

特 集

日本人における慢性腎臓病(CKD)の現状—疫学調査より

今井 圓裕* 堀尾 勝**

はじめに

わが国の慢性維持透析患者数は今年 26 万人を超えようとしている。2005 年に新しく導入された透析患者数も 36,063 人と 20 年連続して増加した¹⁾。この傾向は今後も続くことが予想される。なぜなら、わが国の人口の高齢化が急速に進んでいることと、糖尿病患者が増加し、合併症である糖尿病性腎症が増加しているためである。これらの因子は当面変化することなく、むしろ増悪傾向が続くと予想されるため、維持透析患者数は増加し続けるものと思われる。このような末期腎不全患者の増加から考えると、その上流にある腎機能が低下した患者群、すなわち慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)患者はその数倍から数十倍存在することが予想されるが、わが国においてその実態は十分把握されていない。このことは医療政策上きわめて重要な問題であることを指摘したい。それは、CKD は従来より考えられてきた末期腎不全患者の予備軍として存在するだけでなく、心臓血管病(cardiovascular disease: CVD)の重要なリスクファクターであることである。つまり、CKD 患者は透析患者数の増加という点で医療費が増加することで注目を集めているが、心筋梗塞、心不全、脳卒中など、CVD のためにより多くの CKD 患者が透析に至らずに死亡しており、この医療費も実は莫大であるという点である。

このような状況下でも、わが国の CKD 患者の実態は維持透析患者を除いては不明であったため、まずその実態を把握するために日本腎臓学会として調査することが決定し、2004 年に慢性腎臓病対策小委員会が結成された。

どのようにして CKD 患者数を推定するか

Kidney Diseases ; Improving Global Outcome(KDIGO) のガイドラインによると、CKD は腎機能と蛋白尿で定義される²⁾。わが国の蛋白尿陽性の人口は約 5%以下であるが、GFR 60 mL/min/1.73 m² 以下を CKD とするとどれくらいの CKD 患者がいるかは不明であった。イヌリンクリアランスを使用して GFR を実測することが最も正確であることは論を待たないが、疫学調査に利用できるものではない。最も単純に血清クレアチニン(Cr)値で CKD 患者数を推定する試みは以前からもなされており、Jaffé 法で Cr 値男性 1.4 mg/dL、女性 1.2 mg/dL を閾値として CKD とする試みもなされているが、年齢や筋肉量を考慮しない Cr 値の使用は必ずしも適切な方法ではないことは周知のごとくである。そこで、Cr 値を用いてより正確にクレアチニンクリアランス(Ccr)や GFR を推定する推算式が作成されてきた。

Cockcroft-Gault の式³⁾は、Ccr を推算するためにカナダの CKD の白人男性 249 名の 24 時間 Ccr のデータを基に作成された式である。つまり、この推算式は GFR の推定ではなく、Ccr 推定のために本来作られたものである。この式に係数 0.84 を掛けて GFR と近似させる方法もある⁴⁾。日本人の Ccr 推定にも使用されており、わが国の高血圧診療ガイドラインにも使われている。

MDRD の推算式(MDRD#7)⁴⁾は、1,628 名のアメリカ人(黒人は 8%)のイオタラメートクリアランスのデータを基に作成された。腎機能に関連する可能性がある多変量解析より有意な因子となった、Cr 値、年齢、性別、血清アルブミン値(Alb)、血清尿素窒素(SUN)を係数として以下の式が作成された。

$$\begin{aligned} \text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} \\ &= 170 \text{ Cr}^{-0.999} \times \text{Age}^{-0.176} \times \text{SUN}^{-0.170} \times \text{Alb}^{0.318} \\ &\text{女性は} \times 0.762, \text{ 黒人の場合は} \times 1.180 \text{ とする。} \end{aligned}$$

