

図1-3-1 10年間の経過観察中に蛋白尿（CKD ステージ1あるいは2）が出現する危険因子

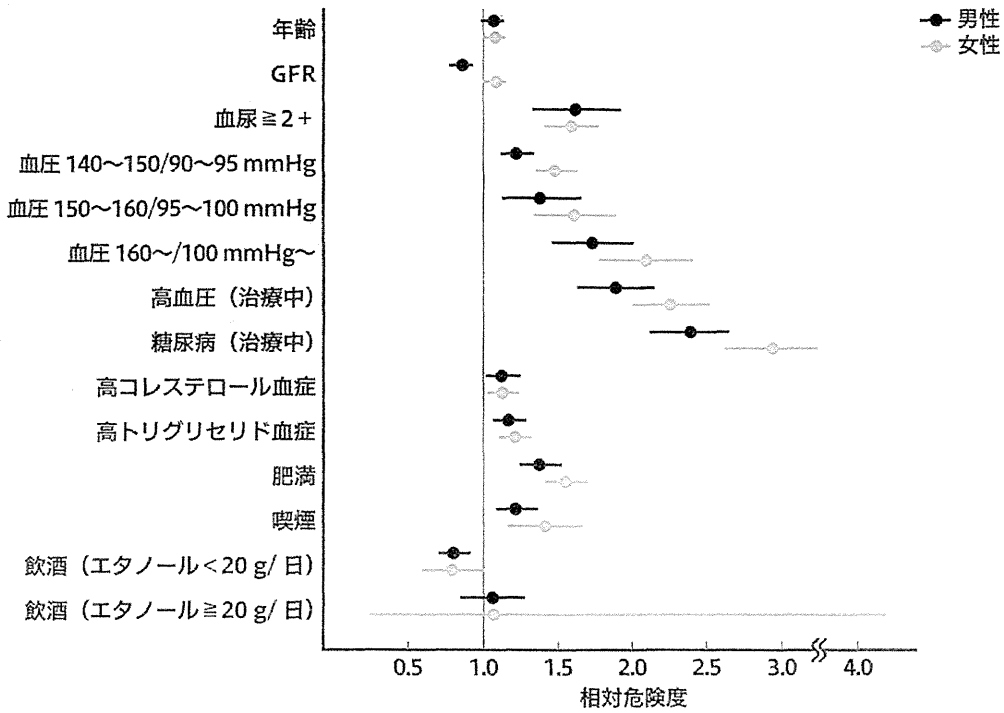
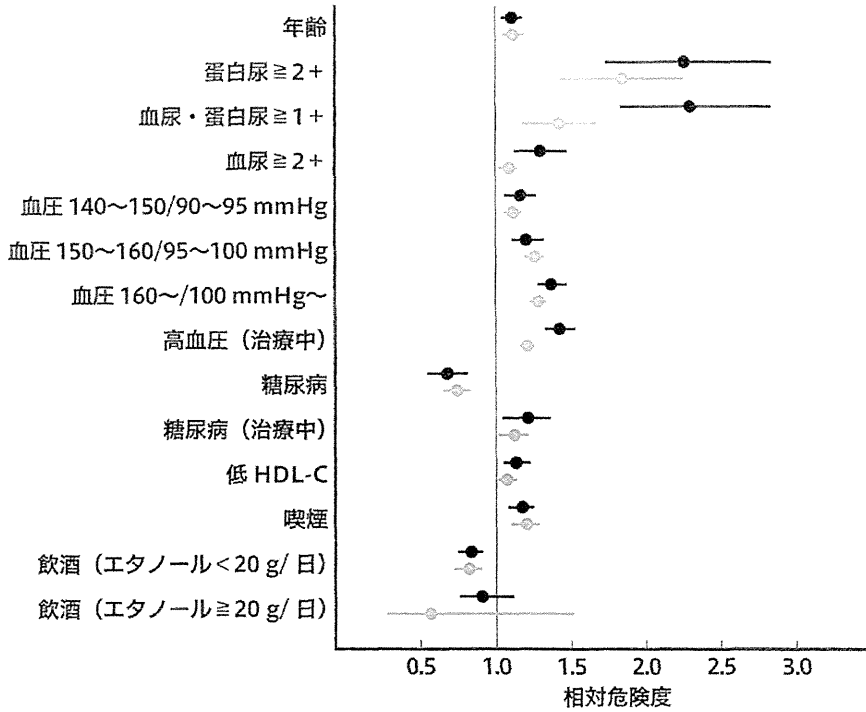


図1-3-2 10年間の経過観察中にCKD ステージ3以上が出現する危険因子



(Kidney Int. 71: 159-166, 2007¹⁾ より引用)

図1-3-1 CKDの新規発症および悪化の危険因子

茨城県の健診受診者を10年間にわたり調査した研究。

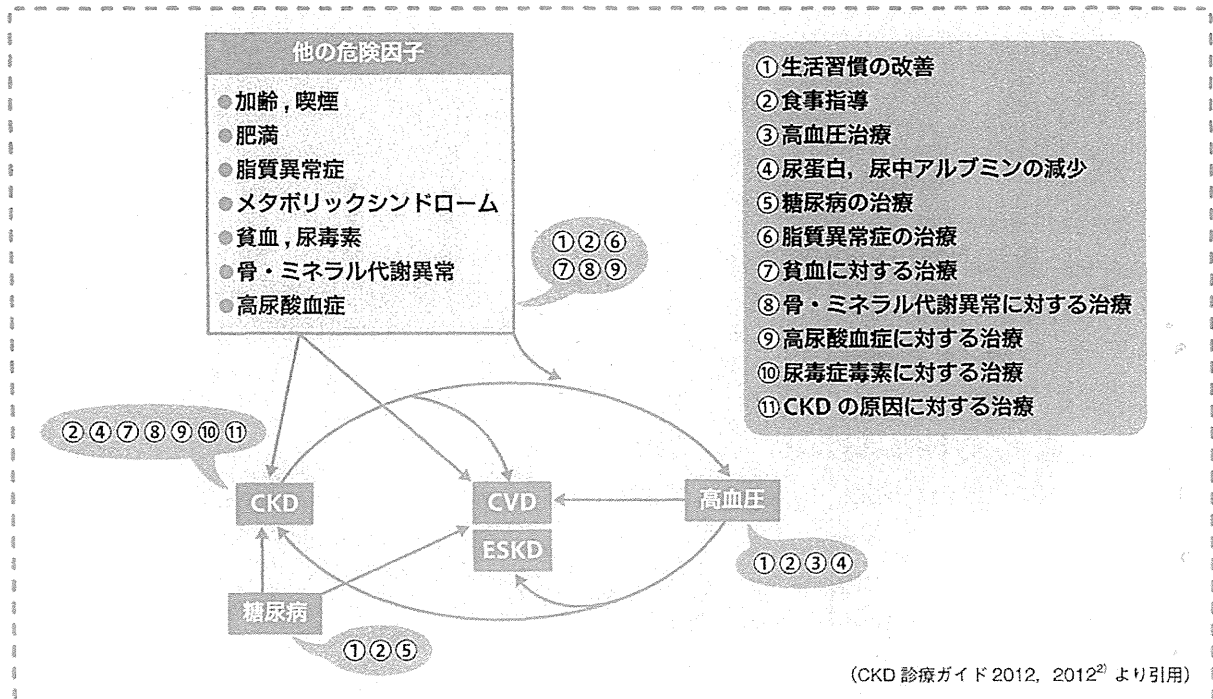


図 1-3-2 CKD の 2 つのエンドポイント (ESKD と CVD) をめぐる病態の連鎖と治療的介入

高齢者では動脈硬化により腎血流の低下をきたしやすく、CVD を合併している場合はその増悪にも注意する必要がある。降圧薬や利尿薬を服用している CKD 患者に脱水が重なると腎機能低下が助長されることもあるため、その際は投薬量の調整が必要となる。

透析導入後の ESKD 患者においては、脱水は残腎機能の低下につながり、また尿量減少のため体液過剰による心不全をきたしやすいため、個々の症例に応じた適切な水分摂取指導が必要である。

運動

CKD の各病期を通して、過労を避け、十分な睡眠や休養を取ることは必要であるが、倦怠感が著明な場合や全身浮腫、心不全を呈する場合を除き、安静を強いる必要はない。運動量は個々の腎機能などに併せて調節する。また肥満は CKD の危険因子であるため、

肥満解消のための運動を適切に指導する必要がある。

食事管理

食塩

CKD 患者では食塩の過剰摂取により高血圧をきたしやすいため、また GFR が低下した状態では食塩の過剰摂取により細胞外液量の増加を招き、浮腫、心不全、肺水腫の原因ともなる。腎機能の低下や高血圧症の合併があれば、塩分 6 g/日未満の減塩指導が必要である。

たんぱく質

過度のたんぱく質摂取は糸球体の過濾過を促進し、腎機能低下時にはたんぱく質の代謝産物が尿毒素物質として蓄積することもある。このためたんぱく質も CKD の病期に併せた摂取量の指導が必要である。

