

米国における CKD コホート研究 CRIC 研究を中心に

Community-based CKD study in Japan

藤井直彦

Naohiko FUJII

はじめに

人口の高齢化とともに国民総生産に占める医療費の割合が毎年のように高値記録を更新している昨今、1人当たりの医療費が高価となる末期腎不全(end-stage renal disease : ESRD)に至る患者を少しでも減らしたいと考えるのは当然の成り行きである。そうした観点からも、その前段階である慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の進行および発症をいかに食い止めるかに注目が集まっているのは、いうまでもない。同様のことはわが国のみならず、より多くの ESRD 患者を抱える米国でも 2000 年頃から特に問題視されるようになったが、1980 年代(わが国では 1960 年代)より大規模な調査が開始された ESRD 患者とは異なり、CKD 患者においては、どのような治療介入をすべきかについて議論しようにも、質の担保された基礎的な情報すら蓄積されていない状況であった。そのようななか、NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) や NKF (National Kidney Foundation) の強力なバックアップにより、いくつかの CKD に関するコホート研究が立ち上げられた 2003 年は、エポックメイキングな年であった。それから程なくして、わが国でも CKD コホート研究が立ち上がったが、研究体制や長期的な展望、先見性という点において、これら米国の CKD コホート研究から学ぶべき点が多い。本稿では、主に米国における CKD コホート研究の代表である CRIC 研究について紹介しつつ、そこから何を学べるか検討したい。

米国における CKD コホート研究

1. 総論

2003 年は、「CKD コホート研究元年」と呼んでもよいかも知れない。世界的にも CKD に関しての大規模な観察研究がなかった時代に、KEEP, AASK, CRIC といった前向きコホート研究が次々と米国で立ち上がったのである。さらに 2006 年には、小児 CKD を対象とした CKiD も開始された。以下にこれらのコホート研究について簡単に解説する。これらはそれぞれ異なった背景から発生しており、それを知ることで、なぜ CRIC が「腎臓病における Framingham 研究」と目されているかが理解できるだろう。

2. KEEP (Kidney Early Evaluation Program)¹⁾

KEEP 研究は Kidney Early Evaluation Program という名称からもわかるように、腎臓病という概念を広く一般に知らしめ、ハイリスク患者への早期医療介入を通して予後を改善することに主眼が置かれている研究である。元々は、2000 年に始まった NKF による CKD スクリーニング啓発活動が端緒となっている。対象は、高血圧・糖尿病罹患中、もしくは家族歴に高血圧、糖尿病、腎臓病がある 18 歳以上の一般人口で、社会背景、既往歴の調査および血圧測定、血液・尿検査などのスクリーニング検査を行い、異常値が出た場合には医療機関に受診してもらうよう促すというものであった。2003 年には教育介入を主体とした縦断研究 (n=6,900) も企画されているが、一般に KEEP 研究といえば、前述のスクリーニング検査を通して得られた各年の横断データを層状に積み重ねて解析が行われることが多い。医療機関受診後のフォローアップは含まれていないため、予後解析をする際にはほかのデータソースとリンクする必

要がある。そうした意味において、KEEP 研究は正確にはコホート研究とはいえないかもしれない。しかしながら、米国では社会保障番号により個人を同定できるため、国の医療行政と密接にかかわってくる National Death Index (NDI: 全国で死亡した人の社会保障番号が有償公開されている)やUSRDS (United States Renal Data System: 腎代替療法に至った患者のデータベース)と連携させれば、かなりの正確性をもって総死亡リスクや透析導入リスクを推定することができる。同様の手法を用いて、住民検診データ (National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES)と連携させてCKDの発症リスクを検討した研究も報告されている²⁾。私見ではあるが、わが国で来年導入されるマイナンバー制度が、こうしたかたちで医学研究に活かされることに期待したい。

3. AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension)^{3,4)}

AASK コホート研究は、3種類の初期降圧薬(ラミプリル, メトプロロール, アムロジピン)と2種類の降圧目標(平均血圧 102~107mmHg と 92mmHg 未満)による、1,094例の黒人CKD患者を対象としたランダム化比較試験(AASK試験^{5,6)})のフォローアップ研究である。対象となったのは、AASK試験期間中に末期腎不全に至らなかった787例のうち、同意の得られた691例で、最長6.4年フォローされている。米国の黒人人口は全体の11%前後と決して多くはないが、白人に比べてより高血圧や腎障害を患いやすく、さらに肥満など生活習慣病の頻度も高いため、腎不全医療におけるウェイトは大きい。初期の約3年が介入試験であったということを除けば、黒人を対象とした質の高い前向きコホート研究であり、黒人においてAPOLI(apoprotein L1)遺伝子多型が腎不全進行のリスクであることを示した論文^{7,8)}では貴重な臨床データを提供している。最近では全期間(AASK試験+コホート研究)を通じての解析も行われており、KDIGOの推奨する1年ESRDリスク10%以上という介入指標が黒人コホートにおいても妥当であったと報告している⁹⁾。

4. CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort)^{10~12)}

CRIC研究は、腎不全進行および心血管疾患発症のリスク因子を調べたり、将来の介入研究につながる知見を得たりする目的でNIDDKによって2003年に立ち上げられた前向きCKDコホート研究である。詳細は下記に譲るが、これまでにフェイズ1~3と10年以上にわたって継続されており、基盤研究のほかに多数の付属研究を加えることで、総勢70編以上の論文を医学誌に輩出している。開始当初か

