

質低下作用ならびに酸化ストレス低下作用を介して、腎機能の保持・改善に働く可能性を期待させるものである。

しかし、日本人においてCKD患者の予後改善を評価するRCTは行われておらず、今後、そのような臨床試験が必要と思われる。特に、ストロングスタチンを用いた積極的脂質管理が、患者数が圧倒的に多いCKDステージ3程度の患者で、末期腎不全への進行とともにCVDを抑制できるのかを明らかにすることは、今後のCKD診療のあり方に大きな貢献をもたらすことになるであろう。

## 文 献

- 1) 日本腎臓学会編集. CKD診療ガイド2009. 東京：東京医学社；2009.
- 2) 日本腎臓学会編集. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 東京：東京医学社；2009.
- 3) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.
- 4) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
- 5) Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1246-61.
- 6) Ikewaki K, Schaefer JR, Frischmann ME, Okubo K, Hosoya T, Mochizuki S, et al. Delayed in vivo catabolism of intermediate-density lipoprotein and low-density lipoprotein in hemodialysis patients as potential cause of premature atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2615-22.
- 7) Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084-91.
- 8) Mänttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995;26:670-5.
- 9) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71:159-66.
- 10) Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982;2:1309-11.
- 11) Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:713-21.
- 12) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41 (4 Suppl 3):I-IV, S1-91.
- 13) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 東京：日本動脈硬化学会；2007.
- 14) Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;112:171-8.
- 15) Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, Yoshida T, Hirao K, Uchida Y. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009;206:512-7.
- 16) Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:601-9.
- 17) Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557-63.
- 18) Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748-54.
- 19) Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98-104.
- 20) Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1448-54.

- 21) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 22) Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Breevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- 23) Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1266-73.
- 24) Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117-24.
- 25) Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-16.
- 26) Navaneethan SD, Pensini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2009;Issue 3: CD007784.
- 27) Navaneethan SD, Nigwekar SU, Perkovic V, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2009; Issue 3: CD004289.
- 28) Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
- 29) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
- 30) SHARP homepage. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/>
- 31) 吉田茂. クレストール<sup>®</sup>錠使用成績調査における安全性と有効性. *Prog Med* 2007;27:1159-89.
- 32) Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004;102: 52-60.
- 33) Vidt DG, Harris S, McTaggart F, Ditmarsch M, Sager PT, Sorof JM. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2006;97:1602-6.
- 34) Sawara Y, Takei T, Uchida K, Ogawa T, Yoshida T, Tsuchiya K, et al. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Intern Med* 2008;47:1505-10.
- 35) 星佐弥子, 船木威徳, 西村英樹, 樋口千恵子, 佐中孜. 脂質異常症を合併したCKD患者に対するロスバスタチンの治療成績. *腎と透析* 2009;67:267-70.
- 36) 大澤勲, 小林則善, 堀越哲, 富野康日己. 高コレステロール血症を伴った腎機能障害患者に対するロスバスタチンの有用性. *医学と薬学* 2009;61: 217-24.
- 37) Kobayashi K, Kishi M, Atumi T, Bertolaccini ML, Makino H, Sakairi N, et al. Circulation oxidized LDL forms complexes with  $\beta$ 2-glycoprotein I: Implication as an atherogenic autoantigen. *J Lip Res* 2003;44:716-26.
- 38) Lopez D, Kobayashi K, Merrill JT, Matsuura E, Lopez LR. IgG autoantibodies against  $\beta$ 2-glycoprotein I complexed with a lipid ligand derived from oxidized low-density lipoprotein are associated with arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Dev Immunol* 2003;10:203-11.
- 39) Lopez D, Garcia-Valladares I, Palafox-Sanchez CA, De La Torre IG, Kobayashi K, Matsuura E, et al. Oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes and autoantibodies to oxLig-1/beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2004;121:426-36.
- 40) Kasahara J, Kobayashi K, Maeshima Y, Yamasaki Y, Yasuda T, Matsuura E, et al. Clinical significance of serum oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes in patients with chronic renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2004;98:c15-24.
- 41) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; Dec 8. [Epub ahead of print]

< 2011年5月6日 受稿 >

## 慢性腎臓病 CKD の実地診療へのアプローチ

### その2

慢性腎臓病CKDをどのようにとらえ治療をすすめるか

# CKDとその治療管理の歴史とガイドライン

綿谷博雪・前島洋平・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／わたたに・ひろゆき まえしま・ようへい  
まきの・ひろふみ

### はじめに

慢性腎臓病 chronic kidney disease (CKD)は、米国腎臓財団から2002年に提唱された新たな疾病概念であるが、全世界へと普及してきている。日本では主としてかかりつけ医を対象に2007年に日本腎臓学会から「CKD診療ガイド」が刊行され、2009年に改訂された。また、2009年に「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」が日本腎臓学会から刊行されている。

本稿ではCKDの治療管理の歴史について、またCKD診療ガイドに基づいたCKD診療について、そしてCKDの今後の課題や展望について概説する。

### CKDの疾患概念とその背景

わが国の腎臓領域における最大の問題はCKDの進行による透析患者数の増加である。末期腎不全による慢性維持透析患者数は毎年約1万人ずつ増加し2009年末で290,675人に達し、また年間の新規透析導入患者数も37,573人と増加傾向にあり、国民医療費増加の要因となっている<sup>1)</sup>。

新規透析導入の原疾患は、以前は慢性糸球体腎炎が第1位であったが、10数年前からは糖尿病性腎症が第1位となり、また高血圧症・動脈硬化に伴う腎硬化症からの透析導入患者数も増加傾向である。しかしながら、透析患者はCKD患者の氷山の一角であり、日本腎臓学会の疫学調査によ

ると、その背後に約1,330万人のCKD患者の存在が推定されている。すなわち、成人の8人に1人がCKD患者ということになり、CKDはcommon disease (国民病)である<sup>2)</sup>。

さらに、CKDは末期腎不全のみならず、心不全や心筋梗塞、脳卒中などの心血管疾患 cardiovascular disease (CVD)の強力な発症危険因子であることが明らかとなった<sup>3)</sup>。その背景には内皮細胞障害、微小炎症 microinflammation を基盤とする心腎連関機序が存在するものと考えられる。心疾患と脳血管疾患は、日本人の死因の第2位、3位を占めることから、CKDをCVDの危険因子と認識し、発症や進展を予防することが重要である。

このような背景からCKDの概念が提唱され、その重要性が認識されつつある。CKD患者の早期発見、早期からの治療管理により、CVD発症・末期腎不全への進展抑制も可能であり、医療経済・患者のQOLの面からも、CKD対策の強化が必要である。

### CKDの概念と歴史

CKDの概念は、2002年に米国腎臓財団により設立されたKidney Diseases Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)にてはじめて提唱された。CKDは、従来の腎疾患の細かく複雑な疾患分類体系とは異なり、多くの腎疾患やさらに広い病態や症候を包含する概念である。

- 末期腎不全による慢性維持透析患者数は毎年約1万人ずつ増加し2009年末で290,675人に達し、また年間の新規透析導入患者数も37,573人と増加傾向にあり、国民医療費増加の要因となっている。
- しかしながら、透析患者はCKD患者の氷山の一角であり、日本腎臓学会の疫学調査によると、その背後に約1,330万人のCKD患者の存在が推定されている。すなわち、成人の8人に1人がCKD患者ということになり、CKDはcommon disease(国民病)である。
- さらに、CKDは末期腎不全のみならず、心不全や心筋梗塞、脳卒中などの心血管疾患cardiovascular disease(CVD)の強力な発症危険因子であることが明らかとなった。