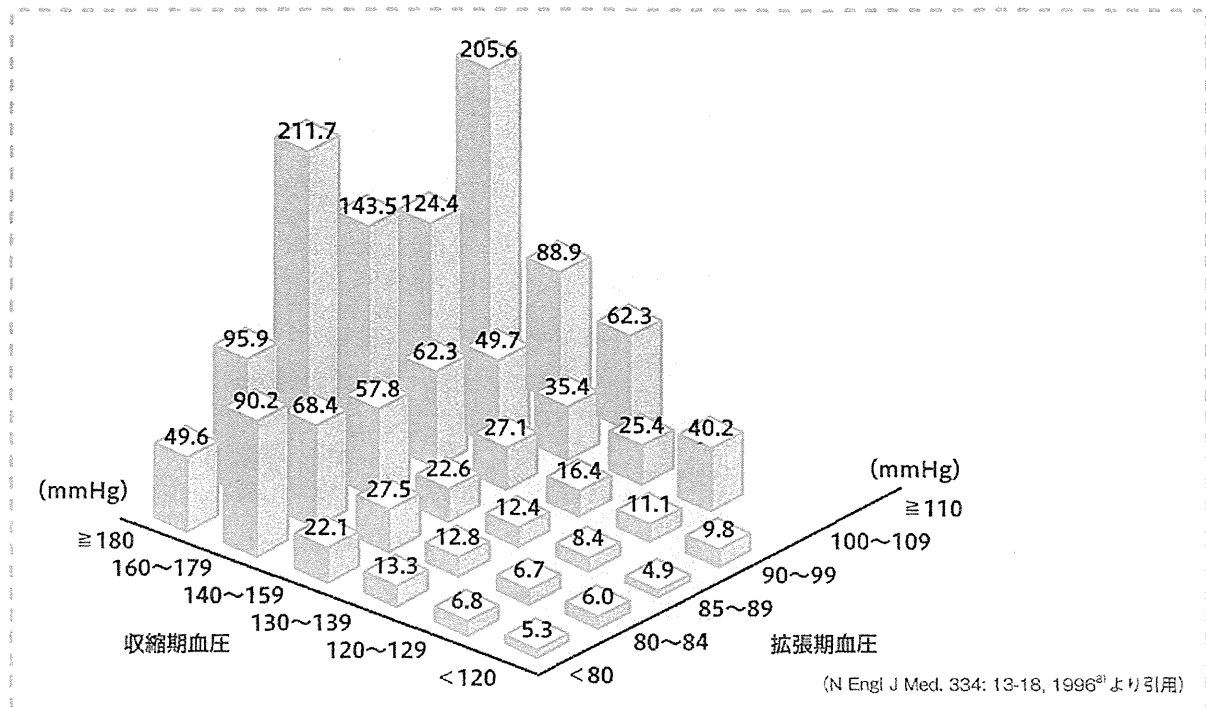


図1-3-3 末期腎不全の10万人・年あたりの年齢調整済み発症率

カリウム

腎機能低下による尿中へのカリウム (K) 排泄低下や代謝性アシドーシスの進行に伴い、血清 K 値は上昇する。高 K 血症は不整脈を呈し重篤な病態に陥ることもあるため、高 K 血症を呈する患者へは K を多く含む食事の制限が必要である。

リン

腎機能低下を認める場合は、リン (P) 負荷の軽減も必要である。高 P 血症は、血清カルシウム (Ca) 濃度や活性型ビタミン D₃ 濃度と関連して、あるいは独立して副甲状腺ホルモンの分泌を促す。ESKD 患者では、高 P 血症が副甲状腺ホルモンよりも生命予後悪化と関連しており、日本透析医学会の診療ガイドラインでは血清 P 濃度の管理目標値を 3.5 ~ 6.0 mg/dL と定めている⁷⁾。

高血圧

CKD と高血圧は密接な関係があり、血圧の上昇が腎機能の悪化をもたらし、また腎機能が悪化すると血圧がさらに上昇するという悪循環が生じる。Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) では、33万2514人の男性を平均16年間観察し、814人がESKDに至った。そのなかで高血圧がESKDに至る強い危険因子であり、収縮期血圧および拡張期血圧が上昇するとESKDになりやすいことが報告されている(図1-3-3)⁸⁾。またCKDの患者は血圧が高いほど脳卒中、心筋梗塞、総死亡危険因子が高くなり、その傾向は腎機能低下群でさらに顕著となる⁹⁾。

保存期のCKD患者では130/80 mmHg以下を管理目標とする²⁾。ただし、過度の降圧は腎機能を悪化させる可能性があり、とくに高齢者ではCVDや動脈硬化性腎動脈狭窄の

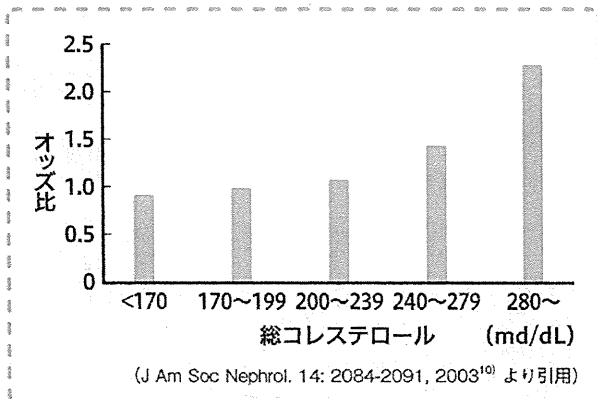


図1-3-4 総コレステロールと腎機能低下の相対危険度

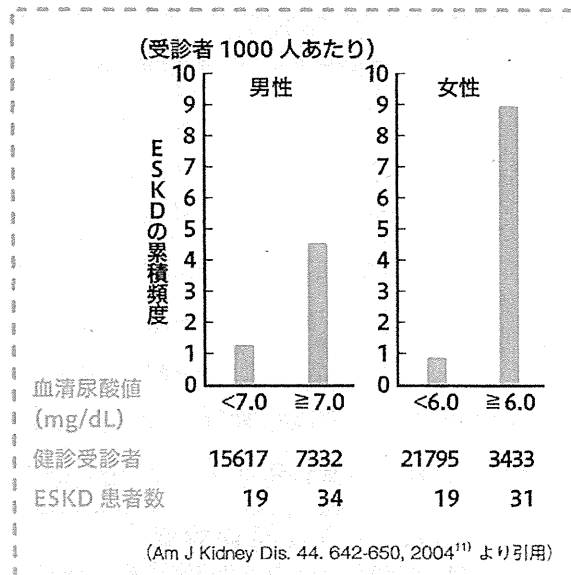


図1-3-5 血清尿酸値によるESKDの累積頻度

合併率が高く、急速な降圧や過度の降圧は避ける必要がある。

蛋白尿, アルブミン尿

蛋白尿, アルブミン尿の増加はCKDの進展因子となり、またCVDの発症や死亡の危険因子にもなる。蛋白尿, アルブミン尿の原因となるCKDの原疾患の治療を行うとともに、蛋白尿・アルブミン尿減少効果を有するRAS阻害薬の投与が有効である。

糖尿病

新規透析導入の原疾患の第1位は糖尿病性腎症であり、糖尿病性腎症の進行抑制はCKD対策の重要課題である。糖尿病性腎症の発症・進展抑制には厳格な血糖管理と血圧管理の双方が重要である。血糖管理目標はHbA1c 6.9% (NGSP値) 未満である。これは糖尿病性腎症のみならず、糖尿病を合併する他のCKD患者においても同様である。また糖尿病性腎症の進展とともに大血管障害の合併リスクも高まるため、肥満、脂質異常症、

喫煙などの危険因子管理も併せて行う。

脂質異常症

脂質異常症はCKDの発症、進行およびCVD発症の危険因子である。健常人において、総コレステロール値が高値になるほど、15年後にクレアチニン (Cr) 1.5 mg/dL以上になる相対危険度は高くなる (図1-3-4)¹⁰⁾。CKD患者へのスタチン投与には、蛋白尿の軽減効果や腎機能の低下抑制効果が期待されている。CKDでは、CVDの予防を含めてLDL-C 120 mg/dL未満を管理目標とすべきと考えられる。

高尿酸血症

高尿酸血症はESKDの危険因子であり、男性では7.0 mg/dL以上、女性では6.0 mg/dL以上でリスクが高まる (図1-3-5)¹¹⁾。腎機能低下により尿酸排泄が低下するため、さらに高尿酸血症の頻度が高まる。肥満や飲酒、喫煙も高尿酸血症の原因となるため、包括的なリスク管理が必要である。

貧血

腎機能低下に伴い、腎性貧血が発症する。貧血はCKD進行の危険因子であるとともに、CVDの危険因子でもあり、貧血の治療はESKDやCVDの発症を抑制するために重要である。腎性貧血以外の貧血の原因検索をすすめるとともに、腎性貧血の治療として赤血球造血刺激因子（ESA）製剤を投与し、Hb 10～12 g/dLを管理目標とする。

骨ミネラル代謝異常

CKDの進行は、骨ミネラルの代謝にも影響を及ぼしてくる。その影響は、生化学検査や骨の異常だけでなく、血管石灰化など全身の広範な異常を生じ、生命予後にまで及ぶ。保存期CKDでは、血清P、Ca、副甲状腺ホルモ濃度の至適範囲は各施設内の基準値内を目標とする。

高カリウム血症、アシドーシス対策

腎機能低下に伴い尿中へのK排泄低下や代謝性アシドーシスの進行が生じ、血清K値は上昇する。高K血症は、食事からのK摂取過剰や薬物によるK上昇の可能性を考慮し、調整を行う。また代謝性アシドーシスについては血清重炭酸イオン濃度を指標に、必要に応じて重炭酸ナトリウムでの補正を行う。

尿毒症毒素

尿毒症毒素とは、健常な腎臓から排泄される体内の不要な物質で、腎機能の障害により蓄積し、生体の機能に悪影響を及ぼすもの、と定義される。腎不全の進行に伴い、尿毒症毒素の体内への蓄積も進行し、CVDや貧血、骨ミネラル異常などさまざまな症状の悪化に関与する。

