CKD 対策 = 公衆衛生活動の立場から = 早期腎臓病発見プログラム (KEEP JAPAN) を足がかりとして グローバル・コラボレーションに向けて

—第 55 回日本透析医学会教育講演より—

高 橋 進

腎臓病早期発見推進機構

キーワード：慢性腎臓病，糖尿病，高血圧症，非感染性疾患，腎臓病早期発見プログラム

〈要旨〉

腎臓病早期発見推進機構 (IKEAJ) は、いかに早く、CKD を発見し治療を進めていくかということを目指している。早期発見は絶対に必要であるが、残念ながら、言うのは簡単であるが、それを実行することは難しいのが現実であり、さまざまな問題点が指摘されている。まず、だれを選択したらいいか、日本人全員を調べる、これは当然コストの面から不可能であろう。次に、どのような検査がよいのか、検査といっても、全国共通で行うためには、単純かつ簡易なものでなければならず、さらに、効率的に見つけるということも必要である。また、診断基準は当然のことながら、世界的標準のものを採用すべきである。IKEAJ は、米国腎臓財団 (NKF) による早期腎臓評価プログラム (KEEP) の日本版プログラムを開発し、KEEP JAPAN を呼称し、本人に糖尿病や高血圧症の有無、または糖尿病・高血圧症・腎臓病の家族既往症歴の有無のリスク因子のある方を対象に、わが国の CKD 発生率およびリスク因子等を検討している。アルブミン-クレアチニン比率と推定糸球体ろ過量 (eGFR) による CKD 発生率 (ステージ 1-4) は 26.7% である。糖尿病の参加者の中での CKD 発生率は 35.0%、非糖尿病の参加者と比べて 1.7 倍上回っている。高血圧症の参加者の中での CKD 発生率は 34.8%、非高血圧症の参加者と比べて 3.4 倍上回っていた。CKD の参加者の CVD 発生率は 28.9% で、非 CKD 参加者と比べて 1.9 倍上回っている。糖尿病および高血圧症の既往症歴をもった参加者の 38.3% は CVD である。CKD 罹患率は従来想像されていたより高い。KEEP JAPAN は、本プログラムの目標とされた本質に基づいて、CKD の痕跡がある高リスク集団を明らかにし、これらのデータを基に各国のデータと比較する。世界保健機関 (WHO) は戦略の一つとして非感染性疾患 (NCD) 対策を重要課題とし、フォーカスとなっているのは、CVD、がん、糖尿病、慢性呼吸器疾患であり、これらは密接にタバコ、不健康な食事、運動不足、およびアルコール摂取などの生活習慣共通のリスクの関与が明白となっている。糖尿病や CVD と CKD はその発症や合併症の面などで関連が強いにもかかわらず CKD に対する社会認識はこれらの生活習慣病に比べて低い。しかし、CKD を生活習慣病の仲間といえ、CKD の認知度をグローバルに向上させることが、とりもなおさず CKD 対策である。

CKD management : through public health activities—from Kidney Early Evaluation Program (KEEP) to global collaboration

Susumu Takahashi

IKEAJ (International Kidney Evaluation Association Japan)

Key words : Chronic Kidney Disease (CKD), diabetes, hypertension, Non Communicable Disease (NCD), Kidney Early Evaluation Program (KEEP)

〈Abstract〉

International Kidney Evaluation Association Japan (IKEAJ) aims early detection and treatment of CKD. Early detection of CKD is important, but actually it's hard for us to detect earlier. Many issues are pointed out. Firstly, who to choose for examination ; to cover all Japanese it is impossible in terms of cost. Then, what examination

would be appropriate? The examination should be simple and easy in order to be conducted nationwide. Furthermore, efficiency is also important. Also, global criteria should be applied for diagnostic criteria. IEKAJ developed KEEP JAPAN Program based on KEEP by US National Kidney Foundation (NKF). KEEP JAPAN is conducted for those who would pose some risks of diabetes, hypertension or have family members with the diseases including kidney disease, and provides CKD reviews CKD incidence and risk factors in our country. CKD incidence (stage 1-4) is 26.7% by albumin and creatinine ratio and eGFR. CKD incidence among participants with diabetes is 35.0%, which is 1.7 time higher than non-diabetes participants. CKD incidence among hypertension participants is 34.8%, which is 3.4 times higher than non-hypertension participants. Prevalence of CVD among participants with CKD is 28.9%, which is 1.9 time higher than non-CKD participants. Also, prevalence of CVD among of participants with history of diabetes and hypertension is 38.3%. CKD incidence is higher than we expected. KEEP JAPAN identifies high-risk population with CKD based on the definition of this program, and compares the figures with the data from other countries. WHO places NCD management as one of the strategies and focuses on CVD, cancer, diabetes and chronic respiratory disease. It is evident that these diseases are closely related to risks from negative lifestyle habits such as smoking, unhealthy diet, lack of exercise, and alcohol. Although diabetes, CVD and CKD are closely related to developing complication, CKD itself is not so recognized in the society as the above mentioned life-style related diseases. I would say that CKD is the new major disease in Japan. Raising awareness of CKD globally can be a CKD management.

