

Success rates might become lower showing significant associations with physician's characteristics once nonmembers are included. Secondly, this was a cross-sectional analysis using baseline data, and causal relationships between success rates and the associated factors cannot be fully elucidated. Further analyses of follow-up survey data are needed. Thirdly, other important factors, such as patient's health behaviors, physicians' treatment strategies, and their disease awareness were not obtained in our survey. The inclusion of additional factors in the multivariate analysis model might have modified our results.

CONCLUSIONS

The present study, which was conducted in one prefecture in Japan, revealed low achievement rates toward treatment goals among hypertensive patients regardless of physician characteristics, especially in groups with diabetes mellitus or renal disease and those younger than 65 years without the diseases. Analysis of associated factors indicated the importance of weight control, assessment of family history, and a need for better management before atherosclerotic complications appear.

Acknowledgments and disclosures: We thank physician members of the Fukushima Hypertension Conference for their excellent help in data collection, and the staff of the Department of Public Health, Fukushima Medical University School of Medicine, for data management. This study was funded by a Fukushima-ken Igaku Shinkoukai (Fukushima Medical Foundation) grant (2006).

REFERENCES

- World Health Organization. *Ten Statistical Highlights in Global Public Health. World Health Statistics 2006.* http://www.who.int/whosis/whostat2006_10highlights.pdf. Accessed June 1, 2008. 2006.
- World Health Organization. *Global Health: Today's Challenges. The World Health Report 2003.* 2003. <http://www.who.int/whr/2003/en/Chapter1-en.pdf>. Accessed June 1, 2008.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1436-1442.
- Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2005 summary. *Adv Data.* 2007;387:1-39.
- Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002;288:1882-1888.
- Mechanic D, McAlpine DD, Rosenthal M. Are patients' office visits with physicians getting shorter? *N Engl J Med.* 2001;344:198-204.
- Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension.* 2000;36:901-906.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med.* 1993;153:598-615.
- Flack JM, Neaton J, Grimm R Jr, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation.* 1995;92:2437-2445.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-1187.
- Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1983-1992.
- National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome and Quality Initiative (NKF/KDOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5 suppl 1):S1-S290.
- Almdal T, Scharling H, Jensen JS, et al. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2004;164:1422-1426.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:412-419.
- The Japanese Society of Nephrology. *Clinical Practice Guidebook for Diagnostic and Treatment of Chronic Kidney Disease.* Tokyo: Tokyo Igakusya; 2007 (In Japanese).
- Levey AS, Coresh J, Balk E, et al.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-1305.
- Deo R, Fyr CL, Fried LF, et al.; Health ABC study. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease - an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J.* 2008; 155:62-68.
- Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res.* 2006;29(suppl):S1-S105.
- Kitamura A, Iso H, Iida M, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and the prevalence of cardiovascular risk factors among Japanese men from 1963 to 1994. *Am J Med.* 2002;112:104-109.
- Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke.* 2003;34:2349-2354.
- Ministry of Health and Welfare. *5th National Basic Survey for Circulatory Disease.* <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kenkou/jyunkan/jyunkan00/gaiyo.html>. Accessed June 1, 2008. 2001 (In Japanese).

- 24 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-1428.
- 25 Spranger CB, Ries AJ, Berge CA, et al. Identifying gaps between guidelines and clinical practice in the evaluation and treatment of patients with hypertension. *Am J Med*. 2004;117:14-18.
- 26 Singer GM, Izhar M, Black HR. Goal-oriented hypertension management: translating clinical trials to practice. *Hypertension*. 2002;40:464-469.
- 27 Osuga E, Tamachi H, Hayakawa H. Blood pressure control in outpatients with hypertension after the publication of the JSH 2000 guidelines. *Jpn J Clin Pharmacol Ther*. 2003;34:283-288 (In Japanese).
- 28 Phan TL, Elias C, Nguyen TL, et al. The prevalence of reproductive tract infections in Hue, Vietnam. *Stud Fam Plann*. 2002;33:217-226.
- 29 Japan Diabetes Society. *Diabetes Treatment Guideline 2008-2009*, Tokyo: Bunkodo; 2008 (In Japanese).
- 30 Ministry of Health, Labor and Welfare & Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. *Ethical Guideline for Epidemiological Studies*. <http://www.bun.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>. Accessed June 1, 2008. 2007 (In Japanese).
- 31 Anonymous. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2000;284:3043-3045.
- 32 Yamamoto Y, Sonoyama K, Matsubara K, et al. The status of hypertension management in Japan in 2000. *Hypertens Res*. 2002;25:717-725.
- 33 Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36:594-599.
- 34 Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med*. 2001;345:479-486.
- 35 Public Health Division, Ministry of Health, Labor and Welfare. *National Survey of Health and Nutrition*. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/05/h0516-3a.html>. Accessed June 1, 2008. 2007 (In Japanese).
- 36 Reeves MJ, Rafferty AP. Healthy lifestyle characteristics among adults in the United States, 2000. *Arch Intern Med*. 2005;165:854-857.
- 37 *Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey*. 2006. http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_235.pdf. Accessed June 1, 2008.
- 38 Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2000;8:605-619.
- 39 Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986-1995. *Arch Intern Med*. 2000;160:2847-2853.
- 40 Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med*. 1997;337:396-407.
- 41 Anonymous. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med*. 1998;158:1855-1867.
- 42 Kiernan M, Winkleby MA. Identifying patients for weight-loss treatment: an empirical evaluation of the NHLBI obesity education initiative expert panel treatment recommendations. *Arch Intern Med*. 2000;160:2169-2176.
- 43 Tozawa M, Oshiro S, Iseki C, et al. Multiple risk factor clustering of hypertension in a screened cohort. *J Hypertens*. 2000;18:1379-1385.
- 44 Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*. 1991;121:1268-1273.
- 45 Bønaa KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromsø Study. *Circulation*. 1991;83:1305-1314.
- 46 Knight EL, Bohn RL, Wang PS, et al. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension*. 2001;38:809-814.
- 47 Di Bari M, Salti F, Nardi M, et al. Undertreatment of hypertension in community-dwelling older adults: a drug-utilization study in Dicomano, Italy. *J Hypertens*. 1999;17:1633-1640.
- 48 Street RL Jr, Gordon HS, Ward MM, et al. Patient participation in medical consultations: why some patients are more involved than others. *Med Care*. 2005;43:960-969.
- 49 Düsing R. Overcoming barriers to effective blood pressure control in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1545-1553.

Longitudinal Community-Based Assessment of Blood Pressure Control Among Japanese Hypertensive Patients: Fukushima Research of Hypertension (FRESH)

Hirohide Yokokawa, MD, PhD;¹ Aya Goto, MD, MPH, PhD;¹
Hironobu Sanada, MD, PhD;^{2,3} Tsuyoshi Watanabe, MD, PhD;³
Seiji Yasumura, MD, PhD¹

In this observational cohort study, the authors assessed the achievement of treatment goals as defined in the Japanese Society of Hypertension's Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2004) among 2743 Japanese hypertensive patients who were followed for 1 year (follow-up rate of 82.6%). Median age was 72 years, and 45% were men. Achievement of treatment goals across all 4 seasons was very low, at 4.1% among patients with diabetes mellitus or renal disease, 3.9% among nonelderly patients (<65 years of age) without these diseases, and 30.8% among elderly patients (≥65 years of age) without these diseases. These findings highlight

From the Department of Public Health, Fukushima Medical University School of Medicine;¹ the Fukushima Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, Division of Health Science Research;² and the Division of Nephrology, Hypertension, Endocrinology, and Diabetology/Metabolism, Fukushima Medical University School of Medicine,³ Fukushima, Japan

Address for correspondence:

Hirohide Yokokawa, MD, PhD, Department of Public Health, Fukushima Medical University School of Medicine 1, Hikarigaoka, Fukushima City, Fukushima 960 1295, Japan

E-mail: yokokawa@fmu.ac.jp

Manuscript received May 26, 2009; revised October 20, 2009; accepted October 30, 2009

the importance of maintaining appropriate blood pressure control. In addition, an analysis of factors associated with achievement rates identified the importance of weight control, lifestyle modification, and family history, and indicated a need for better blood pressure management before complications arise. J Clin Hypertens (Greenwich). 2010;12:166–173. ©2010 Wiley Periodicals, Inc.