Prevalence and perspectives of CKD in Japan

* 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 ** 同 機能診断学

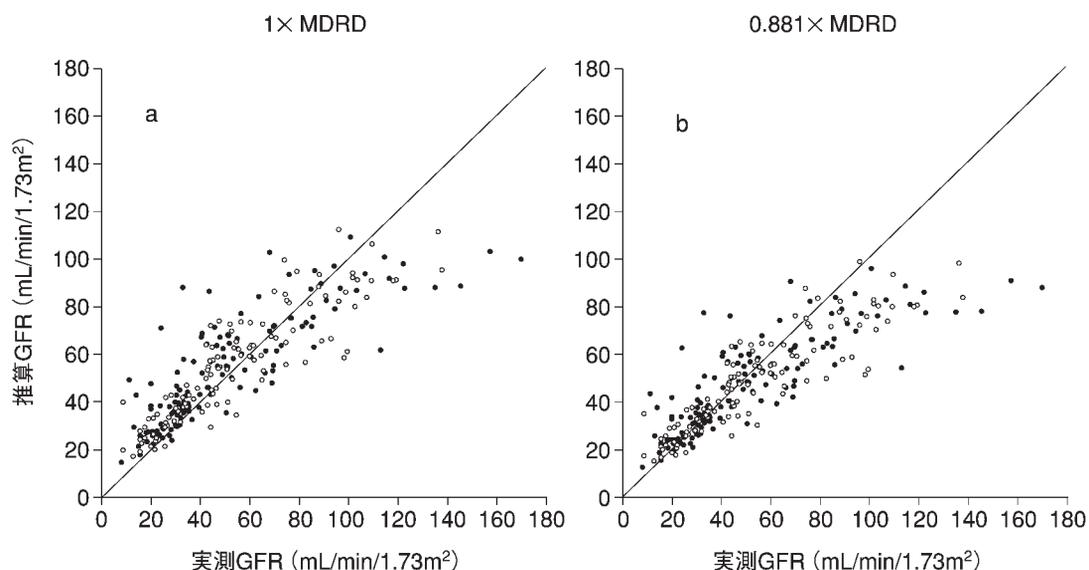


図 1 MDRD の式で推算した推算 GFR 値とイヌリンクリアランスによる実測 GFR 値の関係

a. 白人の係数 1 で計算した場合, b. 日本人の係数 0.881 を掛けた場合

係数 0.881 を掛けた場合には GFR 60 mL/min/1.73 m² 以下ではより実測値に近い推算 GFR 値をとる。

検診では Alb と SUN を測定していない場合もあり、MDRD#7 は使用することができない場合も多いため、MDRD の簡易式⁵⁾ がこれに代わって使用されることが多い。この式では Cr と年齢のみから GFR を推定するもので、現在世界的に最も多く使用されている。

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \text{ Cr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203}$$

女性の場合は $\times 0.742$ を掛ける。黒人の場合は $\times 1.212$ を掛ける。

しかし、MDRD の式に対する日本人を含めたアジア人の係数はない。

日本腎臓学会慢性腎臓病対策小委員会では MDRD 式の正確性を向上するために、日本人の係数を求めることにした。このために、イヌリンクリアランス (Cin) の臨床試験のデータと東京女子医科大学および筑波大学の Cin のデータを集めて検討した。このなかで 2 つの問題が浮かび上がってきた。

第一の大きな問題は、Cr 値の補正である。わが国の Cr 測定は酵素法にて行われているため、MDRD 式が作成された 1989~1991 年当時の米国 Cleveland Clinic の modified kinetic Jaffé 法による Cr 測定値 (Beckman Synchron CX3) にキャリブレーションすることである。しかし、わが国で測定された血清を再度 Cleveland Clinic にて測定することは不可能であるため、間接的なキャリブレーションを用い

ざるをえない。アメリカ臨床病理学会が行っている外部精度管理 (CAP サーベイ) によると、1992 年から 1995 年までの Jaffé 法で測定された Cleveland Clinic の Cr 測定値は CAP サーベイの結果の平均値とほぼ同じ値 (-0.007 mg/dL) を示している。これに対し、わが国での酵素法による測定値は 1992~1995 年は -0.3 mg/dL 程度 CAP サーベイ結果の平均値より低い値を示しているが、これは主に、Jaffé 法が noncreatinine chromogen を測定することから高く測定されるためである。したがって、MDRD 式を使用するには Jaffé 法に補正してから計算するほうがより正確な値が得られる可能性があるため、多くの施設で Jaffé 法から酵素法への換算に使用されている数値として現在の酵素法 Cr 値に 0.2 mg/dL を加え、キャリブレーションすることにした。Cr 値の測定値は米国において 1995 年を境に低下している。これは 1996 年以降、わが国の酵素法 Cr 値と米国 CAP 平均が一致していることから、酵素法で得られる値に補正されたと推察される。米国では現在も Jaffé 法が主流であるが、測定値に機械的補正を行っており、酵素法測定値との systemic な bias はなくなっている。一方、わが国の測定施設間の Cr 値の変動は日本医師会の外部精度管理によると CV=3% 程度とされている。今回行った疫学調査においては、正常人の血清サンプル 5 検体を 10 施設で測定を行い、施設間差を補正したが、同様の施設間変動であった。また、Cleveland Clinic のキャリブ

