

急速補正により細胞内外の張度格差を生じることで細胞内浮腫による脳障害をきたす危険があり、緩徐な補正が必要である。具体的な慢性高 Na 血症の補正速度は、1 mEq/L/時間、1 日量としては 8～10 mEq/L が上限とされている。急性高 Na 血症では、160 mEq/L をめどに、神経症状が消失するまでは急速な補正（血清 Na 濃度 2 mEq/L/時間降下）が可能と考えられる。ただし、補正速度については 0.5 mEq/L/時間、4 mEq/L/時間など、さまざまな意見がある。細胞内浮腫を防ぐには補正速度より 1 日補正量が重要との説もあり、1 日補正量は 12 mEq/L 以下にする。

7) 高 Na 血症の治療

(1) ステップ 1：高 Na 血症による痙攣、昏睡を認める場合

血清 Na 160 mEq/L 以上または高 Na 血症による痙攣、昏睡を認める場合は 5% ブドウ糖による急速補正の適応となる。高 Na 血症では同時に総体液量を評価することも重要である。総体液量は低下している場合がほとんどであるが、万が一総体液量が増加しているならループ利尿薬（フロセミド 10～60 mg）の併用または血液透析の施行を考慮する。5% ブドウ糖の投与速度の決定は、1 L 投与による血清 Na 濃度の変化予測式から計算される。

5% ブドウ糖 1 L 投与による血清 Na 濃度の変化予測値：

$$\text{mEq/L} = \{0 - (\text{現在の血清 Na 濃度 : mEq/L})\} / \{(\text{現在の体重 : kg}) \times (\text{男 } 0.6, \text{女 } 0.5) + 1\}$$

例えば、体重 70 kg の男性で血清 Na 濃度が 165 mEq/L であれば、5% ブドウ糖 1 L 投与により血清 Na 濃度は -3.8 mEq/L の低下が期待できる。血清 Na 濃度を 2 mEq/L/時間低下させるために 5% ブドウ糖 526 mL/時間で投与を行えばよい計算となる。ただし、この計算式には尿量や尿浸透圧・尿中 Na 排泄が考慮されていないので、予測どおりに補正がなされているのかを 1 時間おきに尿量、尿 Na、尿 K、血清 Na、血清浸透圧、尿浸透圧を測定することで検討し、結果に応じて輸液速度の変更を速やかに行う必要がある。Na 濃度の低下が不良な場合は低張尿が排泄されている可能性を尿浸透圧値から検討し、必要ならループ利尿薬の使用により尿中 Na 排泄を確保する。また、計算から得られる 5% ブドウ糖の負荷量は多いので、細胞外液量が減少しているときには問題ないが、心不全や腎不全を合併している場合には投与が困難な場合も多い。体液量過剰を認めた場合、ループ利尿薬（フロセミド 10～60 mg/回）の使用により尿量を確保し、得られた尿量以内の範囲で 5% ブドウ糖を補う。この場合も前記した「5% ブドウ糖 1 L 投与による血清 Na 濃度の変化予測式」を使用する。また血液透析も高

Na血症の治療戦略の1つである。

(2) ステップ2：神経症状を認めない高Na血症

神経症状のない高Na血症や急速補正により神経症状が改善した高Na血症では、細胞内液と外液との張度のバランスがとれている状態と考えられるので、さらなる血清Na濃度の上昇は、細胞浮腫を生ずる危険がある。そのため、緩徐な血清Na濃度の補正を行う。状況に応じて飲水での補正も考慮する。具体的な補正速度は0.5 mEq/L/時間以下、8 mEq/L/日以下である。補正中は意識状態、呼吸状態をモニターし、悪化する場合には速やかに呼吸管理を行い、血清Na濃度の急速補正も考慮する。8 mEq/L/日の低下に必要な1日水分摂取量は、欠乏量と不感蒸泄、腎臓からの自由水喪失の総和により推定できる。

$$1 \text{ 日水分摂取量} = \text{欠乏量} + \text{腎臓からの自由水の喪失または生成} + 500 \text{ mL}$$

$$\text{欠乏量} = \{ \text{体重} \times (\text{男 } 0.6, \text{女 } 0.5) \} \times \{ (\text{血清 Na}) / (\text{目標 Na}) - 1 \}$$

$$\text{腎臓からの自由水の喪失または生成} = \text{尿量} \times \{ 1 - (\text{尿 Na} + \text{尿 K}) / (\text{血清 Na}) \}$$

$$\text{不感蒸泄} - \text{代謝水} = 500 \text{ mL}$$

腎臓からの自由水の喪失または生成の要素は、検査結果が得られ次第補正に組み込む。補正中には、投与Na量と投与水分量の比を計算し、尿Na濃度との比較で、投与Na量/投与水分量が尿Na濃度より低ければ、高Na血症は改善していくと考えられる。

8) 高Na血症の鑑別診断 (表2)

(1) ステップ1

意識状態・呼吸状態を検討し、緊急治療の必要性の有無をチェックし、状況に応じて治療を開始する。循環血液量を評価し、脱水がなく、高血圧や浮腫が存在する場合はNa貯留をきたす原発性アルドステロン症やCushing症候群の存在を疑う必要がある。

(2) ステップ2

循環血液量の減少(脱水)を認める場合には、尿浸透圧を測定し自由水の喪失が腎臓からか、腎臓以外(下痢・嘔吐・発汗)からかを鑑別する。尿浸透圧700 mOsm/L以上なら自由水の喪失部位は腎臓以外を、尿総浸透圧排泄量が1,000 mOsm/日以上の場合で、原因となり得る投与薬剤(マンニトール・グリセロール)や原疾患(糖尿病)が存在するときには浸透圧利尿を疑う。

(3) ステップ3

尿浸透圧が700 mOsm/L以下なら、完全型または不完全形の腎性の喪失(中枢性または腎性尿崩症)を疑う。中枢性尿崩症は下垂体からのAVPの産生・分

表2 高Na血症の鑑別診断

- ・ステップ1
意識障害，痙攣の有無→緊急治療
問診（薬剤）
- ・ステップ2
循環血液量増加→内分泌異常の疑い
- ・ステップ3
循環血液量低下→尿浸透圧測定
尿総浸透圧排泄 1,000 mOsm/日以上→浸透圧利尿
尿浸透圧 700 mOsm/L 以上→腎外性
- ・ステップ4
尿浸透圧 700 mOsm/日以下→腎性
AVP 負荷試験
尿浸透圧上昇 50 mOsm/kg 以上→中枢性尿崩症疑い
尿浸透圧が血清浸透圧以下→腎性尿崩症疑い
(確定診断は水制限試験)

泌障害，腎性尿崩症は AVP に対する腎臓の反応障害を原因として自由水の吸収障害をきたした病態である。不完全型尿崩症は，AVP の産生・分泌，または腎臓の AVP 反応性が部分的に障害された病態で，その障害の程度はさまざまである。これらの病態は AVP 負荷試験後の尿浸透圧と尿量の反応性を検討することで鑑別可能とされている。水溶性バソプレシン 5 単位皮下投与，またはデスマプレシン 10 μ g/日の点鼻により，中枢性尿崩症では尿浸透圧が 50 mOsm/kg 以上上昇する。完全型では尿浸透圧は 50% 以上の増加を呈し，不完全型ではその増加は 15～50% である。完全型腎性尿崩症では AVP 投与に対して尿浸透圧の上昇はみられない。不完全型では尿浸透圧上昇が認められるが，上昇は血清浸透圧以下のレベルにとどまる。確定診断は水制限試験により，血清浸透圧，尿浸透圧，血漿 AVP 濃度の反応性を検討することでなされる。中枢性尿崩症の治療はデスマプレシン 5～20 μ g/日の点鼻，腎性尿崩症の治療には食塩制限（3～5 g/日）とサイアザイド系利尿薬内服（フルイトラン[®] 2～4 mg/日）が行われる。