Cardiovascular diseases (CVDs) are some of the most prevalent causes of death globally and are projected to remain the leading cause of death for the foreseeable future.^{1–3} The World Health Organization has reported that 17.5 million persons worldwide are estimated to have died from CVDs in 2005, and an estimated 20 million persons will die from them every year by 2015, mainly from heart attacks and strokes, if corrective action is not taken.⁴ Hypertension is well-known to be one of the most common risk factors for CVDs, which include coronary artery disease, cerebrovascular disease, heart failure, and peripheral artery disease.^{5,6} Up to 30% of adults have high blood pressure (BP) in much of the world, and 50% to 60% of these cases could be prevented by increasing physical activity, maintaining an ideal body weight, and eating a balanced diet.⁷

In the past several decades, many studies have revealed risk factors for hypertension and many

doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00242.x

trials have been conducted in attempts to prevent hypertension and improve BP levels.⁸⁻¹¹ From these studies and trials, several hypertension management guidelines have been established as part of evidence-based manuals, advising health care providers on the most effective and practical therapies for hypertensive patients.¹²⁻¹⁵ Despite these guidelines, however, the prevalence of hypertension is increasing. In the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), which was conducted in 1999-2000, reported that the prevalence of hypertension was 28.7% in that period, an increase of 3.7% from 1988 to 1991.¹⁶ Furthermore, the proportion of hypertensive patients whose BP was >140/90 mm Hg remained constant during that time, at 31.0%, although awareness and treatment improved compared with the previous survey. In Japan, the average BP decreased from 1961 to 1990 in men (from 143.2/83.0 mm Hg to 134.3/82.9 mm Hg) and women (from 143.3/82.2 mm Hg to 128.4/77.6 mm Hg) aged 30 to 69 years, likely as a result of public health efforts and newly developed medications.¹⁵ There are still more than 30 million hypertensive patients in Japan,¹⁷ however, and hypertension is the third most common reason for Japanese outpatient clinical visits.¹⁸

Researchers have reported seasonal effects on BP and the incidence and mortality of cerebrovascular disease.^{19,20} A survey of the general Japanese population revealed a significant seasonal pattern in the incidence of intracerebral hemorrhage among patients with hypertension and negative correlations between mean ambient temperature and incidence of both intracerebral hemorrhage and infarction.²⁰ The temperature in Japan varies seasonally, with the average temperature in August reaching approximately 30°C, while in January, the average temperature in Tokyo is approximately 8°C. Based on these previous reports, the importance of controlling BP consistently across all seasons is emphasized in the Japanese Society of Hypertension's Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2004), as well as in other guidelines for hypertension management.¹²⁻¹⁵ A few epidemiologic studies outside Japan have reported success in achieving target BP goals across all seasons,²¹⁻²³ but there is little evidence of this in Japan.

We conducted a prospective study among Japanese hypertensive patients for 1 year. Results from the baseline survey have been previously reported.²⁴ In short, we found a low success rate in achieving treatment goals defined by JSH 2004, and found that obesity, family history, organ damage, and

CVDs were factors that affected this success rate.²⁴ The aim of this report was to assess seasonal changes in the achievement of treatment goals as defined by JSH 2004 and to explore factors associated with success in maintaining BP levels consistently across all seasons.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

The present study was a prospective cohort study carried out in Fukushima Prefecture, Japan, from July 2006 to May 2007, and a detailed description is provided in our previous report.²⁴ Participants in our study were hypertensive patients who had been treated with antihypertensive medication for at least 3 months and who visited a participating physician during the baseline survey period (July 2006). Enrolled patients were monitored for 1 year at 3-month intervals (July 2006, October 2006, January 2007, and April 2007).

For the baseline survey, we copied registered patients' clinical data from medical files to survey sheets. Data included age, sex, height, weight, waist circumference, family history (hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, heart disease, stroke, renal disease, and premature CVD), alcohol consumption, current smoking status, systolic and diastolic BPs, whether the patient had been instructed in home BP measurement, duration of hypertension treatment, usage of antihypertensive drugs, presence of metabolic disorders (diabetes mellitus, dyslipidemia), presence of organ damage, and/or CVD status (brain, heart, kidney, blood vessels, hypertensive, or diabetic retinopathy). We asked physicians to employ their standard methods to measure BP. In general, measurements are taken according to JSH 2004 recommendations in Japan. According to our survey, 80.0% of physicians personally take patient BP measurements, 82.9% do so during medical consultation, 82.9% do so in a consultation room, and 72.9% use a mercury sphygmomanometer. Follow-up surveys collected hypertension-related information, which included whether appointments were kept during the preceding 3-month period, systolic and diastolic BP measurements, and changes in medication.

All data were entered into a computer and analyzed using SPSS version 16 (SPSS Inc, Chicago, IL). We classified patients into 3 groups according to JSH 2004: elderly patients 65 years and older without diabetes mellitus or renal disease, nonelderly patients younger than 65 years without diabetes mellitus or renal disease, and patients with diabetes mellitus or renal disease. We calculated success rates according to the following treatment goals for

Table I. Characteristics of Hypertensive Patients at Baseline

VARIABLES	MEDIAN (MIN-MAX) OR No. (%)
Age, y	72 (24-99)
Sex, male	1229 (44.8)
Anthropometric measurements	
Body mass index, kg/m ²	24.3 (13.2-45.4)
Waist circumference, cm	
Male	85.0 (53.0-134.0)
Female	87.5 (59.0-126.0)
Family history	
Hypertension	1567 (57.1)
Stroke	796 (29.0)
Diabetes mellitus	476 (17.4)
Heart disease	418 (15.2)
Dyslipidemia	115 (4.2)
Renal disease	99 (3.6)
Premature cardiovascular disease	35 (1.3)
Alcohol consumption (daily)	594 (21.7)
Current smoking status	317 (11.6)
Hypertension-related factors	
Systolic blood pressure, mm Hg	134 (84-212)
Diastolic blood pressure, mm Hg	76 (36-124)
Instruction in home blood pressure measurement (yes)	1581 (57.7)
Duration of hypertension treatment (yes)	9.0 (0.5-60)
Number of antihypertensive drugs used	
1	1219 (44.4)
2	1103 (40.3)
≥3	421 (15.3)
Metabolic disorders	
Diabetes mellitus	834 (30.4)
Dyslipidemia	1211 (44.2)
Organ damage/cardiovascular disease	
Heart	538 (19.6)
Brain	368 (13.4)
Kidney	248 (9.0)
Peripheral vascular disease	197 (7.2)
Hypertensive retinopathy	119 (4.3)
Diabetic retinopathy	141 (5.1)

each group as indicated in JSH 2004: ≤140/90 mm Hg for elderly patients without diabetes mellitus or renal disease, ≤130/80 mm Hg for patients with these diseases, and ≤130/85 mm Hg for nonelderly patients without these diseases. We compared seasonal changes in success rates with baseline data using the McNemar test for each group. For groups in which seasonal change in BP was observed, we displayed the change distribution from the second baseline to the follow-up survey in figures.

To analyze factors associated with failure to achieve treatment goals across all seasons, we first conducted univariate logistic regression analysis. The following independent variables were entered into the analyses: sex, body mass index (BMI), waist circumference, family history, alcohol consumption, current smoking status, instruction in home BP measurement, number of antihypertensive drugs used (1, 2, or ≥3), dyslipidemia, and presence of organ damage or CVD. We excluded family history of dyslipidemia, renal disease, and premature cardiovascular death, which were included in JSH 2004, because the incidence of these was very low in our study population. Significant factors from the univariate analysis ($P < .05$) were then entered into a multivariate logistic regression analysis, and odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated.

This survey was conducted in accordance with Ethical Guidelines for Epidemiological Studies established by the Japanese government,²⁵ and work was performed in accordance with the Helsinki Declaration of 1975 (revised in 2000).²⁶

RESULTS

In the baseline survey, 3358 hypertensive patients were initially registered by 72 of 120 physician members of the Fukushima Hypertension Conference. Thirty-eight of the registered patients were excluded due to missing data on BP or lack of prescribed medications; thus, 3320 patients were entered into the present analysis, and 2743 of them could be followed for 1 year (follow-up rate of 82.6%). Median age of patients was 72 years (24-99 years) and the percentage of men was 44.8% (Table I). Median BMI was 24.3 kg/m² (13.2-45.4 kg/m²), and median waist circumference was 85.0 cm (53.0-134.0 cm) for men and 87.5 cm (59.0-126.0 cm) for women. For family history, prevalence of hypertension was most frequent (57.1%), followed by stroke (29.0%), diabetes mellitus (17.4%), and heart disease (15.2%). Prevalence of alcohol use (daily consumption) was 21.7%, and 11.6% were current smokers. Median systolic and diastolic BPs were 134 mm Hg (84-212 mm Hg) and 76 mm Hg (36-124 mm Hg), respectively. Fifty-eight percent of patients were given instructions on how to measure their BP at home, 44.4% of patients were treated with 1 antihypertensive drug, and the median duration of hypertension treatment was 9.0 years (0.5-60.0 years). Proportion of those with diabetes mellitus was 30.4%, and 44.2% had dyslipidemia. Cardiovascular complications were reported in 19.6% of patients,

neurological complications in 13.4%, and renal complications in 9.0%.

Table II shows changes in success rates in achieving BP goals (defined by JSH 2004) across all seasons. Among elderly patients without diabetes mellitus or renal disease, the success rate significantly dropped from 65.9% to 61.6% in January 2007 compared with baseline (July 2006). Figure 1 shows the distribution of changes in systolic BPs of elderly patients without diabetes mellitus or renal disease. Mean change was 1.43 mm Hg (standard deviation [SD] 15.69 mm Hg) ranging from -68 mm Hg to 66 mm Hg. Also, Figure 2 shows the distribution for diastolic BPs, and mean change was 0.54 mm Hg (SD 9.93 mm Hg) and ranged from -36 mm Hg to 46 mm Hg.

Among elderly patients without diabetes mellitus or renal disease, 30.8% were successful in achieving their BP goals across all seasons, while 9.4% were unsuccessful. In contrast, for nonelderly patients without these diseases, year-round success and failure rates were 3.9% and 42.9%, respectively, and for patients with these diseases, year-round success and failure rates were 4.1% and 45.5%, respectively (Table III).

