

## VI. 今後の展望

FROM-Jにより、CKDの進行を予防し、透析導入患者を1人でも多く減らすことが主たる目標である。そのための手法として、FROM-Jにおいてかかりつけ医と腎臓専門医との医療連携およびかかりつけ医における管理栄養士の生活・食事指導の体系などCKDの診療連携システムを確立する意義は大きい。研究期間中の医療連携や生活・食事指導の実践と継続については、各地域で定期的に会合を開き検証している。

今後は、かかりつけ医におけるCKD診療をサポートする診療支援のシステムの有用性が本研究により証明されることで、診療システムが全国で普及し、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, Horio M, Watanabe T, et al: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. Clin Exp Nephrol 13: 621-630, 2009
- 2) 戦略的アウトカム研究策定に関する研究班: 戦略研究ガイドブック-平成18年3月版. 2006
- 3) 日本腎臓学会 編: CKD診療ガイド. 2007
- 4) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, 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: 2582-2590, 2006
- 5) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. Kidney Int 71: 159-166, 2007
- 6) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al:

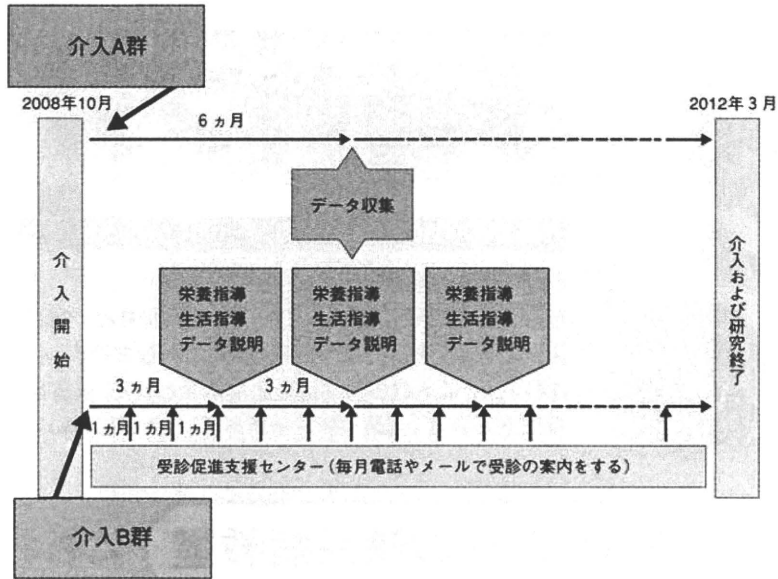


図4. 研究のスケジュール

Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31 : 433-441.

2008

7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al : Collaborative Study Group : Renoprotective effect of the angio-

tensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 : 851-860, 2001

## 慢性腎臓病 (CKD) 患者に対する栄養生活指導

山縣 邦弘

筑波大学大学院人間総合化学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野 教授

### はじめに

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: 以下CKD) とは、軽度の腎障害から透析や移植に至るまでの慢性期の腎臓病すべてを包括的にとらえた概念である。このようなCKDという概念が導入された背景には、CKD患者数が非常に多いことが明らかになったこと [1] 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 [2] が示され、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。

### 1) CKDの疫学

我が国のCKD患者(透析患者をのぞく)の頻度を表1に示す。従来のMDRD式によるCKD患者数では我が国の全人口の約18.9%がCKD患者と試算されたが [3]、日本人のイヌリンクリアランスを基に作成された推算GFRを求める式により、再検討されたものでは、我が国には1290万人程度のCKD患者がいることが推測された [1]。また表2にCKD患者の頻度の日米比較を示す。アメリカのデータはNHANES1999-2004のデータによる [4]。CKDステージ1、2については、日本に比べアメリカ人で頻度が高い。その理由として、アメリカでは尿中アルブミンと尿中クレアチニンを同時測定しての評価であり、尿中アルブミン30mg/g・creを陽性、すなわち微量アルブミン陽性者を含んでおり、単純比較はできない。我が国の一般住民の調査で微量アル

CKD stage	
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
Total	1289.4万人

表1 我が国のCKD患者数の推定

CKD stage	USA	JAPAN
1	1.78	0.59
2	3.24	1.66
3	7.69	10.41
4	0.35	0.19
5	NA	0.044
Total	13.07	12.89

アメリカのステージ1,2は微量アルブミンを含む。  
日本は試験紙法による尿ラ蛋白+以上。

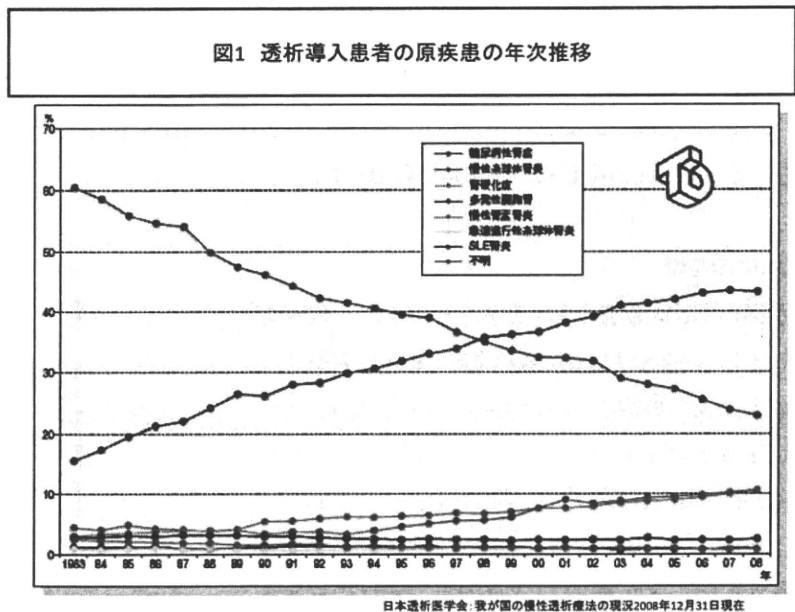
表2 一般人口に占めるCKD患者の比率(%)

ブミン陽性率は、検診受診者の11.8%から17.8%程度であり [5]、アメリカと同様の基準ではCKD患者の頻度は飛躍的に増加する可能性がある。一方、推算GFR60ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満のCKDステージ3以降の患者頻度については、日本人の比率がアメリカに比べ高値であることが目立つ。この点については、我が国の人口の年齢構成が、米国に比べ若年人口が少なく、高齢人口が多いためであり、年代別にCKDステージ3以降の患者出現頻度を検討するとほぼ同頻度であることがわかっている。このようなCKD患者の多さは日米だけの問題ではなく、世界的な問題であるとも明らかである [6]。我が国で言えば、国民の8人に一人がCKDに該当することであり、これらの患者が透析予備軍、心臓血管病発症リスクの極めて高い患者群であり、的確な管理加療、生活習慣の是正、指導が必要である。