表1-3-1 CKD患者において注意すべき薬剤

NSAIDs（腎血流量低下，間質性腎炎，急性尿細管壊死，ネフローゼ症候群）
アムホテリシンB（尿細管壊死，腎血流低下，尿管アシドーシス）
シスプラチン（尿細管壊死）
シクロスポリン（腎血流低下，慢性尿細管・間質性腎炎）
アミノ配糖体（尿細管壊死），イホスファミド（尿細管壊死）
ヨード系造影剤（腎血流低下，急性尿細管壊死）
メトトレキサート（閉塞性腎不全，尿管壊死）
マイトマイシンC（糸球体障害，溶血性尿毒症症候群）
リチウム（腎性尿崩症），D-ペニシラミン（糸球体障害）
フィブラート（横紋筋融解症）
ゾレドロネート（尿細管壊死），パミドロネート（ネフローゼ症候群）

（CKD診療ガイド2012，2012²より引用）

治療として、球形吸着炭の内服による消化管からの尿毒症毒素の吸収抑制がある。

薬剤

CKD患者においては、腎障害をきたす薬物の投与は極力避ける。やむを得ず投与する場合は、腎機能の細やかなモニタリングが必要である。**表1-3-1**にCKD患者において注意すべき薬剤を示す²⁾。とくに腎血流が低下しやすい高齢者、脱水状態、糖尿病の患者や利尿薬の投与中の患者に腎障害をきたす薬剤を投与すると、腎障害の危険がさらに増大することを熟知しておくべきである。

CKDの原因に対する治療

CKDの原因を明らかにし、その治療を適切な時期に行うことで、CKDを根本的に治療し進行を抑制することが可能となる。CKDの早期発見と早期介入のためには、CKD患者が適切な時期に腎臓専門医を受診することが必要である。

✎ CKD の管理目標

表1-3-2に、CKD の管理目標一覧を示す。

こうした管理目標を達成するためには、CKD 患者の適切なフォローアップと、腎臓専門医への適切な時期の紹介が不可欠となる。

CKD 患者のフォローアップ

CKD の進行は、生活指導、食事療法および薬物療法で遅らせることが可能であり、その効果を判断するためには定期的なフォローアップが必要である。表1-3-3にフォローアップ項目の例を示す。ここに挙げた検査項目は一例であり、患者個々の病態に合わせて通院頻度や検査項目を変更し、追加を行う。

糖尿病によるCKDでは腎機能の悪化速度が速く、またCVDの合併頻度が高い。血糖や血圧の管理、腎機能の定期的な評価に加え、CVDの合併の有無の検索を行っていく。腎機能が低下すると腎臓でのインスリン異化が低下し、血糖管理は改善するが低血糖をきたしやすくなるため、注意が必要である。

高血圧によるCKDでは、血圧の管理とともに、動脈硬化性病変の有無を眼底検査や脈波伝播速度、頸動脈超音波検査などで評価する。腎硬化症では尿所見に乏しいため、腎機能の定期的な評価が不可欠である。

慢性糸球体腎炎によるCKDステージG1～G2では、フォローアップ中で蛋白尿の増加や血尿と蛋白尿を同時に認める場合は、可能ならば腎生検を行い、その結果に基づいた治療を行う。

以上の管理や治療を行っても、腎障害が進行性であり、eGFR 30 mL/分/1.73m²未滿となるようであれば、腎代替療法に関する情報提供をCKD患者に行い、同時に患者の精神面のサポートも行う。

CKD 患者を専門医に紹介する タイミング

CKD の治療および進行抑制のためには、適切な時期にかかりつけ医と腎臓専門医が連携して診療にあたるのが肝要である。

表1-3-4および表1-3-5にかかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準、図1-3-6に病診連携体制を示す。病診連携を効果的に運用するためには、医療従事者の意識と、医療環境、および患者への十分な説明と理解が必要である。さらに医療従事者間での連携も、CKDの早期発見、早期介入や生活習慣、食事指導、薬物療法を包括した管理指導に効果的であり、地域ぐるみで医療体制の構築を行うことが大切である(図1-3-7)。

表1-3-2 CKD の管理目標

CKD 病期	方針	生活習慣改善	食事指導	血圧管理	血糖値管理
ハイリスク群	生活習慣によるリスク因子の軽減	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば減塩 6g/日未満	高血圧ガイドラインに従う	HbA1cは6.9% (NGSP値) 未満
ステージ G1 A2 G1 A3	専門医と協力して治療 (一般医 > 専門医) 腎障害の原因精査 腎障害を軽減させるための積極的治療	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば減塩 6g/日未満	130/80 mmHg 以下 原則的に ACE 阻害薬 や ARB を処方	HbA1cは6.9% (NGSP値) 未満
ステージ G2 A2 G2 A3	専門医と協力して治療 (一般医 > 専門医) 腎障害の原因精査 腎障害を軽減させるための積極的治療	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば減塩 6g/日未満	130/80 mmHg 以下 原則的に ACE 阻害薬 や ARB を処方	HbA1cは6.9% (NGSP値) 未満
ステージ G3a A1 G3a A2 G3a A3	専門医と協力して治療 (一般医 > 専門医) 腎機能低下の原因精査 腎機能低下を抑制するために集学的治療	禁煙 BMI < 25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限食*1 (0.8~1.0 g/kg体重/日)	130/80 mmHg 以下 原則的に ACE 阻害薬 や ARB を処方	HbA1cは6.9% (NGSP値) 未満 インスリンによる低血糖 の危険性
ステージ G3b A1 G3b A2 G3b A3	専門医と協力して治療 (専門医 > 一般医) 腎機能低下の原因精査 腎機能低下を抑制するために集学的治療	禁煙 BMI < 25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限食*1 (0.8~1.0 g/kg体重/日)	130/80 mmHg 以下 原則的に ACE 阻害薬 や ARB を処方	HbA1cは6.9% (NGSP値) 未満 インスリンによる低血糖 の危険性 ビグアナイド薬は禁忌*2
ステージ G4 A1 G4 A2 G4 A3	原則として専門医での治療 腎機能低下の原因精査 腎機能低下を抑制するために集学的治療 透析などの腎代替療法の準備 腎不全合併症の検査と治療 (CVD 対策を含む)	禁煙 BMI < 25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限食*1 (0.6~0.8 g/kg体重/日) 高 K 血症があれば摂取制限	130/80 mmHg 以下 原則的に ACE 阻害薬 や ARB を処方	HbA1cは6.9% (NGSP値) 未満 インスリンによる低血糖 の危険性 ビグアナイド薬, チア ゾリジン薬, SU 薬は禁 忌*2
ステージ G5 A1 G5 A2 G5 A3	専門医による治療 腎機能低下の原因精査 腎機能低下を抑制するために集学的治療 透析などの腎代替療法の準備 腎不全合併症の検査と治療 (CVD 対策を含む)	禁煙 BMI < 25	減塩 6g/日未満 たんぱく質制限食*1 (0.6~0.8 g/kg体重/日) 高 K 血症があれば摂取制限	130/80 mmHg 以下 原則的に ACE 阻害薬 や ARB を処方	HbA1cは6.9% (NGSP値) 未満 インスリンによる低血糖 の危険性 ビグアナイド薬, チア ゾリジン薬, SU 薬は禁 忌*2

*1 エネルギー必要量は健常人と同程度 (25 ~ 35 kcal/kg 体重 / 日)

*2 メトグルコ® に関しては『CKD 診療ガイド 2012』巻末付表: 腎機能低下時の薬剤投与量を参照

*3 鉄欠乏があれば鉄剤投与を検討。とくに ESA を使用していれば、フェリチン ≧ 100 ng/mL, 鉄飽和度 ≧ 20%

*4 ESA 使用は腎臓専門医に相談

*5 活性型ビタミン D の投与量に注意

*6 陽イオン交換樹脂は便秘を起こしやすいので注意

*7 球形吸着炭は他の薬剤と同時に服用しない、便秘や食思不振などの消化器系合併症に注意

3 CKD の治療全般・管理目標

脂質管理	貧血管理	骨・ミネラル対策	K・アシドーシス対策	尿毒素対策	その他
食事療法・運動療法 LDL-C 120 mg/dL 未満	腎性貧血以外の原因検索 (腎機能的に腎性貧血は 考えにくい)	ステロイド薬治療中や 原発性副甲状腺機能亢 進症では通常治療			
食事療法・運動療法 LDL-C 120 mg/dL 未満	腎性貧血以外の原因検索 (腎機能的に腎性貧血は 考えにくい)	ステロイド薬治療中や 原発性副甲状腺機能亢 進症では通常治療			
食事療法・運動療法 LDL-C 120 mg/dL 未満 薬物による横紋筋融解 症への注意	腎性貧血以外の原因検索 鉄欠乏対策 ^{*3} 腎性貧血は赤血球造血 刺激因子製剤 (ESA) ^{*4} で Hb 10 ~ 12 g/dL	P, Ca, PTH: 基準値内 低アルブミン血症では 補正 Ca で評価 リン制限食	高 K 血症, アシドーシスの 原因検索 K 制限 (1500 mg/日) ループ利尿薬・陽イオン交換 樹脂 ^{*6} で体外へ排泄 重炭酸 Na によるアシドーシ ス補正		腎排泄性薬剤 の投与量・間 隔の調整
食事療法・運動療法 LDL-C 120 mg/dL 未満 薬物による横紋筋融解 症への注意	腎性貧血以外の原因検索 鉄欠乏対策 ^{*3} 腎性貧血は赤血球造血 刺激因子製剤 (ESA) ^{*4} で Hb 10 ~ 12 g/dL	P, Ca, PTH: 基準値内 低アルブミン血症では 補正 Ca で評価 リン制限食	高 K 血症, アシドーシスの 原因検索 K 制限 (1500 mg/日) ループ利尿薬・陽イオン交換 樹脂 ^{*6} で体外へ排泄 重炭酸 Na によるアシドーシ ス補正		腎排泄性薬剤 の投与量・間 隔の調整
食事療法・運動療法 LDL-C 120 mg/dL 未満 薬物による横紋筋融解 症への注意 フィブラート系はクリ ノフィブラート以外は 禁忌	腎性貧血以外の原因検索 鉄欠乏対策 ^{*3} 腎性貧血は赤血球造血 刺激因子製剤 (ESA) ^{*4} で Hb 10 ~ 12 g/dL	P, Ca, PTH: 基準値内 低アルブミン血症では 補正 Ca で評価 高 P 血症では CaCO ₃ などのリン吸着薬 PTH が基準値を超える 際は活性型ビタミン D ^{*5}	高 K 血症, アシドーシスの 原因検索 K 制限 (1500 mg/日) ループ利尿薬・陽イオン交換 樹脂 ^{*6} で体外へ排泄 重炭酸 Na によるアシドーシ ス補正	球形吸着炭 ^{*7}	腎排泄性薬剤 の投与量・間 隔の調整
食事療法・運動療法 LDL-C 120 mg/dL 未満 薬物による横紋筋融解 症への注意 フィブラート系はクリ ノフィブラート以外は 禁忌	腎性貧血以外の原因検索 鉄欠乏対策 ^{*3} 腎性貧血は赤血球造血 刺激因子製剤 (ESA) ^{*4} で Hb 10 ~ 12 g/dL	P, Ca, PTH: 基準値内 低アルブミン血症では 補正 Ca で評価 高 P 血症では CaCO ₃ などのリン吸着薬 PTH が基準値を超える 際は活性型ビタミン D ^{*5}	高 K 血症, アシドーシスの 原因検索 K 制限 (1500 mg/日) ループ利尿薬・陽イオン交換 樹脂 ^{*6} で体外へ排泄 重炭酸 Na によるアシドーシ ス補正	球形吸着炭 ^{*7}	腎排泄性薬剤 の投与量・間 隔の調整