Multivariate analysis showed that factors significantly associated with all-season failure to achieve treatment goals in elderly patients without diabetes mellitus or renal disease were the use of ≥ 2 antihypertensive drugs (OR, 2.08; 95% CI, 1.34–3.25 and OR, 4.45; 95% CI, 2.68–7.40), and the presence of organ damage or CVD (OR, 0.55; 95% CI, 0.36–0.84) (Table IV). For nonelderly patients without these diseases, significant factors associated with all-season failure to achieve goals were male sex (OR, 0.63; 95% CI, 0.43–0.92), BMI ≥ 25 kg/m² (OR, 2.11; 95% CI, 1.44–3.07), and presence of organ damage or CVD (OR, 0.47; 95% CI, 0.28–0.79) (Table IV). For patients with these diseases, a family history of hypertension (OR, 1.40; 95% CI, 1.07–1.83), daily alcohol consumption (OR, 1.64; 95% CI, 1.15–2.32), current smoking status (OR, 1.53; 95% CI, 1.02–2.30), receiving instruction in home BP measurement (OR, 1.41; 95% CI, 1.07–1.86), dyslipidemia (OR, 1.35; 95% CI, 1.07–1.77), and presence of organ damage or CVD (OR, 0.58; 95% CI, 0.44–0.76) were significantly associated with year-round failure to achieve treatment goals (Table IV).

We performed a power calculation for the presence of organ damage or CVD, which was a significant factor in all subgroups, and estimated the power as 98.3%.

Table II. Success Rates in Achieving Goal Blood Pressure Levels Across All Seasons

	ELDERLY PATIENTS WITHOUT DIABETES MELLITUS OR RENAL DISEASE (N=1319)		NONELDERLY PATIENTS WITHOUT DIABETES MELLITUS OR RENAL DISEASE (N=482)		PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OR RENAL DISEASE (N=942)	
	MEAN (SD) SBP/DBP, MM Hg	No. (%) ^a P VALUE ^a	MEAN (SD) SBP/DBP, MM Hg	No. (%) ^a P VALUE ^a	MEAN (SD) ^b SBP/DBP, MM Hg	No. (%) ^a P VALUE ^a
Baseline (July 2006)	134.1 (13.5)/74.5 (9.0)	869 (65.9)	133.2 (12.5)/80.2 (8.7)	141 (29.3)	135.4 (14.1)/75.5 (10.5)	231 (24.5)
First follow-up (October 2006)	134.3 (13.2)/74.6 (9.1)	874 (66.3)	134.7 (12.9)/81.2 (8.6)	119 (24.7)	135.3 (14.6)/75.5 (9.7)	229 (24.3)
Second follow-up (January 2007)	135.5 (14.0)/75.0 (9.4)	813 (61.6)	135.0 (13.3)/80.7 (9.4)	117 (24.3)	136.1 (15.6)/75.4 (10.6)	242 (25.7)
Third follow-up (April 2007)	135.3 (13.6)/75.0 (9.2)	830 (62.9)	134.1 (12.5)/80.8 (9.1)	142 (29.5)	135.5 (14.8)/75.5 (10.9)	249 (26.4)

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation. ^aSeasonal changes in success rates were compared with the McNemar test baseline data in each group.

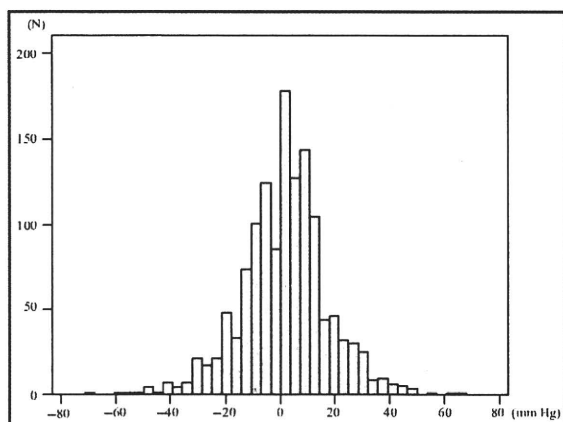


Figure 1. Distribution of changes in systolic blood pressure between measurements between second follow-up and baseline survey among elderly patients without diabetes mellitus or renal disease.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first Japanese community-based prospective study evaluating hypertension treatment according to JSH 2004 guidelines. Overall results seemed to show excellent control of BP with a median BP <140/90 mm Hg throughout the year. However, in terms of JSH 2004 treatment goals, all-season success rates were extremely low in nonelderly Japanese hypertensive patients without diabetes mellitus or renal disease and in all patients with these diseases. In our previous report analyzing baseline survey data obtained in the summer,²⁴ we reported low rates of success in achievement of BP goals among nonelderly without diabetes mellitus or renal disease and among patients with these diseases. Adding to these findings, the proportion of patients who had success across all seasons in the present follow-up survey was as low as 5% in nonelderly without diabetes mellitus or renal disease as well as in patients with these diseases, highlighting the difficulty in consistently maintaining BP in these patients. Furthermore, success rates showed statistical significance, but the slight drop during the winter among elderly patients without diabetes mellitus or renal disease indicates that ambient temperature may be an important factor in the management of hypertension among these patients. A number of studies have shown that BP is subject to seasonal influences and is lower in hot seasons than in cold ones.²⁷⁻³⁰ A population-based prospective study among the elderly reported that outdoor temperature and BP levels were strongly correlated.³⁰ Accordingly, cardiovascular events are known to occur at a higher rate in winter.^{19,20,31} In addition, as vitamin

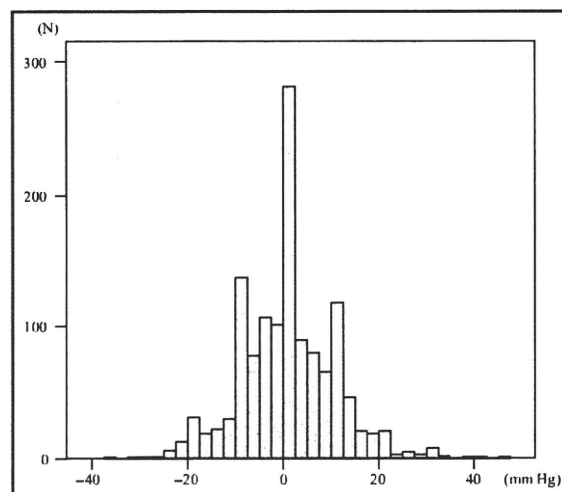


Figure 2. Distribution of changes in diastolic blood pressure between measurements between second follow-up and baseline survey among elderly patients without diabetes mellitus or renal disease.

D deficiency is known to lower BP, and may occur in winter due to reduced sun exposure, this may explain some seasonal changes in BP levels.³² In the present study, seasonal variation was observed only among elderly patients without diabetes mellitus or renal disease. It is possible that these patients may be more vigilant in maintaining their BP in the winter compared with patients without these diseases, and their attending doctors may be more aggressive in their treatment of these patients. These results indicate that clinicians and patients should pay greater attention to BP maintenance during cold seasons.

Further multivariate analysis revealed factors associated with all-season failure to achieve BP goals. It is noteworthy that these risk factors were different in each group. Among elderly patients without diabetes mellitus or renal disease, the only risk factor was an increased number of medications. We propose two possible explanations for this. For one, these elderly patients without diabetes mellitus or renal disease may have fewer risk factors such as obesity, family history, and lifestyle factors, which may have played a role in the multivariate analysis of the other two groups. One of our previous studies conducted in a Japanese community showed that elderly patients had healthier lifestyles and a lower proportion of obesity compared with nonelderly patients.³³ Another possible explanation is that physicians may be more careful in adding medications for elderly patients due to their known susceptibility to variability in BP and widening of pulse pressure.¹⁵ Accordingly, in our

Table III. Proportions of Year-Round Failure and Success in Achieving Blood Pressure Goals

	YEAR-ROUND FAILURE, NO. (%)	YEAR-ROUND SUCCESS, NO. (%)
Elderly patients without diabetes mellitus or renal disease (n=1320)	124 (9.4)	407 (30.8)
Nonelderly patients without diabetes mellitus or renal disease (n=482)	207 (42.9)	19 (3.9)
Patients with diabetes mellitus or renal disease (n=941)	429 (45.5)	39 (4.1)

Table IV. Risk Factors for Failure to Achieve Blood Pressure Goals in Patients With or Without Diabetes Mellitus or Renal Disease Across All Seasons (Multivariate Logistic Regression Analysis)

SIGNIFICANT VARIABLES	NO. (%)	ODDS RATIO	95% CONFIDENCE INTERVAL	P VALUE
Elderly patients without diabetes mellitus or renal disease				
No. of antihypertensive drug used		1.00 (Reference)		
1	632 (47.9)			
2	508 (38.5)	2.08	1.34–3.25	<.01
≥3	180 (13.6)	4.45	2.68–7.40	<.01
Presence of organ damage or cardiovascular disease	475 (36.0)	0.55	0.36–0.84	<.01
Nonelderly patients without diabetes mellitus or renal disease				
Sex (male)	274 (56.8)	0.63	0.43–0.92	<.01
Body mass index ≥25 kg/m ²	204 (42.6)	2.11	1.44–3.07	<.01
Presence of organ damage or cardiovascular disease	88 (18.3)	0.47	0.28–0.79	<.01
Patients with diabetes mellitus or renal disease				
Family history of hypertension (yes)	508 (53.9)	1.40	1.07–1.83	<.01
Alcohol consumption (daily)	175 (18.7)	1.64	1.15–2.32	<.01
Current smoking status	128 (13.6)	1.53	1.02–2.30	<.01
Hypertension-related factors				
Instruction in home blood pressure measurement (yes)	560 (59.6)	1.41	1.07–1.86	<.01
Dyslipidemia (yes)	511 (54.4)	1.35	1.03–1.77	<.01
Presence of organ damage or cardiovascular disease	459 (48.8)	0.58	0.44–0.76	<.01

study, median BP of elderly patients without diabetes mellitus or renal disease treated with ≥2 medications was significantly higher than in nonelderly patients without these diseases. The proportion of patients with diastolic BPs <60 mm Hg was also significantly higher among elderly patients than nonelderly patients.

