CKD（慢性腎臓病）対策の新たな展開

—第 53 回日本透析医学会特別講演より—

松 尾 清 一

名古屋大学大学院腎臓内科学

キーワード : GFR, 蛋白尿, 医療連携, 集学的治療

I. CKD の基本的な知識

1. CKD の概念

CKD は慢性に経過するすべての腎臓病を包括した概念であり、これが提唱されたのは次のような背景がある。すなわち、①世界中で透析や移植を必要とする ESRD 患者（末期腎不全患者、ESRD : End Stage Renal Disease）が爆発的に増加していること、②その予備軍ともいえる CKD（慢性腎臓病）の患者数は膨大な数に上ると推定されること、③ CKD は CVD（心血管病、CVD : Cardiovascular Disease）発症あるいは CVD による死亡の重要なリスク因子となっていること、④以上から CKD は人類にとって大きな健康上の障害であるばかりでなく医療経済的にも大きな負担を強めていること、⑤ CKD のさまざまな進行度に応じて生命予後や QOL を改善する有効な治療法が存在すること、が明らかになってきた。わが国においても透析患者数は減少の兆しがみられず、年々着実に増加している。また、CVD のリスクとしての CKD の関与についてもエビデンスが形成されつつある（図 1, 図 2）。しかし CKD 対策の重要性は社会的にはまだ十分に認識されておらず、従って総合的で強力な対策の構築がなされていなかった。そこで、提唱されたのが CKD の概念である。そのエッセンスは、単純明快であることである。

2. CKD の定義とステージ分類

CKD の定義とステージ分類は NKF（米国腎臓財団、National Kidney Foundation）によるものをベースにして KDIGO（腎臓病の予後改善のための国際会議、Kidney Disease Improving Global Outcome）が修正したものが世界的に用いられており、わが国でもそれを

援用している^{1,2)}。表 1 に定義とステージ分類を示す。ここで、ステージ分類については腎機能の指標を GFR（糸球体濾過量ないし糸球体濾過値、Glomerular Filtration Rate）として、その値で区分を決めている。このように、CKD は腎障害を示す指標（最も重要なものは蛋白尿の存在）と腎機能の指標（GFR）の二つであらわされ、誰にでもわかりやすいものとなっている。実際の臨床においては CKD のステージ分類だけではなく、CKD の原因となっている疾患を表記するようにすると一層正確に CKD が把握される。

II. CKD の疫学をめぐる新たな展開

1. 日本人の GFR 推算式

腎機能を評価する指標を表 2 にあげたが、先にも述べたように世界的に指標とされている GFR を実測するにはわが国では保険適用もあるイヌリンクリアランスを用いる。しかし、その手技は煩雑で時間がかかるため、日常臨床では施行しにくい検査である。そこで考案されたのが、血清クレアチニン、年齢、性別から GFR を計算で求める方法であり、それには推算式を必要とする。米国では MDRD（Modification of Diet in Renal Disease）研究で作成された簡易式³⁾が提唱され急速に世界中に普及していったが、人種によりそのまま適用できないことも明確になった。また、クレアチニン測定標準化が IDMS（Isotope Dilution Mass Spectrometry）法により世界的に進められたため、オリジナルの MDRD 式は改定され⁴⁾、現在では IDMS 法で標準化されたクレアチニン値（IDMS-traceable creatinine）を用いる場合、改定 MDRD 式を用いることが一般的である。日本人にとっては、これらの式は日本人係数を乗じることでより実測値に近づいたが、

二宮利治, 清原 裕, ほか: 透析会誌 2006;39:94-96

図 1 CKD の有無別にみた心血管病の累積発症率
(久山町男女 2,634 名, 1988-2000 年, 無調整)

蛋白尿と腎機能低下は、循環器病による 死亡の危険を相加的に高める

Irie F, Iso H et al. *Kidney Int* 69: 1264-1271, 2006

図 2 尿蛋白陽性は心血管系疾患死の増加要因 (茨城県検診結果から)