らCKD患者にまつわるあらゆるデータを戦略的に集積しており、後からさまざまな解析が追加できるようサンプル保管も徹底している。全国7カ所に設置された腎疾患専門医療センターに通院するCKD患者が観察対象であることを踏まえると、典型的な大規模住民研究であるFramingham研究とは趣を異にするが、同研究が高血圧・心臓領域において次々と先進的な知見を築き上げたことになぞらえて、「腎臓病におけるFramingham研究」と称されることも多い。CRIC研究については下記に詳細を記す。

5. CKiD (Chronic Kidney Disease in Children)^{13,14)}

CKiDは、2006年に設立されたCRIC研究の小児版とも呼べるもので、全米57施設から800例以上の小児CKD患者を登録し前向きにフォローしている。対象は1歳から16歳までのeGFR 30~75mL/分/1.73m²を満たす患者で、透析患者や担癌患者は含まれない。腎不全進行のリスク因子の調査だけでなく、腎機能が神経学的発育に与える影響、小児の心疾患に関する疫学的調査、腎不全の発育への影響、発育不全と死亡リスクの関係など、小児ならではの問題点を取り上げている点が特徴である。

CRIC 研究の紹介

1. 対象患者

CRIC研究は、初期リクルート期間であるフェイズ1(2003~2008年)、フォローアップ期間であるフェイズ2(2008~2013年)、ハイリスク患者補充期間であるフェイズ3(2013年~)から成り立っている。2015年8月末に新規1,560例のリクルートを終え、初期の3,939例に加えて、述べ5,500例近くのコホートを形成している。主な対象患者は表1のようになっている。リクルート条件を見れば明らかかなように、CRICコホートは腎臓外来に通院する患者のランダムサンプルではない。統計的に最も効率が良いように傾斜配分されている。そのため、CRIC全体で得られた数字(特に罹患率)をそのまま一般の外来CKD患者に当てはめてはならない場合がある点に注意したい。

2. 組織と研究構造(基盤研究と付属研究)

CRIC研究の対象者は米国7カ所の医療センターに含まれる12施設から集められている(図1)。一見すると分布が北東部に偏っているようにも見えるが、元々米国の人口およびCKD患者の分布がそのようになっており、著しく偏った集団を集めているわけではない。毎週1度、各施設の長が電話会議を通じて一堂に会し、研究の方針や問題点などについて忌憚なき意見交換を行い、すべてのセンター

表1 フェイズ1, 3における患者リクルート条件

リクルート	項目	条件
フェイズ1 (2003～ 2008年)	年齢	21～71歳
	eGFR	20～70mL/分/1.73m ² (21～44歳) 20～60mL/分/1.73m ² (45～64歳) 20～50mL/分/1.73m ² (65～74歳)
	目標糖尿病率	50%程度
	目標男女比	1:1
	目標黒人比率	45%程度
	除外項目	ADPKD
フェイズ3 (2013年～)	年齢	45～79歳
	eGFR	45～60mL/分/1.73m ² 61～70mL/分/1.73m ² (蛋白尿≥1+)
	目標年齢構成	45～54:55～79=1:1
	目標糖尿病率	50%程度
	目標男女比	1:1
	除外項目	ADPKD

で歩調を合わせるような努力がなされている。中心的な役割を担っているのはペンシルベニア大学内にあるSDCC (Scientific Data Coordinating Center)で、ここでは常時10数名のスタッフが働いている。

CRIC研究は、参加施設の研究者が中心となって腎不全の進行や心臓血管イベント、死亡などに関する新規リスク因子を探索する基盤研究(core studies)と、外部の研究者が資金・検査・解析を賄って行われる付属研究(ancillary studies)とから成る。基盤研究にはほかにも、生活の質(quality

of life: QOL)や認知機能などに腎機能低下が与えるインパクトを調べるものや、腎機能推定式の有用性を調べるものなども含まれる。一方、付属研究には、CRICのサンプルを用いて最先端の検査を行い、予後との関連を調べるものが多数存在し、のちに紹介するFGF-23(fibroblast growth factor-23)やAPOLI遺伝子多型などの新規予後マーカーを報告したハイ・インパクト・ペーパーもこうした付属研究から結実している。

3. データ処理の流れ(図2)

各施設で集められたデータはペンシルベニア大学にあるSDCCに集積され、そこで系統だったデータ・クリーニングを繰り返し受けることになる。不自然な値が見つければその段階で各施設に疑義照会がリクエストされ、誤りがあればデータの修正が施される。クリーニングにあたるのは生物統計学の知識を持ったアナリストだが、そこで持ち上がった問題は毎週1回行われる生物統計会議で議論され、ほかの部門のスタッフ(研究者、プロジェクトマネージャー、生物統計学者など)の意見も交えながら解決に導いていく。アウトカム判定に関しては、定期フォローの際にアンケートを用いて前回から今回までの間にイベントがなかったかスクリーニングし、イベントの疑いがある場合には(カルテのコピーも含め)すべての医療記録を取り寄せ、あらかじめ指定されている複数の医師にレビューしてもらい、実際にイベントがあったかどうかを判定してもらう。死亡情報に関しては、NDIの情報を利用しての裏づけも行われている。

