トピックス

I. 概念

松尾 清一

要 旨

CKDは慢性に経過する腎疾患をすべて包含した概念であり、腎障害の存在と腎機能低下という二つの要素のどちらかが3カ月以上持続することが診断の条件であり、進行度はGFRに従って分類されている。CKD対策の目的はESRDへの進行阻止およびCVDの発症予防であり、これまで行われてきた個別の疾患への対応から腎臓病全般にわたる対応へと大きな転換がなされたが、10年を経たいま、今後に向けた課題も大きい。

〔日内会誌 101：1236～1242, 2012〕

Key words 診療連携, 推算GFR (eGFR), 疾患登録, 日本慢性腎臓病対策協議会

1. CKDの概念の背景と必要性

CKDの概念は、臨床疫学研究を発端として明らかになった医学的な理由の他に、社会的あるいは医療経済的にみた深刻な状況が出現したことにより、慢性に経過する腎臓病全てに対して一網打尽に対処しようという時代の背景から生まれた。CKDという概念の根底にあるのは、複雑多岐にわたる様々な腎臓病を慢性に経過する腎臓病(=CKD)という大きな概念で括り、患者、医療者、行政、医療産業、などすべての関係者が情報を共有しやすいように、また、共通の治療目標を持って療養が可能になるようにすることを目的としている。そのために、①診断や定義が簡便でわかりやすい、②腎機能は数値で明確に表わされステージが分類できる、③ステージごとの治療目標を明確にする、等の工夫がもりこまれている。これらについては後の項

で詳述する。

CKDが注目されるに至ったのは、世界中で透析や移植等の腎代替療法(RRT: renal replacement therapy)を必要とする末期腎不全(ESRD: end stage renal disease)患者が爆発的に増加し、その予備軍として膨大な数のCKD患者が存在することが明らかになったことがある。一方で、人類の死因で最も多い心血管疾患(CVD: cardiovascular disease)のリスク因子が徹底的に調査された結果、CKDはCVDの重要なリスク因子であることが2000年始めに明らかにされ、一躍脚光を浴びることになった¹⁾。即ち、CKD-ESRDという腎臓領域のみの疾患概念から、CVDも巻き込んだ全身的な病態という、より広い概念で理解されるようになったのである。かくして、CKDは世界中で増加し続けるESRDの予備軍であるとともに、人類の最大の死因である心血管疾患の最大のリスク因子として、人類の健康を害する重要な疾患群として明確に認識された。RRT

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

Chronic Kidney Disease (CKD)—Recent Progress. Topics: I. Concept and Importance.

Seiichi Matsuo: Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan.

図1. 慢性透析患者数の推移：世界，米国，日本

を実施していないCKDはESRDの予備軍であるので、ESRD患者を減少させるためにはCKD対策が不可欠であり、また合併症の予防や治療により患者のQOL (quality of life) を高めることができる。日本腎臓学会の調査では我が国には20歳以上の人口の中でCKD患者が軽いものも含めると1,300万人以上存在し、そのうちの約600万人弱が腎機能が進行性に低下する可能性がある」と報告されている²⁾。詳細な疫学データは、「疫学」の項を参照されたい。

一方で、医療経済的な負担も大きくのしかかる。1980年から10年毎に世界で透析医療費がどれくらいかかったかを推算すると³⁾、患者数の凄まじい増加についても2002年に発表された同じ論文で予測されている(図1)が、少なくとも予想された以上の事態が現実のものとなっている。世界中でESRD患者は増加の一途をたどっているが、我が国も例外ではない。2011年12月末の我が国の透析患者数は30万人を超え、全国民の約400名に一人が透析治療を受けていることになる。当分の間、毎年の新規導入患者数は同じ時期に

死亡する透析患者よりも多いために、その差が透析患者数の増加となって反映される⁴⁾。従って、我が国の透析患者数は増加し続けると予想されている。我が国における透析患者の生存率は世界で最も高く、極めて良好な成績を残しているとはいえ、一般人口に比べれば寿命はまだまだ短い。また、合併症などによる生活の質(QOL)も高いとは言えない。また透析治療には高額のコストがかかる。我が国においては透析医療費だけで毎年1兆数千億円が費やされている。このように、ESRDは患者の予後やQOLだけでなく医療経済面の負担から見ても、人類の大きな重荷であるといわざるを得ない。

