

- of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41 : 319-327, 2003
- 23) 日本腎臓学会：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
- 24) 守山敏樹：生活習慣病の臨床知識と運動療法の実際—慢性腎疾患，運動療法と運動処方 第2版，佐藤祐造 編，文光堂，東京，pp.172-178, 2008
- 25) LaMonte MJ, Yanowitz FG : Aerobic exercise for lowering blood pressure : a metaanalysis. *Clin J Sport Med* 12 : 407, 2002
- 26) de Francisco AL, Fresnedo GF, Palomar R *et al* : The renal benefits of a healthy lifestyle. *Kidney Int Suppl* : S2-S6, 2005
- 27) Weir MR, Fink JC : Salt intake and progression of chronic kidney disease : an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* 45 : 176-188, 2005
- 28) Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Raiford DS *et al* : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med* 156 : 2433-2439, 1996
- 29) Gooch K, Culleton BF, Manns BJ *et al* : NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 120 : 280. e1-e7, 2007

Profile

守山 敏樹

大阪大学保健センター教授

1957年 愛媛県生まれ。
 1983年 大阪大学医学部医学科卒業。
 1987~1991年 米国 IVIH 留学。
 1992~1995年 大阪大学医学部第一内科医局。
 1996年 大阪大学助手（健康体育部）。
 1997年 大阪大学講師（健康体育部）。
 2003年 大阪大学助教授（健康体育部）。
 2004年 大阪大学教授（健康体育部）。
 2005年より現職。
 専門：腎臓学，内科学，労働安全衛生。
 研究テーマ：進行性腎障害の進展阻止。
 趣味：音楽，ワイン。

世界のCKDの実態

Present status of CKD on the globe

渡辺 毅

Key words 慢性腎臓病 (CKD), 推算腎濾過量 (eGFR), KDIGO, 糖尿病, メタボリックシンドローム, 国際腎臓デー, AF-CKD, 透析導入, 心血管イベント

はじめに

慢性腎臓病 (CKD) の概念は、アルブミン尿などの腎疾患の徴候または腎機能低下が3カ月以上継続する病態として、2002年に米国腎臓財団のガイドライン Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) にて提唱された。その背景には、近年、アルブミン尿・蛋白尿と腎機能 (腎濾過量: GFR) 低下が、世界的な末期腎不全の増加・透析患者の増加の原因としてのみならず、全世界的に死因の第1位 (約30%程度) である心血管疾患に対する糖尿病、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) と糖尿病性腎症などのCKDに対する介入による抑制・寛解を証明した臨床研究が多数提出されたことにある。

さらに、検尿と推算GFR (eGFR) による簡便な診断基準の確立・普及により、米国以外の多くの国々でも高頻度に存在する病態であることが判明し、世界的な健康問題であるとの認識から、国際的な腎臓病対策、ガイドラインの策定を目的とする非営利組織である Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) による Controversial Conference on "Definition and Classification of Chronic Kidney Disease" によって2004年に国際的基準に修正された。以後、KDIGOによる同様のカンファランスは2006年に開催され、本年 (2009年) にも予定されている。

CKDが、末期腎不全と心血管イベントの基盤病態として脅威であり (harmful)、世界的に高頻度に存在し (common)、医学的には予防・治療可能 (treatable) という国際腎臓学会 (ISN) の提唱にもかかわらず、多くのCKDは見逃されているとして対策の必要性が強調されている。CKD対策の世界的展開のため、ISNは2006年には国際腎臓デー (毎年3月第2木曜日) を定めて、毎年世界同時の啓発活動を開始し、短期間に大きな広がりを見せつつある。また、疾患分類であるICDへのCKDのコード化による国際的な登録システムや各国政府に対するCKD対策の重要性の啓発・政策化などへの働きかけを世界的に展開している。このように、CKDは元来、世界的 (global) な健康問題として提唱され、認知されてきた病態概念である。

本稿では、現在までに公表された世界各国の情報に基づき、1) CKDおよび透析患者の頻度、2) 糖尿病患者の頻度、3) CKD対策・糖尿病対策の今後の課題の3点を主たるテーマとして、現状の把握と今後の世界の動向を予測することを目的とする。

I 世界のCKDの現状と今後の動向

1. 世界的なCKD頻度の分布

CKDの検尿と簡便なeGFRの診断法によって、CKDの実態把握と対策が世界的展開を可能としている。

福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科 (第3内科)
(〒960-1295 福島市光が丘1)

表1 推算腎濾過量 (eGFR) による CKD ステージ別慢性腎臓病 (CKD) 頻度の日米比較 (文献2), 3), 6) より作成)

CKD ステージ	推定 GFR (mL/min/1.73 ²)	米国の患者数 百万人 (%)		日本の患者数 百万人 (%)*
CKD1	~90	(1888~1994) 5.2 (1.7%)	(1999~2004) 5.2 (1.8%)	0.605 (0.50%)
CKD2	60~89	8.3 (2.7%)	9.9 (3.2%)	1.708 (1.42%)
CKD3	30~59	16.7 (5.4%)	23.8 (7.7%)	10.74 (10.4%)
CKD4	15~29	0.6 (0.21%)	1.0 (0.35%)	0.191 (0.19%)
CKD5	~15	0.28 (0.09%)	0.38 (0.12%)	0.32 (0.27%)
CKD1~4	米国: 3,080 万人 (10.0%) 日本: 1,350 万人 (11.2%)			

*: 日本人のデータは文献1) の GFR 推算式による。CKD1, CKD2 は蛋白尿の有無による。

eGFR の推算式の原法である MDRD 式が各国・民族ごとに補正されて使用され、日本では血清クレアチニン (Cr) 値による日本人独自の推算式も考案されている¹⁾。日本人では、日本腎臓学会の慢性腎臓病対策委員会疫学ワーキンググループによる日本各地の健診データを対象に、新しい日本人のための推算式による eGFR と蛋白尿陽性 (定性) に基づいて、慢性維持透析患者を含めた日本の CKD は、総数 1,356 万人 (人口比で総数 11.3%: CKD1 が 0.50%, CKD2 が 1.42%, CKD3 が 10.4%, CKD4 が 0.19%, CKD5 が 0.27%) と推察される²⁾。また、久山町研究における CKD3 と CKD4 の合計は、男性では 1974 年に 4.1%, 1988 年に 4.8%, 2002 年には 8.7%, 女性ではそれぞれ 1974 年 7.3%, 1988 年 11.2%, 2002 年 10.7% と男女とも増加傾向にある。また、BMI 25 以上の頻度は、男性では 1974 年 11%, 1988 年 24%, 2002 年 29% と同様に増加傾向にある³⁾。

一方、米国の 1988~1994 年の NHANES コホートでは、CKD 全体の頻度は 10.0%, CKD ステージ 1 (CKD1; GFR >90 mL/min/1.73 m² とアルブミン尿) が 1.7%, CKD ステージ 2 (CKD2; GFR 60~89 mL/min/1.73 m² とアルブミン尿) が 2.7%, CKD ステージ 3 (CKD3; GFR 30~59 mL/min/1.73 m²) が 5.4%, CKD ステージ 4 (CKD4; GFR 15~29 mL/min/1.73 m²) が 0.21%, CKD ステ-

ージ 5 (CKD5; GFR 15 mL/min/1.73 m² 未満) は 0.09% であるが⁴⁾、1999~2004 年のコホートでは CKD 全体の頻度は 13.2%, CKD1 が 1.8%, CKD2 が 3.2%, CKD3 が 7.7%, CKD4 が 0.35%, CKD5 が 0.12% で、5 年間に CKD 全体で 1.3 倍に増加している⁵⁾。現在の日米の CKD の頻度は、日本のコホートの年齢が高いことを考慮すればほとんど差がないと考えられる (表 1)。また、ノルウェーでは、CKD 全体の頻度は 10.2%, CKD1 が 2.7%, CKD2 が 3.2%, CKD3 が 4.2%, CKD4 が 0.2% であり⁶⁾、25 歳以上のオーストラリア人一般住民 (11,247 人) の横断調査では、蛋白尿 2.4%, 血尿 4.6%, eGFR 低下が 11.2% で、およそ 16% が何らかの CKD の徴候を呈していた⁷⁾。すなわち、日米欧やオーストラリアなどの先進国の CKD 頻度は 10% 強ではほぼ同様であると推測される。

一方、35~74 歳の中国人 (15,540 人) の 2000~2001 年の横断調査で、eGFR 60~89 mL/min/1.73 m², 30~59 mL/min/1.73 m², 30 mL/min/1.73 m² 未満頻度がそれぞれ 39.4%, 2.4%, 0.14% であって、CKD3 以降の頻度が約 2.5% 程度と低いことが予測される⁸⁾。一方、同一民族である台湾の 462,293 人のコホートでの CKD が 11.93% と高頻度であると報告され、低所得層では高所得層に比較して有位に高頻度 (19.87% 対 7.39%) である。また、漢方薬服用者は CKD の頻度が 20% (オッ

