

慢性腎臓病

Chronic kidney disease

河邊 博史*

慶應保健研究, 34(1), 063-068, 2016

要旨：2002年に米国で初めて提唱された慢性腎臓病（CKD）は、様々な原因により始まった尿異常から徐々に腎機能が低下し、最終的には末期腎不全に進行するまでを含む概念である。その定義は、腎臓内科医以外にもわかりやすい簡便なもので、病期分類も当初は腎機能を糸球体濾過量（GFR）のみで表現する極めて簡潔な分類であった。しかし、同じGFRでも尿蛋白量や原因疾患によりリスクが異なることを考慮して、その後重症度分類が提唱された。CKDの概念が提唱された背景には、その数が大変多く、単に腎臓専門医がみていけば済むというものでないこと、透析の予備軍のみならず、心血管障害や死亡などの強力なリスク因子になっていること、早期発見や適切な処置により、治療が可能であることなどがあげられる。さらに、CKDが世界中で重要視されるようになった理由の1つに、一人当たりの治療コストが高く、医療経済上も大きな負担になっていることもあげられる。CKDの早期発見のためには、検尿および腎機能の評価が重要で、日本腎臓学会は2008年にGFR推算式、 $194 \times \text{年齢(歳)}^{-0.287} \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}^{-1.094}$ （女性は $\times 0.738$ ）を発表した。今後は、わが国独自の健診-診療システムを維持するとともに、糖尿病性腎症や腎硬化症などの生活習慣や加齢に伴う腎疾患の対策を今まで以上に積極的に行っていく必要がある。

keywords：糸球体濾過量，蛋白尿，末期腎不全，血清クレアチニン値，心血管障害
glomerular filtration rate, proteinuria, end-stage renal disease,
serum creatinine, cardiovascular damage

慢性腎臓病とは？

2002年に米国で初めて提唱された「慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）」¹⁾は、糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）で評価される腎機能が $60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 未満に低下するか、腎臓の障害を示唆する所見（中心は蛋白尿をはじめとする尿異常）が持続するものをすべて含んでいる。すなわち、CKDは腎疾患のほか、老化による腎機能低下や糖尿病、メタボリックシンドローム、脂質異常症な

ど様々な原因により始まった尿異常から徐々に腎機能が低下して、最終的には末期腎不全に進行するまでを含む概念である。

慢性腎臓病の定義と分類は？

米国腎臓財団（National Kidney Foundation：NKF）¹⁾により2002年に提唱されたCKDの定義と病期分類に、KDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）が改変を加えて2005年に発表したものを表1に示した²⁾。こ

*慶應義塾大学保健管理センター

（著者連絡先）河邊 博史 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

表 1 CKDの定義とステージ分類^{1), 2)}

CKDの定義		
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 mL/分/1.73m ²		
①, ② のいずれか, または両方が3カ月以上持続する。		
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/分/1.73m ²
	ハイリスク群	≥ 90 (CKD のリスクファクター 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。		

れは, CKDを腎臓内科医だけでなく, 他の分野を専門とする医師にもわかりやすく認識してもらうために作成されたもので, 定義は大変簡便になっている。すなわち, 腎障害を示す所見や検査異常 (蛋白尿もしくはそれ以外の異常), または中程度以上の腎機能低下が3カ月以上持続する場合をCKDとしている。また, 病期分類についても, 当初は腎機能をGFRで表現し, さらにそれを15, 30刻みでステージ分類する極めて簡潔な分類であった (表1)。しかし, その後2012年に発表された「CKD診療ガイド2012」³⁾では, 同じGFRでも尿蛋白量によりリスクが異なることや原因疾患によってもリスクが異なることを考慮して, 新たな重症度分類が提唱された。すなわち, CKDの重症度は原因, 腎機能, 蛋白尿の三要素による分類で評価されることになった。

いずれにしろ, 以前と異なり, 患者と医療者が腎疾患の現状について, 共通のわかりやすいデータ (GFRや尿蛋白量など) で話し合えるようになったことに大きな意義がある。つまり, 私の腎機能 (GFR) は50であるとか30であるというような会話が成立し, 患者が今まで以上に自分の腎疾患に関心を持つようになった。

慢性腎臓病の概念が提唱された背景とは?