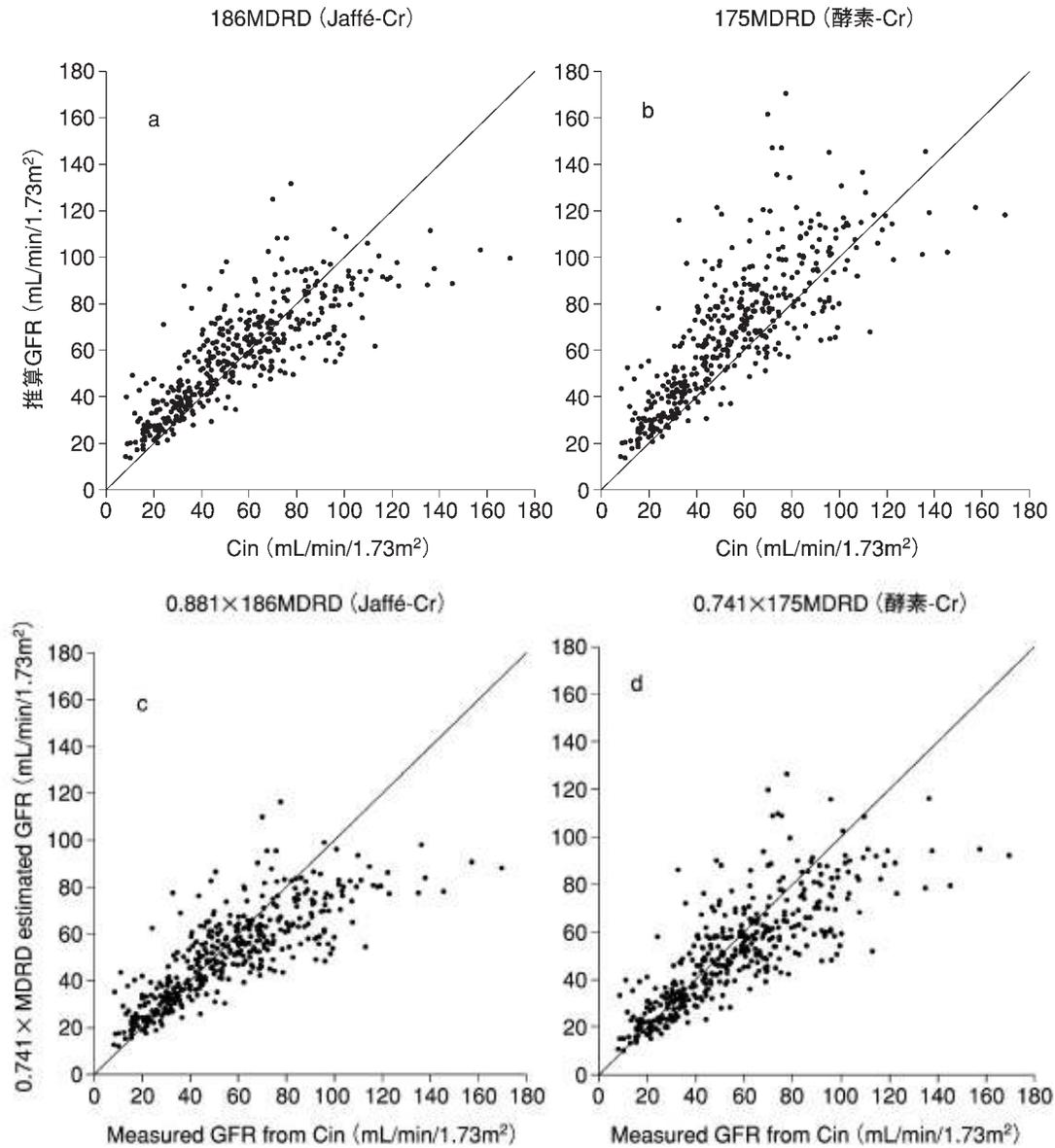


図2 MDRDの式で推算したGFR値とイヌリンクリアランスによる実測GFR値の関係

- a. Jaffé法のCr値に0.2 mg/dLを加えることによりキャリブレーションした場合
- b. Cr/0.95によりCr値をキャリブレーションした場合
- c. Jaffé法のCr値に0.2 mg/dLを加えることによりキャリブレーションし、日本人の係数0.881を掛けた場合
- d. Cr/0.95によりCr値をキャリブレーションし、日本人の係数0.741を掛けた場合

レーション用のサンプル血清の測定も行い、現在での日米間の測定に明らかなバイアスはないと考えられる。

第2点は、米国で作成された式にアジア人の民族係数が存在しないことである。まず、MDRD式による推算GFR値と実測GFR値の相関を比較し、係数で補正できるかを検討した。MDRD式にはSUN, Alb, Cr, 年齢を用いるMDRD#7の式とCrと年齢のみで計算される

MDRD簡易式がある。実測値と推定GFR(eGFR)の相関係数はMDRD#7は $r=0.808$ 、簡易式は $r=0.776$ 、 $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ のbiasは簡易式で $7.6 \pm 9.7 \text{ mL/min}$ 、MDRD#7は $8.6 \pm 9.0 \text{ mL/min}$ であり、両者に大きな相違はなかった。したがって、簡易式を使用しても大きな問題はないと考えられる。

MDRD式の問題点は図1aに示すように、日本人で実測GFR $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以下の場合にはGFRが過大

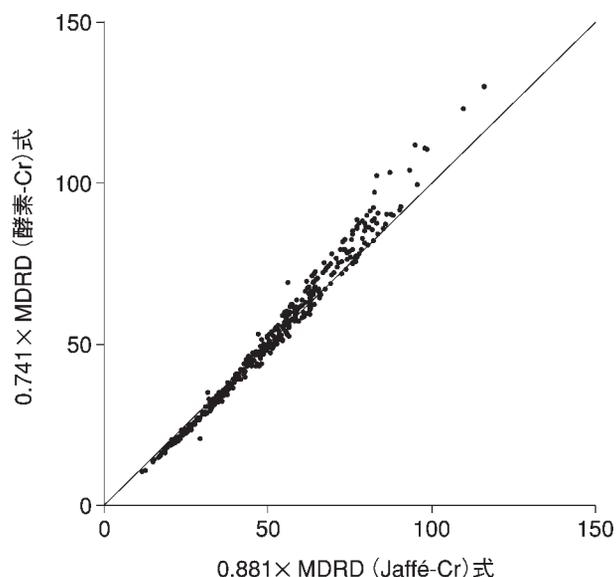


