

# CKDステージG3b~5患者のための 腎障害進展予防とスムーズな腎代替 療法への移行に向けた診療ガイドライン 2015

平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））  
慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究

研究代表者  
筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学  
山縣邦弘

本書は、厚生労働省の難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業）による委託業務として、筑波大学 山縣邦弘が実施した平成26年度「慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))

## 慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための 診療システム構築に関する研究班

### 研究代表者

山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学

### 研究分担者 (執筆項目順)

横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学  
 旭 浩一 福島県立医科大学医学部慢性腎臓病 (CKD) 病態治療学講座  
 鈴木 祐介 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学  
 安田 宜成 名古屋大学大学院医学系研究科循環器・腎臓・糖尿病 (CKD) 先進診療システム学寄附講座  
 長谷部直幸 旭川医科大学・内科学(循環器・呼吸器・脳神経内科・腎臓)  
 長田 太助 自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門  
 和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科循環医学専攻血液情報統御学研究分野  
 四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター  
 柏原 直樹 川崎医科大学腎臓・高血圧内科学  
 岡田 浩一 埼玉医科大学医学部腎臓内科  
 鶴岡 秀一 日本医科大学・腎臓内科  
 斎藤 知栄 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学  
 深川 雅史 東海大学腎内分泌代謝内科  
 鶴屋 和彦 九州大学包括的腎不全治療学  
 要 伸也 杏林大学・第一内科学(腎臓・リウマチ膠原病内科)  
 菅野 義彦 東京医科大学・腎臓内科学分野  
 中山 昌明 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座  
 西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科  
 柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓内科学  
 仲谷 達也 大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学教室  
 齋藤 和英 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分野講師

### 研究協力者 (五十音順)

今澤 俊之 独立行政法人国立病院機構千葉東病院内科  
 大野 岩男 東京慈恵会医科大学 総合診療内科  
 風間順一郎 新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

金子 朋広	日本医科大学・腎臓内科
小寺 亮	岡山大学病院新医療研究開発センター
古家 大祐	金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学部門
佐藤 博	東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
佐藤 稔	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
常喜 信彦	東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科
杉山 斉	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・慢性腎臓病対策腎不全治療学
住田 圭一	虎の門病院分院腎センター内科
寺脇 博之	福島県立医科大学人工透析センター
中井健太郎	神戸大学腎・血液浄化センター
長沼 俊秀	大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学教室
新田 孝作	東京女子医科大学病院腎臓内科
花房 規男	東京大学医学部 腎疾患総合医療学寄附講座
馬場園哲也	東京女子医科大学糖尿病センター
濱野 高行	大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学
原 章規	金沢大学医薬保健研究域医学系
藤井 秀毅	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科
藤野 貴行	旭川医科大学・内科学（循環器・呼吸器・脳神経内科・腎臓）
古市 賢吾	金沢大学附属病院・腎臓内科（血液浄化療法部）
守山 敏樹	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学
谷澤 雅彦	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科
楽木 宏実	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学
渡辺 裕輔	埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部

#### 各学会の担当者（各学会理事長からの推薦）

日本腎臓学会	山縣邦弘
日本糖尿病学会	古家大祐
日本高血圧学会	長谷部直幸・柏原直樹
日本老年医学会	楽木宏実
日本透析医学会	新田孝作
日本臨床腎移植学会	西 慎一

## 刊行に寄せて：日本腎臓学会

わが国における血液透析患者数は2013年末の時点で31万人を超え、なお増加の一途をたどっています。原因疾患は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症をはじめとする慢性腎臓病（CKD）であり、包括的かつ有効なCKD対策の実行が新規透析導入患者の有意な現象をもたらす重要な手段であることは確実に社会、行政、医療者に認識されてきたところであります。CKD対策の柱は、CKDの実態を正確に知る事、CKDに対するベストプラクティスを確立する事、市民・社会・医療者への情報発信を十分に行う事、そして地域や国際的な連携を確立する事であり、このうち、ベストプラクティスの重要なツールとしての診療ガイドラインは不可欠です。

CKD診療に関するエビデンスはこれまで世界中で数多く蓄積されてきており、わが国においても着実にエビデンスができてつあります。一方、透析導入を控えているCKDステージ進行例において、腎障害進展抑制や透析導入回避を目的としたエビデンスは未だ少なく、新規透析導入患者の減少のためのより具体的な手段の確立が必要とされています。

日本腎臓学会ではこれまで、2009年に「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」を発刊し、2013年には「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」として、国際的なKDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）のCKDガイドライン（2013年1月改訂）を参考にしながら、日本人のための診療ガイドラインとして改訂を行ってきました。CKDのすべてのステージにおける診療ガイドラインとして現在までに広く活用されています。

本ガイドラインではさらに、対象をCKDステージG3b以降の進行例に絞ることにより、腎障害進展抑制や透析導入回避、腎代替療法への円滑な移行や生命予後改善を目的とした、より具体的な診療の提案を行っています。作成にあたってはメンバーおよび関連学会との緊密な連携による会議や検討が繰り返し行われ、内容がブラッシュアップされ、CKDステージ進行例における「新規透析導入減少」に向けた診療ガイドラインとして完成しています。本ガイドラインが、関係する多くの皆様にとって有意義なものとなるよう、心から祈っております。

最後に、今回の刊行にあたってご尽力いただいた委員の皆様および関係の皆様へ深くお礼申し上げます。

日本腎臓学会 理事長 松尾清一

## 刊行に寄せて：日本糖尿病学会

透析療法あるいは腎移植を余儀なくされる糖尿病腎症の患者も増加の一途を辿っている。このような実情に対して、日本糖尿病学会では糖尿病治療ガイドライン 2014～2015において、糖尿病性腎症の進行防止が重要であるため eGFR の値に拘わらず尿中アルブミン排泄量が 300 mg/g クレアチニンを超えたときには、腎臓の専門医を紹介して、以後定期的に受診させ、食事療法や服薬についてのアドバイスを受けることが望ましいと記載した。また、糖尿病性腎症生活基準においては、糖尿病性腎症病期分類（改訂）の第 4 期における食事療法として、病期に応じた食事療法（総エネルギー摂取量、たんぱく質摂取量、食塩相当量、カリウム）と運動など病期に応じた対策を示した。

しかし、本ガイドラインに対象症例に相当する糖尿病性腎症病期分類の第 4 期に対する食事療法、運動療法、さらに血糖、血圧、脂質管理に関する薬物治療の大規模研究の成果から得られた確固たるエビデンスはないといっても過言ではない。このような状況の中で、今回、作成された「CKD ステージ G3b～5 患者のための腎障害進展予防とスムーズな腎代替療法への移行に向けた診療ガイドライン 2015」は、委員の先生方が限られた“エビデンス”や従来からの“コンセンサス”について熱心に討議をされわれわれが治療に苦渋している患者に対する実際の指針を提示されており、高く評価できる。

本書は、腎臓専門医と併診している糖尿病専門医、一般かかりつけ医、さらに糖尿病性腎症の診療に関わっている多くの医療従事者が日常診療において活用できる、進行防止から腎代替療法開始まで含まれた充実した内容である。本ガイドラインに基づいた診療ならびに治療が実践され、進行性である糖尿病性腎症病期分類の第 4 期の患者にとって福音になると期待している。

日本糖尿病学会 理事長 門 脇 孝

## 刊行に寄せて：日本高血圧学会

高血圧治療の目的は「高血圧の持続によってもたらされる心血管病の発症・進展・再発を抑制し、死亡を減少させることです。そして、高血圧患者が健常者と変わらぬ日常生活を送ることができるように支援すること」です（日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン（JSH2014））。

今回の「慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究」（腎疾患実用化研究事業）の成果である本ガイドラインは、「新規透析導入減少」を目的としており、上記高血圧治療の目的の腎疾患分野での、より具体化ともいえます。したがって、本ガイドラインには JSH2014 の内容も多くの箇所で反映されています。さらに、上記目的実現のために、高血圧のみならず、他の生活習慣病である糖尿病、脂質異常症のコントロールについても当然言及されています。

また、「CKD ステージ G4, 5 の疫学」や「患者発掘、診療への連携」に加え、「高齢者」や「腎外合併症」への対応にも適切に言及されており、「透析予防」や「腎代替療法への準備」についても述べられています。記述には、CQ 形式も用いられ、より多くの関係者に読まれやすく工夫がなされているといえます。

さらに、一部、今後、両学会ガイドライン間でさらに調整、検討すべき課題もあるかとは思いますが、「特定健診での血清クレアチニン測定での必要性を医療経済的立場から証明」したり、「CKD ステージ G4, 5 を対象とした RA 系阻害薬の予後改善効果の証明」を今後の課題とするなど、JSH2014 では言及していない共通の重要課題も提起されています。

医師とコメディカル、専門医とかかりつけ医との連携などは、現在の高血圧診療の分野での課題でもあります。

以上、本ガイドラインは「新規透析導入減少実現」の目的達成のための有効なガイドラインと考えられます。多くの、この分野の医療関係者の方によって活用され、その目的が達成されることを願うとともに、本学会もその実現のため、極力協力させていただければと思います。