序 文

腎不全発生率の上昇、高額な治療費、および有害転帰の結果が、世界中で主要な公衆衛生問題になっている¹⁾。末期腎不全 (ESRD) に進行し透析を開始する CKD 患者数は、年々増加し、日本では、2009 年 12 月末現在、290,675 人となっている³⁾。CKD は単に ESRD に進行するだけでなく、心臓麻痺や心臓発作を併発し死に至る⁴⁾循環器疾患 (CVD) の危険因子⁵⁾でもある。現在の薬物投与は、有効に CKD を治療することが可能であり⁶⁾、特に、治療介入が早期に実施された場合は有効治療手段となる。透析患者数は、日本の医療保険支出の 4~5% を計上する⁷⁾程度まで増加している。日本での腎不全は死亡の上位 8 番目⁸⁾で、高額な費用を要する ESRD 治療を行うとともに、腎臓病の早期発見と早期治療での対応が重要公衆衛生問題に発展している。生活習慣病である糖尿病や CVD と腎臓病はその発症や合併症の面などで関連が強いにもかかわらず CKD に対する社会認識は高血圧症、CVD および糖尿病のような生活習慣病に比べ概して低い。

世界保健機関 (WHO) は戦略の一つとして非感染性疾患 (NCD) 対策を重要課題としている。NCD による死亡が総死亡統計の 60% (3,500 万人) で、今後とも増加することが想定される。NCD のフォーカスとなっている主要疾患は、循環器系疾患、がん、糖尿病、慢性呼吸器疾患の四つであり、これらは密接にタバコ、不健康な食事、運動不足、およびアルコール摂取などの生活習慣共通のリスクの関与が明白である。WHO はこれらの限られた疾病に目を向けているのは、公衆

衛生の視点、また、このように包括的にとらえていくことが、人の健康を守っていくことに不可欠であると強調している。一般的な公衆衛生の視点から考えていく際に、一つずつの病気をみるのではなく、このように包括的にとらえていくことが重要としている。

また、日本では、学校検尿、企業での衛生管理、および地方医療のスクリーニングシステムが確立されている⁹⁾が、検診への参加率は理想に程遠く、追跡検査は不十分である。また、受検者に正しい情報を正確に知らせるという努力が欠けているとも思うことがあ

る。

腎臓病は NCD、特に高血圧、CVD および糖尿病との関連があり、非常に重要な疾患であり、主要疾患から除外してはいないとしているが、CKD に対する認識の向上のため国民のみならずグローバルに向けて発信すべきである。

CKD 早期発見のためには何が必要か

腎臓病早期発見推進機構 (IEKAJ) は、日本人全体からいかに早く、CKD を発見して治療を進めていくかということを目指している。早期発見は絶対に必要である。残念ながら、言うのは簡単であるが、それを実行することは難しいのが現実であり、さまざまな問題点が指摘されている。まず、だれを選択したらいいか、ということが問題である。日本人全員を調べる、これは当然コストの面から不可能であろう。次に、どのような検査で確認をすればいいかということも問題である。検査といっても、全国共通で行うためには、単純かつ簡易なものでなければならず、さらに、効率的に見つけるということも必要である。また、診断基

図 1 IKEAJ の主な活動

表 1 KEEP JAPAN 参加者の年齢層による分布状況

参加者		年齢層 (歳)							
		<19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
全体	1,065 (人)	20	48	69	106	194	294	268	66
	%	1.9	4.5	6.5	10.0	18.2	27.6	25.2	6.2
男性	501 (人)	12	21	31	59	88	140	123	27
	%	2.4	4.2	6.2	11.8	17.6	27.9	24.6	5.4
女性	564 (人)	8	27	38	47	106	154	145	39
	%	1.4	4.8	6.7	8.3	18.8	27.3	25.7	6.9

準についても問題となる。当然のことながら、IKEAJ では、診断基準は世界的に決められたものを使用すべきであるという理念を持っている。また、それをどのようにフィードバックしていくか、これもまた課題の一つとなる。

2002 年、米国腎臓財団 (National Kidney Foundation: NKF) は、新規で理解し易い包括的な慢性腎臓病 (CKD)²⁾ 分類体系を発表している。これは微量アルブミン尿の出現と腎機能低下によって定義し、今日ではグローバルに普及している。

このような状況下で、最も規範となるものは、NKF の腎臓病早期評価プログラム (KEEP) で、NKF のデータでは参加者総数はすでに 15 万人で、年間 2 万 5,000 人の参加者がある。

IKEAJ の活動

IKEAJ は、日本でのスクリーニングを遂行することで CKD に対する認識を向上させ、危険性の高い集団のスクリーニングに新規の国際データを付与する一方、日本での CKD に立ち向かう手助けを目的に、2006 年 6 月に設立された。米国の NKF と連携し、IKEAJ は NKF・KEEP の日本版、つまり KEEP JA-

PAN を開発している。

IKEAJ の活動は、公衆衛生活動である無料検診のシステムを大きな柱として、そのほかに年次学術講演会および市民公開講座や、キドニーウォークなど、CKD に関する啓蒙活動を行っている。さらに、国際交流として、日本で唯一、世界腎臓財団連盟 (IFKF) に加盟している団体である。このような事業を通じて、腎不全患者をいかに減らすかという活動の一部を担っている。また、日本国内で、政府やさまざまな医療の世界、さらに企業の協力の下、この認証を受けた KEEP を進め、公衆衛生活動として CKD を撲滅する、もしくは早期発見の活動を行っている (図 1)。