図3 0.881×186 MDRD(Jaffé法のCr値を代入)と0.741×175 MDRD(酵素法のCr値を代入)の比較

実測 GFR 60 mL/min/1.73 m² 以下では両者の値はほぼ同じである。

評価されることである。このため、実測 GFR が 90 mL/min/1.73 m² 以下の症例を用いて推算誤差が最小になるような日本人の係数 0.881 を設定した。図 1 b に示すように係数 0.881 を掛けることにより、実測 GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満は比較的正確になる。一方、実測 GFR 60 mL/min/1.73 m² 以上では過小評価される。これは、もともと式作成に用いた症例が実測 GFR 90 mL/min/1.73 m² 以下の群に偏っている点や重回帰分析により式が作成されていることが一因と考えられる。実測 GFR 60 mL/min/1.73 m² 以上では過小評価され不正確になる点に留意しておく必要があり、あくまで推算式は GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の症例の鑑別に利用し、GFR 60 mL/min/1.73 m² 以上の正常域の数値を求める目的に用いるべきではない²⁾。

米国では 1996 年以降 Cr 測定値が補正された後 GFR が高く推算される問題が生じており、アイソトープ希釈による質量分析法にて標準化されたクレアチニンを用いた補正により Cr 値を 5% 高く補正し、最初の定数の 186 を 175 に変更した式が作成されている⁹⁾。今後、標準化されたクレアチニンにてキャリブレーションが行われるようになると新しい式が使用されるようになる可能性は高い。同様の手法で酵素法 Cr 値を用いたときの日本人用係数を求めると 0.741 が得られる。