日本高血圧学会 理事長 梅村 敏



## 刊行に寄せて：日本老年医学会

健康日本 21（第二次）に掲げられた「健康寿命の延伸と健康格差の縮小」のために、主要な生活習慣病の発症予防と重症化予防の徹底があげられ、具体的に、収縮期血圧の平均値の低下や糖尿病腎症による年間新規透析導入患者数の減少などが記載されています。また、社会生活を営むために必要な機能の維持および向上も強調されており、「社会生活を営むための機能を高齢になっても可能な限り維持することが重要」、「高齢化に伴う機能の低下を遅らせるためには、高齢者の健康に焦点を当てた取組を強化」などの記載があります。山縣先生らの班による「慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究」でのガイドライン作成は、まさにこの課題に即したものであり、高齢者について「高齢者診療分科会」にて詳細に検討いただいたことは日本老年医学会としても大変有意義で国民の医療に益するものと存じます。

2013年の透析導入者 38,024 名について、導入平均年齢は疾患により異なるもののおよそ 65～75 歳に分布して前期高齢までにおける疾患管理の重要性を示しています。一方、透析導入の最多年齢層は、男女共に 75～79 歳であり、後期高齢者の末期腎不全への進行阻止が求められていると言えます。後期高齢者に対してすら十分なエビデンスがない、降圧治療、血糖コントロール、食事たんぱく質制限について、CKD ステージ G4, 5 を対象に具体的な提案をすることは極めて困難であったと思われませんが、本研究班では、エビデンスの整理と専門家の立場での病態生理の深い理解を元に具体的推奨を示していただきました。このように後期高齢者に特化して具体的な推奨を示したガイドラインはまだ限られており、極めて画期的な試みであると同時に臨床的有用性も高いと考えます。本研究班の班員の皆様に心より敬意を表しますとともに、専門医ならびに実地医家への普及を期待いたします。

日本老年医学会 理事長 大内 尉 義



## 刊行に寄せて：日本透析医学会

わが国における慢性透析患者数は、2013年末には31.4万人となり、人口100万人あたりの患者数は2,468例となっています。この背景には、CKD患者の増加があります。成人人口の13.3%にあたる1,330万人がCKDであり、common diseaseといえるほど頻度が高いことが報告されています。

高齢者の導入患者が増加していることから、導入前の詳細な情報提供が不可欠です。日本腎臓学会、日本透析医学会および日本移植学会が合同で作成した「腎不全 治療選択とその実際」による腎代替療法の選択に関する情報提供が普及していますが、血液透析を選択するケースが多く、腹膜透析の導入例は少ないのが現状です。3つの腎代替療法に関する情報提供が均等になされていない可能性は否定できません。また、腹膜透析と腎移植の症例数は、地域によって大きく異なるのも特徴的です。腎臓専門医や透析専門医の地域における偏在も影響していると考えられます。

腎代替療法の選択にあたっては、地域の実情も考慮しながら、患者自身が望む方法を選択できるように支援することが大切であると考えられます。一方、未曾有の高齢化社会を迎えるにあたって、認知症のある高齢者の透析導入が問題となっています。透析医療を開始するか否か、家族を含めた慎重な判断が必要であり、非導入という選択もあることを認識すべきです。腎代替療法に関する詳細な情報提供は、個々の症例の年齢、原疾患、合併症、生活環境および社会環境を考慮して、最適な治療法を受けることが勧められます。可能なら、腎臓専門医や透析専門医、看護師、ソーシャルワーカーおよび薬剤師などの多職種による情報提供を行うことが望ましいと考えられます。そのためにも、今回の「慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究」の成果は、腎代替療法の選択に関する情報提供を実施するにあたって、有力な資料となることを期待しています。

日本透析医学会 理事長 新田 孝作

## 刊行に寄せて：日本臨床腎移植学会

日本国内の慢性腎臓病（CKD）の患者数は多く1千万人を超え、そのなかから残念ながらCKDステージG5に進行し腎代替療法が必要な症例が生まれている。腎代替療法として毎年3万人近い患者が透析療法を選択し、1,500人前後の患者が腎移植を選択している。以前は腎移植と言えば透析導入後に選択する腎代替療法と認識されていたが、現在は透析を一度も経験しない、あるいは数回の透析後直ぐに腎移植を受ける先行的腎移植（PEKT）が増加し、腎移植全体の30%前後を占めるようになっており、以前と比較して大きな違いを見せている。したがってPEKTは、CKDステージG5における腎代替療法の選択における重要なオプションである。

腎代替療法の選択には、その説明と準備に関わる腎臓内科医、そして腎代替療法を実際に担当する透析専門医、移植外科医とのスムーズな連携がなければならない。なぜなら、患者個々が抱えたCKD以外の内科あるいは外科合併症もあり、そのようなすべての医学的問題点を共有して分析し、患者にベストな腎代替療法を選択してもらう必要があるからである。その為には、腎代替療法全般を熟知した腎臓内科医、透析専門医、移植外科医がどのCKDステージからどのように協力して関与すべきか一定の指針が必要である。

移植外科医と、腎臓内科医、透析専門医が合同で作成した平成26年度厚生科研慢性腎臓病(CKD)患者に対する人工透析導入への進展予防に関する研究によるガイドラインの発行は、CKDステージG3b～5における進行したCKDステージでの治療全般に関して分かりやすい解説がEBMに基づいて記載されている。特に腎代替療法への移行に関して、どのような専門医がどのようなCKDステージで説明、準備介入をすることがベストであるか、明確な指針が記載されている点は評価に値する。この指針に沿って、CKDステージ進行期の症例が管理されることで、より腎代替療法選択後の患者の生命予後も改善されるのではないかと期待される。

日本臨床腎移植学会 理事長 吉村了勇

# 「CKD ステージ G3b ～ 5 患者のための腎障害進展予防と スムーズな腎代替療法への移行に向けた診療ガイドライン 2015」

## 前 文

「平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業））  
慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究」

研究代表者 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学  
山 縣 邦 弘

### 本ガイドライン作成の経緯

わが国は今後未曾有の高齢社会への突入が予想されるが、CKD 患者は高齢になるほど増加し、今や透析導入患者数の最も多いのは男女とも 75 ～ 80 歳の年代である。また 2025 年には最も人口の多い団塊の世代が後期高齢者となるため、透析導入患者数の再増加をきたす可能性を否定できず、高齢者を中心とした透析導入回避可能となるガイドラインの作成は喫緊の課題である。

一般に CKD は患者数が多い、放置すると末期腎不全や心血管障害による死亡など重大な転帰をもたらすが、進行度に応じた適切な治療と療養を行えば進行を阻止または遅延し、生命予後や QOL を改善できるなどの理由から、CKD 対策をしっかりと構築することは国民の健康を守るうえで重要な課題であるとともに、その成果による医療経済や社会全般への効果が期待されている。一方で、さらに CKD ステージが進行した場合には、現時点で単一の治療法で完全に進行を阻止する方法は存在せず、有効とされるさまざまな薬物療法を組み合わせ、生活食事指導を含めた多因子治療（multidisciplinary treatment：MDT）<sup>1,2)</sup> を実施しているのが現実である。さらに CKD 前向き臨床研究である「慢性腎臓病重症化予防のための戦略研究」（以下 FROM-J 研究）では、かかりつけ医のもとでの MDT が CKD ステージ G3 の患者への腎機能抑制効果を示すことができた<sup>3)</sup>。しかしながら、進行例である CKD ステージ G4, 5 に対し、FROM-J の介入では有効性を見出すことができなかった。そこで、腎臓専門医が診療の中心になる CKD ステージ G4 以降の進行例に対し、有効な治療法の検討ならびにエビデンスの創設は極めて重要な課題である。

そこで、CKD に関係するこれまでの内外のガイドラインの比較検討を行い、MDT を含めた各科横断的な新しいガイドラインとなるように検討を行った。すでに日本腎臓学会から CKD 診療ガイド 2012、CKD 診療ガイドライン 2013、日本糖尿病学会より科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013、日本高血圧学会より高血圧治療ガイドライン 2014、日本透析学会より CKD-MBD 診療ガイドライン 2012、血液透析導入ガイドライン 2013、腹膜透析ガイドライン 2009 が発刊されている。これらの既存のガイドラインに新たな知見を加えさらに多角的な見地から新しいガイドライン作成を目指した。

### 本ガイドラインの対象について

本ガイドラインの対象となる患者は、CKD のステージ G3b 以降の、いわゆる進行例で心臓血管疾患発症や腎代替療法を要する末期慢性腎不全（ESKD）への進行の危険性の高い患者群である。腎機能が悪化していても、急性

腎障害（acute kidney injury：AKI）や急速進行性糸球体腎炎（rapidly progressive glomerulonephritis：RPGN）は除かれる。また免疫抑制療法などの疾患特異的な治療を要する疾患についてはその治療が優先される。

本ガイドラインでは特に高齢化に伴う腎疾患の特徴とその対処について重点的に取り扱う予定であり、これは既存のガイドラインにない新しい視点として、今後中長期的に臨床現場で活用できる意義は大きい。また腎不全進行例に対しての、正しい腎代替療法の選択法、腎代替療法導入見送りについての考え方についても検討されている。

なお本ガイドラインは、CKD 診療に携わるすべての医療者向けに作成された。腎臓専門医だけでなく、腎臓専門医と併診している非腎臓専門医/かかりつけ医、コメディカルの方々、さらには CKD の啓発、指導にあたる保健師の方々にもご活用いただければ幸いである。本ガイドラインに基づいた診療を実施することにより、CKD の重症化予防が可能となれば、国民の健康と QOL の保持、透析予防および入院期間の抑制による医療費抑制へつなげることが可能である。また本ガイドラインにより、一般市民への腎臓病に対する啓発のあり方を示すことで、より多くを対象にした CKD の発症予防ならびに早期発見を行うことができるものと期待する。

