

20112100/B

厚生労働科学研究費補助金

腎疾患対策研究事業

戦略研究（腎疾患重症化予防のための戦略研究）

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

平成19年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 山縣 邦弘

平成24（2012）年 3月

目 次

I. 総合研究報告

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 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授 山縣 邦弘	1
---	---

II. 研究実施計画書	7
-------------------	---

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	45
-----------------------	----

戦略研究（腎疾患重症化予防のための戦略研究）班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	山縣 邦弘	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	教授
研究分担者	井関 邦敏	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部	部長
	伊藤 貞嘉	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野	教授
	木村 健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	教授
	草野 英二	自治医科大学腎臓内科	教授
	柴田 孝則	昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門	准教授
	富田 公夫	熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学	教授
	成田 一衛	新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学	教授
	西野 友哉	長崎大学病院第二内科・腎臓内科学	講師
	藤垣 嘉秀	浜松医科大学第一内科・腎臓内科	准教授
	榎野 博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授
	松尾 清一	名古屋大学大学院医学系研究科・腎臓内科学	教授
	御手洗 哲也	埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科	教授
	渡辺 毅	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座	主任教授
	和田 隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学	教授
	中村 丁次	社団法人日本栄養士会	会長
研究協力者	齋藤 知栄	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	講師
	甲斐 平康	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	講師
	高橋 秀人	筑波大学医学医療系疫学・医療情報学	准教授
	岡田 昌史	筑波大学次世代医療研究開発・教育統合センター	講師
	土井 麻理子	筑波大学次世代医療研究開発・教育統合センター	臨床研究 データマネージャー
	佐藤 博	東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野	教授
	宮崎 真理子	東北大学病院血液浄化療法部	副部長
	今野 雄介	聖マリアンナ医科大学川崎市立多摩病院腎臓高血圧内科	副部長
	吉村 吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科	教授
	緒方 浩顕	昭和大学横浜市北部病院内科	准教授
	實吉 拓	熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学	助教
	丸山 弘樹	新潟大学医歯学系腎医学医療センター	特任教授
	後藤 眞	新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学	講師
	小畑 陽子	長崎大学病院第二内科・腎臓内科学	助教
	森 典子	静岡県立総合病院腎臓内科	副院長
	前島 洋平	岡山大学医歯薬学総合研究科 CKD・CVD地域連携・心腎血管病態解析学	教授
	駒井 則夫	川崎医科大学医学部臨床医学腎臓・高血圧内科学	講師
	安田 宜成	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科	寄附講座准教授
	長谷川 元	埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科	准教授
	中山 昌明	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座	教授
	旭 浩一	福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座	講師
	今田 恒夫	山形大学医学部内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）講座	准教授
	北川 清樹	金沢大学附属病院血液浄化療法部	助教
	原 章規	金沢大学附属病院救急部	特任助教

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

総合研究報告書

山 縣 邦 弘

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

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

研究代表者 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授 山縣 邦弘

研究要旨：本研究の目的は腎疾患重症化予防の推進を図ることである。2010 年末のわが国における透析患者数は 29 万人を超え、透析人口は年々増加している。慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）は進行すると末期腎不全に至り、透析療法が必要となる。さらに CKD は心血管病の発症危険率が高いことも明らかとなっている。膨大な数の CKD 患者の診療を行うために、日本腎臓学会は 2007 年に「CKD 診療ガイド」を作成（2009 年改訂）し、かかりつけ医において CKD 患者を診療する際の指針を示した。しかし、実際にはこれらの治療が遍く普及し、CKD 患者が診療を受けている状況にはない。この問題解決には、エビデンス・実践ギャップの存在が CKD 診療における最重要課題であり、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の間の協力体制を確立することが、現在、最も必要性が高い課題であると考えられた。

本研究ではかかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医との診療連携を促進するための「通常診療連携群」（介入 A 群）と「診療連携支援群」（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し、システムが腎臓病の重症化予防に与える有効性について検証した。主要評価項目は「受診継続率」「かかりつけ医と腎臓専門医の連携達成率」「CKD のステージ進行率」であり、副次評価項目は「CKD 診療目標の実施率」「血圧権利目標達成率」「尿蛋白 50% 減少達成率」「血清クレアチニン値の 2 倍化到達数、eGFR50% 低下到達数」「新規透析導入患者数の年次推移」「心血管イベント発症率」である。

