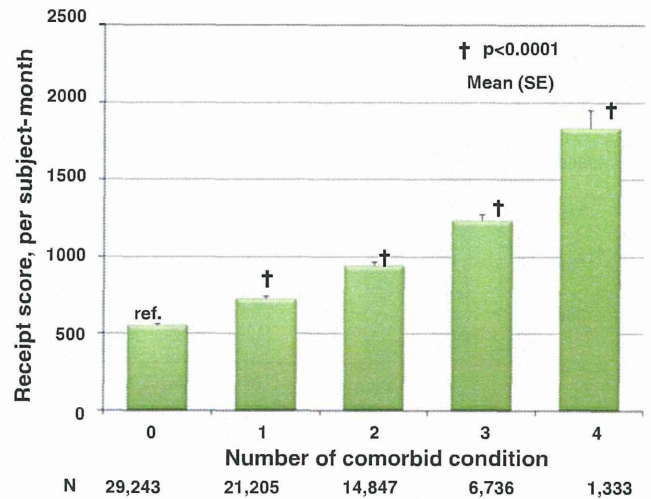


**Fig. 2** a Relation between age and the mean (SE) receipt score, per subject-month, by the presence or absence of CKD (eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), b by the presence or absence of proteinuria. Subjects with eGFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (N = 68) were excluded. Relation between age and the mean (SE) receipt score, per subject-month, by the presence or absence of proteinuria (dipstick ≥1+). Subjects with eGFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (N = 68) were excluded. P-values are <0.01 (\*), <0.001 (\*\*), and <0.0001 (†) (age and sex adjusted)

**Discussion**

The findings of the present study clearly indicate that the defining factors of CKD, low eGFR (<60) and proteinuria (≥1+ by dipstick), were independent determinants of medical cost. In particular, medical costs increased sharply in subjects with a eGFR lower than 45 and proteinuria of at least 2+. Medical costs increased with aging and were highest in those aged 65–74 years, regardless of the presence or absence of a low eGFR (Fig. 2a). The difference in medical costs was largest in those aged 35–44 years. This finding has important implications for both social and economic perspectives as this population lives longer than elderly subjects and therefore the cumulative medical costs and social burden would be substantial. It is not clear why



**Fig. 3** Relation between the number of co-morbid condition and the mean (SE) receipt score per subject-month. Co-morbid conditions were obesity (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>), DM, hypertension, and dyslipidemia. Subjects with eGFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (N = 68) were excluded. P-values are <0.01 (\*), <0.001 (\*\*), and <0.0001 (†) (age and sex adjusted)

the impact of a lower eGFR was greater in younger subjects. Younger people might be less aware of their health status, have less access to timely care due to job restraints, and have poorer lifestyle habits, such as smoking and metabolic syndrome.

The dipstick test for proteinuria is not a sensitive test for albuminuria, but it is a good predictor of ESRD development [12]. We showed a significant and graded increase in medical costs based on only one test of serum creatinine and dipstick urine test (Fig. 1a–c). In case of general screening, we have been advocating further evaluation by nephrologists if participants have a dipstick proteinuria of at least 2+ or combined proteinuria and hematuria (both ≥1+) [13]. Testing for microalbuminuria is only performed for early stage diabetic nephropathy because of the high cost of 1,115 yen per test in Japan.

Due to the large sample size, there were 68 subjects (0.1 % of the total) with a eGFR of less than 15 in this screening. Although the screening was aimed to check asymptomatic or seemingly healthy people at the work place, small numbers of such people were detected, as previously reported [1, 2]. The costs of dialysis therapy are covered by the National Health Insurance in Japan, but the medical costs are larger than other medical costs. The mean monthly cost was around 30,000 points (300,000 Yen) per month in subjects with an eGFR less than 15. Of these 68 subjects, 65 (95.6 %) began chronic dialysis therapy. The heavy financial burden of dialysis has prompted a national strategy to prevent CKD progression in Japan [14] by multi-factorial interventions, such as

lifestyle modification, dietary education, and testing for type 2 DM [15].