現在、腎臓学会の慢性腎臓病対策小委員会の疫学調査に使用している MDRD 簡易式は以下の通りである。

表 1 日本および米国の腎機能別人口構成と慢性腎臓病(CKD)患者数

stage	GFR (mL/min/1.73 m ²)	USA 人数* (million)	(%)	日本人人数 (million)	(%)
1	90<	114.0	(64.3)	?	?
2	60~89	55.3	(31.2)	?	?
3	30~59	7.6	(4.3)	19.0	(18.7)
4	15~29	0.4	(0.2)	0.2	(0.20)
5	<15	0.3	(-)		(0.06)

*Coresh, et al : Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : 1. より引用

1) Cr 測定値(酵素法)に 0.2 mg/dL を加える。

2) GFR(mL/min/1.73 m²)

$$=0.881 \times 186 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203}$$

3) 女性は×0.746

新たに報告された MDRD 簡易式についても、ほぼ同じ結果を得ることができる(図 2)。

1) Cr 測定値(酵素法)をそのまま用いる。

2) GFR(mL/min/1.73 m²)

$$=0.741 \times 175 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203}$$

3) 女性は×0.742

実際に 416 例の実測データを 2 方法で推算した場合の相関を図 3 に示す。いずれの式も白人の係数×1 では過大評価される。したがって、日本人の係数を掛けて使用すべきである。いずれの方法で計算しても GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満では大きな違いは生じないと考えられる。

わが国の推定 CKD 患者数

日本人の MDRD 推算式を使用して、日本人の GFR の分布を知るために札幌医科大学、福島県立医科大学、自治医科大学、筑波大学、虎の門病院、大阪大学、九州大学、琉球大学の協力を得て、全国の約 52 万人の住民健診や人間ドックのデータを集積することができた。そこから推定されたわが国の 20 歳以上の人口において CKD stage 3 以上の患者数は約 2,000 万人であった(表 1)。これは米国の CKD 罹病率と比較して特に stage 3 に当たる患者数が大きく異なっている(米国 4.3% vs 日本 18.7%)。

また、年齢別に腎機能の分布をみると加齢とともに GFR が低い症例が増加し、特に 60 歳代以上ではその傾向は著しい。図 4 に示したように 60 歳代では男性の 30%、女性の 45%が推算 GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満である。高齢者の腎機能については診療上、常に考慮することが必

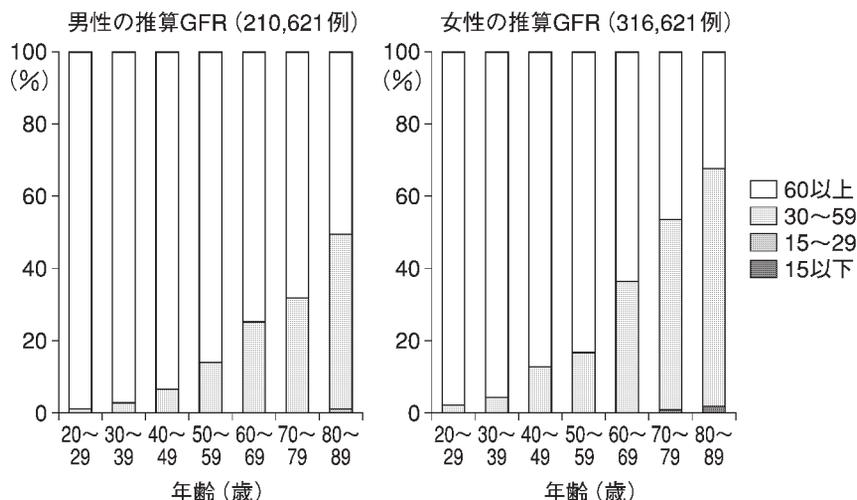


図 4 推算 GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の日本人の GFR の分布
約 52 万人の健診データより計算した推算 GFR の分布を男女別に示す。高齢者ほど腎機能の低下した人口は多い。

