

aiding implementation of CPGs [5], [6]. KDIGO has published a revision of the definition and classification of CKD [7], reviewed definition, evaluation and classifications in CKD mineral and bone disorders [8], and is in the process of preparing CPGs on hepatitis C in CKD [9]. KDIGO aims to provide reviews of the evidence behind clinical care and CPGs, allowing local carers to construct the own CPGs without the resource burden of this task. It also hopes to coordinate CPG development to prevent redundancy of effort and stimulate consensus (<http://www.kdigo.org/>).

CARI (R. Walker)

CARI is the only Asia Pacific regional group currently producing English language CPGs available on the web. The key aspects are an absolute need for a good evidence base to construct CPGs and the recognition that implementation must be inherent in the process [10].

ISN (W. Couser)

The ISN Commission on Global Advancement of Nephrology (ISN-COMGAN) pointed out the focus shifting from emphasis on renal replacement therapy to the “new nephrology”—the early detection and prevention of kidney disease and its cardiovascular consequences [4]. Core outreach programmes are encompassed under COMGAN [11]. The ISN Fellowship programme now emphasises training in clinical epidemiology and outcomes research. The ISN Continuing Nephrology Education (CNE) programme supports over 50 educational events each year, reaching over 10,000 health-care workers, with an emphasis on early detection and treatment of CKD. The restructured ISN Sister Centre programme supports 40 centre relationships worldwide aimed at progressing the developing centre through to becoming a regional, independent focus for promotion of all aspects of renal health care. The ISN Research and Prevention Committee has developed the programme for detection and management of CKD, hypertension, diabetes and cardiovascular diseases.

Diversity and specificity of CKD in Asia

Speakers dealt with CKD in the COMGAN regions, first from the two most populous countries, China and India, then a mix of developing and developed countries of differing sizes and economies. Highlighted was the urgent need to develop strategies to combat CKD, given the huge population of Asia, the high prevalence of CKD and the poor economic state of much of the region.

China (W. Chen)

A randomly selected population-based screening study in southern China (both rural and urban) showed 10.6% had proteinuria, haematuria or reduced estimated GFR. Independent risk factors were age, hypertension and diabetes.

India (V. Jha)

CKD, diabetes and hypertension have been identified as increasing in prevalence in several small surveys. Diabetes is the commonest cause of end-stage renal diseases (ESRD); 73% of ESRD patients present less than 3 months before diagnosis [12].

Korea (H. J. Chin)

A nationwide survey from health checks in 39 hospitals indicated a prevalence of CKD stages 1, 2, 3 or more of 1.39, 3.64 and 2.67%, respectively, with very similar risk factors to Western countries, and a particularly high prevalence in the elderly.

Nepal (S. K. Sharma)

In this country, where renal replacement therapy (RRT) cannot be afforded, a door-to-door screening and intervention programme was conducted. Of 3,218 people over 20, CKD was detected in 10.6%. Age and diabetes were particularly predictive. When hyperglycaemia and hypertension were controlled, regression or stabilisation of proteinuria was seen in 52%.

Japan (K. Iseki)

In 2005 Japan had the world's highest prevalence of CKD-5 patients, 2,018 per million population (pmp) [13]. Sleep apnoea has recently been shown to be particularly common in Japanese CKD-5 patients, 30.5% compared with a non-CKD-5 population prevalence of 15.1% [14].

Australia (D. Harris)

The AUSDIAB study [15] has indicated a population prevalence of CKD similar to other developed countries. Automatic reporting of estimated GFR (eGFR, modified MDRD formula) by laboratories, general practitioner education and screening/intervention studies are underway. A particularly important issue is “How can developed countries help developing nations?” Screening and intervention programmes in Indonesia and Brunei are being assisted by Australian centres.

Screening, risk factors, evaluation, comorbidity and intervention in CKD in Asia

Many important issues were discussed, including: (1) Who should be screened? Cost effectiveness suggests a targeted approach. (2) What is the high-risk population? Is it similar to those in North America and Europe or different in Asia? (3) Is it necessary to study selected populations using epidemiological designs to collect regional data? (4) Is it necessary to have a common language about criteria for eGFR and urinary protein/albumin estimation in Asia? Is haematuria particularly relevant in Asia with the prevalence of glomerulonephritis, especially IgA disease? (5) Should we intervene in high-risk populations? Which subgroups would benefit most? What would be most cost-effective?

Estimating GFR in Asian populations

Standardised methods for estimating GFR are essential for detection and classification of CKD. The MDRD formula was not developed in Asian subjects, hence eGFR formulae need to be developed.

China (L. Zuo)

The broad issues for proper selection of eGFR formulae were introduced [16, 17, 18]. Methods for developing estimating equations were reviewed, including the inherent problems involved in regression, linear assumption and calibration of plasma creatinine or other measurements. Variations can lead to systemic differences in eGFR results. The recommendation was that eGFR should be developed based on both the ethnic group and the method and calibration of plasma creatinine or other measurements.

Japan (M. Horio)

The Japanese CKD Initiative has on-going studies to refine a Japanese eGFR equation [19–21]. eGFR by the MDRD formula was compared with inulin renal clearance in 247 Japanese CKD patients. Serum creatinine was measured by an enzymatic method in a central laboratory, which gave results virtually equivalent to standardised creatinine values. A tendency for eGFR MDRD to overestimate GFR was adjusted by introducing an ethnic coefficient ($\times 0.808$) for Japanese, calculated by minimising the sum of squared errors between eGFR MDRD and inulin clearances in patients with GFR <90 ml/min/1.73 m².

China (Y.-C. Ma)

The Chinese eGFR Collaboration Group has produced a modified EGFR for Chinese ($eGFR = 175 \times Pcr^{-1.234} \times$

$age^{-0.179} \times 0.79$ for females). Changes in eGFR with ageing were studied in 747 apparently healthy Chinese subjects [22]. Jaffe's method was used in a central laboratory to measure serum creatinine. eGFR decrease per 10 years was 4.3 ml/min/1.73 m², and about one-third of subjects 70 years or over had eGFR less than 60 ml/min/1.73 m². Overestimation of renal disease was a risk in the elderly. The utility of single or repeated spot urine albumin/creatinine ratios was studied in 659 Beijing residents (F. Wang). While microalbuminuria was present in 10.2% initially, this declined to 6.4% when repeated 4 months later, indicating that repeated measurements are needed to confirm CKD.

Prevalence, risk factors and comorbidity of CKD in Asia

Table 1 summarises the prevalence of CKD and prevalence/incidence of ESRD (RRT) reported in this meeting. Data were presented from 8 countries—Bangladesh, China, Malaysia, Mongolia, Sri Lanka, Singapore, Taiwan and Vietnam—as well as 19 further posters, indicating CKD is a major problem in all these countries, with some unique regional differences. These contained recurrent themes of increasing incidences of diabetes as a cause of ESKD and the need for early intervention schemes to combat the epidemic of ESKD in Asia, rather than the unaffordable alternative of RRT. All abstracts are available on the AFCKDI web site (<http://www.jsn.or.jp/AFCKDI2007/>), or as published papers [23–25, 26, 27, 28, 29].

Southern China (U. Kuok)

In Macau, preliminary analysis from over 1,000 people indicates some evidence of CKD in over 20%, but only 3–5% have stages 3–5. However, in persons aged 65 years or over, this rises to more than 20%.

Southern Taiwan (H. C. Chen)

Screening of family members of nearly 200 haemodialysis patients showed a 13% prevalence of eGFR 60 ml/min/1.73 m² and 17% prevalence of albuminuria. Only 15% showed awareness of CKD, indicating the need for more screening and education of family members [30, 31].

Bangladesh (H. U. Rashid)

A rural survey has indicated a prevalence of CKD of 17% in this country where RRT cannot be afforded. The need for primary care of CKD patients was highlighted [2].

Table 1 Prevalence of CKD and prevalence/incidence of ESRD (RRT)

Area	CKD prevalence (stages)	GFR equation ^c	Study population	Study year	ESRD (incidence)	RRT (prevalence)	Author
Guangzhou/Zhuhai	10.6% (I–V)	Classic MDRD	4,642	2007	NA	NA	W. Chen
Korea	1.39% (I), 3.64% (II), 2.67% (III–V)	Classic MDRD	329,581	2005	185 pmp ^a	942 pmp ^a	H. J. Chin
Nepal	10.6% (I–V)	Classic MDRD	3,218	2006	Very few	Very few	S. K. Sharma
Japan	9.2% (III–V)	0.808XMDRD ^d	574,023	2006	275 pmp ^a	1,956 pmp ^a	E. Imai
Macau	18.0% (I–II), 3.3% (III–V)	Classic MDRD	1,047	2006	NA	933 pmp	U. Kuo
Taiwan	6.9% (III–V)	Classic MDRD	6,001	2006	418 pmp ^a	2,226 pmp ^a	C.C. Hsu
Bangladesh	17% in rural area	CG			9 pmp ^a	92 pmp ^a	H. U. Rashid,
Mongolia	NA	NA	NA	2005	(196 pmp) ^b	36 pmp	K. Gelegjamts
Singapore	4.45% (III–V)	Classic MDRD	2,112		NA	NA	B. W. Teo
Vietnam	3.9% (III–V)	Classic MDRD	8,509		NA	NA	J. Ito
Beijing	9.3% (I–V), 1.7% (III–V)	1.23XMDRD ^d	13,925		NA	NA	L. Zhang
Bhopal	3.2% (age >60, DM 58.4%)	Classic MDRD	572,029	2001	NA	152 pmp	V. Jha
Indonesia	5.8% (I), 7.0% (II) 5.2% (III–V)	CG	6,040	2006	NA	NA	Dharmeizar
Australia	NA	NA		2006	115 pmp ^a	778 pmp ^a	USRDS
Malaysia	NA	NA		2006	119 pmp ^a	615 pmp ^a	Z. Morard
Thailand	NA	NA		2006	139 pmp ^a	286 pmp ^a	K. Praditpornsilpa
HongKong	NA	NA		2006	140 pmp ^a	994 pmp ^a	USRDS
Shanghai	NA	NA		2006	282 pmp ^a	447 pmp ^a	USRDS