The prevalence of dialysis patients in Okinawa is around 3,000 per million population, which is higher than the national average of 2,300 per million population [8]. The reasons for such a high prevalence of dialysis might be both the high acceptance for dialysis therapy and higher incidence and prevalence of CKD. Severe obesity ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), DM, hypertension, and dyslipidemia have prediction rates for CKD of 6.9, 7.0, 28.7, and 31.6 %, respectively. These comorbid conditions and the smoking rate are higher in Okinawa than in other parts of Japan. The prevalence of smoking was rather low in the higher quartile of medical costs than in the lowest quartile (Table 2). Medical costs were slightly higher among smokers (median 787) than non-smokers (median 721).

Medical costs increase with age, and eGFR decreases with age. It would be difficult to dissect the effect of normal aging processes on medical costs. Unfortunately, we have no information regarding the population of those aged 75 and over. Subjects with a low eGFR and proteinuria are at risk of developing acute kidney injury and have a high mortality rate. Prolonging life by dialysis, both acute and chronic, may substantially raise medical costs. In this regard, advanced directives on life support are needed.

There are multiple explanations to account for the high cost among subjects with a low eGFR and/or proteinuria. Patients with CKD have a higher risk of morbidity resulting from cardiovascular disease [2], anemia, and infection than non-CKD subjects; therefore, medical costs will eventually increase. Medical costs may be an imperfect proxy for complications related to CKD. A small fraction of subjects had a high eGFR ( $\geq 120$ ) and had higher medical costs. Hyperfiltration could be an early marker of DM nephropathy, malnutrition, and other conditions [16]. Although not included in this study, medications such as renin-angiotensin inhibitors, erythropoiesis stimulating agents, and antibiotics are often prescribed in general and in nephrology practice.

#### Strength of the study

To our knowledge, this is the first study to examine medical costs based on eGFR and proteinuria. Screenees are eligible for conventional clinical care and are different from the cohorts of referral populations, recruited cohorts, or clinical-trial participants; therefore, these results are probably generalizable, at least in Japan. The identification was perfect as both screening and analysis of the receipt score were performed by the same association. Screenees received medical services while they were partly, but not 100 %, covered by insurance. The disenrollment rate was

rather low (14.6 %) during the 2-year study period. The reasons for this are not clear, but disenrollment could be a result of death, job loss, transfer to other parts of Japan, etc. In general, subjects not eligible for the Japan Health Insurance Association are rather economically handicapped; therefore, these subjects may have contracted medical problems after disenrollment [2]. In Japan, several other types of Health Insurance Associations exist for government workers and employees of big companies that adopt similar reimbursement policies.

#### Limitations of the study

First, serum creatinine testing and a dipstick urine test were performed only once; therefore, the classification based on eGFR and proteinuria may be misleading. The purpose of this study, however, was not to determine the prevalence of CKD, but rather to investigate the trends in medical costs based on eGFR and proteinuria. Second, as usual in such a health check program, participants were self-selected as they were interested in their health status [1]. The prevalence of CKD is dependent on socioeconomic status. The participants in this cohort were relatively wealthy and would not be entirely representative of the general population of Okinawa, Japan [17]. All of the participants were employed at the time of screening and responded to the invitation for screening. The prevalence of CKD and proteinuria was 5.7 and 5.0 %, respectively (Table 1). Third, the receipt score denotes the total amount of medical expenditure invested in each subject and is summarized monthly from all medical facilities in Okinawa area. The criteria for receipt points may differ by country, but the receipt point is a proxy of medical costs resulting from morbidity at least partly related to CKD. This, however, does not necessarily relate to the total cost of treatment. Other than the cost for medication and dental services, indirect costs such as transportation and supportive care must also be considered. In addition, job loss will eventually follow the development of CKD, and these subjects will not be able to afford adequate treatment. Further study is necessary to dissect the details of medical costs in relation to cardiovascular disease.

