

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

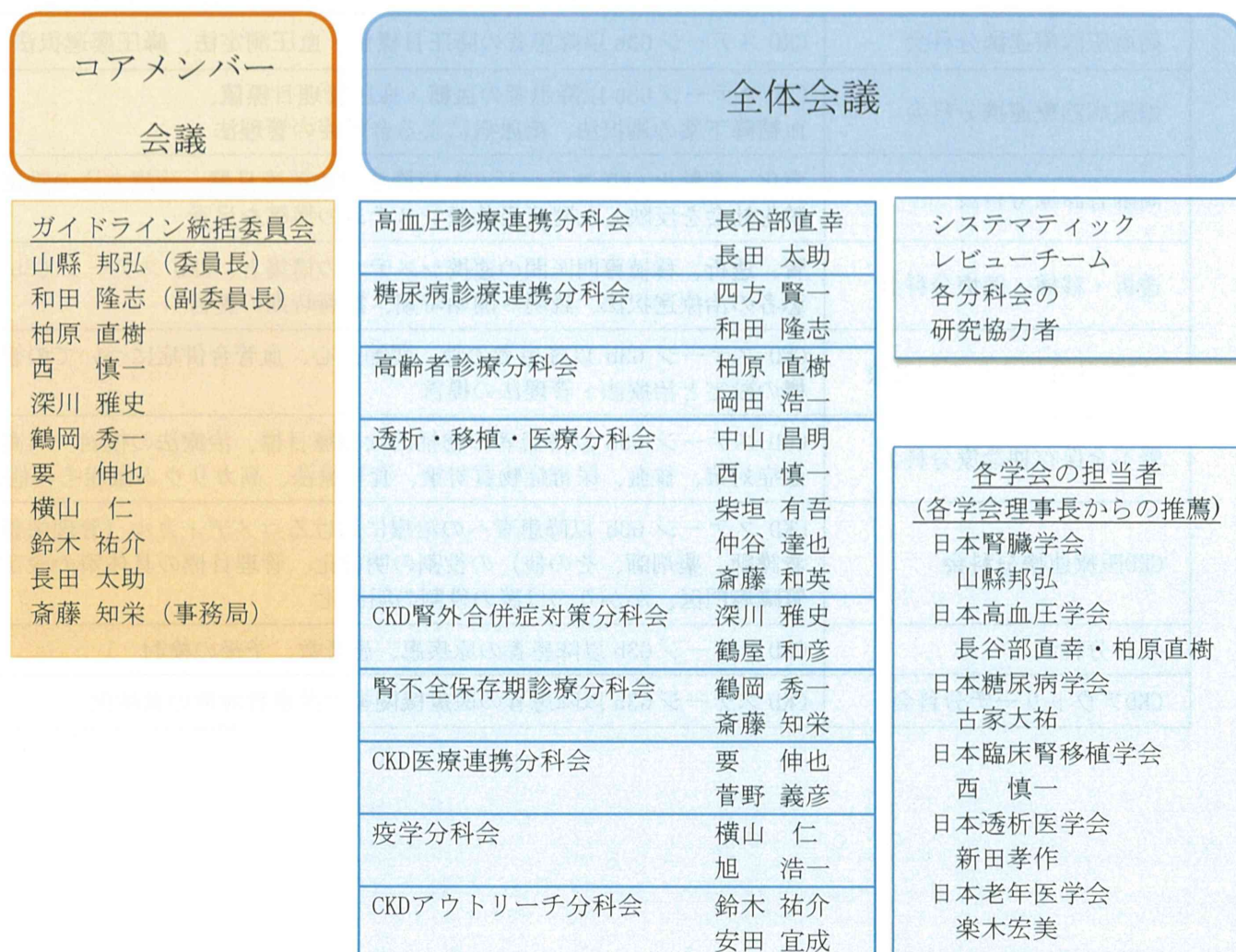
- 2014年7月
44. 旭浩一、渡辺毅：特定健診データから見たCKD発症・進展の要因. 第57回日本腎臓学会学術総会，横浜，2014年7月
- G. 知的所有権の出願・登録状況
- (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

表1 各分科会の到達目標（Scope）

高血圧診療連携分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の降圧目標値、血圧測定法、降圧薬選択法
糖尿病診療連携分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の血糖・血圧管理目標値、血糖降下薬の選択法、糖尿病による合併症の管理法
高齢者診療分科会	老化・高齢化 CKD ステージ G3b 以降患者の治療目標、治療方法の設定、高齢化社会を反映した腎疾患診療システムの構築を呈示
透析・移植・医療分科会	腎、透析、移植専門医間の連携システムの構築と、CKD ステージ G3b 以降患者の治療選択法、説明～開始時期、指導時期の提言
CKD腎外合併症対策分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の骨、関節、心、血管合併症についての管理目標の設定と治療法・管理法の提言
腎不全保存期診療分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の総括的な治療目標、治療法の検討（高尿酸血症対策、貧血、尿毒症物質対策、食事療法、高カリウム血症その他）
CKD医療連携分科会	CKD ステージ G3b 以降患者への治療におけるコメディカル（管理栄養士、看護師、薬剤師、その他）の役割の明確化、管理目標の具体策の設定、非腎臓専門医、かかりつけ医の役割の明確化
疫学分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の原疾患、患者数、予後の検討
CKDアウトリーチ分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の医療機関未受診患者対策の具体化

図1 ガイドライン作成のプロセスと体制



厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

表2 各分科会のクリニカルクエスチョン

高血圧診療連携分科会	CQ1: CKDステージG3b以降の降圧目標値は？
	CQ2: CKDステージG3b以降の降圧療法でタンパク尿の有無を重視すべきか？
糖尿病診療連携分科会	CQ1: 糖尿病合併CKDステージG3b以降ではRAAS阻害薬は有用か？
	CQ2: 糖尿病合併CKDステージG3b以降の脂質管理は腎予後、生命予後を改善するか？
高齢者診療分科会	CQ1: 高血圧を伴う後期高齢者CKDステージG3b以降への降圧療法は、末期腎不全への進展、心血管合併症を抑制し、生命予後を改善するか？
	CQ2: 後期高齢者CKDステージG3b以降へのたんぱく質制限は、末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか？
	CQ3: 糖尿病を合併する後期高齢者CKDステージG3b以降におけるHbA1c<8%への血糖コントロールは、末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか？
透析・移植・医療分科会	CQ1: 透析および腎移植に関する情報提供はどのようなCKDステージで行うべきか。
	CQ2: 腎代替療法の準備はどのようなCKDステージで行うべきか。
CKD腎外合併症対策分科会	CQ1: CKDステージG3b以降患者における抗血小板薬の使用は、心血管イベントの発症予防に有用か？
	CQ2: CKDステージG3b以降患者の高リン血症に対してリン吸着薬を使うべきか？
腎不全保存期診療分科会	CQ1: CKDステージG3b以降の患者における、人工透析導入および死亡リスクの抑制のための血清カリウムの管理目標はどのくらいか？
	CQ2: CKDステージG3b以降の患者における、人工透析導入および死亡リスクの抑制のための尿酸の管理目標はどのくらいか？
CKD医療連携分科会	CQ1: 腎臓専門医とコメディカル（看護師、栄養士、薬剤師、MSW）の医療連携は、ステージ4以後のCKD患者の透析予防、生命予後改善およびQOL改善に有効か？
	CQ2: CKDステージG3b以降の診療において、腎臓専門医とかかりつけ医（非専門医）の医療連携はどのように場面に考慮するか？
疫学分科会	CQ1: 我が国におけるCKDステージG3b以降患者の高齢者と若年・中年における基礎疾患は何か？
	CQ2: 我が国におけるCKDステージG3b以降患者における予後：CVDによる死亡は増加するのか？
CKDアウトリーチ分科会	CQ1: アウトリーチすべきCKDステージG3b以降の医療機関未受診者は、どの程度存在するか？

