

CKDの日々の診療で 何に注意し、何を行うか

●出席者

司会

大内 尉義

花房 規男

山縣 邦弘

森 典子

(発言順)

東京大学大学院医学系研究科
加齢医学：教授

東京大学医学部附属病院
血液浄化療法部：講師

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

静岡県立総合病院腎臓内科：主任医
長，副院長



写真左より花房，森，大内，山縣の各先生

イントロダクション

大内 最近、CKD（慢性腎臓病）の概念が非常に注目されています。CKDの原因は、慢性腎炎、糖尿病、高血圧はじめ、いろいろなものがありますが、そのような原因疾患にかかわらず、腎機能の障害が進んでいって、最終的に腎不全に至る。その過程で腎臓だけではなく、動脈硬化をはじめとして全身にいろいろな障害を起こしてくるということで、それをいかに早く見つけて、いかに予防するかということに力点が置かれた疾患概念であると思います。

本日はCKDの臨床の第一線で活躍しておられる先生方お3人に集まっていたいただき、その意義、マネジメントをどのようにするか、今後の展望などについて、いろいろお話を伺いたいと思います。よろしく願いいたします。

CKDの概念とその臨床的意義

大内 花房先生、CKDの概念とその臨床的意義について、専門の立場から詳しく教えていただ

ければと思います。

花房 慢性腎臓病、CKDですが、もともとは、2002年にアメリカのNational Kidney Foundation（腎臓財団）が提唱した概念で、概念が提唱され約10年が経過しています。日本でも2007年に、「CKDキャンペーン」ということで、日本腎臓学会がCKDの概念をより広く知っていただくということでキャンペーンを行いました。その結果、内科の先生だけではなく、内科以外の科の先生方にもCKDという概念が広がって、認知されてきているのではないかと思います。

なぜCKDが重要なのか少し振り返ってみたいと思います。一つは、患者さんの数が多いことがあげられると思います。まれな疾患であれば、専門科の先生だけでみていけばいいのかもしれませんが、頻度が非常に多いということで、広く認知していただくことが重要になってきます。最近の報告によりますと、推定糸球体濾過量 estimated glomerular filtration rate (eGFR) が60 ml/min/1.73 m²を切った患者さんは、実は日本全体の人口の1割にも上る。専門医に紹介する必要がある



大内 尉義氏

●おうち・やすよし 1973年、東京大学医学部卒業。研修医を経て、1976年第三内科に入局した後、三井記念病院に転出。内科、特に循環器の臨床を研鑽。1979年帰国し、高血圧の研究に従事した後、1985年よりテネシー大学医学部生理学教室に留学し、高血圧の性差に関する研究を行った。1986年、東京大学老年病学教室講師。1995年同教授に就任。2006年からは東大病院副院長も兼任している。専門は老年医学、特に動脈硬化、高血圧、骨粗鬆症、認知症であり、日本老年医学会理事長として、わが国における老年医学のさらなる発展に向け努力している。

かもしれないeGFRが50を切る方ですと、それでも4%ぐらいに上ってしまう。非常に頻度が多いことがあげられると思います。

二つ目のポイントは、大内先生もいわれましたが、ほかの疾患の原因になる、特に心臓、血管の合併症の原因になることが大きいと思います。実はCKDの患者さんをフォローしていくと、末期腎不全になる前に心臓とか、血管の合併症で亡くなる方のほうが多いという事実があります。CKDに対応することによって、ほかの合併症、特に心血管合併症が予防できるということがあります。

三つ目は、末期腎不全の原因となるということです。透析が必要な方が今増えていて、日本全体の人口に対して、400人に1人ぐらいの方が透析を受けられている。65歳以上の男性に限っていますと、100人に1人ぐらいの方で透析が必要になっている。透析自体に対する、社会的な負担が大きくなっています。しかも、透析が必要な方

は、心臓とか、血管の合併症の頻度が高い。この点についても、CKD対策が重要です。そのようなCKD対策には三つの目的があると思います。

CKDですが、先生方に広く知っていただくのが一つ重要なポイントです。慢性腎臓病 chronic kidney disease という名前ですが、以前は、例えば急性腎不全は acute renal failure とか、慢性腎不全は chronic renal failure とか、腎臓について renal という言葉を使っていたのですが、それをより親しみをもちやすい、kidney という一般的な言葉で表されているのも一つのポイントだと思います。さらに、その概念を広く知っていただく上で、定義も簡単になっています。定義は三つあって、一つはeGFRが下がっていること、二つ目は蛋白尿などの異常があること、それが慢性というだけあって、長期間続かないといけないので三つ目は3ヵ月以上続く。この三つだけです。このように定義も、シンプルになっていることが、概念が広まっている理由だと思います。

大内 重症度分類はどうなっているのでしょうか。

花房 重症度分類に関してはeGFRをもとにして、それも15を単位とした分類になっていて、60、30、15ということで分かれています。そのあたりも統一性をもってステージ分類がされているのもわかりやすいポイントだと思います。

大内 eGFRが60未満がCKDのクライテリアになっているわけですね。

花房 そうです。

大内 eGFRはどのように計算するのでしょうか。日本で基準をつくったのですか。

山縣 血清クレアチニンをもとにした、これはもともと花房先生がおっしゃられたように、アメリカでCKDの分類をつくったときに、MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)式という血清クレアチニンをもとにした腎機能の評価をする式があって、これはあくまでもアメリカ人用の式だったものですから、日本人の体格や日本で主流となっている血清クレアチニンの測定法では少し合わないという事実があるので、日本人に合わせたeGFRを計算する式をつくるということで、

新たに開発された式があります。

大内 クレアチニンと、あと……

山縣 年齢と性別です。

——CKDの原因疾患とその変遷——

大内 山縣先生、CKDにはいろいろな原因があると思いますが、その頻度とか、歴史的な変遷を教えてください。

山縣 腎臓病のものの慢性腎不全、あるいは慢性腎疾患に関して、その原因の調査は施設単位ではあるのですが、日本全体での経時的な調査というと、日本透析医学会で実施されている年度ごとの維持透析導入患者の調査結果が唯一のもので、この調査では、1980年代に60%以上の方が慢性糸球体腎炎で、糸球体腎炎の結果、腎不全になる方がほとんどだったのですが、たしか1998年にそれまで透析導入原疾患1位だった慢性糸球体腎炎が糖尿病性腎症にかわって、2009年末の統計では44.5%の患者さんが糖尿病性腎症によって透析に入っておられます(図1)。

花房 規男氏



●はなふさ・のりお 1994年東京大学医学部卒業。研修・大学院卒業後、2002年より、東大病院血液浄化療法部勤務。2008年から東大病院血液浄化療法部講師。平素は、血液透析を中心として、アフレスシ、急性血液浄化といった血液浄化療法の診療・教育・研究を行っています。元々の専攻は腎臓内科であり、院内・院外で腎臓内科と連携をとりながら、腎疾患の診療にもあたっています。日々、透析患者さんを拝見し、心血管合併症の予防、ひいてはCKD診療の重要性を感じております。

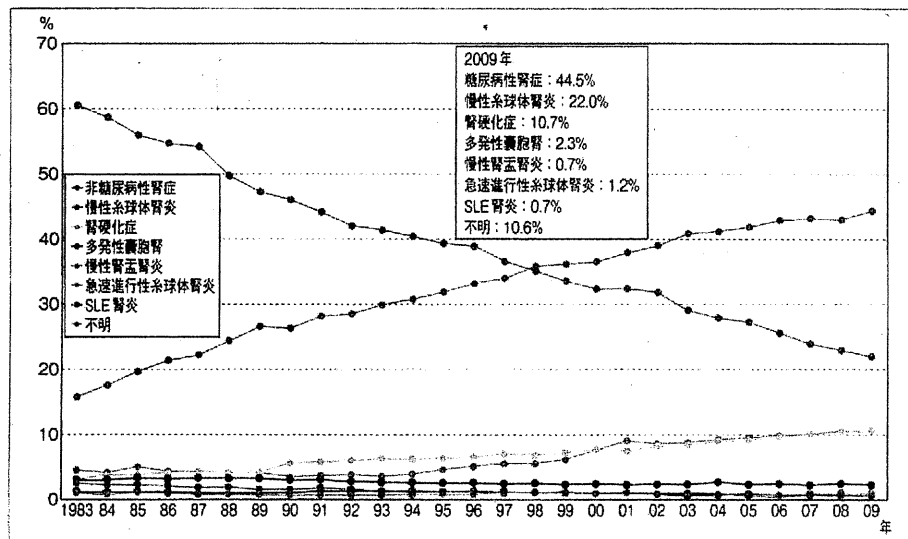


図1 年別透析導入患者の主要原疾患の推移

(社)日本透析医学会統計調査委員会「図説 わが国の慢性透析療法の現況(2009年12月31日現在)」より引用



山縣 邦弘氏

●やまがた・くにひろ 1984年筑波大学医学専門学卒。1984～1990年筑波大学附属病院医員。1990～1999年日立製作所日立総合病院腎臓内科。1999年～筑波大学臨床医学系内科。この間、University of Oregon, Institute of Molecular Biologyに留学。2006年7月より現職。現在、厚生労働省「慢性腎疾患重症化予防のための戦略研究」の研究リーダーを務めさせていただいております。この研究では、全国の49地区医師会、医会と腎臓専門医の先生達の協力のもと、無症状のCKD患者さんの医療機関への受診継続を維持する方策、かかりつけ医と専門医との連携をすすめる方策を探り、さらにコメディカルの生活食事指導を徹底した場合のCKD患者さんの予後を見るもので、新たなCKD診療のスタンダードとなるようにしたいと考えております。参画していただいている皆様をはじめ、多くの方々にお世話になっております。引き続き何卒よろしくお願いたします。

ついで増えているものが腎硬化症による腎不全の患者さんで慢性糸球体腎炎22.0%の次の第3位で10.7%を占めます。ついで多発性嚢胞腎で、この疾患の比率は経時的にはあまり変わりません。その次は急速進行性糸球体腎炎 rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)で、これは比較的高齢者に多く、透析導入患者の1.2%を占め第5位でこの疾患による透析導入患者は若干増えているかなというところだと思います。

ただ、今申し上げました通り、これはあくまでも透析導入なのです。先ほど花房先生がおっしゃられたように、実はCKDの問題は、透析導入になる前に、亡くなる患者さんが多いといわれてい

ます。透析導入の患者さんは年間3万8,000人程度ですが、CKDの患者さん1,300万人の原疾患は実はわからない、というよりは、循環器疾患、脳卒中などの心臓血管病の臨床研究の対象となる方の中で、腎障害のある患者さんの原疾患が何なのか、このような調査をすることで本当のCKDの原疾患の比率がわかるかもしれません。したがって糖尿病を持っておられる、動脈硬化の強い高血圧を持っている、いわゆる生活習慣病といわれる疾患のために腎不全になっておられる患者さんが多いのだらうなという予想はつくのですが、しっかりそれを数字として出すことはできないのではないかと思います。

大内 糖尿病が1位にとってかわったのは、糖尿病が増えたのか、それとも慢性腎炎が治療とか予防によって減ってきたのか、それともその両方なのか、その辺はいかがですか。

山縣 両方だと思います。一つは、日本人の年齢構成の変化で若年者が減ってきたこと、さらに学校検診をはじめとした検診での検尿検査の実施により、早期に見つけて治療するようになって、腎不全まで進行する患者さんが少なくなってきたということがいえると思います。