2) CKDの原疾患とその管理

蛋白尿出現、腎機能悪化というCKD発症には、もちろん何らかの具体的な腎臓そのものの異常、すなわち原腎疾患があり、その結果としてCKD発症に至る。2008年1年間に透析を導入された患者の原疾患は最も多いのが糖尿病性腎症、次いで慢性糸球体腎炎、第3位が腎硬化症、第4位が嚢胞腎、第5位が急速進行性腎炎でこの順位は過去数年間不変である[7]。また主要原疾患である、糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性糸球体腎炎の過去25年間の各年度導入患者に占める割合では、糖尿病性腎症と腎硬化症による透析導入患者の比率が増加し、慢性糸球体腎炎による導入患者は減少している。透析導入原疾患で見ると、慢性糸球体腎炎による透析導入患者数の減少が顕著である(図1)。こ

れは、特に小児期～若年成人での糸球体腎炎による透析導入減少があるため、我が国の1970年代から進めてきた、学校検診、職域検診などの検尿検診の効果と考えられている[8]。一方、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症については、生活習慣の変化、人口の高齢化とともに、着実に増加しており、慢性腎不全対策としても生活習慣病対策、メタボリックシンドローム対策の重要性の根拠となっている[6, 9]。



治療法、管理法も原疾患により当然異なり、原発性糸球体腎炎などに代表される糸球体固有の疾患については、当然ながら腎生検による組織学的診断とその結果を基に免疫抑制療法など、腎専門医が主体的に特異的治療を行い、これまで通り糸球体腎炎の悪化を防ぐ治療を実施していくことが重要である。一方、増加を続ける糖尿病性腎症、腎硬化症については、生活習慣の改善、血糖、血圧、脂質異常症の管理が重要となり、栄養生活指導によって生

活習慣改善のための行動変容が疾患管理において重要となる。またすべてのCKDについて、ある一定以上の腎機能低下患者においては共通の腎機能悪化要因 (common pathway) が存在し [10]、これらの管理加療を行うことが腎機能の進行スピード抑制に有効であるとされており、この共通の悪化因子 (表3) [11] の除去を合わせて行う事が必要である。

加齢
男性
高血圧
耐糖能障害
脂質異常症
メタボリックシンドローム
肥満
高尿酸血症
喫煙
全身感染症
尿道通過障害
尿路結石
前立腺肥大

表3 CKDのステージ進行・悪化因子



### 3) CKDにおける栄養生活指導の位置づけ

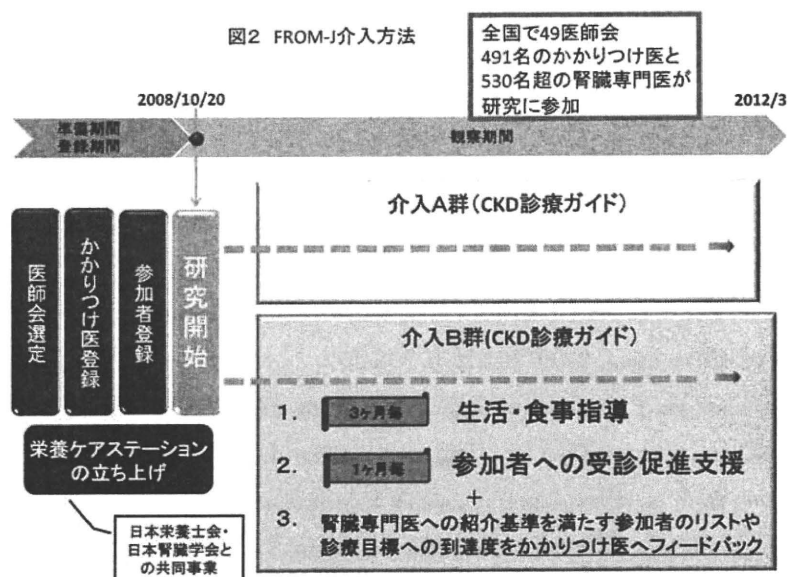
CKD患者の管理、治療における栄養生活指導の目的は、以下の2点に要約される。第一が腎機能の悪化スピードを抑制し、末期腎不全への進行を防止すること、同時にそのような腎機能悪化スピードによく相関する蛋白尿の減少を図ること、第二にCKD患者の経過中に多発する心臓血管病(CVD)の発症を予防すること、すなわち、動脈硬化予防とCKDのステージ進行を防ぐこととなる。そのための治療目標がCKD診療ガイド[12]の中に示されており、表2に示す各診療目標に患者の状態を如何に近づかせるかが、課題となる。これらの各項目を満たすことが、現時点で腎機能進行スピードを最も効率的に抑制し、あわせてCVDの発症予防にもつながる。もちろんこのような診療目標通りの治療を行うためには、栄養生活指導だけでは困難で、適切な薬物療法と栄養生活食事指導の併用が重要となる。

特に糖尿病性腎症、高血圧性腎症、脂質異常症に代表される生活習慣病関連の病態は、適度な運動と適切な食事管理による栄養生活指導は欠くことができず、またこのような生活改善の是正が、悪化予防には必須である。より確実にこのようなCKD患者の腎機能悪化、末期腎不全への進行を抑制するには、早期の介入が何より重要であり、糖尿病、高血圧、動脈硬化の発症予防を確実に行えば、最近増加してきたCKD患者の大半の発症をも抑制可能となるはずである。このような生活習慣病の発症予防、進展予防には、生活栄養指導はまさしく主役となることは間違い無い。従来の高度腎機能障害時の蛋白制限、カリウム制限を要する以前の病態で、より一般的な意味での生活習慣改善指導、行動変容を目指す指導が、このようなCKD患者にとってはより重要である。

### 4) CKDに対する戦略研究について

このような中で、平成19年度より、慢性腎臓病の重症化予防のための戦略研究 Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan(FROM-J) が開始された。本研究では、尿蛋白陽性の比較的腎機能の保たれた患者を対象の中心にした、臨床前向き介入研究である。クラスター・ランダム化を基本研究デザインとし、全国の49地区医師会をクラスターとして、地区医師会単位で、CKD診療ガイドに則った診療を継続する「通常診療群(以下介入A群)」と、CKD診療ガイドに則った診療を継続した上で受診促進支援、かかりつけ医における生活・食事指導の介入を行う「慢性腎臓病診療支援システム群(以下介入B群)」の2群を比較する介入研究が行われる(図2)。本研究の実施に