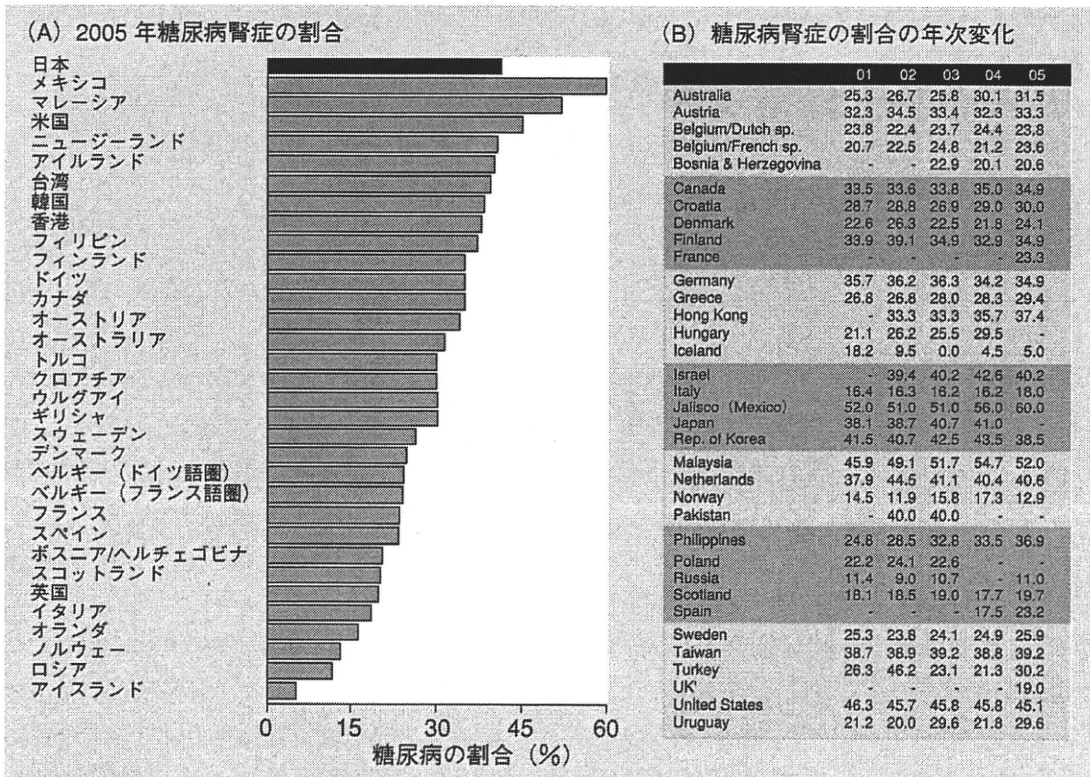


図1 末期腎不全発症の原疾患における糖尿病の国別割合 (2005年度)
 (文献11) に日本透析医学会編「わが国の慢性維持透析療法の現況 (2005年12月31日現在)」からのデータを追加作成

ズ比 1.20 : 95%信頼限界, 1.16~1.24) 増加するとされた⁹⁾。これらの事実、CKDの頻度には歴史的背景、生活習慣や経済状況による要因の影響が大きいことを示している。特に、CKDの最も重要な病因である糖尿病は、欧米先進国よりもアジアを中心とした経済成長が著しい発展途上国で増加が顕著な傾向がある。その他の国や地域でのCKDの頻度の報告は乏しいが、今後はその他の地域でも、肥満化、糖尿病の増加によるCKDの増加が危惧される(後述)。

2. 肥満・糖尿病の増加とCKDの動向

・CKDの病因としての肥満・糖尿病の意義

2007年の厚生労働省の調査で、日本の糖尿病患者数は890万人(有病率7.4%)、糖尿病の可能性を否定できない人1,320万人を加えると2,210万人、40歳以上では1/3以上に何らかの糖代謝異常が存在する。合併症である顕性糖尿病性腎症は、2002年の調査で糖尿病患者の15.5%(約115万人)

と推測された。2005年発表の東アジア10カ国103施設の調査(MAP研究)¹⁰⁾では、糖尿病患者のうち、微量アルブミン尿が39.8%、顕性蛋白尿が18.8%で、この結果を日本にあてはめると、微量アルブミン尿290万人、顕性腎症140万人に相当する。また、糖尿病による末期腎不全(CKD5)の発症率は、報告のあった37カ国においては、メキシコ、マレーシアなどは50%を超え、米国、日本、ニュージーランド、アイルランド、台湾、韓国、香港などの順に35~50%と高率である。一方、アイスランド、ロシア、ノルウェー、オランダ、イタリア、英国などでは20%以下と頻度が低いなど、現在は国による差が大きい。また、末期腎不全(CKD5)の原疾患に対する糖尿病の割合の増加率は、マレーシア、韓国では2004年をピークに、2005年には若干漸減傾向と例外的であるが、フィリピン、日本、香港、台湾など概して東アジア、東南アジア地域では急速な増加を示して

おり、この地域の糖尿病の増加を反映していると推察される¹¹⁾(図1)。

近年の糖尿病の増加の基盤は、肥満・メタボリックシンドロームの増加と考えられている。米国の横断研究では、メタボリックシンドロームの構成因子数は、微量アルブミン尿(尿アルブミン/Cr比; 30~300 mg/g)とCKD3以降(GFR<60 mL/min/1.73 m²)の頻度とも相関し、5つ因子を保有する場合は20%以上に微量アルブミン尿が存在すること¹²⁾、9年間(n=10,096)のARICコホートにおける前向き研究でも、CKDの発症危険度とメタボリック症候群(NCEP-ATPIII)の構成因子数が相関すること¹³⁾、320,253人の健診受診者を対象とした前向き研究で、8,347,955人・年の観察期間では、観察開始時のBMI値と末期腎不全(ESRD)の発症(1,471例)のリスクが正相関し、BMI 18.5~24.9のESRDの発症率に対するBMI 40以上の相対危険度は7.07であること¹⁴⁾、健常成人男性11,104人を対象とした観察期間14年間の前向き研究で、1,377人がCKD3の基準に達し、BMIとGFRは逆相関したと報告されている¹⁵⁾。

日本でも、久山町研究ではNCEP-ATPIIIによる因子数と5年間のCKD発症率は相関し¹⁶⁾、沖縄では1.86(1.43~2.41)NCEP-ATPIIIの因子数と相関する¹⁷⁾。心血管疾患の既往のない1,606名の愛媛での横断研究では、Metsを伴う住民は対照と比較した多変量解析によるCKDのオッズ比は1.53(95%CI:1.10~2.13)であった¹⁸⁾。茨城県的一般住民レベル(健診)での10年間の追跡で、CKD 1~2への進行には、肥満は有意に相対危険度を上昇させるが、高血圧、糖尿病、強い血尿(2+以上)に比較して相対危険度は低いことが判明した¹⁹⁾。

また、CKDの末期像である透析患者(CKD 5D)においても、日本透析医学会の統計では、2007年の新規透析導入患者の原疾患は、糖尿病性腎症が第1位(43.0%)で、以下慢性糸球体腎炎(26.3%)、良性腎硬化症(高血圧性腎症)(9.4%)の順であり、原因不明(9.8%)を除く末期腎不全(CKD5)

の原疾患の約60%程度が糖尿病と高血圧である。今後、糖尿病による末期腎不全の増加が予測され、糖尿病(生活習慣病)対策と一体化したCKD対策が世界的に要求されている。

II 肥満・糖尿病の世界的現況と動向

以上の事実は、主として肥満・Metsを基盤とした糖尿病、高血圧によってCKDを発症・進展させる機序の寄与が世界的にも大きいことを示唆している。

WHO(世界保健機関)の統計では、現在の世界の糖尿病の有病率は全体の5.1%と推察される。糖尿病の有病率が高い地域は、経済の発達した北米地区(7.9%)、ヨーロッパ地区(7.8%)で(日本では7.4%)、有病率が低い地域は、アフリカ地区(2.4%)、西太平洋地区(3.1%)である。2007年現在の世界の糖尿病人口は2億4,600万人で、糖尿病有病者の実数が多いのは人口の多い国々であり、順位は1位インド(4,090万人)、2位中国(3,980万)、さらに3位米国、4位ロシア、5位ドイツ、6位日本、7位パキスタン、8位ブラジル、9位メキシコとエジプトであり、世界トップ10のうち7カ国、糖尿病患者数の80%を発展途上国が占め、より若い世代で2型糖尿病が爆発的に増えている。また、2025年には糖尿病人口は3億3,300万人に増えると予測され、ヨーロッパ地区は7.8%→9.1%、北米地区は7.9%→9.7%、南東アジア地区は5.6%→7.5%の増加率が予測され、増加率に関しても欧米先進国よりも経済が急進しているアジアを中心とした中国、インドなど人口の莫大な発展途上国で顕著である。特に、日本が含まれる西太平洋地区は、成人の13億8,400万人と世界で最も多く、地域により患者数・有病率に大きな開きがあることが特徴であるが、南東アジア地区とともに域内の工業化が急速に進んでいる国や都市を中心に顕著な増大が予測される(図2)。