As for the nonelderly group without diabetes mellitus or renal disease, female sex and BMI >25 kg/m² were major risk factors. For sex-specific BP control, NHANES 1999–2004³⁴ reported that the proportion of men with uncontrolled BP was 50.8% and for women was 55.9%. The most recent survey indicated that hypertension medications were prescribed more often for men than for women, which was consistent with our survey. Sex hormones may also contribute to the sex-specific differences in BP control. Androgen, for example, may be a major contributor toward increases in BP among postmenopausal women.³⁵

As for obesity, it has been clearly demonstrated that BMI is positively associated with high BP.^{36–39} The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study³⁸ has shown that weight gain leads to increased systolic and diastolic BP levels. Assessment of sex-specific characteristics and body weight should be recognized as important factors for the management of hypertension among nonelderly patients.

Several factors were associated with high BP in patients with diabetes mellitus or renal disease: family history, health habits, and metabolic variables were shown to be risk factors by multivariate regression analysis. The relationship between hypertension and a family history of this disease has been previously reported,^{40–42} and genetic, biochemical, and behavioral components are implicated in this relationship.⁴² Dekkers and colleagues⁴⁰ reported that a family history of essential hypertension was associated with increased systolic BP and formation of left ventricular mass in childhood. As for health habits, daily alcohol consumption and

current smoking status increased the risk of failure to achieve BP goals. Excessive intake of alcohol and smoking are well-known to increase BP, and restriction of these habits is recommended in hypertension management guidelines.^{12-15, 43-46} Dyslipidemia is frequently observed in hypertensive patients and should be considered as an important factor for hypertension treatment, as stated in the guidelines.¹²⁻¹⁵ Our present results indicate the importance of assessing family history and making lifestyle modifications for better management of hypertension among patients with diabetes mellitus or renal disease.

Interestingly, we found a positive association between history of organ and vascular complications and year-round achievement of BP goals in all groups. This seemingly paradoxical result may be due to increased awareness in managing BP levels by both doctors and patients once a complication occurs. A previous study has pointed out that a lack of disease awareness is a patient-related factor associated with poor BP control.⁴⁷ Our study provides an important indication of the necessity of appropriately managing hypertension by both physicians and patients prior to the onset of complications.

LIMITATIONS

The first limitation of our study was selection bias. Physicians who participated in our study were all members of the Fukushima Hypertension Conference, and the number of patients was reduced from 3320 to 2743 during the follow-up period. It is possible that participating physicians and patients might be more aware of hypertension management practices compared with nonparticipants. Success rates might be lower if nonparticipants were included. Second, some important factors, such as the patients' health behavior and disease awareness, and physician's awareness and daily practices, were not obtained in our survey. Inclusion of these additional factors in the multivariate analysis model might have altered our results. Use of multiple medications and instruction in home BP measurement were found to be risk factors. Without more detailed data about physicians in our study, we are unable to determine whether results reflect inadequacies in physicians' oversight of medication regimens and instruction in home monitoring in patients with poor control, or whether poor control is a direct result of multiple medications and home monitoring.

CONCLUSIONS

The present cohort study revealed low success rates in achieving treatment goals for hypertensive

patients during 1 year, especially in patients with diabetes mellitus or renal disease, and patients younger than 65 years without these diseases. Analysis of associated factors indicated the importance of weight control for nonelderly patients without diabetes mellitus or renal disease, lifestyle modification, family history assessment for patients with these diseases, and better BP management before atherosclerotic complications arise for all hypertensive patients.

Acknowledgments and disclosure: The authors thank physicians of the Fukushima Hypertension Conference for their crucial assistance in data collection and staff members of the Department of Public Health and Fukushima Medical University School of Medicine for data management. This study was funded by a Fukushima-ken Igaku Shinkoukai (Fukushima Medical Foundation) grant (2006).

REFERENCES

- 1 Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.
- 2 World Health Organization. Ten statistical highlights in global public health. World Health Statistics 2006. http://www.who.int/whosis/whostat2006_10highlights.pdf. 2006 Accessed April 1, 2009.
- 3 World Health Organization. Global health: today's challenges. The World Health Report 2003. <http://www.who.int/whr/2003/en/Chapter1-en.pdf>. 2003 Accessed April 5, 2009.
- 4 World Health Organization. Cardiovascular diseases. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. Accessed April 7, 2009.
- 5 Lida M, Ueda K, Okayama A, et al. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow-up of randomly selected population from Japanese - Nippon data 80. *J Hum Hypertens*. 2003;17:851-857.
- 6 Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens*. 1998;16:577-583.
- 7 World Health Organization. The atlas of heart and stroke. Risk factor: blood pressure. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_05_HBP.pdf. Accessed April 5, 2009.
- 8 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-360: 1913.
- 9 Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, et al. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. *BMJ*. 1997;20:315:722-729.
- 10 Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;304:75-81.
- 11 Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk

- profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens*. 2003;21:797-804.
- 12 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-2572.
 - 13 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25:1105-1187.
 - 14 Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21:1983-1992.
 - 15 Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res*. 2006; 29(suppl):S1-S105.
 - 16 Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003;9:290.
 - 17 Ministry of Health and Welfare. 5th National basic survey for circulatory disease. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kenkou/jyunkan/jyunkan00/gaiyo.html>. 2001 Accessed April 8, 2009 (in Japanese).
 - 18 Ministry of Health, Labour and Welfare. Annual survey about characteristics of outpatients and inpatients 2005. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05/index.html>. 2005. Accessed April 8, 2009 (in Japanese).
 - 19 Jakovljević D, Salomaa V, Sivenius J, et al. Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA Stroke Register. Finnish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke*. 1996;27:1774-1779.
 - 20 Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, et al. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke*. 1990;21:1262-1267.
 - 21 Spranger CB, Ries AJ, Berge CA, et al. Identifying gaps between guidelines and clinical practice in the evaluation and treatment of patients with hypertension. *Am J Med*. 2004;117:14-18.
 - 22 Singer GM, Izhar M, Black HR. Goal-oriented hypertension management: translating clinical trials to practice. *Hypertension*. 2002;40:464-469.
 - 23 Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36:594-599.
 - 24 Yokokawa H, Goto A, Sanada H, et al. Gaps between hypertension treatment guidelines and clinical practice in Japan; Baseline survey results from Fukushima Research of Hypertension (FRESH). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11:333-341.
 - 25 Ministry of Health, Labor and Welfare & Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. Ethical Guideline for Epidemiological Studies. <http://www.bm.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>. 2007. Accessed April 2, 2009 (in Japanese).
 - 26 Anonymous. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2000; 284:3043-3045.
 - 27 Goodwin J, Pearce VR, Taylor RS, et al. Seasonal cold and circadian changes in blood pressure and physical activity in young and elderly people. *Age Ageing*. 2001; 30:311-317.
 - 28 Jansen PM, Leineweber MJ, Thien T. The effect of a change in ambient temperature on blood pressure in normotensives. *J Hum Hypertens*. 2001;15:113-117.
 - 29 Sega R, Cesana G, Bombelli M, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. *J Hypertens*. 1998;16:1585-1592.
 - 30 Alperovitch A, Lacombe JM, Hanon O, et al. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. *Arch Intern Med*. 2009;12:75-80.
 - 31 Azegami M, Hongo M, Yazaki Y, et al. Seasonal difference in onset of coronary heart disease in young Japanese patients: a comparison with older patients. *Circ J*. 2005; 69:1176-1179.
 - 32 Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:621-630.
 - 33 Yokokawa H, Goto A, Abe Y, et al. Lifestyle characteristics and 3-year total mortality of Japanese with self-reported diabetes. *Health Soc Care Community*. 2008; 16:614-620.
 - 34 Ong KL, Tso AW, Lam KS, et al. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension*. 2008;51:1142-1148.
 - 35 Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37:1199-1208.
 - 36 Harris MM, Stevens J, Thomas N, et al. Associations of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obes Res*. 2000;8:516-524.
 - 37 Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2000;8:605-619.
 - 38 Juhaeri Stevens J, Chambless LE, et al. Associations between weight gain and incident hypertension in a bi-ethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:58-64.
 - 39 Miyamatsu N, Kadowaki T, Okamura T, et al. Different effects of blood pressure on mortality from stroke subtypes depending on BMI levels: a 19-year cohort study in the Japanese general population - NIPPON DATA80. *J Hum Hypertens*. 2005;19:285-291.
 - 40 Dekkers JC, Treiber FA, Kapuku G, et al. Differential influence of family history of hypertension and premature myocardial infarction on systolic blood pressure and left ventricular mass trajectories in youth. *Pediatrics*. 2003;111:1387-1393.
 - 41 Cook BB, Treiber FA, Mensah G, et al. Family history of hypertension and left ventricular mass in youth: possible mediating parameters. *Am J Hypertens*. 2001;14:351-356.
 - 42 Muldoon MF, Terrell DF, Bunker CH, et al. Family history studies in hypertension research. Review of the literature. *Am J Hypertens*. 1993;6:76-88.
 - 43 Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ*. 1994; 14:308.
 - 44 Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003;41: 183-187.
 - 45 Okubo Y, Miyamoto T, Suwazono Y, et al. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men. *J Hum Hypertens*. 2002;16:91-96.
 - 46 Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, et al. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001;37:187-193.
 - 47 Düsing R. Overcoming barriers to effective blood pressure control in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1545-1553.