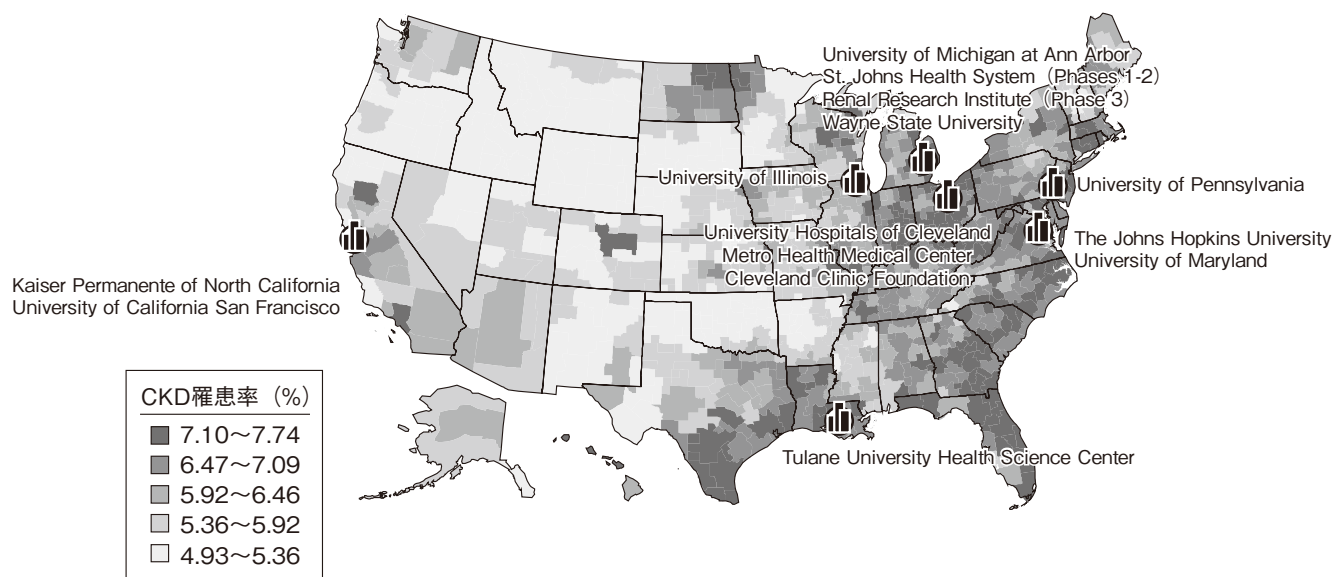


図1 CRICに参加している7つの医療センター

Medicareの5%サンプルによる推定(2005年)(http://www.usrds.org/2007/pdf/O1_ckd_07.pdfより引用)