2型糖尿病の基盤病態である肥満や耐糖能異常(IGT)では、糖尿病発病の確率だけでなく、高血圧や高脂血症併発の危険も高い。WHOは、60億人の世界人口のうち、16億人が過体重で、4億人

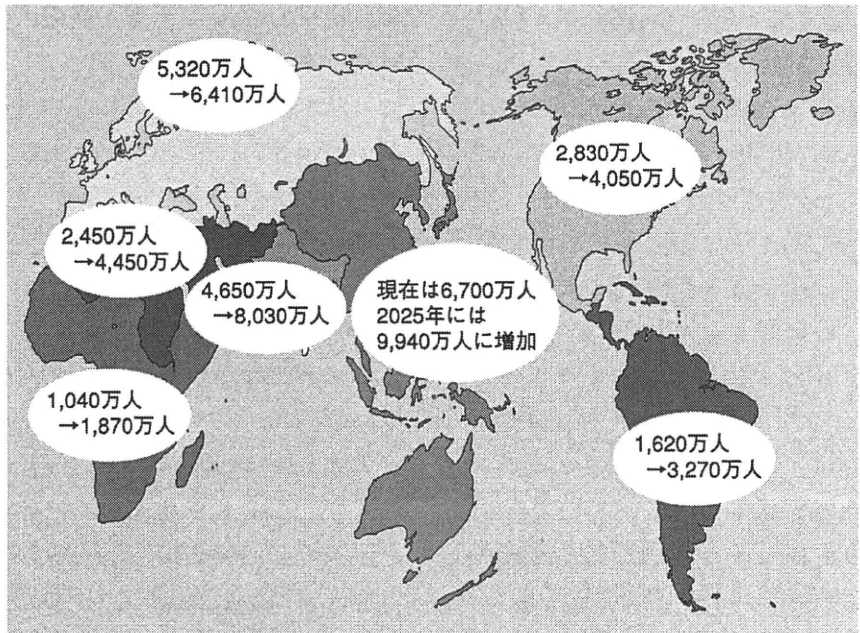


図2 2007年現在の糖尿病有病者数と2025年の予測数
(国際糖尿病連合 (IDF) 編: 糖尿病アトラス第3版)

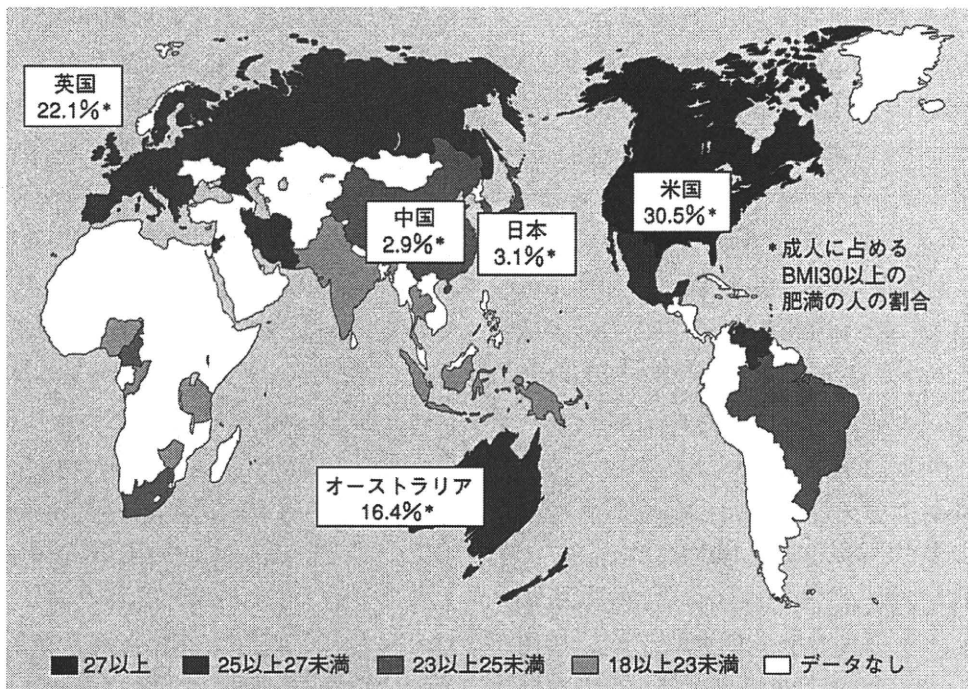


図3 2005年現在の15歳以上の肥満度 (BMI) の分布 (WHO 資料より)

以上が肥満であり、肥満の増加は将来に世界中で健康や医療を脅かす重大な脅威になり、なかでも糖尿病は21世紀最大の医療の問題と警告している。IGTの数は、2025年には全体で4億7,200万人に増えると予測されており、これは成人人口の

9.0%にあたる (図3)。

WHOの調査をもとにしたレポートによると、肥満・2型糖尿病が増加している地域に共通する原因として、1) 社会の急速な変化や高齢化、2) 都市化に伴う食生活の変化と運動量の減少、3) ラ

ライフスタイルが変化し不健康にかたよっていること、が指摘されている。また、アジア地域では特定の人種に有病率が高い傾向があり、糖尿病になりやすい遺伝因子の影響に、上記の環境の変化が加わったためと考えられている。このように、健康問題の global 化は進行しており、今後ますます世界的な徴候となると予測される (表 2)。

表 2

世界の糖尿病と IGT (耐糖能異常) 患者数の現況と予測 (WHO 資料より)

	2003 年	2025 年予測
世界人口	63 億人	80 億人
成人人口 (20~79 歳)	38 億人	53 億人
糖尿病患者数 (20~79 歳)	1.94 億人	3.33 億人
糖尿病の有病率	5.1%	6.3%
IGT のある人の数 (20~79 歳)	3.14 億人	4.72 億人
IGT の比率	8.2%	9.0%

III 全世界的健康問題としての CKD

全世界で透析患者の増加、および全世界で死因の第 1 位を占める心血管疾患は global な健康問題であり、医療・経済的な負担ともなっている。

1. CKD と透析導入 (CKD5D) の現状と動向

CKD の末期像である末期腎不全 (CKD5) の正確な患者数は不明であるが、近年、透析患者数 (CKD5D) は世界的には全般的に増加傾向で、2010 年には慢性維持透析患者数が世界で 210 万人、米国で 54 万人と予測されている²⁰⁾。日本は、人口比の透析患者数が最も多い国で、2007 年末の慢性維持透析患者の頻度は、国民の 500 人に 1 人の割合 (27 万 5 千人) で世界一、2010 年には 30 万人に至ると予測される。新規透析導入率、頻度とも台湾、米国、日本がトップ 3 で、新規導入率は台湾、米国、日本の順、頻度は日本、台湾、米国の順である。近年、透析患者頻度は欧米、アジアのほとんどの国で増加傾向にあり、マレーシア、韓国、日本などの東アジア、東南アジアの多くの国で増加率が顕著である (図 4)。

また、世界的な末期腎不全の増加の地理的分布は、糖尿病による末期腎不全の増加 (図 5) や肥満度の分布 (図 3) とともに比較的一致しており、肥満・メタボリックシンドローム、糖尿病の増加が世界的な要因となっていることを示している。一方、台湾では、かつては最も増加率が高かった両指数が近年減少傾向に転じ、スウェーデン、ニュージーランドなど一部の欧州諸国でも新規導入は漸減傾向となっている (図 4)。このことは、CKD は予防、治療が可能であることも示唆して

おり、これらの国々の保健、医療制度や CKD 対策は参考にすべきである。

2. CKD による心血管イベントの頻度

世界的に 2004 年には 350 万人が死亡し、アフリカなどの低所得国では感染症 (communicable diseases) が主たる死因であるが、高所得国では約 9 割が非感染性 (non-communicable diseases) 慢性疾患が占める。日本は癌による死亡が多く死因の約 30% を占めるのが特徴であるが、脳血管障害と心疾患を合わせた心血管イベントは約 30% と癌死に匹敵する。一方、世界全体では癌死は約 10% にすぎず、死因としては心血管イベントが圧倒的に第 1 位で約 30% を占める。CKD は心血管イベントの重要な病因であるとされ、全世界的には情報が不明な国が多い (表 3)。

