR<60 (mL/min/1.73²m)

各ステージにおいて移植患者の場合にはTを、またステージ5においては透析患者にDを付す

図1 K/DOQI-KDIGOガイドラインによる慢性腎臓病（CKD）の定義と病期（ステージ）国際分類

臓専門医だけでなく、ほかの専門分野の医師や医療従事者にもわかりやすく、かつ簡便に認識してもらうために作成された。

定義は、腎障害を示す所見（蛋白尿あるいは病理、画像所見、尿・血液等の検査）または、中等度の腎機能低下が3ヵ月以上続く場合にCKDと診断される（図1）。ステージ分類については、腎機能を糸球体濾過量（以下、GFR：glomerular filtration rate）で表現し、90、60、30、15と3の倍数で区分する覚えやすい分類となっている。また、GFRが60mL/min/1.73m²未満の病態が3ヵ月以上続く患者を、その原因疾患にかかわらずCKDと定義した理由は、GFRが60未満になると心臓血管病（以下、CVD：cardio-vascular disease）による死亡危険度が飛躍的に増加するという疫学的根拠からである。

CKDの疫学

日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会・疫学調査ワーキンググループが、全国8ヵ所における20歳以上の52万人の検診データを基に、年齢、性別、人口構成比で補正したCKD患者数を推計した値を示す（図2）⁵⁾。それによると、GFR60mL/min/1.73m²未満が全人口の18.7%（約1,930万人）存在する計算となった。これは、米国でのGFR60mL/min/1.73m²未満が全人口の4.3%⁶⁾であるのに比して高い割合となっている。理由として、ここで用いられたGFR推算式は、腎機能低下患者の腎機能は比較的正確に捉えられるが、腎機能正常者では実際の腎機能よりも過小評価されている可能性が指摘されていることが挙げら

総説

GFR (mL/min/1.73m ²)	人数(千人)	%
60以上	83,929	81.3
50~59	15,080	14.6
40~49	3,424	3.3
30~39	559	0.5
15~29	160	0.2
15未満	40	0.1
合計	103,193	100.0

※GFR15未満のデータに透析患者は含まれていない

図2 20歳以上の日本人の腎機能分布とCKD有病率⁹⁾より引用, 改変

れる。そのことを踏まえ、GFR50mL/min/1.73m²未満に相当する人口を割り出すと、その割合は日本人の全人口の4.1%となる。今後、日本人のための新しいGFR推算式が公表される予定であり、さらに詳細な日本人の腎機能による人口分布が判明すると考えられる。

また、CKDステージ1, 2では、GFR60mL/min/1.73m²以上でも蛋白尿などの腎障害を有する人口が相当するため、日本人のCKD有病率は4.1%よりさらに多くなると考えられる。日本人の20歳以上のうち少なくとも6~25人に1人がCKD患者であることとなり、CKDが身近な、頻度の高い疾病概念であることを示している。

CKDとCVD

CKDは末期腎不全の予備軍としての重要性だけでなく、健康一般を脅かす重大な因子であることが明らかになった。20歳以上の透析療法を施行していない112万人を対象に平均2.84年観察し、腎機能別に全死亡、入院、CVDの発生頻度を検討したところ、GFR60mL/min/1.73m²に比べGFR60mL/min/1.73m²未満では、いずれもがGFRが低下するにつれ相対危険度が高まることが証明された(図3)⁷⁾。また、茨城県の40~79歳の一般住民検診91,432人を10年間にわたって観察した研究では、蛋白尿陽性とGFR60mL/min/1.73m²未満が、CVDによる死亡リスクを相加的に高めることが示された(図4)⁹⁾。このことは、CKDの全ステージにおいて心臓血管病の死亡リスクが高いことの証明となった。また、米国のCKDステージ2, 3, 4の患者27,998人を5年間追跡調査した結果、維持透析患者