要である。

今回、CKD 患者の推計には主に住民健診のデータを使用した。本来の疫学調査には米国で行われた NHANES のように無作為に住民を抽出する方法を用いるべきであるが、今回は現存する資料を使用することとした。住民健診を受診する場合、重篤な腎不全患者は含まれない可能性が高いが、一方、尿蛋白など異常を指摘された住民がより熱心を受診する可能性もある。何らかの bias が存在することは否定できない。

CKD 患者の腎機能はどの程度の速度で低下するのか

わが国の CKD stage 3 に当たる人には本当に末期腎不全や CVD のリスクがあるのであろうか。K/DOQI の基準で CKD stage 3 以上の患者が 2,000 万人以上もいると平成 17 年に日本腎臓学会にて発表したときには、わが国の末期腎不全患者の数や CVD による死亡数と必ずしも一致しているわけではなく、過大に CKD 患者数を評価しているのではないかという意見もあったように思われる。そこで、平成 18 年度は、推定 GFR 60 mL/min/1.73 m² の CKD 患者の腎機能が 10 年後にはどうなっているかを後ろ向きに調査し、発表することとなった。

再び、札幌医科大学、筑波大学、虎の門病院、九州大学、琉球大学の協力を得て、同じ人が 10 年の間隔において 2 度検診を受けているケースを選んで、その間の腎機能の低下を MDRD の推算式を用いて補正した Cr 値より計

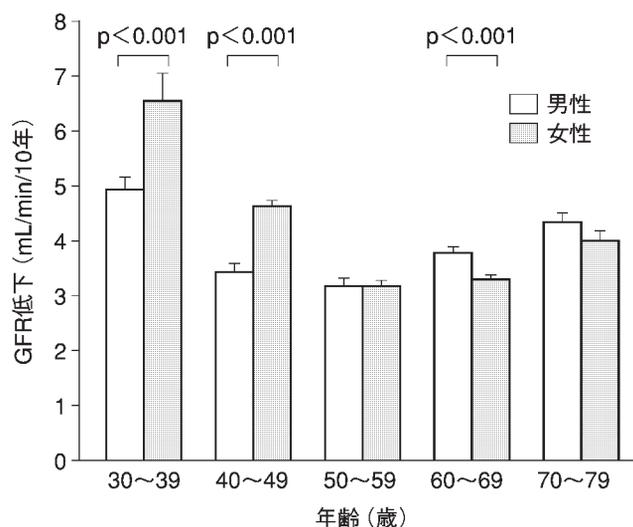


図 5 年齢と GFR 低下速度 (5 施設 n=129,578)
10 年の間隔で健診を 2 回受けた人の推算 GFR より計算した年齢別の腎不全の進行速度

算することにした。10 年間の間隔で 2 回受診している 30 歳以上の成人約 13 万人のデータを利用することができた。

この MDRD 式の性質上 60 mL/min/1.73 m² 以上はやや不正確になるが、CKD 分類上腎機能は stage 2 に分類され、腎機能だけでは CKD に該当しない GFR 60~69 mL/min/1.73 m² の症例について主に検討することとした。60~69 mL/min/1.73 m² の症例数は男性 13,797 例(男性の 32%)、女性 30,287 例(女性の 36%)であり、10 年間の GFR 低下速度は男性で 3.4 mL/min、女性で 3.3 mL/min であった(図 5)。すなわち、今回の調査の対象となったほぼ健常と考えられるわが国の健診受診者では、従来欧米で

表 2 年齢および推算 GFR 初期値による腎機能低下の相対的リスク(推算 GFR 60~69 mL/min/1.73 m² の進行速度を 1 とした場合)

推算 GFR 初期値 (mL/min/1.73 m ²)	年齢			
	40~49	50~59	60~69	70~79
30~39	7.1	3.9	3.6	3.0
40~49	2.4	2.6	2.0	1.5
50~59	1.3	1.4	1.3	1.2