3. カリウム (K)

1) K の制御機構

血清 K 値は，K の摂取（経口＋輸液）と腎臓および腸管からの K 排泄（尿中

排泄が主)のバランスによって制御されると同時に、大部分のKが細胞内に存在するため、細胞内外のKの移動にも影響される。Kの細胞内への移行を促進する要因としてインスリン、交感神経 β 2刺激、アルカローシスが、反対に細胞外への移行を促進する要因として高浸透圧、 α 刺激、アシドーシスが知られている。尿中Kの排泄の調節は腎皮質集合管で行われ、尿中K排泄促進要因としては、①皮質集合管管腔側のNa負荷または尿流量の増加、②アルドステロン作用の活性化、③血清K濃度の上昇の3つが挙げられる。

2) 低K血症

低K血症は心房・心室性不整脈の原因であり、3.5 mEq/L以下では周術期の不整脈のリスク上昇(この不整脈のリスクは運動負荷テストではスクリーニングできないとされている)、2.7 mEq/L以下で心電図変化(T波平定化、ST低下、QT延長)が顕在化するとされている。また低K血症には低Mg血症を合併することが多く、その場合はさらにQT延長をきたしやすい。QT延長をきたすことが知られている薬剤の低K血症時の使用も注意が必要である。また利尿薬の使用時には低K血症が補正されないと循環器疾患の予防効果が認められないことが報告されている。心臓以外の低K血症の症状として、ミオパチーによる横紋筋麻痺・CK上昇、腎臓では近位尿細管の空胞化・間質性腎炎・腎嚢胞・腎不全・近位尿細管でのNa再吸収亢進などが知られている。

3) 低K血症の治療

(1) ステップ1

低K血症に、①呼吸困難、筋融解を伴う場合、②ジギタリスや抗不整脈薬の服用を伴う場合、③急速に血清K値が2.5 mEq/L以下へ低下した場合は緊急補正の適応となる。補正の目標値は通常3.0 mEq/L以上であるが、高血圧症例では可能であれば4.0 mEq/L以上、不整脈のリスクがあれば4.5 mEq/L以上が目標となる。低K血症に低Mg血症が合併すると治療に抵抗性となるので、必ず血清Mg値も検討し必要であれば補正を行う。また、低K血症には低Cl性代謝性アルカローシスを合併することも多いので治療にはKClを使用することが多い。交感神経亢進(甲状腺、テオフィリン中毒、頭部挫傷)に伴う低K血症の場合、治療により交感神経が抑制されると細胞外にKが放出されることにより血清K値が上昇するので、補正は最低限で行い、過剰補正に注意する。一方、高血糖合併症のインスリン投与や代謝性アシドーシス合併症の重曹投与では細胞内へのKの移行が促進されるため、K値が低下する可能性を予測してKの補正

を行うことも非常に重要である。

(2) ステップ2

経口摂取が可能な場合は KCl の内服を治療の基本とする。具体的には 75 mmol (5.6 g) の KCl の内服 60 ~ 120 分後で 0.4 mEq/L 程度の上昇が期待できる。K の血管内補給が必要な場合も多いが、この場合、EKG モニター下にグルコースを含まない輸液 (生理食塩水など) を使用し、末梢血管からの場合は KCl 濃度 20 ~ 40 mEq/L で速度 10 ~ 20 mEq/時間、1 日当たり 80 mEq を上限に投与する。生命の危険のある低 K 血症では中心静脈 (大腿静脈が心臓より遠いのでよい) より 200 mEq/L の濃度 (1 MKCl 液 20 mL + 生理食塩水 80 mL) で、20 ~ 30 mEq/時間 (100 mEq/時間まで可との記載もあり) の速度で補正を行う。この場合、必ず 1 時間おきに血清 K 値を測定し過剰投与に注意する。特に、低 Cl 性代謝性アルカローシス合併時には、Cl 負荷によりアルカローシスが補正される過程で細胞外への K の移行が促進されるため K 値が期待以上に上昇する可能性を考慮しておく。

(3) ステップ3

低 P 血症、低 Mg 血症があれば対処する。糖尿病性ケトアシドーシスでは低 P 血症を合併するためリン酸 2 カリウム (K_2PO_4) の投与を選択する場合もあるが、 K_2PO_4 の投与速度も 20 mEq/時間以下に制限する。低 Mg 血症には 20 mL の 10% $MgSO_4$ を血圧・心電図モニター下に 10 ~ 20 分かけて静脈投与する。

(4) ステップ4

食事での K の摂取は重要だが、リン酸 K やクエン酸 K の形での摂取となるため、Cl 欠乏を合併することが多い低 K 血症では、KCl の内服を必要とすることも多い。KCl の内服量の目安は 40 ~ 100 mmol (3 ~ 7.5 g) 分 2 ~ 分 3 である。この場合、消化管潰瘍の予防処置を行っておく。そのほか、K 排泄性利尿薬の減量、K 保持性利尿薬の使用、 β blocker の使用、プロトンポンプ阻害薬 (嘔吐による胃酸喪失を伴う場合) を必要に応じて組み合わせて補正を行う。

4) 低 K 血症の鑑別診断 (表 3)

(1) ステップ1

偽性低 K 血症の鑑別 (長期放置サンプル・白血球増加 (白血病) で血清 K 値が低下する場合がある)、低 K 血症をきたす薬剤 (グリチルリチン・利尿薬・下剤・抗菌薬・インスリン・喘息治療薬・キニーネ) の使用の有無、低 K 血症をきたす内分泌異常のサイン (糖尿病・甲状腺機能亢進・Cushing 症候群) の有無を検討し、採血で電解質 (Mg・Ca を含む)、BUN、Crtn、血清浸透圧、末血、

血液ガス, 血清レニン, アルドステロン, 採尿で pH, 浸透圧, Crtn, 電解質 (Mg・Ca を含む) の測定を行う。

(2) ステップ 2

尿 K 排泄が 15 mEq/gCrtn 以下の場合, 低 K 血症の原因として, ①食事摂取低下, ②細胞内への移行の亢進, ③利尿薬の使用や嘔吐・発汗から時間が経っている場合を考える。細胞内への K の移行が亢進する原因としてインスリン (高血糖治療中の死の最大の原因), 交感神経活動亢進 [禁酒, 急性心筋梗塞, 重症頭部外傷, 喘息治療薬 ($\beta 2$ 刺激薬・テオフィリン), 陣痛抑制薬, 咳止め薬ややせ薬のエフェドリン, カフェイン], キニーネの毒性, バリウム塩の摂取, 遺伝性低 K 血症性周期性四肢麻痺 (安静時炭水化物食摂取後発症), 甲状腺中毒性周期性四肢麻痺 (安静時炭水化物食摂取後に発症・低 P 血症, 低 Mg 血症を合併する。 β blocker が著効する。) があげられる。