CKD 対策に関しては、前述のように IKEAJ は NKF や IFKF と連携を築くと同時に、これに加えて、現在はアメリカの米国疾病予防管理センター (CDC) および米国腎臓病登録組織 (USRDS) および日本においても厚生労働省および非政府組織との連携をとっている。さらに、WHO の NCD に関するネットワーク創立にも、参加し協力関係を築き始めている。

本論文は、第 55 回日本透析医学会学術総会の教育講演において発表したデータ、KEEP JAPAN の、直

近2年分(2006年6月から2008年5月)の成績に基づき、糖尿病・高血圧症の既往症歴を持っているか、糖尿病・高血圧症や腎臓病の家族既往症歴を持っている危険性の高い対象とされた集団の中で、CKD早期発見に対するKEEP JAPANの活動がいかに有効かを評価し紹介し、その後各国のデータとの比較およびCKDを含むNCDに対する最近のグローバルな潮流について述べる。

I. KEEP JAPANの方法

地方文化や習慣はもちろんのこと日本における法律や規制を考慮し、問診・身体検査・および検体検査(尿検査と血液検査)に関しては、NKF KEEPプログラムが日本人の参加者用に改正している。データのバラツキを避けるため、全ての試験が同じ検査所で同一条件で行っている。インフォームド・コンセントが全てのプログラム参加者から入手し、施設内倫理委員会の承認も得られている。年に一度、参加者の追跡評価をする。

1. 参加者と施設

KEEP JAPANプログラムの参加者は、自己申告の糖尿病や高血圧症、または糖尿病・高血圧症・腎臓病の家族既往症歴のある15歳以上の人であった。本論文は、2006年6月から2008年5月の2年間に亘って、最初の1,065人のプログラム参加者たちの特徴を述べる。そのプログラムは、関連する法律と規制に従って、9施設で実施された。それらの施設は非営利で提供されている。2000年8月に開始されたNKF KEEPは、参加者が18歳以上であることを除き、同様の試験対象患者基準で、全登録者数は2007年12月31日現在で、89,622人の参加者である¹⁰⁾。

2. 問診、試験、検査

NKF KEEPの問診は日本人参加者用に改正している。IKEAJのスタッフは、参加者に対して間違わないよう手助けし、質問の内容をしっかりと理解できるよう援助を提供している。問診は正副2通用意されている。原本はその施設に保管、写しは収集された情報の品質管理を確実にするためIKEAJへ提出される。

身体検査と測定には、身長・体重・胴回り・血圧・血清グルコース・クレアチニン・HDLコレステロール・直接LDLコレステロール・ヘモグロビン・尿タンパク・(スポット尿での)尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR, mg/g)が含まれた。体格指数と推定糸球体ろ過量(eGFR, mL/min/1.73 m²)が計算で求められた。全ての検体検査は、当日のサンプルで行われ、

中央臨床検査所(SRL社、東京)へ当日送付された。

尿タンパクは半定量法(浸漬スティック)によって、また、スポット尿からの尿アルブミンはリボソーム亢進免疫凝集分析法(栄研化学株、東京)によって測定されている。クレアチニンのクリーブランドクリニックに対する校正は、校正係数が $SC_{rCCF} = SC_{rSRL} \times 1.1 - 0.02$ であるロッシュ酵素法¹¹⁾を用いて行われた。日本人における人種気質の理由から、SRL社とIKEAJは、GFR推定値を求めるために、少し異なる次の再表現MDRD式¹²⁾を用いた。 $175 \times (\text{標準化されたScr})^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times 0.742$ (女性の場合)

3. 標準範囲と参照値

血圧はJNC-7(CKDにおける段階的目標血圧値)に従って評価している。検体検査に対する参照値はSRL社によって与えられた値である。陽性ACR値はNKF KEEPと同様に30 mg/g以上としている。随意血糖値が139 mg/dLを超える場合は高血糖症とした。貧血症に対するヘモグロビン量(g/dL)の判定基準は、WHO基準に従っている。

CVDは、一つ以上の次の(自己申告による)健康状態がある場合と規定する：冠状動脈疾患、急性心筋梗塞心筋症、心臓弁膜症、不整脈、脳血管障害、および、末梢血管障害。

ステージ1と2のCKDは、クレアチニンのACR値が30 mg/g以上で測定された腎機能障害として規定され；ステージ3から5は、腎機能(eGFRが60 mL/min/1.73 m²)^[2,13]に従って分類される。正常な参加者はKEEP JAPANではステージ0としている¹³⁾。

4. 守秘義務

IKEAJに提出されたデータの中にある全ての個人情報、参加者の秘密を守るために暗号化された。参加者のプライバシーを考慮するため、インフォームド・コンセントが入手され、調査スタッフとデータ分析専門家との間で非公開の契約が締結されている。

II. 結果

1. 参加者

2007年12月31日現在のKEEP JAPAN参加者の総数は、1,065名(年齢 59.7 ± 16.1 歳)で、男性501名(年齢 59.1 ± 16.2 歳)、女性564名(年齢 60.2 ± 15.9 歳；表1)；一方、NKF KEEPの参加者の3分の2以上は女性(年齢 53.9 ± 15.6 歳；男性は 54.5 ± 15.7 歳)であった¹³⁾。全体として、自己申告の糖尿病は、NKF KEEPで28.2%に比しKEEP JAPAN参加者では26.9%；自己申告の高血圧症は、NKF KEEPで