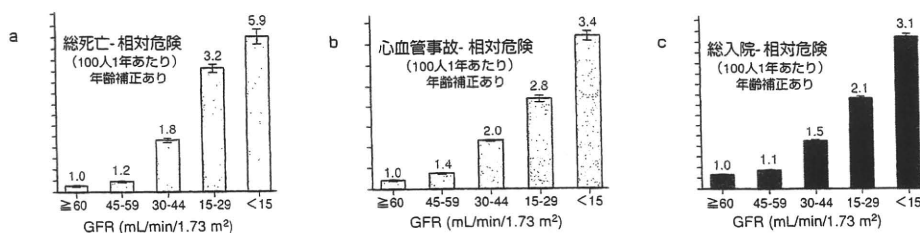


図3 GFR別の総死亡、心血管事故、総入院の相対危険度⁷⁾より引用, 改変

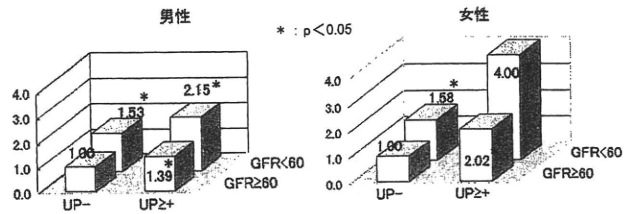


図4 蛋白尿の有無と腎機能による心臓血管病による死亡の相対危険度

に移行した割合は1.1, 1.3, 19.9%であったのに比し、死亡率は19.5, 24.3, 45.7%と高い割合であった⁹⁾。CKD患者は透析導入に至る前はかなり高い割合で死亡していることが判明し、CKD患者における冠動脈病変、うっ血性心不全、糖尿病、貧血の管理が、患者の生命予後、QOLを守るために必要である。

CKDの治療

CKDはその進行抑制を怠ると、透析治療を余儀なくされたり、CVDを併発するなど、その健康被害は重大なものとなる。しかし一方、各ステージにおいて適切な治療が施されることで、CKDの進行を抑制でき、CVDをはじめとする合併症の予防が可能となる。

CKDという新しい概念に対して一般医家が日常診療で使用できる簡便な診療用ガイドとして、2007年9月に日本腎臓学会より「CKD診療ガイド」が発刊され¹⁰⁾、診断方法や治療方針がわかりやすく解説された。

表1に国民、CKDハイリスク群およびCKDステージによる対策を示す。CKDの対策を講じるにあたり、まず大切なことは、国民一般にCKDの概念や意義が認知されることである。CKDが浸透し、国民が進んで健診での検尿を受診することでCKDの早期発見が可能となる。また、糖尿病や高血圧、メタボリックシンドロームなどCKDのリスクファクターとなる疾患を有する患者やCKDの家族歴のある患者は、CKDになりやすい「CKDハイリスク群」であるという認識も必要である。このことを患者、そして医療従事者の双方が認識することで、アルブミン尿定量検査による腎症の早期発見や生活習慣の改善、およびリスクファクターの軽減を行い、CKDの予防や早期発見につなげることが可能となる。

CKDステージごとの治療の概略を表2に示す。

ステージ1, 2では腎障害の原因精査、腎障害を治癒さ

表1 CKDステージによる対策

ステージ	定義 (mL/min/1.73m ²)	対策
国民一般	CKDの有無不明 CKD発症リスク不明	健診における尿検査の施行
CKDハイリスク群 (CKD予備軍)	腎障害 (-) 90 ≤ GFR 糖尿病, 高血圧, メタボリック 症候群の存在 CKDの家族歴	①アルブミン尿定量と定期検査による早期発見 ②生活習慣の改善 ③リスク因子の軽減
CKDステージ1	腎障害 (+) 90 ≤ GFR	①専門医と協調した医療 (一般医 > 専門医)
CKDステージ2	腎障害 (+) 60 ≤ GFR < 90	②連携バスによる患者管理 ③腎障害に対する原因精査・積極的治療
CKDステージ3	30 ≤ GFR < 60	①専門医と協調した医療 (専門医 > 一般医) ②腎機能低下の原因精査 ③腎機能低下の進行を遅延させるための総合的医療
CKDステージ4	15 ≤ GFR < 30	①原則として専門医による治療 ②腎不全合併症の検査と治療 ③腎不全と腎代替療法の教育
CKDステージ5	GFR < 15	①専門医による治療 ②透析導入の準備, 透析療法の開始 ③総合的腎不全治療, 腎移植の推進