(3) ステップ 3

尿 K 排泄が 15 mEq/gCrtn 以上の場合, 低 K 血症の原因は腎性の K 喪失である。尿 K 排泄が 15 mEq/gCrtn 以上で血圧が上昇している場合は, レニン, アルドステロン, コルチゾールを測定し, アルドステロンあるいはコルチゾールが高値となる原発性および二次性アルドステロン症・腎血管性高血圧, グルココルチコイド過剰症などの鑑別を行う。この場合, TTKG (82頁 高 K 血症の項参照) が 4 以上であることも確認しておくといよい。

(4) ステップ 4

尿 K 排泄が 15 mEq/gCrtn 以上で血圧が上昇していない場合は, 代謝性アシドーシス, 代謝性アルカローシスの鑑別を行う。代謝性アシドーシスの場合は 1

表 3 低 K 血症の鑑別診断

- ・ステップ 1
呼吸障害, 筋障害の有無→緊急治療
偽性低 K 血症, 高血圧, 低 Mg 血症, 低 P 血症, 内分泌異常の有無
問診 (薬剤)
- ・ステップ 2
尿 K 15mEq (59mg) /日 (または/gCrtn) 以下→腎外性
- ・ステップ 3
尿 K 15mEq (59mg) /日 (または/gCrtn) 以上→腎性
血圧上昇あり→レニン・アルドステロン・コルチゾール・TTKG 測定
血圧上昇なし→代謝性アシドーシス・代謝性アルカローシスの有無検討
- ・ステップ 4
代謝性アルカローシスあり→尿 Cl 濃度・尿 Ca/尿 Crtn mol 比を測定

型（遠位型）または2型（近位型）の尿細管性アシドーシスを疑う。代謝性アルカローシスの場合は尿Cl濃度が10 mEq/L以下では嘔吐・下痢を、20 mEq/L以上では尿Ca/尿Crtn mol比を測定し、0.20以上でループ利尿薬の使用またはBartter症候群を、0.15以下ではサイアザイド系利尿薬の使用またはGitelman症候群を疑う。

5) 高K血症

高K血症では心停止による突然死の可能性に注意する。血清K濃度が6.0 mEq/L以上の場合、まず心電図を検討する。高K血症と心電図所見の関係は、Mild (5.5 ~ 6.5 mEq/L) : 心筋の再分極に影響 (T波の形態変化), Mild ~ Moderate (6.5 ~ 8.0 mEq/L) : 心臓の伝達抑制 (PR, QRSの延長), Severe (8.0 mEq/L以上) : P波の消失, QRSが延長しT波と融合 (サイン波の形態をとる), 洞性徐脈, 洞停止, 室性徐脈, VT, VFとなっている。テント状T波以外の心毒性を認める場合はカルシウム経静脈投与 (高K血症の治療の項参照) の対象となる。また心電図異常の心毒性検出試験としての検出感度は決して高くないため、心電図異常を認めない場合も心電図モニターは必ず行う。不整脈時のリドカインの使用は、高K血症ではVFや心停止を遷延化するため避ける (Naチャンネルの阻害作用が増強)。また、高K血症の心電図変化は透析患者では出現しにくく、上行性の運動麻痺 (ギランバレー様で筋への影響ではなく神経への影響) で症状が出現することがある。高K血症治療開始後は一過性の治療と継続的な治療を組み合わせることを忘れないことが重要である。

6) 高K血症の治療

(1) ステップ1: 高K血症による心臓への影響を抑制

カルシウム (Ca) の投与は高K血症の脱分極阻害作用を改善するので、即効性だが一過性である。効果発現は1~3分後で、30~60分の効果持続が期待される。具体的には10%グルコン酸Ca (末梢静脈注射可能10 mL/5分) または10%塩化Ca (中心静脈よりのみ投与可能3~4 mL/5分) を行う。この量の投与により心電図の改善を認めない場合、または心電図異常が再出現する場合は再投与を行う。ジギタリス内服中の場合、高Ca血症はジギタリス毒性を増強するため、さらにゆっくり投与する。具体的には5%ブドウ糖100 mL + 10%グルコン酸Ca 10 mLを20~30分で投与する。重曹と混ぜると沈殿するので混注は禁忌である。

(2) ステップ2：細胞内へのKの移行を促進

- ①ブドウ糖・インスリン投与（GI）療法は10～20分で効果が発現し、4～6時間持続する。具体的には血糖値が200 mg/dL以上ならインスリン単独投与（10 U レギュラーインスリン静注後、血糖のモニター）を行い、血糖値が200 mg/dL以下ならブドウ糖5～10 gにインスリン1 Uの割合で投与する。投与プロトコールには点滴法と静注法があり、点滴法では10%ブドウ糖500 mL + インスリン10 Uを60分以上かけて投与し、血糖のモニターを行う。静注法ではインスリン10 U静注後、50%ブドウ糖50 mL静注し、その後5%ブドウ糖500 mLを50 mL/時間で投与して、血糖のモニターを行う。静注法では低血糖が起こりやすいので血糖のモニターに特に注意が必要である。
- ② β 2アゴニストの高K血症への使用についてはGI療法と相加的な作用が報告されており、その効果も一過性であるが安定しているといわれている。ただし腎不全例では20～40%で無効である。喘息発作時の β 2アゴニストの治療量は、皮下注ではテルブタリン（ブリカニール[®]）0.2 mg（30～90分で効果発現）、吸入ではサルブタモール（ベネトリン[®]）1.5～2.5 mgを10分以上かけて（30分で効果発現、2～6時間持続）と記載されている。血糖値と脈拍が増加するので虚血性心疾患では使用に注意が必要である。
- ③重曹は、アシデミアの症例に他剤と併用して使用する。それ以外の場合は効果が得られないことが多い。具体的には7%溶液（メイロン）40 mLを、5～10分で静注（CKDステージ3以上 = eGFR 60 mL/分/1.73 m²以下の腎不全では20 mL）する。慢性腎不全時の代謝性アシドーシスに伴う高K血症には重曹1.5～3.0 g/日の内服を行う。

(3) ステップ3：Kの体外への除去

- ①利尿薬の使用は低レニン低アルドステロン例や腎臓からのK排泄障害例で有効である。ただし効果発現は遅く、腎不全では効果が限局的である。具体的にはフロセミド（ラシックス[®]）を20 mg静注する。緊急性が低い場合は経口でフロセミドやサイアザイド系利尿薬を併用して治療を行うこともある。
- ②イオン交換樹脂は1.0 gで0.5～1.2 mEqのKを吸着する。内服の効果発現は4～24時間後である。具体的にはアーガメイトゼリー3～6個 分3、またはカリメート、ケイキサレート15～30 g（便秘を防ぐため同量の10%ソルビトールと一緒に内服）を1～4回/日使用する。注腸の効果発現は30分程度であり、即効性を期待する場合に6時間おきに施行する。虚血性腸炎と腸壊死の発症を防ぐためにソルビトールは使用せず、以下のプロトコール

で行う。まず浣腸して排便する。イオン交換樹脂 30～50 g/100 mL 温水を重力により注入後、50～100 mL 温水でチューブをフラッシュする。30～60 分貯留後 250～1,000 mL 温水で洗浄排泄する。イオン交換樹脂使用の副作用として低 Ca 血症、水・Na 負荷、リチウム吸収阻害、低 K 血症がある。