図2 FROM-J介入方法



より、①地域におけるかかりつけ医と腎臓専門医、コメディカルとの連携診療体制を構築し、理想的なCKD患者管理を模索すること、②従来の薬物介入による臨床研究と異なり、患者への教育介入 (educational intervention) のアウトカム評価を行い、同時に③実際の診療結果と診療目標との差を限りなく縮小させるエビデンス実践ギャップの解消努力の効果、さらには④CKD診療ガイドに記載された個々の治療目標の達成率向上の腎機能悪化予防効果の確認が、CKD患者の予後に与える影響を客観的に評価する予定である [13]。

この戦略研究におけるかかりつけ医の診療現場において、栄養生活指導が実施されることで、确实、着実に診療ガイドの目標達成率をあげ、腎機能悪化抑制のエビデンスを得られることと同時に、管理栄養士を含めたコメディカルがCKD診療に参加することにより、医師単独の診療にくらべ、糖尿病患者の血糖管理の改善効果、血圧の低下効果を見ることができれば、CKDの合併症であるCVD発症の抑制、ならびに生活習慣病関連の疾患である糖尿病、腎硬化症による新規の透析導入患者の抑制が可能となり、患者QOLの改善とともに医療経済的にも大きな効果が期待できるものと思われる。

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			

CKD診療ガイド2009より


表4 CKDの診療目標

### 参考文献

- 1.Imai, E., et al., Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol, 2009. 13(6): p. 621-30.
- 2.Hillege, H.L., et al., Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. Circulation, 2000. 102(2): p. 203-10.
- 3.Imai, E., 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(2): p. 156-63.
- 4.Coresh, J., et al., Prevalence of chronic kidney disease in the United States. Jama, 2007. 298(17): p. 2038-47.
- 5.Konta, T., et al., Prevalence and risk factor analysis of microalbuminuria in Japanese general population: the Takahata study. Kidney Int, 2006. 70(4): p. 751-6.

6. Yamagata, K., et al., Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol*, 2008. 12(1): p. 1-8.
7. 日本透析医学会, 図説 我が国の慢性透析療法の現況 2008年12月31日現在. 2009.
8. Yamagata, K., et al., Age distribution and yearly changes in the incidence of end-stage renal disease in Japan. *Am J Kidney Dis*, 2004. 43: p. 433-443.
9. Iseki, K., et al., Geographic difference in the prevalence of chronic kidney disease among Japanese screened subjects: Ibaraki versus Okinawa. *Clin Exp Nephrol*, 2009. 13(1): p. 44-9.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1-266.
11. Yamagata, K., et al., Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int*, 2007. 71(2): p. 159-66.
12. 日本腎臓学会編, CKD 診療ガイド 2009
13. Yamagata, K., et al., Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease: Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan. *Clin Exp Nephrol*, 2010, in press

**The Japanese Clinical Nutrition Association**

 **ライフサイエンス出版**

TEL(03)3664-7900(代表)

**【禁 無断転載・複製】**

## 病態と治療 6

# CKD 悪化予防の戦略研究：FROM-J

甲斐平康 齋藤知栄 山縣邦弘

かい ひらやす, さいとう ちえ, やまがた くにひろ：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

### ● はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : 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。また, CKD の診療を確実に行うためには, かかりつけ医/非腎臓専門医の CKD 患者の診療を支援する体制作り, すなわち CKD 診療ネットワークを全国レベルで展開する必要がある。

厚生労働省は, 2007 年度からの戦略研究のテーマとして腎臓病を採択し, 腎臓病の重症化防止のための方策として, かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進することを提唱した。かかりつけ医/非腎臓専門医における CKD の早期発見と, 血圧・血糖管理や生活および食生活習慣の改善, 腎臓専門医との連携を密接にすることで, CKD の進展防止を図ることを目的のひとつとしている。本稿では, 「腎疾患重症化予防のための戦略研究 (Frontier of Renal Outcome Modification in Japan : FROM-J)」の概要と意義について述べる。

### ● 戦略研究の概要

戦略研究とは, わが国を支える多くの国民の健康を維持, 増進させるために, 優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として, その予防, 治療介入および診療の質改善介入など, 国民の健康を守る政策に関連するエビデンスを生み出

すために実施される, 大型の臨床介入研究である<sup>1)</sup>。これまでに 2005 年度の「糖尿病予防のための戦略研究」, 「うつ病関連の自殺予防戦略研究」に始まり, 2006 年度の「がん対策のための戦略研究」, 「エイズ予防のための戦略研究」に続き, 2007 年度に「腎疾患重症化予防のための戦略研究」, 「感覚器障害戦略研究」がテーマとして取り上げられてきた。

戦略研究は, 厚生労働省があらかじめ国民のニーズに基づいて策定した, 行政の方針に従って具体的な政策目標を定めたうえで, 成果 (アウトカム) 指標と研究計画の骨子を定め, その研究成果を政策として全国に均てん化することを前提に実施される。従来の厚生労働科学研究の一般公募研究と異なる点は, 研究課題, 成果目標, 研究計画の骨子が事前に設定されており, 実現可能性についての絶対評価を視点においていることである。課題数は数課題にて大型の研究費が組まれ, 実施主体は団体へ委託し, 研究期間は 5 年と定められている。また, 研究の実施を支援するインフラストラクチャーの整備に重点を置いている点も, 戦略研究の特色のひとつである。戦略研究にて得られる研究成果は, 質の高いエビデンスとして診療現場にフィードバックされ, 臨床医の行動変容につながることで, 患者や国民の健康改善に寄与し, ひいては医療政策や制度にインパクトを与えることが期待される。

## ● 研究課題と対象患者

今回、「腎疾患重症化予防のための戦略研究」の研究計画の骨子の作成にあたり、厚生労働省より委託を受けた「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班により、わが国の腎臓病の重要課題とその対策について検討され、腎臓病患者の管理に携わるかかりつけ医と腎臓専門医との連携を推進することが重要であるとの認識に至った<sup>2)</sup>。研究の課題名は「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の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「慢性腎臓病診療指針の遵守率、達成目標の達成度を上げることにより、5年後の透析導入患者を5年後に予測される導入数の15%減少した値とする」と定められた。この研究課題と成果目標をもとに、FROM-Jにおける主要評価項目と副次評価項目が設定された(表1)。