表 2 KEEP JAPAN 参加者の特徴

特徴	全体	CKD のステージ*			
		ステージ 0†	ステージ 1	ステージ 2	ステージ 3-4
糖尿病	286 (26.9)	186 (65.0)	28 (9.8)	48 (16.8)	24 (8.4)
高血圧症	630 (59.2)	402 (63.8)	56 (8.9)	109 (17.3)	63 (10.0)
糖尿病および高血圧症	180 (16.9)	106 (58.9)	19 (10.6)	37 (20.6)	18 (10.0)
糖尿病、高血圧症もしくは腎臓病の家族既往症歴はあるが(本人は)糖尿病でも高血圧症でもない人	326 (30.6)	296 (90.8)	11 (3.4)	14 (4.3)	5 (1.5)
糖尿病の家族既往症歴のある人	348 (32.7)	270 (77.6)	20 (5.7)	36 (10.3)	22 (6.3)
高血圧症の家族既往症歴のある人	625 (58.7)	467 (74.7)	42 (6.7)	78 (12.5)	38 (6.1)
腎臓病の家族既往症歴のある人	204 (19.2)	164 (80.4)	12 (5.9)	18 (8.8)	10 (4.9)
満たされる基礎的基準‡	1,065 (100)	781 (73.3)	76 (7.1)	134 (12.6)	74 (6.9)

注：数値は人数（％）。

*CKD のステージ：eGFR (mL/min/1.73 m²) とアルブミン-クレアチニン比 (ACR), (mg/g) による、NKF-KEEP による分類

†ステージ 0：腎臓病なし。

‡満たされる基礎的基準：“今までに糖尿病と診断されたことがありますか？”，“今までに高血圧症と診断されたことがありますか？”，“家族のどなたかが糖尿病ですか？”，“家族のどなたかが高血圧症ですか？”，または“家族のどなたかが腎臓病ですか？”という問い合わせに対して一つ以上の同意がある。

表 3 タンパク尿とアルブミン-クレアチニン比の比較

	CKD ステージ				全体
	ステージ 0*	ステージ 1	ステージ 2	ステージ 3-4	
	781	76	134	74	1,065
ACR ≥ 30 mg/g	0	76	134	41	251
タンパク尿					
全体 (n=1,065)	7 (9.1)	17 (22.1)	32 (41.6)	21 (27.0)	77
男性 (n=501)	3 (6.1)	13 (26.5)	18 (36.7)	15 (30.6)	49
女性 (n=564)	4 (14.3)	4 (14.3)	14 (50.0)	6 (21.4)	28

注：特に断りがない限り、数値は人数（％）

54.6%に比し 59.2%；自己申告の糖尿病かつ高血圧症は、NKF KEEP で 19.7%に比し 16.9%であった。NKF KEEP で 36.9%に比し KEEP JAPAN では 30.6%の参加者が、糖尿病や高血圧症の履歴がないが、家族既往症歴で糖尿病、高血圧症もしくは腎臓病が報告されている（表 2）。

2. 調査方法による CKD 罹患率の比較

CKD は、eGFR と ACR とに基づいて、NKF KEEP で用いられている五つのステージに分類している。CKD 発生率は 26.7%で、ステージ 1 が 7.1%，ステージ 2 が 12.6%，ステージ 3 が 6.8%，ステージ 4 が 0.2%である。タンパク尿と ACR は CKD のステージごとに比較している（表 3）。NKF KEEP での CKD 発生率は 26.2%と類似しているが、CKD ステージの分布は異なり、ステージ 1 が 3.0%，ステージ 2 が 4.9%，ステージ 3 が 17.3%，ステージ 4-5 が 1%である。尿検査法で調べられた尿タンパクは、KEEP JAPAN で 7.2%（男性 9.8%，女性 5.0%）が陽性である。ACR が 30 mg/g 以上は、CKD ステージ 1 および

2 の比率が明らかに低い NKF KEEP 参加者において 11.7%に比し、（KEEP JAPAN では）23.6%の人に存在している。

CKD 診断に対する伝統的な基準（男性の血清クレアチニン 1.5 mg/dL 超，女性 1.3 mg/dL 超）によれば、血清クレアチニンは 101 人（9.5%）の KEEP JAPAN 参加者で異常に高く、NKF KEEP では 5.7%である（図 2a）。参加者の 84 人（7.9%）が CKD 診断分類のステージ 1 以上（NKF KEEP では 5.62%）で、74 人（6.9%）がステージ 3 以上（NKF KEEP では 5.62%）である（図 2b）。

3. CKD の合併症

KEEP JAPAN では、診断されたか自己申告の糖尿病を患っている 286 人の参加者（26.8%，一方 NKF KEEP では 32.3%）のうち 129 人（45.1%）が血糖降下薬で治療を受け（NKF KEEP では 57.0%），42 人（14.7%）がインスリンを投与されている（NKF KEEP では 18.0%）。血糖降下薬を使用している参加者の 41.1%（NKF KEEP では 72.7%）とインスリン

を投与している参加者の 61.9% (NKF KEEP では 29.3%) を含む、糖尿病の参加者の 35.0% (NKF KEEP では 44.9%) に対して、血糖コントロールが不十分 (NKF 基準による食後の血糖が 139 mg/dL 超) である (図 3)。

