

2

CKDの意義

ステートメント

1 腎機能低下と末期腎不全

①進行した腎機能の低下(CKD ステージ)^{1, 2)}は末期腎不全の危険因子である³⁻⁷⁾. **グレードA**

レベル4

②日本人のGFRの低下速度は平均0.36 mL/分/1.73 m²/年であり, 40~69歳では50 mL/分/1.73 m²以下, 70~79歳では40 mL/分/1.73 m²以下の腎機能の場合, 腎機能低下速度が有意に速まる⁸⁾. **グレードA** **レベル4**

2 蛋白尿と末期腎不全

①蛋白尿およびアルブミン尿は末期腎不全の危険因子である. 蛋白尿, アルブミン尿の程度が増すごとにリスクが高くなる⁹⁻¹⁶⁾. **グレードA** **レベル1**

②治療介入による, 蛋白尿, アルブミン尿の減少の程度は, 腎機能悪化抑制と相関がある.

グレードA **レベル2**

3 血尿と末期腎不全 **グレードA** **レベル4**

血尿(試験紙法)は, 男性において末期腎不全の危険因子であるが, その関与度は蛋白尿に比べると弱い. また, 尿潜血と尿蛋白の両方が陽性の場合, 末期腎不全のリスクが高い¹⁰⁾

4 CKDと心血管病(CVD)

①腎機能の低下は心血管病(CVD)の危険因子である^{3, 17-34)}. **グレードA** **レベル1**

②蛋白尿およびアルブミン尿はCVDの危険因子である. 蛋白尿, アルブミン尿の程度が増すごとにCVDのリスクが高くなる^{17-20, 22, 24, 28, 30-34)}. **グレードA** **レベル1**

③治療介入による, 蛋白尿・アルブミン尿の減少の程度は, CVD発症の抑制と相関がある³⁵⁻³⁷⁾. **グレードA** **レベル2**

5 日本におけるCKDの頻度 **グレードA** **レベル4**

日本人成人におけるCKD患者の頻度はステージ1が0.6%, ステージ2が1.7%, ステージ3が10.4%, ステージ4+5が0.2%である. ステージ3~5の推計患者数は約1,097万人にのぼり, 総合的なCKD対策が求められている.

解 説

1 CKD は末期腎不全の危険因子である

1. 腎機能低下は末期腎不全の危険因子である

CKD ステージ 4, 5 といった進行した CKD 患者においては末期腎不全のリスクが高いことが多くの研究で示されている¹⁻⁷⁾。一方、より早期の CKD ステージ 3 における末期腎不全のリスクは、CKD ステージ 4 や 5 に比べると不明確になるが、それは、末期腎不全に達する前に死亡する患者が多いことによる¹⁾。しかし、長期の追跡調査で、CKD ステージ 3 も末期腎不全の危険因子であることが明らかになっている^{8, 38)}。ステージ 2 に関しては、GFR の低下より尿蛋白の有無のほうが末期腎不全のリスクと強く相関している¹⁾。個々の症例によって腎機能低下の推移にかなりの差があることが報告されており、このことも、軽度の腎機能低下が末期腎不全の危険因子であるか不明確な理由と言える。

本邦における「腎機能低下が末期腎不全の危険因子である」というエビデンスは Iseki らの沖縄県住民を対象とした疫学調査により示されている。18 歳以上の沖縄県住民 107,192 人を対象とした 10 年間の追跡調査では、男性の場合血清 Cr 1.4 mg/dL、女性の場合 1.2 mg/dL が末期腎不全の有意な危険因子であった。また、血清 Cr 2.0 mg/dL の患者の場合、透析までの期間は 64 カ月であった³⁹⁾。

どの程度まで腎機能が低下した場合に、末期腎不全の危険因子となるかについてはまだ十分な検討が行われていない。10 年間で 2 回健診を受診した日本人のデータを用いたシミュレーション解析によれば、eGFR 60~69 mL/分/1.73 m² 群を基準として 2 倍以上の速度で GFR が低下する群を危険因子と定義すると、40~69 歳で 50 mL/分/1.73 m² 以下、70~79 歳では 40 mL/分/1.73 m² 以下の腎機能の場合、腎機能低下のリスクが高い⁸⁾。

2. 蛋白尿は末期腎不全の危険因子である。

CKD の診断の第 1 項目である腎障害の定義は、蛋白尿(アルブミン尿)、血尿、組織学的あるいは画像診断上の腎障害が 3 カ月以上持続すること、とされる。なかでも蛋白尿の存在は腎障害の定義のなかでは最も重要な所見と考えられている。

蛋白尿が末期腎不全の危険因子であることは多くの研究で示されている。実際に末期腎不全に至る患者を観察する場合には、長い時間がかかるため研究数は少ないが、末期腎不全をエンドポイントとした長期観察研究も存在する^{8, 10)}。また、多くのランダム化研究、および、そのサブ解析において、蛋白尿・アルブミン尿陽性が腎機能低下の進行と強い相関を持っており、その程度が増すごとにリスクが高くなることが示されている¹¹⁻¹⁵⁾。

さらに 11 件の比較対照試験のメタ解析では、1,860 例の非糖尿病性腎症の降圧療法において、現時点における蛋白尿が血清 Cr の倍化または末期腎不全の複合エンドポイントの強力な予測因子であり、治療後の蛋白尿が多いほど、末期腎不全または血清 Cr が 2 倍になるリスクが高くなると報告されている(1 日蛋白尿 1 g 増加当たり相対危険度 5.56)¹⁶⁾。

以上より、蛋白尿は一般住民、また治療前および治療中の CKD 患者の末期腎不全の予測因子であると言える。

1 型および 2 型糖尿病において、微量アルブミン尿の出現は顕性腎症の危険因子であり、微量アルブミン尿出現の時点において厳格な血糖コントロール、血圧コントロール、ACEI の使用が顕性腎症への進行を抑制することが多くの試験より明らかになっている。