## 研究体制と到達目標

研究代表者により各分科会の具体的到達目標（スコープ）（下記）が呈示され、研究分担者、研究協力者はそれぞれ分科会に分かれ、各分科会でその到達法が議論された。

### 各分科会の到達目標（スコープ）

CKD 疫学分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の原疾患、患者数、予後の検討
CKD アウトリーチ分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の医療機関未受診患者対策の具体化
高血圧診療連携分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の降圧目標値、血圧測定法、降圧薬選択法
糖尿病診療連携分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の血糖・血圧管理目標値、血糖降下薬の選択法、糖尿病による合併症の管理法
高齢者診療分科会	老化・高齢化 CKD ステージ G3b 以降患者の治療目標、治療方法の設定、高齢化社会を反映した腎疾患診療システムの構築を呈示
腎不全保存期診療分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の総括的な治療目標、治療法の検討（高尿酸血症対策、貧血、尿毒症物質対策、食事療法、高カリウム血症その他）
CKD 腎外合併症対策分科会	CKD ステージ G3b 以降患者の骨、関節、心血管合併症についての管理目標の設定と治療法・管理法の提言
CKD 医療連携分科会	CKD ステージ G3b 以降患者への治療におけるコメディカル（管理栄養士、看護師、薬剤師、その他）の役割の明確化、管理目標の具体策の設定、非腎臓専門医、かかりつけ医の役割の明確化
透析・移植・医療分科会	腎、透析、移植専門医間の連携システムの構築と、CKD ステージ G3b 以降患者の治療選択法、説明～開始時期、指導時期の提言

研究実施体制については、ガイドライン統括委員会を設置し、委員長を研究代表者が勤め、各分科会の分担研究者より 1 名ずつ委員を選出した。

各分科会の分担研究者と研究協力者によるガイドライン作成グループを構成し、研究代表者と各グループメンバー全員による会議を全体会議とした。

本来システムティックレビューチームはガイドライン作成グループとは独立したチームとして編成されるが、本

ガイドラインでは平成 26 年度厚生労働省科学委託費 腎疾患対策実用化研究事業に基づき、1 年間という短期間でガイドラインを完成させる必要があったため、システマティックレビューはガイドライン作成グループが担当することとした。

ガイドライン作成の進行管理、メンバー間の連絡、会議の日程調整や資金管理などを担当するガイドライン作成事務局を設置した。

日本腎臓学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本老年医学会、日本透析医学会、日本臨床腎移植学会の各理事長により各学会の担当者が推薦され、関連部分についての査読、評価を担当していただいた。

## 作成手順

本ガイドラインを作成するにあたり、2014 年 4 月に発刊された Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 を参考とした。

研究代表者、すべての研究分担者、研究協力者に、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に関する講習を受講できるよう平成 26 年 8 月 9 日、講師に聖路加国際病院の福井次矢先生、平成 26 年 10 月 3 日と 10 月 24 日に、講師に京都大学中山健夫先生を招聘し、講習会を開催した。

平成 26 年 4 月より診療ガイドライン作成のための体制を構築した。

平成 26 年 5 月 16 日に第 1 回全体会議を開催し、本年度の研究事業の業務計画と今後の進め方について説明を行った。また各分科会の具体的到達目標（スコープ）と研究実施体制の提示があり、承諾された。

平成 26 年 7 月 5 日第 1 回ガイドライン統括委員会において Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に準じて、編集方針の確認を行った。さらに関連学会理事会から担当者が推薦された。

平成 26 年 8 月 9 日の Minds 講習会後に第 2 回全体会議を開催し、各分科会のスコープをもとに腎機能障害の進展防止、適切な腎代替療法選択のためのクリニカルクエスチョン（CQ）をそれぞれ複数題あげていただき、各 CQ に対して討議が行われた。その後 E メールなどで継続して意見交換を行った。

平成 26 年 8 月 29 日に第 2 回ガイドライン統括委員会が開かれ、CQ を決定した。

この CQ について、各関連学会で作成された最新のガイドライン（日本腎臓学会の CKD 診療ガイド 2012、CKD 診療ガイドライン 2013、日本糖尿病学会の科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013、日本透析学会の CKD-MBD 診療ガイドライン 2012、血液透析導入ガイドライン 2013、腹膜透析ガイドライン 2009、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2014、KDIGO の各診療ガイドライン、厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班により発出された診療ガイドラインなど）を検証し、また平成 26 年 10 月までに公表された研究論文について、PubMed 医中誌による検索を実施し、各分科会でシステマティックレビューを実施し、CQ に対する推奨の強さ、推奨文、解説文の原案作成を行った。

平成 26 年 11 月 24 日の第 3 回全体会議で、各分科会で作成された CQ とその推奨の強さ、推奨文、解説文について、討議、修正点の確認が行われた。推奨の強さ決定はインフォーマルコンセンサス形成法により行われた。全体会議で討議を行った結果をもとに全員で推奨文を修正した。「推奨の強さ」には「エビデンスの強さ」を併記して記載した。

平成 26 年 12 月末までに、作成された原稿の校正が行われた。

平成 27 年 1 月に関連学会の担当者へ原稿を送付し、各学会内で査読をいただきコメントをいただいた。

平成 27 年 1 月 31 日に第 3 回ガイドライン統括委員会を開催し査読意見の確認を行った。

平成 27 年 2 月 15 日に第 4 回全体会議を開催し、査読意見をもとに修正を行い、最終版としての診療ガイドラインが完成した。



## 本書の構成

本ガイドラインは、主として9つのテーマから構成され、それぞれの概要が示されたうえで、1～3CQとその推奨の強さ、推奨文、解説文、文献検索結果、参考文献およびアブストラクトテーブルが記載されている。

また最後に、「将来必要とされる検討」として、各分科会においてエビデンスの強さがグレードCである領域、課題を中心として、今後必要とされるエビデンスをまとめた。

## アウトカム全般のエビデンスの強さおよび推奨の強さ

Minds ガイドライン作成の手引き 2014 に準じて、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さおよび推奨の強さの提示を行った。

### ① アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ

CQ に対する推奨の強さを決定するための評価項目として、CQ に対して収集しえた研究報告の結果をまとめた、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さを決定した。

#### 【アウトカム全般のエビデンスの強さ】

- グレード A** (強)：効果の推定値に強く確信がある
- グレード B** (中)：効果の推定値に中程度の確信がある
- グレード C** (弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である
- グレード D** (非常に弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

### ② 推奨の強さの提示

推奨の強さの提示はガイドライン作成グループにより決定された。推奨の強さは「1. 強く推奨する」「2. 弱く推奨する (提案する)」の2通りで提示されることが多いが、どうしても推奨の強さを決められないときには「なし」とした。

#### 【推奨の強さ】

- レベル 1**：強く推奨する
- レベル 2**：弱く推奨する・提案する
- レベル なし**：明確な推奨ができない

## 資金源と利益相反

本ガイドラインの資金は、平成 26 年度厚生労働省科学委託費 腎疾患対策実用化研究事業「慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究」より拠出された。この研究は CKD ステージ G3b 以降の患者を対象とした、原疾患、悪化因子についての多角的な見地から、日本腎臓学会および、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本老年医学会、日本透析医学会、日本臨床腎移植学会との連携のもと、人工透析への進展防止、適切な腎代替療法選択のための指針を作成することを目的としており、本ガイドラインの作成がこれにあたる。

研究代表者ならびにすべての研究分担者は、平成 26 年度厚生労働省科学委託費の調査研究における利益相反の管理に基づき、それぞれが所属する研究機関における利益相反委員会で審査が済んでいることを証明する申告書を厚生労働省に提出しており、研究の実施ならびに本ガイドラインの作成にあたり利益相反の存在が影響を及ぼすことがないことが確認されている。

## 今後の課題

---

### 1. 診療ガイドラインの広報

本ガイドラインは PDF として、研究班ならびに学会などのホームページで公表を行う。

### 2. 本ガイドラインの実践・遵守状況の評価

今回作成したガイドラインに対して、実際の診療現場でどのくらい実践され、診療に向上しているか、医療の質を評価する Quality Indicator (QI) 指標をもとにその実施率の評価を行う。

### 3. 今後必要となるエビデンスの確立へ向けた方略

CKD ステージ G3b 以降に対する診療ガイドラインが透析導入進展予防に与える効果は国際的にも注目され、今後に向けて、わが国での CKD ステージ G3b 以降に対する最良の診療ガイドラインの提案、さらにその診療内容を海外と、医療経済面や患者 QOL などの点から比較検討を行うことにより、日本の CKD 進行例についての診療の質の評価を国際的な見地から行う。

さらにガイドラインの検証やシステマティックレビューを行うことにより、CKD ステージ G3b 以降においてはエビデンスレベルの低い項目が大半で、新たなエビデンスの集積に向けて疫学的見地、医療経済面から臨床研究を含めた検証を実施することの重要性が明らかとなった。具体的には最終章の将来必要とされる検討で示された、各項目である。このようななかで、今後 5 年後、10 年後の CKD 重症化予防の進歩につながる調査・研究を実施し、今回のような他領域横断的な診療ガイドラインの更新作業を実施することで国民の健康や QOL 保持ならびに医療費抑制効果が実現されることが期待される。

### 4. 改訂の予定

今後は上記のガイドラインの実践・遵守状況の評価や新たなエビデンスの確立をもとに反映させ、およそ 3 年後を目安として改訂を行う予定である。

## 参考文献

- 1) Bayliss EA, Bhardwaja B, Ross C, et al. Multidisciplinary team care may slow the rate of decline in renal function. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 704-10.
- 2) Chen YR, Yang Y, Wang SC, et al. Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 671-82.
- 3) 山縣邦弘, 井関邦敏, 北村健一郎, 他. かかりつけ医 / 非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(腎疾患対策研究事業)) 平成 24 ~ 25 年度総括研究報告書 : 1-21, 2014.