表 1 K/DOQI-KDIGO ガイドラインによる慢性腎臓病 (CKD) の定義と病期 (ステージ) 分類

定義:

下記の 1, 2 のいずれか, 又は, 両方が 3 カ月間以上持続する

1. 腎障害の存在が明らか

(1) 蛋白尿の存在, または

(2) 蛋白尿以外の異常

病理, 画像診断,

検査 (検尿/血液) 等,

で腎障害の存在が明らか

2. 腎機能 GFR<60 (ml/min/1.73 m²)

病期	定義	GFR (ml/min/1.73 m ²)
1	腎症はあるが, 機能は正常以上	≥90
2	軽度低下	60-89
3	中等度低下	30-59
4	高度低下	15-29
5	腎不全	<15

各ステージにおいて移植患者の場合には T を, また
ステージ 5 においては透析患者に D を付す

NKF K/DOQI clinical practice guidelines (Am J Kidney Dis 39(2 suppl 1): S1-S266, 2002)

Definition and Classification of CKD: A Position Statement from KDIGO (Kidney Int 67: 2089-2100, 2005)

GFR が 60 mL/min/1.73 m²以上の群では依然として誤差が大きいことが判明した⁵⁾. そこで, イヌリンクリアランスにより GFR を実測してそのときの血清クレアチニン値などから日本人独自の GFR 推算式を作

成するプロジェクトがスタートし, 2008 年 5 月に第 51 回日本腎臓学会学術総会で公表した (表 3). これまでに作成された式の位置づけを示す. 推算式を用いて GFR を求める方法は, 簡便かつ一定の正確度を併

表 2 腎機能を評価する物差し

- 血清クレアチニン値：筋肉量に大きく影響され、特に高齢者では、正確に腎機能を表す指標にはならない。
- クレアチニンクリアランス (CCr)：尿細管からクレアチニンが分泌され、特に、腎不全、ネフローゼでは正確な GFR を表さない。
また、体表面積補正が必要（身長データも必要）。
- 推算 CCr (eCCr)：Cockcroft-Gault 式が用いられる（体重が必要）
- 糸球体濾過量(値)(GFR)：腎機能のゴールドスタンダード。
直接測定は大変煩雑で日常臨床には不向き。
日本ではイヌリンクリアランスが用いられる。
- 推算 GFR (eGFR)：改訂 MDRD 簡易式 (IDMS-MDRD 式) が用いられる。
MDRD 式を使用するには日本人係数が必要。
最近日本人に適合した新しい推算式が開発された。

図 3 腎機能の測定法
正確度と簡便度

*体表面積補正が必要
 **体重データと体表面積補正が必要
 ***Cr, 年齢, 性別の3変数

表 3 新しい日本人 GFR 推算式

年齢, 性別, 血清 Cr から GFR を推算する式
GFR (ml/min/1.73 m ²)
$= 194 \text{Cr}^{-1.094} \text{Age}^{-0.287}$
(女性は×0.739)

表 4 日本の CKD 患者数

透析患者数 (CKD 5D)	26.4 万人
全国民の約 500 人に一人	
日本透析医学会編：わが国の慢性透析療法の現況 (2006 年 12 月 31 日現在)	
2007 年 12 月 31 日現在	27.5 万人 (速報値)
CKD 1	61 万人 (0.6%)
CKD 2	171 万人 (1.7%)
CKD 3~5	1098 万人 (10.6%)
CKD 1~5	1330 万人：12.9% (8 人に一人)
尿蛋白陽性 or GFR50 未満	591 万人：5.7%

調査協力施設：札幌医科大学、福島県立医科大学、自治医科大学、筑波大学、金沢医科大学、山形大学、虎の門病院、大阪大学、宮崎大学、九州大学、琉球大学。

せ持っているといえる (図 3)。

2. 日本人の CKD 有病率の推計と日米比較

上記の推算式を用いて健診データを分析し、2006 年における日本人の CKD 有病率を推計したところ、表 4 に示すように、わが国の 20 歳以上の成人における CKD 有病率は 13%、このうち GFR が 60 mL/min/1.73 m²未満 (国際分類の定義では、腎機能が中程度あるいはそれ以上に低下している群)は約 1,100 万人 (全人口の 10.6%)であった。また、日本腎臓学会が腎機能低下をきたす恐れが強いと考えている群 (蛋白尿陽