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 CKD 患者群に行う研究は世界的にも類を見ないので、本研究の成果が今後の CKD の医療施策へ反映されることが期待される。

研究代表者：

山縣 邦弘・筑波大学医学医療系臨床医学
域腎臓内科学 教授

研究分担者：

井関 邦敏・琉球大学医学部附属病院血液
浄化療法部 部長

伊藤 貞嘉・東北大学病院腎・高血圧・内
分泌科長

木村 健二郎・聖マリアンナ医科大学腎臓
・高血圧内科 教授

草野 英二・自治医科大学腎臓内科 教授

柴田 孝則・昭和大学医学部内科学講座腎
臓内科学部門 准教授

富田 公夫・熊本大学大学院生命科学研究
部腎臓内科学 教授

成田 一衛・新潟大学医歯学系腎・膠原病
内科学 教授

西野 友哉・長崎大学病院第二内科 講師
藤垣 嘉秀・浜松医科大学内科学第一講座
准教授

槇野 博史・岡山大学大学院医歯薬学総合
研究科 教授

松尾 清一・名古屋大学大学院医学系研究
科 教授

御手洗 哲也・埼玉医科大学総合医療セン
ター 副院長

渡辺 毅・福島県立医科大学医学部腎臓高
血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
主任教授

和田 隆志・金沢大学医薬保健研究域医学
系血液情報統御学 教授

中村 丁次・(社)日本栄養士会 会長

A. 研究目的

2010 年末のわが国における透析患者数は 29 万人を超え、透析人口は年々増加している。慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）は進行すると末期腎不全に至り、透析療法が必要となる。さらに CKD は心血管病の発症危険率が高いことも明らかとなっている。

わが国の CKD 患者数は人口の 10%にあたる 1,300 万人前後存在すると推定され、非常に多い疾患である。CKD は末期腎不全や心血管病のリスクが高いことから、国民の健康を脅かす疾患として位置づけられている。

米国では 1998 年より CKD 対策を進めており、2006 年の報告では末期腎不全の発症率は減少に転じたとされている。一方、わが国では毎年透析導入患者数が 4%程度ずつ増加し続けており、早急な CKD 対策を開始すべきであることを示している。

膨大な数の CKD 患者の診療を行うには、腎臓専門医だけでなく、かかりつけ医も腎臓専門医と協働して診療を担える体制が不可欠である。日本腎臓学会は 2007 年に「CKD 診療ガイド」を作成（2009 年改訂）し、かかりつけ医において CKD 患者を診療する際の指針を示した。この中にも記載されているように、肥満解消・禁煙等の生活指導、塩分制限等の食事指導、糖代謝異常・高血圧・脂質異常に対する治療を適切に組み合わせることによって CKD の進行を抑制することが可能である。しかし、実際にはこれらの治療が遍く普及し、CKD 患者が診療を受けている状況にはない（Kidney Int 2007; 71: 159-166、Therapeutic Research 2003; 24: 505-512、平成 14 年厚生労働省糖尿病実態調査）。この問題解決には、エビデンス・実践ギャップの存在が CKD 診療における最重要課題であり、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の間の協力体制を確立することが、現在、最も必要性が高い課題であると

考えられた。そして、地域における CKD 啓発活動を行い、かかりつけ医/非腎臓専門医において尿検査や推算 GFR を用いた簡便な腎機能評価による CKD 患者の確実な抽出、CKD 患者の受診継続率の向上、さらに生活指導の強化・厳格な血圧管理・糖尿病性腎症に対する厳格な血糖管理を介入により確実にを行うことによる CKD ステージ進行の抑制、腎臓専門医への適切な紹介と逆紹介の推進、新たに維持透析導入となる CKD ステージ 5 の患者数の確実な減少を目指すこと、などが具体的に必要と考えられた。

そこで CKD 患者を対象とし、「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為に診療システムの有用性を検討する研究」を行うために、医師会を 1 クラスターとするクラスター・ランダム化比較検討試験の研究デザインを用いて、CKD 重症化予防のための我が国発のエビデンスを創設する事が求められた。