In conclusion, we analyzed the medical costs by eGFR and proteinuria. In the elderly population, aged 65 years and older, the difference in medical costs decreased in contrast to the younger age group. Insurance policies and reimbursement systems are different in each country [10], but our findings indicate the power of a single determination of serum creatinine and dipstick proteinuria for the prediction of medical costs, which is an important social and economic concern [14]. It is noteworthy that the medical cost increases abruptly at stage 3b and above, supporting the recent classification of CKD by KDIGO [3].



**Acknowledgments** We thank the staff of the Okinawa branch of the Japan Health Insurance Association (Mr. M. Miyagi and Mrs. K. Arakaki). Supported by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science & Technology in Japan (K. Iseki); and the Health and Labour Sciences Research Grants for “Research on the positioning of chronic kidney disease (CKD) in Specific Health Check and Guidance in Japan” (20230601), the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (T. Watanabe). We declare that the results presented in this article have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

**Conflict of interest** We declare that we have no conflict of interest.

## References

1. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371:2173–82.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296–305.
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80:17–28.
4. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 2003;290:3101–14.
5. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12:1–8.
6. Imai E, Yamagata K, Iseki K, et al. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1360–6.
7. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52:184–95.
8. Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of regular dialysis treatment in Japan as of Dec. 31, 2005. Tokyo: Japanese Society for Dialysis Therapy; 2006.
9. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073–81.
10. Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, et al. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16:279–91.
11. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:982–92.
12. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int*. 1996;49:800–5.
13. Iseki K. Role of urinalysis in the diagnosis of chronic kidney disease (CKD). *Jap Med Assoc J*. 2011;54:27–30.
14. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005;365: 331–40.
15. Yamagata K, Makino H, Akizawa T, Advisory Committee for FROM-J, 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;14:144–51.
16. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory; a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996;49:1774–7.
17. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–91.

# Dr.の健康メモ

## CKD(慢性腎臓病)を知っていますか？

福島県国保診療報酬審査委員会委員

旭 浩一  
あさひ こういち



皆さんはCKD（シー・ケー・ディー）をご存知ですか？「慢性腎臓病」の英語Chronic Kidney Diseaseの頭文字をとったものです。CKDはわが国に約1300万人（成人の8人に1人）いるといわれ、平成20年度に福島県のある自治体国保加入者で特定健診を受診した人を見ると約7人に1人がCKDでした。CKDは新たな「国民病」とも言えるとても多い病気です。

### 腎臓はどんな臓器？ ～体内環境を調節する重要臓器～

腎臓は腰の辺りに左右各1個あり、そらまめのような形をした、握りこぶしくらいの大きさです。主な働きは、①老廃物を尿として体外に排泄し、体の中をきれいに保つ、②血圧を調節する、③体液の量や濃さ、ミネラルやイオン、酸性・アルカリ性のバランスを保つ、④血液を作るホルモンを分泌する、⑤骨を健康に保つ、など体内の環境を一定にし、生命を保つためにまさに肝腎かなめの臓器です。

### CKDはどう診断される？ ～尿検査と血液検査～

CKDとは、さまざまな原因により、①蛋白尿が出るなどの腎臓の異常がある、②腎機能（GFR：糸球体濾過量）が健康な人の60%未満に低下している、のいずれかまたは両方が3カ月以上続く状態です。

①は尿検査で主に「尿蛋白」を検出することで分かります。②は血液検査で血中の「クレアチニン値」を測定することで分かります。クレアチニンとは体の老廃物のひとつであり、腎機能が低下していると、尿中に排出されずに血液中の値が上昇します。この「クレアチニン値」と年齢、性別からGFRが推算され、その値を推算GFR値（eGFR）といいます。



## CKDはどんな病気？

### ～知らぬ間に腎不全、心血管病を発症～

CKDの多くはかなり悪くなるまでほとんど自覚症状が出ません。腎臓病の症状とされる貧血や体のむくみ、尿量の減少、だるさや食欲不振などはCKDが相当進行して初めて出ることが多いのです。そのため普段からの定期的な尿検査と血液検査で早期発見することが大切です。腎機能が低下すると最終的には体内に老廃物が溜り、体内環境を調節できなくなり、透析や腎移植が必要な末期腎不全になります。また、蛋白尿が増えたり、GFR（腎機能）が低下するなどCKDが進行するにつれて、脳卒中や心筋梗塞などの心血管病を発症し死亡する危険が大きく高まります。CKDは知らず知らずのうちに私達の健康を脅かす怖い病気と言えます。