性または GFR 50 未満のいずれかまたは両方を満たす群)は 591 万人 (5.7%) 存在すると考えられた。これは成人の 8 人に一人は CKD であり、20 人に一人は腎

図4 CKDの集学的治療

機能低下の可能性が高い群である。頻度が大変高いので、日常診療で必ず遭遇する疾患であるといつてよい。

かつて米国ではGFR 60未満のCKD患者は全人口の4.7%としていたが、最近、標準化されたクレアチニン値を用いて改定MDRD式で計算したところGFR60未満（すなわちCKDステージ3～5）の有病率は8.1%と報告されている。若干は日米の有病率の差が短縮しているが、それでもまだ多い。そこで、年齢構成を考慮に入れて日本のデータを米国の人口構造に照らして補正をしてみると、8.1%となって、米国の有病率と一致した。すなわち、わが国においては人口の高齢化が進んでいるために見かけ上、CKDは全体としてより高めになる。

3. 日本人の腎機能評価に関わる今後の課題

日本人の腎機能推算式が作成されたことを踏まえて、今後われわれが推進すべき課題を列举すると、①eGFRの普及のために検査機関による自動レポートニングの推進、②経時的疫学統計調査、③前向き観察研究によるCVD発症やESRD進行のハイリスク群や危険因子の同定、④推算式の限界の設定（適用を避けるべき集団の同定）、などである。さらに、腎排泄性薬剤においてはGFRに応じた薬用量の決定方法も検討すべき重要な課題である。

Ⅲ. CKDの診療における新たな展開

1. 日本人の腎機能推算式の完成と普及

2002年にNIH（米国腎臓協会、National Kidney Foundation）のK/DOQI（Kidney Disease Outcome Quality Initiatives）から発表されたGFR推算式は、血清クレアチニン値、年齢、性別から簡便に腎機能の指標であるGFRを計算できることから瞬く間に世界中で利用されるようになった。しかし、先に述べたよ

うに、これを日本人に適用すると実測したGFRと大きな乖離がみられたため、いくつかのプロセスを経て、日本腎臓学会では日本人のGFR推算式を最終的に完成させた。そこで、今後はCKD診療において本式を用いて計算したGFR（以下、eGFR：estimated GFRと表記する）を普及させるという重要な課題がある。eGFR普及のための要件は、①臨床検査を担当する機関への説明と依頼、②診療機関・担当医へのeGFRの説明、③患者や社会へのeGFRの啓発、④eGFRによるステージ分類とその意味の明確化、である。単に、検査施設に依頼してeGFRを自動レポートしてもらうことを依頼するだけでは、その意義が十分理解されていない場合に現場が混乱することも十分予想される。その意味で、一層の啓発活動が求められる。

2. CKD診療ガイド⁶⁾

先に述べたように、CKD患者数は莫大であり腎臓専門医のみで対処できるものではない。また、CKDは腎臓のみならず、多くの領域にまたがった疾患である。たとえば、CKDの最大の原因は糖尿病であり、CKDの最も重要な合併症は心血管障害である。CKDの進行の重要な要素として高血圧症があり、そのほか、肥満や高脂血症、喫煙なども関与している。これらを集学的に治療することが重要であり（図4）、そのプロセスには腎臓専門医のみならず他の領域の専門医（糖尿病、循環器、高血圧、など）、かかりつけ医、看護師、薬剤師、栄養士などのコメディカルスタッフ、そして患者自身、の連携が必要である。多くの職種の連携を効率よく進めるためには、診療の標準（あるいは目標）が設定されていることが必要であり、CKD診療ガイドはこのような目的で作成されたツールである。