Results in this table were obtained from the reports of this conference and published studies. Some of the data may be different from the data published later

NA not available, CG Cockcroft–Gault, pmp per million people, CKD chronic kidney disease, ESRD end-stage renal diseases

^a Data were obtained from the USRDS database 2006 (<http://www.usrds.org/>)

^b Renal replacement therapy (RRT) was not applied to every patient

^c Classic MDRD used an ethnic cofactor for non-black without creatinine standardisation

^d Only Chinese and Japanese data used an ethnic cofactor (1.23 and 0.808, respectively) for the MDRD equation with creatinine standardisation

Mongolia (K. Gelegjamts)

There are unique local issues in this isolated country. A survey of hospitalised patients from 2002–2005 showed a high incidence of CKD because of nephrolithiasis, particularly in children and women. Kidney and urinary tract infection was the third commonest cause of illness in the general community, and the commonest cause of hospital morbidity. Chronic pyelonephritis and glomerulonephritis are the main causes of ESRD, contributed to by the harsh climate, high fertility rate and poverty.

Sri Lanka (G. Priyadarshana)

In the north-central and western provinces (Polonnaruwa and Anuradhapura), there is a very high prevalence of a chronic interstitial disease of unknown cause. In Anuradhapura, CKD is the leading cause of in-hospital mortality. Environmental toxins are suspected, but have not been identified. Elsewhere in Sri Lanka, the causes of ESRD are similar to other counties.

Singapore (B. W. Teo)

Of over 200 persons presenting to one academic hospital for voluntary health screening, only 1.6% had a serum creatinine above the normal range, but 4.5% had CKD stage 3–5 when eGFR was calculated.

Malaysia (Z. Morad)

Malaysia has seen a rapid rise in ESRD because of diabetes in the last 2 decades, such that by 2006 it was the cause of 57% of ESRD, the highest in the world, mirroring the high (11.50%) community incidence of diabetes. Glomerulonephritis and stone disease are falling as causes of ESRD.

Vietnam (J. Ito)

Japan has collaborated with Vietnam to find a prevalence of CKD stages 3–5 in 4% and hypertension >30% in 8,500 subjects aged >40 years in one region [32].

Intervention in CKD in Asia

Various attempts to improve care in CKD were presented

Taiwan (S. L. Wang)

The Kaohsiung Medical University Hospital led a national care project starting in 2003. About 1,400 patients with CKD stage 3–5 have been enrolled. The investigators goals were for more CKD patients to choose home peritoneal dialysis over centre haemodialysis (result, marginal fall), an increase in patients on rHuEPO (result, 68.8–83.0%) and permanent vascular access (result, 38.5–63.0%), higher hematocrits (result 23.9–25.2%) and reduced hospitalisation rates before initiation of dialysis. The programme was successful for most of the goals, though the proportion of patients choosing PD as the primary treatment modality fell marginally. The authors concluded that an integrated CKD care programme is effective in improving the dialysis-preparedness and clinical profile of CKD patients. The message was in addition to steps needed to slow disease progression; CKD care should also include preparing patients for renal replacement therapy.

Indonesia (Dharmeizar)

The utility of a questionnaire-based screen for CKD risk factors with blood pressure and urinalysis was assessed in four rural areas of Indonesia. Of 6,040 subjects with a mean age 41 years, 41% had obesity, 14% hypertension, 22% diabetes and 3.6% proteinuria; 1,100 had serum creatinine measured, resulting in a 5.7% prevalence of CKD. The high incidence of obesity was a surprise, and in general the results suggest that this approach needs to be viewed with caution, since most measurements were performed only once.

Japan (S. Matsuo)

The outcomes from the Japanese Governmental Programme of Urinalysis commenced in 1973 were reported [28, 29]. Urinalysis is carried out in population groups, particularly school children, employees and all citizens over 40 years of age. It is mandatory in the first two groups, and about 44% of the last group have been tested. Urinary abnormalities were noted in 2.7, 6.8, 4.9, 6.3 and 18.4% of elementary school students, junior high school students, high school students, industry workers and citizens over 40 years of age, respectively. Despite a decline in the contribution of glomerulonephritis (GN) to ESRD, the overall prevalence of ESRD in Japan has been relentless, and the numbers have been constantly increasing. The

mean age of new Japanese ESRD patients with GN showed a significantly faster increase than in US patients, whereas those of patients with diabetes or nephrosclerosis increased at the same rate. It appears that while the urine testing programme has made a positive difference in GN, it has had little impact on the overall growth of ESRD, possibly because the new lifestyle diseases and population age more than compensated for the decline in GN cases. Nevertheless, the database that has been accumulated as a result of the screenings is a fantastic one and can be mined to get valuable data of a type probably not available anywhere else in the world [1].

Mission and future action plan

The burden of CKD is high and unique in each of our neighbours. There is a clear need for coordination, collaboration and integration of initiatives to fight the epidemic of CKD in the Asian Pacific region; however, there is a considerable amount of variability in the resource availability among different countries or regions. Access to global information and evidence databases is also limited in some. To overcome these limitations, it was agreed that AFCKDI could play a very valuable role in harmony with ISN (especially COMGAN activity) and APSN activity, and we should continue to embrace the opportunity in the form of this meeting further in the future. There is no question that this is also a very good opportunity to give strength to networks and friendship of nephrologists in our region.

Few countries have developed local evidence-based clinical practice guidelines (CPGs) for CKD. Fortunately, global CKD guideline development is now in progress, and the definition and classification system introduced by KDIGO has been well accepted in this area. However, several local issues need to be addressed.

These include (1) estimated GFR equation(s) based on standardised creatinine estimation, which most efficiently reflect the Asian ethnicities, (2) efficient screening methods, which reflect the common pathogenesis of CKD in Asian countries, and (3) short-term strategies for intervention.

The ISN-KHDC programme for delaying progression could be applied in most of Asia areas regardless of economic status. Availability of interventions in other co-morbidities and complications of CKD, such as renal anaemia and CKD-MBD (mineral bone disease), varies among countries and regions because of economic status and/or public health policy.

We also need to facilitate collaboration, coordination and integration of locally developed CPGs, aiming to resolve the gaps in clinical practice. There is substantial

room for cooperation in implementing CPGs in the regions where resources are limited.

There are good examples of corporation between developed and developing countries. We need to expand this effort not just between two countries, but also among multiple relationships in our area by utilising the available resources of developed nations.

ESRD is a very visible outcome of CKD, and the availability of RRT is drastically different among countries and regions in the Asian Pacific area. Many lives are still lost because of lack of access to RRT. An international registry of patients on RRT among multiple countries in our area would be valuable.

Care of dialysis and renal transplant recipients can also be improved by implementing locally applicable global CPGs. More attention should be paid to previous live donors for renal transplantation because of the possible risk of future CKD.

The future plan for AFCKDI was decided as follows: (1) The AFCKDI will provide opportunity annually or biannually for every person who promotes CKD initiatives in the Asian Pacific region to join together and build consensus for action. (2) The second meeting was held at Kuala Lumpur in 2008, hosted at the 11th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN) by Zaki Morad, President of the 11th APCN. (3) The International Organising Committee (IOC) of the AFCKDI will continue its function by adding other experts, including the organiser of the next meeting. (4) The AFCKDI is not an organisation by itself nor does it belong to any society. Meetings will be organised by each host national society of nephrology. The IOC will assist the domestic committee for the success of the forum and will assure the continuation of the mission. (5) In order to organise the forum and promote CKD initiatives in the Asian Pacific region, the AFCKDI will look for support by both national and international societies. The AFCKDI will keep an intimate and mutual relation with the ISN, APSN and KDIGO.

Finally, we have reached the following consensus as the mission of the AFCKDI and decided on the continuation of this effort in the future: (1) to develop a consensus as a protocol of CKD detection in our region; (2) to analyse risk factors and cost-effective evaluation of the intervention; (3) to establish a network on the CKD Initiative in our region; (4) to contribute to the global initiative by using resources in our region.

Acknowledgments The AFCKDI 2007 was organised by the JSN and also supported by funds from the APSN, ISN-CME and the Australian New Zealand Society of Nephrology. The authors express sincere thanks to every participant in this forum for their enthusiasm and passionate discussion. Every abstract and the list of participants are available on the website <http://www.jsn.or.jp/AFCKDI2007/index.html>.

Appendix

Organization

President: Akira Hishida (President, JSN).

Secretary General: Yusuke Tsukamoto, Secretary: Yoshinari Yasuda.

International Organizing Committee.