- ③透析例の透析間高 K 血症、SLE や腎移植シクロスポリン使用時の低アルドステロン血症、4 型尿細管性アシドーシスではヒドロコルチゾンの効果が期待できるが、血圧上昇のリスクが高いためあまり使用されない。具体的にはフロリネフ® 0.1～0.4 mg/日の内服を行う。
- ④透析では 3～5 時間で 40～120 mmol の K の除去が可能である。ただし急激な K の低下は高血圧、不整脈の原因となることがある。また $\beta 2$ アゴニストやインスリン、グルコース、メイロンの使用後の透析は K 除去には不利に働き、透析後のリバウンドも大きいので透析終了後の心電図モニターが重要である。

7) 高 K 血症の鑑別診断 (表 4)

(1) ステップ 1

高 K 血症の原因としては、① K の摂取過剰または組織崩壊による細胞内からの K の遊離、②細胞内から細胞外への K の再分布、③腎臓からの K の排泄障害があげられる。最も可能性が高い原因は、腎不全、薬剤、高血糖、高齢である。高 K 血症の原因薬剤としては、NSAIDs、COX-2 阻害薬、免疫抑制薬 (シクロス

表 4 高 K 血症の鑑別診断

- ・ステップ 1
心電図変化の有無→緊急治療
偽性高 K 血症、腎不全、アシドーシスの有無
問診 (薬剤)
- ・ステップ 2
尿 K 40mEq (156mg) /日 (または/gCrtn) 以上→腎外性
- ・ステップ 3
尿 K 40mEq (156mg) /日 (または/gCrtn) 以下→腎性
尿 Na、TTKG 測定
- ・ステップ 4
TTKG 6 以下の場合
レニン、アルドステロン、(尿アニオンギャップ) 測定
フロリネフ負荷後 TTKG 測定

ポリン・タクロリムス), アミロライド (トリテレン[®]), ST合剤 (バクタ[®]), ペンタミジン (ベナンボックス[®]), ナファモスタット (フサン[®]), ACE阻害薬, アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB), アルドステロン拮抗薬などがある。薬剤の使用や食事内容を検討するとともに原因の鑑別を進めるために, 血清の電解質 (Mg・Caを含む), BUN, Crtn, 浸透圧, 末血, 血液ガス, 尿の pH, 浸透圧, Crtn, 電解質 (Mg・Caを含む) を検討する。まず検討することは, ①偽性高K血症の有無, ②腎不全の有無, ③アシドーシスの有無である。偽性高K血症は採血中, 採血後にK濃度が上昇する病態で, 原因は採血時の過剰駆血, 検体放置, 血小板増多, 白血球増多, 赤血球膜異常, 呼吸性アルカローシスである。診断は大腿静脈のような大静脈や動脈からのヘパリン加採血による血漿K濃度の測定が正常であることからなされる。

(2) ステップ2

尿K測定を行い, 尿K 40 mEq/日 (または/gCrtn) 以上かどうかを検討する。尿K 40 mEq/日 (または/gCrtn) 以上の場合は, Kの摂取過剰または組織崩壊の存在, またはKの再分布異常の存在を疑う。Kの摂取過剰または組織崩壊による高K血症の原因としては, 輸血, 横紋筋融解, 腫瘍崩壊があげられる。Kの再分布異常としては高浸透圧 (マンニトールや高血糖) による細胞内からの遊離, 透析患者の絶食 (インスリンの低下に伴う), 薬剤 [シクロスポリン, イソフロレン, ニコランジル (シグマート[®]), ジゴキシシン, フッ素中毒 (Na/K ATPase 阻害による), β -blocker, サクシン麻酔] などがあげられるが, 基本的に問診やルーチンの採血項目から概ね予想がつくことが多い。

(3) ステップ3

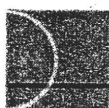
尿K排泄が40 mEq/日以下の場合は尿NaとTTKGを評価する。尿Naが25 mEq/L以下では塩分欠乏が高K血症の一因であるといえる。TTKGはTranstubular K Gradientの略で, 集合管におけるK分泌能を示す指標=アルドステロンが集合管できちんと働いているか否かの指標である。ただし尿Naが25 mEq/L以上で尿浸透圧>血清浸透圧の場合にのみ測定の意義がある。具体的には以下の式で計算される。

$$\text{TTKG} = \{(\text{尿 K}) \times (\text{血清浸透圧})\} / \{(\text{血清 K}) \times (\text{尿浸透圧})\}$$

$$\text{K: 1 mg/dL} = 0.26 \text{ mEq/L (0.26 mmol/L)}$$

正常はTTKG 7~9であり, TTKG 9以上はK分泌亢進=集合管でのアルドステロン系の機能亢進を, TTKG 6以下 (2以下になることが多い) はK分泌低下=集合管でのアルドステロン系の機能低下を示す。尿K排泄が40 mEq/日以下でTTKGが7以上の場合は遠位尿細管以降への尿流量の低下 (脱水や腎不全

のため) が原因である。尿 K 排泄が 40 mEq/日以下で ETTKG が 6 以下の場合には集合管でのアルドステロン系の機能低下を示し、腎性の高 K 血症を疑う。この場合、レニン、アルドステロンの測定から、3つのタイプ(低アルドステロン型・低レニン低アルドステロン型・尿細管機能障害型)の鑑別が概ね可能である。フロリネフ負荷テストに対する TTKG の反応をみると、鑑別はより明確になる。このような腎性の高 K 血症では、アルドステロン系の作用低下状態のために 4 型尿細管性アシドーシスを合併することが多い。



4. カルシウム (Ca)

1) Ca の制御機構

Ca もほかの電解質と同様に、摂取と排泄(主に尿中)のバランスにより体内量が規定される。Na や K と異なる点は、体内総 Ca の 99% は骨や歯など硬組織に存在しており、必要に応じて組織から遊離してくることである。つまり、食餌 Ca 摂取と腸管からの吸収、骨への取り込み・放出、腎臓での Ca の排泄・再吸収と、Ca 代謝の司令塔である副甲状腺の 4 つの臓器の異常が組み合わさることで Ca 異常は顕在化することとなる。血清 Ca 濃度を実際に制御するのは、血清イオン化 Ca 濃度それ自体、副甲状腺で分泌される副甲状腺ホルモン (PTH: parathyroid hormone)、腎臓で活性化されるビタミン D である。血清 Ca 値を評価する際の注意点は、血清中の Ca はイオン化型と蛋白結合型の形で存在しているが、生理活性に関与するのはイオン化 Ca 濃度であるという点である。通常、血清 Ca 濃度は総 Ca 濃度を測定しているため、評価する際には補正 Ca 濃度を計算する。補正 Ca 濃度は血清 Ca 濃度を血清アルブミン値で補正した値であり、アルブミン値が 4 mg/dL 以下の場合、以下の式で計算される。

$$\text{補正 Ca : mg/dL} = (\text{Ca : mg/dL}) + \{4.0 - (\text{Alb : mg/dL})\}$$

この補正式は便宜上のものであり、例えば Ca とアルブミンの結合はアシドーシスでは低下、アルカローシスでは増加するが、この補正式では考慮されていない。血清 Ca 値異常を疑うときは補正 Ca の計算のみでなく、可能な限りヘパリン採血全血を用いたイオン化 Ca も測定しておくことが望ましい。