(CKD 診療ガイド 2012, 2012²⁾ より引用)

I 慢性腎臓病 (CKD)

II 慢性腎不全の病態トピックス

III 慢性腎不全治療 (保存期および透析)

表1-3-3 CKDのフォローアップ項目

ステージ G1~G2	3~6か月ごと 蛋白尿定性または蛋白尿定量 (g/gCr), 血尿, 血清Cr, eGFR
ステージ G3~G5	1~3か月ごと 蛋白尿定性または蛋白尿定量 (g/gCr), 血尿, 血清Cr, eGFR, BUN, UA, Alb, Na, K, Cl, Ca, P, Hb, FBS, HbA1c (糖 尿病患者のみ), 尿アルブミン (3か月ごと)
血圧測定	毎診察時
胸部X線/ 心電図検査	適宜

表1-3-4 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	GFR < 50 mL/分/1.73m ² 40歳未満の若年者では eGFR < 60 mL/分/1.73m ² 腎機能の安定した70歳以上では eGFR < 40 mL/分/1.73m ²
4	その他, 急激な腎機能の悪化やコントロール不良な高血 圧を呈する場合

表1-3-5 CKDステージ別に見た腎臓専門医への紹介基準

病態	蛋白尿区分	A1	A2	A3	
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常 30未満	微量アルブミン尿 30~299	顕性アルブミン尿 300以上	
	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常 0.15未満	軽度蛋白尿 0.15~0.49	高度蛋白尿 0.50以上	
高血圧・腎炎・多発性嚢胞腎・ 移植腎・不明・その他	G1 正常または高値	≧ 90	*1	紹介	
	G2 正常または軽度低下	60~89	*1	紹介	
	G3a 軽度~中等度低下	45~59	50~59	40歳未満は紹介 40~69歳も紹介	紹介
	G3b 中等度~高度低下	30~44	30~39	70歳以上も紹介	紹介
	G4 高度低下	15~29		紹介	紹介
	G5 末期腎不全	< 15		紹介	紹介

3か月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は腎臓専門医へ速やかに紹介すること

*1: 血尿と蛋白尿の同時陽性の場合には紹介
(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

(CKD診療ガイド2012, 2012²⁾より引用改変)

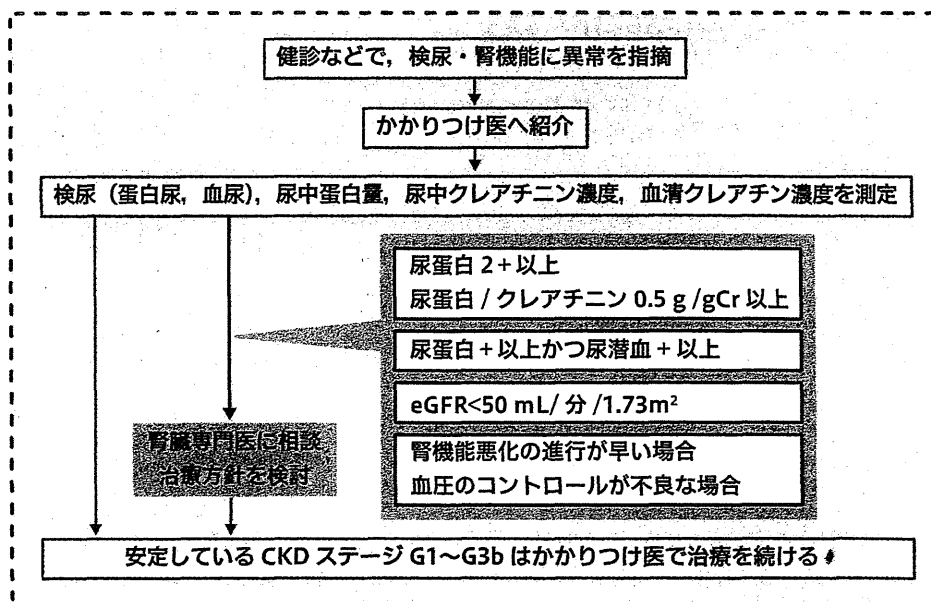


図1-3-6 かかりつけ医と腎臓専門医の病診連携

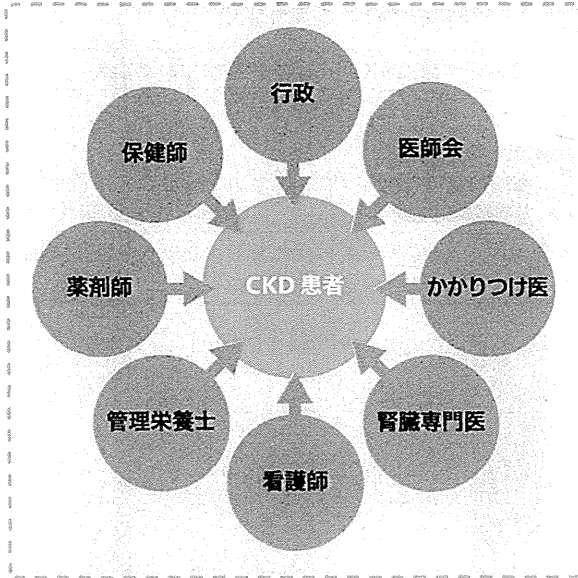


図1-3-7 CKD の医療連携



おわりに

CKD の進行因子はさまざまであり、それぞれの因子の対策を組み合わせることで、進行を抑制することが可能で

ある。また持続したリスク排除を行うためには、医療従事者がチームで継続指導にあたることが大切である。

(斎藤知栄, 山縣邦弘)

参考文献・引用文献

- 1) 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.
- 2) 日本腎臓学会 (編): CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 2012.
- 3) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, *et al.*: Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int.* 62: 956-962, 2002.
- 4) Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, *et al.*: Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 144: 21-28, 2006.
- 5) Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, *et al.*: Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 56: 313-324, 2010.
- 6) Shankar A, Klein R, & Klein BE: The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol.* 164: 263-271, 2006.
- 7) 日本透析医学会: 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン 2012年. 透析会誌. 45: 301-356, 2012.
- 8) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, *et al.*: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 334: 13-18, 1996.
- 9) Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, *et al.*: Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 15: 1307-1315, 2004.
- 10) Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, *et al.*: Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol.* 14: 2084-2091, 2003.
- 11) Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, *et al.*: Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 44: 642-650, 2004.

CKD患者を専門医に紹介するタイミング

—腎臓専門医との連携

Timing for consulting with nephrologist



山縣 邦弘

Kunihiro YAMAGATA

筑波大学医学医療系腎臓内科学

◎基本的につぎの①～③のいずれかに該当するCKD患者は腎臓専門医に紹介し、連携して治療することが勧められている。

① ステージA2の蛋白尿に血尿も認める場合(尿蛋白1+以上かつ血尿1+以上)

② ステージA3の蛋白尿(尿蛋白/尿クレアチニン比0.5g/gクレアチニン以上または0.5g/day以上)

③ eGFR 50 mL/min/1.73 m²未満(40歳未満の若年者ではeGFR 60 mL/min/1.73 m²未満、腎機能の安定した70歳以上ではeGFR 40 mL/min/1.73 m²未満)

①、②は腎機能の悪化スピードが速いと考えられる所見があり、腎生検を含めた精密検査を実施して腎疾患固有の治療方針を立てるべき時期、③は末期慢性腎不全への進行が危惧され、将来的に腎代替療法などの専門治療の必要性が高いと判断されるためである。さらに、CKD診療ガイドに則った治療が困難で主治医が専門医との併診が必要と判断したときには躊躇なく腎臓専門医へ紹介すべきである。

Key Word 推算GFR, 蛋白尿, 血尿, 腎臓専門医

尿蛋白陽性者や軽度腎機能障害者は通常、自覚症状を伴わず、健診での異常を指摘されても放置されることが多い。蛋白尿も高度になると浮腫、体重増加などにより自覚症状を伴うことがあるが、1+、2+程度の蛋白尿では検尿検査以外の異常は認めないものが大半である。健診などで、検尿とeGFRに異常があれば速やかにかかりつけ医へ紹介する。かかりつけ医は『CKD診療ガイド2012』に則り、CKDの重症度分類(CGA分類)を行い、CKD進行因子のコントロールにより進行を抑制する。また、CKD発症リスクのある患者については定期的に検尿と腎機能検査を実施するべきである。