図1 CKDの定義  
(文献2)より引用)

① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか  
—特に蛋白尿の存在が重要—

②  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

①、②のいずれか、または両方が3ヵ月以上持続する。

なお、日常診療において日本人のGFRは以下の推算式で算出する。  
(推算GFR; eGFR)  

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$
(女性は  $\times 0.739$ )

図1にCKDの定義を示す。CKDとは、糸球体濾過量glomerular filtration ratio(GFR)で表される腎機能の低下があるか、もしくは腎臓の障害を示唆する所見が慢性的に(3ヵ月以上)持続するものすべてを包含している<sup>2)</sup>。腎臓の障害とは、微量アルブミン尿を含む蛋白尿などの尿異常、片腎や多発性嚢胞腎などの画像異常、病理所見が該当する。日常臨床では、CKDは蛋白尿と $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ で診断する。表1にCKDのステージ分類を示す。

1995年に米国腎臓財団は腎臓病領域のevidence-based medicine(EBM)に基づく初めての診療ガイドラインとして、Dialysis Outcomes Quality Initiative(DOQI)ガイドライン(透析患者が対象)を作成した。その後、より早期の腎障害の段階も包含するK/DOQIガイドラインへと発展した<sup>4)</sup>。2004年にはKDIGO(Kidney Disease Improving

Global Outcomes)が設立され、K/DOQIガイドラインをふまえてCKDの定義・分類が作成され2005年に報告された。

日本では、2005年に日本腎臓学会CKD対策委員会が設置され、2006年には日本透析医学会、日本小児腎臓病学会などの関連学会や、日本腎臓財団などの協力のもと日本CKD対策協議会が設立された。さらに、日本腎臓学会CKD対策委員会が中心となりプロジェクト「日本人のGFR推算式」が立ち上げられ、日本人に適合したGFR推算式が作成・公表された。2007年9月には日本腎臓学会より「CKD診療ガイド」が刊行され、2009年に改訂された<sup>2)</sup>。また2006年に日本腎臓学会に、CKD診療ガイドライン作成学術委員会が設置され、2009年に「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」<sup>5)</sup>が刊行された。

- CKD とは、糸球体濾過量 glomerular filtration ratio (GFR) で表される腎機能の低下があるか、もしくは腎臓の障害を示唆する所見が慢性的に (3ヵ月以上) 持続するものすべてを包含している。
- 2007 年 9 月には日本腎臓学会より「CKD 診療ガイド」が刊行され、2009 年に改訂された。また 2006 年に日本腎臓学会に、CKD 診療ガイドライン作成学術委員会が設置され、2009 年に「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」が刊行された。

表1 CKD のステージ分類

病期ステージ	重症度の説明	GFR ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
	ハイリスク群	≥ 90 (CKD リスクファクターを有する状態で)
1	腎障害は存在するが、GFR は正常または亢進	≥ 90
2	腎障害が存在し、GFR 軽度低下	60～89
3	GFR 中等度低下	30～59
4	GFR 高度低下	15～29
5	腎不全	< 15

透析患者 (血液透析, 腹膜透析) の場合には D, 移植患者の場合には T をつける

(文献 2) より引用

### 「CKD 診療ガイド」と「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」について

わが国の CKD 患者は成人の 8 人に 1 人と膨大な数に上る一方、腎臓専門医数は約 3,000 名にとどまる。したがって、かかりつけ医と腎臓専門医が密接に連携して CKD 診療に取り組む必要がある。そのためのツールとして「CKD 診療ガイド」が作成された<sup>2)</sup>。本書は主としてかかりつけ医向けに作成されたが、CKD の概念、定義、診断法、治療法が明確に記載され、腎臓専門医とかかりつけ医との診療連携の指針を示している。一方、「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」は主として腎臓専門医向けの内容として作成され、CKD 診療に関する研究論文をワーキンググループが収集、評価し、それに基づく診療指針を提示したものである<sup>5)</sup>。「CKD 診療ガイド」は主とし

て作成委員のコンセンサスに基づくのに対して、「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」は日本腎臓学会が公表するガイドラインとしてははじめて EBM に立脚したものである。

### CKD の治療

慢性腎疾患は元来有効な治療法がなく徐々に進行し末期腎不全に至ると認識されていたが、早期からの積極的介入により CKD 進展抑制/治療が可能となることが明らかになってきた。慢性糸球体腎炎のうちわが国で最も多い IgA 腎症では扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用により寛解 (尿異常の消失) が可能となり、糖尿病性腎症においても早期からの積極的介入による寛解、退縮が報告されている。

CKD 診療ガイドでは、① 0.5 g/g・Cr (随時尿) 以上または 2 + 以上の蛋白尿、② eGFR 50 ml/

- CKD 診療ガイドでは、① 0.5 g/g・Cr (随時尿) 以上または 2+ 以上の蛋白尿、② eGFR 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、③ 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1 + 以上)、のいずれかに該当する場合は速やかに腎臓専門医に紹介し、腎生検を含めた精査と今後の治療方針を決定する様推奨されている。
- すなわち患者の QOL を著しく損なう末期腎不全への進行を阻止すること、そして CVD の新規発症を抑制することである。
- 降圧目標は 130/80 mmHg 未満、蛋白尿が 1 g/日以上の場合にはさらに厳格に 125/75 mmHg 未満が推奨されている。

min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、③ 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1 + 以上)、のいずれかに該当する場合は速やかに腎臓専門医に紹介し、腎生検を含めた精査と今後の治療方針を決定する様推奨されている<sup>2)</sup>。

CKD 治療の目的としては次の二つがあげられる。すなわち患者の QOL を著しく損なう末期腎不全への進行を阻止すること、そして CVD の新規発症を抑制することである。そのためには病態の連鎖を断ち切る集学的治療が必要であり、生活習慣の是正 (肥満の改善、禁煙、食事療法) を行い、高血圧、糖尿病、脂質異常症、貧血、原疾患に対する治療を総合的に行う。「CKD 診療ガイド 2009」にも CKD 各ステージにおける診療指針が明記されている<sup>2)</sup>。なかでも高血圧に対する治療は重要であり、厳格な降圧により腎機能低下を遅延させることが可能である。高血圧は CKD の発症、進展リスクになる一方、CKD 自体が高血圧の原因・増悪因子となる。降圧目標は 130/80 mmHg 未満、蛋白尿が 1 g/日以上の場合にはさらに厳格に 125/75 mmHg 未満が推奨されている。ACE (angiotensin converting enzyme: アンジオテンシン変換酵素) 阻害薬や ARB (angiotensin II type 1 receptor blocker: アンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬) などの RA (レニン-アンジオテンシン) 系抑制薬は糖尿病性腎症のみならず非糖尿病 CKD においても蛋白尿減少効果、腎保護効果が報告されており、原則として第一選択として用いる。降圧目標が達成できない場合には病態に

応じて利尿薬か Ca 拮抗薬の併用療法を考慮するが、多くの場合多剤併用療法が必要となる。アルブミン尿、蛋白尿は CKD 進行・CVD 発症のリスク因子であり、降圧と同時に蛋白尿の減少を目指すことは腎保護のみならず CVD の発症抑制においても重要である。

GFR が 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満となる CKD ステージ 3~5 では、腎機能障害進行・CVD イベントのリスクが増加する。また、腎障害をきたす可能性のある薬剤 (NSAIDs, アミノ配糖体系やペニシリン系、セフェム系などの抗菌薬)、造影剤を用いた検査や、脱水などによる腎機能の急激な低下にも注意を払う必要がある。