2) 低 Ca 血症

補正 Ca 濃度 8.5 mg/dL 以下またはイオン化 Ca 濃度 1.05 mmol/L (= 2.1mEq/L) 以下の場合をいう。症状は神経(いらいら、うつ、認知能力の低下)および神経

筋症状（筋痙攣、指のしびれ感、気管攣縮、喉頭攣縮）が主であり、重篤な場合は緊急治療の適応である。所見としては心電図異常（QT短縮、不整脈）、Chvosteck兆候（外耳孔前部の顔面神経幹を叩くと顔面筋が収縮）、Trousseau兆候（収縮期圧以上のマンシェット駆血3分以上で助産婦の手が誘発）を認める。長期間の低Ca血症では皮膚乾燥、脱毛、つめや歯の脆弱化、大脳基底核と皮質の石灰化、骨病変（くる病＝小児の成長障害、骨軟化症＝大人の易骨折）を生じる。ガドリニウム系造影剤の使用後に検査上低Caになる（実際は違う）ことがあり、偽性低Ca血症と呼ぶ。

3) 低Ca血症の治療

(1) ステップ1

神経および神経筋症状を認める緊急時は、心電図モニター下に10mLの8.5%グルコン酸Caを5～10分で経静脈投与、効果が不十分な場合はさらに10mLを追加投与し、その後、維持療法として、補正Ca濃度、できればイオン化Ca濃度のモニター下に過剰投与に注意しながら10mLの8.5%グルコン酸Ca投与を4～6時間おきに繰り返す。グルコン酸Caの持続投与を行うこともある。低Ca血症の補正時には、低Mgと高Pの補正が非常に重要である。高P血症を合併した低Ca血症は、腎不全で認められる場合がほとんどであるが、Ca投与によりCa×P積が上昇しリン酸Caが析出する危険があるので、血液透析やP吸着剤で管理するほうが無難である。低Mg血症合併時は、Mgの補給を行わないとCaの補正は成功しない。具体的には20mLの10%MgSO₄を血圧・心電図モニター下に10～20分かけて静脈投与する。

(2) ステップ2

軽度の低Ca血症は内服で十分管理可能である。Ca製剤（乳酸Caまたは炭酸Caを1.5g/日程度から開始し増量）、活性化ビタミンD製剤[1α(OH)₂D₃ 0.25～0.5μg/日または1,25(OH)₂D₃ 0.25μg/日]、サイアザイド系利尿薬（フルイトラン1～2mg/日、尿Ca排泄低下作用あり）を組み合わせ、補正Ca値は正常下限、異所性石灰化を防ぐため補正Ca×P値55以下、腎石灰化や尿路結石を防ぐためスポット尿で尿Ca(mg/dL)/尿Crtn(mg/dL)を計算し、比が0.25以下になるように管理する。低Mg血症に対しては酸化Mg 0.3g/日程度から開始し、下痢に注意しながら投与量を調整する。腎不全に合併した高P血症を認めた場合は緊急時には血液透析を考慮し、時間的な余裕があればP吸着薬（炭酸Ca 1.5g/日程度より開始）の使用や食事療法（P制限）を行う。

4) 低 Ca 血症の鑑別診断 (表 5)

(1) ステップ 1

緊急補正の必要性の有無を検討し対応する。必ず補正カルシウムの計算と、可能であればイオン化 Ca 値の評価を行う。低 Ca 血症をきたす原因薬剤の使用の有無、アシドーシスの有無、腎機能、低 Mg 血症の有無をチェックする。低 Ca 血症をきたす原因薬剤として、高 Ca の治療薬 (89 頁 高 Ca 血症の治療の項参照)、クエン酸 (輸血内)、抗ウイルス薬 (フォスカルネット)、フッ素中毒、抗真菌薬 (ペンタミジン・ケトコナゾール)、抗癌薬 (アスパラギナーゼ・シスプラチン・ドキシソルビシン) などがある。

(2) ステップ 2

Ca と PTH の関係の評価する (PTH の評価は intact PTH で評価する)。Ca が低いと PTH 分泌は刺激されるので、低 Ca 血症の場合には PTH 値が基準値範囲内であっても低めであれば軽度の副甲状腺機能低下症 (先天性または後天性) の可能性を考慮する。

(3) ステップ 3

PTH が高値で高 P 血症 (3.5 mg/dL 以上) の場合は、偽性副甲状腺機能低下症 (PTH 受容体の機能異常) を、PTH が高値で低 P 血症 (3.5 mg/dL 未満) の場合は、尿中 Ca 排泄と血清 25 (OH)₂D₃、血清 1,25 (OH)₂D₃ の評価を行い、ビタミン D 欠乏症 [血清 25 (OH)₂D₃ 低値]、ビタミン D 依存性くる病 [VDDR-I: ビタミン D 合成酵素 1- α の異常, 血清 25 (OH)₂D₃ 正常, 血清 1,25 (OH)₂D₃ 低値]、ビタミン D 抵抗性くる病 [VDDR-II: ビタミン D 受容体の異常, 血清 1,25

表 5 低 Ca 血症の鑑別診断

・ステップ 1
緊急性の有無→緊急治療
問診 (薬剤)
偽性低 Ca 血症、アシドーシス、低アルブミンの有無
イオン化 Ca の測定
・ステップ 2
PTH、IP、腎機能の測定、Ca と PTH の関係の評価
・ステップ 3
PTH 低値→副甲状腺機能低下症
PTH 高値、高 P 血症 (3.5mg/dL 以上) →偽性副甲状腺機能低下症
PTH 高値、低 P 血症 (3.5mg/dL 未満) →尿中 Ca 排泄、1,25 および 25 ビタミン D 測定

(OH)₂D₃ 高値] を鑑別する。

5) 高 Ca 血症

補正 Ca 濃度 12 mg/dL 以上またはイオン化 Ca 濃度 1.35 mmol/L (=2.7 mEq/L) 以上の場合をいう。高 Ca 血症の臨床症状は、血清 Ca 値の増加の程度と増加速度に依存する。血清 Ca は腎尿細管ヘンレの上行脚の Ca-sensing receptor (CaR) 刺激を介して Ca 利尿を生ずる。この働きと PTH による Ca 吸収促進のバランスで高 Ca 血症が生じていることが多い。Ca 利尿が亢進した状況で水分摂取が不十分になると、脱水を生じ緊急治療の対象となる（高 Ca 血症性クライシス）。高 Ca 血症の臨床症状としては、精神異常、うつ、倦怠感、筋力低下、便秘、嘔気、嘔吐（まれに消化管潰瘍、膵炎）、所見としては心電図異常（QT 短縮）、尿路結石、腎石灰化（副甲状腺機能亢進症の 15～20%）などがある。早期の副甲状腺機能亢進症に伴う軽度の高 Ca 血症が心血管疾患発症のリスクとなることも報告されており、早期発見、治療の必要性が認識されつつある。

6) 高 Ca 血症の治療

(1) ステップ 1

まず、高 Ca 血症性クライシスの有無を検討する。高 Ca 血症性クライシスは高 Ca 血症により悪心、嘔吐、高度脱水、乏尿、意識障害などを呈し、その結果さらに急激に高 Ca 血症が進行（15 mg/dL 以上）する状態をいい、輸液を中心とした緊急治療の適応である。具体的な治療法を以下に示す。