## CKDの予防

### ～まず生活習慣（病）の管理が大切～

CKDの発症には、加齢に加え、肥満や運動不足、過度の飲酒、喫煙、ストレスなどの好ましくない生活習慣が大きく関わっています。したがってCKDの予防のためには日頃から肥満の是正、適度の運動、減塩を含む規則正しい食事、節酒、禁煙などに努め、良い生活習慣を心がけることが大切です。高齢の方、ご家族に腎臓病の方がいる場合もCKDの発症に注意が必要ですので、健診を定期的に受けることをお勧めします。すでに高血圧、糖尿病、脂質異常症（コレステロールや中性脂肪が高い）、肥満やメタボリックシンドロームなどの生活習慣病を発症している人は、例え自覚症状がなくてもかかりつけの先生の治療をしっかりと続け、定期的な検査（尿、血液）を受けることが大切です。

## CKDの治療は？

### ～原因、重症度により治療方針～

もし健診や定期検査で、蛋白尿や腎機能

の低下を指摘され、CKDといわれたらまずはかかりつけ医に相談して下さい。医師はまずCKDの原因となる病気が何かを評価し、腎機能、蛋白尿の程度をもとにCKDの重症度を分類します。そしてこれを元に、主に生活習慣の是正、食事、血圧、血糖、脂質、貧血、尿酸などの管理の観点から、それぞれの患者さんの重症度に合わせてCKDの進行を食い止めるための治療方針を判断します。重症度が高い場合は専門医の診察が必要となる場合があります。

## 生活習慣病や加齢以外の原因によるCKD・腎障害にも注意

CKDは生活習慣病や加齢が原因となることが多いですが、尿検査や血液検査で見つかる腎障害の中には、それとは無関係に腎炎など腎臓固有の病気や、血管炎や膠原病など全身性の病気が原因となり、より急速な悪化を辿る場合もあります。尿蛋白が多く尿潜血（血尿）も伴うなど、そのようなケースが疑われる場合は、出来るだけ早く腎臓病の専門医の診察を受け、腎臓の病理組織検査（腎生検）などの診断に基づいた専門的な治療を始めることが重要です。

## あなたの腎臓は大丈夫ですか？

### ～特定健診の受診のすすめ～

CKDは患者数が非常に多く、確かに怖い病気ですが、適切な治療方針に基づいて早期から治療することにより、末期腎不全（透析、腎移植）や、心血管病に至ることを“防ぐ”あるいは“遅延させる”ことが可能です。皆さんのお住まいの市町村で受けることのできる「特定健診」では必ず尿検査を実施しており、最近では血液検査で血中の「クレアチニン値」の測定を追加する市町村も増えてきました。特定健診・保健指導、かかりつけ医での定期的な検査を上手に利用して、CKDの予防と早期発見・治療に努めましょう。

実地医家のベッドサイドでの武器とストラテジーの整理のために

## CKDの疫学

—特に心血管イベントにおけるCKDの重要性の理解と対処を目指して—

旭 浩一

福島県立医科大学医学部慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座/あさひ・こういち

### はじめに

アルブミン尿などの腎疾患の徴候または糸球体濾過量 glomerular filtration rate (GFR) が 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能低下の3ヵ月以上の持続で定義される慢性腎臓病 chronic kidney disease (CKD) は高齢化や経済発展により増加している高血圧症や糖尿病などの生活習慣病を背景に世界的に急増している。CKD は透析・腎移植を要する末期腎不全 end-stage kidney disease (ESKD) ばかりでなく、心血管病 cardiovascular disease (CVD) 発症の危険病態として、健康や医療経済上の深刻な脅威となる。しかしその内の多くは予防や早期発見による適切な介入により治癒や進行抑制が期待できると考えられ、対策の重要性が認識されつつある。CKD はそもそも、ESKD、CVD ひいては死亡といったハードアウトカムの集団的、社会的視点からの予防を目的に腎疾患を捉え直す新しい概念であり、その基盤となるCKDの疫学の要点とCVDの疫学・病態におけるCKDの意義の理解が実地診療上、重要と思われる。