# 目次

慢性腎不全診療最適化による 新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究班	iii
刊行に寄せて	
日本腎臓学会	v
日本糖尿病学会	vi
日本高血圧学会	vii
日本老年医学会	viii
日本透析医学会	ix
日本臨床腎移植学会	x
前文	xi
略語	xviii
CQ と推奨のまとめ	xx
<b>1. わが国の慢性腎臓病の疫学</b>	<b>1</b>
CQ1：わが国における CKD ステージ G4, 5 患者の高齢者と若年・中年における 基礎疾患は何か？	8
CQ2：わが国における CKD ステージ G4, 5 患者における予後：CVD による 死亡は増加するのか？	13
<b>2. 慢性腎不全 CKD ステージ G4, 5 へのアウトリーチの必要性</b>	<b>14</b>
CQ1：アウトリーチすべき CKD ステージ G4, 5 の医療機関未受診者は、 どの程度存在するか？	20
<b>3. CKD ステージ G4, 5 における降圧療法</b>	<b>21</b>
CQ1：CKD ステージ G4, 5 の降圧目標値は？	25
CQ2：CKD ステージ G4 以降においても蛋白尿の有無により予後は異なるか？ また CKD ステージ G4 以降の降圧療法においても蛋白尿の減少をめざすべきか？	35
<b>4. 糖尿病合併 CKD の治療における RA 系阻害薬と脂質管理の有用性</b>	<b>40</b>
CQ1：糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の降圧療法では、RA 系阻害薬は有用か？	41
CQ2：糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の脂質管理は腎予後、生命予後を改善するか？	48

## 5. 後期高齢者における CKD 診療のポイント ..... 55

- CQ1：高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 への降圧療法は、末期腎不全への進展・心血管疾患の合併を抑制し、生命予後を改善するか？ ..... 59
- CQ2：後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 に対して食事たんぱく質制限は、末期腎不全への進展・生命予後改善の観点から推奨されるか？ ..... 70
- CQ3：糖尿病を合併する後期高齢者 CKD ステージ G4, 5 における血糖コントロールは、末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか？ ..... 79

## 6. 慢性腎不全 common pathway の治療 ..... 83

- CQ1：CKD ステージ G3b 以降の患者における、人工透析導入および死亡リスクの抑制のための血清カリウムのコントロール目標はどのくらいか？ ..... 90
- CQ2：CKD ステージ G3b 以降の患者における、人工透析導入および死亡リスクの抑制のための尿酸のコントロール目標はどのくらいか？ ..... 96

## 7. CKD 腎外合併症対策 ..... 102

- 7-1 心血管疾患 ..... 103
- CQ1：CKD ステージ G3b～5 の患者における抗血小板薬の使用は心血管イベントの発症予防に有用か？ ..... 105
- 7-2 CKD-MBD ..... 109
- CQ2：食事療法を行っても血清リン値が正常範囲を超える CKD ステージ G3b～5 患者にリン吸着薬を投与すべきか？ ..... 111

## 8. チーム医療と医療連携 ..... 115

- CQ1：腎臓専門医とコメディカルの連携による患者教育は CKD ステージ G4 以降の患者においてスムーズな腎代替療法開始に有効か？ ..... 116
- CQ2：CKD ステージ G4 以降の患者において、腎臓専門医とかかりつけ医の医療連携はどのような場面に考慮するか？ ..... 121

## 9. 透析・移植医療 ..... 123

- CQ1：透析および腎移植に関する情報提供はどのような CKD ステージで行うべきか？ ..... 127
- CQ2：腎代替療法の準備はどのような CKD ステージで行うべきか？ ..... 133

## 10. 将来必要とされる検討 ..... 142

## 主要略語一覧表

略語	欧文	語句
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACR	albumin creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
ADA	American diabetes association	アメリカ糖尿病学会
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease	常染色体優性多発性嚢胞腎
AKI	acute kidney injury	急性腎障害
APD	automated peritoneal dialysis	自動腹膜透析
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AVF	arteriovenous fistula	動静脈瘻
AVG	arteriovenous graft	動静脈グラフト
BMI	body mass index	体格指数
BOT	basal supported oral therapy	持効型インスリン製剤 1 回注射
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	連続（持続）携行式腹膜透析
CBP	calcium binding protein	カルシウム結合蛋白
CI	confidence interval	95%信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-MBD	chronic kidney disease related mineral and bone disorder	慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CVC	central venous catheter	中心静脈カテーテル
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
DN	diabetic nephropathy	糖尿病性腎症
EASD	European association for the study of diabetes	ヨーロッパ糖尿病学会
EBPG	European best practice guidelines	欧州版最良診療ガイドライン
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量（値）
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
ESKD	end-stage kidney disease	末期腎臓病，末期腎不全，末期腎疾患
ESRD	end-stage renal failure	末期腎不全
FF	filtration fraction	濾過率
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量（値）
GNRI	geriatric nutritional risk index	
HN	hypertensive nephropathy	高血圧性腎症
HR	hazard ratio	ハザード比

HRQoL	health-related quality of life	健康関連 QOL
ISPD	international society for peritoneal dialysis	国際腹膜透析学会
ITT	intention to treat	治療企図解析
KDIGO	kidney disease : improving global outcomes	
LPD	low-protein diet	低たんぱく食
MDCT	multiple-detector computed tomography	多列検出型 CT
MetS	metabolic syndrome	メタボリックシンドローム
MN	membranous nephropathy	膜性腎症
MSW	medical social worker	メディカルソーシャルワーカー
NKF	national kidney foundation	(米国) 腎臓財団
NKF-DOQ I	national kidney foundation kidney disease outcomes quality initiative	
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PKD	polycystic kidney disease	多発性嚢胞腎
PEKT	preemptive kidney transplantation	先行的腎移植
PEW	protein- energy wasting	
PRD	primary renal disease	原発性腎疾患
QOL	quality of life	生活の質
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis	急速進行性糸球体腎炎
SPECT	single photon emission computed tomography	単一光子放射断層撮影
SVLPD	supplemented very low protein diet	サプリメント併用超低たんぱく質食
UACR	urinary albumin/creatinine ratio	随時尿中アルブミン/クレアチニン比
USRDS	United states renal data system	
WHO	world health organization	世界保健機構

## CQ と推奨のまとめ

### 1. わが国の慢性腎臓病の疫学

CQ1 わが国におけるCKDステージG4, 5患者の高齢者と若年・中年における基礎疾患は何か？

推奨： **グレード B** **レベル なし**

CKDステージG4, 5患者の腎生検を要する基礎疾患は、若年・中年では慢性腎炎症候群、高齢者では、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群である。非腎生検例を含めると透析に至る疾患で最も重要なものは糖尿病性腎症である。加えて加齢とともに高齢者では虚血性腎症を含む腎硬化症が増加する。

CQ2 わが国におけるCKDステージG4, 5患者における予後：CVDによる死亡は増加するのか？

推奨： **グレード C** **レベル なし**

CKDステージG4, 5のG1に対する「CVDによる死亡」のリスクはG4で有意に増加し、G5でさらに増大する。

### 2. 慢性腎不全CKDステージG4, 5へのアウトリーチの必要性

CQ1 アウトリーチすべきCKDステージG4, 5の医療機関未受診者は、どの程度存在するか？

推奨： **グレード D** **レベル なし**

アウトリーチすべきCKDステージG4, 5の医療機関未受診者は相当数存在することが予想されるが、現状では方法論的に正確数の把握は難しい。

### 3. CKDステージG4, 5における降圧療法

CQ1 CKDステージG4, 5の降圧目標値は？

推奨： **グレード B** **レベル 1**

糖尿病合併CKDの降圧目標は、すべてのA区分において、130 / 80 mmHg未滿を推奨する。

推奨： **グレード A** **レベル 1**

糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、すべての A 区分において、140 / 90 mmHg 未満に維持するよう推奨する。

推奨： **グレード C** **レベル 1**

糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、A2, A3 区分では、より低値の 130 / 80 mmHg 未満を目指すことを推奨する。

推奨： **グレード C** **レベル 1**

糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、収縮期血圧 110 mmHg 未満の降圧には、重症動脈疾患の合併の有無を評価し、注意深くフォローする。

**CQ2 CKD ステージ G4 以降においても蛋白尿の有無により予後は異なるか？ また CKD ステージ G4 以降の降圧療法においても蛋白尿の減少をめざすべきか？**

推奨： **グレード C** **レベル 2**

CKD ステージ G4, 5 の腎予後は蛋白尿の合併により悪化する。CKD ステージ G4, 5 例においても蛋白尿の減少をめざすことを推奨する。ただし RA 系阻害薬を用いる際には慎重に投与する必要がある。