FROM-Jの対象となる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、CKD患者がさらに腎機能を悪化させる因子が尿蛋白陽性であることや、2007年に日本腎臓学会より発刊された「CKD診療ガイド」に示された腎機能の悪化抑制が、すなわち厳格な血圧・血糖管理、レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の投与であること、が根拠である<sup>3-5)</sup>。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の悪化速度を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<sup>6)</sup>および、糖尿病性腎症のGFR低下速度のデータ<sup>7)</sup>より算出したところ、10%の脱落を加味し、全体で2264例の登録数が必要であることがわかった。公募による15の基幹施設(幹事施設)にご協力をいただきながら、49地区医師会の選定と腎臓専門医の選定を行い、491人のかかりつけ医、2417人の参加者が最終

表1 FROM-J 評価項目

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

的に登録され、介入A群(通常診療連携群)1211人、B群(診療連携支援群)1206人に対して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。本研究参加者の年齢層、CKDステージを示す(図1)。登録時の年齢分布、CKDステージに関しては両群に大きな差はみられなかったが、65歳以上の参加者が多く、またCKDステージ3の割合が最も高かった。

## ● FROM-Jの特徴

本研究の特色は、介入A群と介入B群の2群に割り付けるクラスター・ランダム化比較試験を実施する点にある。介入A群に割り付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する。介入B群に割り付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する際に、診療目標達成支援ITシステム、受診促進支援センター、生活・食事指導の支援を受ける診療が行われる。すなわち、医師のみで行う通常の診療と、コメディカルなどのサポートを加えた強力な教育介入(educational intervention)の効果を比較するものである(図2)。

このような医療システム介入をクラスター・ランダム化比較試験で行う臨床試験を、CKD患者群に行う研究はこれまでに世界的にも類をみない。介入B群(診療連携支援)においては、受診継続率や連携達成率が増加すること、管理

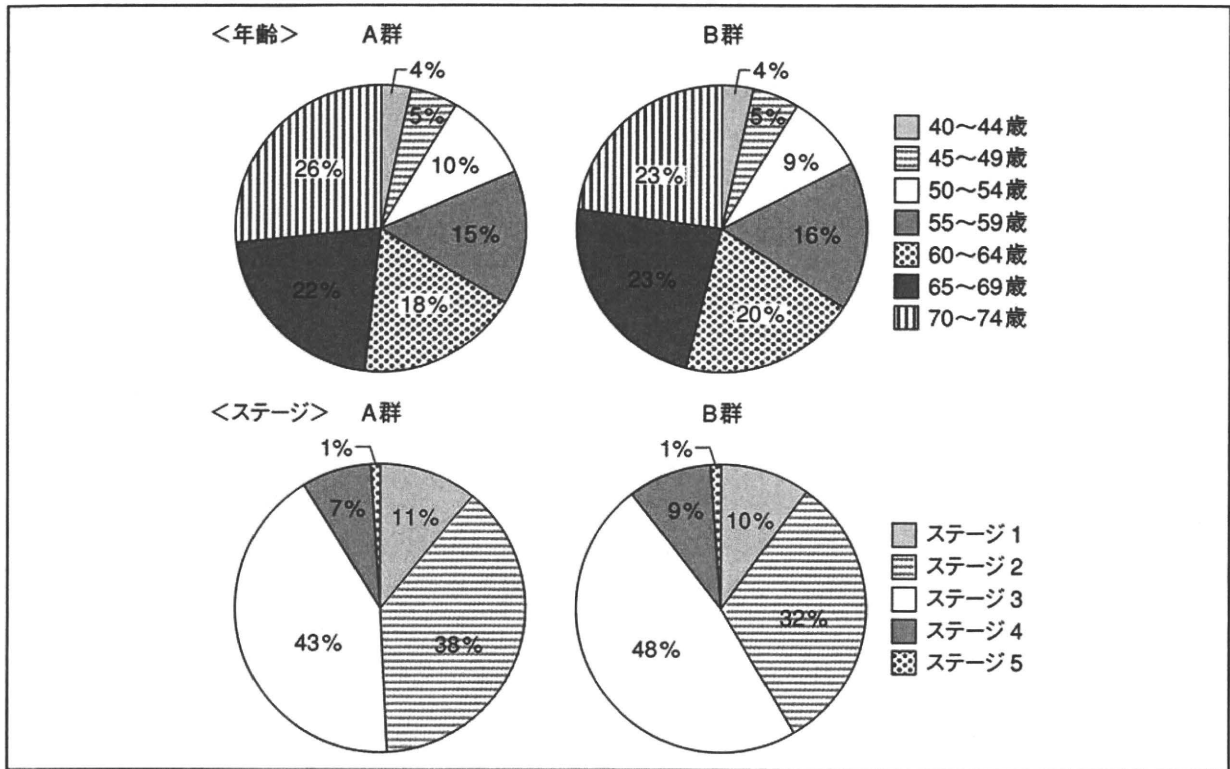


図1 参加者年齢、およびCKDステージの割合

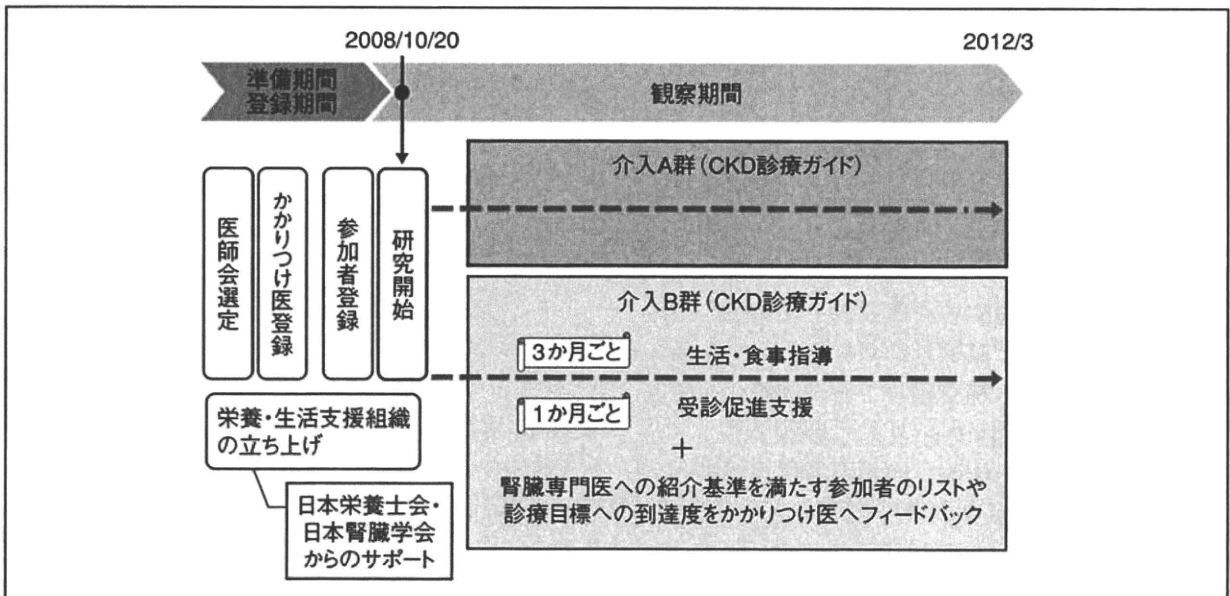


図2 FROM-J介入方法

栄養士からの詳細な指導により、介入A群に比べCKDのステージ進行率が15%程度低下することが期待されている。その結果、本戦略研究の成果目標である5年後の透析導入患者を、5