このような経緯から、クラスターとしての参加地区医師会を募集し、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医との診療連携を促進するための「通常診療連携群」（介入 A 群）と「診療連携支援群」（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し、システムが腎臓病の重症化予防に与える有効性について検証することとした。主要評価項目は「受診継続率」「かかりつけ医と腎臓専門医の連携達成率」「CKD のステージ進行率」であり、副次評価項目は「CKD 診療目標の実施率」「血圧権利目標達成率」「尿蛋白 50%減少達成率」「血清クレアチニン値の 2 倍化到達数、eGFR50%低下到達数」「新規透析導入患者数の年次推移」「心血管イベント発症率」である。

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 CKD 患者群に行う研究は世界的にも類を見ないので、

本研究の成果が今後の CKD の医療施策へ反映されることが期待される。この結果をエビデンスとして我が国の CKD 患者に応用され、CKD 患者の理想の診療体制を構築し、腎疾患重症化予防の推進を図る体制確立に資することが本研究の目的である。

B. 研究方法

2007 年に研究代表者に日本腎臓財団が選出され、研究リーダーは公募により筑波大学 山縣邦弘が選出された。2010 年 4 月からは筑波大学 山縣邦弘が研究代表者となり研究を遂行した。

本研究は、全国の参加地区医師会をそれぞれクラスターとしてランダムに割り付け、診療システムの有用性を比較検証する研究である。そこで地区医師会及び地域の腎臓専門医と連携を推進する役割を担う拠点施設を、全国で 15 施設公募した。募集に際しては、透析導入患者の増加率に基づいて全国を 4 つの地区ブロックに分け、どの地区ブロックからも 1 施設以上の拠点施設を募集した。

各拠点施設より参加可能な医師会が選定され、全国で 49 の地区医師会が参加した。各拠点施設により参加可能な腎臓専門医が選定された。2008 年 4 月より各地区医師会より 491 名の参加かかりつけ医が公募され、CKD 患者の登録を行った。同年 10 月には、目標参加者数 2,500 名に対し 2,490 名の参加者が登録された。このうち登録基準を満たす 2,417 名が本登録された。

2008 年 10 月に参加地区医師会をクラスターとして通常診療連携群（介入 A 群）と「診療連携支援群」（介入 B 群）の 2 群に割り付けが行われ、介入 A 群に 23 医師会、参加者 1,211 名、介入 B 群に 26 医師会、参加者 1,206 名が割り付けられた。

全ての参加地区医師会のかかりつけ医へ「CKD 診療ガイド」（日本腎臓学会編 2007 年発行、2009 年改訂）、推算 GFR 早見表、

地区医師会ごとの腎臓専門医リストを配布した。また全ての参加者へ、自動血圧計、CKD 管理ノートを配布し、家庭血圧の測定・記録を推進した。CKD の診療目標、腎臓専門医への紹介基準は介入 A 群、介入 B 群とも同一とした。

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 診療ガイドに従って参加者の診療を行った。

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、受診促進支援センター・生活食事指導・診療目標達成支援 IT システムの支援を受けた。受診促進支援センターは、2 か月以上受診中断した参加者へ受診促進を行った。生活食事指導は、栄養ケアステーションの管理栄養士がかかりつけ医のもとで、1 回 30 分、3 か月毎の継続指導を行い、食事指導のほか、服薬確認、禁煙指導、家庭血圧測定の勧奨など、生活習慣全般の指導を行い、指導内容はチェックリスト、アルゴリズムに沿って決定した。本研究における生活・食事指導マニュアルは栄養支援ワーキンググループによって作成された。診療目標達成支援 IT システムは、CKD 診療ガイドに沿った CKD 診療目標の達成状況をかかりつけ医へ月 1 回フィードバックし、腎臓専門医への紹介基準を満たす患者の情報もフィードバックした。

以上の診療介入システムを、2012 年 3 月まで継続した。この間、参加地区医師会への研究の説明や進捗状況の伝達および意見収集のため、地域連携ミーティングを計 83 回施行した。

本研究を実施するにあたり、参加医師会および腎臓専門医への協力の呼びかけには、日本医師会、日本腎臓学会の深いご理解とご協力をいただいた。また診療介入システムの一つである生活食事指導の運用には、日本栄養士会の多大なご協力をいただいた。