2. CKDの概念を普及する戦略とツール

1) わかりやすい定義とステージ分類

幅広い腎疾患を包含したCKDという概念を具体的な形として示すのが定義とステージ分類であり、CKDの概念の根幹を形成している(表1)。定義は二つの要素からなり、第一は腎障害を示

トピックス

表 1. KDIGOによる慢性腎臓病 (CKD) の定義とステージ分類

定義：	病期		定義	GFR (ml/min/1.73 m ²)
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 m ²)	1	T	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	D	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)

す検査所見の存在であり、第二は腎機能の低下、である。これらの一方または両方が 3 カ月以上持続した場合にCKDであると定義している⁵⁾。第一の要素である腎障害を示す検査所見とは多くの場合、尿蛋白陽性度とほぼ同義語で使われている場合が多い。糸球体腎炎の比率が高いアジア諸国では尿スクリーニングに蛋白尿だけではなく血尿も含める方がよいとの考え方があり、最近公表された「アジアにおけるCKDのスクリーニングと早期発見のためのガイドライン」ではそのように推奨されている⁶⁾。このほか、腎障害を示す検査所見としては、画像、腎病理等の異常も含まれる。

第二の要素である腎機能に関しては、腎機能の指標を糸球体濾過量(GFR : glomerular filtration rate)で評価すると定義している。GFRは腎糸球体で 1 分間に血液が濾過されてできる濾液の量 (ml) を指す。国際ガイドラインでは、体格を体表面積 1.73 m² 当たりとして補正して表示するので、単位はml/min/1.73 m² とする。腎臓の基本的な機能が血液をろ過して清浄に保つことであるとすれば、GFRを腎機能の指標とするという考え方は自然な流れであり、我が国でも腎機能をGFRで評価する動きが広まっている。GFRを正確に直接測定するためには煩雑な手技

が必要である。我が国ではイヌリンクリアランスを用いているが、手技が煩雑で日常臨床や健診においては実施困難である。そこで、血清クレアチニン、年齢、性別から推算式⁷⁾を用いてGFRを計算することが推奨されている。推算式を用いて求めたGFRを推算GFR (eGFR : estimated GFR) と記載する。推算式の課題については、「腎機能の評価法」の項で詳述される。eGFRを用いることによって日臨床の場では腎機能が数値としてわかりやすく認識され、どのステージに位置するかが明確になるので、医療者間でも、また患者自身も療養の指標にしやすい。

2) ステージに応じた治療戦略の提唱

CKDは腎機能によるステージ分類で進行度が判り易く表示されているが、各ステージに応じた治療法が推奨されている。その場合、治療の目標はステージごとに異なる。まず、高血圧症や糖尿病、メタボリック症候群、腎臓病の家族歴、などを有する人は将来CKDを発症しやすいCKDハイリスク群である。この段階での療養目標はCKDを発症させないことと、CKDのスクリーニングによる早期発見である。CKD発症のリスク因子となる要因を除去することが必要である。また、定期検査(検尿と血清クレアチニン測定)によりCKDを早期発見する。CKDステージ1, 2

図2. ステージに応じた治療戦略

では、CKDの原因となっている疾患や病態の検索が重要であり、その結果に基づいて原疾患の治療を行う。また、CKD進行のリスク因子についても分析をし、原疾患の治療と併せてリスク因子の除去に努める。治療目標は必ずCKDを治癒させることである。ステージ3ではCVDの発症が有意に増加するという統計データがあり、ステージ2における治療に加えて、CVD対策を講じることが重要である。治療目標はCKDステージの改善や腎障害の軽減である。ステージ4では腎機能が低下したことに伴う合併症（腎性貧血、骨ミネラル代謝異常、電解質異常、など）が現れる。これらは逆に腎機能の一層の低下をきたす要因ともなるので、ステージ3における治療に加えて、腎不全合併症対策を十分に