CKD診療ガイドは日常診療において、誰でも手軽に利用できることを念頭において作成されている。内容としては、CKDの進行ステージに応じて診断、生活

図5 CKDの病診連携システム案

習慣改善、治療、予想される合併症などが一覧で表記されているほか、CKD診療が15のエッセンスとして冒頭にまとめられ、それぞれの詳細は、指示されたページにジャンプすれば容易にわかるよう工夫されている。また、血清クレアチニン、年齢、性別から容易にeGFRを知ることのできる早見表も添付されている。腎機能の低下に応じて薬剤の量をどのように調節するかも詳細に記載されている。CKD診療ガイドは日本腎臓学会が想定していた以上に普及し、日本各地で使用されているものと推測している。

3. CKD 医療連携体制の構築

診療連携のツールとしてCKD診療ガイドは重要であるが、もう一つ重要なのは連携システムである。岡山市では岡山大学を中心とする腎臓専門医と岡山市医師会のCKD医療連携体制が構築されている。腎臓専門医の所在がわかるデータベースをもとに、紹介・逆紹介のシステムが有機的に作られている。また、聖隷浜松病院では、院内に医師、看護師、薬剤師、管理栄養士からなる腎臓サポートチームを結成して、かかりつけ医などから紹介されるCKD患者を評価し、指導し、治療した後に安定した状態で紹介元に逆紹介を行っている。紹介、逆紹介の件数は順調に増加しているが、聖隷浜松病院の外来患者数は一定数を保っており、地域医療連携がうまく機能している好例と思われる。

4. 腎臓専門医への紹介基準

CKD診療ガイドでは、かかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準が示されている（図5）。腎不全への移行の危険性や腎機能低下速度を指標にした場合、①蛋白尿が（+）もしくは0.5g/gCr以上が持続する場合、②eGFRが50mL/min/1.73m²未満（ただし70歳以

上は40未満）が基本的な指標であり、さらに③蛋白尿の程度が①以下の場合でも血尿を合併している場合は腎炎が疑われるので、合わせて紹介の対象となる。現実の問題としては、腎臓専門医の地域偏在もあることから一律このような形で連携を進めることが困難な地域もあるので、地域ごとに、腎臓専門医が勤務する中核的病院や施設を中心にして、医師会やかかりつけ医の組織との協議がもたれることが望ましい。最終的にはその地域の医療事情にあった連携パスのような具体的なツールが開発されると良い。

IV. CKDの国際連携

—特にアジア諸国との連携

1. AFCKDI（Asian Forum on CKD Initiatives）

アジア諸国においてもCKD対策の推進は重要な課題となっている。たとえば、台湾では単位人口当たりの透析・移植患者発生率は世界第1位、透析患者数は第2位となっている。その他のアジア諸国でも確実に透析患者数は増加しており、その予備軍であるCKDへの対策の構築が大きな関心となっている。日本腎臓学会はこのような情勢の中で、アジア地区のCKD対策の共同推進のための協議会を立ち上げた。2007年5月、16か国23都市から代表が集まり、第1回会議を開催し、2008年にはマレーシアの首都クアラルンプールで第2回が開催された。以後、毎年1回、台湾（高雄）、韓国（ソウル）、中国（都市未定）で開催される予定である。今後、アジア太平洋腎臓学会議の重要な関連行事として、アジア人共通のGFR推算式の可能性、統計調査の国際協力、人材交流、学術交流、などを追及し、成果をあげることが期待されている。

図 6 今後の腎疾患対策のあり方について
(厚生労働省健康局腎疾患対策検討会報告 2008 年 3 月)

2. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

国際的には、個人の資格で組織された腎臓病のアウトカムを改善するための組織体が2004年に誕生した。主な目的は、腎臓病のアウトカムを改善するための各種ガイドラインの整備と、国際的な社会啓発活動である。これまで、CKDの定義と国際分類の作成（原案は2002年NKFが作成したものを下敷きにしている）、腎移植のマネージメント、腎疾患に伴う骨ミネラル異常の対策ガイドライン、などを公表している。また、国際腎臓財団連盟（International Federation of Kidney Foundations）と共催で、社会啓発のために世界腎臓デー（毎年3月第2木曜日）のイベントを企画実行している。わが国からも理事が選出され、積極的に貢献を図っている。