CKD の患者で糖尿病、高血圧症および CVD を患っている参加者数は、CKD のステージごとに表 4, 5, 6 に示している。糖尿病の参加者における CKD 発生率は 35.0% に対し、NKF KEEP での調査では 35.2% で、糖尿病と非糖尿病とを比較した CKD の相対リスクは 1.46 だった。非糖尿病参加者と比較して糖尿病参加者での CKD 発症の可能性の割合は 1.71 (95% 信頼区間 [CI] 1.28-2.30; $p < 0.0001$) で、NKF KEEP では 1.95 (95% CI 1.88-2.01; $p < 0.0001$) であった。血糖値が 139 mg/dL を超える 21 人の参加者が新たに発見され、そのうち 3 人が CKD ステージ 2、2 人が CKD ステージ 3 である。

自己申告で高血圧症である 630 人の参加者 (全体の 59.2%, NKF KEEP では 54.6%) のうち 356 人は、高血圧の防止、発見、評価および治療に関する合同委員会での第 7 回報告書 (JNC-7)¹¹⁾ から引用した基準によると、ステージ 1 もしくは 2 である。また、スクリーニングに参加した後、新たに 92 人が本カテゴリーに含まれている。自己申告で高血圧症の参加者のうち、586 人 (93%, NKF KEEP では 79.8%) は、血圧降下剤を服用している。このうち 228 人 (38.9%, NKF KEEP では 35.3%) がステージ 1 高血圧症で、82 人 (14.0%, NKF KEEP では 19.5%) がステージ 2 である。高血圧症の参加者における CKD 発生率 (JNC-7 基準に従って決められた高血圧前症を除く) は 34.8% (NKF KEEP では 35.7%) で、高血圧症参加者と通常血圧の参加者とを比較した CKD の相対リスクは 2.58 である。通常血圧の参加者と比較して高血圧症参加者での CKD 発症の可能性の割合は 3.42 (95% CI 2.15-

表 4 糖尿病と CKD を持った参加者の人数

CKD	糖尿病		全体
	はい	いいえ	
全体	286	779	1,065
ステージ 0*	186 (23.8)	595 (76.2)	781
ステージ 1	28 (36.8)	48 (63.2)	76
ステージ 2	48 (35.8)	86 (64.2)	134
ステージ 3-4	24 (32.4)	50 (67.5)	74
慢性腎臓病			
糖尿病	はい, ステージ 1-4	いいえ, ステージ 0	全体
はい	100 (35.0)	186 (65.0)	286
いいえ	186 (23.9)	593 (76.1)	779

表 5 高血圧症および CKD の参加者人数

CKD	高血圧症 (JNC7)				全体
	正常血圧	予備高血圧症	ステージ 1	ステージ 2	
全体	185 (17.4)	432 (41.0)	326 (31.0)	122 (11.5)	1,065
ステージ 0*	160 (20.4)	329 (42.1)	225 (28.8)	67 (8.6)	781
ステージ 1	6 (7.9)	25 (32.9)	31 (41.0)	14 (18.4)	76
ステージ 2	13 (9.7)	48 (35.8)	45 (33.6)	28 (21.0)	134
ステージ 3-4	6 (8.1)	30 (40.5)	25 (33.8)	13 (17.6)	74
慢性腎臓病					
高血圧症†	はい, ステージ 1-4	いいえ, ステージ 0	全体		
はい, ステージ 1-2	156 (34.8)	292 (65.2)	448		
いいえ	25 (13.5)	160 (86.5)	185		

†予備の高血圧症は除く

表 6 CVD および CKD の参加者

CKD のステージ	CVD		
	はい	いいえ	全体
全体	221 (20.8)	844 (79.2)	1,065
ステージ 0*	139 (17.8)	642 (82.2)	781
ステージ 1	20 (26.3)	56 (73.7)	76
ステージ 2	36 (26.9)	98 (73.1)	134
ステージ 1-4	82 (28.9)	202 (71.1)	284
ステージ 3-4			
はい	26 (35.1)	48 (64.9)	74
いいえ	195 (19.7)	796 (80.3)	991

5.46; $p < 0.0001$) で, NKF KEEP では 1.91 (95% CI 1.82-2.00; $p < 0.0001$) である。

全ての参加者の中で, 221 人 (20.8%, NKF KEEP では 21.2%) がスクリーニングの前に一つ以上の CVD 関連病を併発している。CVD がみられたのは, 自己申告で糖尿病である参加者の 28.3% (NKF KEEP では 31.8%), 自己申告で高血圧症である参加者の 29.0% (NKF KEEP では 28.2%), さらに糖尿病と高血圧症である参加者の 38.3% (NKF KEEP では 36.4%) である。CKD の参加者での CVD 罹患率は 28.9% (NKF KEEP では 31.0%), CKD の参加者と

非 CKD の参加者とを比較した CVD の相対リスクは, 1.62 である。非 CKD の参加者と比較した CKD 参加者における CVD 発症の可能性の割合は, 1.87 (95% CI 1.37-2.57; $p < 0.0001$) である。この割合は, ステージ 3 の CKD 参加者で高値である (2.21; 95% CI 1.34-3.65; $p < 0.0001$)。

貧血症は, WHO の定義に従っている。各 CKD ステージでの貧血症の発生率は, 図 5 に示す; 発生率は, 性別にかかわらず CKD ステージ 3 の参加者で高値である ($p < 0.05$)。脂質レベル (高密度リポ蛋白 [HDL] と低密度リポ蛋白 [LDL] コレステロール) は, 図 6 に CKD ステージごとに示す。HDL コレステロールのレベルは, 男女とも CKD が進行するほど減少する傾向である。