Ⅱ . 委託業務成果報告（業務項目）

慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究
（H26-委託（腎）-一般-001）

疫学分科会

研究分担者：横山 仁
金沢医科大学医学部腎臓内科学・教授
旭 浩一
福島県立医科大学医学部慢性腎臓病(CKD)病態治療学講座・准教授

研究協力者：佐藤 博
東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野・教授
杉山 斉
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授
古市賢吾
金沢大学附属病院血液浄化療法部・准教授

研究要旨：

【目的】我が国におけるCKD保存期G4-5の実態とその予後について検討する。

【方法】1) 一般住民を対象とした特定健康診査受診者(40-74歳, 332,174例)および石川県定期検診(18-103歳, 44,087例)の調査, 2) 診療実態について金沢医科大学病院腎臓内科(通院820例), 長陵研究(登録2,692例)および日本慢性腎臓病コホート研究(登録3,087例)の解析, 3) 腎臓病総合レジストリー登録22,000例の疾患背景について調査を行った。

【成績】1) 住民検診：特定健診と石川県検診では, それぞれG4は0.20%と0.17%, G5は0.07%と0.05%であり, 一般住民の保存期G4-5は, 約22-27万人程度と推測された。2) 専門施設通院コホートにおける保存期G4-5は, 全体の22.0~26.7%であり, 基礎疾患は一次性腎疾患(糸球体腎炎), 糖尿病性腎症, (高血圧性)腎硬化症であった。3) 腎臓病総合レジストリー登録19,133例中3,735例(19.5%)が保存期G4-5であり, その臨床診断は, 急速進行性腎炎症候群885例(23.7%), 慢性腎炎症候群722例(19.3%), ネフローゼ症候群576例(15.4%), 糖尿病を含む代謝性疾患250例(6.7%)であった。また, 登録例の37.1%がCGA分類の高リスクと判断された。

【総括】日本人のCKD保存期G4-5において, 基礎疾患は, 糖尿病性腎症, 慢性腎炎, 高血圧性疾患であり, ESKDの高リスクとなる。とくに高度蛋白尿(A3)併存例は腎機能低下速度が大となると考えられる。さらに, CKD保存期G4-5はCVD発症もしくは全死亡, CVDによる死亡のリスクであり, 糖尿病性腎症および高血圧性疾患ではこのリスクがより大きいと考えられる。

A. 研究目的

透析や移植を必要とする末期腎臓病(end-stage kidney disease, ESKD)は, 世界的に増加しており, 1990年から2000年の10年間で, その患者数は43万人から106.5万人へと増加した。さらに, 2010年には, 200万人程度に増加していると推測されてきた。一方, 日本の維持透析患者数は2013年末には31.4万人となり, 人口100

万人当たりの患者数は2,470名となっている。血液透析に導入される疾病は, 2013年では糖尿病性腎症43.8%, 慢性糸球体腎炎18.8%, 腎硬化症13.1%である。この増加し続けているESKDの背景には, その予備軍である慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)がある。わが国では2005年の推定患者数として1,330万人(成人人口13.3%)がCKDであり, 国民病といえるほ

どに頻度が高いことが挙げられた。

ESKD へ進行するリスクとして CKD ステージ4-5(以下G4-5)が挙げられているが、我が国における CKD 保存期 G4-5 の実態に関してはいまだ不明な点が多い。本調査では、CKD 保存期 G4-5 に注目し、その原疾患、患者数、予後について検討した。

B. 研究方法

一般住民は、2008 年度特定健康診査受診者(40-74 歳, 332,174 例;平成 20-22 年度厚生労働省研究班「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討」)および石川県 2005 年度定期検診(18-103 歳, 44,087 例)を調査した。また、腎生検例を中心とした調査は、日本腎臓学会・腎臓病総合レジストリー登録 22,000 例から CKD・G4-5 を抽出し、その疾患背景を検討した。さらに、診療現場における実態調査として、金沢医科大学病院腎臓内科通院 820 例および長陵研究(登録 2,692 例, 宮城県の腎専門外来 11 施設への通院症例)ならびに日本慢性腎臓病コホート研究(CKD-JAC, 登録 3,087 例, 年齢 20~75 歳, ステージ G3-5 症例)に関して調査した。

(倫理面への配慮)

今回使用したデータは、疫学研究指針により倫理審査を受けて実施された研究の二次調査およびレジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得し、日本腎臓学会よりデータ使用の許可を受けた資料を基に実施した。

C. 研究結果

1. わが国における CKD 保存期 G4-5 の実態調査

1) 住民検診：特定健診受診者コホートでは、G4 は 0.20%, G5 は 0.07%であることが示されている(表 1)。同様に、石川県の 2005 年検診においても、G4 は 0.17%, G5 は 0.05%と類似し、多くは既に通院中の症例であった。この値から一般住民における CKD・G4-5 保存期は、G4 が約 17-20 万人、G5 が約 5-7 万人程度と推測される。ただし、広く実施されている住民検診において、新たな CKD・G4-5 が発見されることは少なく、

既に診療を受けている医療施設の調査が重要と考えられる。

表 1: 特定健診受診者における CKD 重症度分類の頻度

eGFR (mL/分/1.73m ²)	蛋白尿 (試験紙法)				計	
	-	±	1+	2+以上		
G1 正常または高値	90~	15.70%	1.30%	0.55%	0.19%	17.74%
G2 正常または軽度低下	60~89	59.40%	5.27%	2.28%	0.81%	67.76%
G3a 軽度から中等度低下	45~59	10.63%	1.18%	0.72%	0.40%	12.94%
G3b 中等度から高度低下	30~44	0.83%	0.14%	0.15%	0.18%	1.29%
G4 高度低下	15~29	0.06%	0.02%	0.04%	0.09%	0.20%
G5 末期腎不全	<15	0.03%	0.00%	0.01%	0.03%	0.07%
計		86.64%	7.92%	3.75%	1.70%	100%

2008年度特定健康診査受診者 (n=332,174)

2) 腎臓病総合レジストリー：腎臓病総合レジストリーにおいて、腎移植後を含む解析 19,133 例中 3,735 例(19.5%)が CKD 保存期 G4-5 であった。その臨床診断の主なものは、急速進行性腎炎症候群 885 例(23.7%),慢性腎炎症候群 722 例(19.3%),ネフローゼ症候群 576 例(15.4%),糖尿病を含む代謝性疾患 250 例(6.7%)であった。さらに 65 歳以上の高齢者 1,454 例と非高齢者成人 1,309 例を比較すると高齢者の主な疾患は、急速進行性腎炎症候群 518 例(35.6%)とネフローゼ症候群 315 例(21.7%)で約 6 割を占めた(表 2)。

表 2: 腎臓病総合(腎生検)レジストリー登録:StageG4-5

性別	65歳未満 (13,099例)		65歳以上 (1,454例)	
	例数	(%)	例数	(%)
男性	709	54.2	821	56.5
女性	769	58.7	633	43.5
合計	1478	56.4	1454	50.0
年齢	54.0	41.3	75.2	41.4
性別	51	3.9	39	2.7
年齢	25.7	12.0	25.0	12.3
性別	21	1.5	22	1.5
年齢	23.9	11.6	22.9	11.6
合計	23.9	11.6	22.9	11.6
原疾患	221	18.9	325	21.7
急速進行性腎炎	5	0.4	5	0.3
慢性腎炎症候群	31	2.4	22	1.5
急速進行性腎炎	270	20.6	518	35.6
慢性腎炎症候群	5	0.2	7	0.5
急速進行性腎炎	354	27.0	270	18.4
慢性腎炎症候群	55	4.4	59	4.0
急速進行性腎炎	25	2.0	27	1.8
慢性腎炎症候群	27	2.1	23	1.6
その他	284	21.7	226	15.5
合計	1159	100.0	1454	100.0