V. CKDをめぐる新たな社会的展開

1. 日本CKD対策協議会（J-CKDI: Japan Association of CKD Initiatives）

2006年7月に、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本小児腎臓病学会の3者が協力して立ちあげた協議会は、CKD対策をわが国で積極的に進めるためのヘッドクォーターと位置づけられる。社会への啓発と関連諸組織・団体の連携を支援する目的で設立されたものである。すでに25を超える団体・組織から協力の意思を表明していただき、毎年3月の国際腎臓デーとタ

イアップしたイベントを開催するとともに、日本人のGFR推算式の普及や地域での講演会などの啓発活動を積極的に進めている。

2. 国による取り組み

わが国においては腎臓病対策は1970年代から健診における検尿の義務化が始まり、早期発見早期治療が意識的に行われてきた。当時の最重要な腎疾患は慢性腎炎であり、今日のように糖尿病性腎症の占める比率は高くなかった。そのために、検尿でスクリーニングした後、腎生検などの精密検査で確定診断をし、ステロイド治療などの特異的な治療を行うという流れが出来あがった。長期間にわたるこのような取り組みの結果、慢性腎炎を原因として透析に導入される患者は、割合でみても実数でみても減少している。しかし一方で、糖尿病患者の激増とそれに伴う糖尿病性腎症による透析導入患者が顕著に増えたこと、および日本の透析医療技術の向上によりわが国の透析患者の予後が改善されたこと、人口の高齢化に伴う腎機能低下者の増加もあって、透析患者数は毎年着実に増加している。国の施策として、透析設備の整備や医療費の公的扶助など腎不全対策がとられてきた。

ごく最近になり、このような透析患者激増の予備軍ともいえるCKD患者に対する対策の重要性がようやく認識されるようになり、2007年10月に厚生労働省に「腎疾患対策検討会議」が設置され、2008年3月にはその報告がまとめられて、各都道府県に通知された。それによると、今後の腎疾患対策はCKD対策を中心

にして行うことが明記されている（図6）。また、日本社会において従来から十分手当てされていなかった重要な疾患について、多額の予算を割いて戦略的アウトカム研究「慢性腎臓病重症化予防のための戦略研究」が開始されたが、CKD対策は6つのテーマの中の一つに加えられたことから、CKD対策を重視する国の方針が垣間見える。この研究ではCKD診療ガイドに示された目標値を設定して、具体的なアウトカムを達成するための医療連携システムを構築するデータが収集されることになっている。

VI. わが国におけるCKD対策の今後の展望

以上述べてきたように、わが国においてCKD対策は、短期間のうちに急速にその機運が盛り上がってきている。その理由としては、CKDそのものが持つ重要性が適切に社会に啓発され、国や医療者にそれが認識されたことが大きい。しかし、CKD対策はまだほんの緒についたに過ぎない。CKDによる合併症や腎不全のリスクの解明、治療法の開発、連携医療システムの構築とそれらに対するインセンティブ（診療報酬上のメリット）の設定、アウトカムの評価、社会への一層の啓発活動の強化、など超えるべき課題は山積している。また、日本透析医学会がこれまで強力に推進している腎不全治療との連携強化も重要な課題である。本学術総会での講演が、このような未来に向かって少しでも貢献できれば幸いである。

文献

- 1) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39 (Suppl 2) : S1-S266, 2002
- 2) Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G : Chronic kidney disease as a global public health problem : approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int 72 : 247–259, 2007
- 3) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D : A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 130 : 461–470, 1999
- 4) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. : Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 145 : 247–254, 2006
- 5) Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S and Initiatives TJCKD : Modification of the MDRD study equation for Japan. Am J Kidney Dis 50 : 927–937, 2007
- 6) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド。東京医学社、東京、2007年9月発行