Haiyan Wang (Co-chair), Yusuke Tsukamoto (Co-chair), Gavin Becker, Evan Lee Jon Choon, Hung-Chun Chen, Dae-Suk Han, Vivekanand Jha, Philip KT Li, Kriang Tungsanga, and Rowan Walker.

Domestic Organizing Committee:

Seiichi Matsuo (Chair), Kunitoshi Iseki (Co-chair), Tadao Akizawa, Yasuhiro Ando, Masafumi Fukagawa, Yasuhiko Iino, Takashi Igarashi, Hiroyasu Iso, Iekuni Ichikawa, Sadayoshi Ito, Yuhei Ito, Daijo Inaguma, Enyu Imai, Hirokazu Imai, Shunya Uchida, Nobuyuki Ura, Masayuki Endo, Kazo Kaizu, Naoki Kashihara, Yutaka Kiyohara, Yasuhiko Tomino, Ichiei Narita, Kosaku Nitta, Masakazu Haneda, Shigeo Hara, Hideki Hirakata, Masaru Horio, Hirofumi Makino, Takeshi Matsuyama, Toshio Miyata, Toshiki Moriyama, Kunihiro Yamagata, Kenji Wakai, Tsuyoshi Watanabe.

Hosted by the Japanese Society of Nephrology.

Affiliated by the Asian Pacific Society of Nephrology, the International Society of Nephrology-COMGAN, the KDIGO/Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

References

1. Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Makino H, et al. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1360–6.
2. Nakai S, Wada A, Kitaoka T, Shinzato T, Nagura Y, Kikuchi K, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2004). *Ther Apher Dial*. 2006;10:476–97.
3. Li PK, Weening JJ, Dirks J, Lui SL, Szeto CC, Tang S, et al. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004. *Kidney Int Suppl* 2005;94:S2–7.
4. Dirks JH, de Zeeuw D, Agarwal SK, Atkins RC, Correa-Rotter R, D'Amico G, et al. Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity—the Bellagio 2004 declaration. *Kidney Int Suppl*. 2005;98:S1–6.
5. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 2004;66:1310–4.
6. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72:247–59.
7. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney

- disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089–100.
8. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69:1945–53.
 9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:S1–99.
 10. Harris D, Thomas M, Johnson D, Nicholls K, Gillin A. The CARI guidelines. Prevention of progression of kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(Suppl 1):S2–197.
 11. Dirks JH, Robinson SW. The global perspective of the International Society of Nephrology: a decade of experience with COMGAN. *Kidney Int.* 2005;68:1395–410.
 12. Modi GK, Jha V. The incidence of end-stage renal disease in India: a population-based study. *Kidney Int* 2006;70:2131–3.
 13. Nakai S, Masakane I, Akiba T, Iseki K, Watanabe Y, Itami N, et al. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). *Ther Apher Dial.* 2007;11:411–41.
 14. Iseki K, Tohyama K, Matsumoto T, Nakamura H. High Prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep related breathing disorder (SRBD). *Hypertens Res.* 2008;31:249–55.
 15. White SL, Polkinghorne KR, Cass A, Shaw J, Atkins RC, Chadban SJ. Limited knowledge of kidney disease in a survey of AusDiab study participants. *Med J Aust.* 2008;188:204–8.
 16. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:920–9.
 17. Zuo L, Ma YC, Zhou YH, Wang M, Xu GB, Wang HY. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:463–72.
 18. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2937–44.
 19. Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:156–63.
 20. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:41–50.
 21. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, et al. Modification of the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for Japan. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:927–37.
 22. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int.* 2007;72:1535–42.
 23. Zhang L, Zhang P, Wang F, Zuo L, Zhou Y, Shi Y, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:373–84.
 24. Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M, Wang S, Liu L, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:822–7.
 25. Zhang L, Zuo L, Xu G, Wang F, Wang M, Wang S, et al. Community-based screening for chronic kidney disease among populations older than 40 years in Beijing. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1093–9.
 26. Zhang L, Zhao F, Yang Y, Qi L, Zhang B, Wang F, et al. Association between carotid artery intima-media thickness and early-stage CKD in a Chinese population. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:786–92.
 27. Thaha M, Widodo, Pranawa W, Yogiantoro M, Tomino Y. Intravenous *N*-acetylcysteine during hemodialysis reduces asymmetric dimethylarginine level in end-stage renal disease patients. *Clin Nephrol* 2008; 69:24–32.
 28. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int.* 2006;69:1264–71.
 29. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, Imai H, Iino Y, Matsuo S, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol.* 2008;12:1–8.
 30. Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, Chang HY, Chen T, Shiu RS, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:727–38.
 31. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:46–55.
 32. Ito J, Dung DT, Vuong MT, Tuyen do G, Vinh le D, Huong NT, et al. Impact and perspective on chronic kidney disease in an Asian developing country: a large-scale survey in north Vietnam. *Nephron Clin Pract* 2008;109:c25–32.

特集：血液浄化法

透析導入期データと生命予後

山縣邦弘 佐藤ちひろ

はじめに

わが国の透析導入においては、1992 年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書で示された慢性維持透析療法の導入基準が一つの目安として使用されてきた。しかしながら、透析導入患者の平均年齢は年々増加し、さらに透析導入の原疾患も、1983 年には 60%以上を占めていた慢性糸球体腎炎が年々減少し、1998 年からは糖尿病性腎症が原疾患として 1 位となるなど、大きく変貌を遂げている。本稿では、このように透析導入原疾患や透析導入時年齢が変化する状況において、透析導入期の臨床検査値、特に残腎機能と透析導入後の生命予後との関連について、内外の報告ならびに日本透析医学会統計調査委員会の透析導入時調

査の臨床検査データを中心に概説する。

わが国の透析導入の現況

日本透析医学会の調査による 2008 年度の新規透析導入患者数は 37,671 人で、年々増加の一途をたどっている。性別では、男性が女性の 1.88 倍と圧倒的に男性の割合が高い。さらに男女別の年齢分布は図 1 に示す通りであり、ピークは男性 70~75 歳、女性 75~80 歳に位置している。また主要な導入疾患別の平均年齢は、糖尿病性腎症が 65.62 歳(前年+0.2 歳)、慢性糸球体腎炎が 66.86 歳(+0.5 歳)、腎硬化症で 73.99 歳(+0.4 歳)と腎硬化症が特に高齢であるが、どの疾患でも導入時の高齢化が認められている。

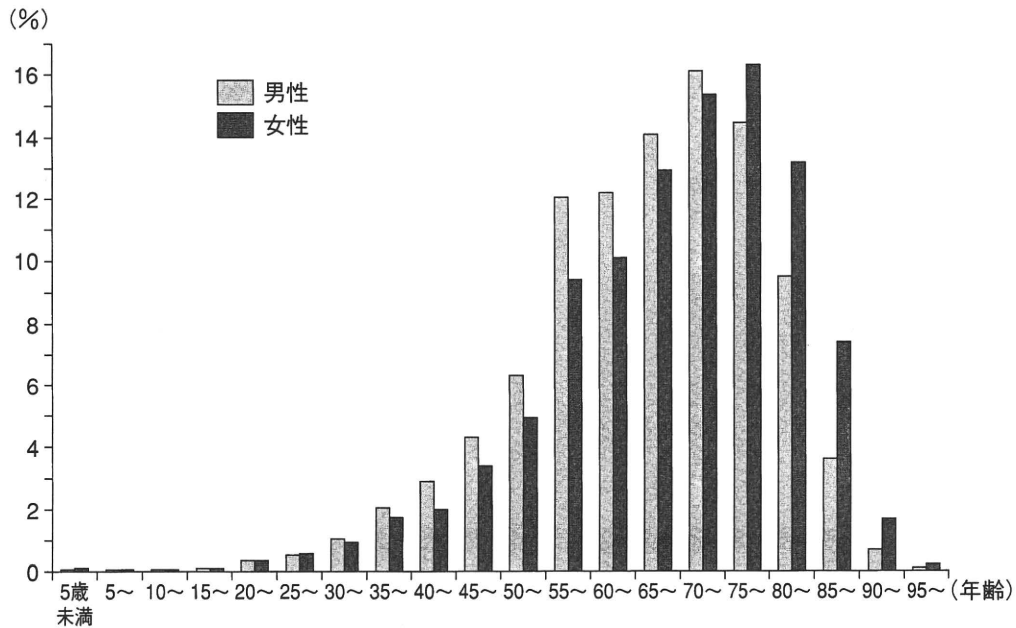


図 1 導入患者の性別年齢(文献 1 より引用)

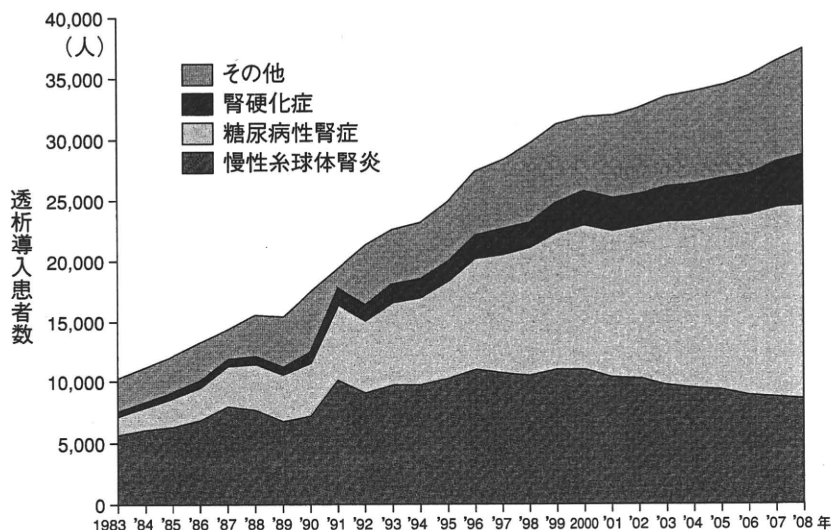


図2 透析導入患者数と透析導入原疾患の推移(文献1より引用)