本稿では、CKDと診断された患者の適切な腎臓専門医への紹介時期について示す。

速やかに腎臓専門医へ紹介すべき場合

以下に、健診などで紹介されてきたCKD患者

について、速やかに腎臓専門医への紹介を考慮すべき状況を示す。

1. 蛋白尿に血尿も認める場合

健診の検尿検査で蛋白尿と血尿の同時陽性者が紹介されてきた場合には検尿を再検する。その結果、蛋白尿、血尿とも(+)以上の場合には腎臓専門医への紹介を考慮すべきである。健診での検尿異常者の尿異常別の予後を見ると、蛋白尿に血尿も認める場合の腎機能予後がもっとも不良であり¹⁾、腎生検を含めた適切な治療方針をなるべく早く立てる必要がある。

とくに急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)やコレステロール塞栓症など、検尿異常を契機に発見され、急速に腎不全まで進行する疾患もあることを念頭におき、他の身体所見、自覚症状などがある場合には3カ月を待たずに精密検査を行うなどの対応を行う必要がある。具体的には、3カ月以内に30%以

表 1 経皮的腎生検の禁忌と合併症

禁忌	出血傾向のある場合、片腎、嚢胞腎、水腎症、腎膿瘍、腎周囲炎、腎動脈瘤、コントロール不可能な高血圧、高度の心不全、呼吸停止不可能な患者、非協力者
合併症	腎周囲出血、血腫形成、腹腔内出血、肉眼的血尿、他臓器損傷、動静脈瘻、ショック、発熱、感染

表 2 尿所見からみた糸球体疾患の分類

	おもな臨床病型(症候群)	検尿のパターン		
		蛋白尿のみ	蛋白尿+血尿	血尿のみ
一次性 糸球体疾患	微小変化型ネフローゼ(ネフローゼ)	◎		
	膜性腎症 (ネフローゼ・慢性腎炎)	◎		
	IgA 腎症 (慢性腎炎・ネフローゼ, 持続性血尿)	△	◎	○
	膜性増殖性腎炎 (ネフローゼ・慢性腎炎)		◎	
	巣状糸球体硬化症 (ネフローゼ・慢性腎炎)	◎	○	
	半月体形成性腎炎 (急速進行性腎炎, 慢性腎炎, ネフローゼ)		◎	○
二次性 糸球体疾患	糖尿病性腎症 (ネフローゼ)	◎		
	ループス腎炎 (慢性腎炎・ネフローゼ, 持続性血尿)	◎	◎	○
	腎硬化症 (軽度蛋白尿; 1 g/day 未満)	◎		
	腎アミロイドーシス (ネフローゼ・慢性腎炎)	◎	○	

◎: もっとも高頻度, △: 低頻度, 空欄: まれ.

上の腎機能の悪化を認めるなど進行が速い場合には腎臓専門医に速やかに紹介し、治療方針を検討する。この場合、血清クレアチニンが正常範囲内であっても、GFRが30%以上悪化している場合があるので、腎機能悪化有無の評価はGFRによるべきである。近年のRPGN患者では健診での検尿異常を契機に発見されるものが著増しており²⁾、とくに最近出現した血尿・蛋白尿でCRP陽性などの炎症所見を併発する場合には、慎重な対応が求められる。

顕微鏡的血尿患者の場合、すくなくとも初回陽性時には尿細胞診や画像診断などで、尿路系の異常の有無を確認する必要がある、必要に応じ専門医への紹介も考慮する。

2. 高度蛋白尿(ステージA3)を認める場合

健診などのスクリーニング検査での試験紙法による蛋白尿陽性患者の評価には、運動や食事、希釈尿、濃縮尿などの影響を除外するため、早朝第一尿、蓄尿、尿蛋白/尿中クレアチニン比などを用いて蛋白尿の程度を評価する。蛋白尿が0.5 g/dayまたは0.5 g/gクレアチニン以上の場合には高度蛋白尿であり、腎臓専門医への紹介を原則とする。蛋白尿の原因は多岐にわたるが、末期慢性腎不全の原疾患として多い、糖尿病性腎症、慢性糸

球体腎炎、腎硬化症とも同じ原疾患であれば、蛋白尿の程度が強いほど腎機能の悪化スピードは速くなる³⁾。したがって、典型的な糖尿病性腎症を除き、蛋白尿を伴う腎疾患の確定診断には、腎生検による組織学的診断が必須である。ただし、腎生検は侵襲的な検査であるため、腎生検の適応(表1)の判断も必要である。これら糸球体疾患の場合には病型診断を適切に行い、免疫抑制薬を含めた治療の適応について、専門医のもとで適切に検討することが必要である。検尿異常のパターンから糸球体疾患の種類を想定することも可能である(表2)。

3. 経過中に腎機能の急速な悪化を認める場合

1の項にも記載したが、3カ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合には腎臓専門医に速やかに相談し、治療方針を検討する。健診や前医での直近の血清クレアチニンよりもすこしでも上昇(eGFRが低下)している場合には要注意である。降圧薬としてのレジン-アンジオテンシン系(renin angiotensin system: RAS)阻害薬などの処方後に軽度のGFRの低下は通常でも認めるが、投与後3カ月以内の30%以上の低下は腎動脈狭窄などの器質的疾患の存在を示唆しており、RAS阻害薬中止とともに、腎臓専門医での精密検査を施

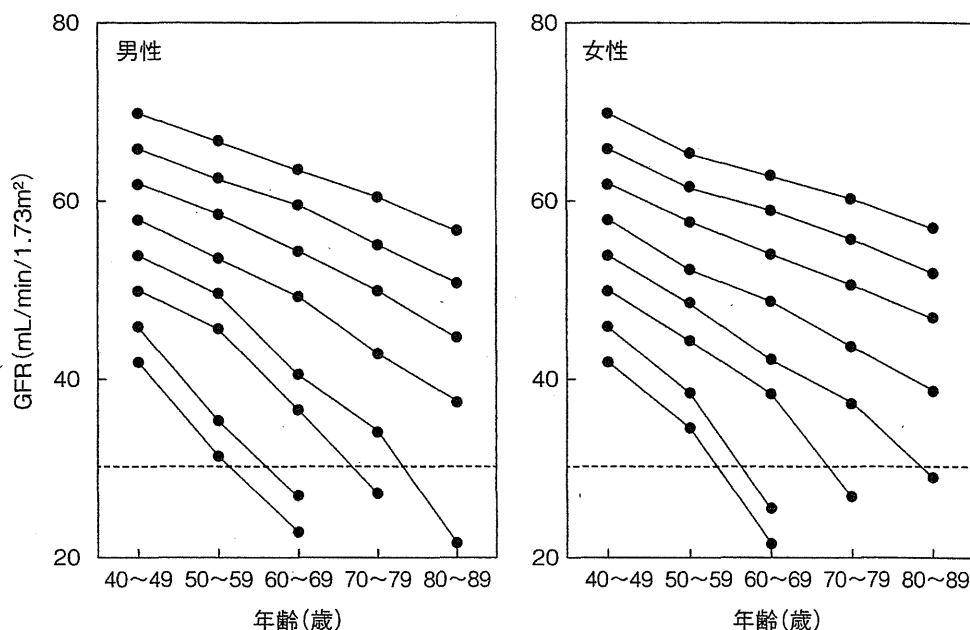


図1 加齢に伴う腎機能(GFR)低下のシミュレーション^{5,6)}
 GFR 50 mL/min/1.73 m²未満の患者(赤線)は2倍以上の速さで腎機能が低下する。

行すべき病態が疑われる。その他、心不全、薬剤性など、二次的に腎機能のさらなる悪化を認める場合がある。

CKDの経過観察中に腎臓専門医への紹介を考慮する場合

CKD ステージ G1 A2, G2 A2, G3 A1, G3 A2 では基本的にはかかりつけ医で治療を続ける。CKD としてかかりつけ医で経過観察中の患者について、以下の変化を認める場合には腎臓専門医への紹介を考慮する。

1. 経過中にA2以上の蛋白尿に血尿を認めるようになった場合

軽度の蛋白尿のみであった症例に血尿の併発を認めるようになった場合、腎機能の推移にも注意し、同時に腎機能悪化があれば、前述の RPGN など急速に腎機能の悪化する疾患を念頭におき、速やかに腎臓専門医への紹介をするべきである。一方、血尿出現と同時に尿路刺激症状や肉眼的血尿を伴う場合には、泌尿器科的疾患を念頭におき、泌尿器科専門医への紹介を考慮する。顕微鏡的血尿が持続あるいは泌尿器科的疾患が否定されたときには、腎生検の適応の有無を含め紹介を考慮する。

2. 経過中に尿蛋白ステージA3へ蛋白尿が増加した場合

尿蛋白の定量検査で 0.5 g/day (0.5 g/g クレアチニン) 以上の蛋白尿となった場合には、前項の2の病態と同様、腎機能の悪化スピード上昇が危惧され、腎生検を含めた精密検査、ならびに尿蛋白減少に向けた治療法の再確認が必要であり、専門医への紹介を考慮すべきである。

3. eGFRの経時的低下を認める場合

G3 A1, G3 A2 の CKD 患者が経過中に腎機能の低下を認めた場合には、年齢により40歳未満では推算GFR (eGFR) が 60 mL/min/1.73 m² 未満で、70歳未満では 50 mL/min/1.73 m² 未満、70歳以上では 40 mL/min/1.73 m² 未満を腎臓専門医へ紹介すべき時期としている。急激な腎機能の悪化(3カ月以内に30%以上のeGFR低下)には年齢など関係なく速やかな腎臓専門医への紹介が必要である。

