

特 集

世界における慢性腎臓病(CKD)対策の動きと日本腎臓学会の役割

塚本 雄介

米国における CKD という用語の創出

CKD(Chronic Kidney Disease, 「慢性腎臓病」と邦訳)という用語が最初に登場するのは2001年に発表された米国K/DOQI(Kidney Disease Outcome Quality Initiative 腎臓病予後改善イニシアチブ)による「CKDにおける貧血のための診療ガイドライン」である¹⁾。そして2002年に「CKDの評価法, 分類法, 層別化に関する診療ガイドライン」によりCKDの定義と重症度分類が示された²⁾。もとより, K/DOQIガイドラインはDOQI(Dialysis Outcome Quality Initiative, 透析療法予後改善イニシアチブ)診療ガイドラインを透析患者だけでなく, 透析や腎移植に至るまでの患者群を対象を拡大するために生まれた。しかしながら, こうした透析前の患者群に対する統一した呼び名が存在しなかった。例えばEnd stage renal disease(ESRD, 末期腎不全)という用語も実は米国の診療報酬支払機関による支払対象者の呼称であり, 医学的な病名ではない。このため, CKDという用語が創出されることになった。そしてCKDという用語の創出そのものがCKD対策の始まり, ということと言える。すなわち, 一般国民が理解できる用語の創出によりCKD対策に携わるすべての関係者(一般国民, 患者, マスコミ, 行政政府, NPO, 医療関連産業, 医療従事者, 支払機関, その他)が共通の認識を持つことができる用語を採用した。例えば, 腎臓という用語はこれまで“Renal”という言葉が使われてきたが, これを平易な“Kidney”とすることにその基本理念が象徴的に表現されている。

Global CKD Initiative and the role of Japanese Society of Nephrology

慢性腎臓病対策委員会国際連携ワーキングリーダー
秀和総合病院腎臓内科

表 1 慢性腎臓病(CKD)の定義

<1か2のどちらかを満足する場合>

1. 腎障害 kidney damage が3カ月間以上継続する。
—腎障害とは腎臓の形態的または機能的な異常を指し, GFR低下の有無を問わない。
—腎障害の診断は,
 - ・病理学的診断または,
 - ・腎障害マーカーによって行う(このマーカーとしては血液または尿検査, または画像診断がある)。
2. GFR<60 mL/min/1.73 m² が3カ月間以上継続する。この場合腎障害の有無を問わない。

(文献3より引用, 和訳)

CKDの定義と重症度分類の国際化

K/DOQIによって創出されたCKDの定義と重症度分類は部分的な改訂を加え, 腎臓病診療ガイドラインの国際機関であるKDIGO(Kidney Disease ; Improving Global Outcome, 世界腎臓病予後改善イニシアチブ)によって承認された³⁾。表1にCKDの定義, 表2に重症度分類と臨床行動計画を示す。KDIGOによる改訂点は, 重症度分類においてstage 5のうち透析療法を開始した患者をstage 5D, 移植後の患者をその腎機能による分類に加えてTを付記する(例: GFRが30~60 mL/min/1.73 m²の間であればstage 3Tとする), という2点である。この重症度分類のもとになる腎機能も血清クレアチニン値と性別, 年齢から推算する簡易MDRD(Modification of Diet in Renal Disease)法による糸球体濾過値(GFR)を採用し, GFRによる重症度のカットオフ値も90, 60, 30, 15と単純化を最優先した⁴⁾。そして, GFRが60 mL/min/1.73 m²未満の病態が3カ月間以上続く患者をその原因疾患にかかわらずCKDと定義した。もちろん, GFRが60以上であって腎障害が3カ月間以上続く病態もCKD stage 1および2