導入時年齢の高齢化，糖尿病性腎症の増加はともに透析導入患者の粗死亡率増加を懸念させるが，今のところ透析患者全体の粗死亡率は1992年以来9.2～9.7%の範囲で推移しており，特定の傾向は示していない。

新規透析導入患者の原疾患としては，糖尿病性腎症が最多を占めるのは1998年以降不変で，糖尿病性腎症による透析導入患者数は増加しているものの，その割合は2007年度と比して2008年度は減少に転じ，頭打ちの傾向を示している。その他透析導入患者の高齢化とほぼ一致して，腎硬化症の割合が増加傾向を示している(図2)。

透析導入のタイミング：導入時残腎機能の観点から

従来の救命が主とした目的であった透析導入では，透析導入のタイミングは，腎不全が進行し，さまざまな尿毒症症状の出現のため，そのままでは日常生活を行うのが困難と考えられるときであった。しかしながら，ESRD患者の長期生存が当たり前のこととなると，透析導入のタイミングは透析導入後の生命予後を意識したものになってきた。尿毒症病態が長期的に持続することが生命予後に影響を与えることが危惧され，残腎機能の十分にある時期の透析導入のほうが生命予後が良いのではと期待されるようになってきた。Bonominiらは，透析導入時平均Ccr 12.9 mL/minの早期導入群と2.1 mL/minの遅れて導入した患者群の透析導入後12年での生存率を比較し，早期導入群77%に対し，遅れて導入した群では51%であったと報告してい

る²⁾。さらに，CANUSA studyにおけるCAPD患者のクリアランスデータと生命予後の関係が残腎機能との関連で強く注目されるようになった。すなわち，残腎機能を含めた全透析量として，週当たりCcrが5 L/week/1.73 m² (6.94 mL/min/1.73 m²) 増えるごとに，透析導入後2年以内の死亡の相対危険度が0.95ずつ減少するとされたことである³⁾。このような残腎機能の余裕のあるうちに透析導入を行うことが，患者生命予後改善のために有効と考えられるようになった。

なお，現在用いられている透析導入の各国ガイドラインで，導入基準となるeGFR値は，NKF-K/DOQI⁴⁾2006：eGFR < 15 mL/min/1.73 m²，カナダ⁵⁾：eGFR < 18 mL/min/1.73 m²，ヨーロッパ⁶⁾：eGFR < 15 mL/min/1.73 m²となっている。表に各国の透析導入ガイドラインをまとめた。表に示したごとく，これらの数値はあくまでもこの数値を満たしたうえで，尿毒症などの症状出現時に透析導入を行うとするものである。

ここでNKF/DOQI 1997年度版では透析導入基準をeGFR < 10 mL/min/1.73 m²としていたが，2006年度版では< 15 mL/min/1.73 m²と引き上げている。この理由としては，合併症の多くがeGFR > 15 mL/min/1.73 m²のCKDステージ4の時期から出現することや，透析導入時の腎機能が悪い群で生命予後が不良であるとする研究が引用されているが，一方で，残腎機能をeGFRのみで代用することの限界や，また透析導入時期による生命予後の差は，lead time biasを考慮すると統計的有意差はないとする研究も紹介されている⁷⁾。特に透析導入患者の観察研究から得ら

表 諸外国の主な透析導入ガイドラインの概略

source	国・地域	公表年	GFR*	その他の条件
K/DOQI	米国	2006	<15 mL/min/1.73 m ²	+ 腎機能で栄養不良, 蛋白異化亢進, 尿毒症症状出現時
ASN	米国	1999	<12 mL/min/1.73 m ²	+ 尿毒症症状出現, 蛋白摂取量<0.8 g/kg/day に低下, 栄養不良出現
			<6 mL/min/1.73 m ²	
EBPG	ヨーロッパ	2005	<15 mL/min/1.73 m ²	+ 尿毒症症状出現, 血圧, 水バランスのコントロール不能時
			<6 mL/min/1.73 m ²	GFR<6 mL/min/1.73 m ² になるまで待たず GFR 8~10 mL/min/1.73 m ² で導入
厚生労働省 研究班	日本	1992	<10 mL/min (Scre** >8 mg/dL)	+ 尿毒症症状, 日常生活度などや年齢も加味して点数化
			10~20 mL/min (Scre 5~8 mg/dL)	+ 尿毒症症状, 日常生活度などや年齢も加味して点数化
			20~30 mL/min (Scre 3~5 mg/dL)	+ 尿毒症症状, 日常生活度などや年齢も加味して点数化

*: 日本はクレアチニンクリアランス値, **Scre: 血清クレアチニン

れる結果については、残腎機能が十分にある早期透析導入は、生命予後不良であるとする報告が多くみられる^{8~10)}。それでも米国では新規透析導入患者の残腎機能が、1996年は eGFR >10 mL/min/1.73 m²で導入された患者は全体の25%であったのに対して、2005年には54%にまで増加しており、eGFRの比較的高い段階で導入する傾向が示されている。

しかしながら、残腎機能がまだ十分に保持されている状態でありながら、他の溢水などの合併症で早期に導入せざるをえない症例も日常の診療上では多く経験するところである。わが国の透析導入調査においても、透析時 eGFR が低いほど導入後の生命予後は良いとする結果が得られているが、真の生命予後を反映しているというよりは、感染、溢水、心不全などの重篤な合併症の有無を交絡因子としてみている可能性を否定できない^{11,12)}。そこで、2007年の透析導入患者調査では、さまざまな疾患による入院患者の1年後の生命予後予測が可能とされる Charlson comorbidity index を用いて¹³⁾、透析導入時の併発症をカールソンスコアで補正前後の eGFR 別生命予後を示したのが図3である。カールソンスコアを共変量としてモデルに追加する前では、USRDS データを用いた米国の報告と同様¹⁰⁾で、残腎機能の多い患者ほど生命予後が不良であった。しかしながら、カールソンスコアによる補正を追加することにより、さまざまな合併症、併発症状のために透析導入をせざるをえなかった状況が平均化されるため、透析導入後1年間の死亡のリスクが、補正前よりも残腎機能が多く残る群で改善し、

残腎機能が少ない群では、死亡リスクが上昇、特に eGFR <2 mL/min/1.73 m²では、4~6 mL/min/1.73 m²よりも有意に死亡リスクが高くなり、少なくとも残腎機能の点からも、<2 mL/min/1.73 m²で透析導入すると、生命予後は不良となることが明らかである(図3)。

残腎機能以外の透析導入後生命予後に影響を与える透析導入時のパラメータ

透析導入時の残腎機能以外に生命予後に影響を与える因子として、体重、血清アルブミン(A1b)値に代表される栄養指標、炎症所見、貧血、腎透析専門医への late referral について、主に2006年、2007年に日本透析医学会において実施された透析導入患者調査の結果^{1,11)}を基に検討する。

1. 栄養指標

従来から、BMI 低値、体重減少は透析導入時の予後不良因子とされてきた。また、血清 Alb 値も強力な予後不良因子として知られる。血清 Alb については 3.5 g/dL 以上に維持すれば、3.0~3.5 g/dL よりも 1.57 倍死亡のリスクは低下し、3.0 g/dL 未満では 3.3 倍に死亡リスクが跳ね上がる¹⁾。Canusa study の結果でも、血清 Alb 3.5 g/dL 以上での2年生存率 85%、3~3.5 g/dL で 75%、3.0 g/dL 未満で 64%である³⁾。Ikizler らは Ccr 35 mL/min の患者 90 例をカリウム制限以外の栄養制限を一切行わず平均 16.5 カ月の経過観察を行ったところ、蛋白摂取量の進行性の低下を認め、Ccr 10 mL/min 未満では、蛋白摂取量 0.54 g/kg/day となって