年後に予測される導入患者数の15%減少した値とすることが可能となるのではないかと推察している。また、わが国のCKD推定患者数が1000万人以上であるのに対し、腎臓専門医がわ



ずか 3000 人であることから、CKD 診療の有効な連携方法の確立は政策的医療実施の基盤となると考えられる。本研究で、戦略研究の遂行を可能にするために必要な運営体制や研究インフラが整備され、これまで課題であった臨床研究の基盤整備に大きく寄与すると期待される。さらには、この研究を実施することによって CKD 重症化予防について認識がいつそう高まり、かかりつけ医と腎臓専門医の連携がより強化される。これまでよりさらに積極的な CKD の重症化予防が行われることにより、心血管疾患、維持透析患者の減少につながる事が期待される。

#### ● かかりつけ医における生活・食事指導の意義

介入 B 群においてかかりつけ医のもとへ管理栄養士が出向いて参加者へ個別指導を行う「生活・食事指導」は、この研究の成果に大きく関わってくる。FROM-J の参加者の大部分は、腎障害はあっても腎機能は正常、あるいは腎機能低下が軽度の症例である。こうした対象へ腎機能低下の進展防止を早期に行うためには、脱落することなく継続して取り組める指導方法の確立が必要である。

今回の介入 B 群では食事指導のみに限らず、生活習慣改善も取り入れた「生活・食事指導」を 3 か月ごとに継続して行うこととした。この指導を実際に担うのは、各地域の栄養ケアステーションに所属する管理栄養士である。CKD の診療に際しては医師だけでなくコメディカルと協働した診療体制を組むことにより、さまざまな観点から CKD をとらえて対処することができ、より個々の症例に即した診療を提供することが可能となる。

そこで、従来食事指導を行っていた管理栄養士に、食事内容の指導のみならず、CKD の解説から治療の意義についての説明、検査データの説明、禁煙や肥満の是正にわたる生活習慣改善を含む指導を、個々の症例に合わせて行う役割を担っていただくこととした。原則として指導は、かかりつけ医の医療機関内で行われる。これは参加者である CKD 患者が無理なく継続でき

るように便宜を図るとともに、かかりつけ医および管理栄養士がお互いの顔が見えることによって、より情報の共有および交換を深める目的もある。FROM-J では、主として現在病院に勤務している管理栄養士が、かかりつけ医のもとへ出向くかたちで参加する。指導時間は 1 回 30 分で、3 か月ごとに継続して行われる。指導項目に偏りが出ないように全体のバランスを考慮しながら、参加者も指導する側も負担を軽減しつつ、長期継続できる最良の指導方法を模索していく。

#### ● おわりに

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

#### 文献

- 1) 戦略的アウトカム研究策定に関する研究班. 戦略研究ガイドブック. 平成 18 年 3 月版. 2006.
- 2) 吉田弘明, 菱田明. 戦略的アウトカムに関する研究. 腎臓病重症化予防のための戦略研究の提案. 戦略的アウトカム研究策定に関する研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書. 2007.
- 3) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド. 東京医学社; 2007.
- 4) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, 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* 2006; 17 (9) : 2582-90.
- 5) 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 (2) : 159-66.
- 6) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008; 31 (3) : 433-41.
- 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, 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* 2001; 345 (12) : 851-60.

## ● 病因・病態生理

## CKDの病因・成因： どのような疾患，病態からCKDに進展するのか

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 教授

山 縣 邦 弘

### 要 旨

CKDに至る原疾患をCKD発症リスク，患者データから検討した。腎機能のさらなる悪化や心血管疾患の発症予防には，原疾患の治療が最も効果的であるので，原腎疾患の把握に努めることを忘れてはならない。

### はじめに

CKDは，尿所見異常と血清クレアチニンをもとに計算した推算糸球体濾過量 (GFR) により診断され，腎機能障害の程度によりステージ分類される。明確な定義のもとに誰にでも診断可能な分類である。その背景には，腎機能障害の進行が，原疾患によらず，血圧異常，血流障害，糸球体の硬化病変，尿細管・間質の線維化などのいわゆる common pathway が悪化要因であり，これらの効率的な異常の是正により腎機能の悪化を抑制することが可能と考えられるからである。しかしながら，最も効果的で有効な腎機能障害の進行抑制は，CKDに至った原疾患の治療であることは間違いない。したがって，CKDの診療にあたっては，常にCKDに至った原疾患が何かを念頭に置き，対処することが求められる。本稿では，CKD患者の原疾患，ならびにCKD発症のリスク因子からみたCKDの発症原因について検討する。