米国の CKD 患者 27,998 人の約 5 年間の追跡でも、CKD 2, 3, 4 での末期腎不全発症率はそれぞれ 1.1%, 1.3%, 19.9%, 心血管イベント死亡率は 19.5%, 24.3%, 45.7% であり、蛋白尿は腎機能低下とは独立の、心血管イベントに対して危険因子であった²¹⁾。Framingham 研究でも 1,568 人の糖尿病や高血圧症保有者を除外した一般住民で、微量アルブミン尿と心血管疾患発症 (アルブミン尿が 1 標準偏差増加する危険率が 1.36 倍)²²⁾ の正相関が報告されている。カルフォルニア州の一般住民 (1,120,295 人) を CKD 2, 3, 4, 5 に相当する eGFR 別に、腎機能正常者と比較したところ、心血管イベントの危険率はそれぞれ 1.4, 2.0, 2.8, 3.4 倍に上昇²³⁾ すると報告されている。米国におけるハイリスクのボランティアのコホートである Kidney Early Evaluation Program (KEEP ;

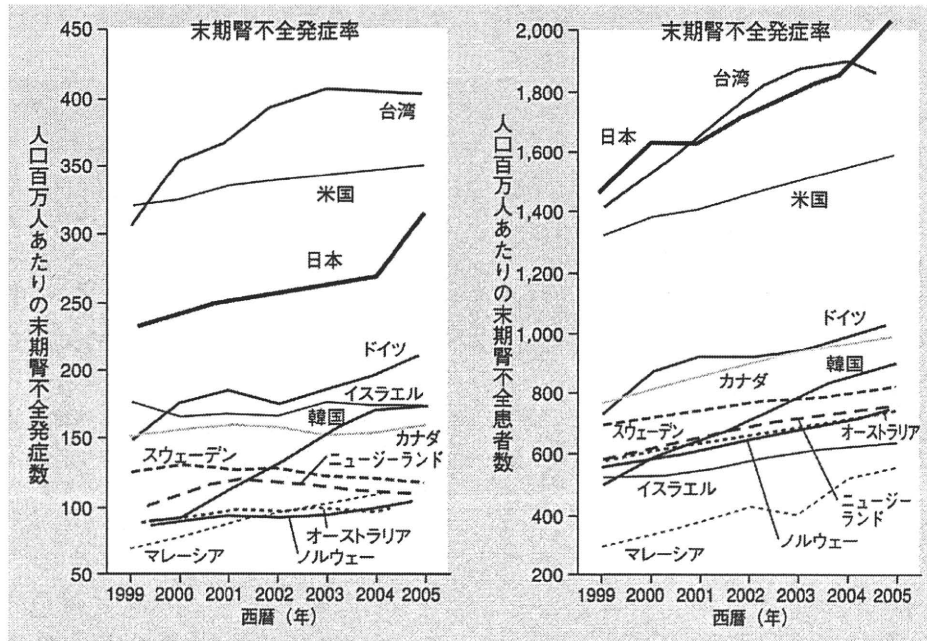


図4 各国における末期腎不全発症率と頻度の年次推移（文献11）に日本透析医学会編「わが国の慢性維持透析療法の現況（2005年12月31日現在）」からのデータを追加作成

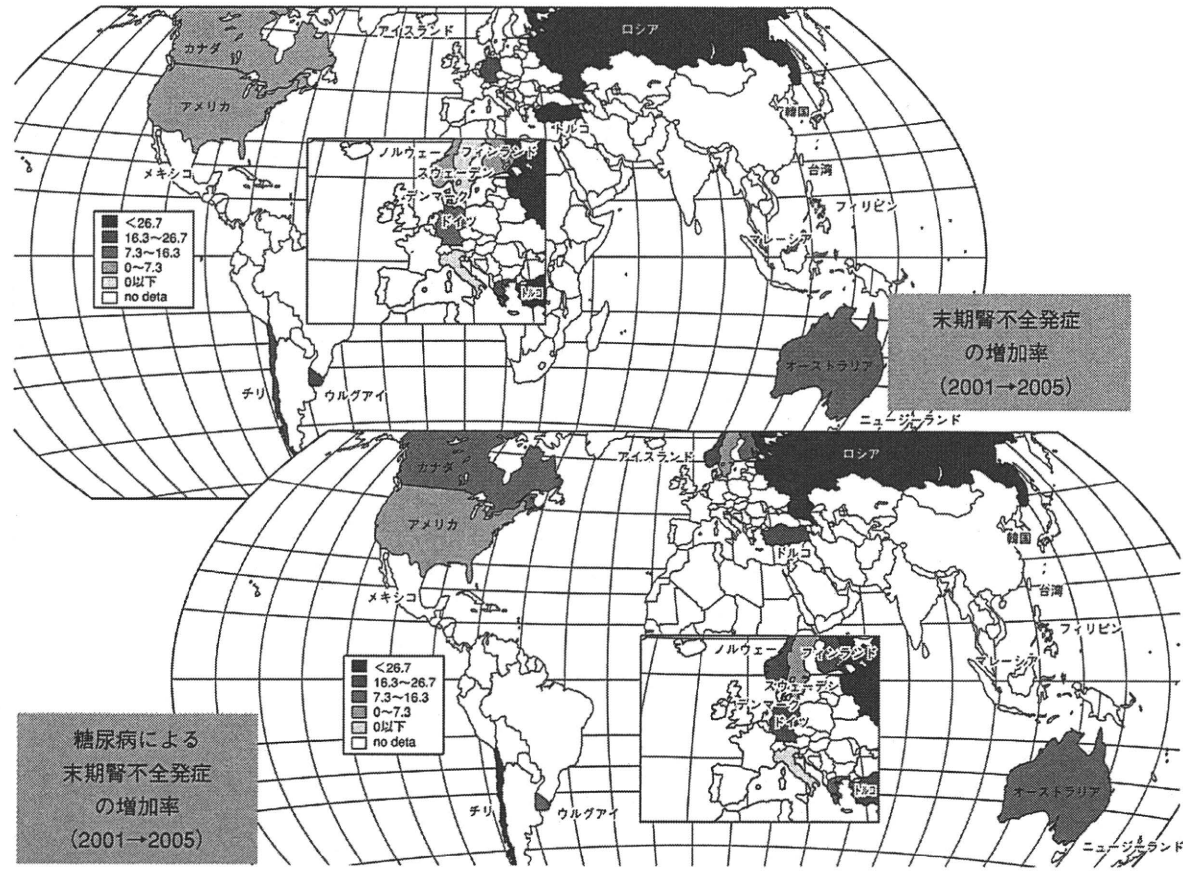


図5 世界の末期腎不全の推移の国別比較（文献11）による。情報の公表があった国のみデータであり、チェコ、イスラエル、フィリピン、台湾は透析導入数のみのデータが供給可能であった

表3 世界各国の年間死亡率と死因の割合 (WHO 資料より)

(単位：人口 10 万人あたり)