糖尿病に関しては、糖尿病の患者さん自体が着実に増えていますので、それが糖尿病性腎症を増やしている原因になると、併せて従来致命的といわれた、心臓、脳血管のmacroangiopathy、太い血管の糖尿病による合併症は、治療の進歩によって長期に生存される方が増えてきています。ところが、糸球体、腎小動脈以降の細小血管の病気はあまり有効な手立てがないものですから、糖尿病による糸球体障害による糖尿病性腎症の結果腎不全となる方の比率が上昇したのだと思います。

CKD発症・進展の危険因子

大内 CKDが一旦発症して、それがどんどん進んでくることの危険因子は、原疾患が悪化するということはもちろんだと思いますが、森先生、それ以外の要素にはどんなものがあるのか

でしょうか。

森 まず、CKDの原疾患についてですが、透析に入る腎不全患者の原疾患と違います。私たちはCKD患者の病診連携をやっていますが、CKDの原疾患は高血圧が7割くらい、2割くらいが糖尿病性腎症の患者さんです。どういう患者さんをセクションして腎臓専門外来に紹介するかについては、かかりつけ医師のポリシーがありますので、当院外来のCKD患者の原疾患別割合が必ずしもCKD全体のポピュレーションを反映しているかどうかわかりませんが、高血圧がかなり多いように思います。高血圧が進展の一番の因子ですので、血圧をいかにコントロールしてあげるかが予後決定には一番効いてきます。

その他喫煙とか、肥満は重要な危険因子です。食事の負荷は高血圧を増悪させるだけでなく、糸球体硬化を増悪させる因子になります。また、喫煙は動脈硬化を続伸しますので、禁煙をお勧めすることをルーチンにしています。私たちは血管内皮機能を折に触れて測定させていただいていますが、禁煙によって血管内皮機能の改善がみられる方もいらっしゃいますので、禁煙のCKDの進展抑制効果を期待していただいているところです。

大内 喫煙というのは意外だったのですが、動脈硬化ということですか。

森 そうだと思います。

大内 それから、肥満、食事だと塩分摂取ですね。

森 肥満に関しては、肥満の患者さんはかなり過剰過湿になることもわかっています。糸球体には負担がかかり、FGS (focal glomerular sclerosis: 巣状糸球体硬化症) に少し類似したような病理学的な変化も伴うような病変を呈してくるともいわれています。肥満関連のFGSは一般のネフローゼを呈するようなFGSとは若干違うのですが、肥満になっただけで、蛋白尿が結構出てきますので、体重のコントロールは欠かせないと思います。

大内 血圧のコントロールはもちろんですが、生活習慣の改善が大きいですね。

森 典子氏



●もり・のりこ 1980年大阪大学医学部卒業。産婦人科、麻酔科研修後内科に転向、腎臓内科を専攻し現在に至る。1983年より静岡県立総合病院に勤務して以来、腎臓疾患患者の診断治療を腎生検から透析、移植まで広範囲にわたって行っている。現在腎臓内科主任医長のほか、情報システム室長、診療情報室長、臨床工学室長、副院長を兼務している。はつらつとした8名の若手医師の支えがあって現在の腎臓内科の運営をしているが、管理職の仕事も少なくなく、臨床から離れないように努力する毎日である。

CKD診療に必要な臨床検査とその読みかた

大内 山縣先生、CKDの診療に必要な臨床検査とその読みかたについて、いかがでしょうか。

山縣 まずCKDの定義に少し関係することで、先ほど花房先生も述べておられますがそもそも最初の2002年に出されたCKDの定義は、eGFRが正常以上、尿蛋白、腎障害があるものがステージ1、ステージ2は、eGFRが軽度低下の60以上、90未満で、尿所見、腎障害がある。ステージ3以降はGFR 60未満であれば、30の割り算だけで尿所見の有無を問わないというシンプルなものです。これが今、新しい定義に変わることが最近提案されました。新しい分類は疫学研究、臨床研究の結果を世界中から集め、どのような人が悪くなるかというのを確認した根拠のあるものに変りつつあります。

その変更点としては三つありまして、第一がCKDに至る原疾患は何かということに注目すべ



とされました。第二が腎機能について、腎機能の分類は基本的にほとんど変わらないのですが、ステージ3を、60~45の3aと45~30の3bに分けるものです。

第三の変更点としてCKDのステージ3以降も蛋白尿、アルブミン尿の有無を記載することを求

めています。蛋白尿について、微量アルブミン量の有無までみているのですが、これは海外では高血圧の患者さんたちも微量アルブミン量を見ているためです。日本では残念ながら糖尿病性腎症でないと保険適応がないのですが、尿アルブミン量の程度で正常なのか、微量アルブミン量なのか、顕性蛋白尿なのか、これがどのステージにおいても予後と関係するというところから、みていこうということになりました(図2)。

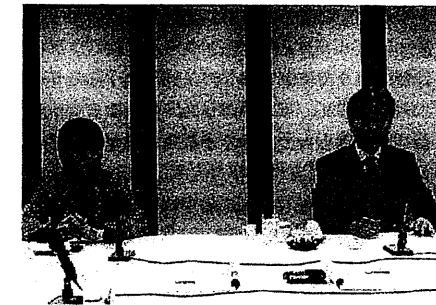
では腎機能についてはどうかということですが、日本人のGFRの推算式があるのですが、血清クレアチニンを基にすることに問題があって、血清クレアチニンは腎機能以外にもさまざまな要因で変動があるとされています。

血清クレアチニンの変動要因は体の筋肉量の影響が大きく、これが男女別の正常値の違いにもかわります。食事の影響も影響することがわかっています。厳しい低蛋白食をして肉食を避けると、それだけで血清クレアチニンが下がることがあります。しかしこの低下は腎機能の改善によるもので

はありません。

そのために血清クレアチニンの代用として腎機能の評価可能なシスタチンCという検査があります。シスタチンCは国際的な標準化が済んでいないため、検査キットごとに正常値が異なります。またシスタチンCの特徴は、腎機能が正常なときには血清クレアチニンより先に数値が上がってくるといい点はあるのですが、高度腎障害になると上昇が鈍るという問題があります。このシスタチンCを基にしたeGFRの計算式も検討がすすんでおります。結局今のところ、腎機能についてのゴールデンスタンダードはイヌリンクリアランスという血液中にイヌリンを点滴静注による負荷試験をやらなければ正確な腎機能はわからないと思います。

またCKD患者の経過観察、診療に必要な検査は、個々の患者のフォローアップに必要な検査ということで、これはおそらくCKD診療ガイドラインにあるさまざまな診療目標に対して、どの程度近づいているかどうかということになりますか



ら、表1の各項目ということですね。LDLコレステロールであったり、血圧であったり、糖尿病の患者さんにとってはHbA1cであったり、それぞれの項目が診療にしていく上には必要な項目になってくると思います。

大内 先ほど森先生がお話しになったいろいろ

図2 composite ranking for relative risks by GFR and albuminuria (KDIGO 2009) (Kidney Int advance online publication, December 8, 2010 より引用)

GFR stages, description and range (ml/min/1.73m ²)		albuminuria stages, description and range (mg/g)				
		A1		A2	A3	
		optimal and high-normal	high	very high and nephrotic		
		<10	10~29	30~299	300~1,999	≥2,000
G1	high and optimal	>105				
		90~104				
	mild	75~89				
		60~74				
		45~59				
G3a	mild-moderate	45~59				
G3b	moderate-severe	30~44				
G4	severe	15~29				
G5	kidney failure	<15				

表1 CKD ステージと診療目標

CKD ステージ	生活習慣改善	食事指導	血圧管理	血糖管理	脂質管理	貧血管理	その他
ステージ1	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば 減塩6g/日未満	130/80 mmHg 未満	HbA1c 6.5% 未満	LDL-cho 120 mg/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	130/80 mmHg 未満	HbA1c 6.5% 未満	LDL-cho 120 mg/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 蛋白質制限 0.6~0.8g/kg体重/日	130/80 mmHg 未満	HbA1c 6.5% 未満	LDL-cho 120 mg/dl 未満	Hb 10 g/dl 以上 12 g/dl 未満	経口吸着 薬の投与
ステージ4	禁煙 BMI < 25	減塩6g/日未満 蛋白質制限 0.6~0.8g/kg体重/日 高K血症あればK制限	130/80 mmHg 未満	HbA1c 6.5% 未満	LDL-cho 120 mg/dl 未満	Hb 10 g/dl 以上 12 g/dl 未満	経口吸着 薬の投与
ステージ5	禁煙 BMI < 25	減塩6g/日未満 蛋白質制限 0.6~0.8g/kg体重/日 高K血症あればK制限	130/80 mmHg 未満	HbA1c 6.5% 未満	LDL-cho 120 mg/dl 未満	Hb 10 g/dl 以上 12 g/dl 未満	経口吸着 薬の投与
備考			蛋白尿 1g/gCr 以上は 125/75 mmHg 未満				

な進展因子の全身チェックは当然必要になってきますね。

山縣 そうです。

大内 森先生、何か追加はありますか。

森 腎機能のもう一つの指標でありますシスタチンCは、私たちは必ず半年に1回は測らせてもらっていますが、4 mg/dl ぐらいだと尿毒症症状を呈することが多いです。お年の多い方の腎不全は、血清クレアチニンでは判断つかない場合はシスタチンCで判断するほうがよろしいかと思えます。保険上算定が認められているのは3ヵ月に1回なのですが、怪しいと思ったら一度測っていただくのがよろしいかと思えます。

糖尿病の患者さんでもだん腎機能が悪くなってくると、血糖コントロールが悪くてもグリコヘモグロビンが上がらなくなってきます。というのは、ヘモグロビンのターンオーバーが早いので、糖化されたヘモグロビンの寿命も短くなってしまいます。一見良くなったようにみえてしまい、患者さんも「糖尿病が良くなった」と勘違いされるのがよくあります。腎機能が悪くなってきたときは、グリコアルブミンで評価する必要があります。ただし、蛋白尿が多い患者さんではアルブミンのターンオーバーが早く、指標になりませんので注意が必要です。本当は両方を見比べたほうがいいと思いますが、保険請求できるのはいずれか一つのみです。

大内 どのぐらい悪くなると……。

森 腎性貧血が出てくるくらい、ステージ4ぐらいになりますと、グリコアルブミンのほうがいいでしょう。

大内 今、検査を中心にしてお話になりましたが、患者さんの全身所見、診断所見で、何か特徴的なことはあるのでしょうか。

山縣 CKD 患者さんの特徴的な症状・所見というのがないのが問題で、まず自覚症状や他覚的所見で、「あなたはCKDです」とか、「腎臓が悪いです」といえることがまずできないので、とにかく蛋白尿検査と血清クレアチニン検査をして確認していくことが唯一の早期発見法です。確かに

進んでくればむくむとか、ことによつたら心不全になるとか、貧血が強くなつたら息切れがするとか、腎性貧血ということがありますが、初期にはまず特徴的なものが何もないというのが問題です。

大内 余計にこわいわけですね。

山縣 そうです。

大内 森先生、山縣先生がクレアチニンの日内変動とおっしゃったのですが、これは一般的にどうなのですか。

森 私は時間をかけて測ったことは移植の患者さんぐらいしかありませんので、日内変動についてはよくわかりません。

山縣 検査室の方たちが同じ検体、同じ器械で朝と晩で測定してみると、値が異なるという報告をしておられます。そのぐらい微妙に変わってしまうものということですね。もちろん高いレベルのところでは問題にならないのですが、0.1未満の変動でも、eGFRの計算上では、その差がCKDのステージを変えてしまうこともあるわけですね。