- ①生食 2,000～4,000 mL + フロセミド 40 mg/日、その後 3,000～6,000 mL/日で維持、脱水の補正度を検討しながらフロセミドを追加する。血清 Ca 濃度を上昇させるサイアザイド系利尿薬の使用は禁忌である。
- ②パミドロネート（アレディア[®]）30～45 mg またはインカドロネート（ビスフォナール[®]）10 mg またはアレンドロネート（テイロック[®]、オンクラスト[®]）10 mg を生理食塩水 500～1,000 mL で 4 時間以上かけて点滴静注、またはゾレドロネート（ゾメタ[®]）4 mg を生理食塩水 100 mL で 15～30 分かけて点滴静注。一回の投与で効果は 1～2 週間持続する。
- ③エルカトニン（エルシトニン[®]）40 単位 2 回/1 日筋注。破骨細胞の抑制。効果は早いが一過性なので、必ずビスホスネート製剤と併用する。
- ④プレドニゾロン 20 mg 静注。効果は遅い。
- ⑤血液透析（特に低 Ca～無 Ca 透析液使用）。

(2) ステップ2

緊急性が低い場合、治療は原疾患によって決定される。ただし、脱水はほぼすべてのケースで合併しているため、飲水指導や必要なら補液を行う。高Ca血症に対してビスホスホネート製剤の投与は必ず経静脈投与を選択する。具体的な投与法はステップ1参照。

(3) ステップ3

血液腫瘍（多発性骨髄腫、ホジキン病）やビタミンD代謝異常症（肉芽性疾患、ビタミンD中毒）ではグルココルチコイド（プレドニゾン1mg/kg/日 内服）、PTHrPの分泌亢進時には22-oxacalcitol（オキサロール[®]）、原発性副甲状腺機能亢進症ではcinacalcet（レグパラ[®]）による効果が期待できる。

7) 高Ca血症の鑑別診断（表6）

高Ca血症の原因の大部分は原発性副甲状腺機能亢進症（45～50%）と悪性腫瘍関連疾患（45%）である。残りの5～10%は多発性内分泌腫瘍（MEN）、家族性低Ca尿性高Ca血症、薬剤、結節性疾患などを原因とするものである。

(1) ステップ1

緊急補正の必要性の有無を検討し対応する。必ず補正Caの計算と、可能であればイオン化Ca値の評価を行う。高Ca血症をきたす原因薬剤の使用の有無を検討し、アシドーシスの有無をチェックする。高Ca血症をきたす原因薬剤として、リチウム、ビタミンA中毒、エストロゲン、抗エストロゲン、サイアザイド系利尿薬、テオフィリン、大量のミルクと制酸剤内服によるミルク・アルカリ症候群、ビタミンD中毒などがある。薬剤で高Ca血症をきたした場合には、初期の原発性副甲状腺機能亢進症を合併している可能性に常に注意する。また、一般的にNSAIDsや脱水で薬剤性の高Ca血症が顕在化しやすい。

表6 高Ca血症の鑑別診断

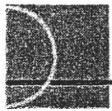
- ・ステップ1
クライシスの有無→緊急治療
問診（薬剤、無動）
偽性高Ca血症、アシドーシス、低アルブミンの有無
イオン化Caの測定
- ・ステップ2
PTHの測定、CaとPTHの関係を評価
- ・ステップ3
PTH低値の場合、PTHrPと1,25ビタミンDを評価

(2) ステップ2

CaとPTHの関係を評価する(PTHはintact PTHで評価しておく)。Caが高いとPTH分泌は抑制されるので、高Ca血症の場合にはPTH値が基準値範囲内であっても高めであれば軽度の原発性副甲状腺機能亢進症の可能性があることに注意する。原発性副甲状腺機能亢進症は副甲状腺からのPTH異常産生のために高PTH、高Ca、低Pをきたす病態であり、高Ca血症の原因の約半分を占める。昔は線維性骨炎や腎石灰化で発見されることが多かったが、最近は軽度で間欠的な高Ca血症、PTH基準値内高めで発見されることも多い。

(3) ステップ3

PTH低値の場合、PTHrPと1,25ビタミンDを評価する。PTHrPは高Ca血症合併悪性腫瘍の80%で産生され、特に精巣、腎、乳、卵巣腫瘍やリンパ腫(HTLV-1・ノンホジキン)などで高頻度の産生を認める。また悪性腫瘍の骨転移や多発性骨髄腫では骨破壊に伴う高Ca血症を認める。腫瘍性疾患では、腫瘍がビタミンDを活性化するためビタミンDの内服や日光への曝露で高Caとなる。原因はサルコイドーシス、シリコン誘導性、真菌感染(カンジダ、コクシジオイデス)、AIDSのカリニ肺炎、Wegener肉芽腫、結核などである。



おわりに

以上、本稿では水電解質異常症、特にその中でも水、Na、K、Ca制御機構と関連する疾患、および治療法を中心に述べた。これ以外に重要な電解質としてP、Mgがある。P、Mgの制御機構については近年新たな知見も得られ、非常に研究も活発な領域である。本稿で水電解質代謝異常に興味をもたれた方は、他書にてさらなる研鑽を積まれることをお勧めしたい。

(川田典孝, 守山敏樹)

文 献

- 1) Brenner BM. The Kidney, 8th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008.
- 2) Reilly RF, Perazella MA. Nephrology In 30 Days (佐藤武夫, 吉田一成 監. 30日で学ぶ腎臓病). 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007.
- 3) 特集 水電解質と輸液. 日腎会誌 2008; 50: 69-146.
- 4) 北岡建樹. よくわかる輸液療法のすべて. 大阪: 永井書店, 2003.
- 5) 今井圓裕 編著. 腎臓内科レジデントマニュアル. 東京: 診断と治療社, 2000.

Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population

Enyu Imai · Masaru Horio · Tsuyoshi Watanabe · Kunitoshi Iseki · Kunihiro Yamagata · Shigeko Hara · Nobuyuki Ura · Yutaka Kiyohara · Toshiki Moriyama · Yasuhiro Ando · Shoichi Fujimoto · Tsuneo Konta · Hitoshi Yokoyama · Hirofumi Makino · Akira Hishida · Seichi Matsuo

Received: 28 January 2009 / Accepted: 28 April 2009 / Published online: 11 June 2009
© Japanese Society of Nephrology 2009

Abstract

Background We previously estimated the prevalence of chronic kidney disease (CKD) stages 3–5 at 19.1 million based on data from the Japanese annual health check program for 2000–2004 using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation multiplied by the coefficient

0.881 for the Japanese population. However, this equation underestimates the GFR, particularly for glomerular filtration rates (GFRs) of over 60 ml/min/1.73 m². We did not classify the participants as CKD stages 1 and 2 because we did not obtain proteinuria data for all of the participants. We re-estimated the prevalence of CKD by measuring proteinuria using a dipstick test and by calculating the GFR using a new equation that estimates GFR based on data from the Japanese annual health check program in 2005.

This work was presented in part at the 50th Annual Meeting of the Japanese Society of Nephrology at Fukuoka in 2008.