3. 血尿と末期腎不全

血尿は蛋白尿ほどではないが、末期腎不全の予測因子である。しかし女性の場合、血尿の陽性率が高いため、血尿と末期腎不全陽性の相関は低くなる。一方で、蛋白尿と血尿の同時陽性は末期腎

不全の高い危険因子であることが明らかになっている¹⁰⁾。

2 CKDはCVDの危険因子である

1. CKDはCVDの危険因子であるという新しい考え

蛋白尿、アルブミン尿を呈する患者でCVD、すなわち冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管病、心不全などの頻度が高いことはかねてより認識されていた^{17, 18)}。2002年、米国National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) work groupからガイドラインが提示され、CKDがCVDの危険因子であることが改めて大きくクローズアップされた¹⁹⁾。続く2003年、American Heart Association (AHA) が循環器専門家の立場からKidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Diseaseと題するScientific Statementを提出した²⁰⁾。さらに、2004年にKidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)によるバックアップ体制が確立し、これらによりいわゆるcardio-renal association(心腎連関)が広く認識されるに至った。その後、本邦の報告も含めデータが蓄積され、CKDは今や糖尿病と同等あるいはそれ以上のrisk equivalentとみなされる情勢にある。

このなかでまず特筆すべきは、米国オレゴン州ポートランド市住民の保険加入者による調査によれば、CKD患者の大多数は、腎臓の代替療法が必要な末期腎不全に至るまでに死亡しているということである³⁾。この死亡の原因がほぼCVDと推定されており、CKD患者はCVDの高リスク群であることを認識することがいかに重要であるかが理解される。

2. 腎機能低下はCVDの危険因子である

K/DOQIガイドライン¹⁹⁾とAHAのScientific Statement²⁰⁾には、それぞれの時点でのシステマティックレビューとしてのまとめが記載されている。全報告の結果が完全に一致しているわけでは

ないが、腎機能の低下がCVDないしは全死亡の危険因子であると結論づけられている。K/DOQIガイドライン¹⁹⁾の時点で、GFRの低下の程度とCVDとに相関関係があるか否かは結論づけられないとされたが、その後の研究で明らかとなった。すなわち、腎機能の低下はCVDの発症^{1, 19-26)}、冠動脈疾患^{21, 23, 25)}、心筋梗塞^{23, 25)}、心不全^{1, 23, 24)}、脳血管障害^{21-23, 26)}、入院^{24, 27)}、CVDによる死亡²⁸⁾、死亡^{22-24, 27, 28)}のリスクを高めることが明らかとなった。

3. アルブミン尿、蛋白尿はCVDの危険因子である

微量アルブミン尿が糖尿病性腎症においてCVDの危険因子となることはかねてより知られており¹⁸⁾、1997年のメタ解析によれば11件のコホート研究の合計2,138例における平均6.4年の観察で、アルブミン尿の有無による総死亡、心血管病発症と心血管病死を検討したところ、アルブミン尿を認める群で相対危険度はいずれも約2倍となっていた³⁰⁾。K/DOQIガイドライン¹⁹⁾でも、微量レベルのアルブミン尿とCVDの関係に関するメタ解析の成績が示されており、アルブミン尿を有する糖尿病患者は、CVDの罹患率とCVDによる死亡率とも約2倍になるという。

アルブミン尿は、CVDの発症^{19, 20, 24, 29-34)}、冠動脈疾患³⁴⁾、心筋梗塞³²⁾、脳血管障害³²⁾、心不全による入院³¹⁾、CVDによる死亡^{18, 22, 30)}、総死亡^{22, 31, 32, 34)}のリスクを高め、蛋白尿は、CVDの発症^{17, 19, 20, 33)}、CVDによる死亡^{17, 22, 28)}、総死亡^{17, 22)}のリスクを高める。

4. 治療介入によるアルブミン尿・蛋白尿の減少はCVD発症の抑制を示唆する

CKDがCVDに対する危険因子であることが明確となれば、高血圧や高血糖、高LDLコレステロール血症、低HDL血症に対してなされてきたと同様に、CKD自体をCVDのリスクに対する治療介入の対象とする考え方が出てくる。PREVEND Intervention Trial³⁵⁾、RENAAL

study³⁶⁾, LIFE study³⁷⁾といった大規模介入試験の付加的観察研究の成績として, ACEI や ARB による尿中アルブミン排泄の低下と CVD の発症に有意な相関があった。

5. Traditional risk factor と non-traditional risk factor について

以上の通り, CKD は CVD の危険因子であることはほぼ確認されたと言える。しかし CKD が CVD の原因であるか否かについては明確に証明されていない。相関関係については腎機能の低下, 尿蛋白量ともに CVD の発症と関連があることが確認されたが, 因果関係を証明する成績はない。

そこでもう一つの仮説は, CKD が単なるマーカーであるとの考え方である。すなわち, CKD 患者で, より多くあるいは強く, 古典的 CVD 危険因子 (traditional CVD risk factor) に曝露されているというものである。CVD の古典的危険因子とは, 高齢, 男性であること, 白人種, 高血圧, LDL 高値, HDL 低値, 糖尿病, 喫煙, 身体活動低下, 閉経, 身体社会的ストレス, CVD の家族歴, 左室肥大などである。しかしながら, これらのみでは CKD 患者におけるリスクを十分に説明できないとされ, 他の危険因子として, CKD 関連非古典的 CVD 危険因子 (CKD-related non-traditional CVD risk factor) の関与が想定されている。CKD 関連非古典的 CVD 危険因子としては, CKD の病型, GFR 低下, 蛋白尿, レニン-アンジオテンシン系活性化, 細胞外液量過剰, P・Ca 代謝異常, 脂質代謝異常, 貧血, 低栄養, 炎症, 感染症, 血栓形成性要素, 酸化ストレス, ホモシステイン上昇, 尿毒物, 電解質異常, 睡眠障害, ADMA (asymmetric dimethylarginine), Fetuin-A などが候補にあげられている。今後の十分な検討が必要である。