国 (地域)	年次	総数	結核	HIV	悪性 新生物	循環器系 の疾患	呼吸器 系の疾患		消化器 系の疾患	交通 事故	その他 の不慮 の事故	自殺、 自傷
							脳血管 疾患					
アジア												
日本 a	04	805.7	1.8	0.0	250.9	243.5	101.1	116.9	31.5	8.3	21.6	23.7
イスラエル b	03	573.4	0.4	0.4	142.4	168.9	37.1	38.5	18.3	7.5	11.5	6.2
韓国	04	511.1	6.1	0.1	134.6	121.4	70.9	29.7	25.2	17.3	14.6	24.0
香港	04	542.2	3.6	0.2	171.3	147.4	49.6	91.8	19.4	2.7	9.3	18.6
北アメリカ												
アメリカ合衆国	02	848.4	0.3	4.9	193.5	320.6	56.5	81.5	30.1	16.6	19.9	11.0
カナダ	03	714.2	0.3	1.4	208.4	234.5	48.3	58.3	27.5	9.7	18.5	11.9
キューバ	04	721.9	0.3	1.0	166.9	292.0	73.4	84.9	27.3	11.4	23.1	13.5
メキシコ	03	451.7	2.9	4.4	57.4	103.2	25.8	38.5	43.7	14.6	18.3	3.9
南アメリカ												
アルゼンチン	03	797.1	1.9	4.1	145.0	250.8	60.9	109.2	31.0	9.9	17.1	8.7
ブラジル	02	562.8	3.0	6.3	73.4	153.1	50.0	54.1	26.2	19.1	12.2	4.4
ベネズエラ	02	437.3	2.6	4.7	65.0	129.1	32.2	25.4	18.5	22.8	11.6	5.1
ヨーロッパ												
アイスランド	04	624.5	...	0.3	175.3	250.6	54.8	48.3	17.8	8.2	10.3	12.0
アイルランド	04	696.2	0.6	...	190.8	262.3	51.6	100.4	23.7	6.6	11.8	10.5
イギリス	04	977.3	0.6	0.3	256.8	362.5	101.2	130.6	48.0	5.9	15.9	7.0
イタリア	02	980.4	0.7	...	274.4	415.0	115.3	62.9	43.2	12.8	24.4	7.1
ウクライナ	04	1,610.4	22.8	5.5	193.2	1,002.2	219.4	60.3	59.4	19.9	77.1	23.8
オーストリア	04	908.8	0.5	0.7	235.4	397.4	69.2	54.9	40.8	10.5	19.7	17.3
オランダ	04	838.7	0.2	0.5	238.5	274.2	67.5	78.3	34.4	5.4	14.4	9.3
ギリシャ	04	948.7	0.7	0.1	230.0	462.4	159.1	68.8	21.3	17.9	15.5	3.2
スイス	04	814.4	0.2	1.1	208.8	303.8	55.3	52.1	30.5	6.9	21.1	17.4
スウェーデン	02	1,065.2	0.2	0.3	238.9	474.9	112.1	73.7	35.5	6.4	26.0	13.2
スペイン	04	871.2	0.8	3.6	227.5	290.1	80.2	91.7	45.3	12.4	16.3	8.2
スロベニア	04	927.5	0.6	0.1	253.2	356.1	95.1	73.1	59.1	15.4	22.3	25.6
チェコ	04	1,050.0	0.7	...	285.8	539.3	141.7	46.6	44.5	12.9	33.6	15.5
デンマーク	01	1,075.5	0.4	0.6	288.3	389.5	94.6	99.6	52.3	8.7	30.0	13.6
ドイツ	04	991.8	0.4	0.6	253.7	446.6	83.0	63.6	51.2	7.4	15.1	13.0
ノルウェー	04	898.5	0.2	0.5	228.4	345.4	83.4	76.1	30.3	7.6	34.5	11.5
ハンガリー	03	1,340.9	2.3	0.1	331.0	681.7	183.9	53.7	93.2	16.0	45.8	27.7
フィンランド	04	913.5	0.6	0.2	200.8	377.9	88.1	56.8	44.6	9.2	48.3	20.3
フランス	03	920.1	0.8	1.6	245.1	266.2	61.9	59.9	40.9	10.1	37.0	18.1
ブルガリア	04	1,415.1	3.4	...	207.9	951.8	264.3	41.0	37.3	12.6	19.0	13.0
ベラルーシ	03	1,450.3	10.4	0.6	187.7	797.8	199.2	50.1	37.5	22.7	...	35.1
ポーランド	04	952.1	2.1	0.3	235.2	441.8	104.1	44.2	41.0	16.8	24.3	15.9
ポルトガル	03	1,045.4	2.0	9.3	217.5	393.0	183.1	91.5	44.2	19.1	18.4	11.1
リトアニア	04	1,203.3	9.0	0.2	231.7	655.8	151.8	47.4	47.5	25.1	63.7	40.2
ルーマニア	04	1,193.9	9.6	1.2	201.1	734.4	249.1	63.1	69.7	16.2	28.8	12.5
ルクセンブルク	04	778.7	...	0.9	201.9	302.9	76.5	63.3	40.2	11.9	23.0	14.6
ロシア	04	1,596.0	21.4	0.7	200.0	895.4	326.1	64.6	59.3	29.1	...	34.3
アフリカ												
南アフリカ	04	1,214.8	149.3	28.5	70.2	169.5	53.7	163.6	35.0	11.1	11.9	0.8
モーリシャス	04	669.6	1.2	...	74.2	339.5	100.9	52.5	36.4	14.1	16.9	7.9
オセアニア												
オーストラリア	03	663.1	0.2	0.6	188.4	244.6	61.4	59.5	22.6	8.9	15.6	10.8
ニュージーランド	03	699.9	0.2	0.2	197.8	276.4	67.1	58.8	17.6	14.5	14.4	12.9

a 国内の日本人のみ

b 東エルサレムおよび 1967 年 6 月以降の占領地の自国民を含む

c フェロー諸島およびグリーンランドを除く

69,244人中26.8%がCKD)と、一般住民のコホートであるNational Health and Nutrition Survey 1994~2000 (NHANES 1994~2000; 17,061人中15.3%がCKD)においても、CKDによる心筋梗塞または脳卒中発症のオッズ比は、それぞれ1.34 (95%信頼限界, 1.25~1.43) および1.37 (95%信頼限界, 1.10~1.70) と大きな差はない。また、KEEPにおいては、短期の死亡率がCKDによって有意に上昇する(1.52対0.33/1,000人年)²⁴⁾。英国の2型糖尿病患者への介入研究(UKPDS)でも、5,097人の年間心血管イベントでの死亡率は、腎症の病期の進展とともに顕著に上昇する(腎症なしで0.7%; 微量アルブミン尿で2.0%, 顕性蛋白尿で3.5%, 血清Cr値が異常であると12.1%)²⁵⁾と報告されている。

日本人(40~79歳)の男性30,764人、女性60,668人のコホートの心血管イベント発症を指標とした、10年間の茨城県における観察研究で、蛋白尿は男性1.38 (1.05~1.79)、女性2.15、eGFR 60 mL/min/1.73 m²以下は男性1.65 (1.25~2.18)、女性1.81 (1.39~2.36)の危険率の増加とされた²⁶⁾。久山町研究では、CKDは男性の虚血性心疾患、女性の脳梗塞での独立した危険因子であること²⁷⁾、日本における高血圧患者へのアンジオテンシン受容体拮抗薬の介入試験での心血管イベント発症に対する登録時の臨床背景別のオッズ比はCKD (2.95)が最も高く、次いで糖尿病 (2.59)であった²⁸⁾。台湾の462,293人のコホートでの13年(中値7.5年)の観察研究で、CKDのオッズ比は全死亡率に対して1.83 (95%信頼限界, 1.78~2.25)、心血管疾患に対して2.0 (95%信頼限界, 1.73~1.93)であった。また、全コホートでの死亡の10.3% (95%信頼限界, 9.57~11.03)、貧困層の死亡の17.5% (95%信頼限界, 16.27~18.67)はCKDが原因と推察された²⁹⁾。

以上から、欧米や東アジアでのコホート研究は、CKDが他の古典的危険因子に勝るとも劣らない強力な心血管イベントの危険因子であることを示している。しかし、実際にCKDに起因する心血管イベントの発症と死亡の世界的な全体像は

不明である。現在、日米でCKD患者を対象とする大規模な前向き観察研究である日本CKDコホート研究Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study (CKD-JAC)³⁰⁾と米国でのCKDコホート研究であるChronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)研究³¹⁾が進行中であり、その結果が期待される。しかし、欧米や東アジア以外の発展途上国でのCKDの心血管イベントをエンドポイントとした疫学研究は乏しく、実像は不明といえる。

IV CKD対策の世界的動向

CKD対策に必須な診療指針に関しては、米国腎臓協会(NKF)のK/DOQIやその国際班であるKDIGOのガイドライン、カナダ、日本など多くの国々でCKD診療のためのガイドラインが策定されている。日本でも、2007年には、CKD診療において腎臓専門医との医療連携の中心であるかかりつけ医を対象とした「CKD診療ガイド」とその改訂版、腎臓専門医を対象とした「CKD診療ガイドライン」が2009年初頭に上梓された。これらの診療指針は今後の臨床研究の成果をふまえて改訂が予定されている。

一方、CKDの世界規模での対策のために残されている大きな問題は、まず各国・地域におけるCKDの実態、背景因子、予後などの実態把握であり、そのための前提となるのが診断法、特にeGFR推算式の国際的標準化である。さらに、CKDの概念、意義、予防・治療法などを一般市民、政策当局に認知されるための、世界、地域、各国レベルでの啓発活動を有機的な連携をもって推進する必要がある。

1. 世界レベルでのCKD診療基準の標準化とCKDの実態および予後の把握

CKDの診断と病期分類の標準化には、根幹であるアルブミン尿と腎機能評価による診断法や病期分類などの国際間の標準化が必要である。しかしそのためには、アルブミンやCrの測定法の相違や腎機能によるスクリーニングに必須のGFR推算式の妥当性については人種差の考慮など解決

すべき問題が多い。たとえば、CKD 診断の基盤である血清 Cr 値の測定は、日本では Jaffe 法からほぼ全面的に酵素法に変換され、日本腎臓学会の調査でもほぼ標準化されているが、世界的には国ごとに事情が異なる。