透析や腎移植を必要とする末期腎不全患者のうち, 透析患者だけを抽出し, 世界全体, 米国, わが国と比較すると, 2000年時点でわが国には全世界の透析患者の約1/5がおり, 透析大国であった。ちなみに, その時点で米国には全世界の約1/4の患者がいた。わが国では, 日本透析医学会統計調査委員会が毎年年末における透析患者数を報告している。2013年12月31日

現在で、わが国には314,438人の透析患者がおり、これは全国民の約400人に1人が透析患者であることを示している⁴⁾。

このように、わが国でも世界でも増加し続ける末期腎不全患者の背景には、膨大な数の予備軍が存在すると考えられている。その原因はいろいろだが、広く社会にCKD対策の重要性を認識してもらい、社会をあげてその対策を講じる必要があるとしてこの概念が提唱された。その根拠としては、1) CKDは大変数が多いので、単に腎臓の専門医がみていけば済むというようなものではないこと、2) 透析の予備軍としてだけでなく、心血管障害や死亡などの強力なリスク因子になっていて、人類の健康全般を脅かす重大な疾患であること、3) 早期発見や適切な処置により、治療が可能であることなどがあげられる。従って、CKD対策を早急に確立して、実行することが求められてきている。

CKDはなぜ世界中で重要視されるようになったのか？

CKDは世界でもわが国でも、日常ありふれた疾患であり、有病率が非常に高いことが知れている。そこで、CKDが人類の健康を保つ上で、なぜ大きな問題であるかを考えてみる。理由としては以下の三点が考えられる。第一にCKDが透析予備軍として重要なこと、第二にCKDは心血管疾患や死亡・入院の危険因子として重要なこと、そして第三にCKDは一人当たりの治療コストが高く、医療経済上も大きな負担になっていることである。

一点目については、日本腎臓学会のデータ[日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会：疫学調査WGのデータ（2006年）]で、蛋白尿を認める人は、認めない人に比べて、腎機能がおよそ2倍以上のスピードで低下することが示されている。すなわち、CKDにおける腎障害の重要な指標である蛋白尿の有無と腎機能低下率の間には、明らかな関係がある。また、CKDであること、特にベースラインの腎機能が低下して

いる場合は、その後の腎機能低下が加速されることもわかっている。

二点目については、米国の大規模疫学調査により、CKDは心血管事故・死亡・入院のリスク要因として重要であることが明らかになっている⁵⁾。すなわち、民間保険会社への20歳以上の加入者112万人を対象とした約3年間の観察研究により、GFR 60mL/分/1.73m²以上の群の危険率を1とした場合、GFR 60mL/分/1.73m²未満の群では、GFRが15mL/分/1.73m²減少するごとに、心血管事故・死亡・入院の頻度が有意に上昇することが明らかになった。言い換えれば、CKDステージ分類で3以上のCKDが存在すると、末期腎不全に至るリスクだけでなく、心血管事故や死亡・入院など、腎臓以外の影響が強く出ることが示された。また、わが国のデータで、蛋白尿が陰性でGFRが60mL/分/1.73m²以上の群の相対危険を1とした場合、蛋白尿の存在および腎機能の低下（GFR 60mL/分/1.73m²未満）は、心血管死や総死亡の相対危険を増加させる因子となるが、両者が揃った場合には、相対危険が相加的に増加することが示された⁶⁾。従って、日本人においても、CKDの存在は重要な危険因子であることが明らかとなった。

三点目については、1970年以降の全世界における透析医療コストの推移を見ると、この40年間で約36倍、30年間で約7倍に跳ね上がっている⁷⁾。また、米国では、65歳以上の高齢者には、メディケアと呼ばれる公的医療保険制度があるが、メディケアにおけるCKD、末期腎不全の患者数（患者サイズ）と治療コスト（コストサイズ）を見てみると、2002年の患者数はCKD、末期腎不全それぞれメディケア全体の5.8%、1.1%（合計6.9%）であった。一方、治療コストはCKD19%（コスト/患者サイズ比:3.3倍）、末期腎不全7.8%（同7.7倍）で、両者合わせて26.8%だった。これに対して、糖尿病のコスト/患者サイズ比は1.7倍、心不全は2.3倍であり、CKDおよび末期腎不全では治療コストの高い