項目	65歳未満 (13,099例)		65歳以上 (1,454例)	
	Mean	SD	Mean	SD
年齢	50.48	11.53	75.55	5.62
年齢	282.67	9.94	257.32	9.58
尿蛋白(g)	62.31	14.58	56.72	10.91
eGFR	23.21	4.38	22.89	3.73
原疾患	23.99	3.23	2.75	3.08
急速進行性腎炎	2.76	4.12	4.11	3.08
慢性腎炎症候群	4.13	3.42	3.53	2.57
eGFR (mL/分/1.73m ²)	17.21	7.98	17.05	7.63
急速進行性腎炎	3.40	3.55	3.24	3.15
慢性腎炎症候群	3.35	3.83	2.99	3.62
急速進行性腎炎	259.94	72.59	259.46	74.95
慢性腎炎症候群	239.95	24.95	239.65	22.47
急速進行性腎炎	61.51	16.43	74.60	12.94
慢性腎炎症候群	255.10	16.25	146.24	14.99

一方、非高齢成人では、慢性腎炎症候群 354 例(27.0%),急速進行性腎炎症候群 270 例(20.6%)とネフローゼ症候群 221 例(16.9%)であった(表 2)。また、尿蛋白(一日定量もしくは g/gCr)の評価が可能であった 17,911 例中 A3 ステージは、12,386 例と 69.2%を占めている。さらに、両者を組み合わせた CGA 分類から見た 16,098 例中 5,970 例(37.1%)が ESKD の高

リスクと判断された (表 3)。

表3: 腎臓病総合レジストリー登録18歳以上 (CGA分類)

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	459(2.9%)	659(4.1%)	1546(9.6%)	2664(16.5%)
G2	520(3.2%)	963(6.0%)	3500(21.7%)	4983(31.0%)
G3a	306(1.9%)	449(2.8%)	2129(13.2%)	2884(17.9%)
G3b	299(1.9%)	373(2.3%)	1773(11.0%)	2445(15.2%)
G4	109(0.7%)	260(1.6%)	1427(8.9%)	1796(11.2%)
G5	27(0.2%)	138(0.9%)	1161(7.2%)	1326(8.2%)
Subtotal	1720 (10.7%)	2842 (17.7%)	11536 (71.7%)	16098 (100.0%)

3) 通院コホートにおける CKD 保存期 G4-5: CKD 保存期 G3-5 を登録した CKD-JAC 研究 2,977 例中 G4 が 1,160 例 (39.0%), G5 が 476 例 (16.0%) であった。さらに, G1 からの通院患者全体を登録した 良陵研究 2,692 例中 G4 が 361 例 (13.4%), G5 が 233 例 (8.7%) であり, 金沢医科大学腎臓内科への通院 820 例中 655 例が保存期例であり, うち G4 が 112 例 (16.8%), G5 が 66 例 (9.9%) であった。通院者コホート (CKD-JAC, 良陵研究) と自験例において, CKD 保存期 G4-5 は, G3-5 症例の約半数程度 (37.0~55.0%), CKD 保存期通院患者全体の 22.0~26.7% であり, これがわが国の専門施設における CKD 保存期 G4-5 の実態と考えられる (図)。また, その基礎疾患は, CKD-JAC 研究では糸球体腎炎 38.4%, 糖尿病性腎症 20.6%, 腎硬化症 18.4%, 良陵研究では, 一次性腎疾患 48.5%, 高血圧性腎症 17.5%, 糖尿病性腎症 10.5% であり, 通院コホートにおいては, 一次性腎疾患 (糸球体腎炎) が主な疾患であった。

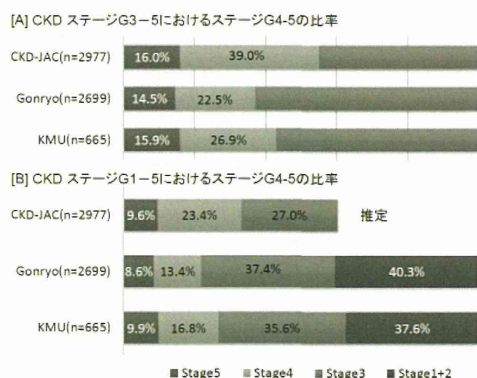


図. CKDステージG4-5(保存期)の通院コホートにおける実態

2. CKD 保存期 G4-5 の予後調査

腎臓病総合レジストリー, CKD-JAC 研究ならびに 良陵研究における CKD・G4-5 の臨床的背景として, 男性の比率が 55~65% であり, その平均年齢は, 61.8~65.7 歳と高齢化している。さらに, 高血圧の合併あるいは降圧薬の使用が 75% 以上に認められる。加えて糖尿病の合併が 27.6~33.5% と CKD 保存期で高率である。また, 尿蛋白については, 特定検診でも CKD 保存期 G4-5 例の半数以上に陽性である (表 1)。一方, CKD-JAC 研究における腎機能 (G) と尿蛋白 (A) の関係では, A2 ステージ以上の尿蛋白が G4 の 92.2%, G5 の 98.8% に認められた。これは腎生検レジストリーにおける G4 (93.9%), G5 (98.0%) に一致している (表 3)。

良陵研究では, 透析療法を必要とする ESKD が平均 22.6 か月の観察期間中に CKD・G5 の 61.1% に, CKD・G4 の 11.4% に発症し, 基礎疾患 (一次性腎疾患, 高血圧性疾患, 糖尿病性腎症, その他) による差はないことが示されている。さらに CVD 発症もしくは全死亡のハザード比は CKD・G1+2 に対し, 単変量解析で CKD・G3 で 2.21 (95% 信頼区間 1.37-3.55), CKD・G4 で 4.39 (95% 信頼区間 2.62-7.36), CKD・G5 で 7.47 (95% 信頼区間 4.22-13.24), 多変量解析で CKD・G4 で 1.76 (95% 信頼区間 1.00-3.12), CKD・G5 で 2.29 (95% 信頼区間 1.17-4.49) と GFR 区分の進行とともに増大した。また, 基礎疾患別には一次性腎疾患に対し, eGFR を含む交絡因子で調整後も高血圧性疾患で 3.3 (95% 信頼区間, 1.82-6.09), 糖尿病性腎症で 5.93 (95% 信頼区間, 2.08-12.52) と高いことが示された。

D. 考察

今回の検討では, 腎生検実施例を主体とするレジストリーの約 4 割が将来の ESKD の予備軍と考えられる。このレジストリーは年間腎生検実施例 (約 2 万件) の 20-25% をカバーしており, これより類推すると糖尿病性腎症と腎硬化症を除く腎炎を主体とする CKD 保存期 G4-5 は約 4,000 例, ESKD ハイリスク例は約 7,500 例が年間発症していることが推測される。これは, 日本透析医学会の調査によるわが国における 2013 年の慢性維持透析導入患者数である慢性糸球体腎炎 6,884 例 (全体の 18.8%) と急

速進行性腎炎 513 例(全体の 1.4%)の合計 7,397 例に一致した数値であり、我が国の CKD の実態を反映するものであった。一方、血液透析に導入される糖尿病性腎症および腎硬化症の多くは非腎生検例である。また、腎生検レジストリーに登録された症例は、一般の糖尿病性腎症例より若年で尿蛋白が多く腎機能が低下している臨床病期がより重度の症例であることが示されており、その解釈に注意を要する。

一般住民健診では、新規に尿蛋白陽性となる受診者は 0.5%前後と低いが、そこで発見された蛋白尿陽性患者が透析に移行する可能性は 5~10%前後と高く、蛋白尿、血尿ともに陽性例(1+以上)では、10 年間で約 3%が透析導入されている。さらに、試験紙法による蛋白尿の程度による透析導入をみると、17 年間の累積発症率は、蛋白尿 3+以上で 16%、2+で約 7%であり、蛋白尿が多いほど ESKD の発症が多いことが示されており、今回の調査結果はこれを支持するものであった。