3 日本人における CKD の頻度

1. 腎機能低下に基づいた日本人における CKD の頻度

米国における CKD の頻度に関して, 米国 NHANES 研究によれば, eGFR < 60 mL/分/1.73 m² の頻度は 1999~2004 年の調査期間では全体で 8.4% (20~39 歳 : 0.8%, 40~59 歳 : 4.4%, 60 歳以上 : 27.7%), 男性 7.2%, 女性 9.4% であった⁴⁰⁾。

一方, 日本での CKD の頻度に関しては, 適合した GFR の推算式の決定に時間がかかったため, GFR の分布に関する報告は少ないが, 今井らの報告によれば, 最新の GFR 推算式に基づく, 本邦の eGFR < 60 mL/分/1.73 m² の頻度は 10.4% である (今井ら, 投稿準備中)。

また, 10 年間で 2 回以上健診を受診した日本人のデータによれば, 40 歳以上の eGFR の低下速度は平均で 0.36 mL/分/1.73 m² である。年齢別にみると, 男性では 40~49 歳 : 0.35, 50~59 歳 : 0.31, 60~69 歳 : 0.37, 70~79 歳 : 0.42 mL/分/1.73 m², 女性では 40~49 歳 : 0.41, 50~59 歳 : 0.31, 60~69 歳 : 0.32, 70~79 歳 : 0.39 mL/分/1.73 m² であった⁹⁾。

高血圧の存在による eGFR 低下速度の変化は, 50 歳以上男性で平均血圧 106 mmHg 以上群と平均血圧 96 mmHg 未満群の間で有意差がみられるが, その差は 1.2 倍程度である。女性においては高血圧の存在は eGFR 低下速度に有意の影響を与えない。また, 蛋白尿の存在によって男女ともいずれの年齢層でも, 腎機能低下速度は蛋白尿がない場合に比べておよそ 2 倍となる⁹⁾。

2. 本邦における検尿システムと検尿異常者の割合

CKD の予防対策として, 早期発見・早期の治療介入が重要となる。わが国の学校, 職域, 地域, 人間ドックによる健診体制は世界で最も充実しており, 試験紙法を含む検尿結果が CKD 早期発見の契機となっている^{b)}。

わが国では, 乳幼児から老年まで各世代での一

生涯の無料検尿システムが提供されている。母子保健法に基づき妊婦・3歳児検尿が行われている。学校保健法により、昭和49年より幼稚園から大学生および職員まで年1回の検尿(尿蛋白・尿糖)が必須項目となっている。労働安全衛生法により労働者の検尿(尿蛋白・尿糖)が定められている。さらに、老人保健法により40歳以上の地域住民を対象に検尿(尿蛋白・尿糖・血尿)が行われている。

このような充実した検尿システムは、CKDの早期発見・予防に大きく寄与している。実際、慢性糸球体腎炎による維持透析導入患者が減少傾向にある。しかし、腎検診を受けてもそのまま放置されている患者は依然多く、検診から一般かかりつけ医、腎臓専門医までの系統的な診療システムの構築が重要である。

検尿異常の出現頻度は、小学生2.7%(血尿2.0%、蛋白尿0.6%、血尿+蛋白尿0.1%)、中学生6.8%(血尿4.5%、蛋白尿2.0%、血尿+蛋白尿0.4%)、高校生4.9%(血尿2.7%、蛋白尿1.8%、血尿+蛋白尿0.3%)、大学生7.31%(蛋白尿、血尿、血尿+蛋白尿の陽性合計)である^{b,c)}。また、職域健診における試験紙法による検尿異常出現者は、6.3%(血尿3.9%、蛋白尿1.7%、血尿+蛋白尿0.6%)、地域住民健診における試験紙法による検尿異常出現者は18.4%(血尿16.0%、蛋白尿1.4%、血尿+蛋白尿0.9%)である^{b)}。

山縣らの報告によると、成人男性の検尿異常者の原疾患は、血尿型：尿路結石(9.1%)、多発性嚢胞腎(0.6%)、蛋白尿型：糖尿病性腎症(0.9%)、多発性嚢胞腎(0.9%)、尿路結石(0.9%)、蛋白尿・血尿型：尿路結石(6.2%)、慢性前立腺炎(1.1%)であった^{b)}。山形県のTakahata研究によると、一般健診2,321人における微量アルブミン尿の頻度は13.7%であった。さらに、このうちステージ3以上のCKD 668例の微量アルブミン尿の発現頻度は17.8%であった⁴¹⁾。

また、茨城県日立製作所の男性職員の職域健診受診者50,501人を対象とした平均6.35年(1983～1996)の観察では、血尿単独陽性群の予後は良いが、血尿+蛋白尿への移行は9.5%にみられた。血尿+蛋白尿陽性は腎機能低下の最大の危険因子である。検尿異常発症時の高血圧合併は腎機能に影響はないが、40歳以降に発症する蛋白尿は腎機能低下の危険因子である⁴²⁾。

一方、糖尿病性腎症に関しては、糖尿病性腎症の最も早期の診断マーカーは微量アルブミン尿の発現であり^{d)}、日本人の2型糖尿病では微量アルブミン尿・顕性蛋白尿の発現頻度は、それぞれ31.6%(95% CI 30.6-32.6)、10.5%(95% CI 9.9-11.1)と高頻度である⁴³⁾。糖尿病性腎症は、現在維持透析療法導入原疾患の第1位であり、年々増加傾向を示しており^{e)}、微量アルブミン尿の測定による早期診断と治療介入が必要である。

アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Drey N, Am J Kidney Dis 2003 コホート研究 レベル④	人口規模 405,000 人のイギリスの地域において新規発生した CKD 患者(血清 Cr 1.7 mg/dL 以上)	平均 5.5 年間の経過観察. 血清 Cr を測定	5.5 年間の経過観察において, 4% しか腎代替療法が必要な末期腎不全に進行しなかったが, 69% が死亡した. しかし, 血清 Cr 3.57 mg/dL 以上のグループでは 21% が, 血清 Cr 5.7 mg/dL 以上のグループでは 46% が腎代替療法が必要な末期腎不全に進行した.
2. Kovesdy CP, Adv Chronic Kidney Dis 2006 コホート研究 レベル④	CKD ステージ 3~5 で, 未透析米国退役軍人 861 例	平均 2.1 年間の観察期間. GFR は MDRD 簡易推算式による推定	腎機能がより低下した患者(GFR < 20 mL/分/1.73 m ²)は中程度に低下した患者(GFR 41~60 mL/分/1.73 m ²)に対して, 有意に死亡率が高く, GFR が 10 mL/分/1.73 m ² 下がるごとに死亡リスクが 1.28 倍になる. また, 1,000 例当たりの年間透析導入率は eGFR < 20 mL/分/1.73 m ² で 214.1 例, 20~30 mL/分/1.73 m ² で 63.6 例, 31~40 mL/分/1.73 m ² で 33.8 例, 41~60 mL/分/1.73 m ² で 25.3 例であった.
3. Keith DS, Arch Intern Med 2004 コホート研究 レベル④	米国オレゴン州ポートランド市の保険会社に加入していた保険者のうち eGFR が 90 mL/分/1.73 m ² 以下であった 27,998 例	5 年間の観察期間. GFR は MDRD 簡易推算式による推定	5 年間のうちに腎代替療法が必要になった患者は, CKD ステージ 2 で 1.1%, ステージ 3 で 1.3%, ステージ 4 で 19.9% であった. また, 死亡率はステージ 2 で 19.5%, ステージ 3 で 24.3%, ステージ 4 で 45.7% であった. つまり, ステージ 4 の患者は腎代替療法が必要になるまで腎機能が悪化する患者の約 2 倍が死に至っている. ステージ 3 の患者群はステージ 2 の患者群より 11 歳近く平均年齢が高かったにもかかわらず腎機能進行に関しては差がなかった. しかし, ステージ 2 において蛋白尿陽性者は陰性者に比して約 10 倍のリスクがあった.
4. Patel UD, Am J Kidney Dis 2005 コホート研究 レベル④	7 施設の退役軍人病院の患者 12,570 例	3 年間の観察期間. GFR は MDRD 簡易推算式による推定	3 年間の観察期間での末期腎不全の発症率は, eGFR > 60 mL/分/1.73 m ² , 蛋白尿なし: 0.0 例/年, eGFR > 60 mL/分/1.73 m ² , 蛋白尿あり: 0.2 例/年, eGFR 45~59 mL/分/1.73 m ² : 0.3 例/年, eGFR 30~44 mL/分/1.73 m ² : 1.7 例/年, eGFR 15~29 mL/分/1.73 m ² : 14.2 例/年, eGFR < 15 mL/分/1.73 m ² : 29.8 例/年であった.
5. Evans M, Am J Kidney Dis 2005 コホート研究 レベル④	スウェーデンの 18~74 歳の進行期慢性腎不全患者 920 例(男性の場合血清 Cr 3.4 mg/dL 以上, 女性の場合 2.8 mg/dL 以上)	55~79 カ月の観察. 一次エンドポイントは腎代替療法の開始または死亡. GFR は MDRD 簡易推算式による推定	80% にあたる 739 例が腎代替療法を開始したか死亡した(腎代替療法を開始せずに死亡したのは 10%). 試験開始時の GFR の低下は明らかに一次エンドポイントの頻度と相関していた. 加齢は, むしろ, リスクの低下と相関していた(45 歳未満に対し, 65 歳以上).
6. Serrano A, Adv Chronic Kidney Dis 2007 コホート研究 レベル④	米国シカゴ市の CKD クリニックに通院する CKD ステージ 4, 5 の患者 82 例	2 年間の追跡調査. 3 カ月に 1 度の GFR の測定. GFR は MDRD 簡易推算式による推定	82 例中 35 例が一次エンドポイントに至った(27 例の透析開始, 1 例の移植, 7 例の死亡). eGFR < 15 mL/分/1.73 m ² の患者群では, eGFR > 15 mL/分/1.73 m ² の群に対して, 有意にリスクが高かった. GFR の減少 1 mL/分/1.73 m ² に対し, 21.2% のリスク上昇を認めた.