#### 今後の CKD の展望

CKD の概念が提唱されてから 2011 年で 9 年が経過し、その間多くのエビデンスが集積される一方で現在の病期分類は必ずしも予後を正確に反映しないなど新たな問題点も提起されてきた。2009 年 10 月にロンドンにて開催された KDIGO のコントラバシー・カンファレンスでは、世界各国より集積された 50 以上のコホート、150 万人以上のデータを用いて、GFR 低下と尿蛋白が総死亡、CVD による死亡、ESRD などのアウトカムに与える影響についてメタ解析が行われ、CKD の定義、ステージ分類について再評価がなされた<sup>6)</sup>。その結果、原疾患により予後が異なるため臨床分類として原疾患を記載する、ステージ 3 を a (45~

- 原疾患により予後が異なるため臨床分類として原疾患を記載する、ステージ3を3a(45~59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)と3b(30~44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)に分割する、すべてのステージで尿蛋白を測定し評価する、というコンセンサスに至った。
- 2007年度より厚生労働省「腎臓病重症化予防のための戦略研究 Frontier of Renal Outcome Modification in Japan (FROM-J)」が開始されている。

a		ACR mg/g		A1		A2	A3	
		GFR ml/min/1.73m <sup>2</sup>		<10	10 ~29	30~ 299	300~ 1,999	≥2,000
G1	≥90							
G2	60~ 89							
G3a	45~ 59							
G3b	30~ 44							
G4	15~ 29							
G5	<15							

b
臨床分類
糖尿病
高血圧
糸球体腎炎
移植後

図2 新CKDステージ分類案(a)と新臨床分類案(b) (文献6)より引用)

59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)と b(30~44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)に分割する、すべてのステージで尿蛋白を測定し評価する、というコンセンサスに至った。

これらの点を考慮し改訂されたCKDステージ分類・臨床分類案を図2に示す。この分類案では、すべての病期で尿蛋白を評価しリスクを層別化する。CKDステージ分類の細分化により、適切な評価とそれに基づく治療方針の決定が可能となる一方、簡便さが失われ、かかりつけ医での実用面での問題点が懸念される。

2007年度より厚生労働省「腎臓病重症化予防のための戦略研究 Frontier of Renal Outcome Modifi-

cation in Japan (FROM-J)」が開始されている。本研究では、かかりつけ医と腎臓専門医の連携を促進するCKD重症化予防診療システムの有用性を検討するが、5年後の透析導入患者数を予測値よりも15%減少させることが成果目標である。筑波大学山縣邦弘教授を主任研究者とし、全国18都県、49医師会のかかりつけ医により2,417名のCKD患者が登録され、介入A、B群に医師会単位で割りつけられ研究が進行中である。介入A群では、CKD診療ガイドに準拠した診療を行い、介入B群では、生活食事指導、受診促進、診療支援ITシステムなどの積極介入が加わる。

---

2012年には最終研究結果が公表される予定であるが、CKD重症化予防・透析導入患者増加の抑制につながる効果的なCKD診療連携、診療支援システムの確立が期待される。

また、CKD患者におけるCKDの認知度はいまだに低いことから、厚労科学研究「CKDに関する普及啓発のあり方に関する研究」が平成22年度より開始された(分担研究者：前島洋平)。本研究班(主任研究者：昭和大学腎臓内科秋澤忠男教授)ではCKD普及啓発ツール・CKD病診連携マニュアルを開発し、CKDの早期発見・早期治療を可能とすることを目標としている。

#### おわりに

わが国のCKD患者数は成人人口の8人に1人と膨大である。今後のCKD診療には「CKD診療ガイド」「CKD診療ガイドライン」を基にした非腎臓専門医におけるCKD診療指針の普及啓発、CKD病診連携システムの構築が必要である。CKD

患者の早期発見、適切な治療管理により、末期腎不全患者が減少し、維持透析患者数増加が抑制されることが期待される。

#### 文 献

- 1) 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)
- 2) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2009，東京医学社，東京，2009
- 3) Go, A.S. et al. : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351 : 1296-1305, 2004
- 4) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 : S1-266, 2002
- 5) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009，東京医学社，東京，2009
- 6) Levey, A.S. et al. : The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2010 Dec 8 (Epub ahead of print)



## Design and methods of a strategic outcome study for chronic kidney disease: Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan

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 · Advisory Committee for FROM-J

Received: 11 June 2009 / Accepted: 10 November 2009 / Published online: 18 December 2009  
© Japanese Society of Nephrology 2009

### Abstract

**Background** The continuous increase in the number of people requiring dialysis is a major clinical and socioeconomical issue in Japan and other countries. This study was designed to encourage chronic kidney disease (CKD) patients to consult a physician, enhance cooperation between nephrologists and general practices, and prevent the progression of kidney disease.

**Methods** Subjects comprise CKD patients aged between 40 and 74 years consulting a general physician, and patients in CKD stage 3 with proteinuria and diabetes or hypertension. This trial is a stratified open cluster-randomized study with two intervention groups: group A (weak intervention) and group B (strong intervention). We have recruited 49 local medical associations (clusters) in 15 different prefectures, which were classified into four

---

K. Yamagata (✉)  
Department of Nephrology, Institute of Clinical Medicine,  
Graduate School of Comprehensive Human Sciences,  
University of Tsukuba, 1-1-1, Ten-oudai, Tsukuba,  
Ibaraki 305-8575, Japan  
e-mail: k-yamaga@md.tsukuba.ac.jp

H. Makino  
Department of Medicine and Clinical Science,  
Okayama University Graduate School of Medicine,  
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

T. Akizawa  
Division of Nephrology, Department of Medicine,  
Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

K. Iseki  
Dialysis Unit, University Hospital of The Ryukyus,  
Okinawa, Japan

S. Itoh  
Division of Nephrology, Endocrinology and Vascular Medicine,  
Tohoku University Graduate School of Medicine, Miyagi, Japan

K. Kimura  
Department of Nephrology and Hypertension, St. Marianna  
University School of Medicine, Kanagawa, Japan

D. Koya  
Division of Endocrinology and Metabolism, Kanazawa Medical  
University, Ishikawa, Japan

I. Narita  
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata  
University Graduate School of Medical and Dental Science,  
Niigata, Japan

T. Mitarai  
Division of Nephrology and Hypertension, Saitama Medical  
Center, Saitama Medical School, Saitama, Japan

M. Miyazaki  
Department of Internal Medicine, Miyazaki Clinic,  
Miyazaki, Japan

Y. Tsubakihara  
Department of Nephrology, Osaka General Medical Center,  
Osaka, Japan

T. Watanabe  
Department of Internal Medicine III, Fukushima Medical  
University School of Medicine, Fukushima, Japan

T. Wada  
Department of Laboratory Medicine, Institute of Medical,  
Pharmaceutical and Health Sciences, Faculty of Medicine,  
Kanazawa University, Ishikawa, Japan

O. Sakai  
Japan Kidney Foundation, Tokyo, Japan

regions (strata) based on the level of increase rate of dialysis patients. The patients in group A clusters were instructed initially to undergo treatment in accordance with the current CKD treatment guide, whereas patients in group B clusters were not only instructed in the same fashion but also received support from an information technology (IT)-based system designed to help achieve the goals of CKD treatment, consultation support centers, and consultations by dietitians visiting the local general practice offices. We assessed the rates of continued consultation, collaboration between general practitioners and nephrologists, and progression of CKD (as expressed by CKD stage).