報告されている加齢による腎機能の低下速度 1 mL/min/year よりはかなり低いと思われる。

推算 GFR 50 mL/min/1.73 m² は腎機能低下のリスクファクターである

われわれはさらに推算 GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能低下群に関して解析を進めた。推算 GFR 60~69 mL/min/1.73 m² 群の 2 倍以上の速度で GFR が低下する場合をリスクと定義すると、40~69 歳で 50 mL/min/1.73 m² 以下、70~79 歳では 40 mL/min/1.73 m² 以下の腎機能の場合、腎機能低下のリスクが高いことがわかった。若年で初期の腎機能が低下しているほどリスクは高く、40~49 歳で推算 GFR 30~39 mL/min/1.73 m² の場合 7.1 倍にもなる(表 2)。これを図で示すと図 6 のようになる。いずれの年齢においても推算 GFR 50 mL/min/1.73 m² 以上の場合には腎機能の低下速度は 10 年で 3~4 mL/min 程度であるが、腎機能が 50 mL/min/1.73 m² 未満ではその低下速度は速くなる。しかし、70 歳以上の高齢者においては、推算 GFR 40 mL/min/1.73 m² までは腎機能の低下速度は比較的ゆっくりしており、年齢的な因子による低下の範囲内にとどまるように見える。しかし、70 歳以上でも推算 GFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満ではその低下速度は速くなり、腎機能低下のリスクとなる(図 7)。

CKD stage 3 は CVD のリスクファクターか

2004 年に Go ら⁸⁾ によって CKD は心臓血管病や死亡のリスクファクターであることが報告され、腎機能の低下とともにそのリスクが上昇し、特に推算 GFR 45 mL/min/1.73 m² 以下はリスクが高いことがわかった。

わが国において、CKD stage 3 が CVD のリスクであるかどうかは、最近、Irie ら⁹⁾ による茨城県での解析および Ninomiya ら¹⁰⁾ による久山町での解析が報告され、推算

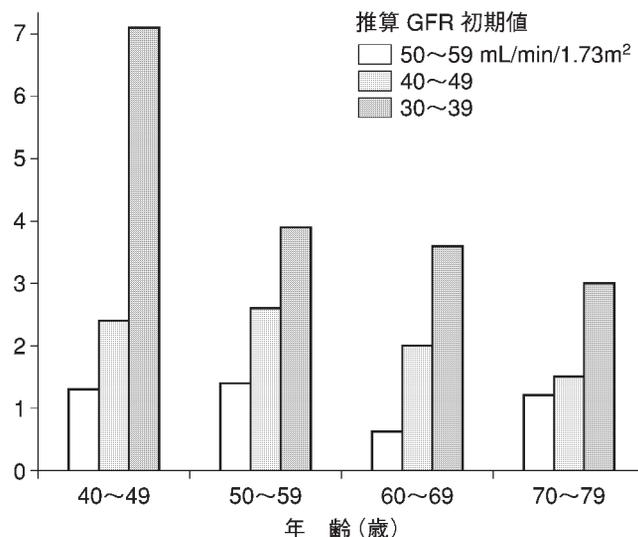


図 6 GFR 低下速度と年齢および初期推算 GFR 値別の 10 年後の推算 GFR 値の比較

推算 GFR 60~69 mL/min の低下速度=1 とした場合の進行速度の比較

推算 GFR 60~69 mL/min 群の 2 倍以上の速度で GFR が低下する場合をリスクと定義すると、40~69 歳で推算 GFR 50 mL/min/1.73 m² 以下、70~79 歳では推算 GFR 40 mL/min/1.73 m² 以下の腎機能の場合、腎機能低下のリスクが高いことがわかった。

GFR 60 mL/min/1.73 m² 以下が脳卒中、全心臓血管病、全死亡の独立したリスクファクターであることがわかってきた。これらの論文においてはオリジナルの MDRD 推算式が使用されており、この論文で使用している日本人の式と比較して約 10%程度推算 GFR は高く計算される。このため、日本人の GFR 推算により適切と思われるわれわれの推算式を使用した場合には、推算 GFR 50 mL/min/1.73 m² 以下が心血管系疾患発症のリスクとなるのではないかと考えている。

日本人の GFR 推算式と CKD stage 分類の必要性

腎機能の低下や心臓血管系疾患の発症のリスクとなる GFR の閾値は、わが国では 50 mL/min/1.73 m² 以下に当たるとはならないかと推算される。しかし、これらのデータはあくまでも米国の白人を中心とした MDRD 研究のなかから出てきた推算式を使用して作成されたものである。日本を含めたアジア人の GFR 推算には必ずしも適切ではない。実際、中国からの報告¹¹⁾ も MDRD の式が必ずしも GFR を正確に推算できないことを指摘している。日本人と同じように MDRD の式では実測 GFR 60 mL/min 1.73 m² 未満では高く計算され、正常域では低く推算される。