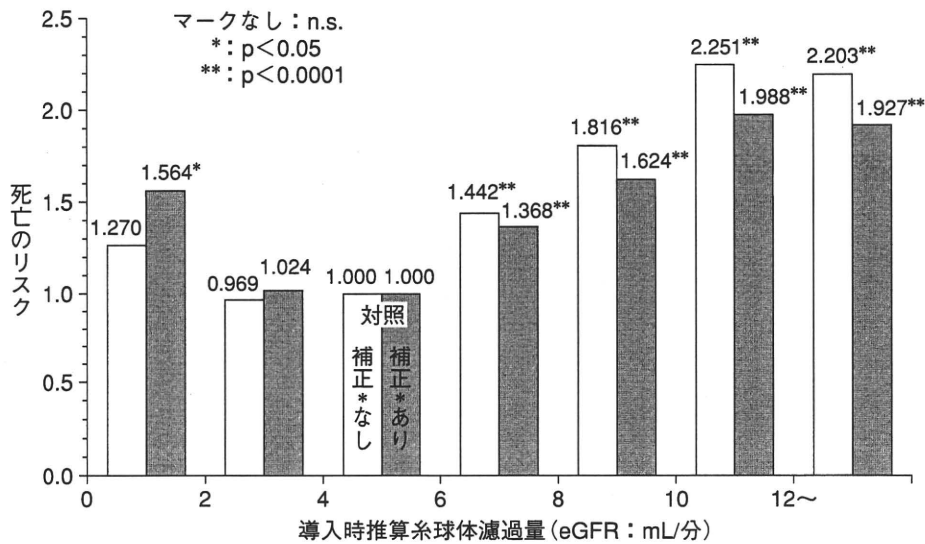


図3 Cox proportional hazard model による透析導入時腎機能別の透析導入1年生命予後

■ 共変量は年齢, 性別, 原疾患(糖尿病, 糸球体腎炎, その他)で調整済み。
□ さらにカールソンスコアを共変量として調整。

いた。併せて、体重も 10 mL/min の低下で 0.38 % 減少することが明らかとなった¹⁴⁾。このような栄養指標の維持には、この時期の栄養、生活指導がきわめて重要であり、腎機能そのものよりも、栄養指標の維持に努めることが、透析導入後の生命予後改善には必要である。また、透析患者では特に血清 Alb 値の低さは何らかの感染・炎症を反映している側面があるとされ¹⁵⁾、感染症が死因の上位を占める現状を考え併せると興味深い。

2. 貧血

慢性腎不全保存期の貧血治療の Hb 目標値については 2004 年度版、2006 年度版の改正に相次ぎ、2007 年度版の K/DOQI では、Hb > 13 g/dL の群においては死亡リスク、心血管イベントの発症率が高まるとの CHOIR study の結果を受け、血清 Hb 値を 13 g/dL 以上にならないことを勧告している¹⁶⁾。しかし、欧州の腎性貧血治療ガイドラインでは特に Hb 値の上限に関する勧告はなされておらず、少なくとも上限に関する統一された見解は現時点では定まっていない。一方でわが国の日本透析医学会による腎性貧血治療ガイドライン¹⁷⁾では、透析患者の目標値は週始めの採血で Hb 10~11 g/dL、非透析患者では 11 g/dL 以上を目標としているが、特に厳密な上限は設定していない。JET study では、HD 導入時と導入 3 カ月後における Hb 平均値は、それぞれ 7.9 ± 1.3 g/dL、10.4 ± 1.4 g/dL との結果であり、導入時の平均 Hb 値は欧米に比較しかなり低い実態が示された¹⁸⁾。またわが国の透析導入調査では、Hb 7 g/dL 以下

の低 Hb 群、11 g/dL 以上の高 Hb 群において高い死亡リスクを認めている。高 Hb 群での死亡率上昇は透析合併症重症度の指標であるカールソンスコアでの補正後も変わらず¹⁾、その病的意義は不明である。しかし現時点で当面の課題としてあげられるのは、透析導入時の低い Hb 値であろう。

3. CRP

わが国のデータでは、透析導入時血清 CRP が高ければ高いほど死亡のリスクは高まる傾向にあり、CRP < 0.2 mg/dL を基準とすると、性別、年齢、主な現疾患、eGFR で補正した後も、死亡リスクは 0.2 ≤ < 0.5 の群で 1.455 倍、1.0 ≤ < 2.0 の群で 2.63 倍にもなる¹⁾。また海外の検討でも、CRP > 0.8 mg/dL では全死亡率および心臓血管疾患による死亡率が上昇することが示されている¹⁹⁾。透析患者の CRP 値の解釈については、歯周炎などの持続的な感染状態や動脈硬化、心血管疾患自体、また残腎機能の低下と血清炎症マーカーの関連も指摘されており²⁰⁾、一元的な解釈を困難にしている。

一方で、持続的な炎症の持続による低栄養・ESA 不応性の貧血が、さらに全身状態を悪化させる MIA 症候群という概念も提唱されている。MIA 症候群はいったん悪循環のサイクルに入ってしまうとなかなか抜け出し難く、透析導入前からの十分な予防・対策が必要とされる。

4. Late referral

わが国の透析導入調査でも導入医療機関への紹介時期と

生命予後の関連が検討されており、透析導入の6カ月以上前に導入医療機関に初診している患者では、有意に死亡のリスクが低いという結果が得られている¹⁾。これまでの諸外国の多くの報告でも、導入医療機関への紹介が遅いほど生命予後が悪く、また入院期間も長期化し、医療経済的にも不利であることが示されている。早期の専門医紹介により、適切な腎代替療法の選択、十分な準備期間をもったバスキュラーアクセスの作製が可能となるのに加え、末期腎不全期の種々の合併症の予防・コントロールもより容易となることは言を待たない。

おわりに

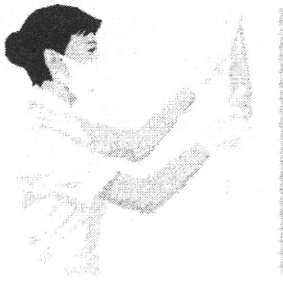
透析導入期の臨床検査値と透析導入後の生命予後との関連について、日本透析医学会の統計調査委員会の透析導入時臨床検査データを中心に概説した。末期腎不全患者の病像は個人差が大きく、また、専門医が診察している例でも保存期治療に差が認められることが多いが、生命予後の観点から透析導入時のデータについて更なる検証が行われ、より適切な透析医療の基を築くことが求められている。

文献

1. 日本透析医学会(編). わが国の慢性透析療法の現況 2008年12月31日現在. 2009.
2. Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, Stefoni S. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int* 1985; 17(Suppl): S57-59.
3. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
4. Initiative NKF-KDOQI. NKF-K/DOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: Update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: S2-S90.
5. Clinical practice guideline for initiation of dialysis. Canadian society of nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S289-S291.
6. European best practice Guideline for hemodialysis I. When to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: S10-S11.
7. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2125-2132.
8. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358: 1046-1050.
9. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 887-896.
10. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2305-2312.
11. 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況 2007年12月31日現在. 2008.
12. 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況 2006年12月31日現在. 2007.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
14. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-1391.
15. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr* 2009; 19: 127-135.
16. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530.
17. 2008年版日本透析医学会. 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. *透析会誌* 2008; 41: 661-716.
18. 鈴木正司 斎藤 明, 下条文武, 西沢良記, 秋澤忠男, 富野康日己, 椿原美治, 秋葉 隆, 平方秀樹, 渡邊有三, 川西秀樹, 別所正美, 大橋靖雄. 血液透析導入患者における患者背景と貧血治療の実態. *透析会誌* 2008; 41: 251-254.
19. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
20. Pecoits-Filho R, HO, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm BPS. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1212-1218.

慢性腎臓病患者の診かた

－CKD対策の実践法－



筑波大学大学院人間総合科学研究科
疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野

山 縣 邦 弘

はじめに

慢性腎臓病(CKD: chronic kidney disease)は、腎臓専門医のために作成された概念ではなく、かかりつけ医/非腎臓専門医やコメディカル(看護師、栄養士、薬剤師、保健師など)が患者とともに腎疾患に対する理解を深めてもらい、確実な管理加療に結びつくようにという概念のもとに作成された。軽度の腎障害の患者から透析や移植に至るまでの患者をすべてCKDという概念で包括的にとらえ、腎障害の進行に応じて切れ目なく、明確な目標をもって適切な治療や予防ができるように工夫されていることから、これまでに比較してより総合的なCKD対策のシステム構築、社会や市民、行政などへのアピールが可能になった。CKDは、1)患者数が非常に多いこと、2)末期腎不全のリスクファクターであるのみならず心血管疾患のリスクファクターであること、3)治療が可能であることなどが明らかになっているが、CKDは自覚症状に乏しいこともあり、CKDに対する認識を幅広く深めていくことを含めた今後のCKD対策の重要性が増している。

自覚症状のないCKD

2008年慢性日本透析学会による統計によると、日本全国での透析患者数は2007年度にて27万人を超え、増加の一途を辿っている(図1)(1)。背景には糖尿病の増加、高齢化、メタボリックシンドロームなどでみられる生活習慣病の増加などによる糖尿病性腎症、腎硬化症による透析導入患者の増加が挙げられる。また、透析患者予備軍であるCKD患者は、我が国において約1300万人にも及ぶことが推定されている(表1)(2)。これは20歳以上の国民の7人に一人がCKDであることを意味する。我が国のCKDに至る原疾患は欧米諸国とも共通であり、糖尿病の結果発症する糖尿病性腎症、一次性の腎糸球体障害である慢性腎炎、高血圧ならびに動脈硬化を起因とする腎硬化症が共通の3大原疾患である(3)。透析導入原疾患の一位を占める糖尿病

性腎症は、多くの先進諸国においても透析導入原疾患の首位をしめている。厳格な血圧コントロールとレニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬の使用、厳格な血糖コントロール、生活指導などを併せて行うことにより、糖尿病性腎症による透析導入をある程度減少させることが可能である。しかし、実際の診療においては平成14年の厚生労働省の糖尿病実態調査によると、治療を受けている糖尿病においてHbA1c<6.5%となっているのは約30%にすぎず、今後介入による効果が十分に期待出来るところである。また腎硬化症、高血圧患者については、茨城県の40歳以上の住民での検討において、高血圧を認めたのが、男性50.2%、女性38.3%であったが、そのうちの男性41.9%、女性49.2%のみが降圧治療を受けているに過ぎず（4）、さらに治療を受けている患者の50%程度は血圧コントロール不良（5）とされる。わが国の降圧薬処方においてもRA系阻害薬の使用は以前に比べて増加したとはいえ、いまだ十分とは言えず（6）、これらの点も今後介入により多くの効果が期待できると考えられる。