表2 CKDステージによる治療の概略

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

せるための積極的治療を行ったうえで、主として一般医が専門医と連携を構築しながら、禁煙・肥満是正などの生活習慣改善、高血圧を有する場合の減塩、血圧管理、糖尿病における血糖管理、脂質管理を行う。

ステージ3に至ると、腎機能低下に対する原因精査と進行抑制のための集約的治療が中心となり、すべての症例において減塩・蛋白質制限、腎性貧血の管理、高カリウム血症やアシドーシスの原因精査と加療、低カルシウム血症や高リン血症への対処が加わる。また、ステージ3以降は腎排泄性薬剤の投与量・間隔の調整が必要となり、特に、経口血糖降下薬は減量・中止を要する場合が多い。

ステージ4は原則として専門医での治療となり、腎不全の合併症の管理に加え、透析を中心とした腎代替療法の教育が始まる。

ステージ5では専門医による治療となり、透析療法の

準備と導入、腎移植の推進が図られる。

CKDの今後の総合対策

世界的なCKDの概念の普及と対策の進歩に倣い、我が国でも2004年11月に日本腎臓学会に慢性腎臓病対策委員会が設立され、我が国におけるCKD有病率の推定、腎機能推算式における日本人の係数などの公表を行ってきた。また、CKD対策には関連の学会・諸団体との連携が必要であることから、2006年6月に日本腎臓学会と日本透析医学会、日本小児腎臓病学会、日本腎臓財団により日本慢性腎臓病対策協議会が設立された。さらに、腎臓関連学会のみならず、循環器学会や糖尿病学会、高血圧学会など他学会においてもCKDに対する認識の高まりが急速に広がり

つつある。

今後は日本人におけるCKDの疫学調査研究の進展、CKD診療ガイドライン作成や地域連携バスを含めた診療システムの構築、CKDの啓発運動やCKD対策の政策化など社会への働きかけ、そして国際的なCKD対策の確立と協調が課題となる。

引用文献

1) M.J. Lysaght : Maintenance dialysis population dynamics : current trends and long-term implications, *J. Am. Soc.*

Nephrol., **13**(Suppl 1), S37-40 (2002).

- 2) 日本透析医学会統計調査委員会編 : 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2006年12月31日現在), 2007.
- 3) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification, *Am. J. Kidney Dis.*, **39**, S1-S266 (2002).
- 4) A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto, A. Levin, J. Coresh, J. Rossert, D. Zeeuw, T.H. Hostetter, N. Lameire, G. Eknoyan : Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO), *Kidney Int.*, **67**, 2089-2100 (2005).
- 5) E. Imai, M. Horio, K. Iseki, K. Yamagata, T. Watanabe, S. Hara, N. Ura, Y. Kiyohara, H. Hirakata, T. Moriyama, T. Ando, K. Niita, D. Inaguma, I. Narita, H. Iso, K. Wakai, Y. Yasuda, Y. Tsukamoto, S. Ito, H. Makino, A. Hishida, S. Matsuo : Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified

by a Japanese coefficient, *Clin. Exp. Nephrol.*, **11**, 156-163 (2007).

6) J. Coresh, B.C. Astor, T. Greene, G. Eknoyan, A.S. Levey : Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population : Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Am. J. Kidney Dis.*, **41**, 1-12 (2003).

7) A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan, C.E. McCulloch, C.Y. Hsu : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, *N. Eng. J. Med.*, **351**(13), 1296-1305 (2004).

8) F. Irie, H. Iso, T. Sairenchi, N. Fukasawa, K. Yamagishi, S. Ikehara, M. Kanashiki, Y. Saito, H. Ota, T. Nose : The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population, *Kidney. Int.*, **69**, 1264-1271 (2005).