論文コード	対 象	方 法	結 果
7. Norris KC, J Am Soc Nephrol 2006 RCT レベル②	GFR $20\sim 65$ mL/分/ 1.73 m 2 の高血圧性腎硬化症黒人患者 1,094 例	3~6.4年間の観察。GFRの50%低下、または 25 mL/分/ 1.73 m 2 の低下、または末期腎不全を一次エンドポイントとした。GFRは 125 -iothalamate clearance で測定	GFRが一次エンドポイントと相関したのはGFRが 40 mL/分/ 1.73 m 2 未満の場合のみであり、GFR 5 mL/分/ 1.73 m 2 の低下ごとのHRは 1.71 であった。
8. Imai E, Hypertens Res 2008 患者対照研究 レベル④	10年間に2回以上健診を受診している一般住民、 $120,727$ 例	eGFRは日本人の補正係数をかけたMDRD式を使用	eGFRの低下速度は平均で 0.36 mL/分/ 1.73 m 2 である。eGFR $60\sim 69$ mL/分/ 1.73 m 2 群を基準として2倍以上の速度でGFRが低下する群をリスクと定義すると、 $40\sim 69$ 歳で 50 mL/分/ 1.73 m 2 以下、 $70\sim 79$ 歳では 40 mL/分/ 1.73 m 2 以下の腎機能の場合、腎機能低下のリスクが高い。
9. Ishani A, J Am Soc Nephrol 2006 コホート研究 レベル④	心疾患の高い危険因子を持つ男性 $12,866$ 例。MRFIT 研究	25年間の長期間観察、eGFRはMDRD式で計算。蛋白尿は試験紙法で測定	登録時の試験紙法での蛋白尿 $1+$ は、蛋白尿陰性に対して、末期腎不全発症の危険率 3.1 、 $2+$ 以上の危険率は 15.7 。eGFR < 60 mL/分/ 1.73 m 2 は 75 mL/分/ 1.73 m 2 以上に対して、末期腎不全発症の危険率 2.4
10. Iseki K, Kidney Int 2003 コホート研究 レベル④	沖縄県の健診受診者 $106,177$ 例	観察期間17年。尿蛋白、血尿は試験紙法で判定	登録時の試験紙法による尿蛋白が多いほど、末期腎不全の発症の危険率が高かった。尿蛋白 $1+$ 以上であった住民の末期腎不全の危険率は 2.71 であった。一方、血尿は、男性の場合のみ末期腎不全の発症のリスクであった(危険率 1.38)。
11. Zhang Z, J Am Soc Nephrol 2005 RCT レベル②	2型糖尿病性腎症患者(Cr補正アルブミン尿 300 mg/g Cr以上、血清Cr $1.3\sim 3.0$ mg/dL)、 $1,513$ 例、RENAAL 研究サブ解析	ロサルタン群 vs. プラセボ群、観察期間の中央値 3.4 年	登録時の蛋白尿の量が多いほど末期腎不全のリスクが増える。尿蛋白 1 g以下に対し、 $2\sim 4$ gではリスクは 2.6 倍、 4 g以上では 18.6 倍であった。
12. Peterson JC, Ann Intern Med 1995 RCT レベル②	さまざまな原因疾患を持つCKD患者 840 例、MDRD 研究	通常降圧群 vs. 厳格降圧群、観察期間の中央値 2.2 年	登録時の蛋白尿が多いほど、GFR低下速度が速くなる。
13. Lea J, Arch Intern Med 2005 RCT レベル②	高血圧性腎障害(GFR $20\sim 65$ mL/分/ 1.73 m 2)を持つ黒人患者 $1,094$ 例、AASK 研究	メトプロロール vs. ラミプリル vs. アムロジピン、観察期間 3.8 年	登録時の蛋白尿が2倍になるごとに、GFR低下は 0.54 mL/分/ 1.73 m 2 ずつ速くなる。
14. Halbesma N, J Am Soc Nephrol 2006 RCT レベル②	$8,592$ 例、PREVEND 試験	フォシノプリルとプラセボ、プラバスタチンとプラセボの 2×2 factorial design 4年間の追跡調査	CVDの発症はマクロアルブミン尿群(HR 2.6)、腎障害群(HR 3.4)が高かった。eGFRの年間低下率は、正常群で -2.3 mL/分/ 1.73 m 2 に対し、マクロアルブミン尿群で -7.2 mL/分/ 1.73 m 2 と有意であった。
15. Atkins RC, Am J Kidney Dis 2005 RCT レベル②	1日 900 mg以上の顕性蛋白尿を伴う2型糖尿病性腎症患者(血清Cr 3.0 mg/dL未満) $1,715$ 例	イルベサルタン、アムロジピン、プラセボ	登録時の蛋白尿が2倍になるごとに、末期腎不全または血清Cr 2 倍のリスクが 2.04 倍になった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
16. Jafar TH, Kidney Int 2001 メタ解析 レベル①	1977~1997年に出版された、主に非糖尿病性腎症患者を対象にACEIの有効性を調べた11件の無作為比較試験1,860例	ACEI vs. コントロール, 観察期間の中央値2.2年	登録時の蛋白尿が多いほど、末期腎不全または血清Crの倍化のリスクが高くなる(1日蛋白尿1g当たりRR 2.94)。また、治療後の現在の蛋白尿が多いほど、末期腎不全または血清Crの倍化のリスクが高くなる(1日蛋白尿1g当たりRR 5.56)。
17. Kannel WB, Am Heart J 1984 コホート研究 レベル④	Framingham study 5,209例	多重ロジスティック回帰モデル, 蛋白尿の有無, 総死亡, 心血管病死, 2年ごとに30年追跡	男性において蛋白尿のある群でHRは総死亡2.9(95%CI:2.0-4.2), 心血管病死1.7(95%CI:1.0-2.9)
18. Damsgaard EM, BMJ 1990 コホート研究 レベル④	デンマークのFredericia住民で糖尿病歴のある216例	比例ハザードモデル, アルブミン尿2分位群間の比較, 死亡をエンドポイント, 62~83カ月	アルブミン尿の多い群で死亡のHR 2.94(95%CI:1.31-6.64)
19. K/DOQI, Am J Kidney Dis 2002 システマティックレビュー レベル①	CKDとCVDに関するNKFの報告, 糖尿病のCKDとCVDについて10報, 非糖尿病のCKDとCVDについて28報	腎機能低下, アルブミン尿, 蛋白尿の有無や群別の各種CVDの有病率や発症率を評価	全報告の結果が完全に一致しているわけではないが, CKDがCVDの危険因子であると結論
20. Sarnak MJ, Circulation 2003 システマティックレビュー レベル①	CKDとCVDに関する米国AHAの報告, 糖尿病の微量アルブミンとCVDについて13報, 非糖尿病の蛋白尿とCVDについて21報, 腎機能低下とCVDについて49報	腎機能低下, アルブミン尿, 蛋白尿の有無や群別の各種CVDの有病率や発症率を評価	全報告の結果が完全に一致しているわけではないが, CKDがCVDの危険因子であると結論づけ, AHAとして宣言
21. Ninomiya T, Kidney Int 2005 コホート研究 レベル④	本邦久山町住民2,634例	1988~2000年の観察, Cox比例ハザードモデル, eGFR(mL/分/1.73m ²)60未満をCKDと定義, CVD全般, coronary heart disease, ischemic stroke, hemorrhagic strokeの発症率	CKD患者でcoronary heart disease(男性): HR 2.26(95%CI:1.06-4.79), ischemic stroke(女性): HR 1.91(95%CI:1.15-3.13)
22. Nakayama M, Nephrol Dial Transplant 2007 コホート研究 レベル④	1992~1997年登録, 本邦大迫町住民1,977例	平均観察期間7.8年, Cox比例ハザードモデル, Calculated CCr(mL/分/1.73m ²)40未満, 40以上70未満, 70以上の3群の比較と顕性アルブミン尿の有無での比較, 全死亡, CVDによる死亡, 新規症候性脳血管障害の発症率	全死亡と新規症候性脳血管障害のHRは腎機能の低下とともに上昇, 全死亡とCVDによる死亡のHRはマクロナアルブミン尿の群で高値
23. Anavekar NS, N Engl J Med 2004 RCT(からの観察研究) レベル②	VALIANT studyでCVDを認めた14,527例	Cox比例ハザードモデルなど, eGFR(mL/分/1.73m ²)45.0未満, 45.0~59.9, 60.0~74.9, 75.0以上の4群, 一次エンドポイントは全死亡, 二次エンドポイントはCVDによる死亡, うっ血性心不全, 再心筋梗塞, 脳血管障害とこれらの複合エンドポイント, 追跡期間中央値24.7カ月	いずれのエンドポイントの発症率も腎機能の低下とともに上昇, GFR(mL/分/1.73m ²)10の低下は死亡と非死亡のCVDのHR 1.10(95%CI:1.08-1.12)に相当