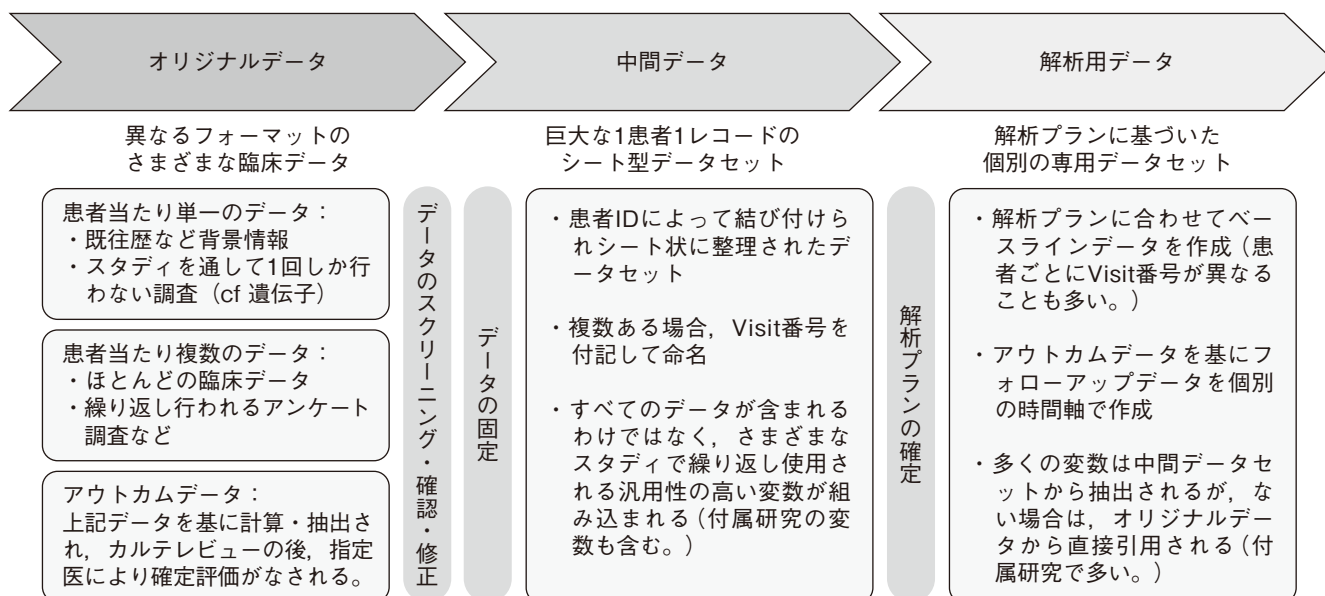


図1 CRICでのデータ構造

こうしてある一定期間のデータが固定されると、それらをついにまとめて中間データセットとしてアップロードし、情報が引き出しやすいかたちに加工しておく。研究者から解析の依頼があれば、通常、この中間データセットからデータを抽出して必要な解析用データセットを作成する。変数名などはSDCCによって事細かく決まっており、すべてデータ・ディクショナリーと呼ばれる共通の定義書にまとめられている。そのため、解析に際して改めてオリジナルデータに立ち返ったり、変数の定義が異なることで混乱を招いたりすることは最小限に抑えられている。作成された解析用データセットはすべてIDで管理されており、 unnecessary個人情報を削除したうえで各研究者に届けられる。解析症例の抽出に用いたプログラムもデータセットIDと紐付けされて管理されているため、中間データがアップデートされた際にも、同じプロセスを経て短期間のうちに解析データをアップデートすることができるようになっていく。

4. 研究・解析の流れ

前述した通り、CRIC研究は基盤研究と付属研究から成るが、いずれの場合も研究者は事前にかなり具体的な研究計画書を評価委員会に提出せねばならず、倫理性、妥当性、実現可能性、新規性、類似性などについて検討されることになる。例えば保存サンプルを用いて新たに検査を行うような場合、計画立案者は事前にパイロット試験を行い、その結果からサンプル使用が必要最小限となるよう計画を修正しなくてはならない場合もある。また似通った研究が存

在する場合には、研究内容が干渉し合わないよう調整される。研究者は同時に主にNIH(National Institutes of Health:アメリカ国立衛生研究所)にグラントを申請し研究に必要な資金を調達する。

研究計画書が承認され、資金が調達できれば解析データの提供が開始される。同時に当該研究用の執筆委員会が立ち上がり、この時点でオーサiershipがほぼ確定する。解析には基本的にSDCCから生物統計学者が割り当てられるが、研究者側が独自に用意する場合もある。いずれにせよ解析は生物統計学者およびアナリストが行い、結果の解釈や考察は研究者が行うことが多い。執筆内容は執筆委員会内で何度もやり取りし、問題があればその都度修正する。解析内容に関しても、SDCC内の担当ではない別の生物統計学者が妥当性・再現性について確認する。

最終的に、執筆委員会および出版実行委員会の承認を経て出版が可能になる。もちろん出版が可能になったからといって、雑誌に掲載される保証はない。しかし、このように内部で事前に議論をし尽くしておくことで、論文内の弱点を減らして採択率を高めるだけでなく、論文間の不整合を防いで研究全体としての信頼性を高めることにも成功している。

CRICの特徴

1. 豊富な人材と緻密な組織構造

CRIC研究をみればわかるが、米国におけるCKDコホー

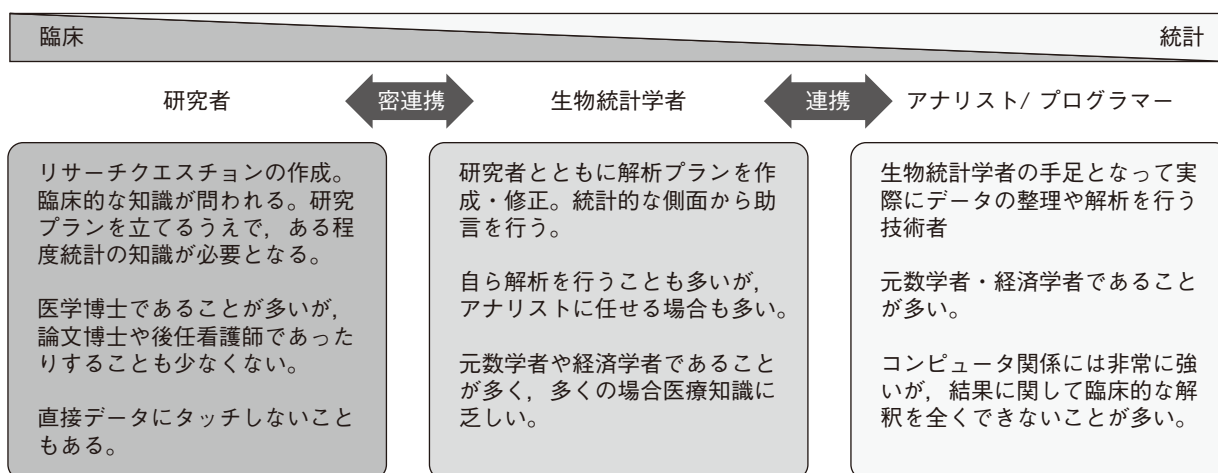


図3 CRIC内での解析チーム

ト研究の特徴は、何といっても運営に携わっているその豊富な人材とネットワークにあるといえよう。臨床疫学に関する教育を受けた専門家が、それぞれ自分の役割を自覚し、主体性をもって研究に取り組むだけでなく、新しいノウハウを積極的に取り入れていこうとする努力もしている。また、会議での話し合いがうまく運営に活かされている点も特記すべきかもしれない。例えば、解析チームには研究者、生物統計学者、アナリスト/プログラマーなどが含まれるが、それぞれ役割が明確に分かれており、チーム内では序列もなく、お互いが自由に意見を交換できる環境となっている(図3)。