### CKDの疫学と発症・進展のリスク

わが国の慢性透析患者数はこの30年間で8倍以上に増加し、2011年末現在で30万人を超えた。ESKDの予備群であるCKD患者は2005年時点で約1,330万人と推計され、成人人口の12.9% (8人に1人) にのぼり、新たな「国民病」ともいえる頻度である。一般診療の対象と比較的近い母集団と考えら

れる。特定健診受診者(2008年度)で血清クレアチニン値を測定された者(N = 332,174, 平均年齢63.6歳(40~74歳), 男性40.6%)の検討では、CKDステージG3a以上(eGFR < 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>)が14.5%, ステージG1またはG2 (eGFR ≥ 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>かつ尿蛋白試験紙法 ≥ 1+) が3.83%とCKDの頻度はさらに高い<sup>1)</sup>。CKDの頻度は70歳代で約3割、80歳代で約4割と、高齢になるにつれて増加する。

また、健診受診者で10年間の経過観察中に新たにCKDを発症(蛋白尿が出現: CKDステージG1またはG2へ進行)する危険因子は、年齢、血尿(≥ 2+)、高血圧、耐糖能障害、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙であり、特に糖尿病、高血圧のリスクが高い。さらにCKDがステージG3a以上(GFR < 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>)に進行する危険因子は、年齢、蛋白尿(≥ 2+)、血尿+蛋白尿(いずれも ≥ 1+)、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙で、特に蛋白尿のインパクトが大きい。

健診受診者で新規に蛋白尿陽性となる者は0.5%前後だが、発見された蛋白尿陽性者がESKDに移行する可能性は5~10%前後と高く、試験紙法の蛋白尿の程度(-から3+以上までの5段階)と17年間の観察期間中のESKD累積発症率をみると、蛋白尿 ≥ 3+で16%、2+で約7%と蛋白尿の程度が強いほどESKDへの進行率が高い。蛋白尿に血尿を伴う(いずれも ≥ 1+) 場合も、10年間で約3%と高率にESKDに進行した。一方、血尿単独陽性例は、



- CKD の概念は ESKD, CVD および死亡といったハードアウトカムの集団的, 社会的視点からの予防を目的に腎疾患を捉え直したものと見える。
- CKD 患者は約 1,330 万人と推計され, 成人人口 8 人に 1 人にのぼる新たな「国民病」である。
- CKD 発症の危険因子として高血圧, 糖尿病, 喫煙, 肥満, 脂質異常などの生活習慣(病)が重要である。

蛋白尿, 血尿ともに陰性例と ESKD の累積発症率に差異が認められなかった<sup>2)</sup>。蛋白尿は CKD の進展因子としてきわめて重要である。

### CVD の疫学に占める CKD の意義

米国一般住民の腎機能別にみた死亡率と ESKD 発症率の検討では, 腎機能の低下または尿蛋白の存在によりそのいずれもが上昇し, CKD ステージ G4 であっても ESKD 発症率よりむしろ死亡率が高かった。そして, 死亡例の多くがうっ血性心不全や冠動脈疾患などの CVD を合併していた<sup>3)</sup>。

わが国の複数の疫学研究でも報告されているように軽度の腎機能低下や蛋白尿が心筋梗塞や脳卒中の大きな危険因子となることから, CKD の管理上, CVD は最も注目すべきアウトカムと考えられる。