さらに、腎機能と蛋白尿による ESKD と CVD あるいは死亡の発生については、筑波大学附属病院通院 537 例の 3 年間の追跡でも、CKD・G5 の 63.4%、CKD・G4 の 20.8% が透析に至るとともに CVD もしくは死亡が CKD・G5 の 21.1%、CKD・G4 の 8.3% に認められている。さらに、年間 GFR の低下速度は、尿蛋白区分の進行に伴い増大傾向が明らかになり、CKD・G5A3 で平均 $-6.00 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2/\text{年}$ と高いことが示されている。また、住民コホートによる調査でも CVD による死亡のリスクは、 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ に対する $\text{eGFR} < 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ の CKD 全体では 1.20 (95%信頼区間 0.82-1.76) であったが、CKD・G1 に対し CKD・G4 で 5.52 (95%信頼区間 1.62-18.75)、CKD・G5 で 9.12 (95%信頼区間 2.12-39.29) と GFR 区分の進行により有意に増加するとされている。この点に関しても一致した成績であった。

E. 結論

日本人の CKD 保存期 G4-5 は、約 22-27 万人程度と推測された。その基礎疾患は、糖尿病性腎症、慢性腎炎、高血圧性疾患であり、ESKD の高リスクとなる。とくに高度蛋白尿(A3)併存例は腎機能低下速度が大

となると考えられる。さらに、CKD 保存期 G4-5 は CVD 発症もしくは全死亡、CVD による死亡のリスクであり、糖尿病性腎症および高血圧性疾患ではこのリスクがより大きいと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表(予定)

- 1) 横山仁, 杉山斉, 佐藤博, 山縣邦弘: 腎不全総合対策委員会報告「腎臓学会と透析医学会のレジストリー連携における課題」日本におけるネフローゼ症候群の現状. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会, (東京, 2015.6)
- 2) 旭浩一: CKDG4~5 の現状把握と重症化予防に関する最近の動向. 第 8 回宮城長陵 CKD 研究会 (仙台, 2014.11)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究
(H26-委託（腎）-一般-001)

アウトリーチ分科会

研究分担者： 氏 名 鈴木 祐介
所属機関・職名 順天堂大学大学院医学研究科 腎臓内科 准教授
氏 名 安田 宜成
所属機関・職名 名古屋大学大学院医学研究科CKD（慢性腎臓病）
先進診療システム学 准教授

研究要旨

アウトリーチ分科会ではCKDステージG3b以降患者の医療機関未受診患者対策の具体化が到達目標である。本研究では、特に介入すべき医療機関未受診のCKDステージG4, 5の患者の規模を把握することを目的とし、その観点からクリニカルクエスチョン（CQ）を策定した。既存のガイドラインの検証ならびにシステムレビューを行い、医療機関未受診のCKDステージ4, 5の患者へのアウトリーチの必要性を議論したうえで、CQとその推奨、解説を作成した。現状では方法的に正確数の把握は難しいが、CKD ステージG4, 5の医療機関未受診者は相当数存在することが予想され、介入により生命予後の改善や医療費削減につながることを示唆されるため、今後も実態の把握を継続しながら未受診者への具体的対策を検討することが必要と考える。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）のうち腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降の患者を対象に、医療機関未受診患者対策の具体化を目指し、その規模を推定し、人工透析への進展防止のための指針を作成する。

B. 研究方法

平成26年5月16日に第1回全体会議が開催され、分科会の構成と各分科会の到達目標が設定され、Minds診療ガイドライン2014に沿って指針を作成することとなった。

アウトリーチ分科会では、患者、一般国民への腎疾患普及啓発や、保険診療・公費負担の方向性を検討し、CKDステージG3b以降患者の医療機関未受診患者対策の具体化を目指すことが到達目標として挙げられた。

当分科会内メンバーで、平成26年7月の日本腎臓学会総会会期中にミーティングを行い、更にメールで意見交換を行い、クリニカルクエスチョン（CQ）の候補を複数抽出した。

平成26年8月9日に第2回全体会議が開催され、CQ候補の提案を行い、討議がなされた。平成26年8月26日第2回コアメンバー会議で最終的なCQが決定され、当分科会のCQとして以下が策定された。

「CQ:アウトリーチすべきCKD ステージG4, 5の医療機関未受診者は、どの程度存在するか？」

このCQに対して、これまでに各関連学会で作成されたガイドラインや公的資料（日

本腎臓学会のCKD診療ガイド2012、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013、日本透析医学会 CKD-MBD診療ガイドライン2012、血液透析導入ガイドライン2013、f.

日本透析学会統計調査委員会「2013年図説我が国の慢性透析療法の現況」、厚生労働省「平成23年（2011）患者調査概況」、厚生労働省保健局医局課「平成24年度国民医療費の動向」、「高齢者透析に関する医療経済分析」21世紀政策研究所研究プロジェクト「持続可能な医療・介護システムの再構築」報告書、など）を用いCKDステージ4, 5の患者へのアウトリーチの必要性を検証し、特定健診データや関連公的研究などの資料（h. 厚生労働科学研究費補助金—難治性疾患克服研究事業（腎疾患対策研究事業）CKD進展予防のための特定健診と特定保健書道のあり方に関する研究（研究代表者：木村健次郎）「CKD進展予防のための保険指導教材」、i.

上越市の保健事業体制～生活習慣病対策に重点を置いた保健事業の展開～上越市健康福祉部 生活習慣病予防対策室資料、n.

厚生労働省平成24年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況など）を用い介入すべき医療機関未受診のCKDステージG4, 5の患者の規模を推算した。またPubmed、医中誌をもとにシステムレビューを実施し、各分科会でシステムレビューのもとCQとその推奨、説明文を作成した。

平成26年11月24日に第3回全体会議が開催され、CQとその推奨、解説、説明文につ

いて発表を行い、討議、修正点の確認が行われた。

平成27年2月15日に第3回全体会議が開催され、原稿の校正点の確認が行われた。

平成27年3月の指針完成に向けて編集作業を進めている。

（倫理面への配慮）

本研究において参照する臨床研究の成果や疫学データについては、それぞれ該当する倫理指針に則り、十分注意を払った上で取り扱いを行った。

C. 研究結果

厚生労働省平成24年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況によると、対象者は約5,281万人、受診者数は約2,400万人であり、特定健診の実施率は46.2%であった。平成22年度からの3年間の平均対象者数は約5,251万人、平均受診者数は約2,347万人で、平均特定健診実施率は44.7%であった。保険者の種類による実施率は、市町村国保33.7%、国保組合42.6%、全国健康保険協会39.9%、船員保険38.9%、健康保険組合70.1%、共済組合72.7%であった。平成24年度の東京都の特定健診受診者は約327万人（全国比率約13.5%、男性55.3%）で、メタボリックシンドローム該当者は約45万人（男性受診者の約20%、女性受診者の約5.5%）で、そのうち高血圧、糖尿病、脂質異常に係る薬剤を内服していない者の数は、約18万人（メタボリックシンドローム該当者に占める男性比率約43%、女性26%）であった。全国ではメタボリックシンドローム該当者は約348万人（男性受診者の約21%、女性受診者の約6.3%）で、そのうち高血圧、糖尿病、脂質異常に係る薬剤を内服していない者の数は、約135万人（メタボリックシンドローム該当者に占める男性比率約42%、女性26%）であった。

厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業（研究協力者、研究事務局）（研究代表者 渡辺毅）「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病（CKD）の位置付けに関する検討」では、平成20年度の全国27都道府県の特定健診受診者のうち、血清クレアチンを測定しeGFRが算出可能な554,155名に対して、CKDステージG3b以降の患者を対象に、医療機関未受診の推定を行った。このうち、eGFRが30未満となるGFR区分G4+G5は1,445名（0.26%）であった。このうち問診票で高血圧、糖尿病、脂質異常症の服薬情報が明らかな1,389名のうち、いずれの内服もない患者（「未受診」と定義する）は、239名（17.2%）であり、G4では151名、G5では88名が未治療であった。さらに未受診のCKDステージG4、5の239名中で血圧とHbA1cが分かる209名において、特定健診時の血圧が収縮期血圧140 mmHg以上、かつ／または拡張期血圧90mm