Ⅲ. 考 察

KEEP JAPAN は, CKD 危険因子 (糖尿病, 高血圧症, 糖尿病や高血圧症の家族既往症歴, 腎臓病) を有する 1,065 人の参加者を最初の 2 年間に亘ってスクリーニングする。これらの参加者のうち 26.7% で, eGFR と ACR によって判定された CKD ステージ 1-4

図 4 CKD 危険因子別オッズ比

図 5 WHO の定義 (男性, ヘモグロビン量<13 g/dL ; 女性<12 g/dL)

である。また、7.0%の参加者がCKD ステージ3-4である。タンパク尿は7.2%で、因みに学校検診の検査では1~2%、会社職員の健康診断では3~4%である¹⁵⁾。KEEP JAPANで指摘されたタンパク尿のより高いレベルは、一部には高いCKDリスクに対して参加者が選択されたためと思われる。米国でのNKF KEEPにおいて報告されたものと類似している¹³⁾が、KEEP JAPANは、CKDの可能性があり、血圧を十分にコントロールされていない高いリスク集団の存在を認めている。

初期のCKDは検査によってのみ発見される。腎機能の評価は、血清クレアチニンに基づいた場合には単純であるが、高齢者や女性といった低い体格指数の人には、必ずしも結果が正確だとはいえない¹⁶⁾。参加者の2%だけに異常に高いクレアチニン値がみられたが、分類定義によって定められたCKD該当者は26.7%で、10倍以上高い。誤差を軽減するために、NKF KEEPデータとの比較は、血清クレアチニン分析の直接キャリブレーションを通して行われた。そのため、このように対象とされ、自己申告された集団に

対して、われわれが調べて明らかになったことがNKF KEEPと比較可能である。公衆衛生の観点から、KEEP JAPANは、CKDの認識が薄く、ESRDに達する患者の人数を付加的に増加させる可能性のあるリスク因子が十分にコントロールされていないことを実証している。

KEEP JAPANとNKF KEEPは、参加者の特徴、検査方法、および基準が類似している。米国データ¹⁰⁾と類似しているが、KEEP JAPAN参加者でCKDステージ4は殆どいなく、またCKDステージ5は全く認めていない。このような結果になった理由には、次のことが考えられる：1) プログラムは当初定められた期間内である、2) 腎臓病やタンパク尿があると判明している人は検診の集団から除外されている、3) 日本には、国民皆保険制度がある。日本の集団では、心臓病を比較する上で心臓発作に特に関連したリスク因子であるCVD発生率が、米国での発生率と異なると思われる¹⁷⁾。アジアを中心としたCKDのリスク因子を一括して示す(表7)。

日本の2006年全国調査によれば、820万人の人に糖

図 6 a. CKD の全てのステージごとの総コレステロール値
b. CKD のステージごとの高密度リポrotein (HDL) コレステロール値, 男性
c. CKD のステージごとの高密度リポrotein (HDL) コレステロール値, 女性

尿病が強く疑われ、約 1,050 万人の人に糖尿病の疑いが認められた。すなわち、全体で 1,870 万人の（初期段階やその他の）糖尿病患者がいることになる¹⁷⁾。KEEP JAPAN のデータによれば、自己申告による糖尿病の参加者での CKD 発生率は、26.9%であるが、これは、本集団での CKD 負荷が高いことを示唆し、日本で ESRD に達する糖尿病患者の人数を増やす可能性がある¹⁸⁾。この観点から、糖尿病と高血圧症を患った高リスク集団をスクリーニングすることが、日本での公衆衛生政策の問題として考慮されるべきである。

1. KEEP JAPAN の限界

NKF KEEP で明らかになったこと¹⁹⁻²⁵⁾を用いて処置された通りに、明らかになった事実が比較可能かどうかを見極めるため、日本人のランダムサンプルと比較することが必要とされるかもしれない。GFR を推測するために用いられる方程式は、MDRD (the Modification in Diet in Renal Disease) 式に基づかれ、アジアの人々にはまだ立証されていない。筋肉量とタンパク摂取量において、アジアの人々は米国の白人やアフリカ系アメリカ人と異なり、問題としてこの違いを扱う必要がある。われわれは、修正版 MDRD 式を用いた²⁶⁾が、Levey ら²⁷⁾によって報告された新規の CKD-EPI 式の中に表された $GFR > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ という値が過小評価であることを明らかにすることも必要である。日本において直接的な式が開発され臨床応用がなされている²⁸⁾。eGFR はこのような新しい方法を適用すると、MDRD の推算式に比べると約 20% 近く低値を示し（図 7）、CKD のステージを図 8 に示す。しかし、KEEP JAPAN データと NKF KEEP データを比較できるということは、公衆衛生の意義は変わっていない。

表 7 CKD のリスク因子の国際比較

	高血圧	糖尿病	心血管系	喫煙	肥満	高齢	女性
NHANES (米国)	1.77	2.5	1.92	NS	NS	5.89	1.44
タイ SEEK ₁	4.1	2.72		NS	NS	7.34	1.7
タイ ₂	1.6	1.9		NS			3.3
シンガポール ₃	1.8	2.0			2.5	2.7	NS
インドネシア ₄	1.65	1.88					
中国ほか ₅	1.49	1.37		1.41	1.29		
IKEAJ ₆	3.42	1.71	1.88				NS