近年のわが国を含む一般住民でのコホート研究のメタ解析でも CKD の全死亡および心血管死に対する相対リスクは, 尿アルブミン/クレアチニン比(ACR)が正常範囲とされる 10 mg/gCr の極微量であっても有意に上昇し, 微量アルブミン尿( $30 \leq \text{ACR} \leq 299$  (mg/gCr)), 顕性アルブミン尿( $\text{ACR} \geq 300$  (mg/gCr))と増加するに従い直線的に増大すること(尿試験紙法によっても ACR とほぼ同等にリスクを評価できる),  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/分/1.73 m}^2$  の腎機能低下で有意に上昇し, 腎機能の低下とともに増大することが改めて確認され, アルブミン尿(蛋白尿)と腎機能低下は危険因子としてそれぞれ独立していた<sup>4)</sup>(図 1)。すでに高血圧, 糖尿

病または CVD の既往があるハイリスク群のコホート研究のメタ解析でも, アルブミン尿および腎機能低下と全死亡および心血管死のリスクとの相対的な関係性はこれと同様であった<sup>5)</sup>。

さらに, わが国の腎臓専門医が診療する医療機関に通院中の CKD 患者のコホート研究では, CVD (狭心症, 心筋梗塞, うっ血性心不全, 脳卒中)発症および死亡のリスクは, CKD の原因疾患が一次性腎疾患(糸球体腎炎, 間質性腎炎など)の場合と比べ, 高血圧(高血圧性腎障害, 腎硬化症)で約 3 倍, 糖尿病(糖尿病を合併する腎障害)で約 6 倍大きいことが明らかになり, リスク評価における CKD の原因疾患の重要性が示された<sup>6)</sup>(表 1)。

一方で CVD の側から CKD を眺めると, わが国の 55 歳以上の血行再建術を受けた冠動脈疾患の患者の 40% 以上<sup>7)</sup>, 心不全により入院した患者の 70% 以上ときわめて高率に CKD (ステージ G3~G5)を合併しており, 後者では CKD が全死亡および再入院の独立した規定因子となり, ステージが進むほど死亡または再入院が増加し CVD の予後が不良であった<sup>8)</sup>(図 2)。

### CKD と CVD の病態的連関の考えかた

それでは疫学的に示された CKD と CVD の密接な相関を病態面からどのように理解すべきか。

古典的 CVD 危険因子(高齢, 男性, 高血圧, LDL 高値, HDL 低値, 糖尿病, 喫煙, 身体活動低下, 閉経, 身体社会的ストレス, CVD の

- アルブミン(蛋白)尿は CKD の進展因子としてきわめて重要であり，高度になるにつれ ESKD への進行のリスクが増大する。
- アルブミン(蛋白)尿と腎機能の低下は全死亡および心血管死の独立した危険因子である。
- 全死亡および心血管死のリスクは尿アルブミン/クレアチニン比(ACR)が正常範囲の 10 mg/gCr の極微量でも有意に上昇し，ACR の増加とともにさらに増大する。