大内 その辺は要注意ということですね。そうすると、時間を決めて測るとか……。

森 現実的には外来では来院された時間に測るしかないです。

大内 ただ、そのようなことがあり得ることを頭に入れておく必要があるということですね。

患者さんが何回か来られたときに、繰り返して測ってみて、大体どのくらいのレベルかということ、1回だけで判断しない……。

山縣 まずCKDであるということのために、3ヵ月間あけて少なくとも2回は必要ということ、クレアチニンの変動ですが、それほど大きなものではないので、しょっちゅう測る必要はないのではないかと思います。ただ、ワンポイントで判断すると絶対誤るよということだけは必要だと思います。

大内 外来でも2回……。

山縣 最低2回は必要ということですね。

森 「慢性」と診断するには必ず2回は必要です。

CKDと関連する病態

— 高血圧 —

大内 CKDと関連する病態の話をお伺いしたいと思えます。CKDを予防するために、いろいろな病態をどのようにコントロールしていったらいいかという問題と、CKDを合併した場合に病態の治療の考えかたをどうしたらよいか、その2点についてお伺いしたいと思います。まず花房先生、高血圧についてお願いします。

花房 高血圧は一番大切な介入ポイントです。腎臓は心拍出量の2割の血液が流れている臓器で、非常に血管が豊富ですし、複雑な形態をとっています。血圧が高いことが腎臓にダメージを起こしてしまふ。これが一つ重要なポイントです。血圧が高いと腎機能低下が進んでしまふ。もう一つは、血圧と心血管合併症の関連がよく知られていますが、末期腎不全に至る前に心血管疾患 cardiovascular disease (CVD)で亡くなる方が多いので、CKDの合併症としてのCVDに対しても血圧をコントロールすることが大切です。その二つの点で重要になってくるのだと思えます。

血圧をコントロールする上でポイントは三つあります。一つは何を使って血圧をコントロールするかということ、もう一つはどこまで下げるかということ、さらに、どの血圧をコントロールするか、つまり、病院での血圧なのか、それとも自宅血圧をコントロールするのか、その三つに分けられるかと思えます。

何を使ってというのは、たぶん議論の余地はあまりなくて、第一選択はレニン-アンジオテンシン系を抑えるような薬剤を使う。それは疫学的にも、介入試験でも効果が証明されています。心臓の領域では、どちらかというとうARBよりACE阻害薬のほうが有利だといわれていますか？

大内 ARBはアンジオテンシンIIの作用を受容体レベルで抑えるわけですが、ACE阻害薬との実際的な差異はあまりいわれていないと思えます。

花房 腎臓だとACE阻害薬もARBも同等とい

うことです。では、併用についてどうかというと、2008年にLancetに出たONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 試験というのがあって、単剤で蛋白尿が減らない場合、実際の臨床ではARBとACE阻害薬の両方使うということが結構あるのですが、実は併用すると腎不全の進行を進展させてしまったという報告もあります。ただ、この試験では最初からバルサルタンを80 mgとかドーンと使っています。いずれにしても、血圧を下げるためには少しずつ効果をみながら使っていく。CKD診療ガイドにも収縮期血圧が110 mmHgを切るのには避けたほうがいいのではないかという話が載っていたりしますので、過度の降圧にも注意したほうがいいかと思えます。

大内 カルシウム拮抗薬は？

花房 カルシウム拮抗薬もセカンドラインの薬剤になりますが、ご存じのように、実臨床ではよく使われます。CKDの方の血圧を単剤で下げるのはなかなか難しいことも多いと思えますので、カルシウム拮抗薬を使うというのはよくあると思えます。

もう一つは、利尿薬も重要だと思います。CKDだとナトリウム排泄が落ちてしまうので高血圧の原因となります。利尿薬を使って、ナトリウムを排泄させてあげることが重要なポイントになるのかなと思えます。

大内 ファーストチョイスとしてはARBかACE阻害薬で、セカンドチョイスとしてカルシウム拮抗薬で、さらに利尿薬を追加するということですか。

花房 並列して利尿薬とカルシウム拮抗薬ではないかと思えます。

大内 どちらをセカンドラインにおいてもいいということですね。

カルシウム拮抗薬では、輸入細動脈と輸出細動脈を開く、開かないの問題がありますが、その辺は今、どのような理解になっているのですか。

森 輸入細動脈だけを選択的に開いてしまふと、糸球体内圧が上がりますので、蛋白尿が逆に

増えてしまいますので、輸出細胞も開くようなものが選択肢としては勧められると思います。

大内 具体的には？

山縣 シルニジピンとか、アゼルニジピン、ベニジピン、その三つぐらいといわれるのですが、シルニジピンではアムロジピンに比べて蛋白尿を余分に減らしたという報告が前向き研究で論文化されています。ただし、蛋白尿を減らしやすいのですが、腎機能の低下を抑制するのかというエビデンスでいうと、ベンゾジアゼピン系のヘルベッサ[®]で心血管系の合併症を減らしたという報告がある程度でカルシウム拮抗薬間での差は明確にはなっていないと思います。

森 カルシウムチャネルの中のN型のものをブロックするタイプは、副作用の浮腫の出かたは確かに少ないかなという印象はあります。

大内 花房先生、高血圧学会のガイドラインではどうなっていますか。

花房 130/80 mmHg未達が目標で、蛋白尿が1gだと125/75 mmHgになっています。海外のメタアナリシスで130/80 mmHgを超えないほうが腎機能の保持がよかった。MDRDのサブ解析で、蛋白が多いと125/75 mmHgを超えないほうが良かったということが根拠になっていると思います。

大内 どの時点の血圧を指標にするのですか。

花房 難しいですね。究極にはABPM(24時間自由行動下血圧測定)になるし、あとは夜間の血圧も気になります。実際には、診察室の血圧ではなくて、自宅での血圧が重要なポイントになると思います。自宅血圧を測定するメリットとしては、一つにはABPMの代用になるかもしれないということ、さらに、測ることによって、患者さんのモチベーションが上がることがあるのではないかな。なかなか大変なのですが、朝晩に測っていただいて、記録していただいたりすると、フィードバックがかかって血圧を下げたいとか、ほかのことも含めて医療に対するコンプライアンスが上がる。海外でもそういうstudyがあるらしくて、自宅血圧を測ると、血圧がそれだけで

下がったというstudyがあるようです。このため、高血圧の患者さんや、CKDの患者さんを見るときには、まず「上腕で測る血圧計を買ってください」と「できる範囲内で構わないですが、チェックして書いてください」という話をさせていただきます。

山縣 おそらく生活習慣の改善、自己管理の意識改革に自宅での血圧測定が絡んでくるということですね。

森 自己管理の意識が目覚め、服薬のコンプライアンスも良くなります。

山縣 そうですね、自分で測ると、気にすることですね。

――糖尿病――

大内 森先生、糖尿病は、CKDの一番重要な原因疾患ということですが、CKDを予防するためには、血糖値をどのようにコントロールしていったらいいのでしょうか。

森 血液透析(HD)の導入の原疾患としては糖尿病が多いですが、糖尿病がCKDの一番の原因かどうかかわかっていないと思います。糖尿病の患者さんは、発症時期が大体わからないことが多いのですが、教科書的にいいますと、発症してから20年ぐらいは腎機能はむしろ落ち着いているようにみえます。尿異常が出はじめてもeGFRは5~10年は保たれているのですが、突然腎機能が悪くなり始めると、数年の単位で腎不全になってくるというドラスティックな経過をたどります。

患者さんは、山縣先生がおっしゃったように、自覚症状なくきますので、確かに血糖は高いが、どこまで腎臓が悪いのかといわれると、全然自覚もなく、データも悪くない状態で経過します。蛋白尿が出はじめてぐらいでは自覚しませんが、むくみはじめてはじめて気がつくことが多いのです。一般医家の先生方もなかなか踏み込んだ指導など、介入しづらいところがあって、腎臓が顕性化するまで放置されてしまうこともあるようです。

では糖尿病の患者さんが押しなべて腎臓が悪く

なるかという、長いこと糖尿病を患っても腎臓が悪くならない患者さんも中にいらっしゃるの、おそらく遺伝子的なものがあるのではないかとはいわれていますが、わからない、そういう中で、糖尿病はきちんとコントロールしましょうというのが必要だと思います。

特に腎臓に関しては、糖尿病でグリコヘモグロビンのほうでタイトにコントロールをしたという症例をみると、腎不全になる確率は随分減ってきます。これはイギリスあたりのstudyでも出ていますので、それは必要でしょう。ではどこまでということになると、なかなかまだわからないということがあります。タイトにし過ぎるとむしろよくないのではないかと話も出たりするところもありますが、いずれにしても野放図にするのは非常によろしくない。野放図にすればするだけ蛋白尿が増えます。増えれば増えるだけ腎機能に対して悪くなってきます。糖尿病だということになりましたら、ちゃんとコントロールする必要があると思います。

私たち医師が糖尿病になってしまったら、かなり真剣にコントロールすると思います。癌になったよりもきちんとやるかもしれないというぐらい、生活習慣を直してやるのではないかと思います。

大内 CKDの場合の糖尿病のコントロールのしかたで、特にこれといった治療はあるのでしょうか。

森 最近、糖尿病の治療薬はいろいろなタイプができました。これは非常にありがたいことで、チョイスが増えたことは、実地医家の先生方もむしろどれを使っているのか迷われているのではないかと思います。私たちの糖尿病の専門外来の先生方のお話では、DPP-4阻害薬投与やインクレチン製剤の自己注射が、ファーストチョイスではないかもしれませんが、ファーストラインに近いところまでできているのではないかと思います。糖尿病治療が様変わりしつつあるところだと思います。

ただ、腎臓機能が低下してくると、薬の使いか

たの制限がかかってきます。特にインスリンの腎排泄が低下し、蓄積傾向がありますので、微妙に薬剤投与量を調節しなければならないような状況になります。ということで、ステージ4以上、GFR30を切ってくるぐらいになりますと、できれば用量調節が可能なインスリンにかえていったほうがいだろうともいわれています。

ただ、長年、経口の血糖降下薬で治療されてこられた患者さんに、突然「インスリンにしましょう」とお話ししても受容されにくく、変更が困難というのが現実的なところだと思います。

私たちは、遷延性低血糖で運ばれてくる患者さんにしばしば遭遇します。腎機能がだんだん悪くなってきているにもかかわらず、漫然と血糖降下薬が処方されているケースが多いので、eGFRが30前後になったときには、糖尿病の専門外来に1回、きちんと受診させていただくのがいいのではないかと思います。

大内 ACE阻害薬が糖尿病性腎症の進展を抑制するといわれていますね。

森 そうです。

大内 保険適応は高血圧がなくても可能になったのですか。

森 ロサルタンは糖尿病性腎症の保険適応があります。

脂質異常症

大内 山縣先生、脂質異常症に関してはどうですか。

山縣 リスクとしては脂質異常症がいくつかいわれているのですが、おそらくCKDの治療の中での位置づけは、今、CKDがCVDの原因になるということから、動脈硬化を予防しようということで、CKD診療ガイド上も実は動脈硬化の診療ガイドラインに則って、LDLコレステロールの値で120 mg/dl未満、あるいは100 mg/dl未満を目標にということがいわれているのだと思います。