特集：腎臓学 この一年の進歩

臨床腎臓病学 この1年：CKD，さらに AKI

渡辺 毅

はじめに

臨床腎臓病学の目的は、腎臓疾患の病因と病態機序の解明に基づいた治療法の確立と実践と言える。20世紀の臨床医学は、個々の疾患において遺伝的または環境的な病因による発症機序の分子レベルでの解明という基礎医学の成果を踏まえた治療法の開発と臨床応用で成果をあげてきた。その流れを支えたのが、免疫学、細胞生物学、遺伝子工学、臨床疫学などの方法論的進歩で、その頂点とも言えるのが21世紀初頭の全ゲノム配列の解明であった。腎臓病学も例外ではなく、現在もその潮流はトランスレーショナル研究として、分子創薬、再生医学を代表とする大きな潮流となっている。しかし、2008年度は、各腎疾患の診断法や治療法に関しては、特記すべき発展は少なく、今後の発展の礎のような年と考えられる。一方、ポストゲノム時代に入った今世紀初頭から、病因論でなく病態論から疾患(症候)群を捉え、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团的・社会的視点から予防する腎臓病学の新たな動きが生まれ、臨床腎臓病学の主流の一つとなってきた。その端緒が、2002年の慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)と急性腎障害(acute kidney injury: AKI)の概念の提唱である。これらは、CKDでは予防に重点を置いた慢性疾患管理、AKIでは救急での救命というように臨床現場が両極であるが、腎臓という臓器の枠を超えた全身の制御系のなかで腎臓病学を捉え、循環器、代謝内分泌、あるいは救急医療など、他の診療領域との連携が要件である点で共通性がある。また、CKD、AKIの診断基準の標準化により、大規模研究間の比較が可能となったことにも意義がある。

2008年はCKD対策においては基盤が整備される段階からさまざまな新たな模索・展開が始まった年であり、さらにAKIに対する認識が高まってきた年と言える。

本稿では、このような背景を踏まえて、CKD対策の新たな展開と注目され始めたAKIに焦点を絞ってこの1年の動きを概観したい。

慢性腎臓病(CKD)の新たな展開

1. CKD対策：これまでの軌跡と本年の動向

臨床腎臓病学におけるメインテーマは、2008年もCKDであった。わが国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数は27万5千人、新規透析導入患者数は約3万6千人で、2010年には慢性維持透析患者数が30万人(世界で210万人)に至るとの予測にほぼ一致した増加を見せている。アルブミン尿と腎機能低下が、従来からの危険因子と同等以上、かつ独立の心血管イベントの危険因子であるとの多くの疫学的証拠(エビデンス)から、2002年に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CKDの概念が提唱(米国腎臓財団のガイドライン Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: K/DOQI)され、CKDは糖尿病、高血圧などの生活習慣病を主な病因として世界的に増加しており、国民保健と医療財政面から世界的対策が実施されている。日本腎臓学会では、2005年にCKD対策委員会を組織して、腎臓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、アジア、アフリカを中心としたCKD対策の連携(Asian Forum of CKD Initiative)でも大きな成果をあげ、今後も国内外で継続・発展させる予定である。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」が診療のコンセンサスとして公表され

Progress in clinical nephrology 2008 : CKD, and AKI as well

福島県立医科大学第三内科(腎・高血圧内科、糖尿病・内分泌・代謝内科)

た。その後、後述のように新しく策定された GFR 推算式と CKD 研究のその後の進歩を組み込んだ改定版が 2009 年度初めに公表される予定である。また現在、文献の systemic review に基づく、主として腎臓専門医を対象とした「CKD 診療ガイドライン」が編纂されており、2009 年度初めに上梓される予定である。

2. 腎機能評価法と CKD の頻度・予後の実態解明と問題点

CKD 対策の基礎となるわが国の CKD 患者の実態や予後の調査は日本腎臓学会 CKD 対策委員会疫学ワーキンググループによって実施されてきた。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、血清クレアチニン(Cr)値、年齢を変数として腎濾過量(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イヌリンクリアランス(Cin)値と比較検討した結果、日本人係数($\times 0.881$)を乗ずると近似することから、「CKD 診療ガイド」では日本人係数を乗じた MDRD 式による推算 GFR (eGFR)を腎機能評価の標準とした。しかし、この式を全国から収集した約 80 万人分の健診データに適用すると、日本人の eGFR の中央値は約 80 mL/min/1.73 m²、CKD ステージ 3 の頻度が 18.7%と米国の報告(それぞれ約 100 mL/min/1.73 m², 5.4%)と大きく異なることが判明した。そこで、日本人のための GFR 推算式を新たに作成することが必要と考え、日本腎臓学会 CKD 対策委員会の主導で、全国の多施設にて合計 921 例の患者で Cin 値と血清 Cr 値を同時測定して求めた結果、日本人における推定腎濾過量(eGFR)推算式 ($eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$, 女性の場合; $\times 0.739$)が策定された¹⁾。全国から収集した健診データにこの推定 GFR (eGFR)を適用した場合の日本人の CKD 患者のステージ別の頻度が提示され、CKD ステージ 3 は日本人係数を乗じた MDRD 式で求めた 18.7%に比べて約 9.1%となり、米国との差が縮小した。一方米国では、1999~2004 年の NHANES コホートでは 1988~1994 年のコホートに比較して、CKD は全体で約 1.3 倍増加した結果、CKD ステージ 3 の頻度は 5.4%から 7.7%に増加した²⁾。その結果、日米の CKD ステージ 1~4 患者の頻度は 1,350 万人(11.2%)および 3,080 万人(10.0%)であり、日米の一般住民の年齢分布の差(日本人に高齢者が多い)を考えると、年齢補正した CKD の頻度はほぼ同等と予測され、CKD がグローバルな問題であると再認識された。

今後の CKD の早期発見のための腎機能評価法の課題の一つは、筋肉量に依存する血清 Cr 値に比較して、男女差、

年齢差が少なく、腎機能の軽度の低下でも上昇するとされる血清シスタチン C 値とそれに基づく GFR 推算式の評価である。近年の欧米での検討では、血清シスタチン C 値単独または血清 Cr 値と組み合わせた GFR 推算式は、血清 Cr 値に基づく GFR 推算式よりは実測 GFR との一致率が高く、特に腎機能低下が軽度な前 CKD の段階ではより正確であると報告されている³⁾。米国では血清シスタチン C 値の一般住民(NHANES コホート)での分布が検討された結果、基準値が提唱され、かつ従来の予測に反して、人種や性別などによって影響されることも判明した⁴⁾。また、血清シスタチン C 値は、腎機能とは独立の心血管イベント予知因子である可能性も指摘されており⁵⁾、アルブミン尿のような心血管イベント予知マーカーの意義も示唆されている。今後、わが国でも CKD 患者に限らない一般住民レベルで、血清シスタチン C 値の分布、基準値、実測 GFR との一致率、値に影響を与える因子が解析され、GFR の推定と心血管イベント予知の面からの再検討が必要かもしれない。

3. CKD コホート研究の新展開

わが国では現在までに、久山町研究、端野・壮瞥町研究、沖縄、茨城などの各地区のコホート研究において、CKD の予後(腎機能低下、心血管イベント)や影響因子の寄与度などが解明されてきた。しかし、全国的な CKD の切り口による予後および予後に影響する要因に関する前向き研究は世界的にも乏しく、わが国においては皆無と言ってよかった。日本 CKD コホート研究; Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study (CKD-JAC) は、菱田明 日本腎臓学会前理事長を主任研究者とした 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の解析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)として 2007 年に開始され⁶⁾、2008 年末に 3,000 例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 CKD 患者を対象として、全米 7 施設にて CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) 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 I はすでに観察終了している⁷⁾。CRIC 研究と CKD-JAC の連携、情報交換は、世界的(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ことと期待される。2008 年はその他にも、後述する厚生労働省戦略研究によるかかりつけ医が腎臓専門医との連携で管理する CKD 患者のデータ追跡、特定健診における全国各地の保険者をコホートとする一般住民データの収集(厚生労働省科

学研究費助成研究)などCKDを対象とする全国レベルのコホート研究が開始された年である。

4. 健診システムと地域医療連携におけるモデル構築の新展開

わが国におけるCKD対策の現実的な問題点は、平成17年の厚生労働省患者調査からは、CKDの主たる病因である糖尿病、高血圧の受療率がそれぞれ約30%(247/820万人)、22%(781/3,600万人)であり、CKDの受療率に至っては正確には不明であるが多くのとも数%しかないと推測されること、健診受診率の全国平均は43.8%であることなどから、生活習慣病の早期発見・受療率の向上によるCKDの発症予防、CKDの早期発見・介入の遅れにも問題があると考えられ、健診・保健指導とCKD患者の早期介入を可能とする地域医療システムの連携が必要であると考えられる。2007～2008年は、そのような問題を解決するための新たな展開が起こった年である。