C. 研究結果

(1) 登録時参加者背景

本研究の参加者の登録時背景は、男性は介入 A 群で 71%、介入 B 群で 73%、年齢は 60 歳以上 75 歳未満が介入 A 群で 66%、介入 B 群で 66%であった。CKD ステージは 1 から 5 まで順に、介入 A 群で 11%、38%、43%、7%、1%、介入 B 群で 10%、32%、48%、9%、1%であった。BMI は 25 以上が介入 A 群で 55%、介入 B 群で 52%、高血圧は介入 A 群で 90%、介入 B 群で 90%、糖尿病は介入 A 群で 62%、介入 B 群で 59%、脂質異常は介入 A 群で 70%、介入 B 群で 66%、高尿酸血症は介入 A 群で 37%、介入 B 群で 41%に認められた。

(2) 介入の進捗状況：研究実施計画書に従って、参加医師会に対し介入が継続された。介入 B 群には毎月の受診状況調査による参加患者への受診促進システムの運用、年 2 回の参加かかりつけ医への診療目標達成支援 IT システムの運用、管理栄養士による 3 ヶ月ごとの参加患者への生活食事指導の実施を継続して行った。期間中 12 回すべての生活食事指導に参加した参加者は 46%、11 回参加が 23%、10 回参加が 5%と、介入 B 群の参加者の 74%が 3 年間で 10 回以上継続指導を受けるなど、かかりつけ医の診療においても生活食事指導は高い継続率を示した。また受診継続率、かかりつけ医と腎臓専門医の連携達成率も、介入 A 群より介入 B 群で高い傾向を示した。

(3) 腎機能の推移

介入 A 群、介入 B 群を合わせた全参加者における腎機能の推移は、2008 年 10 月の全参加者の平均 eGFR は 58.86mL/min/1.73m²であったが、2009 年 10 月には 56.83mL/min/1.73m²、2010 年 10 月には 54.88mL/min/1.73m²と、年間あたりの eGFR は -1.99 mL/min/1.73m²の低下速度であった。これは研究計画当初に予

想していた CKD コホートの低下速度 -5.93 mL/min/1.73m² よりも緩やかな進行であり、本研究参加者の腎機能悪化スピードは予想よりも緩徐であることが示された。このことは、介入 A 群、B 群共に腎疾患重症化抑制が図られている可能性が考えられた。また介入 A 群よりも介入 B 群で CKD ステージ進行率は緩徐な傾向にあった。一方、成果目標である透析導入者数は 2011 年 4 月時点で介入 A 群 16 名、介入 B 群 16 名と少なく、透析導入遅延効果は長期的展望で検証する必要性が示された。

D. 考察

戦略研究においては、将来の医療像を見据え、未来の日本における医療政策に指針を示すことのできる成果をもたらすことが望まれている。

本研究では 2008 年 10 月までに研究実施計画書に従い参加者登録を完了した。以降診療介入システムの比較検証が開始され、2012 年 3 月まで継続された。

2011 年 3 月に生じた東日本大震災および福島原発事故が本研究へ及ぼす影響について検証を行った。参加かかりつけ医のうち 1 施設のみ医療機関被災のため診療の継続が困難となったが、その他の参加かかりつけ医は診療継続が可能であることが確認された。また被災の影響があると推測される地区医師会は介入 A 群、B 群ともに同数ずつ分布することから、解析時に震災による影響を考慮することとして、研究は継続することが、2011 年 4 月に開かれた腎疾患対策研究事業戦略研究運営班運営委員会および 2011 年 7 月に開かれた腎疾患対策研究事業戦略研究運営班倫理委員会によって確認された。

参加者の eGFR 低下速度は予測よりも緩徐であり、成果目標である透析導入者数について長期的展望で検証する必要性が示唆された。

戦略研究は2012年3月で5年間の研究期間を終了する。今後は同じコホートを対象とした追跡調査を行うと共に、戦略研究で行われた診療介入システムの評価をもとに、全国で展開可能なCKD医療システムの構築を目指していく。

本研究で得られた成果として、①かかりつけ医ならびにかかりつけ医に通院中のCKD患者がCKD診療システムに参加することによるCKD啓発、②地域におけるかかりつけ医／非腎臓専門医と腎臓専門医連携の推進および栄養ケアステーションの活用など医療提供体制の整備、③CKD診療ガイドに則った診療の効果検証、④CKD診療を担当するかかりつけ医の輩出およびCKD療養指導を担う医療従事者の人材育成、が挙げられる。