E. Imai (✉)

Department of Nephrology,
Osaka University Graduate School of Medicine,
Suita, Osaka 565-0871, Japan
e-mail: ADS12069@nifty.com

M. Horio

Department of Functional Diagnostic Science,
Osaka University Graduate School of Medicine,
Osaka, Japan

T. Watanabe

Third Department of Medicine,
Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

K. Iseki

Dialysis Unit, University Hospital of The Ryukyus,
Nishihara, Okinawa, Japan

K. Yamagata

Department of Nephrology, Institute of Clinical Medicine,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

S. Hara

Health Medical Center, Toranomon Hospital,
Tokyo, Japan

N. Ura

Department of General Medicine,
Teine Keijinkai Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

Y. Kiyohara

Department of Environmental Medicine, Graduate School
of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

T. Moriyama

Healthcare Center, Osaka University, Osaka, Japan

Y. Ando

Department of Nephrology, Jichi Medical School,
Tochigi, Japan

S. Fujimoto

First Department of Medicine, Miyazaki University,
Miyazaki, Japan

T. Konta

First Department of Medicine, Yamagata University,
Yamagata, Japan

H. Yokoyama

Division of Nephrology, Kanazwa Medical University,
Ishikawa, Japan

H. Makino

Department of Nephrology, Diabetes and Rheumatology,
Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

A. Hishida

First Department of Medicine, Hamamatsu University School of
Medicine, Shizuoka, Japan

Methods Data were obtained for 574,024 (male 240,594, female 333,430) participants over 20 years old taken from the general adult population, who were from 11 different prefectures in Japan (Hokkaido, Yamagata, Fukushima, Tochigi, Ibaraki, Tokyo, Kanazawa, Osaka, Fukuoka, Miyazaki and Okinawa) and took part in the annual health check program in 2005. The glomerular filtration rate (GFR) of each participant was computed from the serum creatinine value using a new equation: $GFR (ml/min/1.73 m^2) = 194 \times Age^{-0.287} \times S-Cr^{-1.094}$ (if female $\times 0.739$). The CKD population nationwide was calculated using census data from 2005. We also recalculated the prevalence of CKD in Japan assuming that the age composition of the population was same as that in the USA.

Results The prevalence of CKD stages 1, 2, 3, and 4 + 5 were 0.6, 1.7, 10.4 and 0.2% in the study population, which resulted in predictions of 0.6, 1.7, 10.7 and 0.2 million patients, respectively, nationwide. The prevalence of low GFR was significantly higher in the hypertensive and proteinuric populations than it was in the populations without proteinuria or hypertension. The prevalence rate of CKD in Japan was similar to that in the USA when the Japanese general population was age adjusted to the US 2005 population estimate.

Conclusion About 13% of the Japanese adult population—approximately 13.3 million people—were predicted to have CKD in 2005.

Keywords Chronic kidney disease · Japanese · eGFR · Serum creatinine

Introduction

The number of chronic dialysis patients has been increasing over the last three decades in Japan, and it reached to 275,119 in 2007 [1]. The number of new dialysis patients has continuously increased, and 36,909 patients developed end-stage kidney disease (ESKD) in 2007 [1]. The latent chronic kidney disease (CKD) population therefore appears to be enormous in Japan. In addition, a growing body of evidence suggests that individuals with CKD are at high risk of cardiovascular disease (CVD) [2–4]. Thus, in order to gain a deeper knowledge of the target CKD population for better public policy making and government administration of medical affairs, it is necessary to estimate the prevalence of CKD in Japan with a nationwide epidemiological study.

In our previous study, we estimated the prevalence of CKD stages 3–5 at 19.1 million [5] based on data from the

Japanese annual health check program in 2000–2004 using the MDRD equation multiplied by a coefficient of 0.881 for the Japanese population. However, this underestimates GFR, particularly for GFRs of over 60 ml/min/1.73 m² [6]. Therefore, the prevalence of CKD may be overestimated when using this equation. The creatinine was measured by an enzymatic method as well as by the uncompensated Jaffe method during that time period, and we corrected the creatinine to the uncompensated Jaffe method. In addition, we did not classify the participants as CKD stage 1 or 2 because we did not correct the data on proteinuria for all of the participants.

The Japanese Society of Nephrology recently established an equation for estimating GFR from serum creatinine and age for the Japanese general population [7]. The new equation provides reasonably accurate estimated GFR (eGFR) values for clinical practice and epidemiological study.

In this study, we used the new Japanese equation for estimating GFR, and the data were sampled from over half a million members of the general population who participated in an annual health check-up program in 2005 conducted in 11 prefectures of Japan; serum creatinine levels were calibrated against a central laboratory.

Methods

Study population

In this study, serum creatinine values were obtained from 574,024 members of the adult population (male 240,594, female 333,430) who participated in a large-scale annual health check-up program that was conducted in 11 prefectures of Japan (Hokkaido, Yamagata, Fukushima, Tochigi, Ibaraki, Tokyo, Kanazawa, Osaka, Fukuoka, Miyazaki and Okinawa) in 2005. All of the participants remained anonymous and the study was conducted according to Japanese privacy protection laws and ethical guidelines for epidemiological study published by the Ministry of Education, Science and Culture and the Ministry of Health, Labor and Welfare in 2005.

Calibration of serum creatinine values

Serum samples were assayed by an enzymatic method in all participating laboratories. To calibrate the samples, ten laboratories measured the calibration panel of 40 samples that was kindly provided by Dr. Frederic van Lante, Cleveland Clinic (Cleveland, Ohio). The creatinine values obtained in each laboratory were compared with the IDMS-traceable value at Cleveland Clinic (Cleveland, Ohio).

S. Matsuo
Department of Nephrology,
Nagoya University Graduate School of Medicine,
Nagoya, Japan

The serum creatinine values measured at each local laboratory (X) were corrected to the IDMS-traceable value obtained at Cleveland Clinic by the following formulae:

$$\text{Miyazaki: } Y = 1.0617 X - 0.1128$$

$$\text{Yamagata: } Y = 1.0543 X - 0.0482$$

$$\text{Tochigi: } Y = 0.9558 X + 0.0851$$

$$\text{Okinawa: } Y = 1.0176 X - 0.0644$$

$$\text{Tokyo: } Y = 1.0595 X - 0.0760$$

$$\text{Ibaraki: } Y = 1.0356 X + 0.0074$$

$$\text{Hokkaido: } Y = 1.0418 X + 0.0600$$

$$\text{Fukushima: } Y = 1.0429 X - 0.0625$$

Data from Ishikawa, and Osaka were not corrected because their data were accurate enough to be used without correction. Data from Fukuoka were not corrected on procedural grounds.

Estimation of GFR using the new Japanese equation for estimated GFR from serum creatinine

The GFR of each participant was calculated from their serum creatinine value (SCr) and their age using the new Japanese equation as follows [7]:

$$\begin{aligned} \text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} &= 194 \times \text{Age}^{-0.287} \\ &\times \text{S-Cr}^{-1.094} \text{ (if female)} \\ &\times 0.739 \end{aligned}$$

Evaluation of renal function and estimation of CKD prevalence

Renal function was evaluated in each participant using the estimated GFR. The prevalence of CKD was calculated for CKD stages 1, 2, 3, and 4 + 5, defined as $\text{GFR} \geq 90$, 89–60, 30–59, and <30 ml/min/1.73 m², respectively. The age-specific prevalence of CKD stages 3–5 (ages 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, and above 80 years) were calculated for each sex for the study population. The prevalence of CKD was also estimated for the general adult population using data on the Japanese adult population (103.2 million) obtained from a census in 2005 [8].