CKD のリスクファクターと CKD 対策

茨城県の健診受診者における10年間のCKD発症者（eGFR<60ml/min/1.73m²となる患者）の発症リスクを解析したところ、リスクファクターとして、年齢、血尿2+以上、蛋白尿2+以上、蛋白尿と血尿がともに1+以上、高血圧、長期の糖尿病罹患、脂質代謝異常、喫煙など様々な要因が存在することが明らかとなった（4）。なかでも蛋白尿の存在は腎機能悪化因子として強い相関関係がみとめられ、蛋白尿を減少させるあるいは陰性化させることがCKD進展抑制を行っていくうえできわめて重要と考えられる。また、メタボリックシンドロームを含めたいわゆる生活習慣病にかかわる諸因子もCKDリスクファクターとしての重要性は明らかであり、したがってこれらのリスク因子を可能な限り是正し、CKDの発症を予防することが重要である。

CKD 診療連携に必要なこと

健診などをきっかけとして、かかりつけ医/非腎臓専門医への受診を勧奨されたCKD患者あるいは、すでにかかりつけ医/非腎臓専門医を含めた医療機関において管理加療されているCKD患者の進展予防・治療が確実にできる円滑な診療連携を行っていくことが極めて大切である。具体的にはかかりつけ医/非腎臓専門医が検査すべき項目、検査結果から腎臓専門医に紹介すべき基準、腎臓専門医に紹介する基準

に該当しない CKD 患者に対する生活習慣改善や血圧・血糖・脂質などの管理についての指針は、2007 年に発刊された日本腎臓学会の「CKD 診療ガイド」に示された(7)。CKD 診療ガイドに示されている CKD 患者のそれぞれのステージごとの診療達成目標を表 2 に示す。今後は本診療ガイドを用いることにより、かかりつけ医を受診中の CKD 患者の腎機能低下が抑制することが期待されている。このような中で、地域医師会、関連学会等、地域における CKD 対策の推進に関係する機関が中心となり、かかりつけ医 / 非腎臓専門医・コメディカルや一般住民に対する CKD 診療に関する研修会、講演会等の機会を提供することによる積極的な啓発活動を行い、CKD 診療を確実に進めることが必要である。かかりつけ医 / 非腎臓専門医とコメディカルなどとの共同で CKD に対処することにより、更に効果的な生活指導を進めることが可能である。

かかりつけ医 / 非腎臓専門医と腎臓専門医の連携

CKD 診療ガイドにはかかりつけ医 / 非腎臓専門医から腎臓専門医への紹介タイミングが非常にわかりやすく明記されている。

- 1) 0.5g/g クレアチニン以上または 2+ 以上の蛋白尿
- 2) 推算 GFR50ml/min/1.73m² 未満
- 3) 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1+ 以上)

この他にも急激な腎機能低下が出現した場合や血糖・血圧のコントロールが不良な場合など、かかりつけ医 / 非腎臓専門医が専門医への紹介が妥当であると判断した場合は当該患者を腎臓専門医へ紹介すべきであると考えられる。また、腎臓専門医は、腎生検を含めた精査にて今後の治療方針を決定し、かかりつけ医 / 非腎臓専門医と連携しながら CKD の診療を行うことも明記されている。すなわち、現場のかかりつけ医 / 非腎臓専門医、腎臓専門医が何を求めているかなどの個々のニーズに見合う形を各地域で具体的に検討し、お互いの信頼関係を構築していくことが最も重要であると考えられる。従来の診療ではかかりつけ医 / 非腎臓専門医は腎臓専門医への紹介は敷居が高く紹介を行いにくいであるとか、逆に腎臓専門医もかかりつけ医 / 非腎臓専門医から一度紹介された患者をかかりつけ医 / 非腎臓専門医に逆紹介することは行わないなどのいわゆる「一方通行」のような診療体系があったことも否めない。これらを是正し、紹介基準に該当する患者はなるべくかかりつけ医 / 非腎臓専門医と腎臓専門医で併診していくことが CKD 診療における理想的な診療体制であると考えられる。

CKD 地域連携クリティカルパス

CKD 地域ネットワークの構築には、かかりつけ医 / 非腎臓専門医、腎臓専門医のいる病院・医療機関、地域のコメディカルとの協議の上で、地域連携クリティカルパス（地域の複数の医療機関における治療計画）を策定し、活用することがより効率よく CKD 診療をすすめていくことが可能となりうるとされている。地域連携クリティカルパスは、疾患毎の連携・地域ネットワークの構築を基に、連携医療の標準化・適正化を図るための有用なツールである。

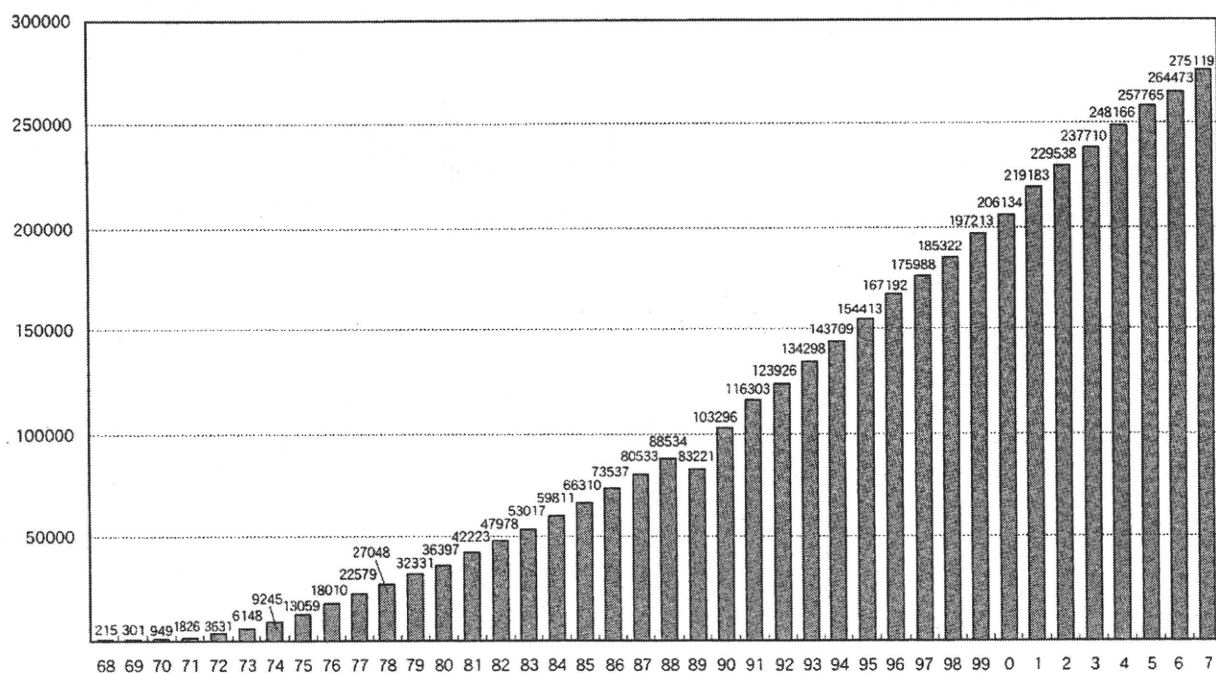
クリティカルパスは、診療水準の向上や先進地域における優れた医療連携体制等の取り組みを反映して、随時改訂を図ることが望ましいとされている。患者の理解、病院スタッフの教育、かかりつけ医 / 非腎臓専門医との信頼関係の構築など、クリティカルパスを進めていくうえで行うべき課題は多くあり、まだまだ模索段階ではあるが、実現することによるメリットは計り知れないと考えられる。

おわりに

CKD 対策を進めていく上で CKD 患者の生活習慣を含めた病気に対する認識を深めることはもちろんであるが、かかりつけ医、腎臓専門医、コメディカル（管理栄養士、看護師、薬剤師、保健師）、行政が連携をより深めていくことが重要である。CKD 診療ガイドに則った治療を推進することにより新たな透析導入患者や心血管疾患の発症が抑制され、今後の CKD 対策に大きな貢献を行っていくことが期待される。

1. 日本透析医学会（編）：わが国の慢性透析療法の実況（2007年12月31日現在）
2. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al.: Prevalence of chronic kidney disease(CKD) in Japanese general population. Clin Exp Nephrol, in press
3. Nakai S, Masakane I, Akiba T, et al.: Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). Ther Apher Dial, 2007, 11: 411-441
4. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al.: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. Kidney Int, 2007, 71: 159-166
5. Heagerty A: Optimizing hypertension management in clinical practice. J Hum Hypertens, 2006, 20: 841-849
6. Usami T, Nakao N, Fukuda M, et al.: Maps of end-stage renal disease and amounts of angiotensin-converting enzyme inhibitors prescribed in Japan. Kidney Int, 2003, 64: 1445-1449
7. 日本腎臓学会（編）：CKD 診療ガイド、東京医学社、東京、2007