今後はこれらの研究成果により、生活習慣改善などによるCKD重症化予防の有効性の確立と、効果的なCKD医療連携システムの確立およびCKD診療の介入による医療経済効果の検証を行い、医療施策に反映させ、全国に遍く均てん化させる社会的側面が重要な課題である。

E. 健康危険情報

現在まで報告はない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kunihiro Yamagata, Hirofumi Makino, Tadao Akizawa, Kunitoshi Iseki, Sadayoshi Itoh, Kenjiro Kimura, Daisuke Koya, Ichiei Narita, Tetsuya Mitarai, Masanobu Miyazaki, Yoshiharu Tsubakihara, Tsuyoshi Watanabe, Takashi Wada, Osamu Sakai, Design and methodss of a strategic outcome study for chronic kidney disease:Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan Clin Exp Nephrol 14:144-151, 2010

2. Reiko Tajima, Masahide Kondo, Hirayasu Kai, Chie Saito, Masafumi Okada, Hideo Takahashi, Mariko Doi, Syuichi Tsuruoka, Kunihiro Yamagata. Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D) Clin Exp Nephrol 14:340-348, 2010
3. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, Saito C, Asahi K, Moriyama T, Tsuruya K, Yoshida H, Iseki K, Watanabe T.: Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. Clin Exp Nephrol Dec 14, Epub ahead of print 2011

2. 学会発表

1. 山縣邦弘、慢性腎臓病重症化予防のための戦略研究 (FROM-J)「慢性腎疾患重症化予防のための戦略研究 (FROM-J) の進捗状況について」 第52回日本腎臓学会学術総会公開シンポジウム 横浜、6月2009
2. 中村丁次、慢性腎臓病重症化予防のための戦略研究 (FROM-J)「慢性腎臓病戦略研究に期待すること 日本栄養士会の立場から」 第52回日本腎臓学会学術総会公開シンポジウム 横浜、6月2009
3. 槇野博史、慢性腎臓病重症化予防のための戦略研究 (FROM-J)「我が国の腎臓病対策における戦略研究 (FROM-J) の位置づけ」 第52回日本腎臓学会学術総会公開シンポジウム 横浜、6月2009
4. 岡田昌史、慢性腎臓病重症化予防のための戦略研究 (FROM-J)「FROM-Jの進捗状況について」 第53回日本腎臓学会学術総会公開セッション 神戸、6月2010
5. 甲斐平康、慢性腎臓病重症化予防のための戦略研究 (FROM-J)「FROM-Jの今後の課題について」 第53回日本腎臓学会学術総会公開セッション 神戸、6月2010

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
総合研究報告書

6. 山縣邦弘、公開セッション：公的班研究の現状と課題「腎疾患重症化予防のための戦略研究（FROM-J）」 第 54 回日本腎臓学会学術総会公開セッション 横浜、6 月 2011

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）

研究実施計画書

厚生労働科学研究費補助金 腎疾患対策研究事業

研究課題

「戦略研究（腎疾患重症化予防のための戦略研究）」

かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する

慢性腎臓病患者の重症化予防の為の

診療システムの有用性を検討する研究

研究実施計画書

研究代表者 山縣邦弘

第1版：平成20年2月6日作成

第2版：平成20年5月1日改訂

第2.1版：平成20年7月28日改訂

第3版：平成22年2月2日改訂

以上 日本腎臓財団戦略研究倫理委員会により承認

第4版：平成22年5月24日改訂

第5版：平成23年8月16日改訂

以上 腎疾患対策研究事業戦略研究運営班倫理委員会により承認

1. 概要

1.1 目的

地域における慢性腎臓病（CKD）の啓発活動や、かかりつけ医における腎機能検査、尿蛋白検査の再評価により、CKD 患者の診断・受療の向上を目指す。

その上で、かかりつけ医に通院する CKD 患者へ受診促進支援、生活・食事指導の介入を行い、かかりつけ医と腎臓専門医との連携体制を確立することにより、新規透析導入患者の減少につながる医療施策を見出すことを目的とする。