実際に治療の中でどういうことがあるかということ、スタチン製剤をうまく使いますと、腎機能の

悪化スピードを抑制するということもいわれていますし、あるいは蛋白尿を減らすということも、スタチンの中ではいくつかわれています。やはりCKDの進行を抑える治療の基本的な薬です。先ほど森先生がおっしゃった血管内皮細胞障害であったり、血管の炎症を抑えるのは、CKDにとってもいいのだろうという一つの証かなという気がします。

大内 腎機能の悪化がかなり進んでもスタチンは安全に使えますか。

山縣 個人差はあるのですが、スタチンに関しては比較的大丈夫なことが多いです。

ただ、よくいわれるのは、すごく進んだ状況で、例えばCVDの予防効果にスタチンとはいうときに、透析患者さんには一切そのエビデンスがないのです。保存期の段階では、スタチンを使うことはCVD発症予防効果があるだろうということですが、

大内 CKDではネフローゼという概念も含んでいるわけですね。

山縣 含まれます。

大内 そうしますと、二次性の高コレステロール血症も当然あるわけですね。

山縣 はい、これに関してはあまりに高いものは下げるとことはするのですが、例えばネフローゼでも、比較的短期間に寛解に至るようなネフローゼであれば、無視しても治ってしまうわけです。ですから、そんなに注目されていないという部分はあります。

大内 フィブラートと併用するとどうですか。

山縣 特にフィブラート系は、腎機能が悪くなるとことごとくCPKが上昇するという副作用が出てきてしまうので、やや使いにくい、腎機能が正常のうちは使いやすいのですが。

――貧血――

大内 森先生、貧血に関してはどうでしょうか。

森 もともと貧血だからといって、腎臓が悪くなるというのは私はあまり経験がないし、エビデ

ンスはないのではないかと思います。腎機能が悪くなると、ご存知のように腎性貧血になります。cardio-renal anemia syndromeとって、心臓にも悪いし、腎臓にも悪いし、お互いにそれが悪化して、貧血が悪くなれば、全部悪くなるといわれています。

最近では、ESA(erythropoiesis stimulating agent: 赤血球造血刺激因子製剤)の使用勝手が少し緩くなりましたので、腎性であろうとなかろうと貧血は改善しておいたほうがいいということで、少し前まではヘモグロビンの値が10でしか保険適応がつかなかったのですが、今はそれ以上でもいいということで、11から12ぐらいを目指して治療しましょうとなっています。だから、最近では早目からどんどん使って治療しているのではないかと思います。

大内 具体的にはヘモグロビンが……。

森 使いはじめるのは10を切るぐらいから使いはじめます。そうすると、だんだん上がってきますので……。

大内 それで11とか12ぐらいまで。

森 そうです。13になってしまうと、脳梗塞が起きるとイベントが増えるということがいわれていますので、13は上回らないようにすることが推奨されています。

――骨代謝――

大内 山縣先生、骨代謝の面からはどうでしょうか。

山縣 進んでからですね。ベースに腎機能障害が強くなってくると、まずリンの排泄障害が起こって高リン血症が起こること、ビタミンDの活性化障害が起こって、活性化ビタミンDが造れなくなってくる、その結果として、低カルシウム血症も加わってくるということです。

わかりやすいのは、まずリンの蓄積がありますので、リンの蓄積をいかに防ぐかということです。これは食事であったり、リン吸着薬ということになります。ビタミンDの少なくなった部分に関しては補充を考慮するのが、これに

関してはビタミンDを単純に投与しますと、高リン血症を起こすという問題もあるなどいろいろと、議論のあるところですが。

ただ、ビタミンDが足りない人にビタミンDを投与することは、CVDそのものを予防するか、そのような話もあるので、今のところ特に保存期の段階でどうしたらいいかは、いまだ専門家の間でも議論になっているところがあると思います。

大内 花房先生、何かコメントはありますか。

花房 昔は、ビタミンDを使うと腎機能が悪くなるのではないかとされていた時期もありましたね。

山縣 腎機能の悪化スピードが速まる、血管壁を含めた異所性石灰沈着をすすめるといわれますが、そうならない人もいるので一概にはいえず、その見極めが難しいですね。

森 ただ、同じ腎不全になる患者さんで、血中の活性型ビタミンDレベルが正常範囲の人と低い人がいるわけですが、正常範囲内の人のほうが生命予後もいいという話があります。では、活性型ビタミンDを投与したほうがいいかどうかについてのエビデンスはないようです。難しいですね。

山縣 腎臓の活性型ビタミンDを産生する能力のある人は、予後がいいですね。

森 そうかもしれませんね。

花房 最近、FGF23がいわれてきて、もう一つ入ってくると、もう少し整理されてくるのかもかもしれませんね。

大内 山縣先生、骨量低下を予防するために、ビスホスホネートを早い段階から投与するのは、

山縣 ネフローゼの治療でステロイドを使った患者さんには、基本的にやと思います。

そうではない方たちにどうかということ、一般的に閉経後の女性ということであれば、骨粗鬆症のリスクの高い方に関しては治療するのですが、一番厄介なことは、すべてのビスホスホネート製剤が腎障害においては安全性がはっきりしていないのです。ということから、実は積極的に使いに

いという事情があります。だから、特に腎機能が悪化してからは、あまり使うケースは多くはないのではないかと思います。腎機能が正常のうちには、使うことは全く問題がないのですが。

大内 選択的エストロゲン受容体調整薬(SERM)はいかがでしょうか。

森 骨量が確実に減少しているというエビデンスがないと使わないので……。

大内 予防的には使わない?

森 予防的には使わないです。

大内 ある程度骨量が減ってきたら、場合によりSERMなどを使うということですね。

森 そうです。

低栄養

大内 花房先生、栄養状態との関連については、いかがでしょうか。

花房 低栄養に関しては、特に透析をされた方でも特に重要になるのですが、CKDの早い段階でも関連してきます。腎機能を保持することになると、昔から低蛋白が推奨されていますが、患者さんが自己流で低蛋白を頑張っていて、うまくサポートしてもらえないと、全体的なエネルギーも下がってしまって、低栄養になってしまう。結局、そういう方は最終的に透析導入になったときに、導入早期の予後が悪くなってしまふ。透析をはじめると、栄養状態がなかなか立ち上がらない可能性があるのが一つ問題だと思います。それが比較的早い段階のCKDに対しての低栄養で問題かと思っています。

一方、透析になった後の方で考えると、疫学的に、糖尿病の方が増えているとか、高齢者の方が増えていたりとか、たしか20年以上透析をされている方も8%でしたでしょうか。このように透析を長くされている方が増えている。そういう方は、なかなか食事摂取がうまくいかない。しかも、毎回、体重が増えるとか、リンが高くなるから、気をつけてくださいと医療者にいわれると、全体的に食事の量を減らしてしまったりして、低栄養を起こす。

最近、MIA 症候群という概念がいられています。Malnutrition (低栄養状態) の M、Inflammation (炎症) の I、Atherosclerosis (動脈硬化) の A の頭文字をとっていますが、それらを合併すると予後が悪くなってしまふというものです。

炎症に介入するのは難しいですし、動脈硬化も multifactorial なのでなかなか介入が難しい。それでは何かというと、しっかり食べてくださいということで、栄養状態が一つ重要な介入手段になるのかなと思っています。ただ、高齢者でもりもり食べてという方は少ないのが現実なのかもしれません。

CKD の治療の考えかた

— 栄養療法 —

大内 低栄養のお話を伺いましたが、具体的にどのような栄養療法をしていったらいいのでしょうか。

花房 二つの柱があると思います。一つは塩分制限ということで、それは疑いのないところで、診療ガイドラインでは3~6gと決まっています。

大内 かなり厳しいですね。

花房 厳しいですね。自分でしょうと思うとなかなかつらいですが、根拠はアメリカで DASH-Sodium (Dietary Approaches to Stop Hypertension-Sodium) という study があって、DASH ダイエットというのは、日本食に近いような食事なのですが、そうした食事することで血圧を下げる効果がある。DASH-Sodium というのは、DASH ダイエットにさらに9g、6g、3gに割りつけて、血圧をみた報告ですが、3gまでは塩分を減らしたほうが、さらに血圧を下げる効果が高い。3gというのは現実的には不可能に近いのですが、そこまでは塩分を減らした効果があるというものです。

塩分に関していうと、味覚の慣れという点もあります。東大の透析食は塩分5gで厳しいのですが、入院中に5gに慣れていただくと、味覚が慣れて、自宅に戻ってから、少なくともしばらくの間は薄味になっていただけるいい効果があると

思っています。

塩分制限で重要なのは、腎不全が進行すると、尿の希釈ができなくなるので、高度の塩分制限では、低ナトリウム血症をきたす可能性にも注意が必要であるという点だと思います。

もう一つの柱は、ご存知のように蛋白質です。しかし、蛋白質については、意見も分かれているところだと思います。徹底的にされる先生方は0.5g/kg/日未満といわれています。しかし、先ほどお話ししたような低栄養というリスクを考えないとはいけません。確かに海外の study でも、効果があつたとするものは0.6g/kg/日未満が多くて、本来はそこまでいかないといけないのかもしれませんが、0.6g/kg/日未満にしようとする、特殊栄養補助食品を使わないとエネルギーが不足になってしまいます。専門的な知識が要するというで、CKD 診療ガイドでもその辺を含めて0.6gから0.8g/kg/日になっています。対象者はステージ3以降0.5g以上の蛋白尿を認めるということで決められています。

0.6gとか0.8g/kg/日にするのも、例えば0.6g/kg/日を目指した study でも結局0.8g/kg/日ぐらいになってしまう。毎日のことで、嗜好も入ってきますし、食事で蛋白についてはなかなか難しいと思います。

大内 60kgの人で36gから48gですね。

栄養ではそのほか、コレステロール摂取とか、動脈硬化を進めるような食事はなるべく避けたほうがいいし、糖尿病だと血糖のコントロールは当然あるということになりますね。

花房 そうです。メタボリック症候群の対策も一つ重要なポイントになるかもしれません。

大内 CKDになる前に、あるいは軽いうちに、しっかりと生活習慣の改善をやって、それ以上進まないようにすることが大切なのでしょうね。

花房 そうですね。

— 薬物療法 —

大内 山縣先生、薬物療法に関してはいかがでしょうか。

山縣 先ほどもいろいろな病態の中で話があったのですが、例えば血圧を十分下げるとか、血圧の目標値130/80mmHg、蛋白尿が出るから125/75mmHg、あるいはHbA1cは6.5%ぐらいに下げるとか、それぞれ目標に向かって治療するという事です。これはいろいろなどころでも反省点にきています。これまで一つ一つのエビデンスのある治療は、ほとんど疫学研究や大規模な前向き研究で、血糖を十分下げるとよかつたとか、血圧を十分下げるとよかつたという話はあるのですが、その1点だけではなく、すべての生活指導や栄養指導、そこへ加えて薬物療法をやつて、トータルに目標に近づけるのがいいのだろつということが、まず治療の基本になるのではないかと気がします。1点だけではないということです。