**Conclusion** Through this study, filling the evidence-practice gap by facilitating effective communication and supporting general physicians and nephrologists, we will establish a CKD care system and decrease the number of advanced-stage CKD patients.

**Keywords** Chronic kidney disease · Evidence-practice gap · Cluster-randomized study · Educational intervention · Cooperation between nephrologists and general physicians

## Introduction

The number of dialysis patients is continually increasing, with consequent rises in medical costs for the treatment of end-stage kidney disease (ESKD) patients becoming a socioeconomical concern worldwide. In fact, there are 2,153.2 dialysis patients per million of population in Japan [1]. Chronic dialysis treatment not only reduces the quality of life (QOL) of patients [2, 3] but also places considerable financial strain on society, with annual medical costs of five to six million yen per dialysis patient, or total expenses of one trillion yen. Moreover, it is estimated that there are more than ten million chronic kidney disease (CKD) patients in Japan [4]. Previous studies suggested that CKD is one of the most important risk factors for cardiovascular disease, among known risk factors of diabetes, hypertension, hyperlipidemia, obesity, smoking, and lifestyle-related disease [5–8]. Therefore, early detection and control of CKD are also important in terms of preventing cardiovascular complications and deaths.

The definition of CKD first appeared in the Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) Guidelines issued by the National Kidney Foundation (NKF) in 2002 [9], and was revised by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) in 2005 [10]. Since then, the definition of CKD and renal function assessment methods are being accepted worldwide. CKD is defined as kidney damage or glomerular filtration rate (GFR)  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> for

3 months or more, irrespective of cause. The concept of CKD comprehensively addresses a wide range of kidney patients, including ESKD and transplant patients. It is important to establish appropriate, consistent, and specific treatment and prevention-based care systems according to the progression of kidney disease. The Ministry of Health, Labor, and Welfare organized a study group to design strategic outcome studies and discuss the following research subjects: prevention of diabetes, prevention of suicide and depression (2005), cancer prevention, and AIDS/HIV prevention (2006), which have been started. Following these studies, a strategic study to improve the progression of CKD was planned based on these social and scientific demands to reduce new patients with initiation of renal replacement therapy due to ESKD, termed the Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J).

Diabetic nephropathy, nephrosclerosis due to hypertension, and chronic glomerulonephritis are three major primary renal diseases in ESKD, not only in Japan but also in Western countries [1]. In Japan, the proportion of new ESKD patients due to chronic glomerulonephritis has recently been decreasing, while that of diabetic nephropathy is rapidly increasing. If this trend continues, in 5 years, patients undergoing dialysis due to diabetic nephropathy will account for 50.82% of the total whereas those with chronic glomerulonephritis will account for 19.54%. In other words, the primary renal disease in half of dialysis patients will be diabetic nephropathy, and the number of dialysis patients with chronic glomerulonephritis will decrease by 17%. The decreasing trend in chronic glomerulonephritis is due to annual urinalysis screening programs established by the Japanese government [11]. Also, more attention should be paid to preventing deterioration of renal function in patients with diabetic nephropathy and nephrosclerosis.

Although diabetic nephropathy is the primary underlying disease in dialysis patients in many developed countries, it has been showing a decreasing trend in some regions and countries, including Denmark. In Denmark, after a steady increase from 52 in 1990 to 183 in 2002, the number of dialysis patients with diabetic nephropathy decreased by 15%, to 155–156 patients per million people [12]. This indicates that aggressive management of both blood pressure and glucose, administration of renin angiotensin system (RAS) inhibitors, and advice on lifestyle can reduce ESKD with diabetic nephropathy by more than 15%. According to the 2002 diabetes survey conducted by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, only 33.3% of patients in Japan had controlled their HbA1c to less than 6.5%, and these interventions are expected to achieve marked effects. Furthermore, although 50.2% of males and 38.3% of females aged 40 years or

older in Ibaraki Prefecture showed hypertension, only 41.9% and 49.2% of them, respectively, were receiving antihypertensive treatment [13], and blood pressure was not adequately controlled in about 50% of those who were receiving treatment [14]. Appropriate interventions are assumed to bring about noticeable effects in Japan, in which RAS inhibitors have not been used effectively as antihypertensive therapy, although a slight increase has occurred in recent years [15].

Recently, the CKD Clinical Practice Guide for future treatment methods was developed by the Japanese Society of Nephrology [16], describing the treatment target for every CKD stage. Although all items of the treatment method were supported by clinical evidence, there were no prospective studies showing the effect of practices such as the CKD Clinical Practice Guide targets on renal and cardiovascular outcomes in sufficient number of CKD patients.

In this strategic CKD study, a prospective stratified cluster-randomized trial to examine the effectiveness of a care system designed to prevent progression of CKD through collaboration between nephrologists and general physicians was selected. One of the goals of the study is a 15% reduction in the estimated number of new dialysis patients in 5 years by increasing the rates of compliance with the CKD Clinical Practice Guide. The study also aims to encourage CKD patients to see their family physician, consult a nephrologist, and receive nutritional and lifestyle advice, while discussing health care measures to reduce the number of new dialysis patients.

## Hypotheses of study

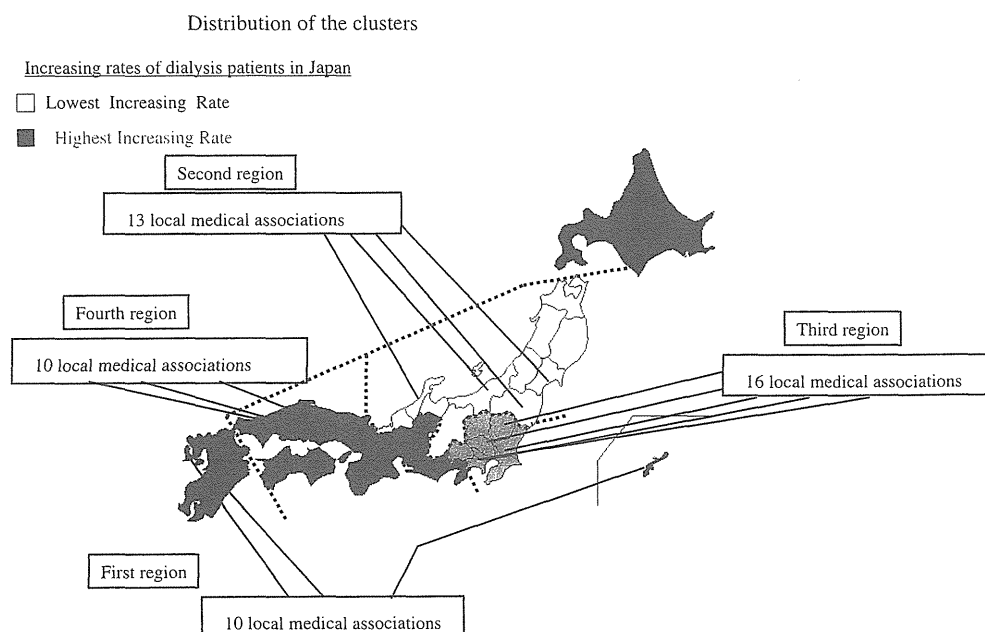
The study hypothesis encompasses the following four core issues:

1. Clinical practice in accordance with the Japanese CKD Clinical Practice Guide will improve the prognosis of CKD patients and reduce the speed of renal function deterioration.
2. Education-based interventions for CKD patients by registered dietitians and other co-medicals will help achieve strict CKD treatment goals in accordance with the Japanese CKD Clinical Practice Guide.
3. Collaboration concerning clinical practices among general physicians, nephrologists, and co-medicals will reduce the gap between clinical practice and evidence-based care measures, and improve the rate of continued consultation and prognosis in CKD patients.
4. These active interventions to improve CKD treatment will achieve the desired effects in terms of medico-economics.