ことが示されている。わが国ではこのような資料の公表はないが、腎不全医療費は糖尿病とともに年々増加している。2012年（平成24年）の国民医療費のうち医科診療医療費に占める腎疾患医療費は5.3%（約1兆5千億円）で⁸⁾、患者数の増加とともに増加しつつある。

CKDの早期発見のためには？

検尿は、わが国の健診では最も多く行われている検査で、国際ガイドラインでも蛋白尿のチェックは大変重要視されている。米国と比較してわが国では透析導入の二番目の原因が慢性糸球体腎炎で、その早期発見には検尿、特に蛋白尿の検査は欠かせない。また、腎機能の評価は、CKD対策を進める上で、検尿と並んで必須の項目といえる。

検尿では通常試験紙法（主にアルブミンを検出）を用いているが、コストも安く大変有用である。最近では糖尿病や高血圧における心血管合併症のマーカーとしてのアルブミン尿、いわゆる微量アルブミン尿の役割が注目されている。測定にはコストがかかるが、試験紙法では検出できないより早期の異常を見つけることができる利点がある。通常、蛋白尿やアルブミン

尿の程度は、腎臓や心臓などの血管障害の予後と密接に関係しており、また蛋白尿やアルブミン尿を減少させる治療により、それらの臓器障害を軽減させることが報告されている。図1は沖縄の一般住民健診の結果だが、試験紙法でチェックした蛋白尿の程度に応じて、末期腎不全の発症率の異なることがきれいに示されている⁹⁾。すなわち、健診受診時に蛋白尿が多く出ている人ほど、腎機能の予後が悪い。特に、試験紙法で尿蛋白2+以上の人は要注意で、試験紙法による簡便な尿蛋白検査が、医師・患者双方に大変有用な情報を与えてくれることが示されている。

一方、腎機能を評価する物差しとしては、いくつかの指標がある。臨床的に最もよく用いられているのは血清クレアチニン値だが、筋肉量に大きく影響され、腎機能を正確に表す指標にはならない。特に、筋肉量の少ない高齢者では、腎機能が有意に低下しているにもかかわらず、血清クレアチニン値があまり上昇しないことがしばしば見られる。また、腎機能低下の初期にはクレアチニン値の上昇がわずかなため、臨床的に見逃されてしまうケースも多いと考えられる。そこで、臨床の間では、クレアチニン・ク