大内 CKDそのものの薬物治療はなかなか難しいのでしょうか。

山縣 はい、結局、CKDに至った原疾患があるので、その原疾患に対する治療ということだと思います。ただ、これは少し話がずれるかもしれませんが、おそらくCKDを世の中に根づかせる原因の一つは、RAS阻害薬によって血圧を十分下げ、蛋白尿を減らすと、これまで腎臓の治療は今ひとつ不明瞭だったものが、とりあえずできたのだと思います。RAS阻害薬は一つ大きなことだと思います。ただCKDの治療薬といわれたときに、それなりに腎機能の悪化スピードを抑制するかもしれませんが、治るというわけにはいかない。

腎不全が進んだ状況での吸着薬などで、尿毒症の毒素を取り除く薬は活性炭などの薬があるのですが、これも服薬上のコンプライアンスの問題で、それほど皆さんが飲めるかという点と難しいところがあります。

大内 クレメジン[®]ですね。

山縣 はい、CKDの治療法は何だといわれると、一言ではなかなか難しいところだと思います。

大内 話が薬物療法からずれるのですが、腎臓

の再生療法はかなり進んでいるのですか。

山縣 腎臓に関しては、今、腎臓幹細胞を研究されている先生もおられますが、ほとんどは実は尿細管の幹細胞であつて、糸球体あるいはネフロン再生となると、メサングウム細胞、上皮細胞、内皮細胞、いくつかの構成細胞が絡んでいるものから、なかなか難しい。おそらく再生医療の中では、一番最後に腎臓の再生ができるのではないかとされていると思います。

大内 三次元に展開するのなかなか難しく、随分工夫が要るみたいですね。

山縣 たしか東大の中内先生たちのグループも、膀胱でうまくいったような方法を腎臓に応用しようとしているようですが、膀胱のβ細胞がない動物に対して人工多能性幹細胞(iPS細胞)を導入することによって膀胱を再生させるのと同じように、腎臓がない動物にiPS細胞を使って腎臓を再生するということが行われるのかなと思います。

人工透析の現状と問題点

大内 人工透析の現状、問題点について、花房先生、いかがでしょうか。

花房 平素、入院透析を拝見する機会が多いのですが、こうした方では特に心臓、血管の合併症で入院される方が実に多い、高齢者の方が増えていますし、原疾患も糖尿病の方が多いです。透析は腎機能の完全なサポートではないので、長期間透析をされている方では、腎不全に伴うCVDも避けられない、疫学的に心臓とか血管の合併症を持ちやすいような方が増えています。人数もそうですが、それこそ先ほどの20年前の慢性糸球体腎炎が6割を占めていたころに比べると、透析を受けられる方の中身が変わってきているのには感じます。

一方で、昔はカリウムとか、リンのことがあるので、食事制限だったのですが、今はむしろ低栄養の方がどんどん増えていたりします。それが回り回って心血管合併症にもつながってきます。医学的問題点としては、心血管合併症、あるいは低栄養を持つ患者さんが増えているということがあ

げられると思います。

治療自体としては、40年以上前から行われている治療で確立していますが、治療法に関する最近のトピックスとしては、New England Journal of Medicineに出ていた、施設に週6回通っていただけで治療すると、週3回の方々に比べると予後が良いという話があります。死亡、左室肥大、QOLが良かったということです。

HDは、腎臓をサポートするのですが、サポートの程度は実は100%ではない、せいぜい10%とか、20%弱ぐらいです。透析をしても、腎不全の合併症は避けられない。2002年に同じくNew England Journal of Medicineに報告されたもので、普通よりももう少し透析効率を上げて予後を比較したHEMO study (Hemodialysis study)というスタディがあるのですが、少しぐらい透析効率を上げて合併症はあまり変わらなかった。しかし、週3回という枠を取り払って、より頻回に透析をすると、腎臓機能のサポートされる程度が増えて、それによって合併症が軽減されるかもしれないということはいわれています。ただ、現実的にそれを日本の治療の中ですると、いろいろな障壁が多いのも事実だと思いますが、治療法自体に関連するトピックスとしてはそのようなものがあると思います。

今回のテーマのCKDと関連することでお話しすると、今、透析導入ガイドラインが作られているのですが、従来の報告でも、例えばバスキュラーアクセスの有無とか、腎臓内科に透析導入前に何ヶ月間通院されていたかということが、透析をはじめた後の予後に影響することが報告されています。透析導入が視野に入ってきたら、早めに腎臓内科に紹介していただいて、診させていただくことが一つ重要な柱になるかと思います。

山縣 CKDという概念がしっかり浸透してくると、腎機能障害のある程度進行した時期には腎臓内科にCKDということだけで一度は行きますから、今の問題は解決するのです。早い段階に腎臓内科専門医が、現状と将来予想を行い、必要に応じ、透析の準備、保存期の生活食事指導などの

話は当然できるようになるので、長いスパンで腎臓病を、ときには腎臓の専門家がすべてではなくとも、一部に関与して診療することが必要なのだと思います。

大内 腹膜透析(PD)は、今、どうなっているのですか。

花房 PDは、30万人のうちで4%ぐらいになるのでしょうか。

森 なかなか1万人に届かないのが現状です。全く無尿になってしまうと、腹膜のdialysisをする機能は不十分なことがあります。したがって、尿が出るうちはPDは、透析導入初期の段階には適しています。わずかでも尿が出ていることが機能的にもQOL的にも大切なことですが、PDの方がHDに比べ残存腎機能を温存し、透析導入後も尿量が枯渇しにくいといわれています。

PDファーストとよくいって、PDではじめて、PDがダメになったらHDをして、最後、代謝が活発でなくなって、尿毒症の状態もひどくなくなる、お年をとってきたらPDラストでいってはどうかということ、PD推進派の先生方はキャンペーンでやっているのですが、そうはいつもなかなか広がらないのは事実です。

山縣 本当はPDファースト、次に移植。そうであれば、通院の負担が大幅に軽減されて、就労期の患者さんたちは社会的には仕事に関しては全く問題がない。それが日本ではまだ難しいです。

花房 PDとHDとの併用療法も保険が認められています。

森 PDで足らなくなった分をHDで週1回補うというところまで、保険が2010年の4月から認められましたので。

大内 今やっているのはambulatoryですね。

森 ambulatoryのほかautomatized PD(APD)というのがある。器械が自動で腹膜還流を行う方法もあります。

HHD (Home Hemo-Dialysis: 在宅血液透析)ですが、当院では3人、患者さんがいらっしゃいます。在宅で行うメリットを生かして、できるだけ多くの透析を行ってもらっていますが、3人とも

とてもお元気です。普通の施設透析、通ってくる透析では保険では月14回以内という縛りがあるものですから、週4回やると足が出るのでできないのですが、HHDでは週4回も可能です。中2日あけないと体調がいいとのこと。短時間連日透析を行っている施設もあり、みなさん、お元気です。

私自身が腎不全になって、移植が受けられない状態であれば、たぶんHHDを選択しますね。

花房 海外でもカナダで盛んにされていて、若い女性の方もされているらしいですが、どんどん妊娠されて、出産されている。

森 イタリアからのover-night HHDの報告では十分な透析ができるため、エリスロポエチンが不要となるとのことです。

花房 リンは補充しなければいけない。

森 長時間透析のためにPが抜け過ぎてしまうために補充をすると聞いています。

山縣 over dialysisになるのですね。必要なものが抜け過ぎてしまう危険性もあるということです。

花房 今、日本では200人強のHHD患者さんがいます。

大内 やはり専門の先生のお世話になったほうがいいような気がします。

森 でも、やればそんなことはないです。

山縣 トレーニングとか、自己管理の部分が大変なのではないですか。

森 いや、理解される患者さんはきちんと理解されますし、日々のことですから覚えてしまいます。尿毒素のクリアランスがいいので、患者さんの体調はよく、日常のアクティビティも高いです。

大内 そちらを選ぶ人が増えてくるかもしれないですね。

森 自己管理をするPD療法の延長上にある療法です。

花房 ある研究会で、HD、PD、移植、HHD、4種類された方がお話をされていたのですが、4種類の治療のうちどれが良かったですかと聞き

ましたら、HHDが一番良かった。腎臓専門医としては当然移植が一番いいだろうと思っているのですが、実はそれよりも良い。この話は非常に印象に残っています。

山縣 QOLですね。

花房 ええ。

山縣 今、保険がもう一つクリアされたので。

大内 腎移植は今、どうなっているのですか。

山縣 法律が変わったことによって、脳死による腎提供が増えました。この半年で100数十例までいきましたから、確実にいい方法として期待されているのはあるのですが、それでも圧倒的に臓器が足りないということです。それで、やはり生体腎がまだ主流です。

大内 死体腎からというのはなかなか難しいのですか。

山縣 難しいですね。ただ、脳死腎移植が増えてきているので、その場合には1人の方から2人の透析患者さんを減らすことができるので、そういう意味では増えてはきている状況です。

森 30万人ぐらいの透析患者さんのうち待っている患者さんが1万2,000人ぐらい腎移植希望登録されているのですが、ドナーの数が2010年1年間で113人でした。100人ちょっとしかいないのです。腎臓2個ずつと勘定しても200件の腎移植しかできない計算です。

今、脳死からの提供がしやすくなったので、脳死からの提供が増えているのですが、実は心臓死からの提供がその分減っているのです。まだトータルの数としてはあまり増えていないです。

山縣 それが問題です。

森 ただ、注目を浴びているので、これが契機になって、〈臓器提供を考えてみようかな〉と思ってくださる患者さんが増えるかなとは思っています。そのようなことで、200人ぐらいしか献腎の恩恵にあずかれない状態ですので、1年間で1,200人ぐらいの人が生体腎の提供してもらっています。すなわち、日本の腎移植は85%が生体腎移植というわけで、生体腎に頼っているのは、世界ではまれですね。

山縣 しかも、年間の移植の件数はアメリカの1/10ぐらいです。

花房 献腎登録をされている方の数が変わっていないのですね。

森 大きく変わらず、1万2,000人ぐらいです。その理由の一つは、透析をしている患者さんの高齢化です。もう一つの理由は登録していても、今の選択ルールでは待機期間が長い人の点数が高くなって、早くにもらえるということがあります。そうなってくると、なかなかもらえないだろうと思って、登録しない人もいらっしゃるのです。結局、2010年移植した人の平均待機期間は14年という数字となっています。

大内 14年？

森 平均ですが。

山縣 実は先月、筑波大学で献腎移植があったのですが、17年待ちです。

森 この間の当院で献腎移植をした患者さんは30年です。

大内 移植医療では、腎臓が一番最初に手技が確立したので、もっと進んでいると思ったのですが、そうなのですか。

CKD管理における医療連携

大内 最後に医療連携のお話を伺いたいと思います。森先生、CKD管理における医療連携はどのような仕組みで行われているのでしょうか。

森 花房先生が最初にいわれたように、CKD患者数はかなり多く、eGFR 50で切ってみても、人口の4.1%ぐらいいますので、石を投げればCKDに当たるといレベルです。私たちはそれを全部外来でみるわけにはいきませんので、基本はかかりつけの先生にきちんとCKDだという認識をしていただいてみていただくことが大切です。

その中で、私たちができることは、例えばほととの疾患を同定すること、CKDのステージングをすること、合併症がないかどうかをみてあげることが、病院でできることかと思えます。そのような役割分担をして患者さんを見ることによって、かかりつけ医の先生にも認識していただき、患者