Hg以上となる高血圧患者は67名（32.1%）であり、そのうち収縮期血圧160-179 mmHgかつ／または拡張期血圧100-109 mmHgとなるII度高血圧が14名（20.9%）、収縮期血圧180 mmHg以上、かつ／または拡張期血圧110 mmHg以上となるIII度高血圧が12名（17.9%）であった。同様にHbA1cが6.5%以上の糖尿病は10人（4.8%）、このうちHbA1c8.0%以上が3名（30%）であった。これらの結果は、平成20年度単年のデータであり、CKDステージG4、5の再現性（継続性）や、透析患者がどれほど含まれているかについては不明であるが、特定健診受診者全体に対する未受診者は0.043%、つまり特定健診受診者のうち約1万人が未受診のCKDステージG4、5と予想された。

以上の結果より、当分科会のCQの推奨およびエビデンス・推奨の強さは下記とした。CQ：アウトリーチすべきCKDステージG4、5の医療機関未受診者は、どの程度存在するか？

既存データ、エビデンスは存在しないため「グレードD」で、「レベルなし」となるが、「アウトリーチすべきCKDステージG4、5の医療機関未受診者は相当数存在することが予想されるが、現状では方法論的に正確数の把握は難しい。」といったステートメントを付記した。さらにCQに解説を加えた。

D. 考察

CKD、特にCKDステージG3b以降の要ケア患者を適切かつ早期に腎臓専門医への紹介につなげることは、深刻な合併症の進展予防に有用と考えられ、多くのガイドラインで推奨されている。とりわけ、高齢者におけるCKDステージG3b以降の腎不全患者の急性増悪などによる緊急入院・緊急透析導入は、予定入院に比し医療費は高騰し、医療経済上深刻な問題となっている。また、緊急透析は医療費ばかりでなく、導入1年以内の死亡原因と密接に関連し、CKDステージG3b～G5、特に進行したCKDステージG4、5の患者群の専門医非管理下・医療機関未受診者へのアウトリーチ活動による積極的介入による進行・重症化予防と計画透析導入が必要であり、医療費高騰の抑制と生命予後の改善につながると考えられた。

しかし、CKDは一般に自覚症状がなく病気に気づきにくいこと、緩徐進行性であり重症化を見逃しやすいことから、特定健診などで血清クレアチンを積極的に測定するなどし、健診機会を通じて、適切にCKDを診断し、受診勧奨を行うことが重要である。

受診勧奨すべきCKDステージG4、5の患者群の専門医非管理下・医療機関未受診者の規模は、現状では方法論的に難しいため正確に把握できない。しかし、今回の研究で特定健診のデータを用いた解析では特定健診受診者のうちCKDステージG4、5が1万人近

くいることが推定された。特定健診を受診する40～75歳の保険者の中にも相当数の医療機関未受診の保険者がいることを考えると、退職者や特定健診未受診の中にも同様な中高年者が多数いることが示唆される。今後推進される「データヘルス計画」などにより、CKD ステージG3b以上の医療機関未受診者の実態・規模を把握したうえで、アウトリーチ活動による受診勧奨を図ることが重要である。

E. 結論

CKDステージG3b以降患者の医療機関未受診患者対策の具体化にむけ、介入すべき医療機関未受診のCKDステージG4、5の患者の規模を把握することを目的とした臨床的クエスチョンを解析した。方法論的に正確数の把握は難しいが、CKD ステージG4、5の医療機関未受診者は相当数存在することが予想された。今後も実態の把握を継続しながら、未受診者への具体的対策を検討することが必要と考える。

F. 研究発表

1) 論文発表

鈴木祐介

1. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuo J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Serum levels of galactose deficient IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2014, 18:770-7.
2. Suzuki Y, Nakata J, Suzuki H, Sato D, Kano T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy. *PLOS ONE* 9(2):e89707. doi: 10.1371/journal.pone.0089707. eCollection 2014.
3. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2014 18(3):481-486
4. Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk o

f progression to end-stage renal disease in the poor prognosis group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2014, 18:475-80

5. Maiguma M, Suzuki Y, Suzuki H, Okazaki K, Aizawa M, Muto M, Tomino Y. Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy. *PLOS ONE.* 9(2):e90558. doi: 10.1371/journal.pone.0090558. eCollection 2014.
6. Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, Pang H, Kihara M, Nakata J, Yamaji K, Horikoshi S, Tomino Y. Un coupling of glomerular IgA deposition and disease progression in alymphoplasia mice with IgA nephropathy. *PLOS ONE.* 9(4):e95365. doi: 10.1371/journal.pone.0095365. eCollection 2014.
7. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLOS ONE.* 9(5):e98081. doi: 10.1371/journal.pone.0098081. eCollection 2014.
8. Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M, Sasaki Y, Kelimu A, Matsuzaki K, Yanagawa H, Okazaki K, Tomino Y. Diagnosis and activity assessment of IgA nephropathy: current perspectives on non-invasive testing with aberrantly glycosylated IgA-related biomarkers. *Int J Nephrol and Renovasc Dis.* 2014 30;7:409-414.
9. Yamaji K, Suzuki Y, Suzuki H, Satake K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. The kinetics of glomerular deposition of nephritogenic IgA. *PLOS ONE.* 2014 19;9(11):e113005. doi: 10.1371/journal.pone.0113005. eCollection 2014.
10. Honjo K, Kubagawa Y, Suzuki Y, Takagi M, Ohno H, Bucy RP, Izui S, Kubagawa H. Enhanced auto-antibody production and Mott cell formation in Fc μ R-deficient autoimmune mice. *Int Immunol.* 2014 26:659-672. doi: 10.1093/intimm/ixu070. Epub 2014 Jul 3.
11. Kawamura T, Suzuki Y, Tomino Y et al. The Special IgA Nephropat

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

- hy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014, 29(8):1
12. Satake K, Shimizu Y, Sasaki Y, Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Horiuchi S, Honda S, Shibuya K, Shibuya A, Tomino Y Serum under-O-glycosylated IgA1 level is not correlated with glomerular IgA deposition based upon heterogeneity in the composition of immune complexes in IgA nephropathy. *BMC Nephrol*. 2014, 15:89.
 13. Suzuki Y, Suzuki H, Yasutake J, Tomino Y. Paradigm shift in activity assessment of IgA nephropathy-optimizing the next generation of diagnostic and therapeutic maneuvers via glycan-targeting. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2015 (in press)
 14. Sonoda Y, Gohdal T, Suzuki Y, Omote K, Ishizaka M, Matsuoka J, Tomino Y. Circulating TNF Receptors 1 and 2 Are Associated with the Severity of Renal Interstitial Fibrosis in IgA Nephropathy. *PLOS ONE*. 2015 (in press)
 15. 鈴木祐介、富野康日己：特集「腎臓学この一年の進歩2013：腎炎・ネフローゼ症候群」*日本腎臓学会誌*：56；14-21, 2014
 16. 鈴木祐介、鈴木仁、富野康日己：「病因に基づくバイオマーカーを用いたIgA腎症の早期発見・診断・治療の試み」*Annual Review 腎臓2015* (in press)
- 2) 学会発表
1. Suzuki Y, Suzuki H, Muto M, Okazaki O, Nakata J, Tomino Y: Pathologic role of palatine tonsil in IgA nephropathy, The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014, Tokyo, 2014 (2014. 5. 14)
 2. Muto M, Suzuki Y, Suzuki H, Joh K, Izui S, Huard B, Tomino Y. The pathogenetic role of tonsillar B cell producing APRIL in IgA nephropathy. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014, Tokyo, 2014 (2014. 5. 14)
 3. Suzuki Y, Yasutake J, Suzuki H, Tomino Y. Serum galactose-deficient IgA1 detected by specific monoclonal antibody KM55 is increased in IgA nephropathy patients. The ASN (American Society of Nephrology) 47th Annual Meeting American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2014 (2014. 11. 15)
 4. 武藤正浩、鈴木祐介、鈴木仁、出井章三、Bertrand Huard、富野康日己. IgA腎症の病因における口蓋扁桃のAPRIL産生B細胞の役割. 第111回日本内科学会総会, 東京, 2014 (2014. 4. 11)
 5. 鈴木祐介. IgA腎症惹起性IgAおよび免疫複合体産生における口蓋扁桃の役割とその制御 ワークショップ 第57回日本腎臓学会学術総会 横浜, 2014 (2014. 7. 4)
 6. 眞野訓、大澤勲、鈴木仁、井尾浩章、鈴木祐介、富野康日己. 腎機能が正常にもかかわらず、血清クレアチニンの著名な高値を認めた1例. 第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京 (2014. 10. 24)
 7. 鈴木祐介 IgA腎症～新規バイオマーカーを用いた診断・治療選択の可能性～ (よくわかるシリーズ) 第44回日本腎臓学会東部学術大会、東京 (2014. 10. 24)
- G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究
(H26-委託(腎)-一般-001)