①**特定健診・保健指導**：2008年度から、全国統一の新しい健診システムとして開始された特定健診・保健指導は、40～74歳の加入者を対象にした内臓脂肪型肥満(メタボリックシンドローム：Mets)に対する保健指導とデータの追跡とが保険者に義務づけられた。これは、生活習慣病を背景にした心血管疾患の激増を背景に、健診が早期発見・治療という二次予防主体から危険群の早期発見による一次予防への転換を指向した点で評価できる。しかし、わが国でのCKDの頻度は約11%と高頻度とされるが、2006年度に茨城県内で基本健康診査を受診した40～74歳の男性63,849名、女性123,384名でCKDステージ4以上と診断される受診者でもMetsと診断されたのは男31.3%、女29.1%で、CKDステージ3ではさらに頻度が低く(茨城県入江ふじ子先生：personal communication)、CKDに対するMetsの寄与度はそれほど高くはない。それにもかかわらず、腹囲、肥満度を基礎とした特定健診では血清Cr値が必須項目でないのでeGFRは算出できず、尿蛋白(定性)は必須項目ではあるが、受診勧奨の基準や陽性者に対する保健指導法の内容が明示されていないことなどから、CKDの一次予防および早期発見・早期介入が十分機能するかどうかについて危惧がある。そこで、日本腎臓学会検尿検証委員会では、厚生労働省科学研究費(主任研究者：渡辺毅)を得て、全国の主として自主的に血清Cr値を測定している保険者から匿名化された健診データを入手、経年的に観察して、CKD発症・進展の要因解析、CKDから生活習慣病、心血管疾患発症の寄与率の算定、血清Cr値を健診項目とした場合の医療経済的解析を5年後の改定時における政

策提言を目標に実施中である。

②**地域医療連携のモデル化**：平成17年度から開始された国家戦略としての厚生労働省戦略研究の初年度に「糖尿病予防のための戦略研究」(J-DOIT 1, 2, 3)が開始された。そのうち、「糖尿病合併症を抑制するための介入試験(J-DOIT 3)」では糖尿病性腎症をはじめとする合併症予防のため集学的強化療法の効果を検証する研究が順調に進行している。平成19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為に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」(研究リーダー：筑波大学山縣邦弘教授)が開始された。これは、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%減とすることを成果目標としている。具体的には、全国を透析導入率によって4つのブロックに分け、各ブロックから公募により幹事施設、各幹事施設は協力可能な地区医師会(クラスター)を4つ程度選出し、各クラスターは協力かかりつけ医を登録し、かかりつけ医に通院しているCKD患者を登録、各地区ブロックで選出された地区医師会(クラスター)ごとにランダムに「CKD診療ガイド」に準拠する通常介入群(A群)と、さらに①受診促進支援、②栄養療法指導、③生活指導、を追加する積極介入群(B群)に割り付け介入して(クラスターランダム化)、4年間各種データを経過観察するものである。主要評価項目としては、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、③CKDのステージ進行率を解析するものである。

このように、CKD対策は全国的なレベルで健診システムと地域医療連携のモデルを模索する研究の新たな展開が始まったのが、この1年であった(図)。

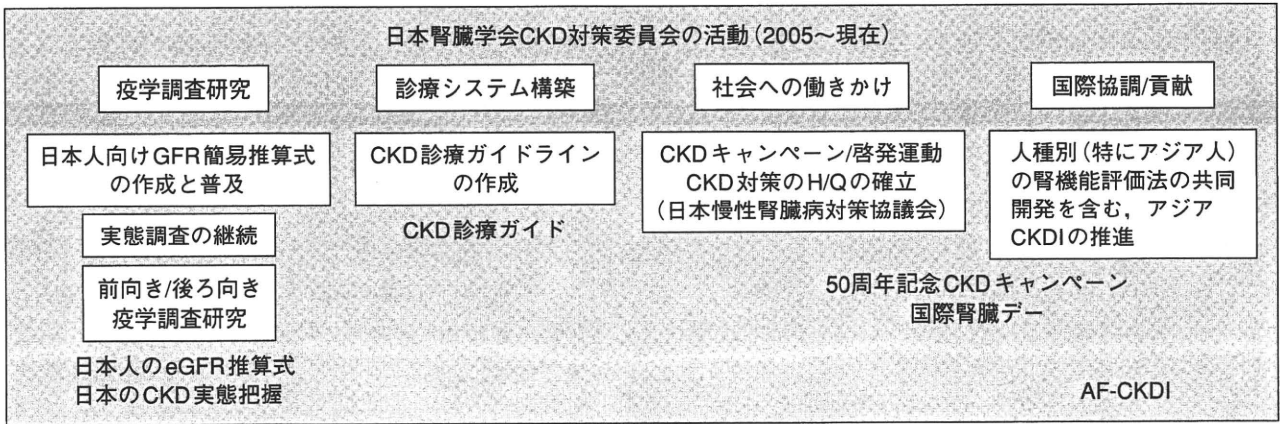
注目され始めたAKI(acute kidney injury)

臨床現場から解決を求められる重要な病態としては、CKDに加えて、さらにAKIが取り上げられつつある。AKIはさまざまな病因を包含したかつて急性腎不全と呼ばれた病態、CKDとのアナロジーが多い概念である。急性腎不全にかつて統一的診断基準がなく、臨床研究間の比較も困難との反省から、救急と腎臓の専門家によって2002年(CKDの定義と同年)にRIFLE分類の形で統一され、2005年にAKIネットワーク(AKIN)によるAKIの定義の確立に進展した。AKINの定義は、血清Cr値と尿量という簡便なマーカーによる非専門家にも理解可能なステージ分類

日本腎臓学会CKD対策委員会設立 (2005) 以前

CKDの概念提唱
NKF/KDOQI (2002)

日本腎臓学会:
検尿の勧め啓発委員会



新たな展開 (2007以降)

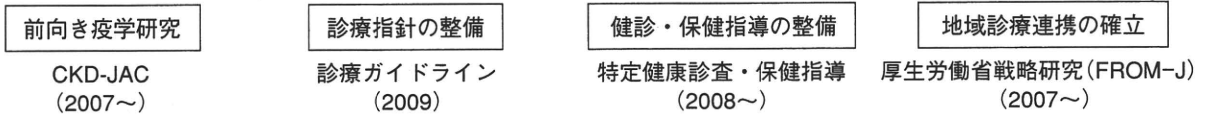


図 CKD 総合対策の展開

表 AKIN による AKI の定義とステージ分類

AKI 定義	急激な(48 時間以内)腎機能低下。腎機能低下とは、血清 Cr 0.3 mg/dL 以上増加または血清 Cr が 1.5 倍以上に上昇、尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 6 時間以上持続すること (上記は適正体液量のもと評価、尿量評価においては尿路閉塞・狭窄を鑑別すること)	
ステージ	血清クレアチニン(Cr)	尿量
1	血清 Cr 0.3 mg/dL 以上増加 または血清 Cr=1.5~2 倍に上昇	尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 6 時間
2	2 倍<血清 Cr ≤3 倍に上昇	尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 12 時間
3	血清 Cr >3 倍に上昇 または急激な Cr 0.5 mg/dL 上昇を伴う Cr 4 mg/dL 以上(腎代替療法患者はステージ 3 とする。)	尿量 0.3 mL/kg/hr 以下が 24 時間、または無尿が 12 時間

(文献 8 より引用)

(表)である。救急患者では乏尿と腎代替療法を必要な場合(ステージ 3)は生命予後が悪く、早期の腎代替療法が予後を改善するとのヨーロッパの多施設共同研究の結果など多くの報告^{8,9)}によって、救急患者に合併する AKI のステージが生命予後を予知可能であり、この分類の妥当性が示唆される。

1. バイオマーカーの開発と実用化(パネル化)への動き

AKI の重症度(ステージ)分類における尿量減少は AKI に特異的でなく、血清 Cr 値上昇は発症後 24~48 時間に顕在化する。上述のように腎代替療法をはじめとする早期介入が必要とすると、急性期の血清 Cr 値や推定 GFR の診断

価値には限界があり、早期に顕在化し、腎および生命予後が予知可能な尿中バイオマーカーが検討されている¹⁰⁾。現在、尿細管障害を反映する因子である neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)¹¹⁾、N-acetyl-β-D-glucosamine (NAG)¹²⁾、kidney injury molecule-1 (KIM-1)¹²⁾、Netrin-1¹³⁾、L-type fatty acid binding protein (L-FABP)などが AKI に対する早期診断能、感度、特異性の面から、有用性が確立している。現在、これらの組み合わせたパネル化とパネルの臨床応用が検討されている。