さん自身にも腎臓が悪いのだということを認識していただくことが大切かと思っています。

私たちは4年ぐらい前から、病診連携で医師会の先生と、「こうやってやりましょう」というプロトコルを決めてやっています。そんなことをしながらやってみますと、高血圧ベースの人、糖尿病ベースの人がほとんどになってきますので、その人たちの合併症の洗い出しがかなり大きなウエートを占めてきます。

今、病診連携で登録してみているCKD患者さんが260人ぐらいになったのですが、そのうち初期の150~160人のときに分析しましたら、悪性腫瘍が7人いました。かなり高頻度に見つかるのです。末期腎不全になると尿路系の悪性腫瘍の発生頻度が多いという報告はありますが、悪性腫瘍がCKDに多いという報告は調べた範囲ではなかったように思います。

もう一つは、心臓、循環器系合併症が多いことがわかっていますので、それらを早くに見つけ出してあげるのが必要だと思っています。そのような役割分担をきちんとしながらやっていくことが必要かと思えます。なるべくいいツールをそれぞれ地域で考え出して、やっていらっしゃるのが現実だと思います。

ただ、病診連携自体結構手がかかるものです。病院へ来られてそれだけのスクリーニングをして、またお返しするには、一々お手紙を書いたりしてなかなか大変です。もう少しインセンティブがつくといいかなと思って、山縣先生のほうにお願いしたりしているところです(笑)。

大内 蛋白尿があるなり、eGFRが下がるなり、CKDを疑うような所見があったら、一度は腎臓の専門の先生にみていただく、今後のコントロール管理の仕方をきちんと把握するのが大切ですね。

森 そうです。患者さんに自覚していただくという意味でも、病院の医者を利用するといった言葉が悪いですが、利用していただくほうがいいのではないかと思います。

食事の指導に関しても、最近、管理栄養士を派

遣して、かかりつけの先生のところでも栄養指導ができるようになっていますが、少し甘くなることは間違いないので、病院の医者に「糖」といわれるのと受け取りかたも違うことがあると思っています。

大内 それはありますね。

森 そこは利用していただくのが、効率的にはいいかと思えます。

大内 患者さんをずっと診ていると、何となく情が移ってくるので(笑)。

森 そうそう、糖尿病の先生方も、開業すると甘くなるという話はよく聞きますので(笑)。

大内 透析が必要になった段階でまたもう一度必要ですね。

森 透析が必要になるというよりも、準備段階のころから、例えば腎性貧血が出はじめたころに一度またご紹介いただき、それこそ貧血の治療はどこでやるか決めることが必要です。

もう一つの段階としては、CKDのステージ5になった段階です。そろそろ透析を視野に入れながら治療していかなければならない時点では、来ていただいたほうが、療法選択という問題もありますし、移植の話もしなくてはいけないこともあります。その時点でもう一度ご紹介いただくのがいいと思います。

エピローグ

大内 本日は、CKDをメインテーマにして、その概念、臨床的な意義、原因疾患、またそれが変化していく経過はどのようであるかなどについて、詳しくお話を伺いました。CKDは腎臓が冒される病態ではありますが、血圧、糖、コレステロール、栄養状態の問題など、コントロールには全身的な視点が重要な疾患であることが印象的でした。本日はどうもありがとうございました。

(おわり)

CKD の新たな展開とその対応の実際 CKD 診療における病診連携

齋藤知栄・甲斐平康・山縣邦弘

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/さいとう・ちえ かい・ひらやす やまがた・くにひろ

CKD 診療における病診連携の重要性●

わが国における慢性腎臓病 chronic kidney disease (CKD) の推計人口は 2005 年の時点で約 1,300 万人とされ、20 歳以上の約 8 人に 1 人が CKD であることになる¹⁾。このように CKD は頻度の高い、非常に身近な疾患概念であることがわかる。CKD は末期腎不全に至る最大のリスクであるだけでなく、心血管病 cardiovascular disease (CVD) のリスクでもあることから、CKD の進行を抑えることは慢性透析患者や CVD イベントを減少させ、重症化の予防につなげる大きな意義がある。

一方、CKD 患者の大半は自覚症状に乏しく、症状が現れるのは高度の腎機能障害に至った時点であることも少なくない。日本では 1972 年の職域検診にはじまり、学校健診、老人保健法による定期健診と、世界に誇る検診での検尿システムが古くから行われており、無症候の CKD 患者の早期発見を行える重要な機会を有している。この膨

大で、自覚症状に乏しい CKD 患者をいかに早期に発見し、早期に治療介入するためには、市民へ CKD 啓発活動や、行政による健診の実施率の向上、保健師による保健指導、医療機関への受診促進、かかりつけ医と腎臓専門医の連携、という病診連携システムの構築が必要である。図 1 に CKD の医療連携のシステム例を示す。さらに院外薬局による服薬管理と指導、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、多職種で一体となって CKD 病診連携をサポートする体制の確立が必要であり、今後このようなシステムの普及化が行われるべきである。

CKD 診療において、かかりつけ医へ期待される役割●

CKD は進行したステージでないと自覚症状に乏しいため、CKD の発見動機は、健診での検尿異常の指摘か、あるいは他疾患で医療機関を受診した際に施行される腎機能検査などによることが

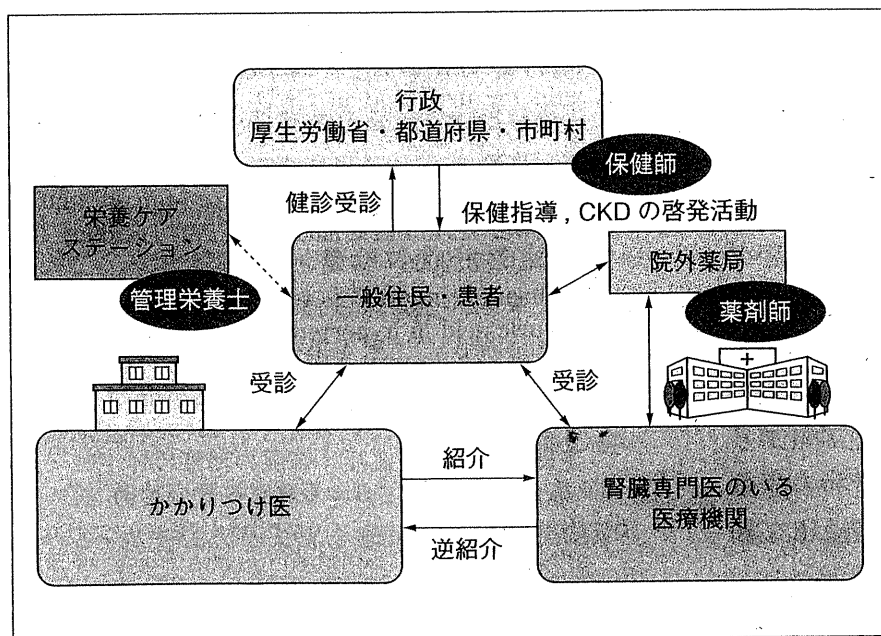
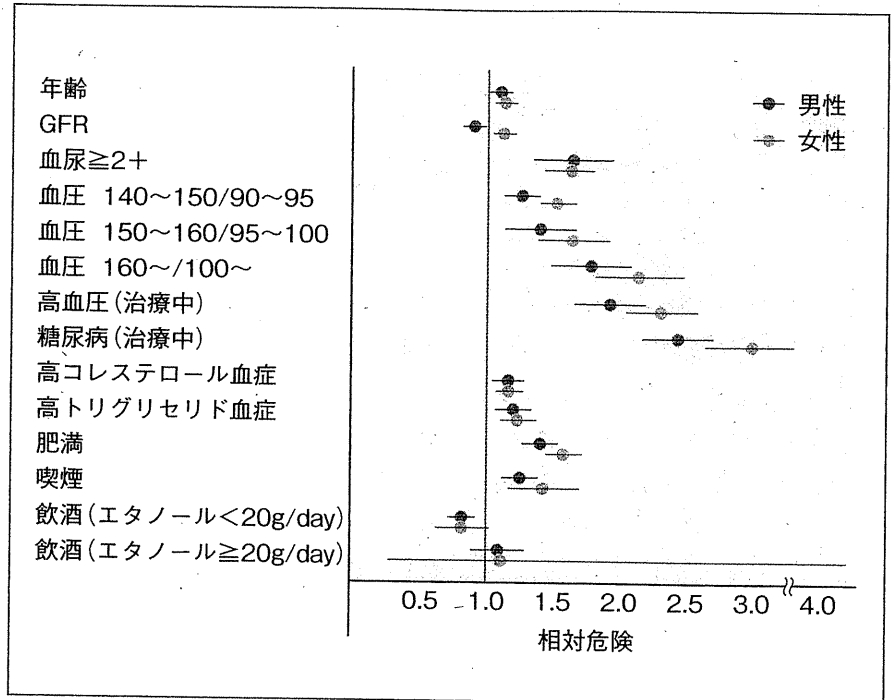


図 1 CKD の医療連携システム

- CKD は頻度の高い、非常に身近な疾患概念である。
- CKD は末期腎不全に至る最大のリスクであるだけでなく、心血管病 (cardiovascular disease : CVD) のリスクでもある。
- 高血圧、糖尿病、脂質代謝異常を有する患者や、高齢者や肥満、喫煙者では CKD の発症リスクが高く、定期的に尿検査、腎機能検査のチェックを行う。

図2 10年間の経過観察中に蛋白尿 (CKD ステージ1あるいは2) が出現するリスクファクター (文献3)より引用)



ほとんどである。

かかりつけ医がCKDを念頭において診療にあたるべき患者とはどのような患者か？健診で尿異常、腎機能検査異常など、腎疾患の存在を疑われて紹介される患者がまず該当する。そしてCKDのリスクファクターを有する患者も、将来CKDを合併するか、あるいは既にCKDに至っている可能性が十分にあり、それらを念頭において診療する必要がある。

CKDのリスクファクターについて、茨城県の健診受診者における10年間の新規CKD発症者が有する発症リスクの解析から、各CKDステージのリスクファクターとして、年齢、血尿、蛋白尿、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙などさまざまな要因が存在することが明らかとなった(図2, 3)²⁾。つまり、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常を有する患者や、高齢者や肥満、喫煙者ではCKDの発症リスクが高く、定期的に尿検

査、腎機能検査のチェックを行うことでCKDの早期発見につなげることができる。

かかりつけ医が検査すべき項目、CKD患者に対する生活習慣改善や血圧・血糖・脂質などの管理目標、腎臓専門医に紹介すべき基準についての指針は、日本腎臓学会より発刊された「CKD診療ガイド2009」³⁾に示されている。本書に示されているCKD患者のステージごとの診療達成目標を表1に示す。CKD診療ガイド2009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立てられており、これらの診療目標の実施がCKD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。後述するFROM-Jでは、かかりつけ医におけるCKD診療ガイド2009に則った診療がCKD患者の腎機能低下抑制効果に与える影響を検証するものであり、その研究成果が期待されている。

- 紹介基準の意義は、一度は腎臓専門医での診察を受けておくべき症例、ということである。
- CKD ステージ 1~3 に相当し、病状が安定しているか、進行が緩徐で今後の治療方針が明確に提示できる症例については、かかりつけ医への逆紹介を基本とする。
- 地域連携パスによって、かかりつけ医と専門医の二人が主治医として診療することの意義を、参加した患者が明確に認識できる。