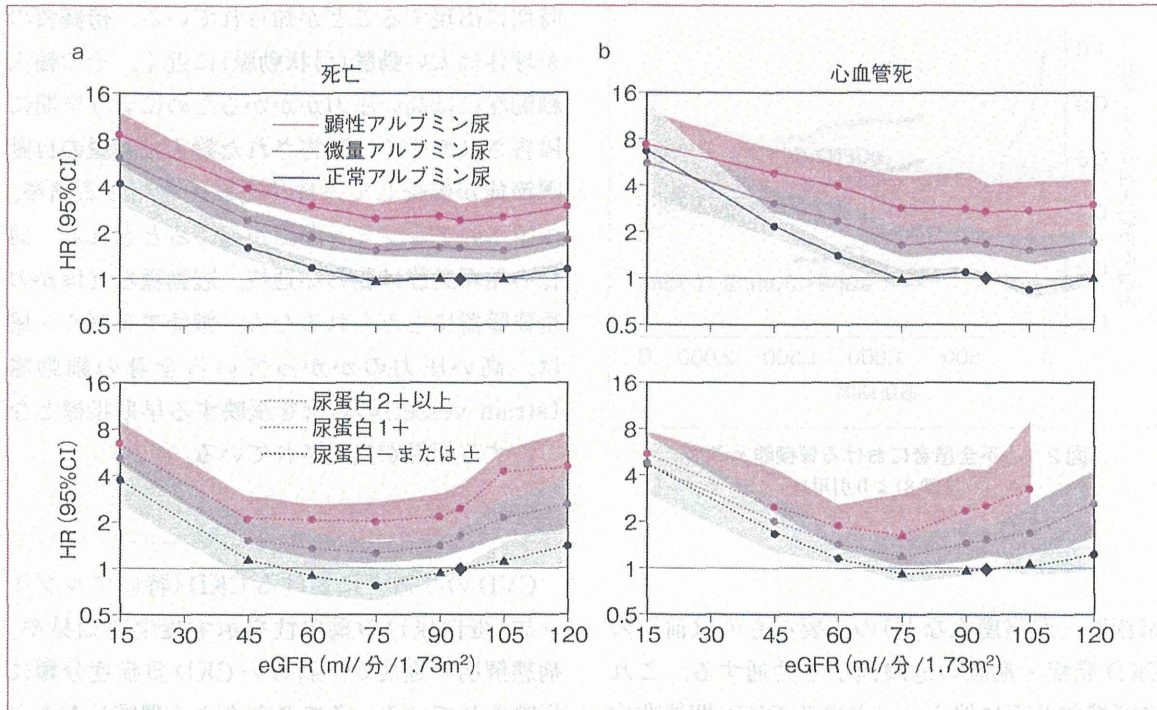


図1 アルブミン尿ならびに腎機能レベルからみた死亡および心血管死の相対リスク

網かけが95%信頼区間(CI)。eGFR、アルブミン尿レベル、年齢、性別、人種、CVD既往、収縮期血圧、糖尿病の有無、喫煙、総コレステロールで補正。◆はレファレンス(eGFR 95 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>、正常アルブミン尿または尿蛋白試験紙法(-)~(±))、●は統計学的有意差あり、▲は有意差なし。

(文献4)より改変引用)

表1 CKD患者におけるCVD(狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳卒中)発症ならびに死亡の相対危険度

CKDの原疾患	心血管病	脳卒中	死亡	単変量解析		多変量解析*	
				HR	95% CI	HR	95% CI
一次性腎疾患	11	4	10	1.00		1.00	
そのほか	12	12	9	3.17	1.78~5.62	2.22	1.22~4.05
高血圧	26	14	13	7.17	4.18~12.14	3.33	1.82~6.09
糖尿病	29	7	12	10.88	6.29~18.84	5.93	2.80~12.52

一次性腎疾患(N=1,306)：糸球体腎炎と間質性腎炎、高血圧(N=462)：高血圧性腎障害、腎硬化症、糖尿病(N=283)：糖尿病を合併する腎障害、そのほか(N=643)：そのほかの腎疾患。平均観察期間 22.6 ± 11.9ヶ月。

\*年齢、性、ヘモグロビン、尿蛋白、収縮期血圧、BMI、脂質異常症、糖尿病、副腎皮質ステロイド投与、喫煙、CVD・脳卒中の既往、レニン・アンジオテンシン系阻害薬、eGFRで調整。

(文献6)より引用)



- 全死亡および心血管死のリスクは  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/分/1.73 m}^2$  の腎機能低下で有意に上昇し、 $\text{GFR}$  の低下とともにさらに増大する。
- CKD における CVD 発症および死亡のリスクは原因疾患により異なり、一次性腎疾患に比し、特に糖尿病、高血圧で大きい。
- CVD では高率に CKD を合併し、CKD が予後規定因子となり、その進行につれ予後が悪化する。

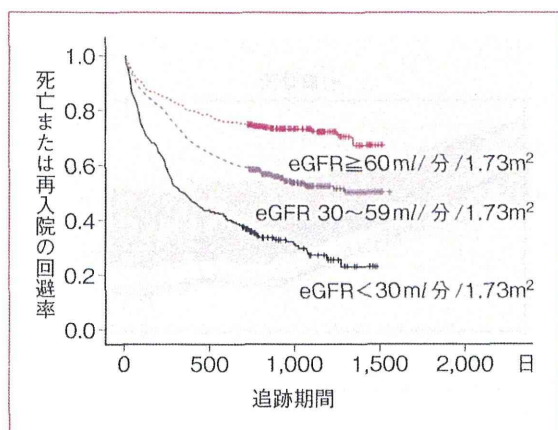


図2 心不全患者における腎機能と予後  
(文献8より引用)