一方、緩徐なeGFRの悪化の場合には年齢を重視して紹介基準を分けている。これは、わが国のCKD患者数を検討したところ、CKDステージG3以上にあたるGFRが60 mL/min/1.73 m²未満となるのは成人人口の10.64%(約1,098万人)、50 mL/min/1.73 m²未満は3.07%(約317万人)と推計されており⁴⁾、GFR 60 mL/min/1.73 m²未満の患者すべてを腎臓専門医へ紹介することは非現実的と判

表 3 『CKD診療ガイド2012』における治療目標

CKD 病期	生活習慣改善	食事指導	血圧管理	血糖値管理	脂質管理	貧血管理	骨・ミネラル対策
ステージ G1 A2	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば減塩 3~6 g/day	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満		
ステージ G1 A3	禁煙 BMI < 25	高血圧があれば減塩 3~6 g/day	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満		
ステージ G2 A2	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食 (0.8~1.0 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G2 A3	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食 (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G3a A1	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G3a A2	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G3a A3	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G3b A1	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G3b A2	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G3b A3	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G4 A1	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G4 A2	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G4 A3	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G5 A1	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G5 A2	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内
ステージ G5 A3	禁煙 BMI < 25	減塩 3~6 g/day 蛋白制限食* (0.6~0.8 g/kg/day)	130/80 mmHg 未満*2	HbA1c は 6.9% (NGSP 値) 未満	LDL-C 120 mg/dL 未満	ESA 製剤*で Hb 10~12 g/dL	Ca, P, PTH: 基準値内

ESA: 赤血球造血刺激因子, *1: 高KがあればK制限, *2: 降圧薬は原則としてRSA阻害薬を使用, #: ESA製剤使用は腎臓専門医に相談。

断されることがまずあげられる。

また、日本人の年齢別腎機能別の腎予後を見ると図1に示したように、GFR 50 mL/min/1.73 m²未満で腎機能の悪化スピードが約2倍になるものの、70歳以上のCKD患者では40 mL/min/1.73 m²未満から腎機能の悪化スピード増加が顕著となることが示されている⁵⁾。この腎機能悪化スピードの検討は主として40歳以上の成人での結果であること、40歳未満でGFR 60 mL/min/1.73 m²未満となる患者は緩徐な腎機能の悪化であっても将来的に末期腎不全へと進行する可能性があること、中高齢者とは腎原疾患が異なる可能性があることから、40歳未満の患者では腎臓専門医への紹介基準をステージG3のすべてとした。

『CKD診療ガイド2012』の改訂ではCKDステージG3をeGFR 45 mL/min/1.73 m²でG3aとG3bに分けており、従来のeGFR 50 mL/min/1.73 m²未満とeGFR 40 mL/min/1.73 m²未満を紹介基準とすることに異論もあった。CKD診療ガイド初版作成時に専門医への紹介基準をeGFR 50 mL/min/1.73 m²未満としたのは、わが国のCKD患者の心血管疾患(CVD)イベントはeGFRが60 mL/min/1.73 m²未満では腎機能の低下とともにリスクが高くなるが、eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上に比べ、eGFR 50~60 mL/min/1.73 m²未満で男性1.23倍、女性1.06倍、45~50歳未満で男性1.46倍、女性1.36倍、30~45 mL/min/1.73 m²未満で男性1.55倍、女性2.11倍であるとされ⁶⁾、eGFR 45~50 mL/min/1.73 m²の患者を紹介基準から除外することは問題であるという、これまでの日本人の疫学的事実が理由である。

4. CKD診療ガイドの目標に到達できない場合

『CKD診療ガイド2012』では、表3に示す診療目標が示されている。生活習慣の改善では禁煙、肥満のある場合にはBMI 25未満を目標としている。適正な禁煙指導や肥満の改善には生活食事指導が必要である。生活食事指導には医師だけでなく、看護師、保健師、管理栄養士、薬剤師などのコメディカルの協力が不可欠である。このためには、院内のコメディカルの活用、各地の栄養ケアステーションなどからの管理栄養士の派遣なども考慮されるが、禁煙外来の活用や腎臓専門医の勤

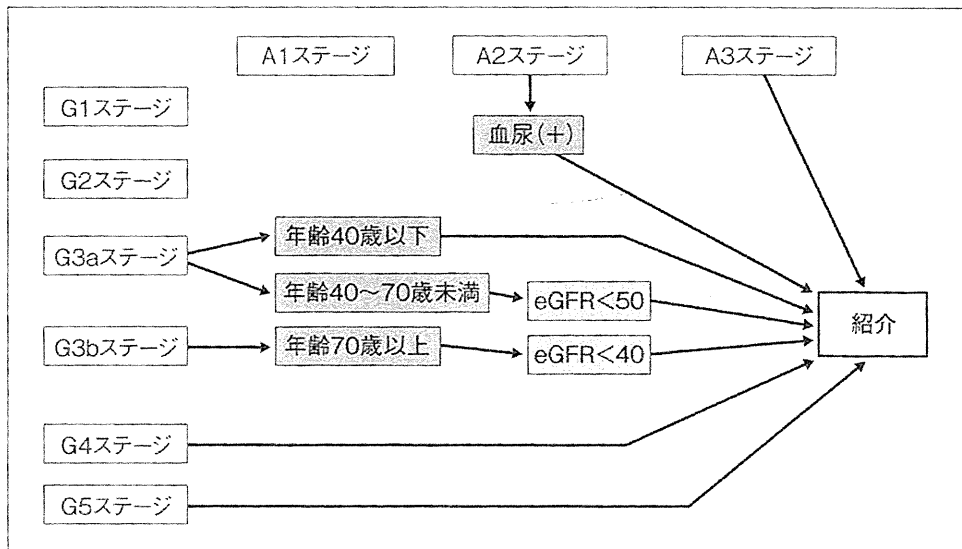


図 2 CKDステージと専門医への紹介基準

図のほか、すべてのステージにおいて、CKD 診療目標到達のために主治医が専門医への紹介を必要と判断した場合も専門医に相談する。

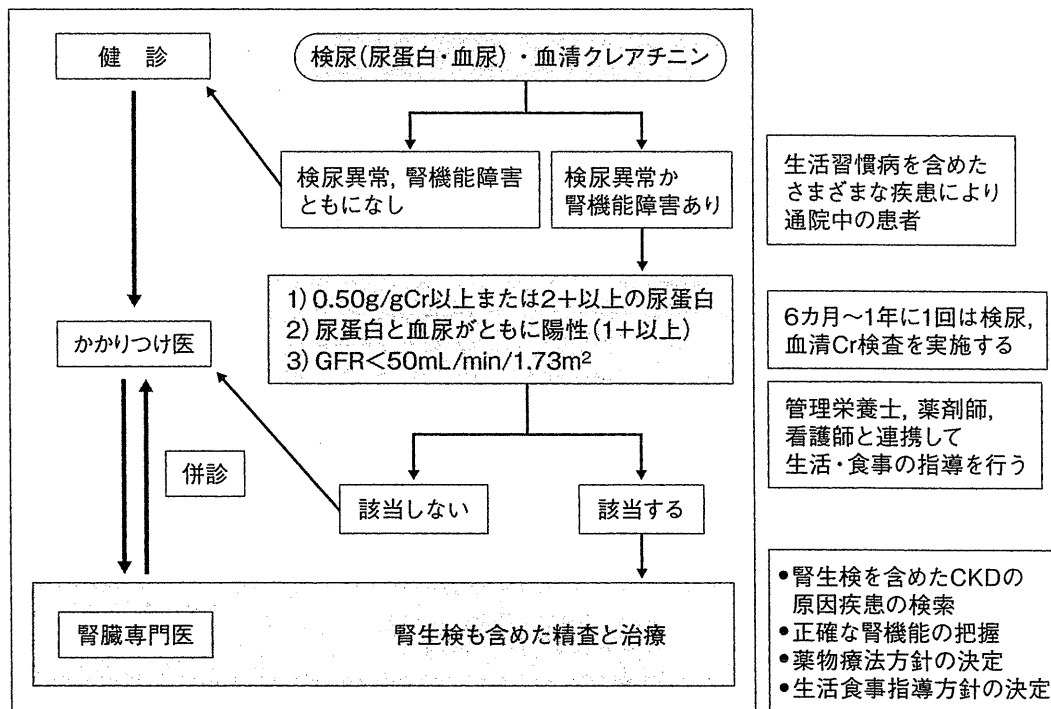


図 3 CKD診療の連携体制⁶⁾

務する医療機関の管理栄養士，看護師などの活用も一法である。CKD 診療ガイドなどを参考に，血圧，血糖，脂質のコントロールを行っても診療目標に到達できない場合には，腎臓専門医，高血圧専門医または糖尿病専門医に相談し，治療方針を検討する。貧血の進行がある場合には，腎性貧血以外の他の原因がないかまず十分に検討する。腎性貧血と判断された場合には，赤血球造血因子

(ESA)使用に際し，腎臓専門医に相談のうえで開始することが推奨される。これら専門医での治療方針が決定されたあとも，かかりつけ医と腎臓専門医は連携して患者によりよい治療を協力して実施することが重要である。以上の紹介基準を図2にまとめた。