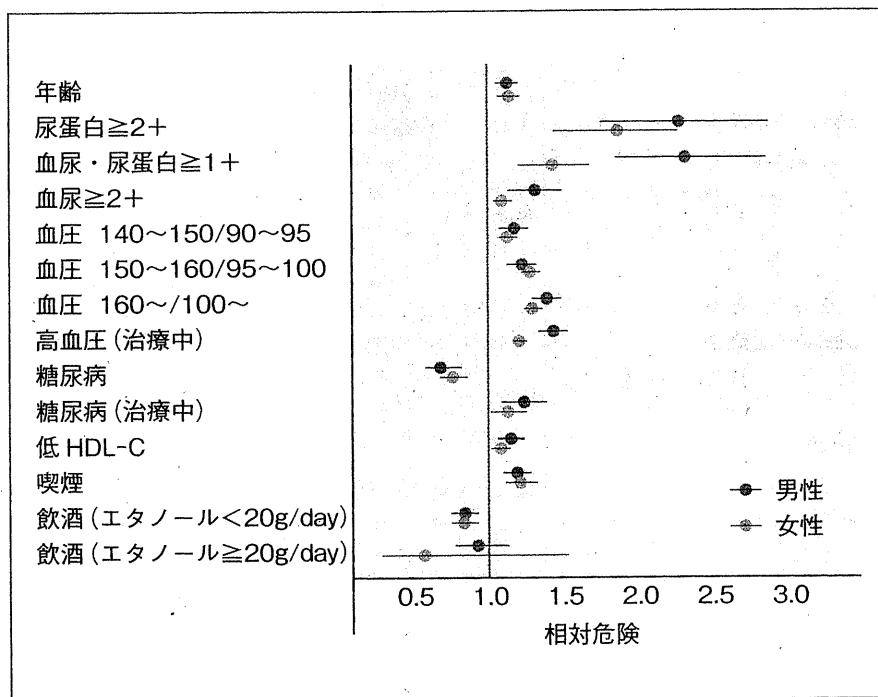


図3 10年間の経過観察中にCKDステージ3以上となるリスクファクター (文献3)より引用)

表1 CKD ステージごとの診療目標

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

(文献3)より改変引用)

- CKD ステージ 4 (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) で、患者および家族へ腎代替療法についての教育を行い、CKD ステージ 5 (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) で腎代替療法の開始を検討する。
- 適切な時期の腎代替療法の選択やバスキュラーアクセスの作成、ひいては導入後の生命予後のためには、早期の腎臓専門医への紹介 (early referral) が必要である。

専門医への紹介を考慮するタイミング●

腎臓専門医への紹介が必要な時期について、「CKD 診療ガイド 2009」に示されている紹介基準を表 2 に示す。この紹介基準の意義は、一度は腎臓専門医での診察を受けておくべき症例、ということであり、精査の結果 CKD ステージ 1~3 に相当し、病状が安定しているか、進行が緩徐で今後の治療方針が明確に提示できる症例については、かかりつけ医への逆紹介を基本とする。

かかりつけ医と腎臓専門医の連携を円滑に進めるためには、情報交換が確実に、迅速に、しかも外来診療中であることを考慮し簡便にできるツールがあると便利である。従来使用されている「診療情報提供書」は医療機関同士の情報交換ツールであるが、さらに患者が家庭血圧を記録する「血圧手帳」、薬局から処方される薬の内容が記される「お薬手帳」など、患者やコメディカルスタッフからの情報も取り入れた複合的なツールがあると利便性が高まる。こうした情報伝達方法を包括的に捉え、さらに病診連携の達成目標を明確にした体系が地域連携クリティカルパス (地域連携パス) である。地域連携パスでは、患者の基本情報や継続診療内容のほか、診療の達成目標となるアウトカムを明記し、達成度を定期的に評価するシステムも兼ね備え、CKD 診療を客観的に評価することも可能である。また地域連携パスによって、かかりつけ医と専門医の二人が主治医として診療することの意義を、参加した患者が明確に認識できる。将来的には、医療機関をつなぐ IT ネットワークが、個人情報の保護が安全に行われた上で普及するようになれば、地域連携パスを含めた医療連携は迅速かつ簡便に、そして確実に進むことが期待される。

表 2 かかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準

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

(文献 3) より改変引用)

CKD ステージ進行例の介入●

CKD は進行したステージでも悪化を抑制できる可能性が十分ある。近年、透析患者数が人口比で世界一となった台湾から、CKD 患者が腎臓専門医に紹介された後の推算糸球体濾過量 (eGFR) の低下速度が抑えられ、特に eGFR < 45 ml/min/1.73 m² で効果が大きいことが報告された⁴⁾。その理由として、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬やスタチンの使用頻度が増えることで拡張期血圧や脂質、血糖管理が良好となり、また非ステロイド系消炎鎮痛薬の使用頻度を控えることで、腎機能の悪化を抑制することが可能と考えられている。適切な時期にかかりつけ医から腎臓専門医への紹介が行われることにより、CKD の進行抑制が可能となり、CKD における医療連携の必要性が改めて認識される。

さまざまな保存期 CKD 診療を行っても、残念ながら腎不全が進行した場合、適切な透析療法・腎移植を含む腎代替療法の情報提供時期が必要となる。2006 年に発表された K/DOQI のガイドライン⁵⁾ では、CKD ステージ 4 (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) で、患者および家族へ腎代替療法についての教育を行い、CKD ステージ 5 (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) で腎代替療法の開始を検討することを推奨している。

腎臓専門医の介入時期が透析導入後の予後に与える影響には一定の見解が出ている。Khan ら⁶⁾ は、透析導入 1 年後の生命予後は、透析導入前 6 か月以内に月 1 回の腎臓専門医の診察回数が 0 回、

- FROM-Jでは、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一つとしている。
- 本研究はかかりつけ医と腎臓専門医との医療連携を支援するCKD診療連携システムの有用性の検証を目的としている。
- 本研究で有効性が証明される診療システムが腎臓病重症化予防のための施策となり、CKD患者の予後が改善されることが期待される。

1~2回、3回以上の順に不良であり、導入前6ヵ月以内には腎臓専門医の診療を受けるべきとしている。またLorenzoら⁷⁾は、透析導入3ヵ月以上前に受診している群が3ヵ月以内の受診群よりも内シャント作製率が高く、導入1年後、2年後の生存率も高く、さらに内シャントがカテーテルよりも導入1年後、2年後の生存率が高かったと報告している。以上より、適切な時期の腎代替療法の選択やバスキュラーアクセスの作成、ひいては導入後の生命予後のためには、早期の腎臓専門医への紹介(early referral)が必要であり、こうした紹介時期に関する知見と方策は、腎臓専門医とかかりつけ医の双方が共有して認識することが効果につながる。

FROM-Jの意義●

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ための診療システムの有用性を検討する研究「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)」が開始された⁸⁾。

腎臓病が戦略研究に採択された背景には、透析患者数の増大があり、その抑制は目的の一つである。FROM-Jでは、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一つとしている。

本研究では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群の内容に加えて参加者への受診促進支援、CKD診療目標(表2)の達成度をかかりつけ医へフィードバックし、管理栄養士による生活・食事指導を行う介入B群、

の2群を設定し、その効果を比較検討する。全国より49医師会、491名のかかりつけ医、2,417名のCKD患者が参加しており、2008年10月より介入開始し現在継続中である。

本研究はまさしく、かかりつけ医と腎臓専門医との医療連携を支援するCKD診療連携システムの有用性の検証を目的としている。わが国のCKD推定患者数が1,000万人以上であるのに対し、腎臓専門医がわずか3,000名であることから、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。本研究で有効性が証明される診療システムが腎臓病重症化予防のための施策となり、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 in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 13: 621-630, 2009
- 2) Yamagata, K. 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
- 3) 日本腎臓学会編: CKD診療ガイド2009, 東京医学社, 2009
- 4) Chen, S.C. et al.: Slowing renal function decline in chronic kidney disease patients after nephrology referral. *Nephrology (Carlton)* 13: 730-736, 2008
- 5) National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations, Hemodialysis Adequacy, 2006 Updates, http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_uphd_pd_va/index.htm
- 6) Khan, S.S. et al.: Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 67: 1038-1046, 2005
- 7) Lorenzo, V. et al.: Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 43: 999-1007, 2004
- 8) Yamagata, K. et al.: Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease: Frontier of Renal Outcome Modification in Japan. *Clin Exp Nephrol* 14: 144-151, 2010



Question

CKD の戦略研究とは？

腎疾患重症化予防のための戦略研究 (FROM-J) について教えてください。

甲斐平康, 齊藤知栄, 山縣邦弘

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

Answer

1. 戦略研究とは？

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す¹⁾。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ています。2007年度から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) が採択されました。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、FROM-Jにおける主要評価項目と副次評価項目が設定されました (表1)。

2. 介入方法と対象患者

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です。介入A群に割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²⁾に従って参加者を診療します。一方、介入B群に割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ます。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の効果を比較するものです。

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、と設定しました。FROM-Jには全国49医師会における491名のかかりつけ医、2,417名のCKD患者が最終的に登録され、介入A群 (通常診療連携群)

表1 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

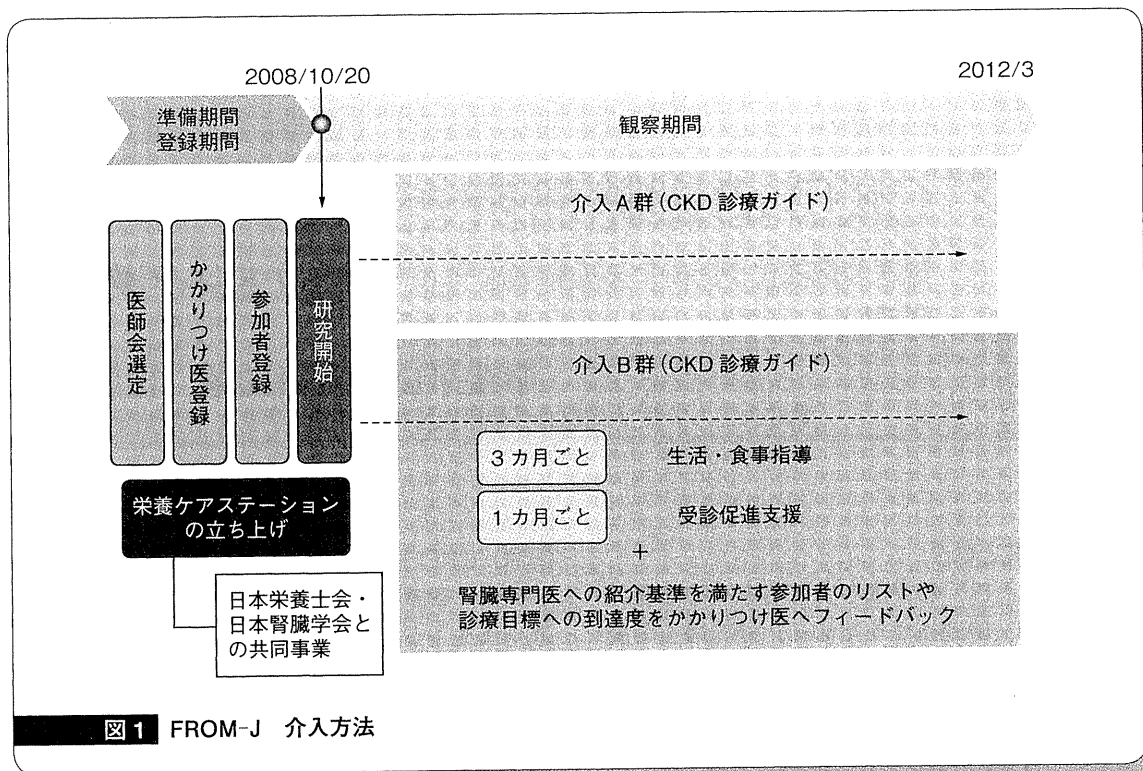


図1 FROM-J 介入方法

1,211名、介入B群(診療連携支援群)1,206名に対して2008年10月20日より介入開始、2012年3月まで継続する予定です(図1)。

3. 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きます。FROM-Jの参加者の大部分は、腎障害の存在はあっても腎機能は正常、あるいは腎機能低下が軽度の症例です。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の確立が必要となります。今回の介入B群では食事指導のみに限らず、生活習慣改善も取り入れた「生活・食事指導」を3カ月ごとに継続して行うこととしました。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す。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を捉えて