家族歴、左室肥大など)の主要なものは前述のCKD発症・進展の危険因子と共通する。これに腎機能低下に伴う、いわゆるCKD関連非古典的CVD危険因子(CKDの病型、 $\text{GFR}$ 低下、アルブミン尿、レニン・アンジオテンシン系活性化、アルドステロン、細胞外液量過剰、 $\text{Ca} \cdot \text{P}$ 代謝異常、脂質代謝異常、貧血、低栄養、炎症、易感染性、酸化ストレス、電解質異常、非対称性ジメチルアルギニン(ADMA)、インドキシル硫酸、線維芽細胞増殖因子(FGF)23などが重複し、リスクが加速度的に高まると考えると理解しやすい(詳細は心腎連関とCKDの項参照)。

疫学的知見に関連し、CVDの病態とアルブミン尿の関連も改めてクローズアップされている。微量アルブミン尿は高血圧や肥満で起こる糸球体障害の初期に傍髄質糸球体が障害される

時期に出現することが知られている。傍髄質の糸球体は太い動脈(弓状動脈)に近く、その輸入細動脈には高い圧力がかかるためにより早期に障害されやすく、障害された輸入細動脈の自動調節能が破綻して糸球体高血圧を生ずる結果、尿中へのアルブミン漏出が起こるとされる。同様の循環動態は脳の穿通枝、冠動脈などほかの重要臓器にもみられるため、微量アルブミン尿は、高い圧力のかかっている全身の細動脈(strain vessel)の障害を反映する早期指標となるとする仮説が提唱されている。

## おわりに

CVDのリスクにおけるCKD(特にアルブミン尿(蛋白尿))の重要性を示す疫学的知見や、病態解明の進展が、新しいCKD重症度分類に反映されている。そのことをよく理解したうえで個別に適切なリスク評価を行い、本特集の他稿も参考にCKD進展とともにCVD発症阻止のための介入戦略をたてるのがCKDへの対処の基本となるだろう。

## 文献

- 1) Iseki, K. et al. : Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance. Clin Exp Nephrol 16 : 244-249, 2012
- 2) Iseki, K. et al. : Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. Kidney Int 63 : 1468-1474, 2003
- 3) Keith, D.S. et al. : Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med 164 : 659-663, 2004

- 古典的 CVD 危険因子の多くは CKD 発症・進展の危険因子と共通する。
- CKD 進展とともに CKD 関連非古典的 CVD 危険因子が関与して CVD 発症のリスクが加速度的に増大する。
- 微量アルブミン尿は、高い圧力のかかっている全身の細動脈 (strain vessel) の障害を反映し、CVD の早期指標と捉えられる。

- 4) Matsushita, K. et al. : Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375 : 2073-2081, 2010
- 5) van der Velde, M. et al. : Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 79 : 1341-1352, 2011
- 6) Nakayama, M. et al. : Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy : the Gonryo study. *Hypertension Research* 34 : 1106-1110, 2011
- 7) Furukawa, Y. et al. : Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease — Perspectives from the CREDO-Kyoto Registry —. *Circ J* 72 : 1937-1945, 2009
- 8) Hamaguchi, S. et al. : Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan — Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology — (JCARE-CARD). *Circ J* 73 : 1442-1447, 2009



好評  
発売中!

## むくみの診かた

症例で読み解く浮腫診療

編集●松尾 汎(松尾クリニック理事長)

❖むくみは、日常診療でよく遭遇する症候であるが、診療に難渋する場合が多い。本書は、浮腫の典型例を仮想症例として25ケース選定し、実際の診療の流れに沿って解説することで、浮腫診療を総合的・系統的に理解できるようになり、結果として日常診療のリファレンスとしても役立つ内容。

●B5判・188頁・4色刷/定価 5,250円(本体5,000円+税5%) ISBN978-4-8306-1012-7



文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241