表 2 CKD 重症度分類と臨床行動計画

Stage	重症度の説明	換算 GFR 値 (mL/min/1.73 m ²)	診療計画 Clinical action plan
	リスクの増大 CKD 危険因子が存在する。 (DM, 高血圧など)	≥ 90	① CKD スクリーニングの実施(アル ブミン尿など) ② CKD 危険因子の減少に努める。
1	腎障害(+) GFR は正常または亢進	≥ 90	CKD の診断と治療の開始 -併発疾患 comorbidity の治療 -CKD 進展を遅延させる治療 -CVD リスクを軽減する治療
2	腎障害(+) GFR 軽度低下	60~89	CKD 進行を予測
3	腎障害(+) GFR 中等度低下	30~59	CKD 合併症を把握し治療する。 (貧血, 血圧上昇, 2 HPT など)
4	腎障害(+) GFR 高度低下	15~29	透析または移植を準備する。
5 5 D	腎不全 透析期	< 15 透析	透析または移植の導入 (もし尿毒症の症状があれば)

(文献 3 より引用, 和訳)

と定義するが、その原因の如何を問わず 60 未満を一括して CKD とした点にきわめて大きな意義が存在する。すなわち、「CKD は心血管病 CVD(Cardio-Vascular Disease) の重要な危険因子である！」という CKD 対策の根幹をなす社会的なメッセージは、GFR が 60 未満になると CVD による死亡危険度が飛躍的に増加する、という疫学的根拠を基に米国で発せられたのである⁹⁾。

米国における CKD 対策の本格化

米国においては、例えば NKF(National Kidney Foundation)が行っている KEEP プログラム(Kidney Early Evaluation Program)のように、CKD に罹患している危険性の高いハイリスク群(糖尿病、高血圧およびこれらに加え腎臓病を一親等以内に有している)を対象に検尿と血清クレアチニン値を測定する無料プログラムがすでに実施されている⁶⁾。また、CKD の疫学調査や治療介入の効果を USRDS が系統的に行っている⁷⁾。こうした CKD 対策を各団体が統一した概念で共同行動を行おうと、2004 年に米国における Chronic Kidney Disease Initiative(CKDI)構想が発表された⁸⁾。この構想は、米国における腎臓病関連 6 団体の理事長が構成する Council of American Kidney Societies(NKF, 米国腎臓学会、腎臓専門医協会、米国移植学会、嚢胞腎財団、米国小児腎臓病学会)が呼びかけ、48 の関連団体(米国心臓学会、米国内科学会、政府機関、

患者団体、医療関連産業など)が集まって討議を重ね発表した。すなわち、各団体がばらばらに行っている CKD 対策を一本化することでより大きな力を発揮することを目指したのである。CKDI は、CKD 患者の予後の改善を妨げている主要な因子として表 3 にあげる 19 項目を指摘し、これらを改善することを目標に共同行動を開始した。また、この 19 項目には優先順位をつけ、それぞれの相関関係を明確にし、行動計画を作成した。この 19 項目はそのままわが国にも当てはまる重要な改善目標である。

CKD 診療ガイドラインの世界統一基準の作成

米国における CKDI の創設準備と併行して、CKD 診療ガイドラインの世界統一基準を作ろうという気運が高まり、2003 年に国際非営利団体 KDIGO が世界各国から 46 名の理事(Board of Directors)を集めて旗揚げされた⁹⁾。また、そのなかから議長を含む 6 名の Executive board members(US, カナダ, ベルギー, ドイツ, オーストラリア, 中国)が選ばれ最高執行機関となっている。2 名の議長は K/DOQI 創始者の Garabed Eknoyan と EBPB(European Best Practice Guideline)の Nobert Lamiere であるが、理事の国籍は欧米だけでなくアフリカ、南米、東アジア、西アジア、オセアニアにまたがっている。理事は理事選考委員会が独自に指名するもので、国や学会の代表派遣は認めず、あくまで個人として指名を受けている。西アジアから