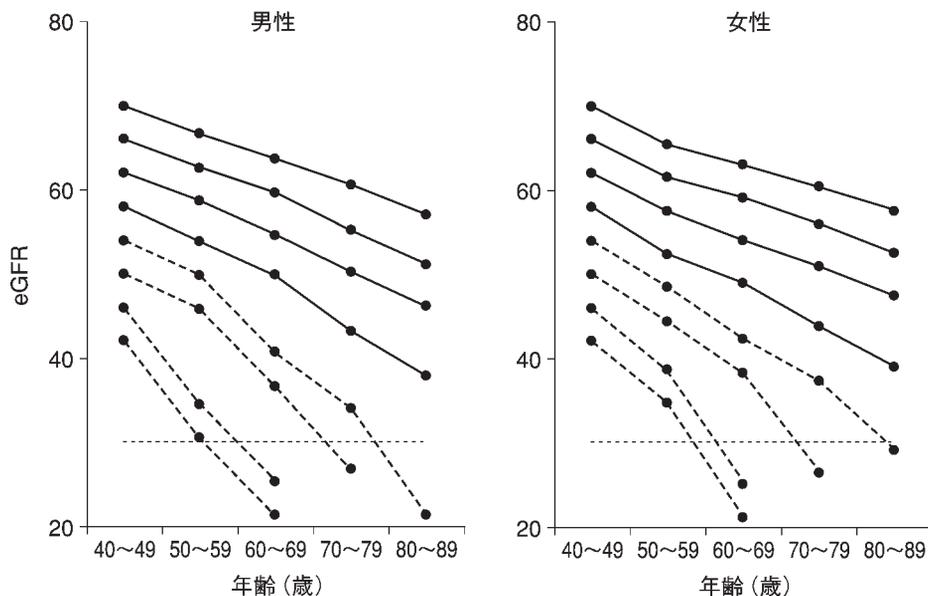


図7 推算GFRおよび年齢別のGFR低下加速度のシミュレーション
 推算GFR値が69歳以下で50 mL/min/1.73 m²以下または70~79歳で40 mL/min/1.73 m²以下は腎不全に至る可能性がある。

市販されたCinのデータを基に日本人に合うGFR推算式を作成することが必要である。また、CKD stage分類の解釈も日本人のリスクに合うように再考する必要が出てきたと考えている。その第一歩はやはり、リスクとなるGFR値の決定である。まずは、GFR 50 mL/min/1.73 m²がリスクとなるか、前向き観察研究が必要であろう。

おわりに

CKD対策とは、まずGFRの概念を広く一般医家、そしてCKD患者に認識してもらうことが必要と考える。お互いが共通のものさしでCKDについて語れることは、疾患を理解し治療に対する理解を深める。また、腎機能をGFRで正確に測ることにより、造影剤腎症、腎排泄性の抗生物質などによる薬剤性腎障害を投与前に警告を出すことにより防ぐことも可能である。このためには、血清Cr測定時にGFRが報告されるような臨床検査体制を構築する必要がある。さらには、GFRをものさしにCKDの疫学調査を行い、CKD患者数を知ることは医療政策上もきわめて重要である。このために、まずは新しい日本人のためのオリジナルデータからGFR推算式を作成する必要がある。日本腎臓学会では、本年8月より保険診療により測定可能となったCinのデータを集積し始めた。多くの施設からのご協力をお願いしたい。

2006年10月にMDRD簡易式に対する中国人の係数

1.233が報告された¹²⁾が、この係数は現在の日本人には適切ではないことが確認されている。クレアチニンの標準化が不十分なために起こる問題であり、今後は標準化されたクレアチニン測定法に基づく式の使用が勧められるであろう。

文献

1. わが国の透析療法の現状. 2005年12月31日現在, 日本透析医学会, 2006.
2. 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 Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41.
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Green T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
5. Levey AS, Coresh J, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254.
6. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int* 2005; 68: 1884-1887.

7. Imai E, Horio M, Nitta K, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD equation modified for Japanese with chronic kidney disease. *in revise*
8. 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.
9. Irie F, Iso Y, 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.
10. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 228-236.
11. Zuo L, Ma YC, Zhou YH, et al. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 463-472.
12. Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2937-2944.