CKD 患者の診断法に関しては、従来から米国の臨床研究に基づいた、血清 Cr 値、年齢を変数として GFR を推算する MDRD 式が使用されてきた。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比較検討した結果、日本人係数 ($\times 0.881$) を乗じた MDRD 式による推算 GFR (eGFR) を用いても、日本人²⁾と米国人⁴⁾とでは大きく異なることが判明した。そこで、日本腎臓学会 CKD 対策委員会の主導で、日本人におけるイヌリンクリアランス値 (Cin) をもとにした検討による eGFR 推算式 ($eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$, 女性の場合は $\times 0.739$) が策定された¹⁾。また、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 患者と、米国の 1999~2004 年の NHANES コホートの比較では、日米の一般住民の年齢分布の差 (日本人に高齢者が多い) を考慮し年齢補正した CKD の頻度はほぼ同等と予測され、CKD が global な問題であると再認識された⁵⁾。すなわち、米国で策定された MDRD 式の日本人を含むアジア人への適用妥当性には問題があり、日本人のための GFR 推算式の、他のアジア人への適用の妥当性を検討すべきである。

さらに、eGFR の層別化による予後の腎または心血管イベント発症率、生命予後にも人種間での相違が予測される。たとえば、日本人の一般住民レベルでは、40 歳代で eGFR が $50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上では、腎機能低下速度が遅く ($-0.36 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 程度)、CKD・心血管疾患 (CVD) の進行の危険因子または蛋白尿が陰性であれば、末期腎不全の危険度は低いことから³³⁾、日本人を含むアジア人では CKD3 の基準を国際基準 ($60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満) でなく、 $50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満とすべきとの議論もある。

すなわち、今後の CKD の早期発見のための課

題の一つは、末期腎不全と心血管イベント予知の面から、各民族・各国・地域への妥当な腎機能評価法と CKD 病期分類の再検討を KDIGO の controversy conference や AF-CKDI (後述) などの国際的な場で行う必要がある。そのためには、欧米人とアジア人での比較可能な CKD の予後に関する協調的な疫学研究が重要である。菱田 明日本腎臓学会前理事長を主任研究者とした CKD-JAC は、CKD 患者の病態や治療の実態と予後を調査し予後に影響を及ぼす要因を解析することを目的とする、全国の大規模な 18 腎センターの CKD 患者を対象とする多施設共同、4 年間にわたる前向き観察研究 (コホート研究) を 2007 年に開始³¹⁾、2008 年末に 3,000 人以上の登録が終了し、観察に入った。一方、米国では、すでに 2003 年より全米 7 施設の CKD 患者を対象とした、CRIC 研究 (約 3,612 例を 5 年間観察) が先行して実施され、初段階である Phase 1 はすでに観察終了している³²⁾。CRIC 研究と CKD-JAC の連携、情報交換、共同研究は、global な CKD の疫学研究や介入研究および対策に道筋をつける意味で大いに寄与すると期待される。

2. 国際腎臓デーと Asian Forum of CKD Initiative (AF-CKDI)

日本では 2008 年度には、戦略研究の対象として CKD が取り上げられ、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する、慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討することを研究課題とした厚労省戦略研究 (FROM-J) が開始され、全国的なレベルの CKD 対策の新たな展開が始まった段階である。また、日本腎臓学会では、2005 年に CKD 対策委員会を組織して、腎関連団体である透析医学会・小児腎臓学会・日本腎臓財団と CKD 対策協議会 (J-CKDI) を結成して、かかりつけ医と一般市民を対象とした啓発活動を展開している。一方、国際腎臓学会 (ISN) を中心に 2006 年から国際腎臓デー (3 月第 2 木曜日) の活動が提案され、毎年世界の多くの国々で政府の支援を受けて CKD 啓発活動が実施され、参加国も増加傾向にある。日

本では、J-CKDIを中心に、全国各地で啓発活動と東京でのイベント・講演会を毎年3月に実施している。また、今後糖尿病とCKDが最も増加すると予測されるアジア地域において、International Society of Nephrology-Commission for Global Advancement in Nephrology (ISN-COMGAN), Asian Pacific Society of Nephrology (APSN), the Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO)などの支援を受け、日本腎臓学会を中心とした各国の腎臓学会が主体となった国際的組織委員会によってAsian Forum of CKD Initiative (AF-CKDI)がアジア各地で毎年行われている。2007年、浜松市での日本腎臓学会総会開催時に、16カ国が参加して56演題の発表が行われた。また2008年マレーシアのクアラルンプール市、2009年には台湾の高雄市においても開催され、年々参加者も増加している。アジアにおけるCKD診断法の標準化、CKDの実態と動向の把握、および保健・医療・政策面でのCKD対策でのアジア諸国の協力などの目的の達成が期待されている。

おわりに

CKDの概念は、病因論でなく病態論から疾患(症候)群をとらえ、ハードアウトカムである末期腎不全、心血管イベントや死亡を集団的、社会的視点から予防する、腎臓病学の新たな動きといえる。近年のKDIGOなどによる診断基準・診断法の世界的な統一化(問題は残っているが)によって、症候群として認知され、さまざまな疫学研究によって末期腎不全、心血管イベントや死亡の危険因子・予知因子の地位は確立した。

CKDは日米欧とも一般住民の10%以上の高頻度であることも解明され、主病因である糖尿病の増加によりアジア地域を中心とした発展途上国での今後の増加が予測されている。また、CKDは、現時点でも集学的強化療法で進行抑制のみならず寛解(尿所見や機能の改善)も可能であり、治療指針が日米欧で公表されている。日本では、健診・保健指導とかかりつけ医・腎臓専門医の地域

医療連携のCKD対策での重要性が認知され、厚労省による戦略研究など地域医療連携による対策の模索が開始されている。世界的には、ISNの提唱による国際腎臓デーの活動などによってCKD対策は世界的広がりをみせつつある。また、アジアにおけるAF-CKDIのような歴史・文化、気候風土などに共通する地域が連携した活動も開始され、発展している。しかし、全世界的にはアフリカなどCKDの実態すら明らかでない地域も存在し、日米欧や台湾などの一部の国々のように国家的なCKD対策が開始された地域は限られている。すなわち、CKDの概念提唱からわずか9年、CKDに対する認知や対策には国・地域でまだまだ温度差があるのが実情で、診断基準の標準化や各地域、民族におけるCKDの意義確立のための疫学・介入研究など世界的な課題も多い。しかし、今後の世界的な保健医療の問題として、世界的なレベルでのCKD対策が期待されることは確かである。

◎ 文 献 ◎

- 1) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: the collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR. Revised Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate (GFR) from Serum Creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982-992, 2009
- 2) Imai E, Horio M, Iseki K, Et al: 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 (2): 156-163, 2007
- 3) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al: Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48: 383-391, 2006
- 4) Coresh J, Astor BC, Greene T, et al: 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): 1-12, 2003
- 5) Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298 (17): 2038-2047, 2007
- 6) Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al: International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 17 (8): 2275-2284, 2006

- 7) Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al : Prevalence of kidney damage in Australian adults : The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 14 (7 suppl 2) : S131-138, 2003
- 8) Chen J, Wildman RP, Gu D, et al : Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney Int* 68 (6) : 2837-2845, 2005
- 9) Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, et al : All-cause mortality attributable to chronic kidney disease : a prospective cohort study based on 462,293 adults in Taiwan. *Lancet* 371 : 2173-2182, 2008
- 10) Wu AY, Kong NC, de Leon FA, et al : An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients : the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia* 48 (1) : 17-26, 2005
- 11) Brodsky J : International comparisons. *Am J Kidney Dis* 51 (suppl 1) : S239-S254, 2008
- 12) Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults. *Ann Intern Med* 140 : 167-174, 2004
- 13) Kurella M, Lo JC, Chertow GM : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among non-diabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16 : 2134-2140, 2005
- 14) Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al : Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 144 : 21-28, 2006
- 15) Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al : Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 46 : 871-880, 2005
- 16) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al : Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48 : 383-391, 2006
- 17) Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, et al : Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res* 30 : 937-943, 2007
- 18) Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, et al : An association between metabolic syndrome and the estimated glomerular filtration rate. *Intern Med* 47 : 1399-1406, 2008
- 19) 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
- 20) Lysaght MJ : Maintenance dialysis population dynamics : Current trends and long term implications. *J Am Soc Nephrol* 13 : S37-S40, 2002
- 21) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al : 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
- 22) Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al : MDLow-Grade Albuminuria and Incidence of Cardiovascular Disease Events in Nonhypertensive and Nondiabetic Individuals. The Framingham Heart Study Circulation 112 : 969-975, 2005
- 23) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *Engl J Med* 351 : 1296-1305, 2004
- 24) McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, et al : CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations : the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 51 (4 suppl 2) : S38-45, 2008
- 25) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63 : 225-232, 2003
- 26) F Irie, H Iso, T Sairenchi, N Fukasawa, 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
- 27) 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
- 28) Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al : Effects of candesartan compared to amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks : candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 51 : 393-398, 2008
- 30) Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, et al : All-cause mortality attributable to chronic kidney disease : a prospective cohort study based on 462,293 adults in Taiwan. *Lancet* 371 : 2173-2182, 2008
- 31) Imai E, Matsuo S, Makino H, et al : Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) Study : Design and Methods. *Hypertens Res* 31 : 1101-1107, 2008
- 32) Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, et al : Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study : Design and Methods. *J Am Soc Nephrol* 14 (7 suppl 2) : S148-153, 2003
- 33) 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* 31 (3) : 433-441, 2008