表 3 CKD 患者の予後改善を妨げている 19 の事項

1. GFR が臨床検査ラボから報告されていない。
2. CKD に伴う危険に関して一般国民や患者にその認識が欠如している。
3. Health care providers の地域的分布の偏重や不足が存在する。
4. 一般医(primary care physician)と腎臓専門医との協調が欠如している。
5. CKD 治療への投資を支払機関(payers)が喜ばない。
6. CKD 早期治療の価値を支払機関に認識させる必要がある。
7. すべての CKD 患者に行きわたるような診療(care)の協調的な供給システムがない。
8. CKD 患者の予後として、末期腎不全に至るとのこと以外に、心血管病と GFR 低下そのものに伴う合併症に関する認識が不十分である。
9. CKD という疾患概念はごく最近作られたものであり、腎臓病学、内科学全般、または公衆衛生システムのなかで広く知れわたってはいない。
10. CKD の重要性に関するコンセンサスが欠如している。
11. Care process, outcomes, best practice における variations に関する情報が必要である。
12. CKD メッセージのマーケティングをどのようにして構築し適用していくかに関する定義がない。
13. CKD スクリーニング、予防、治療のための理想的な context に対する不十分な理解。
14. 腎臓病診療のリーダーたちがこの問題に関し一つの声で団結して話す必要がある。
15. 納得させる cost-benefit data がない。
16. CKD の共通の定義がまだ受け入れられていない。
17. 治療介入によってその予後を改善するのはどのような CKD 患者かということの理解がない。
18. Risk of no entity with a broad mandate to sustain those efforts long term.
19. CKD の合併症を予防するための効果的な検査と治療法のためのプロスペクティブなデータがない。

(文献 8 table 3 を和訳)

表 4 KDIGO の活動

2004 年 1 月	: CKD ワーキンググループ活動開始
2004 年 11 月	: Controversy Conference(CKD の定義, 分類, 評価法), Amsterdam
2005 年 6 月	: CKD の定義, 分類, 評価法発表
2005 年 9 月	: 腎性骨症ワーキンググループ GBMI Controversy Conference(ROD 分類, 組織学的分類, 診断法), Madrid
2006 年 2 月	: 腎移植患者のケア-Controversy Conference, Lisbon
2006 年 4 月	: CKD-MBD ガイドライン発表
2006 年 10 月	: CKD 第 2 回 Controversy Conference(CKD の定義, 分類, 評価法 Update), Amsterdam

は日本、中国、シンガポール、インドから理事が選出されている。なお 2006 年に理事は半数以上が改選され、より積極的に活動する人員が選ばれた。わが国からは黒川清元理事長が初期の理事になり、今期(3 年任期)からは筆者が指名された。KDIGO は 2004 年 9 月にまず基本となる「CKD の定義, 分類, 評価法に関する Controversy Conference(2005 年に発表)を皮切りに、表 4 に示すように、CKD-MBD(Mineral and Bone Disorders)、腎移植患者のケアとカンファレンスを行った。さらに 2006 年 10 月には“CKD as a Global Public Health Problem: Approaches and Initiatives”が開かれ、国際的な CKD 対策の枠組みが話し合われる。これ以外にも CKD における C 型肝炎ガイドラインが準備されている。これらのカンファレンス

はすべて招待によるクローズドミーティングで行われているが、そのメンバーの選任はそれぞれの担当作業部会で行われている。また、選任される対象は必ずしも腎臓専門医だけでなく他分野にもわたる。KDIGO には表 5 に示すようにいくつもの作業部会が存在する。これら作業部会が準備して世界中からそのテーマに必要なエキスパートを招請し Controversy Conference を開き、そこでの議論を基にガイドライン案を作成する。作成されたガイドライン案は出席者の校閲を経て、最終的には毎年 12 月に開かれる理事会 Board of Directors の承認を経て発表される。

KDIGO の設立は CKD 対策の国際標準化を目指すものである。その設立の趣旨は以下のように表現されている。

- 1) 慢性腎臓病の有病率が世界中で増加し、この病気の増

表 5 KDIGO ワーキンググループ<<http://www.kdigo.org/>>

1. CKD Evaluation and Classification(CKD 測定法と分類)
2. Global Bone and Mineral Initiative(腎性骨症と電解質代謝異常)
3. Database/Data Warehouse(データベース)
4. Evidence Rating(エビデンスの採点)
5. Implementation in Regions with Clinical Practice Guidelines
(臨床ガイドラインを有する各国への適用)
6. Implementation in Regions without Clinical Practice Guidelines
(臨床ガイドラインを有しない各国への適用)
7. KDOQI/EBPG Coordination(K/DOQI および European Best Practice Guidelines との協調)