Comparison of the prevalence of CKD in Japan with that in the USA

The Japanese demographic statistics used were the population estimates from the census in 2005 [8].

The prevalence of CKD in the general population was reported on the basis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2004, $n = 13233$) in the USA [9]. The demographic statistics for the USA that were used were the population estimates from a census from 2005 conducted by the Population Projections Branch, US Census Bureau (11 May 2004) [10].

Prevalence of CKD among hypertensive, proteinuric and diabetic populations

Proteinuria was defined as a urinary protein excretion of 1+ or more by dipstick test. Hypertension was defined as a blood pressure of 140/90 mmHg or more. The diabetic population was defined as having HbA1c $\geq 6.0\%$. The age-specific prevalence of CKD in the hypertensive proteinuric and diabetic populations were compared with those in the populations without hypertension, without proteinuria, and with HbA1c $<6.0\%$, respectively.

Distribution of GFR in diabetic and nondiabetic populations

The distribution of estimated GFR in diabetic patients with HbA1c $>6.0\%$ was compared with that in patients with HbA1c $<6.0\%$.

Statistics

Prevalence of proteinuria, hypertension and diabetes are expressed as percentages (%) with respect to the age-specific study population. The prevalences in males and females were compared by chi-square test. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant. Age-specific prevalences of CKD stages are expressed as percentages (%) with respect to the age-specific study population with a 95% confidence interval (CI). The prevalences of CKD for subjects with complications such as hypertension, proteinuria and high HbA1c were compared with the prevalences in subjects without these complications by chi-square test.

Results

Prevalence of proteinuria, hypertension and diabetes in the Japanese general population

The prevalence of dipstick proteinuria (1+ or more) is shown in Fig. 1A. The prevalence of proteinuria in males increased from about 1.7 to 8.7% depending on age, while that in females remained approximately 2% (1.6–2.3%) until age reached the 70. Prevalence of hypertension, as defined by a blood pressure of 140/90 mmHg or more, increased from 5.1 to 41.5% as age increased from the 20s to the 80s in male subjects, while the prevalence also increased from 0.7 to 45.0% in females, although to a lesser extent until the 60s (Fig. 1B). Prevalence of diabetes, as defined by HbA1c $>6.0\%$, increased from 0.2 to 12.9% as age increased from the 20s to 70s in males, while that in females also increased with age, although to a lesser extent (Fig. 1C).

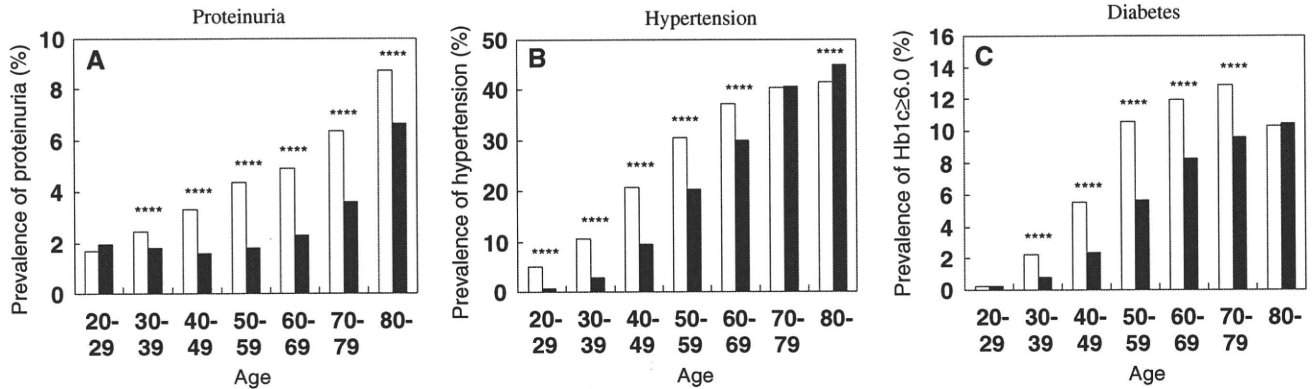


Fig. 1 Prevalence of proteinuria, hypertension, and diabetes in the study population. Proteinuria was defined as 1+ or more by dipstick test (a). Hypertension was defined as a systolic blood pressure of ≥ 40 mmHg, or a diastolic pressure of ≥ 90 mmHg (b). Diabetes was defined as HbA1c $\geq 6.0\%$ (c). White columns male, black columns female. **** $p < 0.0001$ versus female

Table 1 Age-specific prevalence of chronic kidney disease (CKD) stages in males

	Age						
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80 and over
GFR ≥ 90 ml/min/1.73 m²							
N	5166	8684	7325	9056	7714	3374	539
Prevalence (%)	52.7	37.4	20.1	17.1	13.2	6.7	5.0
95% CI	51.7–53.7	36.8–38.1	19.7–20.5	17.4–18.1	12.9–13.4	6.5–6.9	4.6–5.4
GFR 60–89 ml/min/1.73 m²							
N	4629	14295	27704	38167	41638	33190	5455
Prevalence (%)	47.2	61.6	75.9	74.8	71.0	65.6	50.4
95% CI	46.2–48.2	61.0–62.3	75.5–76.4	74.4–75.1	70.6–71.4	65.2–66.0	49.4–51.3
GFR 50–59 ml/min/1.73 m²							
N	5	187	1290	3209	7030	9469	2864
Prevalence (%)	0.1	0.8	3.5	6.3	12.0	18.7	26.4
95% CI	0.0–0.1	0.7–0.9	3.4–3.7	6.1–6.5	11.7–12.3	18.4–19.1	25.6–27.3
GFR 40–49 ml/min/1.73 m²							
N	4	17	107	439	1811	3476	1353
Prevalence (%)	0.0	0.1	0.3	0.9	3.1	6.9	12.5
95% CI	0.0–0.1	0.0–0.1	0.2–0.4	0.8–0.9	3.0–3.2	6.7–7.1	11.9–13.1
GFR 30–39 ml/min/1.73 m²							
N	0	4	21	84	306	784	456
Prevalence (%)	0.0	0.0	0.1	0.2	0.5	1.5	4.2
95% CI	0.0–0.0	0.0–0.0	0.0–0.1	0.1–0.2	0.5–0.6	1.4–1.7	3.8–4.6
GFR < 30 ml/min/1.73 m²							
N	3	6	31	88	141	312	161
Prevalence (%)	0.0	0.0	0.1	0.2	0.2	0.6	1.5
95% CI	0.0–0.1	0.0–0.1	0.1–0.1	0.1–0.2	0.2–0.3	0.6–0.7	1.3–1.7

Prevalence of CKD in Japan

Age-specific percentages of specific GFR ranges (age < 30 , 30–39, 40–49, 50–59, 60–79 and ≥ 80 ml/min/1.73 m²) in the study population indicated that the prevalence rate of low GFR increased with age (Tables 1, 2). The prevalences of

CKD stage 3 and stages 4 + 5 in each age group are shown for each sex in Fig. 2. The prevalence of CKD stage 3 (GFR 40–59 ml/min/1.73 m²), in particular, increased with age.

The prevalence rates of CKD stages 1, 2, 3, 4 + 5 in the Japanese population in 2005 were 0.6, 1.7, 10.4, and 0.2%, respectively (Table 3). The total predicted number of cases