キーワード：一次性腎疾患，二次性腎疾患，糖尿病性腎症，生活習慣病

表1 CKD 発症のリスク因子

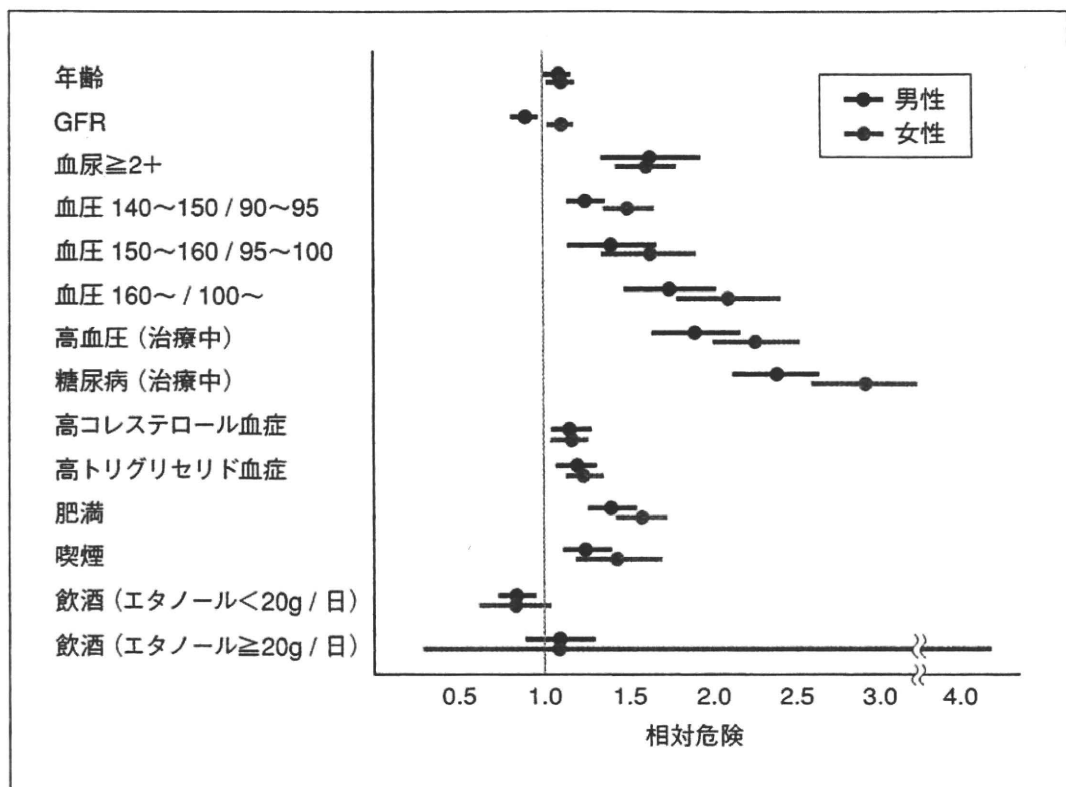
可逆的な項目	非可逆的な項目
高血圧	加齢
耐糖能障害・糖尿病	男性
脂質異常症	腎疾患の家族歴
メタボリックシンドローム	急性腎不全後
肥満	尿路結石の既往
高尿酸血症	尿検査異常の既往
喫煙	低出生体重
膠原病	
全身感染症	
尿道通過障害	
尿路結石	
前立腺肥大	

### CKD 発症リスクからみた CKD の原因

これまでの多くの疫学研究の結果や臨床所見から得られた、一般的な CKD の発症リスクとされるものを表1に示す<sup>1)</sup>。CKD 発症リスクには、高血圧、耐糖能障害、肥満、メタボリックシンドロームなどのように、可逆的で自己管理、加療により是正可能なものから、加齢、性別、既往症、低出生体重などの、非可逆的で対処不能なものがある。可逆的項目のうち、高血圧、耐糖能異常、脂質異常症の是正については、多くの前向き研究により CKD 発症予防が可能となることが示されている。

一方、このような CKD 発症危険性の程度については、図1、図2に示すとおり、各因子により CKD への進展の可能性は異なる<sup>2)</sup>。ただし、この場合の対象は、40 歳以上の健診受診者で比較的健常な患者群を対象としている。タンパク尿出現のリスクについては、長期間の糖尿病や高血圧の罹病期間が反映され、すでに治療中の患者についてより大きなリスクがあることが分かる。また、腎機能が低下し、 $GFR < 60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$  となる危険因子は、尿所見異常者の腎機能悪化スピードの速さを反映し、尿タンパク陽性者が最もリスクが高いが、タンパク尿出現のリスクと同様、高血圧、糖尿病治療中、脂質異常症などが挙げられる。また、初期に過剰濾過状態となる患者が多

図1 10年間の経過観察中にタンパク尿 (CKD ステージ1または2) が出現する危険因子 (文献<sup>2)</sup>より引用改変)



GFR：糸球体濾過量

いためなのか、健常者主体の軽症の耐糖能障害や糖尿病患者は、10年以内では腎機能維持されることが多い。

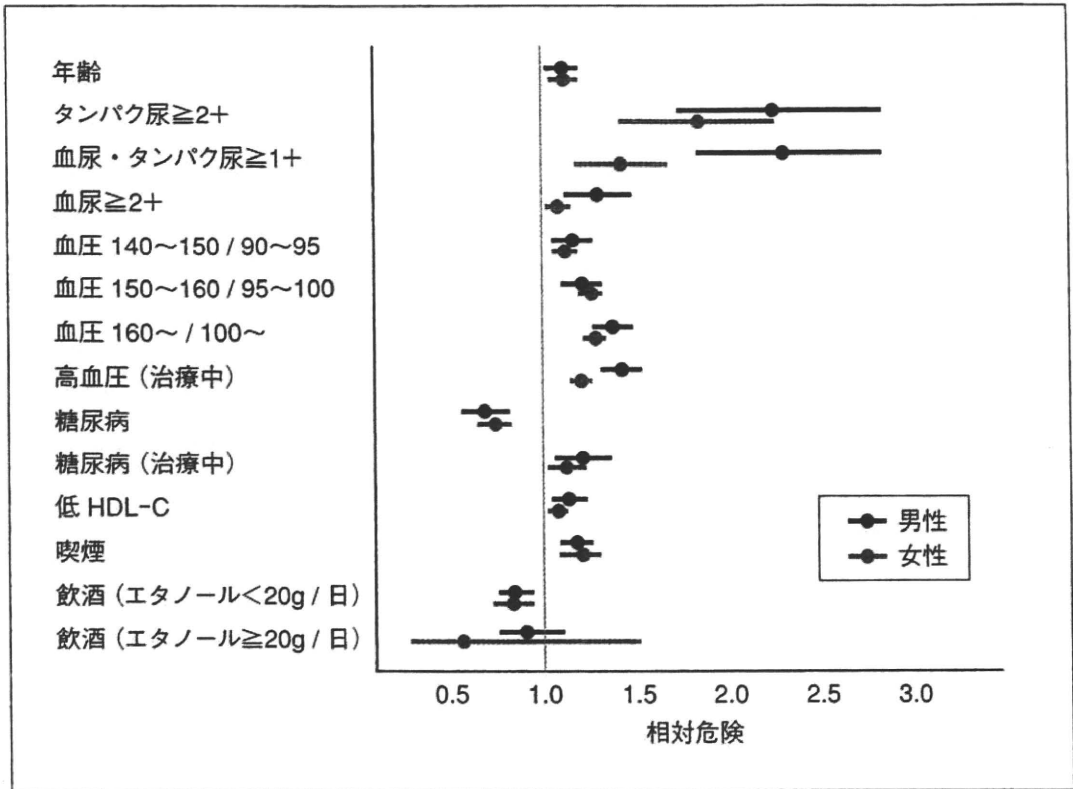
### CKD に至る原疾患

前項に示したタンパク尿出現，腎機能悪化という CKD 発症について、もちろん何らかの具体的な腎臓そのものの異常，すなわち原腎疾患があり、その結果として CKD 発症に至る。そのような CKD の原疾患について、末期慢性腎不全の状態である透析導入時の原疾患，腎臓を専門とする医療機関に受診中の患者の原疾患，検診受診時点における CKD の特徴のそれぞれについて検討する。