加を抑えるための公衆衛生的措置が必要となった。2) 慢性腎臓病患者に併発する合併症の問題が世界的に共通であった。3) 慢性腎臓病のエビデンスに基づく治療法は、地理的環境、国境、政治的問題とは無関係である。4) すでに存在する専門家と資源の有効利用を図ることは世界的な腎臓病の予後を改善し、重複を避ける意味で重要である。5) これらの目標を達成するために臨床ガイドラインの作成、普及、適用には国際的協力をさらに改善する余地がある。これまで英語ベースで発表されてきた腎臓病診療ガイドラインには K/DOQI のほかに、UK(英国)ガイドライン、Canadian(カナダ)ガイドライン、CARI(Caring Australian in Renal Impairment)ガイドライン、EBPG(欧州)ガイドラインなどがある(残念ながら日本腎臓学会の種々のガイドラインは英文化されていない)。これらを統一して1つの国際ガイドラインを創出することを KDIGO は目指している。それでは各国では今後一切独自のガイドラインは作られないのだろうか。例えば K/DOQI ガイドラインは完全に消滅するのであろうか。おそらくその答えはまだ出ていないと思われる。ただし、その国や地域の特殊性があるとするれば、その部分は各論として残らざるを得ないのではないだろうか。2006年 NKF 総会の KDIGO 関連シンポジウムでは、欧州からの報告として Francesco Locatelli(欧州透析移植学会前理事長)が“Global Evidence, Regional Implement”とこれを表現した。すなわち、世界共通のエビデンスに基づいて、ガイドラインの適用はその地域の特殊性を反映する、と訳すべきか。

国際腎臓学会(ISN)における COMGAN と KHDC プログラム

ISN の COMGAN(Commission for the Global Advancement of Nephrology)では、CKD の予防と進行抑制を目的とした種々の卒後教育や実態調査を特に発展途上地域にお

いて展開している<http://www.nature.com/isn/society/committees/full/isn_051027_3.html>。日本腎臓学会も西アジア地区の地域委員会に富野康日己理事を送り出しており、また、教育プログラムのための西アジア地区への講師派遣や留学生受け入れを積極的に行ってきた。

ISN はさらに 2004 年に KHDC(Program for detection and management of Chronic Kidney Disease, Hypertension, Diabetes, and Cardiovascular Disease in Developing Countries)を発足させた<http://www.nature.com/isn/education/guidelines/isn/full/ed_051027_2.html>。このプログラムの全般的な目標は次の通りである。1. CKD, HT, DM and CVD に関する地域的な“予防”プログラムを発展途上国において作成するために医師、健康従事者および機関、政府を援助する。2. CKD, HT, DM および CVD の流行とその結果をより一層、民衆や政府に周知させる。そして特別な目的として以下をあげた。1) CKD, HT, DM および CVD に罹患している患者を地域社会または選択的なスクリーニングプログラムにより同定する。2) 末期腎不全および死亡率を最終的に減少させるために、健康教育、生活習慣の改善および薬物治療による医療行為を供給する。すなわち、発展途上国における疾病構造が古典的な感染性疾患から、先進国と同様な非感染性の疾病構造に変化していることに注意を喚起し、その早期発見と安価な薬剤の導入により、より経済的に健康増進を図れることを周知させる運動である。その成功例として、インドにおいて行われた“The Kidney Help Trust”運動をあげている。これは、Chennai の 25,000 名を対象に血圧、血糖値、尿中アルブミン試験紙によりスクリーニングを行い、高血圧と糖尿病の罹患者を安価な ACEI と経口糖尿病薬により治療介入を行ったものである。この費用は1人当たり1年間でたったの 0.8 ドルで効果的な治療を行うことが可能であった。またオーストラリアでは 1995 年から 2000 年にかけてアボリジニを対象に行った治療介入により、2年間で