9) D.S. Keith, G.A.Q. Nichols, C.M. Gullion, J.B. Brown, D.H. Smith : Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization, *Arch. Intern. Med.*, **164**, 659-663 (2004).

10) 日本腎臓学会編 : CKD診療ガイド, 東京医学社, 2007.

BULLETIN BOARD



第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会 合同年会
グローバル時代における基礎と臨床のクロストーク

2008 年 10 月 1 日(水)～ 3 日(金) 品川プリンスホテル アネックスタワー プリンスホール

会長 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会 石郷岡 純(東京女子医科大学医学部精神医学教室 主任教授)
第 38 回日本神経精神薬理学会 山脇 成人(広島大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経医科学 教授)

薬剤師向け特選プログラム

(1) 精神科専門薬剤師精神医学セミナー
「治療抵抗性の精神科疾患と副作用」

【内容】現在、治療抵抗性統合失調症患者に対する薬物治療は、国内において Clozapine が使用できないことなどもあり、様々な抗精神病薬による多剤併用大量処方となる場合が少なくありません。また、治療抵抗性の薬原性錐体外路症状症状が問題となることもあります。さらに、うつ病患者の中にも治療抵抗性である場合、薬物治療では複数の抗うつ薬の併用、augmentation などが行われます。このような治療抵抗性の疾患と副作用に関する病態と治療を理解することは、精神科専門薬剤師にとっては必須です。本セミナーでは、各分野のエキスパートから講義を受けることができます。

(2) シンポジウム 5
「精神科専門薬剤師と精神科医の対話」

【内容】精神科専門薬剤師(あるいは精神科薬物療法認定薬剤師)と精神科医が薬物治療について、今後どのように協働していけるか。精神科専門薬剤師の認定を始めた経緯とその役割、今回は特に統合失調症と気分障害及び神経症圏の薬物治療について精神科医と精神科専門薬剤師(あるいは精神科薬物療法認定薬剤師)とのコラボレーションの可能性や医師からの提言、要望などについても議論します。また、精神科薬物治療における薬学的管理、処方支援、処方設計など精神科医と共に考えたいと思います。

詳細についてはホームページをご参照ください。 <http://www.c-linkage.co.jp/cnp-np2008/> ご参加をお待ちしています。

お問合せ先

第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会 合同年会 事務局
〒102-0075 東京都千代田区三番町 2 三番町 KSビル (株)コンベンション リンケージ内
TEL: 03-3263-8688 FAX: 03-3263-8693 E-mail: cnp-np2008@c-linkage.co.jp

CKD における戦略的アウトカム研究を概説する

／ 斎藤 知栄 甲斐 平康 山縣 邦弘

SAITO Chie, KAI Hirayasu, YAMAGATA Kunihiro
筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野

S ummary

2007 年度より腎臓病重症化予防のための戦略研究が開始された。本研究は、かかりつけ医 / 非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進することにより、CKD の早期発見、早期治療につなげ、重症化を予防し透析患者数の増加をくい止めること、そのための診療システムを構築することを目的とする。全国で 2,400 名の患者が研究に参加し、2012 年 3 月まで研究がつけられる。本研究で得られる成果は CKD の今後の診療に反映する施策となることが期待される。

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は、末期腎不全 (end-stage renal disease : ESRD) のリスクファクターであるだけでなく、CKD 自体が独立した心血管病変のリスクファクターであることが証明されてきた。また CKD は、肥満や喫煙、高血圧、糖尿病や脂質異常症と密接な関連があり、生活習慣の是正をおこなうこと

で CKD の発症および進展防止につながる可能性が十分にある。

このたび厚生労働省は、2007 年度の戦略研究のテーマとして腎臓病を採択し、腎臓病の重症化防止のための方策として、かかりつけ医 / 非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進することを提唱した。かかりつけ医 / 非腎臓専門医における CKD の早期発見と、血圧・血糖管理や食事療法を厳格におこなうことや、腎臓専門医との連携を密接にはかることで CKD の診療に早期から取り組むことにより進展防止をはかることを目的の一つとしている。本稿では腎疾患重症化予防のための戦略研究、Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J) の概要と今後の展望について述べる。