## Subjects and methods

### Study organization and duration

Since the increase in the rate of dialysis patients varies from region to region in Japan [17], we divided the country into four regions (Fig. 1) as strata, so that they would



**Fig. 1** Distribution of the clusters. We have recruited 49 local medical associations (clusters) in 15 different prefectures, which were classified into four regions (strata) based on the level of increase in the rate of dialysis patients [17]

include at least one managing facility and two or more clusters. The primary intervention study duration is from October 2008 to March 2012.

#### Rationale for setting the number of patients

This project aims to examine whether or not intervention can reduce the incidence of dialysis patients by 15% over the next 5 years. Regarding the calculation, we estimated the annual decrease in GFR as 0.59 ml/min/year (standard deviation (SD) 0.04 ml/min/year), based on changes in renal function among healthy Japanese people who underwent health checkups [17, 18] and the rate of renal deterioration in patients in CKD stage 3 with diabetes or hypertension [mean serum creatinine = 1.69 mg/dl (SD = 0.57 mg/dl), annual decrease rate = 5.93 ml/min/year (SD 4.321 ml/min/year),  $n = 569$ ] [18, 19]. The required study size was calculated as 2,038 when the unknown intracluster correlation coefficient was assumed to be 0.5. We determined the required number as 2,264 for groups A and B, assuming that 10% would withdraw. We applied the simple number of 2,500 (1,250 for each group) as the target number of patients to perform this study.

#### Eligible patients

Each registered general physician obtained written informed consent for the study from eligible patients. They were formerly registered after the data center verified their eligibility. Inclusion criterion were: (1) age between 40 and 74 years; (2) in CKD stage 1, 2, 4, or 5; (3) in CKD stage 3 with proteinuria (ratio of urinary protein/urinary creatinine  $\geq 0.3$ , or proteinuria  $\geq 1+$ ) and diabetes or hypertension.

Dialysis patients and those who did not consent were excluded from this study.

#### Assignment and randomization

This trial is a stratified open cluster-randomized study with two intervention groups: group A (weak intervention) and group B (strong intervention). We have recruited 49 local medical associations (clusters) in 15 different prefectures, which were classified into four regions (strata) based on the level of increase in the rate of dialysis patients (Fig. 1). Each local medical association recruited 10–58 general physicians by whom patients in this study has been treated. Local medical associations are randomized when the enrolment period is completed.

#### Intervention methods

Patients in group A clusters are instructed initially to undergo treatment in accordance with the current CKD

treatment guide only, whereas patients in group B clusters are not only instructed in the same fashion but also receive consultations by dietitians visiting the local general practice offices. In addition, the data center closely monitors the treatment status and provides the group B general practice office with comments on the data.

#### Goals for the treatment of chronic kidney disease (groups A and B)

Participants in the study, or patients, will receive treatment according to the CKD Clinical Practice Guide [16]. Table 1 shows a summary of targets for CKD treatment applied to all patients. In patients with CKD, lifestyle modifications to avoid obesity and stop smoking are necessary. Strict blood pressure control (less than 130/80 mmHg), strict blood sugar control (HbA1c <6.5%), and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol control (LDL-C <120 mg/dl) are shown as targets for CKD treatment. The standards for referral from general physicians to nephrologists are as follows: (1) ratio of urinary protein/urinary creatinine  $\geq 0.5$ , or proteinuria  $\geq 1+$ ; (2) estimated GFR (eGFR) <50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; (3) both proteinuria and hematuria positive ( $\geq 1+$ ); and (4) when family physicians judge that patients should consult a nephrologist. Estimated GFRs in this study are calculated using the following formula:

$$\text{eGFR}(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2) = 194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cre}^{-1.094} (\times 0.739 \text{ in the case of women}).$$

#### Monitoring of treatment status by the data center (only group B)

The data center closely monitors the treatment status and provides the group B general practice office with comments on the data. In addition, the data center will provide information on the patients scheduled to visit the office, examinations, and treatment that patients should undergo on their next visit, patients who did not visit hospitals as scheduled, those who are going to receive lifestyle/dietary advice, and those who meet the conditions for referral to nephrologists. The center also monitors patients and their schedules: the next consultation date, required examinations, details of treatment and care provided, and advice on lifestyle and nutrition. The centers will contact patients by mail, telephone, or email a week before the consultation day and encourage those who have not consulted a physician for over 2 months to receive care, trying to prevent their withdrawal from treatment. To facilitate referrals to nephrologists, the centers send a list of patients who meet the criteria for referral to the physicians and clinical research coordinators (CRCs).

**Table 1** CKD practice guide target in this study

CKD stages	Lifestyle	Diet	Blood pressure	Blood sugar	Lipid metabolism	Hemoglobin
Stage 1	Smoking cessation BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	
Stage 2	Smoking cessation BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	
Stage 3	Smoking cessation BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives DPI: 0.6–0.8 g/kg/day	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	Hb 10–12 g/dl
Stage 4	Smoking cessation BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives DPI: 0.6–0.8 g/kg/day Potassium restriction	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	Hb 10–12 g/dl
Stage 5	Smoking cessation BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	Sodium chloride <6 g/day for hypertensives DPI: 0.6–0.8 g/kg/day Potassium restriction	<130/80 mmHg	HbA1c <6.5%	LDL-C <120 mg/dl	Hb 10–12 g/dl
Others			<125/75 mmHg If proteinuria >1 g/day			

BMI body mass index, DPI dietary protein intake

### Nutrition and lifestyle improvement (only group B)

Registered dietitians provide support according to the instructions and advice from family physicians. They help patients achieve their CKD treatment goals, explaining to patients about examination results, achievements in CKD care, and their implications. Registered dietitians receive training so that they will be able to provide integrated and consistent advice.

### Data collection

At each consultation, physicians will measure patients' blood pressure, and check their blood pressure conditions at home. Examinations or surveys will be performed every 6 months regarding body weight, abdominal circumference, smoking status, fasting serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), potassium, hemoglobin (Hb), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), uric acid, total protein, albumin, fasting blood glucose, HbA1c (only in the case of diabetes), urinary creatinine levels, amount of urinary proteins, eGFR, number of patients referred by nephrologists, number of new dialysis patients, and incidence of cardiovascular events.

### Parameters for assessment

Primary parameters for assessment are: (1) the rate of continuous clinic visits of CKD patients, (2) the proportion of patients under cotreatment between general physicians and nephrologists, and (3) annual changes in CKD stage.

Secondary parameters are: (1) the proportion of adherence to the complete CKD treatment guide, (2) the rate of achievement of blood pressure goals, (3) the number of subjects with 50% reduction in urinary protein, (4) the number of subjects with a doubling of serum creatinine or 50% reduction in eGFR, (5) yearly changes in the number of patients starting renal replacement therapy, and (6) the incidence of cardiovascular events.

### Statistical analysis

Statistical analyses will be performed using an intent-to-treat approach. Differences in primary endpoints between intervention groups are described by their 95% confidence intervals. The declining velocity of eGFR is tested by analysis of variance, using the efficacy of interventions as fixed effects and cluster effects as random effects. We employ a generalized linear model with age, gender, complications, and previous GFR as covariates where appropriate. The significance level on both sides in hypothesis testing is set at 0.05.