CKD 戦略研究の意義と期待するところ

Significance and the expectation of the chronic kidney disease strategy study

甲斐平康 齋藤知栄 山縣邦弘

Key words 腎臓病戦略研究 (FROM-J), 紹介・逆紹介, 生活・食事指導

はじめに

わが国の慢性維持透析患者は増加の一途をたどり、2007年末には27万人を超える規模に至った。その背景には1,300万人を超える膨大な数の慢性腎臓病 chronic kidney disease (CKD) 患者が存在しており、透析患者の増加を抑制するためにはこれらCKDの重症化を予防していくことがきわめて重要である。CKDは末期腎不全のリスクファクターであるだけでなく、CKD自体が独立した心血管病変のリスクファクターであることが明らかとなった。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、生活習慣の是正を行うことでCKDの発症および進展防止につながる可能性が十分にある。CKDの診療を確実に行うためには、かかりつけ医/非腎臓専門医のCKD患者の診療を支援する体制作り、すなわちCKD診療ネットワークを全国レベルで展開を行う必要がある。

今回厚生労働省は、2007年度から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行うことや、腎臓専門医との連携を密接に図ることでCKDの診療に早期から取り組むことで進展

防止を図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 Modification in Japan, 以下FROM-J)」の概要と意義について述べる。

I 戦略研究の概要

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」に続き、2007年度に「腎臓病戦略研究」「感覚器戦略研究」がテーマとして取り上げられてきた。

戦略研究は、厚生労働省があらかじめ国民のニーズに基づいて策定された行政の方針に従って具体的な政策目標を定め、成果(アウトカム)指標と研究計画の骨子を定め、その研究成果を政策として全国に均てん化することを前提として作成される。従来の厚生労働科学研究の一般公募研究と異なる点は、研究課題、成果目標、研究計画の骨子が事前に設定されており、実現可能性についての絶対評価を視点においていることで

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
(〒305-8575 つくば市天王台1-1-1)

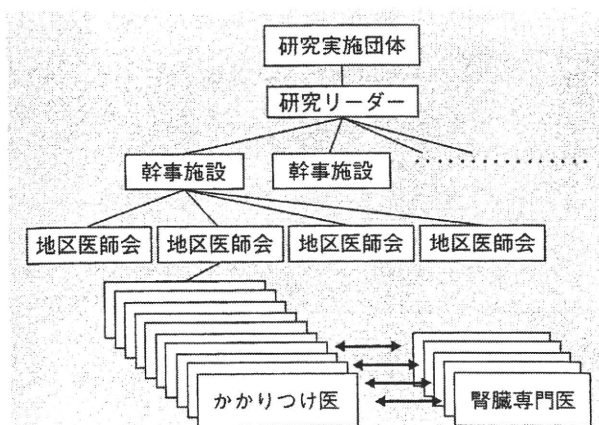


図1 FROM-J 研究体制

ある。課題数は数課題にて大型の研究費が組まれ、実施主体は団体へ委託し、研究期間は5年と定められている。また、研究の実施を支援するインフラの整備に重点を置いている点も戦略研究の特色の一つである。戦略研究にて得られる研究成果は、質の高いエビデンスとして診療現場にフィードバックされ、臨床医の行動変容につながることで、患者や国民の健康改善に寄与し、ひいては医療政策や制度にインパクトを与えることが期待される。

II FROM-Jの研究体制

FROM-Jの研究体制を図1に示す。FROM-Jの研究実施団体は財団法人 日本腎臓財団（理事長・酒井 紀先生）が選定され、研究リーダーは公募により、筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態分野・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対策室を設置、実際のプロトコル作成においては、アドバイザー委員会において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、地区医師会およびかかりつけ医への協力要請

を依頼した。

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した。

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

それぞれの機関が速やかな連携・協力体制を行うことにより、研究準備を円滑に進める大きな原動力となった。

III 研究課題と成果目標

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、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²⁾。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、RAS阻害薬の投与、食事療法、糸球体腎炎に対するステロイドを含む治療などを総合的に行うことにより、糸球体濾過量の減少速度を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糸球体濾過量の減少速度を50%以下に低下させた場合、5年後の透析導入患者数は30%近く減少することが計算上推測された。

以上より、研究の課題名は「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」と定められ、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

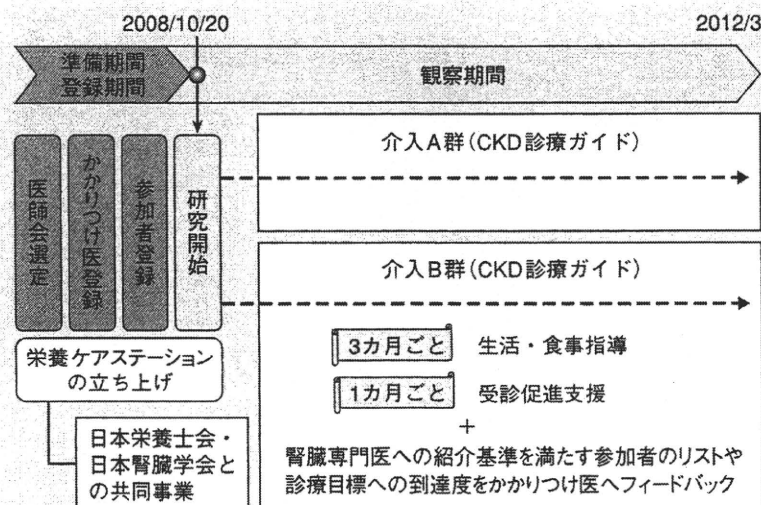


図2 FROM-J 介入方法

表1 FROM-J における評価項目

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

に、FROM-J における主要評価項目と副次評価項目が設定された (表1)。

IV FROM-J の対象患者と研究期間

FROM-J で対象となる CKD 患者の条件は、1) 年齢が 40 歳以上 75 歳未満、2) CKD ステージ 1、2 および 4、5 の患者、3) CKD ステージ 3 の場合は、尿蛋白を有し、糖尿病あるいは高血圧を有していること、と設定した。CKD ステージ 3 の登録条件の理由は、CKD 患者がさらに腎機能が悪化する因子が尿蛋白陽性であることや、平成 19 年に日本腎臓学会より発刊された「CKD 診療ガイド」

に示された腎機能の悪化抑制がすなわち厳格な血圧・血糖管理、RAS 阻害薬の投与であること、が根拠である^{3~5)}。

目標症例数の設定にあたり、成果目標が 5 年後の新規透析導入数を予測数より 15% 減少させることであることから、介入により GFR の悪化速度が 15% 改善させるために必要な症例数の設定を、日本腎臓学会 CKD 対策委員会疫学ワーキンググループのデータ⁶⁾、および糖尿病性腎症の GFR 低下速度のデータ⁷⁾より算出したところ、10% の脱落を加味し、全体で 2,264 例の登録数が必要であることがわかった。そこで、今回の目標症例数を 2,500 例と設定した。研究を開始するにあたり、491 名のかかりつけ医、2,497 名の参加者の登録連絡があり、2,413 名が最終的に登録され (A 群 1,211 名、B 群 1,206 名)、2008 年 10 月 20 日よりそれぞれの介入を開始、2012 年 3 月まで継続する予定である (図2)。

V FROM-J の介入方法

FROM-J では、CKD 診療ガイドに準拠して診療にあたる介入 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行い、管理栄養士による生活・食事指導を受ける介入 B 群の 2 つを設定し、その効果を比較検討す