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ります。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ました。指導は原則としてかかりつけ医の医療機関内で行われます。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はかるとともに、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り、より情報の共有および交換を深める目的もあります。指導時間は1回30分で、3カ月ごとに継続して行われています。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ます。

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



クラスター・ランダム化比較試験：ある介入を行い，その効果を検証する場合に個人の単位で振り分けるのではなく，クラスター（社会に存在する人の集合）単位で割り付けを行います．例えば病院や市町村などの単位で割り付けを行います．本研究では医師会を 1 つのクラスターとしています．



生活・食事指導に関しては，指導前に BMI，血圧，血糖，脂質，食事内容，喫煙などを把握するためのチェックリストに記入を行い，優先順位をつけることによって参加者に必要な指導内容を決定しています．また，FROM-J 用のマニュアルや指導講習会を行うことによって指導内容が全国均一化されるように工夫を行っています．

see commentary on page 229

Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population

Yuichiro Yano¹, Shouichi Fujimoto², Yuji Sato¹, Tsuneo Konta³, Kunitoshi Iseki⁴, Toshiki Moriyama⁴, Kunihiro Yamagata⁴, Kazuhiko Tsuruya⁴, Hideaki Yoshida⁴, Koichi Asahi⁴, Issei Kurahashi⁵, Yasuo Ohashi⁵ and Tsuyoshi Watanabe⁴

¹Circulatory and Body Fluid Regulation, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan; ²Dialysis Division, University of Miyazaki Hospital, Miyazaki, Japan; ³Department of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan; ⁴Steering Committee for the 'Research on the positioning of chronic kidney disease (CKD) in Specific Health Check and Guidance in Japan', Japan and ⁵Department of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Sciences, School of Health Sciences and Nursing, University of Tokyo, Tokyo, Japan

The increased prevalence of chronic kidney disease (CKD) is a consequence of the accumulation of risk factors, one of which is hypertension. Here we assessed the prevalence of CKD according to blood pressure among 232,025 patients in a Japanese nationwide database with a focus on the prevalence and risk factors of CKD in prehypertension. Patients were stratified by blood pressure and included 75,474 with optimal blood pressure (less than 120/80 mm Hg); 59,194 with prehypertension and a normal blood pressure (120–129/80–84 mm Hg) or 46,547 patients with high-normal blood pressure (130–139/85–89 mm Hg); and 50,810 with hypertension (over 140/90 mm Hg without anti-hypertensive drugs). CKD was defined as an estimated glomerular filtration rate of stage 3 or lower or having proteinuria greater than 1+ by a dipstick method. The prevalence of CKD among patients with optimal blood pressure, prehypertension having normal or high-normal blood pressure, and hypertension was 13.9, 15.6, 18.1, and 20.7% in men, and 10.9, 11.6, 12.9, and 15.0% in women, with a significant difference between genders at each strata of blood pressure. In men, but not in women, whose blood pressure was high-normal, the CKD risk was significantly greater (odds ratio 1.11) than those with optimal blood pressure. Obesity (body mass index over 25) was significantly associated with an increased risk of CKD in both men and women (odds ratio 1.43 and 1.26, respectively), and there was an additive effect of obesity and pre-hypertension on CKD risk in men compared with men with optimal blood pressure. Thus, the prevalence of CKD increased with the severity of blood pressure. Prehypertension with high-normal

blood pressure, particularly in conjunction with obesity, was found to be an independent risk factor of CKD in men.

Kidney International (2012) **81**, 293–299; doi:10.1038/ki.2011.346; published online 28 September 2011

KEYWORDS: chronic kidney disease; high-normal blood pressure; obesity; prehypertension

Chronic kidney disease (CKD) is now recognized as a major global public health problem.^{1,2} It is increasingly apparent that CKD is associated with increased risk of not only progression to renal failure but also excess cardiovascular morbidity and mortality in a manner independent of other known risk factors.^{1,2}

CKD affects 10–15% of the adult population worldwide.^{3,4} A recent Japanese survey demonstrated that the prevalence of CKD increased significantly in men, but not in women, from the 1970s to the 2000s in the general population.⁵ The reasons are not well understood, but it is likely that the increased prevalence of CKD is a consequence of the accumulation of risk factors, such as hypertension or metabolic abnormalities including diabetes, dyslipidemia, and obesity, over the last three decades.⁵ Furthermore, Japan is known to have a high incidence of end-stage renal disease, and the number of patients undergoing dialysis has been increasing.^{6,7} The incidence and prevalence of end-stage renal disease are higher in men than in women in Japan.^{8,9} Individuals with CKD have reduced life expectancy, and the social burden of CKD with or without end-stage renal disease is becoming greater. Accordingly, it should be a public health priority to identify CKD-prone high-risk subjects in the general population and to treat risk factors in the initial phase of CKD in order to prevent and delay the progression to renal failure. Such efforts would also help to prevent cardiovascular diseases.

Correspondence: Shouichi Fujimoto, Dialysis Division, University of Miyazaki Hospital, Kihara 5200, Kiyotake, Miyazaki 889-1692, Japan.
E-mail: fujimos@fc.miyazaki-u.ac.jp

Received 10 April 2011; revised 2 August 2011; accepted 9 August 2011; published online 28 September 2011

Hypertension is well established as both a cause and consequence of CKD.^{10–12} In Asian countries in particular, high blood pressure (BP) is the strongest risk factor for renal outcome.¹⁰ A previous study in Japan demonstrated that there was a linear continuous association between BP and incidence of end-stage renal disease; even in subjects without hypertension (i.e., even in subjects with prehypertension: systolic BP/diastolic BP, 120–139/80–89 mm Hg), there was a greater risk of future development of end-stage renal disease compared with the risk in subjects with optimal BP (<120/80 mm Hg).¹¹ Given the evidence that the risk of end-stage renal disease is increased throughout the BP range, understanding the burden of CKD in subjects with prehypertension could help in promoting prevention and screening efforts for both CKD and prehypertension.¹³ Recently, the National Health and Nutrition Examination Survey in the United States demonstrated that the prevalence of CKD among those with prehypertension was 17.3%, compared with 13.4% in those with optimal BP.¹⁴ However, there has been no comparable analysis of a nationwide database in Japan.

Accordingly, in the present study, we examined the prevalence of CKD within BP classification using a large nationwide database of subjects recruited from the national health checkup system in Japan. In addition, we examined some clinical characteristics other than BP that are prone to increase risk of CKD.

RESULTS

Patient characteristics

By reviewing the data from the national health checkup program in Japan, we identified 346,942 subjects for whom all the clinical data required for the present analysis were available. A total of 84,854 subjects with a history

of treatment with anti-hypertensive medications, 12,771 subjects with a previous history of cardiovascular diseases, and 17,049 subjects with both were excluded from the present analysis. Moreover, 243 subjects with CKD stage 5 (estimated glomerular filtration rate (eGFR) <15 ml/min per 1.73 m²) were excluded. Table 1 shows the clinical characteristics of all subjects included in the present study (*n* = 232,025, left column) or the clinical characteristics according to gender difference (right column).

BP classification

Among the study subjects, 75,474 subjects (32.5%) had optimal BP, 105,741 subjects (45.6%) had prehypertension (normal BP: 59,194 subjects, 25.5%; high-normal BP: 46,547 subjects, 20.1%), and 50,810 subjects (21.9%) had hypertension. As the prevalence of such BP classification differed between men and women, the clinical characteristics according to BP classification were described by gender (Table 2). In accordance with the severity of BP classification, significant increases of age and body mass index, and significant decrease in the prevalence of current smoking, were observed. Information about glucose and lipid parameters could be obtained in some subjects, although not all: according to the severity of BP classification, there were significant differences in the glucose and lipid parameters (Supplementary Table S1 online).

CKD and BP classification

A total of 32,692 subjects (14.1%) were diagnosed with CKD, and 8751 subjects (3.8%) had proteinuria (≥1+). There was a gender difference in the prevalence of CKD (17.0% in men versus 12.2% in women; *P* < 0.001); accordingly, we determined the relationship between prevalence of CKD and BP classification separately for each gender (Table 2).

Table 1 | Characteristics of the study population overall (left column) or by gender (right column)

	Total subjects (<i>n</i> =232,025)	Gender difference		<i>P</i> -value
		Women (<i>n</i> =142,293)	Men (<i>n</i> =89,732)	
Age, years	61.8 ± 9.4	62.0 ± 9.1	61.4 ± 9.9	<0.001
Men, <i>n</i> (%)	89,732 (38.7)	—	89,732 (100)	<0.001
Body mass index, kg/m ²	22.6 ± 3.2	22.2 ± 3.2	23.4 ± 3.0	<0.001
Obesity, <i>n</i> (%)	58,061 (25.0)	29,358 (20.6)	28,703 (32.0)	<0.001
Current smoker, <i>n</i> (%)	36,058 (15.5)	9912 (7.0)	26,146 (29.1)	<0.001
Daily drinker, <i>n</i> (%)	50,495 (21.8)	12,471 (8.8)	38,024 (42.4)	<0.001
eGFR, ml/min per 1.73m ²	76.9 ± 16.0	76.9 ± 15.9	76.8 ± 16.3	0.57
CKD, <i>n</i> (%)	32,692 (14.1)	17,409 (12.2)	15,283 (17.0)	<0.001
Stage 1 and 2, <i>n</i> (%)	7041 (3.0)	3232 (2.3)	3809 (4.2)	<0.001
Stage 3, <i>n</i> (%)	25,547 (11.0)	14,117 (9.9)	11,430 (12.7)	
Stage 4, <i>n</i> (%)	104 (0.04)	60 (0.04)	44 (0.05)	
Proteinuria (≥1+), <i>n</i> (%)	8751 (3.8)	3948 (2.8)	4803 (5.4)	<0.001
<i>BP measurement</i>				
Systolic BP, mm Hg	126 ± 17	124 ± 17	128 ± 17	<0.001
Diastolic BP, mm Hg	75 ± 11	73 ± 10	77 ± 11	<0.001

Abbreviations: BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Data are expressed as the means ± SD or percentage. *P*-values were obtained by an unpaired *t*-test or χ^2 -test between women and men. Statistical significance was defined as *P* < 0.05. Obesity was defined as body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m², and CKD was defined as eGFR < 60 ml/min per 1.73 m² and/or presence of proteinuria (≥1+). The proteinuria number in each column includes all stage 1/2 patients plus a few in stage 3/4.