図1 我が国の年度末透析患者数



日本透析医学会 我が国の透析療法の現況 2007年12月31現在

表1 我が国の推計CKD患者数

CKD stage	患者数
1	60.5万人
2	170.9万人
3	1034.3万人
4	19.1万人
5	4.6万人(透析患者をのぞく)
Total	1289.4万人

日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会疫学ワークグループによる推計

CKD ステージ	生活習慣 改善	食事指導	血圧管理	血糖管理	脂質管理	貧血管理
ステージ1	禁煙 BMI<25	高血圧があれば 減塩6g/日未満	130/80mmHg未満	HbA1c6.5% 未満	LDL- cho120mg/ dl未満	腎性貧血以外の原 因検索
ステージ2	禁煙 BMI<25	高血圧があれば 減塩6g/日未満	130/80mmHg未満	HbA1c6.5% 未満	LDL- cho120mg/ dl未満	腎性貧血以外の原 因検索
ステージ3	禁煙 BMI<25	減塩6g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8g/kg体重/日	130/80mmHg未満	HbA1c6.5% 未満	LDL- cho120mg/ dl未満	Hb10g/dl以上 12g/dl未満
ステージ4	禁煙 BMI<25	減塩6g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8g/kg体重/日 高K血症あればK制限	130/80mmHg未満	HbA1c6.5% 未満	LDL- cho120mg/ dl未満	Hb10g/dl以上 12g/dl未満
ステージ5	禁煙 BMI<25	減塩6g/日未満 たんぱく質制限 0.6~0.8g/kg体重/日 高K血症あればK制限	130/80mmHg未満	HbA1c6.5% 未満	LDL- cho120mg/ dl未満	Hb10g/dl以上 12g/dl未満
備考			蛋白尿1g/gCr 以上 125/75mmHg未満			

表2:CKDステージごとの診療目標

(文献9)より引用改編)

CKD診療ガイドに示された診療目標は主として諸外国のエビデンスをもとに各項目の診療目標が立てられた。これらの診療目標の確実な実施がCKD各ステージの進行抑制を可能にするかどうか、われわれ日本人のエビデンスを得る必要がある。



CKDと病診連携

～FROM-J研究の話題を中心に～

- CKDと病診連携 ● FROM-Jの研究課題と成果目標 ● FROM-Jの研究デザインと体制 ● FROM-Jの対象患者と研究期間 ● FROM-Jの介入方法



筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎臓病態医学分野

山縣 邦弘(教授) - 写真 -, 齋藤 知栄(講師), 甲斐 平康(講師)

INTRODUCTION

1 CKDと病診連携

CKD(Chronic Kidney Disease: 慢性腎臓病)とは、軽度の腎障害の患者から透析や移植に至るまでの慢性期の腎臓病をすべて包括的に捉えた概念である。このようなCKDという概念が導入された背景には、CKDが頻度の高い病態であることが明らかになったことや、CKDが独立した心血管病変のリスクファクターであることが証明され、CKD対策の必要性が認識されてきたことが大きい。またわが国で年々増え続ける透析患者数の増加を抑制させるためにも、その原因であるCKDの対策が必須である。

CKDは肥満や喫煙、高血圧、糖尿病や脂質異常症と密接な関連があり、生活習慣の是正を行うことでCKDの発症および進展防止につながる可能性が十分にあることから、CKD対策の一環としてCKD啓発活動を社会や市民、医療従事者に広く行うことは大変意義がある。そしてCKD診療を進めていくには、一般住民と医療従事者、行政から医療機関に至るまで相互に連携して行う医療連携が必要となる。

このたび厚生労働省は、2007年度の戦略研究のテーマとして腎臓病を採択し、腎臓病の重症化防止のための方策として、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進することを提唱した。本稿では「腎疾患重症化予防のための戦略研究(Frontier of Renal Outcome Modification in Japan; 以下FROM-J)」の話題を中心に、CKDにおける病診連携のあり方について述べる。

わが国におけるCKDの推計人口は、2005年の時点で約1,300万人にのぼることがわかった(表1)¹⁾。これは20歳以上の人口の約7人に1人はCKDであることを意味し、CKDが非常に身近な疾患概念であることがわかる。またCKD患者の大半は自覚症状に乏しく、自身がCKDであることを認識できる機会は健診での検尿異常の指摘か、あるいは医療機関受診時の腎機能検査によってである。そこでこれだけ膨大な数のCKD患者への対策としては、CKD患者が最初に受診する医療機関であるかかりつけ医でCKDの早期発見、早期診断を行った上でCKDの早期治療にあたり、CKDの進行因子を有する患者、あるいは治療が困難な患者は腎臓専門医と連携して診療にあたる病診連携システムの確立が必要である。図1にCKDの医療連携のシステム例を示す。かかりつけ医と腎臓専門医の間の病診連携の他、行政による健診の実施率の向上、CKD啓発活動や保健師による保健指導、院外薬局による服薬状況の管理と連携、そして将来的には地域の栄養ケアステーションによる栄養指導の普及など、多職種が一体となってCKD病診連携をサポートする体制が必要であり、今後の体制確立が期待される。

2 FROM-Jの研究課題と成果目標

戦略研究とは、わが国を支える多くの国民の健康を維持・増進させるために、優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として、その予防・治療介入および診療の質改善介入など、国民の

表1 CKDの推計人口

CKD stage	推計人口
1	60.5万人
2	170.9万人
3	1034.3万人
4	19.1万人
5	4.6万人(透析患者をのぞく)
Total	1289.4万人

健康を守る政策に関連するエビデンスを生み出すために実施される大型の臨床介入研究である。2005年度の「糖尿病予防に関する戦略研究」「自殺関連うつ予防に関する戦略研究」に始まり、2006年度の「がん戦略研究」「エイズ戦略研究」に続き、2007年度に「腎臓病戦略研究」「感覚器戦略研究」がテーマとして取り上げられてきた。腎臓病が戦略研究のテーマとして採択された背景には、前述のようにCKD対策が急務であることが大きい。今回の腎臓病戦略研究においては、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進することが重要課題であると厚生労働省より提唱された。かかりつけ医/非腎臓専門医におけるCKDの早期発見および血圧・血糖管理や食事療法の厳格な管理や、腎臓専門医との連携を密接に行うことで、CKDの診療に早期から取り組み進展防止をはかることを目的の1つとしている。そこで本研究の課題名は「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」と定められ、成果目標は「慢性腎疾患診療指針の遵守率、達成目標の達成度を上げることにより、5年後の透析導入患者を5年後に予測される導入数の15%減少した値とする」と定められた。この研究課題と成果目標を元に、FROM-

表2 FROM-Jにおける主要評価項目と副次評価項目

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

Jにおける主要評価項目と副次評価項目が設定された(表2)。

3 FROM-Jの研究デザインと体制

FROM-Jの研究体制を図2に示す。FROM-Jの研究実施団体は財団法人日本腎臓財団(理事長: 酒井 紀先生)が選定され、研究リーダーは公募により、筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野・山縣邦弘が選定された。

本研究においては、かかりつけ医と腎臓専門医との連携が評価項目の1つとなっているため、個々の患者の評価を行うだけではなく、地域すなわち地区医師会単位での連携も評価する必要がある。このため研究デザインは地区医師会をクラスターとして、介入方法をクラスター毎に割り付けるクラスターランダム化比較研究が提案された。地区医師会の選定にあたっては、新規透析導入患者数の増加率により全国を4つのブロックに分割し、公募により各地域の幹事となった地区医師会が選定された。49の参加地区医師会が選定された。

本研究の実施にあたっては日本医師会の協力の下、都道府県医師会を介して、参加地区医師会へかかりつけ医の参加登録の呼びかけと継続的な研究への協力要請を行っていただいた。またかかりつけ医が円滑に病診連携を達成できるように、腎臓専門医に紹介を広く受け入れる態勢を整えるため、日本腎臓学会より腎臓専門医へ研究への参加協力を要請いただいた。日本栄養士会においては、全国都道府県の病院栄養士協議会と共に、各地区の栄養ケアステーションへ研究への協力を要請し、

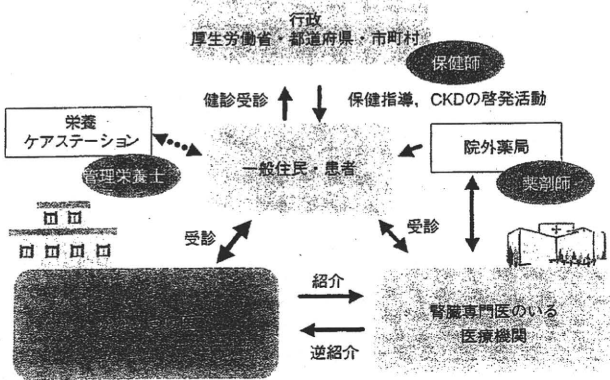


図1 CKDの医療連携のシステム例

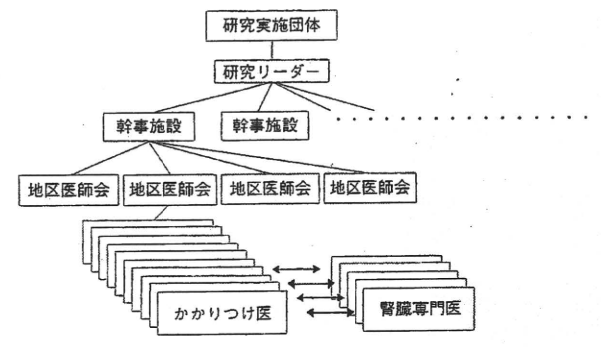


図2 FROM-Jの研究体制

表3 CKDステージごとの診療目標

Table with 7 columns: CKD Stage, Lifestyle Improvement, Diet Guidance, Blood Pressure Management, Blood Sugar Management, Lipid Management, Anemia Management. Rows include stages 1 through 5 and a '備考' (Notes) row.