表2 CKD ステージごとの診療目標

CKD ステージ	生活習慣 改善	食事指導	血圧管理	血糖管理	脂質管理	貧血管理
ステージ1	禁煙 BMI<25	高血圧があれば 減塩 6 g/日未満	130/80mmHg 未満	HbA1c 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 6 g/日未満	130/80mmHg 未満	HbA1c 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 6 g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8 g/kg 体 重/日	130/80mmHg 未満	HbA1c 6.5% 未満	LDL-cho 120mg/ dL 未満	Hb 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満
ステージ4	禁煙 BMI<25	減塩 6 g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8 g/kg 体 重/日 高K血症あれば K制限	130/80mmHg 未満	HbA1c 6.5% 未満	LDL-cho 120mg/ dL 未満	Hb 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満
ステージ5	禁煙 BMI<25	減塩 6 g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8 g/kg 体 重/日 高K血症あれば K制限	130/80mmHg 未満	HbA1c 6.5% 未満	LDL-cho 120mg/ dL 未満	Hb 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満
備考			蛋白尿 1 g/gCr 以上は 125/ 75mmHg 未満			

表3 腎臓専門医への紹介のタイミング

1. 尿蛋白 2+以上または尿蛋白が 0.5 g/gCr 以上
2. 尿蛋白 1+以上かつ尿潜血 1+以上
3. 推算 GFR<50 mL/min/1.73 m²
4. その他、医師が必要と認めた場合

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、CKD 診療ガイドに基づく診療をかかりつけ医に行っていただく。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

医への紹介のタイミング（表3）が記載されており、本研究では両群においてその遵守率と達成率を評価する。

VI

かかりつけ医における生活・食事指導の意義

FROM-J における介入の大きな特徴として、介入 B 群においてかかりつけ医のもとへ管理栄養士が出向いて参加者へ個別指導を行う「生活・食事指導」がある。前述したように、腎機能の悪化抑制につながる治療法の主体が厳格な血圧・血糖管理であることから、「生活・食事指導」を継続して行うことはこの研究の成果に大きくかかわってくる。FROM-J ではこの「生活・食事指導」を行うにあたり、日本腎臓学会、日本栄養士会および研究グループのメンバーからなる「栄養支援ワー

表4 指導項目優先順位を決定するチェックリスト

1. 肥満はありませんか？
目標はBMI25未満です。
2. 血圧は高くないですか？
目標は130/80 mmHg未満
(尿蛋白1g/日以上では125/75未満mmHg)です。
3. 食塩は摂り過ぎていませんか？
CKDステージ1, 2では高血圧があれば,
CKDステージ3以上では全例が6g/日未満が目標です。
4. 血糖は高くありませんか？
目標はHbA1c 6.5%未満です。
5. LDL-choは高くありませんか？
目標はLDL-cho 120 mg/dL未満です。
6. タバコは吸っていませんか？
禁煙が基本です。
7. 血清カリウムは高くありませんか？
目標はカリウム 5.5 mEq/L未満です。
8. 食事中のたんぱく質を摂り過ぎていませんか？
CKDステージ3以上では0.6~0.8 g/kg/日が目標です。

キンググループ」を構成し、厚生労働省とともに定期的に会合を行い、指導方法の標準化に向けたマニュアルの作成や指導項目の設定、地域における栄養ケアステーションの活用や予約方法について検討を行った。

FROM-Jの参加者の大部分は、腎障害の存在はあっても腎機能は正常、あるいは腎機能低下が軽度の症例である。こうした対象へ腎機能低下の進展防止を早期に行うためには、脱落することなく継続して取り組める指導方法の確立が必要である。今回の介入B群では食事指導のみに限らず、生活習慣改善も取り入れた「生活・食事指導」を3カ月ごとに継続して行うこととした。

この指導を実際に担うのは、各地域の栄養ケアステーションに所属する管理栄養士である。CKDの診療に際しては医師だけでなくコメディカルと協働した診療体制を組むことにより、さまざまな観点からCKDをとらえて対処することができ、より個々の症例に即した診療を提供することが可能となる。そこで、従来食事指導を行っていた管理栄養士に、食事内容の指導のみならず、CKDの解説から治療の意義についての説明、検査データの説明、禁煙や肥満の是正にわたる生活習慣改善

を含む指導を、個々の症例に合わせて行う役割を担っていただくこととした。

原則として指導はかかりつけ医の医療機関内で行われる。これは参加者であるCKD患者が無理なく継続できるように便宜を図るとともに、かかりつけ医および管理栄養士が互いの顔がみえることによって、より情報の共有および交換を深める目的もある。FROM-Jへは主として現在病院に勤務している管理栄養士がかかりつけ医のもとへ出向く形で参加する。指導時間は1回30分で、3カ月ごとに継続して行われる。この指導内容をFROM-Jに参加する全国の介入B群に均質に提供するためには、指導方法の標準化が不可欠であり、限られた時間内で適切な指導を行うためには指導の効率化も必要である。そこで今回の「生活・食事指導」では、まず参加者の指導項目の優先順位を決定するチェックリスト(表4)を作成し、優先順位の高い項目から順に指導計画を立てていく方法を提唱した。とりわけ肥満是正、血圧管理、減塩、血糖管理を高い順位に位置づけることで、早期のCKDの進展防止を目指すことをより明確にした。チェックリストは随時見直しを図り、指導項目に偏りが出ないよう全体のバランス

を考慮しながら，参加者も指導する側も負担を軽減しつつ長期継続できる最良の指導方法を模索していく。

おわりに

腎臓病重症化予防のための，生活・食事指導や診療システムの有用性を検証する大規模研究研究は，世界でも類をみない。FROM-Jにより，腎臓病の進行を予防し，成果目標である5年後に予想される透析導入患者数の15%減少につながる施策を生み出すこと，そのための手段としての診療連携や診療支援のシステムを構築することで，今後のCKD患者の予後が改善されることが期待される。

◎ 文 献 ◎

- 1) 戦略的アウトカム研究策定に関する研究班：戦略研究ガイドブック，平成18年3月版，2006
- 2) 吉田弘明，菱田 明：厚生科学研究補助金（厚生労働科学特別研究事業）戦略的アウトカムに関する研究分担研究者研究報告書，腎臓病重症化予防のための戦略研究の提案，2007
- 3) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド，2007
- 4) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, et al : Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol 17 (9) : 2582-2590, 2006
- 5) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, et al : Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population : a 10-year follow-up study. Kidney Int 71 (2) : 159-166, 2007
- 6) Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, et al : Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10-year follow-up study. Hypertens Res 31 (3) : 433-441, 2008
- 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, et al : Collaborative Study Group : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 20 ; 345 (12) : 851-860, 2001

9 急速進行性糸球体腎炎はどのような疾患ですか？

a 定義

急速進行性糸球体腎炎 rapidly progressive glomerulonephritis (以下 RPGN) は、血尿（多くは顕微鏡的血尿、まれに肉眼的血尿）、蛋白尿、円柱尿（赤血球円柱、顆粒円柱など）などの腎炎性の尿所見を伴い、数週から数カ月の経過で急速に腎機能の悪化する臨床症候群と定義される。病理組織学的には50%以上の糸球体に細胞性から線維細胞性の半月体形成を認める半月体形成性糸球体腎炎 diffuse crescentic glomerulonephritis (図 I-32) が RPGN の典型像である。

b 病型分類

厚生労働省〔(旧)厚生省〕進行性腎障害研究班 RPGN 分科会で1996年度より実施されている全国個別症例アンケート調査にて集積された RPGN 症例 1,773 例の臨床病型別頻度と抗好中球細胞質抗体陽性率を表 I-24 に示す¹⁾。臨床症候群としての RPGN は、一次性（半月体形成性糸球体腎炎と半月体形成を伴う糸球体腎炎）、全身性疾患に伴うもの、感染症に伴うもの、薬剤性、その他に分類されている。また、RPGN の病型診断には、血清学的マーカーがその指標として用いられており、特に抗好中球細胞質抗体 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (以下 ANCA) および抗糸球体基底膜 glomerular basement membrane 抗体 (以下抗 GBM 抗体) が重要である。myeloperoxidase (以下 MPO)-ANCA 陽性 pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎と顕微鏡的多発血管炎を総じて MPO-ANCA 型 RPGN, proteinase-3 (以下 PR3)-ANCA 陽性半月体形

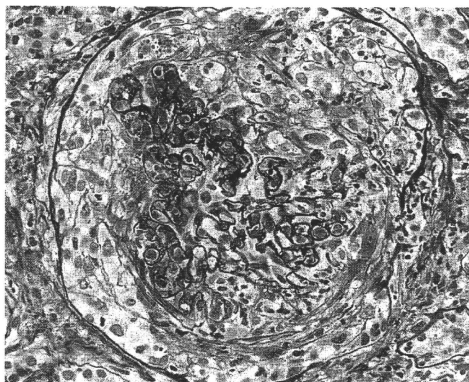


図 I-32 細胞性半月体 (PAM 染色強拡大)