1: Nephrol Dial Transplant 2009

2: BMC Nephrology 2009 10:35

3: JASN 2002 13 1907

4: Nephrology 2009 14 669

5: Nephrol Dial Transplant 2009 24 1205

6: KI 2010 S77

図 7 a. クレアチン濃度の精度較正 by Lesley A Stevens MD MS
 b. e GFR 従来使用していた IKEAJ の式と日本腎臓学会の提案している式

2. WHO とのグローバルなコラボレーションと NCD に関する動き

NCD のフォーカスの主要疾患は、密接にタバコ、不健康な食事、運動不足、およびアルコール摂取などの生活習慣共通のリスクの関与が明白である(図9)。また、環境のなかの都市化、グローバル化および加齢ということも NCD の重要な因子となっている。もう一つ留意すべき点は、NCD の増加は、低中所得国中心であり、今後 10 年間に低中所得国で NCD による死亡が大幅に増加し、低中所得国ではニーズに対応できるだけの資源が十分に備わっていない問題が浮き彫りとなってきていることである。

IKEAJ が WHO とのコラボレーションの基に WHO の会議に参加した情報を述べる。WHO は国単

位での調査、調査データを基に新戦略構築等を実施するために、1) 2010 年 2 月に NCD ネットワークを設立し、2) 2010 年 10 月には低中所得国が中心的かつ指導的な役割を果たす NCD の予防と管理に対する世界規模の優先的研究課題研究を目的とし、専門会議が開催している。参加者は政府関係、WHO 協力センター、大学・研究所・財団関連、NGO および WHO 関係者であった。会議では、NCD 優先調査事項の実地計画が議論され、具体案として、① タバコに関してはタバコ増税で抑制成果が上がっているが経済的な効果やタバコ農業へどのような影響があるか、一般家庭で生活している非喫煙者の女性への影響、また慢性呼吸器疾患発症率にどのような影響を与えているかも調査対象とした。食事に関わる内容としては食文化、価格、社会等の違いを調査項目とした。最終的にはコスト効率を上げるため、新技術や薬の開発である。② NCD については、栄養過多、栄養不足のグループ別の調査などである。これらの NCD 優先調査項目についての検討は、2010 年末までに優先順位を決め、これらの調査状況は世界保健総会(WHA)に提出される「世界規模の NCD 行動計画」進捗状況報告書で 2012 年とその後 2 年ごとに報告される予定である。

IKEAJ は WHO の NCD への予防と管理に関するグローバル戦略に関する行動計画の翻訳権を得て出版し NCD の公衆衛生・啓蒙活動を行っている。

主な非感染性疾患 (NCDs) :

- 心血管疾患
 - がん
 - 糖尿病
 - 慢性呼吸器疾患 (COPD, 喘息)
- 非感染性疾患の予防可能な危険因子 :
- 喫煙
 - 不健康な食事
 - 運動不足
 - 過度の飲酒

*CKD ?

	たばこの 使用	不健康な 食事	アルコールの 有害な使用	運動不足
心臓病	✓	✓	✓	✓
糖尿病	✓	✓	✓	✓
がん	✓	✓	✓	✓
慢性肺疾患	✓			

図 9 NCD の根本的原因と生活習慣

3. CKD に関するネットワーク形成

世界中の CKD 早期発見とその予防に関するプログラムの国際的コラボレーション形成について、2009 年 9 月、5 大陸に渡る 12 か国の代表者がジュネーブにて行われた Global Kidney Disease Prevention Network (KDPN) に集まって討議がなされている。KDPN のプログラムのフォーカスは ① データ収集とその分析 ② 患者教育および専門集団への教育 ③ 政府との協力 ④ 費用対効果である。また、より有効かつ効率的な CKD 早期発見プログラムをもたらすためには、① 高リスク人口にターゲットをおく ② 治療の向上と修正可能な危険因子のコントロール ③ データコラボレーションによる強化 ④ CKD は一般的疾患かつ害を与えるが、治療可能な疾患であることを国民に認識させ、向上させることなどである。

WHO の非感染症ネットワークの一部として KDPN は低、中間所得層の非感染症の予防と管理に対し、支援を行う。IKEAJ は WHO の NCD ネット、IFKF の SPIN (Screening and Prevention IN CKD: 現在開発中)、CDC および NKF のプログラムとグローバルに連携し CKD は公衆衛生問題であることの認識をさらに高め、CKD の早期発見に取り組み、腎臓病の治療の向上、強いては国民の健康向上に寄与していきたい。

結 論

日本における CKD は、以前に理解されていたより多くの患者が存在する。対象にされた高リスクの KEEP JAPAN の参加者は、十分にコントロールされていない血圧と血糖値を持った CKD である可能性が高い。高リスクの集団を重点的に取り組むことが、初期段階の CKD を検知するための高い歩留まりを持っているように思える。日本は、治療を受けている ESRD に対する罹患率で、台湾について世界で二番目に高く、われわれが明らかにした調査結果は CKD に対するさらなる注意を払うことが必要とされているこ