表4 腎臓専門医への紹介タイミング

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

参加者登録終了後に地区医師会毎に介入A群、介入B群の割付が行われ、介入A群の参加者数は1,211名、介入B群は参加者数1,202名となった。2008年10月20日よりそれぞれの介入を開始、2012年3月まで継続する予定である(図3)。

おわりに

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

文献

- 1) Imai E. et al : Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. Clin Exp Nephrol. in press.
2) 日本腎臓学会編: CKD診療ガイド. 東京医学社. 2007
3) Halbesma N. et al : Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol 17(9) : 2582-90, 2006
4) Yamagata K. et al : Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population : a 10-year follow-up study. Kidney Int 71(2) : 159-66, 2007
5) Imai E. et al : Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10-year follow-up study. Hypertens Res 31(3) : 433-41, 2008
6) Lewis EJ. et al : Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 20 : 345(12) : 851-60, 2001

FROM-Jの生活・食事指導を担う管理栄養士の人選及び手配を中心に行っていた。このように各方面の強力なサポートの存在が本研究を支えている。

4 FROM-Jの対象患者と研究期間

FROM-Jで対象となるCKD患者の条件は、①年齢が40歳以上75歳未満、②CKDステージ1、2および4、5の患者、③CKDステージ3の場合は、尿蛋白を有し、糖尿病あるいは高血圧を有していること——と設定した。CKDステージ3の登録条件の理由は、最も人数の多いCKDステージ3の患

者の中で、腎機能悪化の危険性の高い患者を対象とするためである。

目標症例数の設定にあたり、成果目標が5年後の新規透析導入数を予測数より15%減少させることであることから、介入によりGFRの悪化速度が15%改善させるために必要な症例数の設定を、日本腎臓学会CKD対策委員会疫学ワーキンググループのデータ及び、糖尿病性腎症のGFR低下速度のデータより算出したところ、10%の脱落を加味し、全体で2,264例の登録数が必要であることがわかった。そこで今回の目標症例数を2,500例と設定した。研究を開始するにあたり、491名のかかりつけ医、2,494名の参加者

の登録連絡があり、2,413名が最終的に登録された。

5 FROM-Jの介入方法

FROM-Jでは、CKD診療ガイドに準拠して診療にあたる介入A群と、介入A群の内容に加え、受診促進支援、目標達成度の外部評価を定期的に行い、管理栄養士による生活・食事指導を受ける介入B群の2つを設定し、その効果を比較検討する。介入A群、介入B群のいずれにおいても、CKD診療ガイドに基づく診療をかかりつけ医に行っていた。その上で介入B群に対しては、受診状況を調査し参加者に受診を促進するための支援、かかりつけ医と腎臓専門医の情報共有と診療役割分担の推進、参加者への定期的な生活・食事指導、データ説明を含む指導体系を構築し実施していく。CKD診療ガイドには、CKDステージごとに生活習慣、食事内容、血圧、血糖、脂質などの診療目標(表3)や、腎臓専門医への紹介のタイミング(表4)が記載されており、本研究では両群においてその遵守率と達成率を評価する。生活・食事指導では、各地域の栄養ケアステーションに所属する管理栄養士が3カ月に1回、かかりつけ医の医療機関内で1回当たり約30分の個別指導を行う。指導内容については、全国の介入B群で均質な指導のためマニュアル作成や指導講習会の開催を行っている。

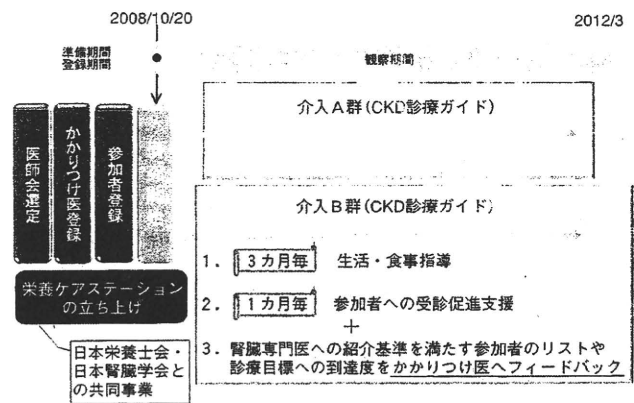


図3 FROM-J介入の流れ

好評既刊

敗血症診療ガイドライン

監修: 矢作 直樹 (東京大学医学部附属病院救急部集中治療部部長)
編著: 山口 大介 (東京大学医学部附属病院救急部集中治療部副部長)
わが国の实情に合った敗血症診療のエッセンスを集約!

欧米における敗血症診療のスタンダードとなっているガイドラインのエッセンスをもとに、わが国の实情に合わせてポイントを整理・編集。また、診療に役立つプラクティカルな内容をMEMOとして適宜挿入した。付録に「重症敗血症診断後6時間以内に行うべきこと」「重症敗血症・敗血症性ショック患者に対する治療」をまとめたシート付き。ハンディなポケットサイズ。救急医必携の書。

●B7変型判/並製/68頁/2008年10月刊/定価997円(本体950+税5%) ISBN978-4-89801-294-9

(株)ライフ・サイエンス 〒150-0001 東京都渋谷区神宮前5-53-67 コスモス青山 TEL03-3407-8963 http://www.lifesci.co.jp/

CKD 重症化予防のための戦略研究

山縣邦弘*1 斎藤知栄*2 甲斐平康*3

戦略研究とは、わが国を支える多くの国民の健康を維持・増進させるために、優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として、その予防・治療介入および診療の質の改善介入など、国民の健康を守る政策に関連するエビデンスを生み出すために実施される大型の臨床介入研究である。

2007 年度より慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) 重症化予防のための戦略研究として、「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討する研究 (FROM-J)」が課題に定められ、主評価項目として受診継続率、かかりつけ医と腎専門医との連携達成率、CKD ステージ進行率、副次評価項目として、CKD 診療指針の遵守率、透析導入率、心臓血管病発症率と定められた。FROM-J の研究実施団体には財団法人日本腎臓財団 (理事長：酒井 紀) が選定され、研究リーダーは公募により、筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野 山縣邦弘が選定された。

対象は 40 歳以上 75 歳未満の CKD 患者で、CKD ステージ 3 の場合は尿蛋白を有し、糖尿病あるいは高血圧を有する患者である。全国 49 医師会における 491 名のかかりつけ医、2,413 名の CKD 患者が参加登録された。医師会ごと

Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J)

*1Kunihiro Yamagata, *2Chie Saito, *3Hirayasu Kai : Pathophysiology of Renal Disease, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

*1筑波大学大学院人間総合科学研究科教授 (腎臓病態医学), *2,3講師

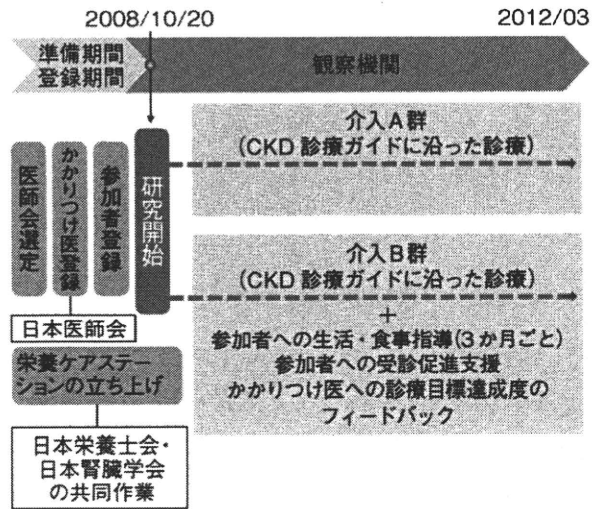


図1 戦略研究 FROM-J 研究概要

に、『CKD 診療ガイド』¹⁾に準拠して診療を行う介入 A 群と、介入 A 群の内容に加え受診促進支援、目標達成度の外部評価および管理栄養士による生活・食事指導を定期的に受ける介入 B 群に割り付けられた。『CKD 診療ガイド』には、CKD ステージごとに生活習慣、食事内容、血圧、血糖、脂質などの診療目標や、腎臓専門医への紹介の目安が記載されており、FROM-J では両群の診療目標遵守率と達成率を評価する。2008 年 10 月より介入が開始され、2012 年 3 月に研究終了予定である (図 1)。

本研究では日本医師会の多大な協力により、多くのかかりつけ医および患者の参加と研究継続が可能となり、また日本腎臓学会、日本栄養士会の協力も研究の推進力となっている。FROM-J により、CKD の進行を予防し、成果目標である 5 年後に予想される透析導入患者数の 15% 減少につながる施策が生み出されるとともに、CKD の診療連携や診療支援システムが確立されることが期待される。

..... 文 献

- 1) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2009. 東京医学社，東京，2009.