高血圧診療連携分科会

研究分担者： 氏 名 長田 太助
所属機関・職名 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門・教授
氏 名 長谷部 直幸
所属機関・職名 旭川医科大学・内科学（循環器・呼吸器・脳神経
内科・腎臓）・教授
研究協力者： 氏 名 藤野 貴行
所属機関・職名 旭川医科大学・内科学（循環器・呼吸器・脳神経
内科・腎臓）・助教

研究要旨

高血圧診療連携分科会ではCKDステージG4以降患者の降圧治療の目標、効果的治療法の策定を到達目標とした。降圧目標と蛋白尿の有無により治療目標は異なるのかをクリニカルクエスチョン（CQ）として採用し、既存のガイドラインの検証ならびにMinds診療ガイドライン2014に沿ってシステムレビューを行い、CQとその推奨、解説を作成した。

CKDステージG4以降の患者における降圧治療に関するエビデンスは、ステージG3以前少なく、今後はさらなる臨床研究によるエビデンスが必要と考える。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）のうち腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降の患者を対象に、降圧療法を実施する上での留意点を抽出し、人工透析への進展防止のための指針を作成する。

B. 研究方法

平成26年5月16日に第1回全体会議が開催され、分科会の構成と各分科会の到達目標が設定され、Minds診療ガイドライン2014に沿って指針を作成することとなった。

高血圧診療分科会では、CKDステージG4以降患者への効果的な降圧療法の策定が到達目標として挙げられた。

当分科会内メンバーで、平成26年6月の日本腎臓学会総会、および10月の日本高血圧学会総会の会期中にミーティングを行い、更にメールで意見交換を行い、クリニカルクエスチョン（CQ）の候補を複数抽出し、さらにそれに対する解説の概略を検討した。

平成26年8月9日に第2回全体会議が開催され、CQ候補の提案を行い、討議がなされた。平成26年8月26日第2回コアメンバー会議で最終的なCQが決定され、当分科会のCQとして以下の2つが策定された。

CQ1：CKDステージG4, 5の降圧目標値は？

CQ2：CKDステージG4以降においても蛋白尿の有無により予後は異なるか？またCKDステージG4以降の降圧療法においても蛋白尿

の減少をめざすべきか？

以上のCQに対して、これまでに各関連学会で作成されたガイドライン（日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012、CKD診療ガイドライン2013、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2014、KDIGOの各診療ガイドラインなど）とともに、平成2年から平成26年10月までに発表されたエビデンスについてPubMedをもとにシステムレビューを実施し、各分科会でシステムレビューのもとCQとその推奨、説明文を作成した。

平成26年11月24日に第3回全体会議が開催され、CQとその推奨、解説、説明文について発表を行い、討議、修正点の確認が行われた。

平成27年2月15日に第3回全体会議が開催され、原稿の校正点の確認が行われた。

平成27年3月の指針完成に向けて編集作業を進めている。

（倫理面への配慮）

本研究において参照する臨床研究の成果や疫学データについては、それぞれ該当する倫理指針に則り、十分注意を払ったうえで取り扱いを行った。

C. 研究結果

腎機能が低下しCKDステージG 4, 5であっても、ステージ3以前のCKD患者と推奨される降圧療法について基本的に大きく変わることはないことが明らかとなった。糖尿病

合併CKDにおいては、蛋白尿・アルブミン尿の量によらず、すべてのA区分において、降圧目標は130/80 mmHg未満が推奨される。一方、糖尿病非合併CKDにおいてはすべてのA区分で降圧目標は140/90 mmHg未満を維持するように推奨されるが、A2, A3区分では糖尿病合併CKDと同様より厳格に130/80 mmHg未満を目指すことが推奨される。高齢者の場合、特にCKDステージ4, 5の場合には過降圧により急速に腎機能低下に陥ることがあるので臨床経過を慎重に追わなければならない。

また今までの報告からステージ3以前のCKDにおいて蛋白尿・アルブミン尿の多寡は患者の予後を規定し、降圧治療の際の重要な指標であることが明らかにされてきたが、ステージG4, 5でもこれは同様であると考えてよいことが明らかになった。CKDステージG4, 5であっても尿蛋白の合併により腎予後は悪化するので、尿蛋白はなるべく減らすように治療すべきである。

降圧療法の際、レニン・アンジオテンシン系阻害薬が繁用されるが、糸球体内圧の低下等により急激に腎機能が低下する例も散見されるので、高齢者や動脈硬化の進行例などには注意して使う必要がある。

CQ1：CKDステージG4, 5の降圧目標値は？

糖尿病合併CKDの降圧目標は、

【推奨グレードB1】 すべてのA区分において、130/80 mmHg未満を推奨する。

糖尿病非合併CKDの降圧目標は、

【推奨グレードA1】 すべてのA区分において、140/90mmHg未満に維持するよう推奨する。

【推奨グレードC1】 ただし、A2, A3区分では、より低値の130/80mmHg未満をめざすことを推奨する。

【推奨グレードC1】 収縮期血圧110 mmHg未満の降圧には、重症動脈疾患の合併の有無を評価し、注意深くフォローする。

CQ2：CKDステージG4以降においても蛋白尿の有無により予後は異なるか？またCKDステージG4以降の降圧療法においても蛋白尿の減少をめざすべきか？

【推奨グレードC2】 CKDステージG4, 5の腎予後は蛋白尿の合併により悪化する。CKDステージG4, 5例においても蛋白尿の減少をめざすことを推奨する。ただしRA系阻害薬を用いる際には慎重に投与する必要がある。

各CQに解説を加えた。

D. 考察

今回対象となるCKDステージG4以降の患者における、血圧管理目標や蛋白尿が治療の際にどの程度役に立つかに関する直接的エ

ビデンスは少数であり、エビデンスレベルはいずれもCにとどまっている。CKDステージ3bに広げても状況は基本的に同じであり、今後はCKDステージG3b以降の患者を対象とした臨床研究によるエビデンスの集積が必要と考える。

患者の原疾患、年齢、血圧日内変動、季節性血圧変動に応じたテーラーメイド降圧治療の重要性が指摘されているが、降圧治療に対する効果の不均一性やRA系阻害薬の有害事象を予測するマーカーの検討なども今後必要であろう。

E. 結論

糖尿病合併CKDにおける降圧目標は、CKD進行抑制効果および脳卒中を中心としたCVD抑制効果のバランスを重視し、A区分にかかわらず130/80 mmHg未満を推奨グレードBとした。

糖尿病非合併CKDの降圧目標は、すべてのA区分において、少なくとも140/90 mmHg未満を降圧目標とすることを強く推奨する。一方、糖尿病非合併CKDでも蛋白尿を合併する場合（A2, A3区分）では、推奨グレードC1ではあるが、より低値の130/80 mmHg未満の降圧をめざすことを推奨した。

またCKDステージG4, 5の腎予後は蛋白尿の合併により悪化する。CKDステージG4, 5例においても蛋白尿の減少をめざすことを推奨する。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Iwazu Y, Komori S, Nagata D. Change of chylous ascites during low-density lipoprotein apheresis in a patient with idiopathic nephrotic syndrome. *Ther Apher Dial* 2015;19:97-8.
2. Sato R, Joh K, Komatsuda A, et al. Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort. *Clin Exp Nephrol* 2014.
3. Morishita Y, Numata A, Miki A, et al. Primary care physicians' own exercise habits influence exercise counseling for patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2014;15:48.