#### 4. 糖尿病合併 CKD の治療における RA 系阻害薬と脂質管理の有用性

**CQ1 糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の降圧療法では、RA 系阻害薬は有用か？**

推奨： **グレード C** **レベル 2**

ACE 阻害薬と ARB は、糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の患者の腎機能低下を抑制するために有効である。しかしながら、ACE 阻害薬および ARB の投与により、血清カリウム値の上昇がみられるため、使用には注意が必要である。

**CQ2 糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の脂質管理は腎予後、生命予後を改善するか？**

推奨： **グレード C** **レベル 1**

糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の CVD 発症を抑制し、生命予後の改善が期待されるため、スタチンによる脂質管理を推奨する。

推奨： **グレード C** **レベル 2**

糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 において、スタチンによる脂質管理は蛋白尿を減少させるため推奨する。

## 5. 後期高齢者における CKD 診療のポイント

**CQ1** 高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 への降圧治療は、末期腎不全への進展・心血管疾患の合併を抑制し、生命予後を改善するか？

推奨： **グレード C** **レベル 2**

高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者では、糖尿病合併の有無に関わらず、末期腎不全への進展を抑制し心血管疾患の合併を抑制するため、収縮期血圧を 150 mmHg 未満に緩徐に降圧することを推奨する。

推奨： **グレード D** **レベル 1**

高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者では他の合併症やフレイルにより全身状態における個体差が大きいことから、降圧目標の上限値は目安として担当医の判断で柔軟に降圧治療を行うべきである。

推奨： **グレード C** **レベル 2**

高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者では、降圧治療による過剰な血圧低下は生命予後を悪化させるため、収縮期血圧が 110 mmHg 未満に低下する場合や、めまい、ふらつきなどの症状が出現する場合には、降圧薬の減量もしくは中止を考慮する。

推奨： **グレード C** **レベル 1**

後期高齢者の脱水や虚血に対する脆弱性を考慮すると、降圧薬療法の第一選択として、また他の降圧薬の効果不十分な場合の併用薬としては、RA系阻害薬や利尿薬に比較し腎血流を低下させるリスクが少ないことから、カルシウム拮抗薬が望ましい。

**CQ2** 後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 に対して食事たんぱく質制限は、末期腎不全への進展・生命予後改善の観点から推奨されるか？

推奨： **グレード C** **レベル 2**

後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者に対して末期腎不全への進展抑制を目的として食事たんぱく質制限を実施することに関するエビデンスは限られているため、高齢者 CKD が含まれる臨床研究をもとに推定した結果、その実施に際しては

- 患者個々の、身体状況（体重変動、BMI、見た目の印象など）、栄養状態（上腕二頭筋周囲径、GNRI：Geriatric Nutritional Risk Index など）、身体機能（筋力、運動機能など）、精神状態（うつ状態、認知機能など）、生活状況（独居、施設入居など）を総合的に勘案してその要否を判断する必要がある。
- eGFR を中心とした腎機能評価に基づいて一律にたんぱく質制限を行うことは勧められない。
- 実施にあたっては 0.6～0.8 g/kg 体重/日が目標となるが、患者個々の状態を定期的に評価しつつ、必要に応じて重曹、リン吸着薬、カリウム吸着薬などを適切に使用し、アシドーシス、高リン血症、高カリウム血症の是正を心がける。



- ・ 過剰なたんぱく質制限はサルコペニアなどを介して生活の質（QOL）低下やさらには生命予後悪化にもつながる可能性があることに留意する必要がある。

### CQ3 糖尿病を合併する後期高齢者 CKD ステージ G4, 5 における血糖コントロールは、末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか？

推奨： **グレード D**      **レベル なし**

糖尿病を合併する後期高齢者 CKD ステージ G4, G5 における、血糖コントロールの末期腎不全への進展あるいは生命予後に対する効果は不明であり、単一の血糖のコントロール目標値を提案することは困難である。

推奨： **グレード C**      **レベル 1**

そこで血糖のコントロール目標値は、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して、個別に設定すべきである。

推奨： **グレード A**      **レベル なし**

ただしヘモグロビン A1c (HbA1c) およびグリコアルブミン (GA) は、糖尿病を合併する CKD ステージ G4, 5 患者の血糖コントロール状態を正しく反映しえないため、参考程度に用いる。

推奨： **グレード C**      **レベル 1**

CKD を伴う高齢糖尿病患者は低血糖のハイリスクであり、その発症を極力避けるべきである。また典型的な低血糖症状に乏しいため、糖尿病治療薬の選択には十分注意する必要があり、糖尿病専門医との連携が強く勧められる。

## 6. 慢性腎不全 common pathway の治療

### CQ1 CKD ステージ G3b 以降の患者における、人工透析導入および死亡リスクの抑制のための血清カリウムのコントロール目標はどのくらいか？

推奨： **グレード C**      **レベル 1**

CKD ステージ G3b 以降の患者の腎機能の悪化抑制、死亡リスクの観点から、血清カリウム値は 4.0 mEq/L 以上、5.5 mEq/L 未満を維持することを推奨する。

### CQ2 CKD ステージ G3b 以降の患者における、人工透析導入および死亡リスク抑制のための尿酸のコントロール目標はどれくらいか？

推奨： **グレード C**      **レベル 2**

CKD ステージ G3b ~ 5 の患者の腎機能の悪化抑制、死亡リスク抑制の観点から、無症候性であっても血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えたら生活指導、8.0 mg/dL 以上から薬物治療開始

を推奨する。治療開始後は 6.0 mg / dL 以下を維持することが望ましい。

## 7. CKD 腎外合併症対策

**CQ1** CKD ステージ G3b ~ 5 の患者における抗血小板薬の使用は心血管イベントの発症予防に有用か？

推奨： **グレード D** **レベル なし**

CKD ステージ G3b ~ 5 の患者の心血管イベントの抑制にアスピリンの投与は有用かどうかかわからない。一方で、アスピリンの投与により出血性合併症のリスクが高くなる可能性が否定できない。

**CQ2** 食事療法を行っても血清リン値が正常範囲を超える CKD ステージ G3b ~ 5 の患者にリン吸着薬を投与すべきか？

推奨： **グレード C** **レベル 2**

生命予後改善の観点から、食事療法を行っても血清リン値が正常範囲を超える CKD ステージ G3b ~ 5 の患者にリン吸着薬の投与を推奨する。

## 8. チーム医療と医療連携

**CQ1** 腎臓専門医とコメディカルの連携による患者教育は CKD ステージ G4 以降の患者においてスムーズな腎代替療法開始に有効か？

推奨： **グレード C** **レベル 1**

CKD ステージ G4, 5 患者においても腎臓専門医からだけでなく、多職種によるチーム医療を活用した患者教育の実践を推奨する。

**CQ2** CKD ステージ G4 以降の患者において、腎臓専門医とかかりつけ医の医療連携はどのような場面に考慮するか？

推奨： **グレード D** **レベル なし**

CKD ステージ G4, 5 患者においても、腎臓専門医とかかりつけ医が適切な医療連携を行うことが望まれる。

## 9. 透析・移植医療

CQ1 透析および腎移植に関する情報提供はどのようなCKDステージで行うべきか？

推奨： **グレード C** **レベル 1**

CKD 症例に対して，CKD ステージ G4 (GFR 15～30 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>) に至った時点で，公平かつ適切な透析療法および腎移植に関する準備のための情報提供を本人および家族に行うことは，腎代替療法開始後の生命予後を改善するのでこれを推奨する．

CQ2 腎代替療法の準備はどのようなCKDステージで行うべきか？

推奨： **グレード C** **レベル 2**

CKD 症例に対して，CKD ステージ G5 (GFR 15 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 未満) に至る前に専門医に紹介し，CKD ステージ G5 では希望する腎代替療法を担当する透析または腎移植の専門医を中心に腎代替療法の準備を開始することが望ましい．

ただし，eGFR の低下速度は症例により異なり，進行性の腎機能低下を示す症例では，CKD ステージ G5 より早期の段階から腎代替療法の準備が必要となることもある．



# 1. わが国の慢性腎臓病の疫学

## • 保存期慢性腎臓病の概略

透析や移植を必要とする末期腎臓病 (end-stage kidney disease : ESKD) は、世界的に増加しており、1990年から2000年の10年間で、その患者数は43万人から106.5万人へと増加した。さらに、2010年には、200万人程度に増加していると推測されてきた<sup>1)</sup>。一方、日本の維持透析患者数は2013年末には31.4万人となり、人口100万人当たりの患者数は2,468例となっている。血液透析に導入される疾病は、2013年では糖尿病性腎症43.8%、慢性糸球体腎炎18.8%、腎硬化症13.0%である(図1)<sup>2)</sup>。この増加し続けているESKDの背景には、その予備軍である慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) がある。わが国では2005年の推定患者数として1,330万人 (成人人口13.3%) がCKDであり、国民病といえるほどに頻度が高いことがあげられた<sup>3)</sup>。