Key Words

CKD 戦略研究 FROM-J 診療連携 診療支援
生活・食事指導

1. 戦略研究の概要はどのようになっているか？

戦略研究とは、わが国を支える多くの国民の健康を維持・増進させるために、優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として、その予防・治療介入および診療の質改善介入など、国民の健康を守る政策に関連するエビデンスを生み出すために実施される大型の臨床介入研究である¹⁾。これまでに2005年度の「糖尿病予防に関する戦略研究」「自殺関連うつ予防に関する戦略研究」に始まり、2006年度の「がん戦略研究」「エイズ戦略研究」につづき、2007年度に「腎臓病戦略研究」「感覚器戦略研究」がテーマとして取り上げられてきた。

戦略研究の目標は、「アウトカム研究」あるいは「診療直結研究」である。

「アウトカム研究」とは、実際の医療現場で提供される検査法や治療法などの医療サービスのばらつきと患者アウトカムとの関連、影響を分析する研究であり、発症率・重症化率・死亡率などととも、quality of life (QOL) や患者満足度、入院・病欠・医療資源活用、費用対効果分析などの指標を取り入れていることが特徴である。「アウトカム研究」の意義には、「研究成果が、診療上の意思決定をよりよくおこなうためのエビデンスとして、診療現場に還元される」こと、「研究成果が、診療現場での臨床家の行動を変える」こと、「研究成果が、医療政策や制度にインパクトを与える」こと、「研究成果により患者や国民の健康アウトカムが改善する」ことが含まれる。

「診療直結研究」は、臨床医の診療上の疑問を一定の仮説に構造化して検証する研究であり、前述のアウトカム研究とも重複しうる。そのテーマには、「診断法の選択と有効性に関する研究」と、「診療の質測定と改善に関する研究」がある。とくに後者は、質の高いエビデンスをできるだけすみやかに臨床の場に普及させる方策を講じ、「エビデンス-診療ギャップ」を解消する方策の一つである。

2. FROM-Jの研究課題と成果目標はどのようにして定められたか？

今回、「腎臓病戦略研究」の研究計画の骨子の作成にあたり、厚生労働省より委託を受けた「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班により、わが国の腎臓病の重要課題とその対策について検討された²⁾。まず患者、かかりつけ医、腎臓専門医、透析医、腎領域と重なり大きい他科医師、管理栄養士などからヒアリングをおこない、腎臓病患者の管理に携わるかかりつけ医と腎臓専門医との連携を推進することが重要であるとの認識に至った。またこれまでの研究結果より、新規透析導入患者の80%を占める糖尿病性腎症および慢性糸球体腎炎に対し、厳格な血圧・血糖管理、レニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬の投与、食事療法、糸球体腎炎に対するステロイドを含む治療などを総合的におこなうことにより、糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR)の減少速度を50%以下に低下させることが可能と考えられること、糖尿病性腎症および慢性糸球体腎炎のGFRの減少速度を50%以下に低下させた場合、5年後の透析導入患者数は30%近く減少することが計算上推測された。

以上より、研究の課題名は「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の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研究」と定められ、成果目標は「慢性腎疾患診療指針の遵守率、達成目標の達成度を上げることにより、5年後の透析導入患者を、5年後に予測される導入患者数の15%減少した値とする」と定められた。

この研究課題と成果目標をもとに、FROM-Jにおける主要評価項目と副次評価項目を設定した(表①)。主要評価項目には、1) 自覚症状のないCKD患者が通院を中断せず継続できたかを評価する「受診継続率」、2) かかりつけ医と腎臓専門医との紹介・逆紹介が円滑かつ積極的におこなわれているかを評価する「連携達成」、3) CKDの進展防止への寄与を評価する「CKDのステージ進行率」の3つとした。そのほか、CKD管理目標の実施率や心血管イベントの発生率などを副次評価項目とした。