For secondary endpoints, we will use analysis of variance with a generalized linear model.

#### Ethical considerations

This study is being conducted in accordance with the Ethical Guidelines for Clinical Studies (revised on December 28, 2004, of the Ministry of Health, Labor, and Welfare) and the Ethical Guidelines for Epidemiological Studies (revised on August 16, 2007, of the Ministries of Education, Culture, Sports, Science, and Technology/Health, Labor, and Welfare). All medical professionals involved in this study must comply with these ethical standards. This study is a Central Institutional Review Board (Central IRB) program, and the Committee on Ethics in Strategic Research of the Kidney Foundation, Japan, will examine and approve implementation plans and their revision.

#### Discussion

The purpose of this study is to enhance cooperation between nephrologists and general physicians, improve lifestyle and dietary advice provided by registered dietitians at general physicians' offices, and offer measures to control blood pressure and other critical parameters in practice, thereby filling the evidence-practice gap, which will slow the progression of kidney disease.

Recently, the concept of chronic kidney disease has been announced not only in Japan, but also throughout the world [9, 10]. There are more than ten million CKD patients in Japan [4], and so CKD is regarded as a public health problem.

CKD guidelines for general physicians or patients have been published in European countries [9, 20–22]. The USA is also preparing similar measures for CKD [23, 24]. In Japan, annual urinalysis for early detection of renal disease started in the 1970s [11, 25], and a serum creatinine test was included in health examinations as early as 1989 to detect kidney failure among adults aged 40 years or older [26]. However, the number of dialysis patients is increasing by approximately 4% each year. It is necessary to implement more appropriate measures to reduce the rate of new dialysis patients in Japan as soon as possible.

In 2007, the Japanese Society of Nephrology established the CKD Clinical Practice Guide to help family physicians provide care for CKD patients. The guide suggests that lifestyle and dietary advice on obesity prevention [27], smoking cessation [28], and a sodium-restricted diet, and treatment for metabolic disorders [29, 30], hypertension [31], and hyperlipidemia [32] are effective to prevent progression of CKD. However, most people are not making

sufficient efforts to manage their own health condition [13]. It is necessary to show the effect on the progression of CKD of treatment as part of the Clinical Practice Guide. Our challenge is to obtain sufficient evidence regarding the efficacy of filling the evidence-practice gap in preventing deterioration of renal function among Japanese patients.

We set the following conditions for patient eligibility in this study: CKD patients aged between 40 and 74 years; patients in CKD stage 1, 2, 4 or 5; and patients in CKD stage 3 with a high level of urinary protein and diabetes or hypertension. Proteinuria is known as the strongest predictor of decreasing renal function [13, 33], and the aggressive management of blood pressure and glucose [29, 31] and administration of RAS inhibitors [34–36] prevent the deterioration of renal function. The reason for the condition regarding urinary proteins in stage 3 patients is that we need to register patients showing significant deterioration in renal function [37].

Regarding lifestyle and dietary advice, we have prepared a list of instructions and advice for individual patients on a priority basis, so that registered dietitians can design a guidance schedule based on the priority list and provide consistent advice. In this study, we focus on preventing progression of CKD in the early stage by giving priority to Japanese CKD practice guide goals. We are preparing a long-term guidance method covering a wide range of health management items while seeking ways to reduce the evidence-practice gap as much as possible.

We predict significant positive effects in intervention group B (increased collaboration in clinical practice) in terms of increases in the rate of continued consultation and collaboration between nephrologists and other physicians, and reduced CKD stage progression as a result of instructions and advice from registered dietitians, compared with intervention group A. This study was designed to examine the effectiveness of a support system for collaborative CKD diagnosis and treatment by conducting a cluster-randomized controlled trial. We expect that this study will help improve clinical practices for CKD patients and provide high-quality clinical findings of global standard. Although the number of CKD patients in Japan is estimated to be more than ten million, there are only 3,000 nephrologists. If effective collaboration is established among nephrologists in CKD care, it will have a significant positive impact on renal care systems. In the area of renal care, few large-scale intervention studies have been performed on kidney care systems, except those aimed to assess the efficacy of drug interventions. Little progress has been made in the development of infrastructure for clinical studies and research environments in Japan. This study is expected not only to help develop the infrastructure required for clinical renal studies but also to generate valuable findings.

## Progress of the study

Prior to the study, we selected 15 management facilities and 49 local medical associations, registered 491 family physicians (between April and June 2008), and registered 2,494 study participants on a provisional basis (between April and October 15, 2008), 2,413 of whom were randomly divided into intervention groups A (1,211) and B (1,202) in units of medical associations (or clusters) in September 2008. We started the intervention study on October 20, 2008.

**Acknowledgments** We express our thanks to the doctors and dietitians who participated in this study. We also express our thanks for the continuous support from members of the Japanese Society of Nephrology, the Japan Dietetic Association, and the Japanese Medical Association. We further thank Dr. Toshiyuki Imasawa, Dr. Chie Saitoh, Dr. Hirayasu Kai, Dr. Hideto Takahashi, Dr. Masafumi Okada, and Ms. Mariko Doi for valuable discussion and preparation of this manuscript. This study was supported by a grant for a strategic outcome study project from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

## References

- Nakai S, Masakane I, Akiba T, Iseki K, Watanabe Y, Itami N, et al. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). *Ther Apher Dial*. 2007;11:411–41.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154–69.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:S112–9.
- Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. *Clin Exp Nephrol*, 2009.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629–36.
- 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.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:203–10.
- Brugts JJ, Knetsch AM, Mattace-Raso FU, Hofman A, Witteman JC. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2659–65.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:S1–266.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089–100.
- Yamagata K, Takahashi H, Suzuki S, Mase K, Hagiwara M, Shimizu Y, et al. Age distribution and yearly changes in the incidence of end-stage renal disease in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:433–43.
- Sorensen VR, Hansen PM, Heaf J, Feldt-Rasmussen B. Stabilized incidence of diabetic patients referred for renal replacement therapy in Denmark. *Kidney Int*. 2006;70:187–91.
- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int*. 2007;71:159–66.
- Heagerty A. Optimizing hypertension management in clinical practice. *J Hum Hypertens*. 2006;20:841–9.
- Usami T, Nakao N, Fukuda M, Takeuchi O, Kamiya Y, Yoshida A, et al. Maps of end-stage renal disease and amounts of angiotensin-converting enzyme inhibitors prescribed in Japan. *Kidney Int*. 2003;64:1445–9.
- CKD Clinical Practice Guidelines: Japanese Society of Nephrology (written and edited), First edition, Tokyo Igakusha, 2007.
- Usami T, Koyama K, Takeuchi O, Morozumi K, Kimura G. Regional variations in the incidence of end-stage renal failure in Japan. *JAMA*. 2000;284:2622–4.
- Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res*. 2008;31:433–41.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851–60.
- Churchill DN, Blake PG, Jindal KK, Toffelmire EB, Goldstein MB. Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(Suppl 13):S289–91.
- Burden R, Tomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med*. 2005;5:635–42.
- Nicholls K. Prevention of progression of kidney disease: diabetic nephropathy—CARI guidelines. *Aust Fam Physician*. 2007;36:137–8.
- IV. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37:S182–238.
- Neumann ME. Results in KEEP's first report show progress in early identification of CKD patients. *Nephrol News Issues*. 2003;17:84–7.
- Yamagata K, Takahashi H, Tomida C, Yamagata Y, Koyama A. Prognosis of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in men. *Nephron*. 2002;91:34–42.
- Ishida K, Ishida H, Narita M, Sairenchi T, Saito Y, Fukutomi H, et al. Factors affecting renal function in 119 985 adults over three years. *QJM*. 2001;94:541–50.
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:383–91.
- Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients—absence of evidence or evidence of absence?. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:226–36.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977–86.

30. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103–17.
31. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:646–61.
32. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2084–91.
33. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:1468–74.
34. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:939–45.
35. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:809–17.
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861–9.
37. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, De Zeeuw D, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2582–90.



## CKD・地域医療連携への取り組み

\*<sup>1</sup>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

\*<sup>2</sup>社団法人日本腎臓学会理事長

前島洋平\*<sup>1</sup> 槇野博史\*<sup>1,2</sup>

### はじめに

末期腎不全により透析導入となる患者は増加の一途をたどり、日本透析医学会の統計によると、2008年末のわが国の慢性維持透析患者数は28万人超で、毎年約1万人のペースで増え続けている。その背景には、約1,330万人の慢性腎臓病(CKD)患者が予備軍として存在する。また、蛋白尿および腎機能の低下すなわちCKDは、末期腎不全のリスクであるばかりでなく、心血

管疾患の独立した危険因子となること(心腎連関)が明らかとなっている。このような背景から、2006年に日本慢性腎臓病対策協議会が日本腎臓学会などを中心に設立された。

筆者(槇野)は日本腎臓学会の理事長として、社会に開かれた腎臓学会の活動の展開を最大の課題として取り上げ、その内容として、CKD対策の推進と学際的活動の強化を掲げてきた。慢性腎臓病対策委員会を引き続き日本腎臓学会の重点事業推進委員会とし、「臨床研究推進委員会」と「学際的展開委員会」とを設けた(図1)。こ

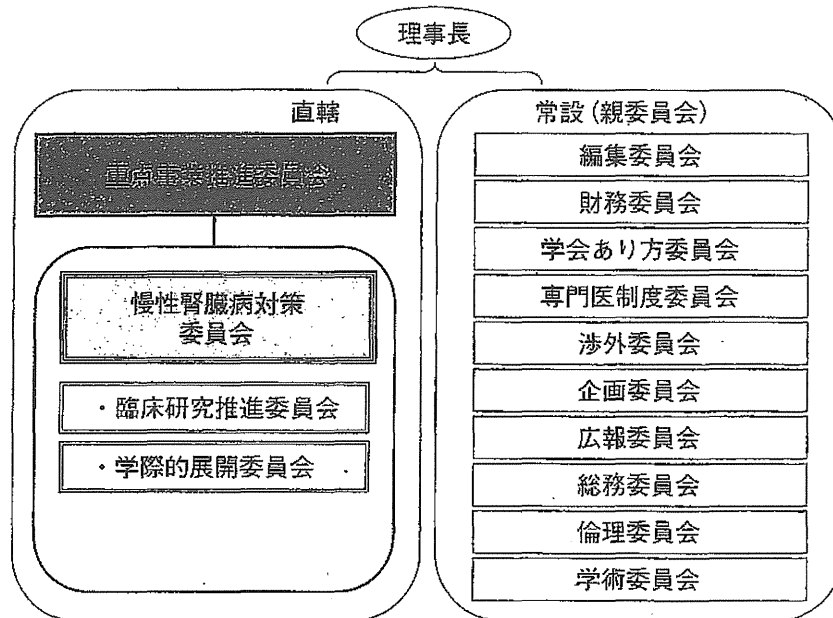


図1 日本腎臓学会の委員会構成(全体)

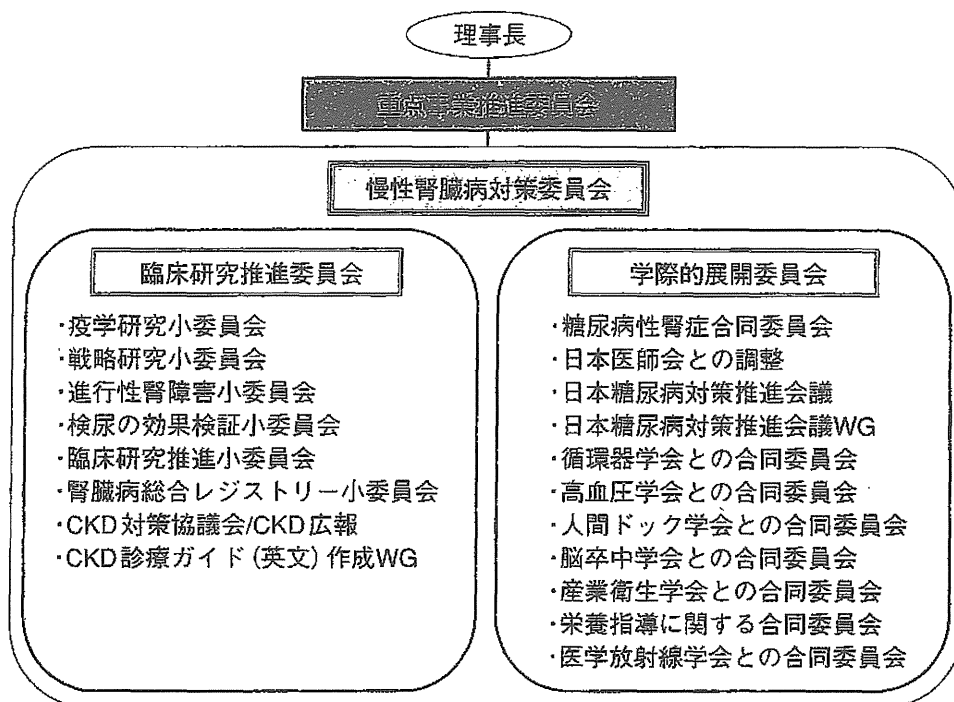


図 2 慢性腎臓病対策委員会の構成

の臨床研究推進委員会のなかに戦略研究小委員会を新たに設置し、「腎疾患重症化予防のための戦略研究(Frontier of Renal Outcome Modification in Japan ; FROM-J)」の研究リーダーである筑波大学山縣邦弘先生に小委員会の委員となつていただき、本研究を全面的に支援して、地域での CKD の進行を抑制して透析患者の減少に繋げるよう協力体制を構築させていただいている(図 2)。

本稿では、FROM-J 研究の現況、岡山市での CKD 地域医療連携への取り組みなどについて紹介する。

## FROM-J 研究について

日本腎臓学会は、2007 年および 2009 年に非腎臓専門医/かかりつけ医での CKD 診療レベルの向上を目的に「CKD 診療ガイド」を刊行した。「CKD 診療ガイド」<sup>1)</sup>には CKD の定義、病期分類、診断、治療、フォローアップなどについて記述されている。なかでも CKD のフォローアップの章では、CKD 患者の腎臓専門医への紹

介基準と、その後の病診連携についてが記載され(図 3)、また、CKD 各病期における診療指針が明記されている。腎臓専門医が提唱する CKD 診療が、かかりつけ医を含む非腎臓専門医に徹底される状況を作り出すことが腎疾患重症化予防における最重要課題である。

これらの背景より、厚生労働省は戦略研究のテーマとして CKD を採択し、2007 年度より日本腎臓財団が研究実施団体となり、FROM-J が開始された<sup>2)</sup>。本研究の課題名は、「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」と定められている。また本研究の成果目標は、「慢性腎疾患診療ガイドの遵守率、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数を 5 年後に予測される透析導入患者数の 15%減少した値とする」と定められている。