これまで、ESKDへ進行するリスクとしてCKDステージG4, 5があげられている<sup>4)</sup> (図2)。このCKDステージG4, 5は、特定健診受診者コホートの中で、表1に示すように、G4は0.20%、G5は0.07%であった<sup>5)</sup>。一方、通院患者を基礎とするわが国の前向きコホート研究の代表である長陵研究<sup>6)</sup>ならびに日本慢性腎臓病コホート研究<sup>7)</sup>と通院者コホートにおけるCKD保存期G4, 5は、G3～5症例の約半数、CKD保存期通院患者全体の約1/4存在し、これがわが国の専門施設におけるCKD保存期G4, 5の実態と考えられる。また、CKDは心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) や死亡の危険因子でもあり、GFRおよび尿蛋白のステージの進行により増加する<sup>4, 6, 8～10)</sup>。しかし、わが国におけるCKD保存期G4, 5の予後に関する実態に関してはいまだ不明な点が多い。

本項では、CKDの中でもESKDに至る可能性が高いCKD保存期G4, 5に注目し、その原疾患、患者数、予後について検討する。

## • 本項の調査研究対象

本項の対象として、一般住民は、2008年度特定健康診査受診者 (40～74歳、332,174例：平成20～22年度厚生労働省研究班「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病 (CKD) の位置付けに関する検討」)<sup>5)</sup> および石川県2005年度定期検診 (18～103歳、44,087例) を調査した。また、腎生検例を中心とした調査は、日本腎臓学会を中心に腎臓病の実態解明と臨床研究の促進のために立ち上げた腎臓病総合レジストリー登録22,000例からCKDステージG4, 5を抽出し、その疾患背景を検討した。さらに、診療現場における実態調査として、金沢医科大学病院腎臓内科通院820例および長陵研究 (登録2,692例、宮城県の腎専門外来11施設への通院症例)<sup>4, 6)</sup> ならびに日本慢性腎臓病コホート研究 (CKD-JAC, 登録3,087例、年齢20～75歳、ステージG3～5症例)<sup>7)</sup> に関して調査した。

表 1 特定健診受診者における CKD 重症度分類の頻度

			蛋白尿 (試験紙法)				計	
			-	±	1 +	2 +以上		
eGFR (mL / 分 / 1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	90 ~	15.70%	1.30%	0.55%	0.19%	17.74%
	G2	正常または軽度低下	60 ~ 89	59.40%	5.27%	2.28%	0.81%	67.76%
	G3a	軽度から中等度低下	45 ~ 59	10.63%	1.18%	0.72%	0.40%	12.94%
	G3b	中等度から高度低下	30 ~ 44	0.83%	0.14%	0.15%	0.18%	1.29%
	G4	高度低下	15 ~ 29	0.06%	0.02%	0.04%	0.09%	0.20%
	G5	末期腎不全	< 15	0.03%	0.00%	0.01%	0.03%	0.07%
	計			86.64%	7.92%	3.75%	1.70%	100%

2008 年度特定健診受診者 (n = 332,174)

(「CKD 診療ガイド 2012」 p.9 表 5 より改変)

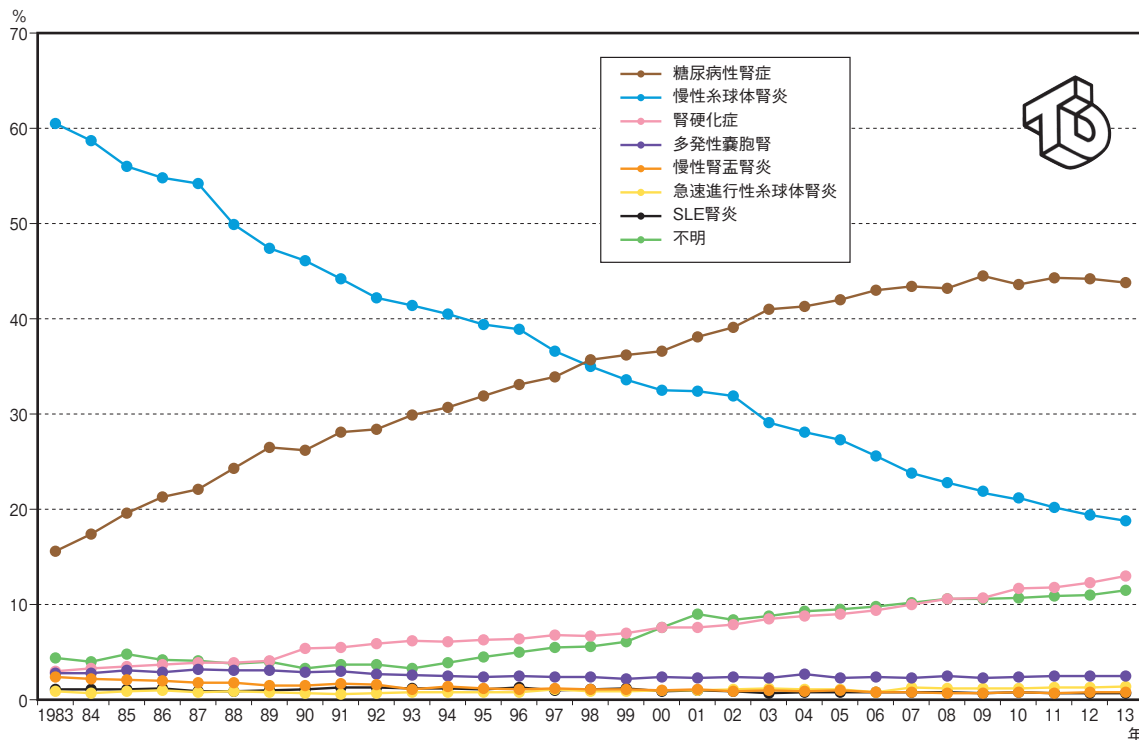
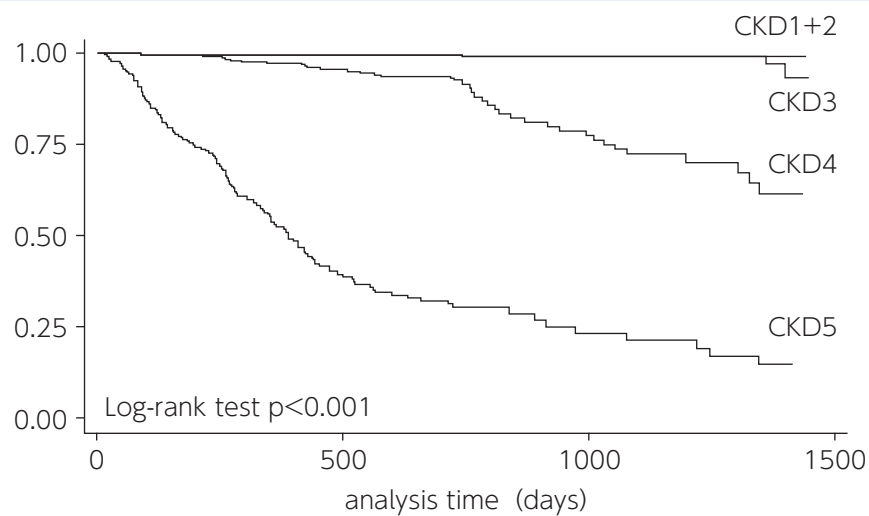


図 1 導入患者の主要疾患の割合推移

(図説 わが国の慢性透析療法の現状 (2013 年 12 月 31 日現在) より引用)



(Nakayama M, et al. Hypertension Research 34:1106-10, 2011 より引用)

図2 長陵研究におけるESKDの発生

## 1 わが国におけるCKDステージG4, 5 保存期の実態

### 1) 住民検診

特定健診受診者コホートでは、G4は0.20%、G5は0.07%であることが示されている<sup>5)</sup>。同様に、石川県の2005年検診においても、G4は0.17%、G5は0.05%と類似し、多くは既に通院中の症例であった。この値から一般住民におけるCKDステージG4, 5 保存期は、G4が約17～20万人、G5が約5～7万人程度と推測される。ただし、広く実施されている住民検診において、新たなCKDステージG4, 5が発見されることは少なく、すでに診療を受けている医療施設の調査が重要と考えられる。

### 2) 腎臓病総合レジストリー<sup>11～13)</sup>

腎臓病総合レジストリーにおいて、腎移植後を含む解析19,133例中3,735例(19.5%)がCKD保存期G4, 5であった。その臨床診断の主なものは、急速進行性腎炎症候群885例(23.7%)、慢性腎炎症候群722例(19.3%)、ネフローゼ症候群576例

(15.4%)、糖尿病を含む代謝性疾患250例(6.7%)であった。さらに65歳以上の高齢者1,454例と非高齢者成人1,309例を比較すると高齢者の主な疾患は、急速進行性腎炎症候群518例(35.6%)とネフローゼ症候群315例(21.7%)で約6割を占めた(表2)。一方、非高齢成人では、慢性腎炎症候群354例(27.0%)、急速進行性腎炎症候群270例(20.6%)とネフローゼ症候群221例(16.9%)であった(表2)。また、尿蛋白(一日定量もしくはg/g Cr)の評価が可能であった17,911例中A3ステージは、12,386例と69.2%を占めている。さらに、両者を組み合わせたCGA分類から見た16,098例中5,970例(37.1%)がESKDの高リスクと判断された(表3)。このように腎生検実施例を主体とするレジストリーの約4割が将来のESKDの予備軍と考えられる。このレジストリーは年間腎生検実施例(約2万件)の20～25%をカバーしており、これより類推すると糖尿病性腎症と腎硬化症を除く腎炎を主体とするCKD保存期G4, 5は約4,000例、ESKDハイリスク例は約7,500例が年間発症していることが推測される。これは、日本透析医学会の調