表① 主要評価項目と副次評価項目

【主要評価項目】
1. 受診継続率
2. かかりつけ医 / 非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成
3. CKD のステージ進行率
【副次評価項目】
1. CKD 診療目標の実施率
2. 血圧の管理目標達成率
3. 尿蛋白 50%減少達成率
4. 血清クレアチニン値の2倍化到達数, eGFR50%低下到達数
5. 新規透析導入患者数の年次推移
6. 心血管系イベントの発生率

3. FROM-Jの研究体制はどのようになっているか？

戦略研究は、厚生労働省が企画立案し、研究実施団体に厚生労働科学研究費補助金を交付することにより実施される研究である。FROM-Jの研究実施団体は財団法人 日本腎臓財団(酒井 紀理事長)である。研究リーダーは、公募により当研究室から山縣邦弘が選定された。

また、FROM-Jを遂行するにあたっては強力なサポート体制の存在が重要である。研究実施にあたり、日本腎臓財団内に戦略研究推進室を設置、研究実施計画書作成においては、アドバイザー委員会で検討を重ねていった。さらに全国を4つのブロックに分け、公募により各地域の幹事となっていただく全国15の基幹施設を選定した。

日本医師会においては、都道府県医師会を介して、地区医師会へ研究への協力要請をおこなっていただき、かかりつけ医の参加をよびかけていただいた。

日本腎臓学会においては、かかりつけ医が円滑に病診連携を達成できるように、学会に所属する腎臓専門医にも紹介を受けていただくべく、研究への参加協力を要請いただいた。

日本栄養士会においては、全国都道府県の病院栄養士協議会とともに、各地区の栄養ケアステーションへ研究への協力を要請し、生活・食事指導を担う管理栄養士の人選および手配を中心におこなっていただいた。

4. FROM-Jの対象患者はどのようにして決まるか？

今回の研究方法は、地区ごとの診療連携ネットワークを評価するため、地区医師会ごとに無作為に2つの介入群を割りつける「クラスターランダム化比較試験」である。

全国より49の地区医師会がFROM-Jに参加し、各医師会において参加かかりつけ医の登録をおこない、各参加かかりつけ医は外来通院中のCKD患者に研究の概要を説明し同意の上で登録をおこなった。

FROM-Jで対象となるCKD患者の条件は、1) 年齢が40歳以上75歳未満、2) CKDステージ1, 2および4, 5の患者、3) CKDステージ3の場合は、尿蛋白を有し、かつ糖尿病または高血圧を有していることと設定した。CKDステージ3の登録条件の理由は、CKD患者がさらに腎機能が悪化する因子が尿蛋白陽性であることや、2007年に日本腎臓学会より発行された「CKD診療ガイド」に示された腎機能の悪化抑制がすなわち厳格な血圧・血糖管理、RA系阻害薬の投与であることが根拠である^{3)~5)}。

5. FROM-Jの介入にはどのような方法があるか？

FROM-Jでは、CKD診療ガイドに準拠して診療にあたる介入A群と、介入A群の内容に加え、受診促進支援、目標達成度の外部評価を定期的におこない、管理栄養士による生活・食事指導を受ける介入B群の2つを設定し、その効果を比較検討することとしている。介入A群、介入B群のいずれにおいても、FROM-Jで作成したCKD診療ガイドエッセンスを配布し、CKD診療ガイドにもとづく診療をかかりつけ医および参加者に明示する。そのうえで介入B群に対しては、受診状況を調査し参加者に受診を促進するための支援、かかりつけ医と腎臓専門医の情報共有と診療役割分担の推進、参加者への定期的な生活・食事指導、データ説明を含む指導体系を構築し実施していく。CKD診療ガイドエッセンスには、CKDステージごとに生活習慣、食事内容、血圧、血糖、脂質などの診療目標(表②)や、腎臓専門医への