行う。また、このステージでは腎機能の改善は期待できず、むしろ徐々に進行する可能性が高いのでRRTや療法選択に関する説明をおこない、患者さんにRRTへの理解を深めてもらう。ステージ5では腎不全の合併症の出現はほぼ必須であり、厳格な全身管理が必要である。また、RRTに関する説明を継続的に行い、療法選択の同意を得、具体的なRRTへの準備を開始する。このようにCKDの進行度に応じて計画的に療養を行うことで、それぞれのステージにおける目標を達成するとともに、万一進行した場合でも、合併症や死亡のリスクを軽減することができる。これらをまとめて図2に示す。

3) CKD対策の戦略としての疾患啓発

慢性に経過する腎臓病の種類は数多く、原因、

トピックス

表 2. CKDが国の医療政策上、重要な疾患として位置づけられた理由

-
1. CKDは患者数が膨大である
(CKD is prevalent)
 2. CKDは放置すると重大な結果をもたらす
(CKD is harmful)
 3. CKDは治療可能である
(CKD is treatable)
-

症状、診断（検査）法、治療法、予後もまちまちである。一般的には患者にとって、大変理解しにくい疾患群であるといえる。同じことは、腎臓専門医以外の医師や医師以外の医療職種にとっても同様である。細かい疾患ごとの情報発信は市民にとっても理解がしにくく、社会や行政、更には医療関連産業が本腰を入れて腎臓病対策に乗り出す機運を作ることが困難である。CKDの概念が確立されたことは、社会を挙げて腎疾患対策を行うことの重要性をわかりやすくアピールできるとともに、医療を行う側の連携にも大いに役立つ。我が国におけるCKD対策の啓発活動の中心となっているのが、日本慢性腎臓病対策協議会 (<http://j-ckdi.jp/index.html>) であり、日本腎臓学会、透析医学会、小児腎臓病学会、の腎臓関連3学会を中心として、日本医師会、日本内科学会、はじめ多くの賛同団体の協力のもとに活動している。毎年3月第2木曜日は世界腎臓デーと定められており、世界の国々と連携して日本全国で社会や市民に対する啓発活動を展開している。

また、CKD患者は膨大であり、腎臓専門医だけでは対処できない。CKDの標準的な診療をかかりつけ医、腎臓以外の専門医、看護師や薬剤師、栄養士など医師以外の職種、そして患者自身が連携して療養を行うためにはわかりやすいツールが必要である。そのために、日本腎臓学会では「CKD診療ガイド」を作成して、CKDの標準的な療養指導に努めている。また、専門医向けには「エビデンスに基づくCKD診療ガイ

ドライン」を作成して、腎臓専門医の中の標準化をはかっている。

CKDはこれまで述べたように、慢性に経過するすべての腎疾患を包括するものであり、単一の疾患を指すものではない。多様な疾患が含まれ、原因も治療法、予後も異なる。これらをそもそも一括して取り扱うことにメリットがあるのか、むしろ個々の疾患の正確な理解がなされずデメリットの方が多いのではないかと指摘は今でも存在する。しかし、CKDの概念が提唱されてから今日に至るまでの約10年間の歩みは、CKDの概念が無かったそれ以前に比べて格段に規模も内容も高いレベルで、腎臓病対策が世界中で注目され実行されてきた事を考えると圧倒的にメリットが大きかったといえる。腎障害の指標と腎機能の指標を組み合わせ、極めてわかりやすい定義とステージ分類を作成して啓発したことは、戦略的にも大きな成功をおさめたといえる。また、CKDが国の医療政策の上で重要な疾患群として位置づけられた背景には、表2に示す3条件が備わっていたことがあり、それをCKDという概念にまとめて社会に提唱したことが大きい。

3. CKDの課題と展望

CKDの概念を確立して医学界および社会に提唱し、広く流布する目的はこれまで述べてきたように、ESRDの新規発症を抑制すること、CKDに伴うCVDをはじめとする重大な合併症の発症を予防すること、にある。一方で、CKDは患者数が膨大であり原因となる疾患も多様で有効な治療法が確立されていないものも多いにもかかわらず、腎臓専門医の数は限られている。そこでこの項の最後に、CKDにおける今後の課題と展望を以下に記す。