表 2：腎臓病総合（腎生検）レジストリー登録：ステージ G4, 5

		65 歳未満 (1,309例)		65 歳以上 (1,454例)		65 歳未満 (1,309例)		65 歳以上 (1,454例)		P 値			
		(%)	(%)	Mean	SD	Mean	SD						
性別	女	600	45.8	633	43.5	年齢 (年)	50.48	11.53	73.55	5.62	0.224		
	男	709	54.2	821	56.5		162.67	9.04	157.12	9.05		0.000	
G stage	G4	769	58.7	852	58.6	体重 (kg)	62.01	14.08	56.72	10.91	0.000		
	G5	540	41.3	602	41.4	BMI	23.31	4.36	22.9	3.73		0.136	
A stage	A1	51	3.9	59	4.1	尿蛋白定量 (g/日)	2.89	3.23	2.73	3.06	0.198		
	A2	157	12	165	11.3	尿蛋白 / クレアチニン比 (g/gCr)	3.78	4.12	4.11	5.06		0.477	
	A3	1,101	84.1	1,230	84.6	血清クレアチニン (mg/dl)	4.13	3.41	3.53	2.57			0.000
臨床 診断	ネフローゼ 症候群	221	16.9	315	21.7	eGFR(mL / 分 / 1.73m <sup>2</sup> )	17.11	7.98	17.05	7.61	0.752		
	遺伝性疾患	5	0.4	3	0.2	血清総蛋白 (g/dL)	6.4	1.1	6.28	1.13		0.001	
	急性腎炎 症候群	31	2.4	22	1.5	血清アルブミン (g/dL)	3.26	0.83	2.99	0.82			0.000
	急速進行性 腎炎	270	20.6	518	35.6	血清コレステロール (mg/dL)	209.94	72.5	199.46	74.05			
	血尿症候群	3	0.2	2	0.1	収縮期血圧 (mmHg)	139.85	24.95	139.65	22.47			0.721
	慢性腎炎 症候群	354	27	230	15.8	拡張期血圧 (mmHg)	81.91	16.85	74.6	12.94			
	膠原病	58	4.4	58	4	平均血圧 (mmHg)	101.1	18.26	96.24	14.56			0.000
	代謝性疾患	56	4.3	57	3.9								
	薬剤性	27	2.1	23	1.6								
	その他	284	21.7	226	15.5								
	合計		1,309	100.0	1,454	100.0							

表 3 腎臓病総合レジストリー登録 18 歳以上 (CGA 分類)

Stage	A1	A2	A3	Subtotal
G1	459 (2.9%)	659 (4.1%)	1,546 (9.6%)	2,664 (16.5%)
G2	520 (3.2%)	963 (6.0%)	3,500 (21.7%)	4,983 (31.0%)
G3a	306 (1.9%)	449 (2.8%)	2,129 (13.2%)	2,884 (17.9%)
G3b	299 (1.9%)	373 (2.3%)	1,773 (11.0%)	2,445 (15.2%)
G4	109 (0.7%)	260 (1.6%)	1,427 (8.9%)	1,796 (11.2%)
G5	27 (0.2%)	138 (0.9%)	1,161 (7.2%)	1,326 (8.2%)
Subtotal	1,720 (10.7%)	2,842 (17.7%)	11,536 (71.7%)	16,098 (100.0%)

査<sup>2)</sup>によるわが国における 2013 年の慢性維持透析導入患者数である慢性糸球体腎炎 6,777 例（全体の 18.8%）と急速進行性腎炎 505 例（全体の 1.4%）の

合計 7,282 例に一致した数値であり、わが国の CKD の実態を反映するものであった。一方、血液透析に導入される糖尿病性腎症および腎硬化症の多

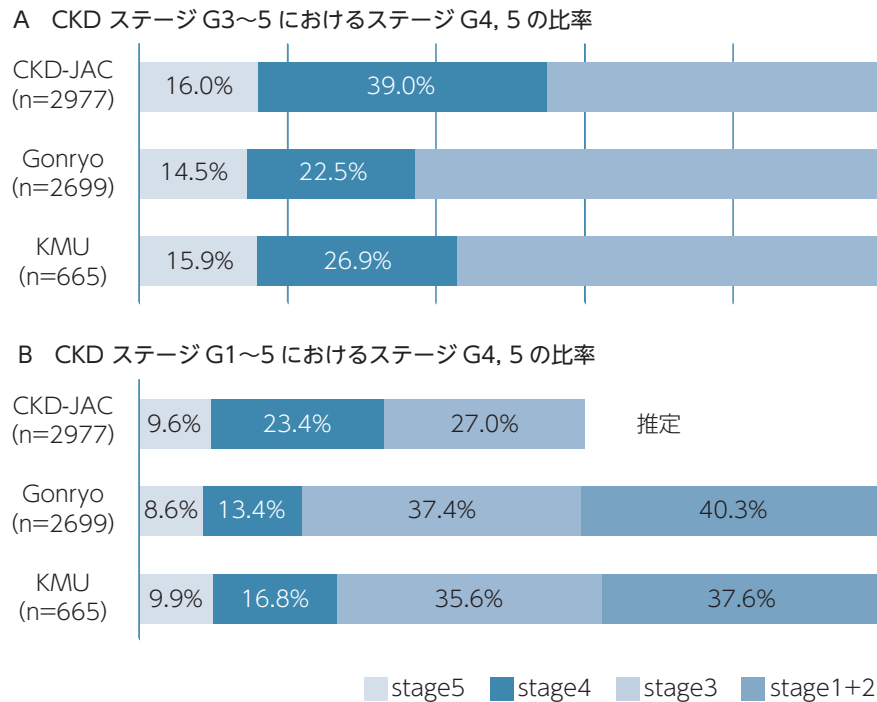


図3：CKD ステージ G4, 5（保存期）の通院コホートにおける実態

くは非腎生検例である<sup>2)</sup>。また、腎生検レジストリーに登録された症例は、一般の糖尿病性腎症例より若年で尿蛋白が多く腎機能が低下している臨床病期がより重度の症例であることが示されており、その解釈に注意を要する<sup>14)</sup>。

### 3) 通院コホートにおける CKD ステージ G4, 5 保存期

CKD ステージ G3～5 を登録した CKD-JAC 研究 2,977 例中 G4 が 1,160 例 (39.0%)、G5 が 476 例 (16.0%) であった。さらに、G1 からの通院患者全体を登録した 長陵研究 2,692 例中 G4 が 361 例 (13.4%)、G5 が 233 例 (8.7%) であり、金沢医科大学腎臓内科への通院 820 例中 655 例が保存期例であり、うち G4 が 112 例 (16.8%)、G5 が 66 例 (9.9%) であった。通院者コホート (CKD-JAC, 長陵研究) と自験例において、CKD 保存期 G4, 5 は、G3, 5 症例の約半数程度 (37.0～55.0%)、CKD 保存期通院患者全体の 22.0～26.7% であり、これがわが国の

専門施設における CKD 保存期 G4, 5 の実態と考えられる (図3)。また、その基礎疾患は、CKD-JAC 研究では糸球体腎炎 38.4%、糖尿病性腎症 20.6%、腎硬化症 18.4%、長陵研究では、一次性腎疾患 48.5%、高血圧性腎症 17.5%、糖尿病性腎症 10.5% であり、通院コホートにおいては、一次性腎疾患 (糸球体腎炎) が主な疾患であった。

## 2 CKD 保存期 G4, 5 の予後

腎臓病総合レジストリー、CKD-JAC 研究ならびに長陵研究における CKD ステージ G4, 5 の臨床的背景として、男性の比率が 55～65% であり、その平均年齢は、61.8～65.7 歳と高齢化している。さらに、高血圧の合併あるいは降圧薬の使用が 75% 以上に認められる。加えて糖尿病の合併が 27.6～33.5% と CKD 保存期で高率である。また、尿蛋白については、特定検診でも CKD 保存期 G4, 5 例の半数以上に陽性である (表1)。一方、CKD-JAC 研

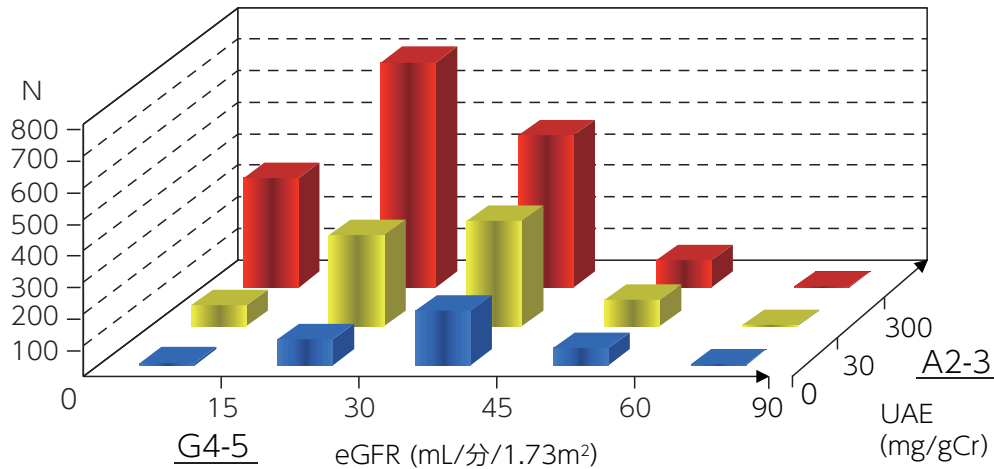


図4 CKD ステージ G4, 5 (保存期) の eGFR とアルブミン尿 (CKD-JAC 研究より)