1.2 研究の進め方（詳細は 6.1 を参照）

(1) 拠点施設の募集

全国で 8 以上の拠点施設を公募する。拠点施設は、地区医師会及び地域の腎臓専門医と協力体制にある施設とする。

(2) 地区医師会の選定

各拠点施設は、本研究に参加可能な地区医師会を複数（4 程度）選定する。

(3) 腎臓専門医の選定

拠点施設は本研究に参加可能な腎臓専門医を選定し、リストを地区医師会に公開する。

(4) かかりつけ医の登録（2008 年 4 月～6 月）

各地区医師会は、所属する医師の中からかかりつけ医を 10 名前後募集する。

(5) 参加者の登録（2008 年 4 月～9 月）

かかりつけ医は、適格性を満たす患者から同意を文書で取得した後、5 名前後の参加者をデータセンターに登録する。登録期間中に参加者数が目標に達しない場合は、2008 年 10 月以降も参加者登録を継続する。

(6) ランダム化

研究グループ統計家は各地区医師会をクラスターとし、2008 年 9 月にクラスターを介入 A 群または介入 B 群にランダムに割付ける。同一の地区医師会に所属する医師及び参加者はすべて同じ診療群に割付けられる（クラスターランダム化比較研究）。

(7) 参加者の診療（2008 年 10 月～2012 年 3 月）

かかりつけ医は、「CKD 診療ガイド」（日本腎臓学会編 2007 年）に従って参加者を診療し、参加者が紹介基準に該当した場合は、腎臓専門医に紹介する。紹介後は、腎臓専門医あるいはかかりつけ医及び腎臓専門医の両者が参加者を診療する。CKD 診療目標及び腎臓専門医への紹介基準は、両群とも同一とする。

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 診療ガイドに従って参加者を診療する。

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・栄養ケアステーションの支援を受ける。

(8) サブコホート調査

一部の参加者を対象として、サブコホート調査を実施する。

1.3 参加者の選択基準

かかりつけ医に通院している患者で、以下の条件を満たす患者を本研究の対象とする。

- ・ 同意取得時の年齢が 40 歳以上 75 歳未満
- ・ Chronic kidney disease (CKD) のステージが 1, 2, 4, 5 のいずれかに相当する患者
- ・ CKD ステージ 3 の場合は蛋白尿を有し、かつ糖尿病または高血圧を有する患者

1.4 参加者の除外基準

たとえ選択基準に適合しても、以下のいずれかに該当する患者は本研究の対象としない。

- ・ 透析患者
- ・ 本研究に参加する腎臓専門医のみで CKD の治療を受けており、かかりつけ医には通院していない患者
- ・ 本研究に参加するかかりつけ医・腎臓専門医以外で CKD の治療を受けている患者

1.5 参加者の診療方法

1.5.1 CKD 診療目標

- ・ かかりつけ医への受診は原則月 1 回とする（全ステージ）。
- ・ 禁煙指導を行う（全ステージ）。
- ・ 肥満の是正に努める（全ステージ）。
- ・ 塩分制限は 6 g/日未満を目標に指導する（全ステージ）。
- ・ たんぱく質制限は 0.6~0.8 g/kg/日を目標に指導する（ステージ 3 以上）。
- ・ 血圧管理：130/80 mm Hg 未満を目標とする。蛋白尿が 1 g/g クレアチニン以上の場合には 125/75 mm Hg 未満を目標とする。原則として、降圧薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用し、両者の併用も可とする。必要に応じて他の降圧薬を併用する（全ステージ）。
- ・ 血糖管理：糖尿病性腎症では HbA_{1c} 6.5%未満を目標とする（全ステージ）。
- ・ 脂質管理：LDL コレステロール 120 mg/dL 未満を目標とする。治療には HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）を使用する（全ステージ）。
- ・ 貧血管理：腎性貧血の治療目標を Hb 10g/dL 以上 12 g/dL 未満とし、治療にはエリスロポエチン製剤、鉄剤投与を検討する（ステージ 3 以上）。

1.5.2 かかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準

以下のいずれかに該当した場合、かかりつけ医は参加者を腎臓専門医に紹介する。

- ・ 0.5 g/g クレアチニン以上、または 2+以上の蛋白尿
- ・ 推算 GFR (eGFR) < 50 mL/min/1.73m²

推算 GFR の式は以下の計算式を用いる

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2)=194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cre}^{-1.094} \quad (\text{女性はこれに} \times 0.739)$$