CKD診療の連携体制

近年増加している長期間の糖尿病・高血圧の罹患後に、GFRの低下、蛋白尿の出現により発症してくるCKD患者の増加は、メタボリックシンドロームに対する対策と同様、若壮年期の生活習慣病対策の重要性を示している。そのための食事、生活習慣の改善は必須である。適切な運動による肥満の改善については一般にBMI 25未満を目標とされるが、アジア人に対してはBMI 21未満を目標とすべきとの意見もある⁷⁾。また、喫煙と腎機能障害との関連については、従来から多くの報告があり⁸⁾、禁煙は蛋白尿出現、腎機能悪化などのリスクを軽減させることが明らかとなっている⁹⁾。また、生活指導により適切な運動ならびに休養をとることなどに加え、なにより医師から処方された薬剤を確実に服用することが、表3の治療目標実現にはより有効であると考えられる。

表3に示されたステージごとの各治療目標は、項目単位ではCKD患者の予後改善を十分に期待できるエビデンス(一部エキスパートオピニオンを含む)が得られている。しかし、限られた診療時間ですべての項目を確実に指導するには限界があり、このようなエビデンス通りの診療がすべての患者に確実にに行われているとはいいがたい。従来から実地臨床においてはこのようなエビデンス・実践ギャップの存在が指摘されてきた。CKD患者に対してのエビデンス・実践ギャップの解消に

は、薬物療法の強化のみでは不可能で、かかりつけ医、腎臓専門医、コメディカルとの適切な連携体制(図3)の構築が重要である。理想の連携体制によりCKD患者の予後改善をはかることが求められている。

文献

- 1) Yamagata, K. et al.: Prognosis of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in men. *Nephron*, **91** (1): 34-42, 2002.
- 2) 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告, 急速進行性腎炎症候群の診療指針, 第2版. 日本腎臓学会誌, **53**: 509-555, 2011.
- 3) Usui, J. et al.: Heterogeneity of prognosis in adult IgA nephropathy, especially with mild proteinuria or mild histological features. *Intern. Med.*, **40**(8): 697-702, 2001.
- 4) Imai, E. et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin. Exp. Nephrol.*, **13**(6): 621-630, 2009.
- 5) Imai, E. et al.: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens. Res.*, **31**(3): 433-441, 2008.
- 6) 日本腎臓学会(編): CKD診療ガイド2012. 東京医学社, 2012.
- 7) WHO Expert Consultation: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, **363**(9403): 157-163, 2004.
- 8) Orth, S.R.: Smoking and the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**(6): 1663-1672, 2002.
- 9) Yamagata, K. et al.: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.*, **71**(2): 159-166, 2007.

* * *

Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan

Masahide Kondo · Kunihiro Yamagata · Shu-Ling Hoshi · Chie Saito · Koichi Asahi · Toshiki Moriyama · Kazuhiko Tsuruya · Tsuneo Konta · Shouichi Fujimoto · Ichiei Narita · Kenjiro Kimura · Kunitoshi Iseki · Tsuyoshi Watanabe

Received: 27 May 2013 / Accepted: 15 January 2014
© The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Our recently published cost-effectiveness study on chronic kidney disease mass screening test in Japan evaluated the use of dipstick test, serum creatinine (Cr) assay or both in specific health checkup (SHC). Mandating the use of serum Cr assay additionally, or the continuation of current policy mandating dipstick test only was found cost-effective. This study aims to examine the affordability of previously suggested reforms.

Methods Budget impact analysis was conducted assuming the economic model would be good for 15 years and

applying a population projection. Costs expended by social insurers without discounting were counted as budgets.

Results Annual budget impacts of mass screening compared with do-nothing scenario were calculated as ¥79–¥1,067 million for dipstick test only, ¥2,505–¥9,235 million for serum Cr assay only and ¥2,517–¥9,251 million for the use of both during a 15-year period. Annual budget impacts associated with the reforms were calculated as ¥975–¥4,129 million for mandating serum Cr assay in addition to the currently used mandatory dipstick test, and ¥963–¥4,113 million for mandating serum Cr assay only and abandoning dipstick test.

Conclusions Estimated values associated with the reform from ¥963–¥4,129 million per year over 15 years are considerable amounts of money under limited resources.

On behalf of the Japanese Society of Nephrology Task Force for the Validation of Urine Examination as a Universal Screening.

M. Kondo (✉) · S.-L. Hoshi
Department of Health Care Policy and Health Economics,
Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai,
Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan
e-mail: mkondo@md.tsukuba.ac.jp

K. Yamagata · C. Saito
Department of Nephrology, Faculty of Medicine, University of
Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan

K. Asahi
Department of Chronic Kidney Disease Initiatives, Fukushima
Medical University School of Medicine, 1 Hikarigaoka,
Fukushima, Fukushima 960-1295, Japan

T. Moriyama
Health Care Center, Osaka University, 1-17 Machikaneyama-
cho, Toyonaka, Osaka 560-0043, Japan

K. Tsuruya
Department of Integrated Therapy for Chronic Kidney Disease,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1
Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Fukuoka 812-8582, Japan

T. Konta
Department of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology,
Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi,
Yamagata, Yamagata 990-9585, Japan

S. Fujimoto
Department of Hemovascular Medicine and Artificial Organs,
Faculty of Medicine, University of Miyazaki, 5200 Kihara,
Kiyotake, Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan

I. Narita
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Graduate
School of Medical and Dental Sciences, Niigata University,
1-757 Chuo-ku, Niigata, Niigata 951-8510, Japan

K. Kimura
Division of Nephrology and Hypertension, Department of
Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine,
Sugao 2-16-1, Miyamae-Ku, Kawasaki City,
Kanagawa 216-8511, Japan

The most impressive finding of this study is the decreasing additional expenditures in dipstick test only scenario. This suggests that current policy which mandates dipstick test only would contain medical care expenditure.

Keywords CKD · Budget impact · Dipstick test · Mass screening · Proteinuria · Serum creatinine assay

Introduction

A consensus has been established that chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem [1, 2]. The effectiveness of its early detection and treatment to prevent progression to end-stage renal disease (ESRD) and premature death from cardiovascular disease has become widely accepted [3], while the strategy of its screening is still under debate [4]. Whereas high-risk strategies such as routine screening for diabetes patients and as a part of initial evaluation of hypertension patients are pursued in Western countries [5, 6], some argue that population strategies, such as mass screening, could be adopted in Asian countries where CKD prevalence is high [7].

Japan has a long history of mass screening programme for kidney diseases targeting school children and adults since the 1970s. Both urinalysis and measurement of serum creatinine (Cr) level have been mandated to detect glomerulonephritis in annual health checkup provided by workplace and community for adults aged ≥ 40 -year old since 1992 [8]. However, glomerulonephritis was replaced by diabetic nephropathy as the leading cause of ESRD in 1998, and the focus of mass screening policy for adults was shifted to the control of lifestyle-related diseases. In 2008, the Japanese government launched a programme, specific health checkup (SHC) and Specific Counselling Guidance, focusing on metabolic syndrome to control lifestyle-related diseases, targeting all adults between the ages of 40 and 74 years [9]. This is a combined programme of mass screening followed by health education or referral to physicians. During the process of this development of SHC, different types of screening test for kidney diseases were discussed in the health policy arena [10]. Abandonment of dipstick test to check proteinuria was initially proposed by the Ministry of Health, Labour and Welfare, which was

opposed by nephrologists who emphasised the significance of CKD. As a consequence, serum Cr assay was alternatively dropped and dipstick test remained in the list of mandatory test items [11]. From the viewpoint of CKD control, the current SHC and Specific Counselling Guidance are not adequate. Therefore, to present evidence regarding CKD screening test for the revision of SHC, which was due in 5 years from its start in 2008, the Japanese Society of Nephrology set up the Task Force for the Validation of Urine Examination as a Universal Screening. Since cost-effectiveness analysis provides crucial information for organising public health programmes such as mass screening, the task force conducted an economic evaluation as a part of their mission, which had been published elsewhere [12]. It concludes that the current policy which mandates dipstick test only is cost-effective, while a policy that mandates serum Cr assay is also cost-effective.

However, it is said that there are five hurdles to overcome in the nationwide application of health intervention: quality, safety, efficacy, cost-effectiveness and affordability (Fig. 1) [13, 14]. Among these hurdles, 'cost-effective' in the economic evaluation framework means that it is acceptable for the society to sacrifice the total value of cumulative costs with discount over the time horizon to gain additional health outcomes brought by the suggested public health programme, whereas it does not directly mean affordability that the government or the third party payer such as social insurers are able to expend required cash to implement the policy. Prevention including mass screening always accompanies costs in advance and effectiveness in the future, which instantly raises a question about its impact on health care financing over time. This paper aims to examine the fifth hurdle, that is, affordability of CKD mass screening test under Japan's health system by estimating its impact on public health care expenditure [15]. The results would have implications for CKD screening programmes not only in Japan but also for other populations with high prevalence of CKD such as Asian countries [16, 17].

Methods

We conducted a budget impact analysis of CKD screening test in SHC based on our previous economic model reporting cost-effectiveness [12]. As shown in Fig. 1, the budget impact analysis is to demonstrate budget changes in terms of cash flows, in which payer's perspective is always taken; health outcomes are excluded; and financial costs are included.