2. 外部組織の積極的なかわり

AASK コホート研究同様、CRIC 研究もまた、コホート立ち上げの段階から NIDDK の多大な資金的バックアップを受けている。興味深い点は、NIDDK が単に研究資金源というだけにとどまらず、研究の運営や方針決定の際にも密接にかかわっていることである。数カ月おきに全米からスタッフが集められて開催される全体運営会議には NIDDK から研究者が参加しており、このプロジェクトがどうすれば医学研究あるいは米国にとってより魅力的なものになるか、現時点で何が足りなくてどう改善すればよいのか、行政機関の出先部門として外部の視点から厳しい意見が包み隠さず述べられる。つまり NIDDK は、研究に投資した研究資金が有効に使われているか積極的に見届けるような役割をも果たしており、全体運営会議は、いわば投資家にとっての株主総会のような存在にもなっている。

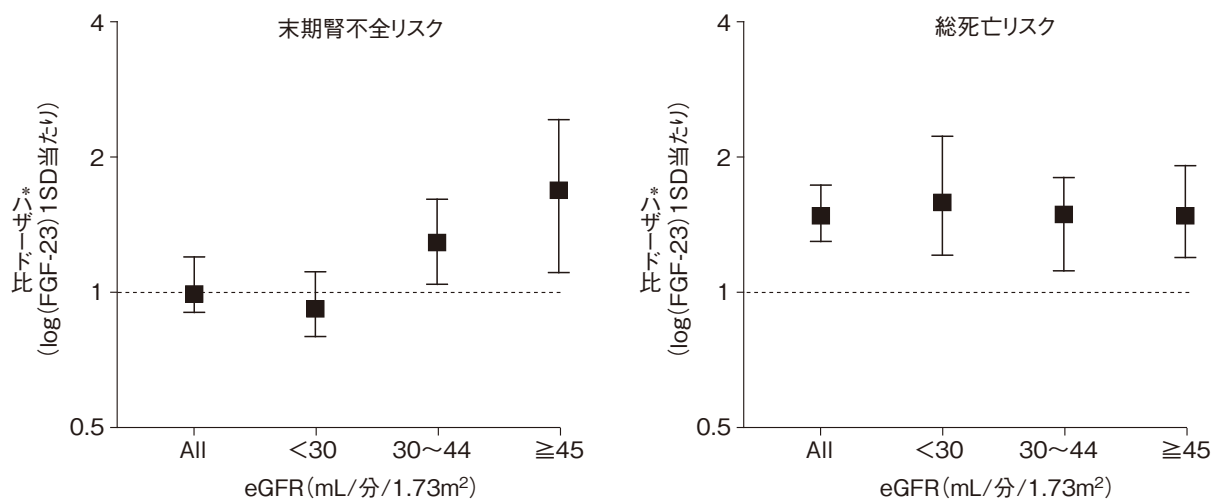
監査機構としては、ほかにも倫理委員会によって規定された外部委員会に対する定期的な研究進捗報告があげら

れ、ここでは研究が計画通りに行われているか厳しい意見交換がなされる。問題点が見つければ早急に対策・改善策を取ることが要求され、万が一重大な問題が指摘された場合には、いくら資金があろうと研究中断を余儀なくされる。これまで10年以上にわたって続けられ多数のインパクトある論文を輩出している CRIC 研究においても、その生殺与奪は NIDDK/NIH あるいは外部委員会によって握られており、組織内の緊張感の維持につながっている。こうした二重三重の自律的な構造が、わが国の臨床研究において近年大きく取り沙汰されたような不正を未然に防いでいるのかもしれない(もちろんこれもまた完璧なものではないだろうが)。分立関係を研究体制の中に保持し、きちんと機能させている点に関して、わが国は見習うべき点が多いと思われる。

3. 長期的なビジョン

多くの組織から成る研究を成功させるためには、皆が共通するビジョンを持ち続けることが重要である。マニュアルによる標準化など小手先の努力も必要ではあるが、ビジョンなきマニュアル化は長期的には組織の固縮・退行をもたらす。CRIC 研究では、数カ月ごとに行われる全体運営会議が共通のビジョンを組織の隅々まで浸透させる一役を担っている。しかもそのビジョンを、医師だけでなく看護師やプロジェクトマネージャーも含め、参加者全員でディスカッションしながら決めていくという手法を取ること、個々の参加意識を高めることに成功している。トップダウン式の浸透したわが国においては、こうした手法が見られることはきわめて少ない。

高齢者および蛋白尿を伴ったハイリスク症例の補充が目



患者数	3,879	758	1,472	1,649	3,879	758	1,472	1,649
FGF-23(RU/mL)	145	256	161	105	145	256	161	105
イベント数	410	231	143	36	266	79	108	79
発生率 (件)/1,000人・年	33.0	111.2	30.6	6.3	20.3	31.6	22.0	13.8