4. Morishita Y, Miki A, Okada M, et al. Exercise counseling of primary care physicians in metabolic syndrome and cardiovascular diseases is associated with their specialty and exercise habits. *Int J Gen Med* 2014;7:277-83.
 5. Morishita Y, Kusano E, Nagata D. Clinical Implication of the Renin-angiotensin-aldosterone Blockers in Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis. *Open Cardiovasc Med J* 2014;8:6-11.
 6. Morishita Y, Kubo K, Miki A, Ishibashi K, Kusano E, Nagata D. Positive association of vigorous and moderate physical activity volumes with skeletal muscle mass but not bone density or metabolism markers in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46:633-9.
 7. Morishita Y, Kubo K, Haga Y, et al. Skeletal Muscle Loss Is Negatively Associated With Single-Pool Kt/V and Dialysis Duration in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2014.
 8. Ito C, Akimoto T, Miki T, Kusano E, Nagata D. Prevalence of colorectal carcinoma in CKD patients in pre-dialysis and during the dialysis introduction period. *Clin Exp Nephrol* 2014.
 9. Ito C, Akimoto T, Kusano E, Nagata D. Microscopic polyangiitis with unilateral adrenal hemorrhage. *Intern Med* 2014;53:2023-4.
 10. Ishikawa M, Nagata D, Nakano N, Kawabata N, Akimoto T, Ishimitsu T. Therapeutic Potency of Febuxostat for Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Pharmacol Clin Toxicol* 2014;2(3):1034-8.
 11. Akimoto T, Yamada T, Shinoda S, Asano Y, Nagata D. Spontaneous spinal epidural hematoma as a potentially important stroke mimic. *J Cent Nerv Syst Dis* 2014;6:15-20.
 12. Akimoto T, Saito O, Kusano E, Nagata D. Hypoalbuminemia and technetium-99m-labeled human serum albumin scintigraphy. *Intern Med* 2014;53:1723.
 13. Akimoto T, Otani N, Takeshima E, Saito O, Kusano E, Nagata D. Do we have to perform a renal biopsy? Clinical dilemmas in a case with nephrotic syndrome. *Clin Med Insights Case Rep* 2014;7:67-70.
 14. Akimoto T, Morishita Y, Ito C, et al. Febuxostat for hyperuricemia in patients with advanced chronic kidney disease. *Drug Target Insights* 2014;8:39-43.
 15. Nakagawa N, Hasebe N et al. Impact of Metabolic Disturbances and Malnutrition-Inflammation on 6-Year Mortality in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2014
 16. Saito T, Hasebe N et al. Cerebral Microbleeds and Asymptomatic Cerebral Infarctions in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Mar 27
- 2) 学会発表
1. 森下義幸, 三木敦史, 岡田麻里, 安藤康宏, 武藤重明, 長田太助, 草野英二: かかりつけ医師の運動習慣はCKD患者への運動指導に影響する. 第57回日本腎臓学会学術総会
 2. 長田太助: 腎臓と高血圧. 第57回日本腎臓学会学術総会
 3. 大谷尚子, 増田貴博, 秋元 哲, 本間寿美子, 渡邊裕子, 椎崎和弘, 黒尾誠, 草野英二, 浅野 泰, 長田太助: 透析患者の血中Klotho低値は生命予後悪化の危険因子である. 第57回日本腎臓学会学術総会
 4. 長谷部直幸: CKDと呼ばれる高血圧. 第57回日本腎臓学会学術総会
- G. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究
（H26-委託（腎）-一般-001）

糖尿病診療連携分科会

研究分担者：	氏	名	四方 賢一
	所属機関・職名		岡山大学病院新医療研究開発センター
	氏	名	和田 隆志
	所属機関・職名		金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
研究協力者：	氏	名	小寺 亮
	所属機関・職名		岡山大学病院新医療研究開発センター
	氏	名	原 章規
	所属機関・職名		金沢大学医薬保健研究域医学系

研究要旨

糖尿病診療連携分科会では、慢性透析患者を除く糖尿病合併CKDステージG4, 5の患者に対するRAS阻害薬および脂質管理の有効性・安全性について検討した。

ACE阻害薬とARBは腎機能低下を抑制するために有効であるが、血清カリウム値の上昇がみられるため、使用には注意が必要であることを示した。

脂質管理について、糖尿病合併CKDステージ時G4, 5の患者におけるCVDの発症を抑制し、生命予後の改善が期待されるとともに蛋白尿を減少させるため、スタチンによる脂質管理を推奨することを示した。

糖尿病合併CKDステージG4, 5のみを対象とした試験は少なく、今後、該当する患者層を対象にしたエビデンスの構築・集積が必要である。

A. 研究目的

慢性透析患者を除く糖尿病合併CKDステージG4, 5の患者に対するRAS阻害薬および脂質管理の有効性・安全性について検討した。

B. 研究方法

平成26年5月16日に第1回全体会議が開催され、分科会の構成と各分科会の到達目標が設定され、Minds診療ガイドライン2014に沿って指針を作成することとなった。

当分科会メンバーでクリニカルクエスション（CQ）の候補を複数抽出した。

平成26年8月9日に第2回全体会議が開催され、CQ候補の提案を行い、討議した。平成26年8月26日第2回コアメンバー会議で最終的なCQが決定され、当分科会のCQとして以下の2つが策定された。

・CQ1：糖尿病合併CKDステージG4, 5の降圧療法では、RAS阻害薬は有用か？

・CQ2：糖尿病合併CKD4, 5の脂質管理は腎予後、生命予後を改善するか？

以上のCQに対して、これまでに各関連学会で作成されたガイドライン（日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012、CKD診療ガイドライン2013、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013などを検証した。また1990年から平成26年10月までに新たに発表されたエビデンスについてPubMedなどを利用してシステムレビューを実施し、CQとそ

の推奨、説明文を作成した。

平成26年11月24日に第3回全体会議が開催され、CQとその推奨、解説、説明文について発表を行い、討議、修正点の確認を行った。

平成27年2月15日に第3回全体会議が開催され、原稿の校正点の確認を行った。

平成27年3月の指針完成に向けて編集作業を進めている。

（倫理面への配慮）

本研究において参照する臨床研究の成果や疫学データについては、それぞれ該当する倫理指針に則り、十分注意を払ったうえで取り扱いを行った。

C. 研究結果

CQ1である「糖尿病合併CKDステージG4, 5の降圧療法では、RAS阻害薬は有用か？」について、推奨を以下のように作成した；ACE阻害薬とARBは、糖尿病合併CKDステージG4, 5の患者の腎機能低下を抑制するために有効である。しかしながら、ACE阻害薬およびARBの投与により、血清カリウム値の上昇がみられるため、使用には注意が必要である（グレードC、レベル2）。

CQ2である「糖尿病合併CKD4, 5の脂質管理は腎予後、生命予後を改善するか？」については、推奨を以下のように作成した；推奨1：糖尿病合併CKD4, 5のCVD発症を抑