2. 治療の再検討と新規治療法開発の動き

AKI の薬物治療に関しては、従来慣用されていた

HANP¹⁴⁾, 利尿薬¹⁵⁾および少量のドパミンの使用¹⁶⁾はメタ解析でも、透析回避効果も生命予後の改善も証明されていない状況にあった。2008年、敗血症患者への強化インスリン療法と10%pentastarch(低分子hydroxyethyl starch)は通常インスリン療法とリンゲル液に比較して、死亡率や臓器障害の改善効果はなく、低血糖の危険性を増加させたこと¹⁷⁾、造影剤腎症の予防効果が指摘されているN-acetylcysteineのCKD患者の心臓手術時への前投与は、48時間以上の人工呼吸や4日以上ICU滞在の減少効果は認められたが、AKIの発症と生命予後の改善は認めなかった¹⁸⁾など、治療法についてネガティブな前向き無作為比較対照試験(RCT)が報告された。一方、心血管手術時のドパミンのD1受容体アゴニストFenoldopam(日本では保健未収載)の使用は透析回避効果および生命予後の改善がメタ解析で示されている¹⁹⁾。

腎代替療法に関しては、持続浄化療法と間欠的浄化療法を比較したRCTを対象としたメタ解析では持続浄化療法の優位性は証明できなかったが、多くは各研究のデザインなどの限界(limitation)に起因し、結論不能とされた²⁰⁾。さらに、連日血液透析と35 mL/kg/hrのHDF(強化療法)と週3回の血液透析と20 mL/kg/hrのHDF(通常療法)のRCTでも死亡率などのアウトカムに差がないとの結果が報告された²¹⁾。したがって、AKIではいつ、どのような血液浄化療法が望ましいのかの結論が出されていないのが現状と言える。一方、単層の尿細管細胞がラインに付着された透析装置の使用は通常血液浄化療法に比較して生命予後を約50%減少させたという多施設、無作為化、比較対照、オープンラベル研究の結果も報告された²²⁾。すなわち、AKIの血液浄化療法に関しては、開始、中止の基準、方法や強度に関しても明確な基準がない現状である。一方、尿細管細胞療法などAKIに特化した新たな血液浄化療法の開発、普及が期待される。

このようにAKIの治療は、血圧や体液量管理などの保存的治療を超える特異的薬物治療や腎代替療法の標準的治療法に関してはエビデンスとして確立したものは少なく、AKIの病因別にAKINの診断基準やバイオマーカーによる病期を標準化したRCTによる検討が必要である。

おわりに

CKDとAKIは、病因論でなく病態論から捉えられた疾患(症候)群であり、近年の診断基準・診断法の確立によって診断が標準化された。CKDの頻度は日米とも一般住民

の10%以上の高頻度であることも解明され、末期腎不全、心血管イベントや死亡の危険因子・予知因子であることも判明した。また、CKDは現時点でも集学的強化療法により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、治療指針としてかかりつけ医向けの「CKD診療ガイド」と、主として腎臓専門医を対象とした「CKD診療ガイドライン」も公表されようとしている。また、わが国の実態では、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、そのモデルの模索が行われている。以上の点で、2008年は大きな進歩と新たな展開が生まれた画期的な年であった。しかしながら、CKDの主たる病因である糖尿病性腎症、IgA腎症慢性腎炎、腎硬化症などの特異的治療法の改善の余地はまだまだ大きい。また、AKIに至ってはエビデンスのある治療法が少ないのが現状である。その点では、各腎疾患の病因論に立ち返って、病態発症機序の解明と新たな病因特異的な治療法開発のためのトランスレーショナル研究にもう一度立ち返らなければ、目的であるCKDやAKIの克服は困難と考えられる。それに関連して、2008年は、榎野博史日本腎臓学会新理事長のイニシャチブによって、CKDあるいはAKIの病因である各腎疾患を登録して、前向き観察研究および介入研究の基礎とすることを目的とした腎臓病総合レジストリー(横山仁委員長)が日本腎臓学会の主要な事業として発足し、厚生労働省の「進行性腎障害に関する調査研究班」が松尾清一委員長によってレジストリーを利用する前向き研究を基軸として再編成された。その結果、CKDとAKIの原疾患別の病因・病態および予後規定因子の解明、さらには新たに開発された治療法の介入研究による検証が期待される。すなわち、2008年は、病態論的アプローチ(CKDとAKI)と病因論的なアプローチの調和のとれた発展が可能な体制が整った年と後年に評価されることを期待している。

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* (in press)
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047.
3. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395-406.

4. Kottgen A, Selvin E, Stevens LA, et al. Serum cystatin C in the United States : the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII). *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 385-394.
5. Menon V, Shlipak MG, Wang X, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2007 ; 147 : 19-27.
6. Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) Study : Design and Methods. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 1101-1107.
7. 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* 2003 ; 14 (7 Suppl 2) : S148-153.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care (London, England)* 2007 ; 11 : R31.
9. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care (London, England)* 2008 ; 12 : R74.
10. Endre ZH, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury : Emerging new biomarkers. *Nephrology* 2008 ; 13 : 91-98.
11. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Int Med* 2008 ; 148 : 810-819.
12. Han WK, Walker SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 863-869.
13. Brian Reeves W, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294 : F731-738.
14. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in acute tubular necrosis : Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 828-834.
15. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006 ; 333(7565) : 420.
16. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al. Meta-analysis : low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Int Med* 2005 ; 142 : 510-524.
17. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 125-139.
18. Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, et al. N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery : a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 81-86.
19. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, et al. Feldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery : a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008 ; 22 : 27-33.
20. Bagshow SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute renal injury : a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 610-617.
21. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 7-20.
22. Tumlin J, Wall R, Williams W, et al. Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1034-1040.

慢性腎臓病の予防と治療



渡辺 毅

福島県立医科大学第3内科
(腎・高血圧内科, 糖尿病・
内分泌・代謝内科) 教授

わたなべ つよし

■ 略 歴

- 1974年：東京大学医学部 卒業
- 1977年：東京大学医学部第1内科 入局
- 1980年：京都大学医学部附属病院臨床検査部 医員
- 1982年：東京大学医学部第1内科 助手
- 1983年：アメリカミシガン州立大学 研究員
- 1992年：東京大学医学部第1内科 助教授
- 1997年：福島県立医科大学内科学第3講座 教授

はじめに

日本は人口比率で見た透析患者数が最も多い国で、2007年末には27万5,000人(新規透析導入数は約3万5,000人)、2010年には30万人と予測される。さらに近年、アルブミン尿と腎機能低下は、世界的に死因第1位である心血管イベント発症に対して独立の古典的危険因子(糖尿尿, 高血圧, 脂質異常症, 喫煙)と同等以上の危険因子であり^{1~3)}, 少なくとも欧米ではその危険度は末期腎不全に対するよりも強いとの疫学的証拠(エビデンス)が提出されている。このような背景から、2002年にアルブミン尿などの腎疾患の徴候または腎機能低下が継続(3か月以上)する病態として慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の概念と対策の必要性が提唱された[米国腎臓財団のガイドラインKidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)とその国際版Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)]。CKDは腎機能別に病期としてCKDステージ1~5 (CKD1~5)

に分類された。血清クレアチニン(Cr)値に基づく日本人独自の推定糸球体濾過量(eGFR)推算式($eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ 。女性の場合、 $\times 0.739$)⁴⁾を用いると、慢性維持透析患者を含めた日本のCKD患者数は、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%)と推測される⁵⁾。

以上から、CKDは日本でも頻度が10%以上と高く(common), 末期腎不全と心血管イベント・死亡の重要な要因として危険な病態である(harmful)であることは確かである。すなわち、CKDは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团的, 社会的視点からの予防を目的とする病態論から疾患(症候)群をとらえた腎臓病学の新たな概念といえる。一方、CKDの個人レベルと地域・国家レベルの予防は原疾患別に行われる必要がある。また、CKDの治療としては、早期診断によって可能なかぎり早期に、原疾患に対する治療とCKDに共通した腎保護や

表1 わが国の透析導入原疾患別の患者数

原疾患	患者数	%	順位
糖尿病腎症	14,968	42.9	1
慢性糸球体腎炎	8,914	25.6	2
不明	3,454	9.9	3
腎硬化症	3,262	9.4	4
その他	903	2.6	5
多発性嚢胞腎	827	2.4	6
急速進行性糸球体腎炎	421	1.2	7
慢性腎盂腎炎	295	0.8	8
悪性高血圧	269	0.8	9
SLE腎炎	268	0.8	10
移植後再導入	224	0.6	11
アミロイド腎	168	0.5	12
腎・尿路腫瘍	158	0.5	13
その他分類不能の腎炎	149	0.4	14
骨髄腫	137	0.4	15
閉塞性尿路障害	128	0.4	16
痛風腎	113	0.3	17
腎・尿路結石	75	0.2	18
腎形成不全	51	0.1	19
妊娠腎/妊娠中毒症	44	0.1	20
先天性代謝異常による腎不全	30	0.1	21
腎・尿路結核	19	0.1	22
合計	34,877	100%	

(日本透析医学会(編): わが国の慢性透析療法の実況 (2006年12月31日現在) より改変して引用)

慢性腎不全の病態改善を目的とする治療をCKDステージに応じて組み合わせることで、予防・治療が可能であること (treatable) も近年の臨床研究によって示されている。しかし、CKDは原疾患(病因)としては多種多様なほぼすべての慢性腎疾患を包含し(表1)、すべての原疾患について本稿で述べることは腎臓病学の教科書を書くに等しく、誌面の関係で不可能である。