図4 予後マーカーとしての FGF-23

* 年齢, 性, 人種, 民族, eGFR, 尿中アルブミン濃度, ヘモグロビン, 血清アルブミン, 収縮期血圧, BMI, 糖尿病, 喫煙, LDL, 心血管病・心不全・脳卒中・末梢血管疾患の既往, アスピリン, β ブロッカー, リン, PTH にて補正(文献 15 より引用, 改変)

的であったフェイズ3は, 2015年8月末にリクルートが完了し, 今後数年はフォローアップが続くことになるが, 全体運営会議ではすでにフェイズ4についての話し合いが始まっている。そもそもフェイズ4を続ける意義があるのか, これまでのやり方でカバーできていなかった点は何なのか, NIDDK や NIH に CRIC 研究を続けていくことの意義をどのようにアピールしていけばよいか, など, ごく基本的なところから話し合いが行われている。次期計画案もまた, 運営会議参加者の間で率直かつ建設的な意見交換を経て形作られており, 言うまでもなく共通のビジョン形成に役立っている。

最近の報告

CRIC 研究からは多数のインパクトある論文が出されているが, ここで, 近年報告されたいくつかのハイ・インパクト・ペーパーを紹介する。

1. FGF-23

FGF-23 は新規のリン利尿ホルモンとして同定されたが, リン代謝のみならず心血管病や予後を予測する因子として近年注目を集めている。CKD においてその臨床的意義を確

定的にしたのは, CRIC 研究の縦断データを用いて解析された Isakova らの報告¹⁵⁾ である。そのなかで著者らは, 総死亡リスクと末期腎不全リスクをアウトカムとしてベースラインの FGF-23 値との関係を調べているが, 総死亡リスクに関しては腎機能に関係なく FGF-23 高値で有意にリスクが上昇した一方, 末期腎不全リスクに関しては, 腎機能が比較的保たれている eGFR 30 mL/分/1.73m² 以上の症例で有意となったものの, eGFR が 30 mL/分/1.73m² 未満の症例では有意とならなかったと報告している(図4)。このことは, FGF-23 が腎機能悪化とは別の機序を介して死亡リスクを高めている可能性を示しており, FGF-23 の新たな局面を映し出した点で意義深いものであった。さらに Faul らは, CRIC 研究の心臓超音波検査データを用いて横断研究を行い, FGF-23 高値が心筋肥大と有意に関連することを示し, 同時に動物実験も行い FGF-23 自体が直接心筋肥大を惹起していることを証明した¹⁶⁾。このことは, 単なるマーカーでしかなかった FGF-23 を治療ターゲットに格上げするエポックメイキングな発見であった。その後も FGF-23 に関しては, 当初関連すると考えられていた血管石灰化とは直接関係がないことが示されたり¹⁷⁾, FGF-23 高値と炎症マーカーの間に有意な関連があることが報告されたり¹⁸⁾ と, こ