As the summary of the economic model constructed in our previous cost-effectiveness analysis is shown in Table 1, it evaluated two reform policy options based on

K. Iseki
Dialysis Unit, University Hospital of The Ryukyus, 207 Uehara,
Nishihara, Okinawa 903-0215, Japan

T. Watanabe
Department of Nephrology, Hypertension, Diabetology,
Endocrinology and Metabolism, Fukushima Medical University
School of Medicine, 1 Hikarigaoka, Fukushima,
Fukushima 960-1295, Japan

the economic model comparing do-nothing scenario with dipstick test only, serum Cr assay only, and both. The two policies were: mandate the use of serum Cr assay in addition to the current dipstick test (Policy 1); or mandate the use of serum Cr assay only and abandon dipstick test (Policy 2). Policy 1 meant that the current SHC practice, which was a mandatory 100 % use of dipstick test with 60 % use of serum Cr assay at discretion, would become a

mandatory 100 % use of both dipstick test and serum Cr assay; while Policy 2 meant that the current practice would switch to the mandatory 100 % use of serum Cr assay and no use (0 %) of dipstick test. The latter assumption was made by the change in diagnosis criterion of diabetes [18], in which a blood test to check the level of haemoglobin A1c instead of a dipstick test to check urinary sugar level had become pivotal. And the model estimator comparing

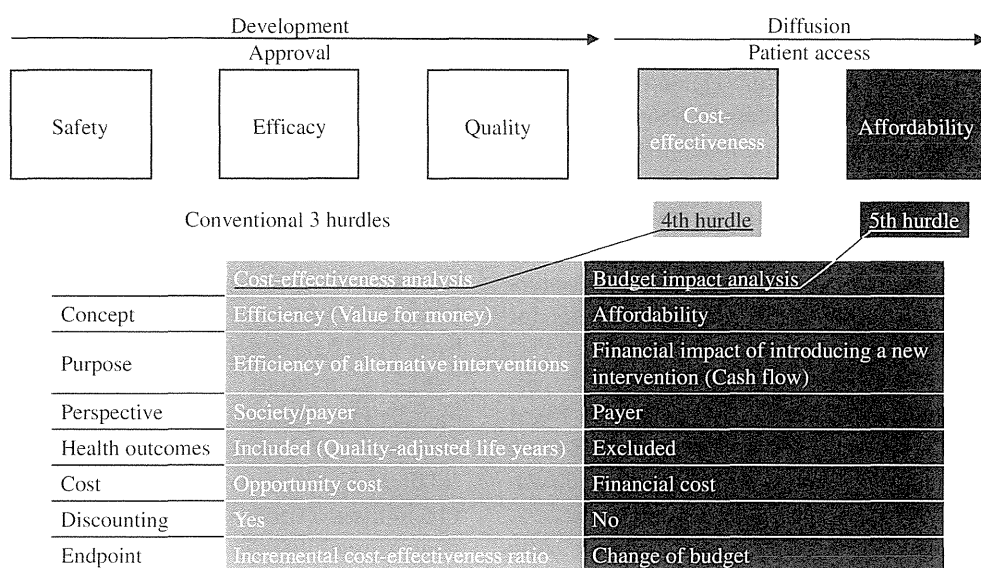


Fig. 1 In addition to conventional three hurdles for approval through development phase, two modern hurdles for patient access through diffusion phase are widely recognised these years: 4th hurdle for cost-effectiveness and 5th hurdle for affordability. These hurdles are appraised by cost-effectiveness analysis and budget impact analysis, respectively. Cost-effectiveness analysis concerns efficiency of

resources use based on the valuations of cost and effectiveness at the same time comparing technical alternatives, while budget impact analysis concerns affordability of the government or the third party payer by demonstrating changes of cash flows as a result of making an intervention accessible for the population

Table 1 Summary of cost-effectiveness of chronic kidney disease (CKD) screening test in Japan

Objective The study aims to assess the cost-effectiveness of population strategy, i.e. mass screening, for CKD control and Japan’s health checkup reform

Methods Cost-effectiveness analysis was carried out to compare test modalities in the context of reforming Japan’s mandatory annual health checkup for adults. A decision tree and Markov model with societal perspective were constructed to compare dipstick test to check proteinuria only, serum creatinine (Cr) assay only, or both

Results Number of screened patients and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) of mass screening compared with do-nothing were calculated as 832 patients out of 100,000 participants and ¥1,139,399/QALY (US \$12,660/QALY) for dipstick test only; 3,448 patients and ¥8,122,492/QALY (US \$90,250/QALY) for serum Cr assay only; and 3,898 patients and ¥8,235,431/QALY (US \$91,505/QALY) for both. Number of additionally screened patients and ICERs associated with the reform were calculated as 1,061 (3,898 from 2,837) patients out of 100,000 participants and ¥9,325,663/QALY (US \$103,618/QALY) for mandating serum Cr assay in addition to the currently used mandatory dipstick test (Policy 1), and 611 (3,448 from 2,837) patients ¥9,001,414/QALY (US \$100,016/QALY) for mandating serum Cr assay and applying dipstick test at discretion (Policy 2). The decrease of new haemodialysis patients compared with do-nothing in the fifth year and tenth year were estimated as 0.293 %/1.128 % for dipstick test only, 5.092 %/4.380 % for serum Cr assay only, and 5.094 %/4.380 % for both. The decrease of new haemodialysis patients associated with the reform was 1.249 %/1.346 % for Policy 1 and 1.251 %/1.346 % for Policy 2

Conclusions Taking a threshold to judge cost-effectiveness according to World Health Organization’s recommendation, i.e. three times gross domestic product per capita of ¥11.5 million/QALY (US \$128 thousand/QALY), a policy that mandates serum Cr assay is cost-effective. The choice of continuing the current policy which mandates dipstick test only is also cost-effective. Results suggest that a population strategy for CKD detection such as mass screening using dipstick test and/or serum Cr assay can be justified as an efficient use of health care resources in a population with high prevalence of the disease

Source Kondo et al. [12]

do-nothing scenario with dipstick test only scenario reflected the choice of continuing the current policy. Our budget impact analysis evaluated these policy options.

Health care budget impact is defined as a forecast of rates of use (or changes in rates of use) with their consequent short- and medium-term effects on budgets and other resources to help health service managers plan such changes [19]. We took the following three steps in our analysis: (1) the estimation of annual incremental budget per person, (2) the estimation of annual number of adults who would uptake SHC and (3) the estimation of budget impact by combining the results from (1) and (2).

The first step (1) was implemented on our economic model assuming that the annual economic model would be good for 15 years (Table 2). It included costs borne by adults and social insurers from the societal perspective, while costs of sectors other than health and productivity losses were uncounted. Costs expended by social insurers without discounting were counted as budgets. Costs for screening were fully borne by social insurers, and costs for further detailed examination and treatment at health facilities were 70 % reimbursed except in case of dialysis. Fixed co-payment for dialysis patients, ¥10,000 (US\$100, US\$1 =¥100) per month, was subtracted from the total cost. Assumed annual budgets per person are shown in Table 2.

In the second step (2), we used a population projection for Japan [20], and sex and age structure was applied to our

annual economic model. We assumed that the uptake of SHC was fixed at 41.3 % for 15 years [21]. In the third step (3), estimated annual incremental budgets per person were multiplied by estimated annual number of adults who would uptake SHC.

Results

Table 3 shows the model estimators of budget impact. Compared with do-nothing scenario, total additional expenditure of dipstick test only decrease from ¥79 million (US\$0.79 million) in the first year (2012) to ¥−1,067 million (US\$−10.67 million) in the fifteenth year (2026); those of serum Cr assay only increase from ¥2,505 million (US\$25.05 million) to ¥9,235 million (US\$92.35 million); those of both dipstick test and serum Cr assay increase from ¥2,517 million (US\$25.17 million) to ¥9,251 million (US\$92.51 million); and those of status quo increase from ¥1,542 million (US\$15.42 million) to ¥5,122 million (US\$51.22 million). These estimators are also shown in Fig. 2. The breakdown of additional expenditures for screening and curative care is also reported in Table 3. Additional expenditures for screening are almost constant: ¥16 million (US\$0.16 million) for dipstick test only, ¥8 million (US\$0.08 million) for serum Cr assay only, ¥20 million (US\$0.2 million) for dipstick test and serum Cr assay, and ¥18 million (US\$0.18 million) for status quo. Decreases or increases during the 15 years are attributable to the changes in additional expenditure for curative care.

Table 4 shows the results of budget impact analysis in the same way focusing on the two policy options. Compared with status quo, the budget impacts as total additional expenditure of Policy 1 which requires serum Cr assay increase from ¥975 million (US\$9.75 million) in the first year (2012) to ¥4,129 million (US\$41.29 million) in the fifteenth year (2026); and those of Policy 2 which requires serum Cr assay and abandons dipstick test increase from ¥963 million (US\$9.63 million) to ¥4,113 million (US\$41.13 million). These are drawn in Fig. 3 as well. Breakdowns of screening and curative care are also reported in Table 4. Additional expenditures for screening are almost constant: ¥2 million (US\$0.02 million) for Policy 1, and ¥−10 million (US\$−0.1 million) for Policy 2. Increases during the 15 years are attributable to the changes in additional expenditure for curative care.

Discussion

We estimate the budget impacts of CKD screening test in SHC, of which use has been found cost-effective elsewhere [12]. With regard to two reform policy options: mandate

Table 2 Assumptions for budget impact analysis

1. The annual economic model is good for 15 years	
2. Annual budgets per person (costs in the economic model [12])	
Screening	
Dipstick test only	¥ 267 (¥267)
Serum Cr assay only	¥138 (¥138)
Dipstick test and serum Cr assay	¥342 (¥342)
Detailed examination at clinic or hospital	¥17,500 (¥25,000)
CKD treatment	
Stage 1	¥84,000 (¥120,000)
Stage 2	¥102,900 (¥147,000)
Stage 3	¥235,900 (¥337,000)
Stage 4	¥555,100 (¥793,000)
Stage 5	¥691,600 (¥988,000)
ESRD treatment	¥5,880,000 (¥6,000,000)
Heart attack treatment	
1st year	¥1,946,000 (¥2,780,000)
2nd year and after	¥125,300 (¥179,000)
Stroke treatment	
1st year	¥700,000 (¥1,000,000)
2nd year and after	¥125,300 (¥179,000)
3. A population projection for Japan [17] is used and sex and age structure is applied for the annual economic model	
4. The uptake of SHC is fixed at 41.3 % for 15 years [18]	