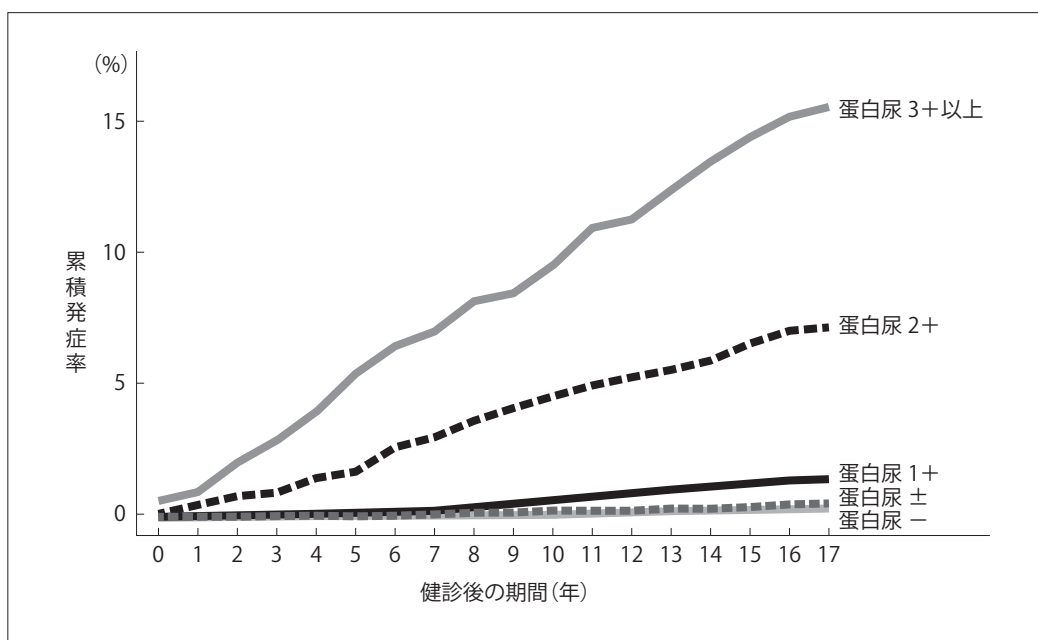


図1 蛋白尿の程度と末期腎不全の発症率⁹⁾

リアランスがしばしば用いられてきたが、これはGFRとほぼ相関するが、クレアチニンが尿細管から分泌されるため、特にネフローゼ症候群や腎不全の状態では、GFRを正確に表さず、実際のGFRよりも高い値が出てしまう。一方、イヌリン・クリアランスは、GFR測定のゴールドスタンダードとなっているが、直接測定するのは大変煩雑で、忙しい日常診療で実施するのは困難である。そこで、血清クレアチニン値・年齢・性別から簡便にGFRを算出する式、いわゆるMDRD（Modification of Diet in Renal Disease）簡易式が考案され、世界中で用いられてきた¹⁰⁾。しかし、この推算式は米国人向けに作成されたもので、その後の検討で日本人には適合しないことが明らかになった。

わが国では、腎機能評価の方法が明確に検証されていなかったが、世界的には腎機能評価にGFRを用いる方向性が強く打ち出されていたので、わが国においてもその流れを取り入れ、日本腎臓学会では血清クレアチニン値・年齢・性別などからGFRを簡易に推算できる日本人のための式を開発するプロジェクトを立ち上げた。そして、2008年に以下の推算式が提示された¹¹⁾：推算GFR = $194 \times \text{年齢(歳)}^{-0.287} \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}^{-1.094}$ （女性は $\times 0.738$ ）。すでに一部の検査機関においては、GFRの自動報告システムを立ち上げ、臨床医が日常の診療の中で、簡便にGFRを利用できるようになっているが、今後さらにそれを進めていく必要がある。

CKD対策の今後の課題は？

最後に、わが国において今後CKD対策を進める上での課題について考えてみる。毎年透析導入される患者の原疾患を見ると、わが国においては1997年までは慢性糸球体腎炎が第1位だったが、1998年以降は糖尿病がトップとなり、以後その占める割合は大きくなる一方である。また、加齢・動脈硬化・高血圧などにより腎臓に慢性的な虚血が起こり、腎臓が線維化

していく腎硬化症も注目されており、少しずつだが増加し続けている。一方で、慢性糸球体腎炎の比率は減少しており、その実数も減少している。これは、わが国において、前述した検尿による糸球体腎炎の早期発見や腎生検による精査と早期治療による一連の健診－診療システムがもたらした成果ともいえる。従って、このような有用なシステムを維持するとともに、今後は糖尿病性腎症や腎硬化症などの生活習慣や加齢に伴う腎疾患の対策を今まで以上に積極的に行っていく必要がある。すなわち、わが国におけるCKD対策では、従来の健診における検尿システムを維持発展させるとともに、生活習慣や加齢による腎障害を減少させることが基本となる。

最後に、国際腎臓学会（International Society of Nephrology：ISN）と腎臓財団国際協会（International Federation of Kidney Foundations：IFKF）は、世界的な規模で一般社会に対してもっとCKDの重要性和認識を高めてもらうために、毎年3月の第二木曜日を世界腎臓デーと制定し、世界各地でキャンペーン活動を行うよう呼びかけていることを述べておく。

文献

- 1) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : S1-S266.
- 2) Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005 ; 67 : 2089-2100.
- 3) 日本腎臓学会. CKD の定義, 診断, 重症度分類. In : CKD 診療ガイド2012. 日本腎臓学会. 東京医学社 ; 東京 : 2012. P. 1-4.
- 4) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2013年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌 2015 ; 48 : 1-32.
- 5) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1296-1305.
- 6) Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. Kidney Int 2006 ; 69 : 1264-1271.
- 7) Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics : current trends and long-term implications. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : S37-S40.
- 8) 国民医療費. In : 国民衛生の動向 2015/2016 厚生 の指標 増刊. 厚生労働統計協会 ; 東京 : 2015. P. 243-248.
- 9) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. Kidney Int 2003 ; 63 : 1468-1474.
- 10) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. 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 1999 ; 130 : 461-470.
- 11) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al, on behalf of the collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 982-992.