#### 1. 透析導入患者の原疾患からみた CKD の原腎疾患

表2に、2008年1年間に我が国で透析を導入された患者の原疾患を示す<sup>3)</sup>。最も多いのが糖尿病性腎症，次いで慢性糸球体腎炎，第3位が腎硬化症，第4位が嚢胞腎，第5位が急速進行性腎炎で、この順

図2 10年間の経過観察中にCKDステージ3以上となる危険因子(文献<sup>2)</sup>より引用改変)



HDL-C: 高比重リポタンパクコレステロール

位は過去数年間不変である。また、図3は主要原疾患である、糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性糸球体腎炎の過去25年間の各年度導入患者に占める割合の推移を示す。糖尿病性腎症と腎硬化症による透析導入患者の比率が増加し、慢性糸球体腎炎による導入患者は減少を認めている。透析導入原疾患でみる限り、慢性糸球体腎炎による透析導入患者数の減少が顕著であるが、これは特に小児期～若年成人での糸球体腎炎による透析導入減少があるためで、我が国が1970年代から進めてきた、学校健診、職域健診などの検尿健診の効果と考えられている<sup>4)</sup>。一方、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症については、生活習慣の変化、人口の高齢化とともに着実に増加しており、糖尿病、高血圧に長期罹患の結果の慢性腎不全であることから、慢性腎不全対策としても生活習慣病対策、メタボリックシンドローム対策を実施することの重要性の根拠となっている。急速進行性糸球体腎炎に関しては、透析導入患者数はいまだ年々増加しており、高齢者に多い本疾患ではさらなる対策が必要である。

表2 2008年1年間の我が国の透析導入原疾患 (文献<sup>3)</sup>より引用)

原疾患患者数	n	(%)	平均年齢 (歳)
糖尿病性腎症	16,126	43.17	65.62
慢性糸球体腎炎	8,602	23.03	66.86
腎硬化症	3,936	10.54	73.99
多発性嚢胞腎	918	2.46	62.02
急速進行性糸球体腎炎	443	1.19	69.52
SLE 腎炎	285	0.76	61.29
慢性腎盂腎炎	274	0.73	66.08
移植後再導入	211	0.56	57.25
悪性高血圧	282	0.75	66.62
アミロイド腎	187	0.50	67.03
腎・尿路腫瘍	188	0.50	70.78
その他分類不能の腎炎	158	0.42	62.35
骨髄腫	158	0.42	70.70
痛風腎	100	0.27	65.27
閉塞性尿路障害	95	0.25	68.34
妊娠腎 / 妊娠中毒症	81	0.22	57.79
腎・尿路結石	66	0.18	70.29
腎形成不全	43	0.12	29.23
先天性代謝異常による腎不全	18	0.05	51.67
腎・尿路結核	22	0.06	74.25
その他	1,186	3.17	66.94
不明	3,976	10.64	70.24
原疾患回答数小計	37,355	100.00	
原疾患記載なし	124		69.21
施設調査のみでの症例数	192		
総計	37,671		

SLE：全身性エリテマトーデス

このような透析導入患者における腎疾患の頻度については、全国的な調査が年々実施されているものの、CKDの各ステージにおける原疾患比率については全国的な調査は存在しない。

## 2. 病院受診者からみたCKDの原疾患

表3に筑波大学附属病院腎臓内科外来通院患者のCKDステージ分類ごとの比率、患者背景を示す。腎臓内科専門外来に受診する患者をみると、ステージ頻度は従来報告されてきた健診でのCKD患者のス

図3 透析導入患者数と透析導入原疾患の推移 (文献<sup>3)</sup>より引用)