制し、生命予後の改善が期待されるため、スタチンによる脂質管理を推奨する（グレードC、レベル1）。

推奨2：糖尿病合併CKD4, 5において、スタチンによる脂質管理は蛋白尿を減少させるため推奨する（グレードC、レベル2）。

CQ1および2それぞれについて、上記に推奨に関する解説を加えた。また、分科会全体で糖尿病合併CKDの治療や課題について冒頭に解説文を追記した。

D. 考察

糖尿病合併CKDステージD4, 5の治療におけるRAS阻害薬と脂質管理の有用性について、2つのCQに対する推奨および解説を作成した。

CQ1について、糖尿病合併CKDステージG4, 5のみを対象とした試験は少なく、多くが一部に含まれている試験デザインであった。そのため、CKDステージG4, 5の患者を対象としたエビデンスは十分とは言えず、今後、該当する患者層を対象にしたエビデンスの構築・集積が必要であると考えられた。

CQ2について、慢性透析患者を除くCKDにおけるスタチンの死亡およびCVD予防のエビデンスは確立されつつある。一方、糖尿病合併CKD、特にCKDステージG4, 5における脂質管理の腎および生命予後に及ぼす影響についてはエビデンスに乏しい。今回示したエビデンスについても、糖尿病合併CKD患者に限定しない患者を対象とした大規模臨床試験のサブグループまたはpost hoc解析に基づくものである。CKDにおけるスタチンの長期的安全性についても同様である。このため、糖尿病合併CKDステージG4, 5の患者を対象にした脂質管理に関するエビデンスの構築・集積が必要であると考えられた。

E. 結論

糖尿病合併CKDステージG4, 5の患者に対するRAS阻害薬および脂質管理の有効性・安全性に関する検討を経て、その有用性について推奨および解説を作成した。糖尿病合併CKDステージG4, 5のみを対象とした試験は少なく、今後、該当する患者層を対象にしたエビデンスの構築・集積が必要であると考えられる。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Ono T, Shikata K, Obika M, Miyatake N, Kodera R, Hirota D, Wada J, Kataoka H, Ogawa D, Makino H. Factors associated with remission and/or regression of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Okayama*. 2014;68(4):235-41.
2. Miyatake N, Shikata K, Makino H,

- Numata T. Lifestyle modification is associated with improving estimated glomerular filtration rate (eGFR) and proteinuria in Japanese with proteinuria. *Acta Med Okayama*. 2014;68(1):43-6.
3. Kodera R, Shikata K, Takatsuka T, Oda K, Miyamoto S, Kajitani N, Hirota D, Ono T, Usui HK, Makino H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates early renal injury through its anti-inflammatory action in a rat model of type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jan 17;443(3):828-33.
4. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, Kimura K, Suzuki Y, Wada T, Ogasawa S, Inaba M, Kanno Y, Shigematsu T, Masakane I, Tsuchiya K, Honda K, Ichikawa K, Shide K. A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report 3 from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *Clin Exp Nephrol in press*
5. Nakade Y, Toyama T, Furuichi K, Kitajima S, Ohkura N, Sagara A, Shinozaki Y, Hara A, Kitagawa K, Shimizu M, Iwata Y, Oe H, Nagahara M, Horita H, Sakai Y, Kaneko S, Wada T. Impact of kidney function and urinary protein excretion on pulmonary function in Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 18, 763-769, 2014
6. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 18, 613-620, 2014
7. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, Wada T. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 18, 305-312, 2014
8. Toyama T, Shimizu M, Furuichi K,

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））
委託業務成果報告

- Kaneko S, Wada T. Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 18, 201-205, 2014
9. 羽田 勝計, 宇都宮 一典, 古家 大祐, 馬場園 哲也, 守屋 達美, 榎野博史, 木村 健二郎, 鈴木 芳樹, 和田 隆志, 小川 晋, 稲葉 雅章, 菅野 義彦, 重松 隆, 政金 生人, 土谷 健, 本田 佳子, 市川 和子, 幣 憲一郎, 糖尿病性腎症合同委員会. 糖尿病性腎症病期分類2014の策定(糖尿病性腎症病期分類改訂)について. 日本透析医学会雑誌 47巻7号 Page415-419. 2014
- 治療 ～新たな展開～ 第3回くすりと糖尿病学会学術集会 教育講演1 2014年12月2日 アクロス福岡
3. 四方賢一. 糖尿病性腎症と炎症～新規治療薬開発への道～. 第57回日本腎臓学会学術総会 教育セッション2糖尿病腎症. 2014年7月4日 パシフィコ横浜
4. 小寺 亮. GLP-1受容体作動薬の腎保護作用とその分子機構. 第1回日本慢性疾患重症化予防学会シンポジウム. 2015年2月15日 兵庫医科大学 平成記念会館
- 2) 学会発表
1. 四方賢一. 腎症に対する薬物療法, 日本糖尿病合併症学会第29回学術集会. シンポジウム3 糖尿病合併症から考える薬物療法. 2014年10月3日 日本都市センターホテル
2. 四方賢一. 糖尿病性腎症の診断と
- G. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究
（H26-委託（腎）-一般-001）

高齢者診療分科会

研究分担者： 氏 名 柏原 直樹
所属機関・職名 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科 教授
氏 名 岡田 浩一
所属機関・職名 埼玉医科大学 腎臓内科 教授
研究協力者： 氏 名 守山 敏樹
所属機関・職名 大阪大学 保健センター 教授
氏 名 馬場園 哲也
所属機関・職名 東京女子医科大学糖尿病センター内科 准教授
氏 名 渡辺 裕輔
所属機関・職名 埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部 講師

研究要旨

高齢者診療分科会では、CKDステージG3b以降の後期高齢患者に対する透析導入を回避するための管理方法の検討が到達目標となる。この中から血圧管理、食事療法、糖尿病管理の目標をクリニカルクエッション（CQ）として策定した。そして既存のガイドラインの検証およびMind s診療ガイドライン2014に沿ったシステムティックレビューを行い、CQに対するステートメントとその推奨度、および解説を作成した。

CKDステージG3b以降の患者、特に後期高齢者に関する透析導入回避に関するエビデンスは少なく、今回の検討より浮かび上がったリサーチクエッションに関して、さらなる臨床研究とエビデンスが必要と考える。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）のうち、腎機能障害の進展したCKDステージG3b以降の患者、特に今後増加が想定される後期高齢者の患者を対象に、CKDの代表的な進展因子および治療法である高血圧、糖尿病、食事療法に関する透析導入回避のための指針を作成する。

B. 研究方法

平成26年5月16日に第1回全体会議が開催され、分科会の構成と各分科会の到達目標が設定され、Mind s診療ガイドライン2014に沿って指針を作成することとなった。

高齢者診療分科会では、まず高齢者として後期高齢者を対象とすることとした。これは2013年の新規透析導入患者のうち、男女ともに最も多かった年齢層に相当したからである。そしてCKDステージG3b以降患者の代表的な治療法である血圧管理、食事療法の内たんぱく質制限、糖尿病における血糖管理の検討が到達目標として挙げられた。

平成26年8月9日に第2回全体会議が開催され、CQ候補の提案と討議が行われ、同

年8月26日のコアメンバー会議で最終的なCQが決定された。

当分科会のCQとして、以下の3つが策定された。

CQ1：高血圧を伴う後期高齢者CKDステージG3b～5への降圧治療は、末期腎不全への進展・心血管病の合併を抑制し、生命予後を改善するか？

CQ2：後期高齢者CKDステージG3b～5へのたんぱく質制限は、末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか？

CQ3：糖尿病を合併する後期高齢者CKDステージG3b～5における血糖コントロールは、末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか？

以上のCQに対して、これまでに各関連学会で作成されたガイドライン（日本腎臓学会CKD診療ガイドライン2013、日本糖尿病学会糖尿病診療ガイドライン2013、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2014、KDIGOの各診療ガイドラインなど）を検証した。また1990年から2014年10月までに発表されたエビデンスについて、PubMed、医中誌をもとにシステムティックレビューを実施し、ステー