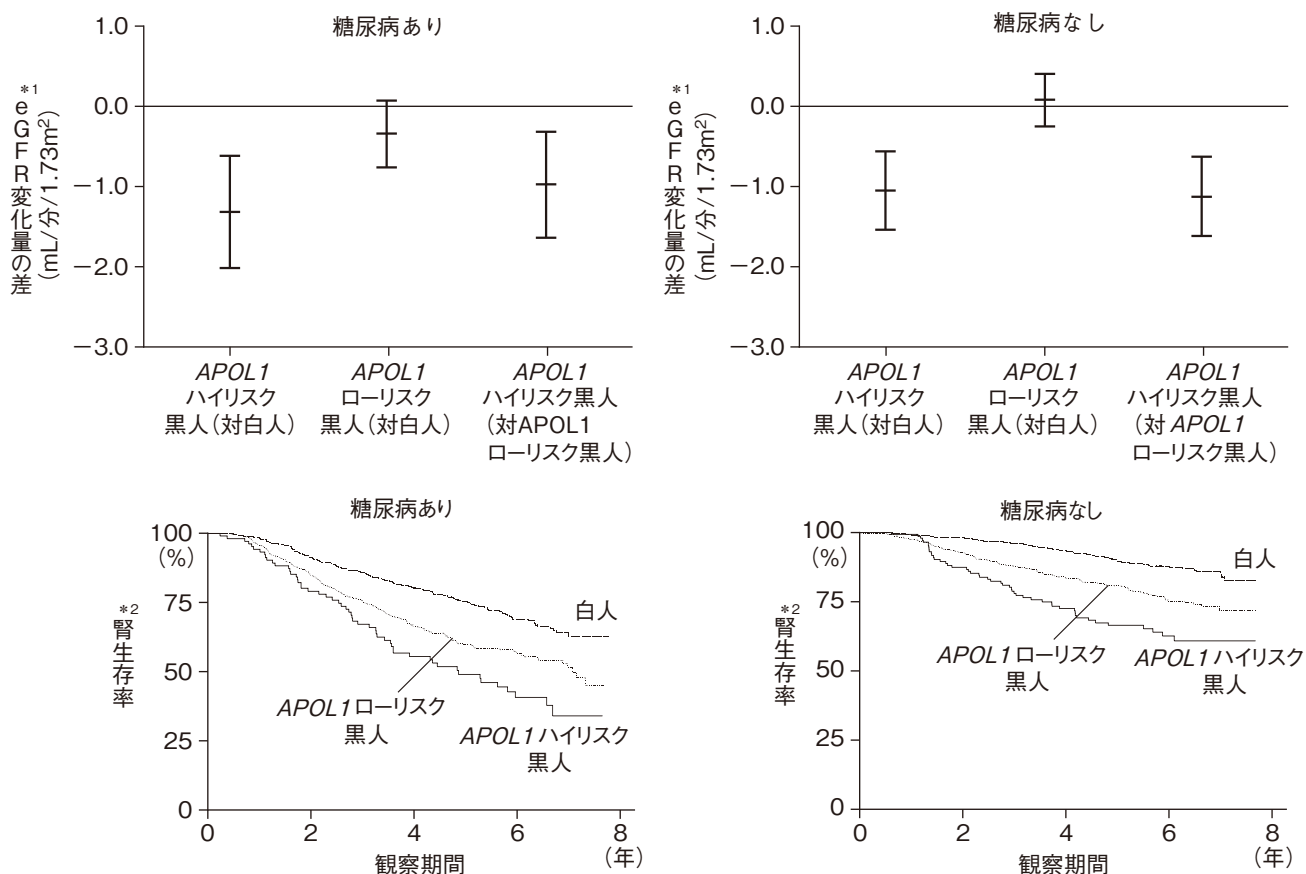


図5 APOL1と黒人の予後

*1 周辺構造解析モデルを用いた解析。年齢、性、施設、ベースライン eGFR、社会経済的背景(服薬パターン含む)、収縮期血圧、BMI、HbA1c、喫煙、および尿蛋白にて補正

*2 腎代替療法導入あるいは eGFR 50% 低下で腎死亡とみなす。

(文献 8 より引用, 改変)

れまでの概念を次々と塗り替えるような発見が CRIC 研究を通じてもたらされている。

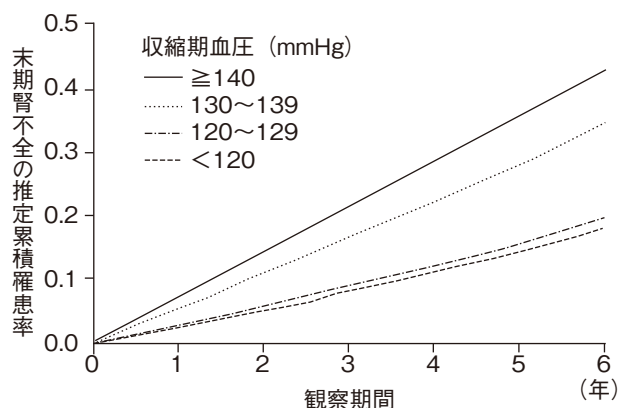
2. APOL1 遺伝子多型

APOL1 はアポリポ蛋白質 L1 をコードする遺伝子であるが、2010 年に、その遺伝子多型 G1/G2 の獲得が黒人特異的にみられ、それがトリパノソーマ感染症において有利に働く一方で、巣状糸球体硬化症や高血圧性腎硬化症などにおいて不利に働くことが示されると¹⁹⁾、さまざまな腎疾患との関連が注目されるようになった。2013 年には AASK 研究と CRIC 研究双方のデータを用いて糖尿病の有無と APOL1 遺伝子多型の関係を調べた研究が報告された(図 5)⁸⁾。これにより、糖尿病の有無にかかわらず、ハイリスク多型を持ち合わせた黒人は、白人もしくはローリスク多型の黒人に比べて腎不全の進行が有意に速いことが明らかとなった。これまで単一のリスク因子として扱われていた「黒人」が、実は「2 種類の黒人」に分けられるということ

を確固たる臨床データで示したことで、のちの臨床研究に与える影響は大きいと思われる。

3. 血圧コントロール

CKD 患者において、血圧目標をいくつにするかは非常に難問である。これまで数々のランダム化比較試験が行われているが、その多くが降圧目標ではなく薬剤の比較をみたものであったり、現実に即していない条件下での比較であったりして、実臨床にどこまで当てはめてよいのか判断に困ることが多い。一方観察研究では、患者背景が異なったり時間経過とともに投薬内容が変わったりして、単純に比較するのが難しい。周辺構造解析モデルは、観察研究において繰り返し行った測定値を用いて変数間の時間依存関係を数学的に相殺し、より公平なかたちで比較をするモデルである。Anderson らは周辺構造解析モデルを用いて血圧管理域と腎予後の関係を検討し、収縮期血圧 130 mmHg で有意に腎予後と関連することを報告した(図 6)²⁰⁾。eGFR の