- ・蛋白尿及び血尿がともに陽性（1+以上）
- ・その他，かかりつけ医が必要と認めた場合

1.6 来院時に調査する項目

かかりつけ医が参加者の来院時に調査及び測定する項目とスケジュールを以下に示す。

かかりつけ医での参加者の調査・測定スケジュール*

	登録時	開始時	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	4ヶ月後	5ヶ月後	6ヶ月後
来院†	○	○	○	○	○	○	○	○
身長	○	○						
体重	○	○						○
腹囲		○						○
喫煙の有無		○						○
来院時の血圧	○	○	○	○	○	○	○	○
家庭血圧の測定状況		○	○	○	○	○	○	○
臨床検査‡		○						○
空腹時血糖，HbA _{1c} §		○						○
eGFR	○	○						○
随時尿の蛋白定性・ 潜血定性	○	○						○
随時尿の蛋白定量・ クレアチニン定量	○	○						○
併用薬		○						○

* 7ヶ月目以降は，この調査・測定スケジュールの1ヶ月目以降の部分を繰り返す。

† 原則として1ヶ月に一度

‡ 血清クレアチニン，BUN，カリウム，Hb，HDL-C，TC，TG，尿酸，総蛋白，アルブミン（空腹時採血）

§ 糖尿病患者のみ測定

|| 登録時は尿蛋白定性のみでよい。

1.7 目標とする施設数及び参加者数

- 拠点施設： 全国で8施設以上
- 地区医師会： 全国で48前後
- かかりつけ医： 地区医師会ごとに10名前後
- 参加者数： かかりつけ医ごとに5名前後
1群1250名，合計2500名

1.8 評価項目

1.8.1 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率
3. CKD のステージ進行率

1.8.2 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

2. 目次

1. 概要	2
1.1 目的	2
1.2 研究の進め方	2
1.3 参加者の選択基準	3
1.4 参加者の除外基準	3
1.5 参加者の診療法	3
1.6 来院時に調査する項目	4
1.7 目標とする施設数及び参加者数	4
1.8 評価項目	5
2. 目次	6
3. 本文中で使用する略語の一覧	8
4. 背景情報	9
5. 研究の目的	10
6. 研究デザイン	10
6.1 研究の手順	10
6.2 研究デザインの設定根拠	12
7. 参加者の選択・除外基準, 同意撤回および研究からの脱落	12
7.1 選択基準	12
7.2 除外基準	13
7.3 同意撤回および研究からの脱落	13
8. 慢性腎臓病に対する診療	14
8.1 診療目標	14
8.2 介入 A 群	15
8.3 介入 B 群	15
8.4 割付の設定	17
9. 観察・評価スケジュール	18
9.1 登録時に調査する項目	18
9.2 研究開始時に調査する項目	18
9.3 来院時に調査する項目	19
9.4 定期的な調査項目 (1ヶ月ごと)	20
9.5 定期的な調査項目 (3ヶ月ごと)	20
9.6 定期的な調査項目 (6ヶ月ごと)	20
9.7 データの収集	20
9.8 かかりつけ医へのフィードバック	21
9.9 サブコホート調査	21
10. 有効性の評価	22

10.1 主要評価項目	22
10.2 副次評価項目	22
10.3 サブコホート解析	24
11. 目標とする参加者数	24
12. 統計解析	27
12.1 目的	27
12.2 解析の対象	27
12.3 解析方法	27
13. 倫理	28
13.1 倫理基準の遵守	28
13.2 研究実施計画書の審査	28
13.3 同意	29
14. 品質マネジメント	31
15. イベント発生時の対応	31
16. 研究実施計画書からの逸脱	31
17. 研究実施計画書の改訂	32
18. 研究全体の中止または中断	32
19. 研究の終了手続き	32
20. 公表に関する取り決め	32
21. インセンティブ	32
21.1 拠点施設へのインセンティブ	32
21.2 地区医師会へのインセンティブ	32
21.3 腎臓専門医へのインセンティブ	33
21.4 かかりつけ医へのインセンティブ	33
21.5 参加者へのインセンティブ	33
22. 実施体制	33
22.1 研究代表者	33
22.2 研究グループ統計家	34
22.3 アドバイザー委員会	34
22.4 拠点施設	34
22.5 データセンター	35
22.6 受診促進支援センター	36
22.7 栄養ケアステーション	36
22.8 CRC	36