1) 病態の解明と新規治療法の開発

多くの腎疾患は未だ病態が十分解明されてい

ない。透析導入原疾患で最も多い糖尿病性腎症では仮説が数多く提唱されているが、未だ決定的な治療法はなく、原因である糖尿病(血糖)の管理が中心である。また、我が国で多くみられるIgA腎症についても原因は不明のままであり、ステロイド中心の治療が行われている。従って、疾患の原因治療という観点からすれば、医学的な解明が遅れていると言わざるを得ない。一方で、腎疾患が腎不全へと進行する共通のメカニズムは1980年以降精力的に研究され、その成果に基づいた治療が臨床応用されているものもある。しかし例えば心腎連関の医学的な解明はまだ緒に就いたばかりである。従って、疾患の病態解明の基礎研究の進展と治療戦略の再構築や創薬、そしてそれを実用化する臨床研究の飛躍的な進展が期待される。

2) リスクの層別化によるより正確なステージ分類の作成

現在用いられているCKDのステージ分類は、いくつかの点で不十分であるという意見が多い。第一は、CKDは多様な腎疾患を包含したものであり、治療法や予後は疾患ごとに異なる。従って、この要素をどのようにステージ分類に取り込むかが課題である。第二に、同じCKDでも蛋白尿(アルブミン尿)の有無や程度によってESRDに至るリスクやCVDを発症するリスクは大きく異なる。これをどのようにステージ分類に取り入れるかが課題である。第三に、現在の分類ではステージ3に入る患者数が膨大であり、この群の層別化が必要である。以上の様な点を考慮して、KDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)ではESRD及びCVDのリスクを層別化するという観点から、新しい分類の提唱を準備している(詳細は「慢性腎臓病の新しい診断基準」の項を参照)。しかし国際基準が我が国に適合するかどうかの検証が必要で、国際基準に民族や国による違いを考慮に入れた独自の要素を加えた分類とガイドライン作成が必要である。

3) 個々の患者における腎機能のより正確な評価

eGFRは腎機能を簡便に数値化することということでCKD対策の普及に大きな威力を発揮したが、実測したGFRを基準とした正確度という観点からは、個々人のGFRを評価するツールとしては改良が必要である。シスタチンC等のデータを組み合わせたより正確なGFR推算ツールが求められている。

4) CKD疾患登録とデータベース作成

CKD対策を行う上で、疾患登録とデータベース構築をすることは大変重要である。まず第一にCKDの疫学データが把握できること、第二に対策の効果を評価できること、第三に今後のCKD対策の戦略を構築する際の重要な参考データとなること、第四に海外との国際比較やベンチマークが可能になる。日本腎臓学会ではウェブ上で疾患登録を行うシステム(J-KDR/J-RBR:日本腎臓学会腎疾患並びに腎生検登録システム)を立ち上げて登録作業を行っている。これまでのところ、腎生検を行った症例を中心に1万4千例の登録が完了している。このデータベースは臨床疫学統計研究や様々な臨床研究にとって貴重であり、今後の一層の発展と活用が期待される。

5) CKD診療システムの確立

最後に、CKD患者数は膨大でありまた原疾患や合併症は多様であるため腎臓専門医だけで対応できるはずはない。かかりつけ医や腎臓以外の専門医、医師以外の様々な職種、そして患者自身が連携をして有効な療養ができるようなシステムを構築する必要がある。またこのように構築された連携医療をボランティアベースの一時的なものにしないために診療報酬上のインセンティブの付与も重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 松尾清一: 講演料(MSD, ノバルティスファーマ), 寄付金(MSD, 協和発酵キ

トピックス

リン, 武田薬品工業, 中外製薬, ノバルティスファーマ, ファイザー)

文 献

- 1) Sarnak MJ, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 108: 2154–2169, 2003.
- 2) Imai E, et al: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 13: 621–630, 2009.
- 3) Lysaght MJ: Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 13: S37–S40, 2002.
- 4) 日本透析医学会統計調査委員会編：慢性透析患者数の推移, 日本透析医学会ホームページウェブ版 図説我が国の透析療法の現況. 2010, 3.
- 5) 日本腎臓学会編：CKDの診断の進め方, CKD診療ガイド 2009. 東京医学社, 2009, 37–40.
- 6) Li PK, et al: Asian chronic kidney disease best practice recommendations: Positional statements for early detection of chronic kidney disease from Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives (AFCKDI). *Nephrology* 16: 633–641, 2011.
- 7) Matsuo S, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982–992, 2009.