とを示唆している。その集団の長期に亘るフォローアップ、CKD 検知の努力の評定、およびリスク因子の処理とコントロールは、KEEP JAPAN のような公衆衛生認識プログラムの影響を決定するために必要とされるだろう。CKD は従来想定されていたより多く発見されているが、これは CKD 分類が、eGFR が 5 分類、ACR が 2 段階による影響も否定できないが、NKF/KDIGO が CKD 重症度分類をそれぞれ 6 分類、8 区分および 5 段階の分類している。このことは臨床により近い情報をもたらすが、KEEP JAPAN をさらに発展させる必要はあるが、KEEP JAPAN がすでに、公衆衛生面での CKD に対するターゲットスクリーニングの価値は証明できていると思う。

謝辞：Allan J. Collins 博士、岡田一義、および矢内 充両博士の協力と助言に対する感謝の意を述べる。本プログラムに参加した実施施設の代表者の方々（吉沢孝之、永野正史、松山和弘、柴原奈美、小川成海、鶴田幸男、竹内和久各先生）にそれぞれ感謝する。

開示

全ての著者が、競合する利益は無いことを宣言した。

文献

- 1) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089-2100, 2005
- 2) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 39 (Suppl 2): S1-S266, 2002
- 3) 日本透析医学会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2009 年 12 月 31 日現在

- 4) 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* 351 : 1296-1305, 2004
- 5) 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* 134 : 629-636, 2001
- 6) Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ : CKD : common, harmful, and treatable--World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis* 49 : 175-179, 2007
- 7) Ministry of Health, Labour, and Welfare. Available at <http://www.mhlw.go.jp>. Accessed October 20, 2009
- 8) Ministry of Health, Labour, and Welfare. Available at <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/>. Accessed October 20, 2009
- 9) 村上睦美：腎臓病健診 東京都予防医学協会年報（平成17年度活動報告 通巻36号, p19-26, 東京都予防医学協会, 2007
- 10) National Kidney Foundation : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 53(Suppl 4) : S1-S135, 2009
- 11) Lameire N, Eknoyan G, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, Locatelli F, MacLeod A, Vanholder R, Walker R, Wang H : A new initiative in nephrology : 'Kidney disease : improving global outcomes'. *Contrib Nephrol* 149 : 90-99, 2005
- 12) 矢内 充：標準化クレアチニン。腎と透析 65 : 503-507, 2008
- 13) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J : CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) : A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150 : 604-612, 2009
- 14) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ : The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. *JAMA* 289 : 2560-2572, 2003
- 15) Takahashi S, Okada K, Yanai M : The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) of Japan : result from the initial screening period. *Kidney Int* 77 (Suppl 116) : s17-s23, 2010
- 16) Labour Standards Bureau, Ministry of Health, Labour, and Welfare. Available at <http://www.mhlw.go.jp>. Accessed October 20, 2009
- 17) Glasscock RJ, Winearls CG : eGFR : Readjusting its rating. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 : 867-869, 2009
- 18) World Health Organization Database. Available at <http://apps.who.int/whosis/data>. Accessed October 20, 2009
- 19) Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare's annual survey in 2006 on the health and nutrition status of Japanese people. Available at <http://www.mhlw.go.jp>. Accessed October 20, 2009
- 20) Nakai S, Masakane I, Akiba T, Shigematsu T, Yamagata K, Watanabe Y, Iseki K, Itami N, Shinoda T, Morozumi K, Shoji T, Marubayashi S, Morita O, Kimata N, Shoji T, Suzuki K, Tsuchida K, Nakamoto H, Hamano T, Yamashita A, Wakai K, Wada A, Tsubakihara Y : Overview of regular dialysis treatment in Japan as of 31 December 2006. *Ther Apher Dial* 12 : 428-456, 2008
- 21) Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, Chen SC, Qiu Y, Wang C, Li S, Vassalotti JA, Collins AJ : Kidney Early Evaluation Program Investigators : CKD in the United States : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Examination Survey 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 51 (Suppl 2) : S13-S20, 2008
- 22) Whaley-Connell AT, Sowers JR, McFarlane SI, Norris KC, Chen SC, Li S, Qiu Y, Wang C, Stevens LA, Vassalotti JA, Collins AJ : Kidney Early Evaluation Program Investigators : Diabetes Mellitus in CKD : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Am J Kidney Dis* 51 : S21-S29, 2008
- 23) Rao MV, Qui Y, Wang C, Bakris G : Hypertension and CKD : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Am J Kidney Dis* 51 : S30-S37, 2008
- 24) McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ, Chen SC, Norris KC, McFarlane SI, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassalotti JA, Whaley-Connell AT : Kidney Early Evaluation Program Investigators : CKD and Cardiovascular Disease in Screened High-Risk Volunteer and General Populations : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Am J Kidney Dis* 51 : S38-S45, 2008
- 25) McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vassalotti JA, Salifu MO, Li S, Wang C, Bakris G, McCullough PA, Collins AJ, Norris KC : Kidney Early Evaluation Program Investigators : Prevalence and Associations of Anemia of CKD : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Am J Kidney Dis* 51 : S46-S55, 2008

- 26) Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, Li S, Wang C, Collins AJ, Calvo MS, Whaley-Connell AT, McCullough PA, Norris KC : Kidney Early Evaluation Program Investigators : Trends in Mineral Metabolism : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Am J Kidney Dis* 51 : S56-S68, 2008
- 27) 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
- 28) Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S : Modification of diet in renal disease (MDRD) study Equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 50 : 927-937, 2007