3. 本文中で使用する略語の一覧

略語	省略していない表現
ACE	angiotensin-converting enzyme
ARB	angiotensin II receptor blocker
BMI	body mass index
CKD	chronic kidney disease
CRC	clinical research coordinator
eGFR	estimated glomerular filtration rate
GFR	glomerular filtration rate
Hb	hemoglobin
HbA _{1c}	hemoglobin A _{1c} (glycosylated hemoglobin)
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
IRB	institutional review board
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
TC	total cholesterol
TG	triglyceride
QOL	quality of life

4. 背景情報

慢性腎臓病は、①尿蛋白陽性などの腎疾患の存在を示す所見、②腎機能低下（糸球体濾過量 $<60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）のいずれかまたは両方が3ヶ月以上続く状態と定義され、国内の患者数は1,000万人以上と推定されている。慢性腎臓病は末期腎不全及び心血管疾患の危険因子であり、早期から患者を治療することは維持透析患者数の減少及び心血管疾患の発症防止につながる。現在、日本の維持透析患者数は26万人を超え、毎年約1万人ずつ増加している。透析患者1人あたりの年間医療費は500～600万円で、国内の年間医療費の総額は約1兆円にもものぼっている。また、慢性腎臓病は糖尿病・高血圧・高脂血症と並ぶ心血管疾患の危険因子であり、心血管疾患の発症を防止するためにはメタボリックシンドロームへの対策を進めるだけでなく、慢性腎臓病への対策を進めることが必要である。

慢性腎臓病の原疾患の主なものは、①糖尿病が原因で発症する糖尿病性腎症、②一次性の腎糸球体障害である慢性腎炎、③高血圧及び動脈硬化が原因で発症する腎硬化症、の3つである。このうち慢性腎炎による腎不全は患者数の減少が期待できるが、糖尿病性腎症の患者数は増加しており、一般人口の高齢化とともに腎硬化症の患者数も増加が予想される。したがって、今後は糖尿病性腎症及び腎硬化症の管理に注意すべきで、肥満解消・禁煙等の生活指導、塩分制限等の食事指導、糖代謝異常・高血圧・脂質異常に対する治療を適切に組み合わせることによって、慢性腎臓病の進行を抑制することが必要である。

しかし、糖代謝異常・高血圧・脂質異常は必ずしも厳格に管理されているとはいえない。たとえば、茨城県の40歳以上の住民を対象とした調査では、高血圧が認められた住民のうち男性42%、女性49%が降圧治療をうけているに過ぎず（Kidney Int 2007;71:159-166）、さらに降圧治療を受けている患者の半数は血圧のコントロールが不良であった（Therapeutic Research 2003;24:505-512）。また、平成14年の厚生労働省の糖尿病実態調査によれば、治療を受けている糖尿病患者のうちヘモグロビンA_{1c}が6.5%未満であるものは33%にすぎなかった。こうしたデータに基づくと、慢性腎臓病の進行を抑制するためには糖代謝異常・高血圧・脂質異常を厳格に管理することが必要と考えられる。

日本腎臓学会は2007年にCKD診療ガイドを作成し、かかりつけ医が慢性腎臓病患者を診療する際の指針を示した。また、CKD診療ガイドでは、かかりつけ医と腎臓専門医との連携についても方針を提示した。この診療ガイドに従えば、かかりつけ医と腎臓専門医との連携が進むと考えられるが、診療ガイドに加えさらに適切な介入を行うことにより、より密接な連携を構築できる可能性がある。以上から、本研究を計画し、CKD診療ガイドに従ってかかりつけ医と腎臓専門医とが連携した場合と、CKD診療ガイドによる連携に加えて患者の受診促進や生活・食事指導を支援した場合とで、研究参加者の受診継続率、かかりつけ医と腎臓専門医との連携達成率、慢性腎臓病のステージ進行率が異なるかどうかを評価することとした。あわせて、この研究を実施することによって慢性腎臓病治療の重要性が国内に広まり、維持透析患者の減少につながることを期待する。