論文コード	対 象	方 法	結 果
24. Kottgen A, J Am Soc Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	1987~2002年の観察。米国4地域より募集されたボランティアのうち心不全を除く14,857例	Cox 比例ハザードモデル。eGFR (mL/分/1.73 m ²) 60未満, 60以上90未満, 90以上の3群。心不全による入院と死亡の発生率の複合エンドポイント, 平均観察期間13.2年	eGFR(mL/分/1.73 m ²)90以上の群と比較して60未満の群でHRは1.94(95%CI: 1.49-2.53)
25. Brugts JJ, Arch Intern Med 2005 コホート研究 レベル④	1990~1993年登録。オランダ, ロッテルダム近郊 Ommoord 住民4,484例	平均観察期間8.6年。Cox 比例ハザードモデル。腎機能を Cockcroft-Gault 法と MDRD 法で4分位に分割。心筋梗塞の発症率	第4分位群に対して, 第3, 第2, 第1分位群の順に, 各々, Cockcroft-Gault 法でHR 1.64(95%CI: 1.03-2.59), 1.94(95%CI: 1.21-3.10), 3.06(95%CI: 1.80-5.19)。MDRD 法でHR 1.34(95%CI: 0.89-2.01), 1.66(95%CI: 1.14-2.49), 1.90(95%CI: 1.25-2.90)
26. Weiner DE, J Am Soc Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	1987~1989年登録追跡期間中央値111カ月。米国2地域追跡研究(ARIC study, CHS)登録者20,358例	Cox 比例ハザードモデル。eGFR (mL/分/1.73 m ²) 60未満をCKDと定義。新規症候性脳血管障害の発症率をCKDの有無と血圧とで評価	CKD, 高血圧でそれぞれHR 1.22(95%CI: 1.02-1.44), 1.18(95%CI: 1.14-1.21)。なお, CKD症例においてSBP(mmHg)120未満の症例は120~129の群に比較してHR 2.51(95%CI: 1.30-4.87)と, いわゆるJ shapeがみられた。
27. Go AS, N Engl J Med 2004 コホート研究 レベル④	1996~2000年登録。米国サンフランシスコ湾岸住民(Kaiser Permanent 保険加入者)1,120,295例	追跡期間中央値2.84年。Cox 比例ハザードモデル。eGFR(mL/分/1.73 m ²)を15未満, 15~29, 30~44, 45~59, 60以上の5群に分け, 死亡, CVD イベント, 入院の発症率	いずれのRRも腎機能の低下とともに上昇
28. Irie F, Kidney Int 2006 コホート研究 レベル④	本邦茨城県の検診受診者96,739例	1993~2003年の観察。Cox 比例ハザードモデル。蛋白尿の有無と腎機能で層別化。CVDと非CVDによる死亡の発生率	蛋白尿群でCVDによる死亡率が有意に高値。腎機能低下群でCVDによる死亡率が有意に高値。蛋白尿と腎機能低下のある群で, 両者を認めない群よりCVDによる死亡のRRが有意に高値
29. Manjunath G, J Am Coll Cardiol 2003 コホート研究 レベル④	米国4地域より募集されたボランティア15,350例	平均観察期間6.2年。Cox 比例ハザードモデル。eGFR(mL/分/1.73 m ²)15~59, 60~89, 90~150以上の3群。CVDの発症率	eGFR(mL/分/1.73 m ²)90~150以上の群と比較してその他の群でCVDのHRが上昇
30. Dinneen SF, Arch Intern Med 1997 メタ解析 レベル①	NIDDMにおけるアルブミン尿に関する11コホート研究。合計2,138例	アルブミン尿の有無による総死亡, CVD発症とCVDによる死亡。平均6.4年の観察	アルブミン尿を認める群でHRは, 総死亡2.4(95%CI: 1.3-3.1), CVD発症とCVDによる死亡2.0(95%CI: 1.4-2.7)
31. Gerstein HC, JAMA 2001 RCT(からの観察研究) レベル②	南北アメリカ, 欧州HOPE studyの55歳以上でCVDの既往者5,545例と, 糖尿病でCVD危険因子を有する3,498例	1994~1999年, 観察期間中央値4.5年。Cox 回帰モデル。微量アルブミン尿の有無による各種CVDと全死亡, 心不全による入院など	アルブミン尿を認める群でHRは, 主要CVD1.83(95%CI: 1.64-2.05), 全死亡2.09(95%CI: 1.84-2.38), 心不全による入院3.23(95%CI: 2.54-4.10)。これらの成績は糖尿病の有無で解析しても同様であった。
32. Wachtell K, Ann Intern Med 2003 RCT(からの観察研究) レベル②	LIFE studyに登録したステージII, IIIの高血圧患者8,206例	39,122患者・年の追跡。Cox 比例ハザードモデル。尿アルブミン/Cr比によって10分割または5分割。複合一次エンドポイント(CVDによる死亡, 脳血管障害, 心筋梗塞)	左室肥大のある非糖尿病患者では, アルブミン尿の上昇とともに複合一次エンドポイントのリスクが増加。尿アルブミン/Cr比が10倍上昇するごとに複合一次エンドポイントは57%, CVDによる死亡は97.7%, 総死亡75.2%, 脳血管障害51%, 心筋梗塞45%上昇