腎アウトカム	ハザード比(95%信頼区間)*1	
	収縮期血圧 (ベースラインモデル)	収縮期血圧 (周辺構造解析モデル)
末期腎不全		
連続変数 (10mmHg 当たり)	1.09 (1.05 ~ 1.13)	1.26 (1.18 ~ 1.34)
カテゴリー変数*2		
120 ~ 129 mmHg	1.07 (0.82 ~ 1.39)	0.92 (0.54 ~ 1.56)
130 ~ 139 mmHg	1.46 (1.13 ~ 1.88)	2.37 (1.48 ~ 3.80)
≥140 mmHg	1.46 (1.18 ~ 1.88)	3.37 (2.26 ~ 5.03)
末期腎不全および eGFR 半減		
連続変数 (10mmHg 当たり)	1.11 (1.07 ~ 1.15)	1.25 (1.18 ~ 1.32)
カテゴリー変数*2		
120 ~ 129 mmHg	1.04 (0.83 ~ 1.30)	1.13 (0.72 ~ 1.76)
130 ~ 139 mmHg	1.49 (1.20 ~ 1.85)	2.63 (1.79 ~ 3.86)
≥140 mmHg	1.71 (1.41 ~ 2.08)	3.66 (2.58 ~ 5.19)

図 6 周辺構造解析モデルを用いた血圧と腎予後の関係

*1 施設別, 年齢, 性, 人種/民族, 教育レベル, 高血圧認知度, 心血管病既往歴, BMI, 降圧薬の数, ACEI/ARB の有無, 糖尿病, eGFR, 尿蛋白/クレアチニン比にて補正

*2 いずれも対照群は収縮期血圧 <120 mmHg
(文献 20 より引用, 改変)

低い症例は概して臨床試験から除外されるため, それを通じて得られた知見はあくまで外挿するほかなかった。CRIC 研究で得られたこの結果が腎臓内科に通院している外来患者全般に一般化できることを考えると, これは非常に意義深い。

CRIC の今後

今後, CRIC 研究はどの方向へ向かっていくのだろうか。CKD 患者の高齢化はわが国のみならず米国でも問題となってきており, CRIC 研究フェイズ 3 に積極的に高齢者症例がリクルートされた背景には, こうした理由があると

思われる。また, 周辺構造解析モデルなどより高度な統計モデルを積極的に取り入れていくことで, ランダム化比較試験では評価できない事象についても検討を深めていくことになるだろう。そこには, 単に二値変数としてのアウトカムではなく, そこへ至る経過ないし経路についての解析も含まれるかもしれない。一方で, 観察研究では因果関係を証明できないことも事実であり, 今後は観察研究で得られた知見を基に介入研究のほうへシフトしていくことも考えられる。こうした種々の動きを加速するために NIDDK/NIH では, 現在, CRIC 研究をはじめとする大規模臨床研究のデータおよびサンプルのリポジトリ化が着々と進んでいる。つまり, 国家としてこれまで支えてきた臨床研究から得られた情報を中央で一括管理し直して, 一般の研究者からのより自由なアクセスを受け付け, 特定研究者による研究データの寡占を防ぎ, より活発で多分野にわたる研究競争を創出しようとしているのである。

他方, 前述とは全く異なった側面として, CRIC 研究は他の国々の CKD コホートとの共同研究や起ち上がったばかりのコホート研究の育成・支援も行っている。現在その基盤として, 総勢 21 カ国から 14 件の CKD コホート研究に携わっている研究者を集めて国際共同研究 iNET-CKD (International Network of CKD Cohort Studies) を企画している。同研究グループにはわが国からも CKD-JAC^{21,22)} が参加しており, 今後, CKD における日米比較など共同研究結果が報告される予定である。

おわりに

本稿では, CRIC 研究を中心に, 米国の CKD コホート研究について紹介させていただいた。臨床研究において疫学研究は, 将来の介入研究を育てるための重要な土壌であり, その成功のためには的確な人材と先見性および戦略性を持った運営が不可欠であることがおわかりいただけたかと思う。もちろんコンテキストが異なるため, そのまま米国のやり方をわが国に取り入れることはできないが, そのエッセンスを先人に学ぶことは, わが国の CKD コホート研究をより良いものにしていくうえで必ずやプラスに働くと思われる。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

1. Ohmit SE, Flack JM, Peters RM, et al. Longitudinal Study of the

- National Kidney Foundation's (NKF) Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : S117-121.
2. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al. CKD in the United States : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : S13-20.
 3. Appel LJ, Middleton J, Miller ER, 3rd, et al. The rationale and design of the AASK cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : S166-172.
 4. Gassman JJ, Greene T, Wright JT Jr, et al. Design and statistical aspects of the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : S154-165.
 5. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 285 : 2719-2728.
 6. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease : results from the AASK trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 2421-2431.
 7. Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, et al. Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 114-120.
 8. Parsa A, Kao WH, Xie D, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2183-2196.
 9. Grams ME, Li L, Greene TH, et al. Estimating time to ESRD using kidney failure risk equations : results from the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65 : 394-402.
 10. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, et al. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study : Design and Methods. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : S148-153.
 11. Lash JP, Go AS, Appel LJ, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study : baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1302-1311.
 12. Denker M, Boyle S, Anderson AH, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study (CRIC) : Overview and Summary of Selected Findings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015.
 13. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1006-1015.
 14. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, et al. CKiD (CKD in children) prospective cohort study : a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 1002-1011.
 15. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011 ; 305 : 2432-2439.
 16. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4393-4408.
 17. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1159-1168.
 18. Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, et al. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1155-1162.
 19. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010 ; 329 : 841-845.
 20. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease : a cohort study. *Ann Intern Med* 2015 ; 162 : 258-265.
 21. Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study : design and methods. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 1101-1107.
 22. Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort study : baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 571-572.