本研究では、40 歳以上 75 歳未満の CKD ステージ 1~5 の CKD 患者を対象とし、なかでもステージ 3 では蛋白尿陽性で、かつ糖尿病もしくは高血圧症を有する症例を対象としている

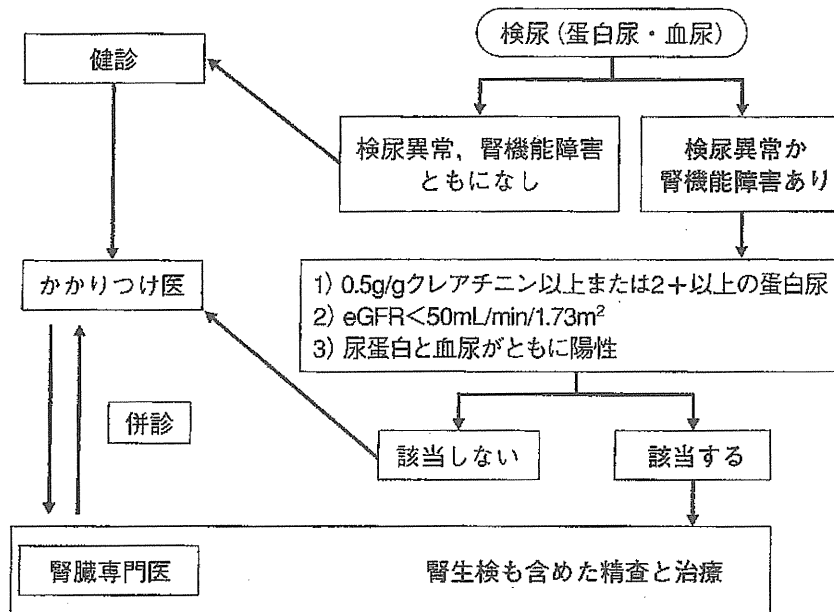


図 3 CKD の病診連携システム案(文献 4 より引用)

表 CKD のステージ分類

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
	ハイリスク群	≥90
1	腎障害は存在するが、GFR は正常または亢進	≥90
2	GFR 軽度低下	60~89
3	GFR 中等度低下	30~59
4	GFR 高度低下	15~29
5	腎不全	<15

透析患者(血液透析, 腹膜透析)の場合には D, 移植患者の場合には T を付ける。

(CKD ステージについては表参照)。

主要評価項目は、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、である。また副次評価項目として、1)CKD 診療目標の実施率、2)血圧の管理目標達成率、3)尿蛋白 50%減少達成率、4)血清クレアチニン値の 2 倍化到達数、eGFR 50%低下到達数、5)新規透析導入患者数の年次

推移、6)心血管疾患の発生率、を設けている。

透析増加率に地域差が存在することから、その高低により全国を 4 ブロックに区分し、各ブロックから合計 15 の地域の中核となる幹事施設が公募にて選出されたが、中国地方を含むブロックにおいては岡山大学も参加している。

本研究の実施には、地区医師会およびかかりつけ医の協力が不可欠である。そこで、日本医師会に本研究への協力が依頼され、また日本医師会から各都道府県へ協力要請がなされた。また日本腎臓学会は、研究計画作成段階より全面的に本研究のバックアップを行っている。

介入方法については、介入 A 群(「CKD 診療ガイド」に準拠した診療を行う)と介入 B 群(A 群の内容に加えて、管理栄養士による生活・食事指導、受診促進、目標達成度の外部評価を定期的に行い、より積極的に介入)に、各地区医師会(クラスター)単位で無作為に割り付ける「クラスターランダム化比較研究」となっている。介入 B 群では、生活・栄養指導の担い手として管理栄養士の協力が必須であるが、日本栄養士会へ協力が要請され、具体的な指導内容の検討から派遣管理栄養士の選定に至るまで全面的な

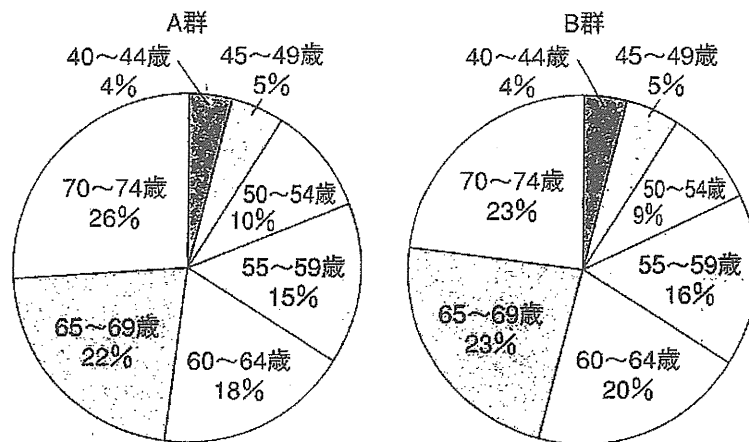


図 4 参加患者年齢別割合

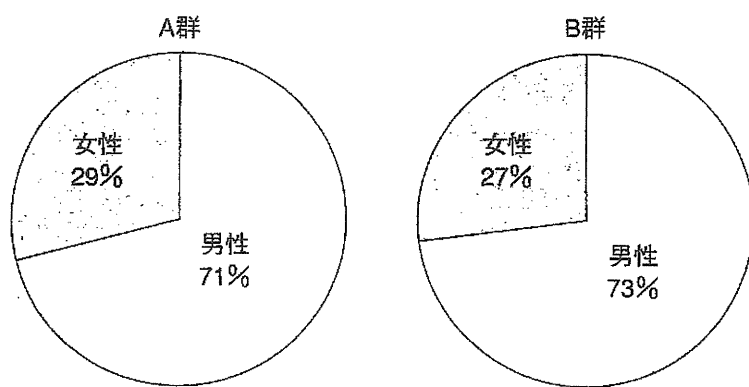


図 5 参加患者性別割合

サポートが得られている。

## FROM-J 研究の進捗状況

2008年4月より開始されたFROM-J研究には、全国18都県、49地区医師会、医会から556名のかかりつけ医の参加が得られた。そのうち、491名のかかりつけ医から2,494名のCKD患者の仮登録がなされた。登録開始から3カ月余りで上記のような多数の患者登録がなされており、参加かかりつけ医の先生方のご助力・ご熱意に感謝したい。最終的に、488かかりつけ医より、介入A群1,211名、介入B群1,206名、計2,417名の患者が本登録された。

参加患者の年齢別割合、性別割合、CKDステージ別割合を図4、5、6に示す。

参加患者年齢別割合では、介入A群、介入

B群とも65歳以上が半数弱、60歳以上では60%以上となり、高齢者の割合が多い(図4)。その背景には、加齢に伴うGFRの低下も影響している可能性が考えられる。

参加患者性別割合では、介入A群、介入B群とも男性が7割以上を占め、男性の参加率が高い結果となっている(図5)。

次に、参加患者CKDステージ別割合では、介入A群、介入B群ともステージ3が半数近くを占め、次にステージ2の患者が多くなっている。本研究では、ステージ3の患者は蛋白尿を有し、糖尿病もしくは高血圧を有する条件となっており、CKDステージ進行のリスクが高いと考えられるが、当初の想定比率に近い形で参加が得られている(図6)。

また、本研究ではかかりつけ医が主体となるが、研究参加かかりつけ医のみでなく、地区医