論文コード	対 象	方 法	結 果
33. Hillege HL, Circulation 2002 コホート研究 レベル④	オランダの Groningen のアンケート調査に答えた住民 40,548 例	1997~1998 年登録追跡期間中央値 961 日. Cox 比例ハザードモデル. 尿アルブミン濃度(UAC)により 4 分割. すなわち尿アルブミン排泄量 10 mg/L 未 満, 10~20 mg/L, 20~200 mg/L, 200 mg/L 以上の 4 群. CVD と非 CVD による死亡の発生率	対数変換した UAC に対して CVD と非 CVD による死亡の発生率は直線的に増加
34. Klausen K, Circulation 2004 コホート研究 レベル④	1922~1994 年 登 録 The Third Copenhagen City Heart Study. 登録者 2,762 例	冠動脈疾患(CHD), 死亡について各々 1998 年末, 2001 年 8 月末まで観察. Cox 比例ハザードモデル. 夜間尿サンプルを 4 分割. すなわち, 尿アルブミン排泄量, 2.1 μg/分未 満, 2.1~3.0 μg/分, 3.0~4.8 μg/分, 4.8 μg/分以上の 4 群. 新規 CHD 発症と死亡	アルブミン尿 4.8 μg/分以上の群で HR は, 新規 CHD 発症 2.0(95%CI:1.4-3.0), 死亡 1.9(95%CI:1.5-2.4). いずれも年齢, 性別, 腎機能, 糖尿病, 高血圧, 脂質で補正
35. Asselbergs FW, Circulation 2004 RCT レベル②	1998~1999 年登録オランダの Groningen の PREVEND コホートのうち尿アルブミン排泄量が 15~300 mg/24 hr の微量アルブミン尿レベルで諸条件を満たした 864 例	平均 46 カ月追跡. 当初からアルブミン尿の低下を意図し, フォシノプリルとプラセボ, プラバスタチンとプラセボの 2×2 factorial design. CVD による死亡と CVD による入院の複合エンドポイント	フォシノプリルで加療された群で尿アルブミン排泄量は 26% 低下. 複合エンドポイントは 40% 低下
36. de Zeeuw D, Circulation 2004 RCT(からの観察研究) レベル②	RENAAL study に登録した NIDDM 患者. 尿アルブミン 0.3 g/g Cr より多い, または 24 時間蛋白排泄量が 0.5 g より多い 1,513 例	多変量 Cox 回帰モデル. ロサルタンによる 6 カ月の加療による蛋白尿の減少率で群分け. 複合 CVD と心不全による入院	50% のアルブミン排泄量低下で複合 CVD の発症を 18%, 心不全の発症を 27% 低下させる.
37. Olsen MH, J Hypertens 2006 RCT(からの観察研究) レベル②	LIFE study に登録し, 1 年以内に非致死性の心筋梗塞・脳卒中を発症した例を除外し, さらに 3~4 年観察. 6,679 例	Cox 回帰モデル. 加療 1 年後の log 尿アルブミン/Cr 比の変動と CVD による死亡と致死性ならびに非致死性の心筋梗塞・脳卒中発症	複合エンドポイント, 1 年 log 尿アルブミン/Cr 比の変動と (HR 1.29 per 10-fold increase) CVD による死亡 (HR 1.59, p < 0.001). いずれも年齢, Framingham risk score, 喫煙, CVD の既往, 糖尿病が独立したリスク
38. Eriksen BO, Kidney Int 2006 コホート研究 レベル④	ノルウェイの Tromso 住民の CKD ステージ 3 の患者 (eGFR 30~59 mL/分/1.73 m ²) 3,047 例	10 年間の縦断研究(観察期間の中央値 44 カ月). GFR は MDRD 簡易推算式による推定	eGFR の平均低下率は 1.03 mL/分/1.73 m ² . 死亡したのが 959 例 (31%). CKD ステージ 5 に進んだ, または腎代替療法を必要とした患者は 62 例 (2%) であった. 10 年間の累積腎不全の発症率は 0.04, 10 年間の累積死亡率は 0.51 であった. ベースライン eGFR は末期腎不全の危険因子であり, 10 mL/分/1.73 m ² の低下ごとに危険率は 2.50 であった.
39. Iseki K, Kidney Int 1997 コホート研究 レベル④	沖縄県の 20 歳以上の住民で健康管理システムに登録し, 血清 Cr データが得られた 95,255 例	7 年間の追跡調査. Cockcroft-Gault 推算式を用いて CCr を推定	蛋白尿がある場合の 1,000 人当たりの末期腎不全発症は 86.8 例 (CCr < 50.2), 13.6 例 (CCr: 50.2~63.9), 8.3 例 (CCr: 64.0~79.3), 7.9 例 (CCr > 79.4) であり, 蛋白尿がない場合, 1.2 例 (CCr < 50.2), 0.7 例 (CCr: 50.2~63.9), 0.04 例 (CCr: 64.0~79.3), 0.13 例 (CCr > 79.4) であり, 蛋白尿がある場合, CCr の低下は末期腎不全のリスクと言えるが, 蛋白尿がない場合, リスクは高くないと言える.