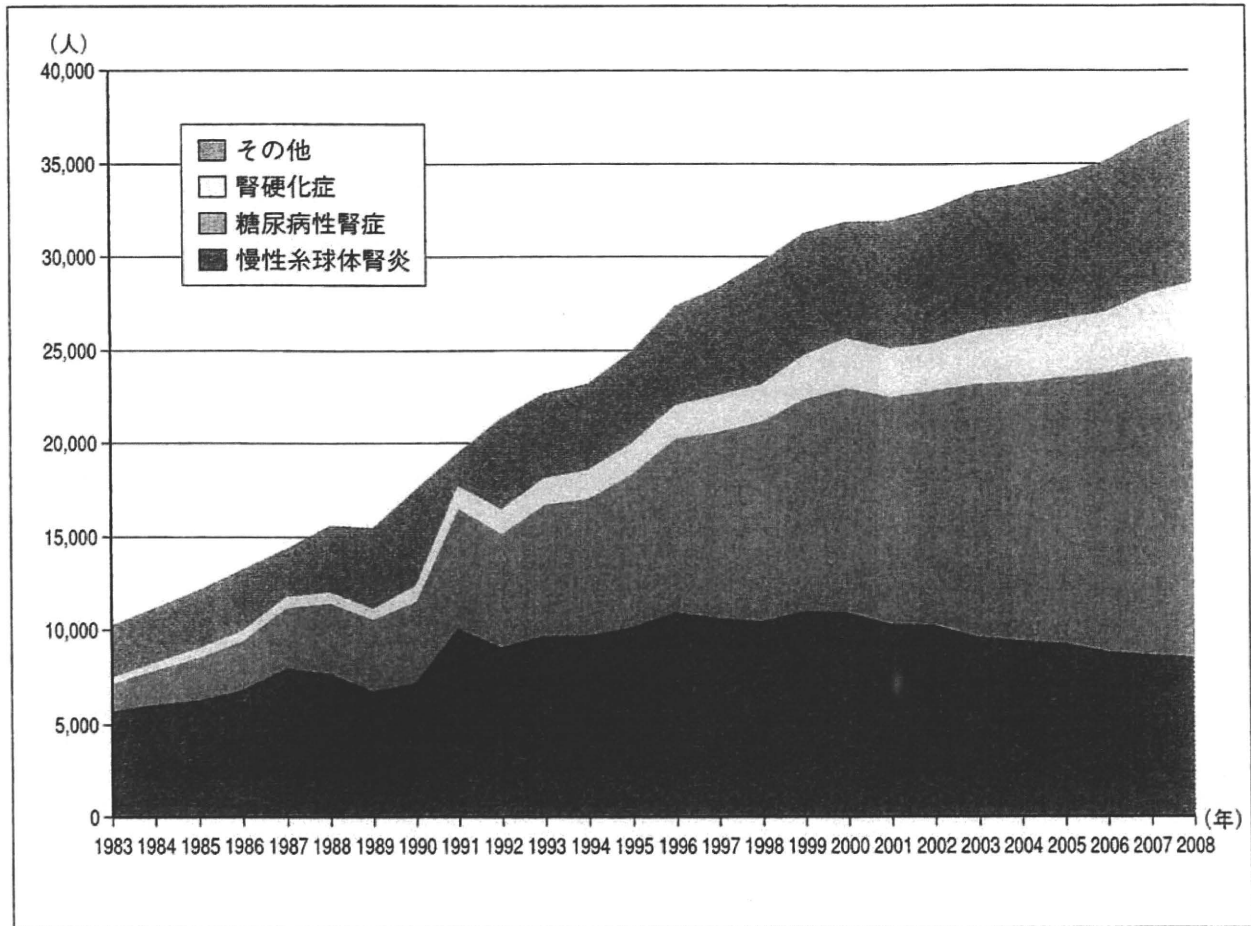


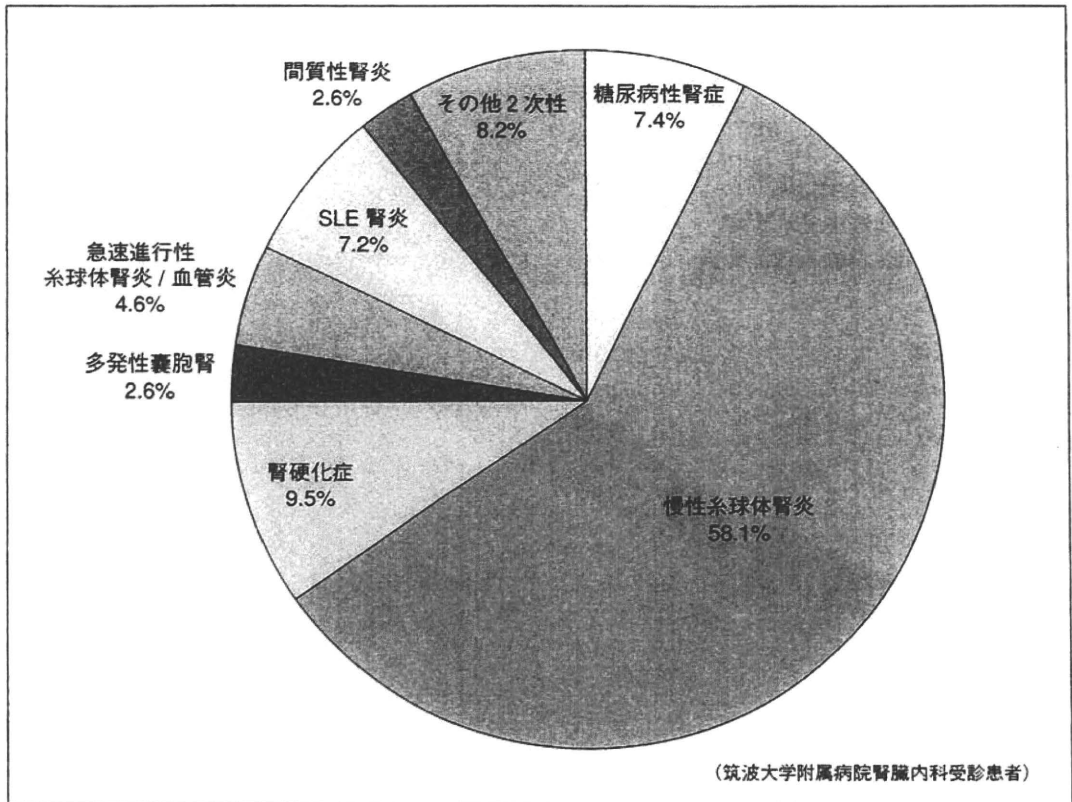
表3 筑波大学附属病院腎臓内科外来患者のCKDステージ別頻度 (透析患者を除く)

eGFR (ml/min / 1.73 m <sup>2</sup> )	CKD ステージ 1 90 ~	CKD ステージ 2 60 ~ 89	CKD ステージ 3 30 ~ 59	CKD ステージ 4 15 ~ 29	CKD ステージ 5 15 <
構成率	15.5 %	28.5 %	29.4 %	13.4 %	13.2 %
男性比率	38.6 %	51.0 %	56.3 %	61.1 %	54.9 %
平均年齢	35.6 歳	54.1 歳	60.9 歳	62.1 歳	61.0 歳
糖尿病	16.9 %	22.9 %	24.1 %	34.7 %	47.9 %
高血圧	44.6 %	64.7 %	77.2 %	91.7 %	90.1 %
心血管疾患	0.0 %	4.6 %	7.0 %	8.3 %	19.7 %
日本腎臓学会の 調査による構成率	4.6 %	12.9 %	80.8 %	1.5 %	0.3 %

ステージ別頻度 (表3下段) と大きく異なる。これまでの日本腎臓学会での調査では、CKD ステージ3の患者が全体の80%以上を占め、ステージ1と2は併せて17%前後であった。腎臓内科外来での調査



図4 外来通院患者の腎原疾患



ではステージ1は若年者主体で、患者数の多いのはステージ2, 3になる。また、糖尿病の合併頻度はステージが上がれば高くなるものの、これは腎臓内科という診療科の特殊性があり、CKDステージ1～3までの糖尿病性腎症は糖尿病の専門外来において管理される患者の頻度が高いためとも考えられる。原疾患では、全症例の約3/4に腎生検が施行され、原疾患のうち、慢性糸球体腎炎が58.1%、このうちの過半数がIgA腎症であった。糖尿病性腎症は7.4%を占めるに過ぎず、多発性嚢胞腎の患者は全体の2.6%であった(図4)。

さらに、腎生検による病理診断の年代別、病型頻度を図5に示す。厚生労働省循環器疾患基礎調査による検診での検尿異常の出現頻度などからみると、過去30年間尿タンパク出現率に減少はみられず<sup>5-7)</sup>、一般人口の年齢構成の変化はあり、年代ごとの糸球体腎炎の発症そのものは減少していないと考えられる。糸球体腎炎の早期発見体制の確立、治療の進歩により、末期腎不全まで進展する患者数が減少した事実<sup>8)</sup>が、透析導入患者に占める慢性糸球体腎炎患者の減少につながる