本稿では、実質的にCKDの原疾患の80%以上を占め、予防・治療法がある程度確立されている生活習慣病(糖尿病, 高血圧, メタボリックシンドローム)と慢性糸球体腎炎に焦点を絞って、①原疾患(病因)の頻度, ②CKD予防のための生活習慣病対策, ③原疾患に応じたCKDの効率的早期発見法, ④CKDの原疾患別の治療, に焦点を絞

り、可能な限り疫学的証拠(エビデンス)に基づいて、一部私見も交えて概説してみたい。

CKDの原疾患(病因)の頻度

2007年の新規透析導入患者(CKD5)の原疾患は、糖尿病腎症(43.0%), 慢性糸球体腎炎(26.3%), 良性腎硬化症(高血圧性腎症)(9.4%), 多発性嚢胞腎(2.3%)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%程度を糖尿病と高血圧が占める。特に糖尿病の増加によるCKD(腎症)の増加が末期腎不全増加の最大の原因とされる。2007年の厚生労働省の調査では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。2005年発表の東アジア10か国103施設の調査(MAP研究)⁶⁾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、この結果を日本に当てはめると微量アルブミン尿290万人、顕性腎症140万人に該当する(CKDを合併する糖尿病患者総数は440万人以上)。次に、高血圧は日本では最も頻度の高い(人口の約40%)疾患で、末期腎不全の約10%を占める腎硬化症の病因とされ、日本人CKD患者の加齢やCKDによる腎機能低下速度(-0.36mL/min/1.73m²/年程度)を顕著に加速する⁷⁾。逆にCKDは高血圧の原因(腎性高血圧)となり、CKDと高血圧は密接な悪循環過程によって進行する。日本人の本態性高血圧患者の26.6%が微量アルブミン尿、3.8%が顕性蛋白尿と報告されている(J-TOPP研究)⁸⁾。

以上から、日本人の蛋白尿陽性者約500万人(約4%)のうち、高血圧患者で約150万人、糖尿病で約160万人となり、高血圧と糖尿病は重複が

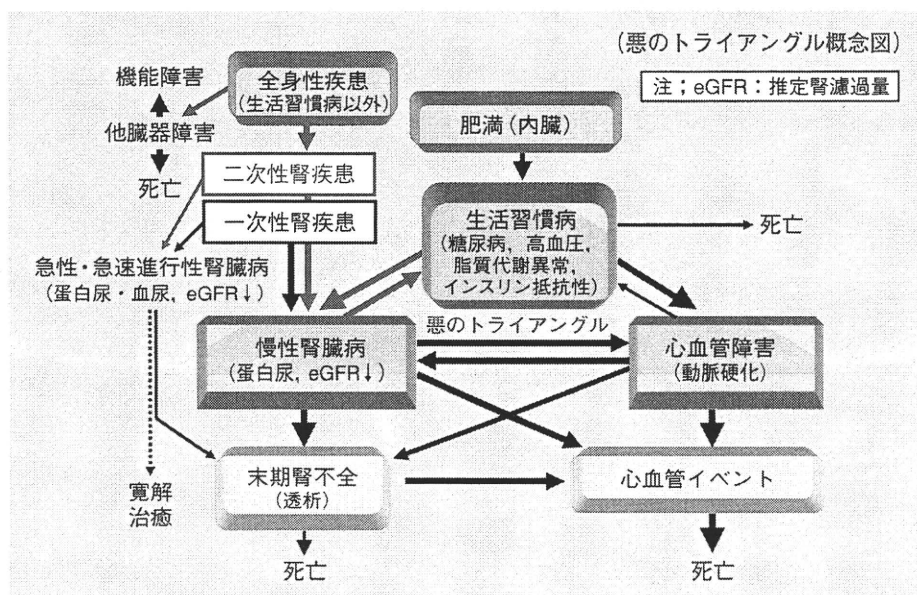


図1 腎疾患・生活習慣病・心血管疾患の連関

多いことを考慮しても両者でCKD1～4の半数程度を占めると推察される(図1)。ノルウェーのコホート(65,604人)での横断的観察では、糖尿病、高血圧または55歳以上のいずれかを満たす住民の健診によってCKDの95%を発見できると報告され、この予測を支持している⁹⁾。

また、肥満・メタボリックシンドロームは、それ自体が心血管疾患の危険因子であり、糖尿病、高血圧などの生活習慣病の基盤とされているが、日本の疫学研究でもCKDの病因または増悪因子であることも明らかとなってきた¹⁰⁻¹²⁾。一方、茨城県的一般住民レベル(健診)での10年間の追跡で、CKD1～2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(20以上)に比較して相対危険度は低いことが報告¹³⁾され、横断的調査によると、CKD3,4におけるメタボリックシンドロームの割合は男性で30%程度、女性では30%未満であることも事実である(茨城県入江ふじ子先生より personal communication)。

これらの事実、肥満・メタボリックシンドローム(インスリン抵抗性)が糖尿病、高血圧とは独立した腎疾患の病因または増悪因子であることは確かであるが、日本におけるCKDの発症・進展には糖尿病と高血圧の寄与が大きく、糖尿病、高血圧患者の肥満度が欧米ほど高くない日本では、メタボリックシンドロームを伴わない高血圧や糖尿病の重要性も推察される。

その他の原疾患に関しては、日本の透析導入の原疾患で第2位は原発性腎疾患である慢性糸球体腎炎である。日本では慢性糸球体腎炎の半数以上はIgA腎症で、近年は実数でも若干低下傾向にあるが、欧米に比較して多く、CKD・末期腎不全の原疾患としていまだ重要である。その他の慢性糸球体腎炎(原発性腎疾患)では、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、慢性・間質性腎炎が頻度はそれほど多くはないものの臨床的に重要である。原発性腎疾患の多くは、発症の原因・機序は一部感染症との関連も示唆されているが不明点が多く、これらの疾患は予防よ

りも無症状なことが多い初期(CKD1~3)の段階での発見・早期介入に重点がある。また、第4位の多発性嚢胞腎は優性遺伝であり、予防・治療法は確立されておらず、今後の研究の進歩が必須である。

CKD 予防のための生活習慣病対策

日本社会での生活習慣の欧米化と高齢化によって、生活習慣病に起因するCKDはますます増加すると考えられる。生活習慣病によるCKDは他の原疾患と比べて予防可能である点からも重要で、CKDの発症予防は生活習慣病対策と一体と考えられる。CKD発症予防としては、糖尿病、高血圧、肥満・メタボリックシンドロームを有する成人、CKDの家族歴をもつ高リスク者を中心に、①肥満・メタボリックシンドローム対策、②食塩摂取制限、野菜・果物〔カリウム(K)/カルシウム(Ca)/植物繊維〕の積極摂取などの高血圧対策、および③禁煙が重要である。

1. 肥満・メタボリックシンドローム対策 (体重管理)

第二次世界大戦後の日本人の肥満度(BMI)は、全体としては増加傾向で、男性ではすべての年代で増加傾向にあり、女性では20~40歳台は減少傾向、50歳台以上は微増傾向である。日本における糖尿病有病率は平均BMIの増加に遅れて増加し、2007年には7.4%に達した。一般住民の肥満化と糖尿病の増加は世界的傾向であるが、糖尿病の増加率は日本人、中国人などのアジア人がむしろ高いにもかかわらず、BMI30以上の肥満の頻度は日本3.1%、中国2.9%と、米国30.5%、英国22.1%などに比較して頻度が低い(WHO資料より)。すなわち、アジア人は軽度の肥満でも糖尿病を発症する遺伝背景(インスリン分泌不全)が

強いと考えられる。一方、メタボリックシンドロームは動脈硬化危険因子が集積し、糖尿病や高血圧の発症基盤となる病態としてそれぞれWHO(1999年、スイス)、NCEP/ATP III(2001年、米国)にて独立に定義され、日本では2005年、日本内科学会を中心とした関連8学会の合同委員会で定義された。日本の診断基準では腹囲(内臓肥満)は必須であり、他の基準と比較して男女の基準が逆転している点(男性86cm以上、女性90cm以上)が特徴である。後に策定された国際糖尿病連合(IDF)の定義では、日本人以外のアジア人では「女性80cm以上」が採用されている。メタボリックシンドロームの頻度は、米国のNHNES III調査(1988~1994年)では全体として23.7%で男女差はほとんどない¹⁴⁾が、腹囲の基準が異なる日本では男性25.7%に比較して女性が10.0%と低い(厚生労働省資料より)。

日本人の総カロリー摂取量は戦後の平均2,000kcal程度から1960年代半ばに2,200kcalと若干増加したが、1975年以降はむしろ低下傾向にあり現在は1,900kcal程度となっている。したがって、日本人の肥満化の食事要因としては、1946年頃、蛋白質12.4%、炭水化物80.6%、脂肪摂取7.0%だった各栄養素のカロリー摂取に対する割合が蛋白質は微増、炭水化物は60%以下に激減、動物性脂肪(飽和脂肪酸)を中心に脂肪が25%を超えるまでに著増した栄養素の変化が原因とされる(図2)。また、穀物・野菜の摂取量低下から植物繊維の摂取不足との関連も予測されている。さらに生活の機械化、自動車の普及による身体活動の低下の要因も肥満化と関連している。したがって、対策としては、①適正なカロリー(基準体重に対して日頃の運動量によって25~35kcal、肥満があればさらに少なめ)、②動物性脂肪制限、植物