論文コード	対 象	方 法	結 果
40. Coresh J, JAMA 2007 コホート研究 レベル④	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988~1994年(15,488例)と1999~2004年(13,233例)	クロスセクショナル解析. 持続する 30 mg/g Cr 以上のアルブミン尿とMDRD式による推定GFRにより, CKDを診断	CKD推定有病率は10.0%(1988~1994), 13.1%(1999~2004). ステージごとにみると, ステージ1:1.7%(1988~1994), 1.8%(1999~2004). ステージ2:2.7%(1988~1994), 3.2%(1999~2004). ステージ3:5.4%(1988~1994), 7.7%(1999~2004). ステージ4:0.21%(1988~1994), 0.35%(1999~2004)
41. Konta T, Kidney Int 2006 コホート研究 レベル④	山形県高島町, 40歳以上の一般住民2,321例	早朝尿による尿アルブミンの測定, Cockcroft-Gaultによる推定CCrの測定	微量アルブミン尿, マクロアルブミン尿, 試験紙法で1+以上の顕性蛋白尿の発現頻度はそれぞれ13.7%, 1.7%, 4.4%であった. CKDステージ3~5の668例の微量アルブミン尿, マクロアルブミン尿の出現頻度は17.8%, 2.7%であった.
42. Yamagata K, Nephron 2002 コホート研究 レベル④	15~62歳の50,501例のうち, 無症候性の血尿, 蛋白尿を指摘された772例	平均6.35年の追跡調査. 試験紙法による検尿異常者を少なくとも年2回フォローアップした.	血尿単独陽性群の腎予後は良く, 血尿+蛋白尿への移行は9.5%. 血尿+蛋白尿陽性は腎機能低下の最大の危険因子である. 検尿異常発症時の高血圧合併は腎機能に影響はないが, 40歳以降に発症する蛋白尿は腎機能低下の危険因子である.
43. Yokoyama H, Diabetes Care 2007 コホート研究 レベル④	日本の29の医療機関が参加したJapan Diabetes Clinical Data Management Study Groupのデータ. 2型糖尿病患者8,897例	スポット尿を用いてアルブミン尿(Cr補正)を測定	日本人の2型糖尿病では微量アルブミン尿, 顕性蛋白尿の出現頻度は, それぞれ31.6%(95%CI 30.6-32.6), 10.5%(95%CI 9.9-11.1)であった.

文 献

- Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 677-684.
- Kovesdy CP, Trivedi BK, Anderson JE. Association of kidney function with mortality in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis : a historical prospective cohort study. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006 ; 13 : 183-188.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 659-663.
- Patel UD, Young EW, Ojo AO, Hayward RA. CKD progression and mortality among older patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 406-414.
- Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyrén O, Forel CM. The natural history of chronic renal failure : results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 863-870.
- Serrano A, Huang J, Ghossein C, Nishi L, Gangavathi A, Madhan V, Ramadugu P, Ahya SN, Paparello J, Khosla N, Schlueter W, Batlle D. Stabilization of glomerular filtration rate in advanced chronic kidney disease : a two-year follow-up of a cohort of chronic kidney disease patients stages 4 and 5. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007 ; 14 : 105-112.
- Norris KC, Greene T, Kopple J, Lea J, Lewis J, Lipkowitz M, Miller P, Richardson A, Rostand S, Wang X, Appel LJ. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2928-2936.
- Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : A longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 433-441.
- Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, Neaton JD. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1444-1452.
- Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1468-1474.
- Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Ramjit D, Dickson TZ, Gleim GW, Mogensen CE, de Zeeuw D, Brenner BM, Snapinn SM. Importance of baseline distribution of proteinuria in renal outcomes trials : lessons from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1775-1780.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 754-762.
- Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease : results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 947-953.
- Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, De Zeeuw D, De Jong PE, Gansevoort RT. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2582-2590.
- Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 281-287.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Ruggenti P, Remuzzi G, Levey AS ; AIPRD Study Group. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progression of Renal Disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1131-1140.
- Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria : the Framingham study. *Am Heart J* 1984 ; 108 : 1347-1352.
- Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990 ; 300 : 297-300.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : S1-266.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003 ; 108 : 2154-269.
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 228-236.
- Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, Nakayama K, Asayama K, Inoue R, Hashimoto J, Totsumi K, Hoshi H, Ito S, Imai Y. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population - the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1910-1915.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1285-1295.

24. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure : the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1307-1315.
25. Brugts JJ, Knetsch AM, Mattace-Raso FU, Hofman A, Witteman JC. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population : the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 2659-2665.
26. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, Elsayed E, Griffith JL, Salem DN, Sarnak MJ. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 960-966.
27. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1296-1305.
28. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1264-1271.
29. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 47-55.
30. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1413-1418.
31. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001 ; 286 : 421-426.
32. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beveers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy : the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 901-906.
33. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002 ; 106 : 1777-1782.
34. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004 ; 110 : 32-35.
35. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004 ; 110 : 2809-2816.
36. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004 ; 110 : 921-927.
37. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension : the LIFE study. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 775-781.
38. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease : a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 375-382.
39. Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk factors of end-stage renal disease and serum creatinine in a community-based mass screening. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 850-854.
40. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007 ; 298 : 2038-2047.
41. Konta T, Hao Z, Abiko H, Nishizawa M, Takahoshi T, Ikeda A, Ichikawa A, Takasaki S, Kubota I. Prevalence and risk factor analysis of microalbuminuria in Japanese general population. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 751-756.
42. Yamagata K, Takahashi H, Tomida C, Yamagata Y, Koyama A. Prognosis of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in men. High prevalence of IgA nephropathy among proteinuric patients found in mass screening. *Nephron* 2002 ; 91 : 34-42.
43. Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M. Microalbuminuria is common in Japanese Type 2 diabetic patients. A nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 989-991.

参考にしたガイドラインなど

- a. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 (2 Suppl 1) : S1-S266.
- b. 山縣邦弘, 小山哲夫. 無症候性血尿・蛋白尿の見方. *日本醫事新報* 2000 ; 3972 : 1-8.
- c. 国立大学等保健管理施設協議会. 学生の健康白書1995—基本編—.
5. 尿検査. 1995 : 46-67.
- d. 糖尿病性腎症に関する合同委員会. 糖尿病性腎症診療のガイドライン. *日腎会誌* 2005 ; 47 : 767-769.
- e. 日本透析医学会編. 図説わが国の慢性透析療法の実況(2006年12月31日現在), 2007.