AUS\$80,000(AUS\$1=¥80として¥6,400,000)の医療費節減とAUS\$4,100,000(¥328,000,000)の透析費用の節減に成功している¹⁰⁾。

World Kidney Dayの創設

国際的なCKD対策運動の更なる盛り上がりを目指して、ISNとInternational Federation of Kidney Foundations(IFKF)は2006年3月9日を第1回世界腎臓デーWorld Kidney Dayに設定した<<http://www.worldkidney-day.org/>>¹¹⁾。そのメッセージは「慢性腎臓病が原因となる心血管病により世界で3,600万人が2015年までに死亡すると予想される。この事実を一般医師や医療従事者に知らしめCKDの早期発見と予防を促す」ことである。これにより今後、ISNとKDIGOがCKD対策の両輪を担っていくことになると思われる。またWHOへの働きかけを強め、2007年を目標にWHOの活動の一環にCKD対策を加える努力が行われている。

世界のCKD対策と日本腎臓学会の役割

CKD対策そのものの歴史はまだ浅いなかで、日本腎臓学会では早い時期からわが国におけるCKD対策の準備をNKFの協力も得て行い、慢性腎臓病対策委員会を立ち上げ、慢性腎臓病対策協議会という学会の枠を越えた共同事業を開始することにすでに成功している。一方、世界ではこれまで述べてきたようにきわめて速いスピードで危機感をもって国際的なCKD対策の共同運動を開始している。すなわち、こうした国際共同運動の動きはCKD対策が先進国の国内問題ではなく国際問題であることを強く訴えている。本学会も日本国内だけでなく、特にアジア周辺各国との共同行動の一翼を担う必然性が生まれてきている。実際、KDIGOの種々の国際会議のなかで米国と欧州、それにオーストラリアが先進国として責任を持った活動を展開しているのに対し、そのなかでのアジアのプレゼンスは低いのが現状である。その主要な原因はアジアにおける相互理解、共同行動がアジア太平洋腎臓学会などの種々の枠組みがあるにもかかわらずまだまだ脆弱なためであろうと思われる。CKDは先進国だけでなく発展途上国の主要な疾病構造になりつつあり、今ほどアジアにおける共同行動の必要性とそこにおけるわが国の役割が問われている時はない。こうしたことから、慢性腎臓病対策委員会はその発足時から国際連携ワーキンググループを設けてその実現化を

画策した。その結果、2007年の第50回学術総会に合わせてAsian Forum of CKD Initiative 2007をアジア各国と国際機関から約30名を招待し開催される。これまで本学会がISN-COMGANやアジア太平洋腎臓学会、日中腎カンファレンス、日韓腎カンファレンスなど、ことあるごとに構築してきたアジアとの連携がこのフォーラムの開催によりより一層強まり、さらに国際共同行動のなかでアジアの世界における貢献が飛躍的に高まることが強く期待される。

文 献

1. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease : update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : S182-238.
2. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : S1-266.
3. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, 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* 2005 ; 67 : 2089-2100.
4. 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* 1999 ; 130 : 461-470.
5. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1121-1129.
6. Neumann ME. Results in KEEP's first report show progress in early identification of CKD patients. *Nephrol News Issues* 2003 ; 17 : 84-87.
- 7.USRDS. the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : S47-S64.
8. Parker TF 3rd, Blantz R, Hostetter T, Himmelfarb J, Klinger A, Lazarus M, Nissenson AR, Pereira B, Weiss J. The chronic kidney disease initiative. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 708-716.
9. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, Locatelli F, MacLeod A, Vanholder R, Walker R, Wang H. The burden of kidney disease : improving global outcomes. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1310-1314.
10. Mani M. Prevention of chronic renal failure at the community level. *Kidney Int* 2003 ; 63 : S86-S89.
11. Collins AJ, Couser WG, Dirks JH, Kopple JD, Reiser T, Riella MC, Robinson S, Shah SV, Wilson A. World Kidney Day : an idea whose time has come. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 781-782.