究における腎機能 (G) と尿蛋白 (A) の関係では、A2 ステージ以上の尿蛋白が G4 の 92.2%, G5 の 98.8% に認められた (図 4)。これは腎生検レジストリーにおける G4 (93.9%), G5 (98.0%) に一致している (表 3)。

わが国では、新規に尿蛋白陽性となる患者は健診受診者のなかで 0.5% 前後と低いが、そこで発見された蛋白尿陽性患者が透析に移行する可能性は 5 ~ 10% 前後と高く、蛋白尿、血尿ともに陽性例 (1 + 以上) では、10 年間で約 3% が透析導入されている。さらに、試験紙法による蛋白尿の程度による透析導入をみると、17 年間の累積発症率は、蛋白尿 3 + 以上で 16%, 2 + で約 7% であり、蛋白尿が多いほど ESKD の発症が多いことが示されている<sup>8)</sup>。

また、長陵研究では、透析療法を必要とする ESKD が平均 22.6 カ月の観察期間中に CKD ステージ G5 の 61.1% に、CKD ステージ G4 の 11.4% に発症し、基礎疾患 (一次性腎疾患、高血圧性疾患、糖尿病性腎症、その他) による差はないことが示されている<sup>4)</sup>。さらに CVD 発症もしくは全死亡のハザード比は CKD ステージ G1 + 2 に対し、単変量解析で CKD ステージ G3 で 2.21 (95% 信頼区間 1.37 ~ 3.55), CKD ステージ G4 で 4.39 (95% 信頼区間 2.62 ~ 7.36), CKD ステージ G5 で 7.47 (95% 信頼区間 4.22 ~ 13.24), 多変量解析で CKD ステージ G4 で

1.76 (95% 信頼区間 1.00 ~ 3.12), CKD ステージ G5 で 2.29 (95% 信頼区間 1.17 ~ 4.49) と GFR 区分の進行とともに増大した。また、基礎疾患別には一次性腎疾患に対し、eGFR を含む交絡因子で調整後も高血圧性疾患で 3.3 (95% 信頼区間, 1.82 ~ 6.09), 糖尿病性腎症で 5.93 (95% 信頼区間, 2.08 ~ 12.52) と高いことが示された<sup>4)</sup>。

腎機能と蛋白尿による ESKD と CVD あるいは死亡の発生については、筑波大学附属病院通院 537 例の 3 年間の追跡でも、CKD ステージ G5 の 63.4%, CKD ステージ G4 の 20.8% が透析に至るとともに CVD もしくは死亡が CKD ステージ G5 の 21.1%, CKD ステージ G4 の 8.3% に認められている。さらに、年間 GFR の低下速度は、尿蛋白区分の進行に伴い増大傾向が明らかになり、CKD ステージ G5A3 で平均  $-6.00 \text{ mL/分/1.73 m}^2/\text{年}$  と高いことが示されている<sup>9)</sup>。

また、住民コホートによる調査でも CVD による死亡のリスクは、 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$  に対する  $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$  の CKD 全体では 1.20 (95% 信頼区間 0.82 ~ 1.76) であったが、CKD ステージ G1 に対し CKD ステージ G4 で 5.52 (95% 信頼区間 1.62 ~ 18.75), CKD ステージ G5 で 9.12 (95% 信頼区間 2.12 ~ 39.29) と GFR 区分の進行により有意に増加した<sup>10)</sup>。

これらの知見より、日本人において CKD 保存期 G4, 5 は基礎疾患によらず ESKD の高リスクとなり、とくに高度蛋白尿 (A3) 併存例は腎機能低下速度が大となると考えられる。さらに CKD 保存期 G4, 5 は CVD 発症もしくは全死亡、CVD による死亡のリスクであり、糖尿病性腎症および高血圧性疾患ではこのリスクがより大きいと考えられる。

## 総括

日本人の CKD 保存期 G4, 5 において、基礎疾患は、糖尿病性腎症、慢性腎炎、高血圧性疾患であり、ESKD の高リスクとなる。特に高度蛋白尿 (A3) 併存例は腎機能低下速度が大となると考えられる。さらに、CKD 保存期 G4, 5 は CVD 発症もしくは全死亡、CVD による死亡のリスクであり、糖尿病性腎症および高血圧性疾患ではこのリスクがより大きいと考えられる。

## 参考文献

- 1) Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics : current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 (Suppl 1) : S37-S40.
- 2) 日本透析医学会編. 図説 わが国の慢性透析療法の現状 (2013 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会統計調査委員会, 東京, 2014, p3-12.
- 3) Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 621-30.
- 4) Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, et al. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy : the Gonryo study. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 1106-10.
- 5) Iseki K, Asahi K, Moriyama T, et al. Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 242-9.
- 6) Nakayama M, Sato T, Sato H, et al. Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease : the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 333-9.
- 7) 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 : 558-70.
- 8) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1468-74.
- 9) Okubo R, Kai H, Kondo M, et al. Health-related quality of life and prognosis in patients with chronic kidney disease : a 3-year follow-up study. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 697-703.
- 10) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, et al. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan NIPPON DATA90. *Circ J* 2006 ; 70 : 954-59.
- 11) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, et al. Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 493-503.
- 12) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, et al. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 903-20.
- 13) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, et al. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry : Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 155-73.
- 14) Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, et al ; Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan : Japan Diabetic Nephropathy Cohort Study : study design, methods, and implementation. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 819-26.

## 1. わが国の慢性腎臓病の疫学

## CQ 1

わが国における CKD ステージ G4, 5 患者の高齢者と若年・中年における基礎疾患は何か？

## ● 推奨 ●

グレード B

レベル なし

CKD ステージ G4, 5 患者の腎生検を要する基礎疾患は、若年・中年では慢性腎炎症候群、高齢者では、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群である。非腎生検例を含めると透析に至る疾患で最も重要なものは糖尿病性腎症である。加えて加齢とともに高齢者では虚血性腎症を含む腎硬化症が増加する。

## 解説

日本透析医学会からの「わが国の慢性透析療法の現状」報告により、透析導入を必要とする背景疾患は、糖尿病性腎症 43.8%、慢性糸球体腎炎 18.8%、腎硬化症 13.0% の 3 主要疾患である。このなかで慢性腎炎の頻度および絶対数は減少傾向を示すが、腎硬化症は、高齢層を中心に増加している<sup>1)</sup>。この透析導入の背景として CKD 保存期 G4, 5 患者が推測される。

一方、特定健診受診者による評価では、尿蛋白 1+以上の陽性は 5.45% を占めるが、前文でも述べたように eGFR ステージ G4, 5 は全体の 0.27% にとどまり、検尿異常の頻度がより高いことが示されている<sup>2)</sup>。しかし、特定健診でも CKD 保存期 G4, 5 例の半数以上に尿蛋白が陽性である。また、CKD-JAC 研究では、A2 ステージ以上の尿蛋白が G4 の 92.2%、G5 の 98.8%、腎生検レジストリーにおいても G4 の 93.9%、G5 の 98.0% に認められる。

この G4, 5 に関して、腎生検を必要とする症例登録により、年齢層によってその背景疾病が異なるこ

とが明らかとなっている。成人の若年・中年では、慢性腎炎症候群が主要病態である。一方、高齢者では、ネフローゼ症候群と急速進行性腎炎症候群が主要病態である<sup>3,4)</sup>。なお、透析導入される糖尿病性腎症および腎硬化症の多くは非腎生検例であることに留意する必要がある。

また、わが国の通院患者における前向きコホート研究においては、eGFR ステージ G3 ~ 5 の主要病態は、慢性腎炎、糖尿病、高血圧性腎硬化症であり、現在の透析導入を反映している<sup>5~7)</sup>。

## 文献検索

データベース：PubMed 医中誌  
期間：1990 年～2014 年 10 月まで  
キーワード：chronic kidney disease, end stage kidney disease, epidemiology

## 参考文献

- 1) 日本透析医学会編. 図説 わが国の慢性透析療法の現状 (2013 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会統計調査委員会, 東京, 2014, p3-5.
- 2) Iseki K, Asahi K, Moriyama T, et al. Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. Clin Exp Nephrol

- 2012 ; 16 : 244-9.
- 3) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, et al. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 903-20.
  - 4) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, et al. Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 493-503.
  - 5) 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 : 558-70.
  - 6) Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, et al. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy : the Gonryo study. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 1106-10.
  - 7) Okubo R, Kai H, Kondo M, et al. Health-related quality of life and prognosis in patients with chronic kidney disease : a 3-year follow-up study. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 697-703.
  - 8) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, et al. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan : NIPPON DATA90. *Circ J* 2006 ; 70 : 954-9.



# アブストラクトテーブル

## CQ 1

文献番号 2	
著者発表年	Iseki K, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 244-9.
研究デザイン	コホート研究 (横断観察, 一般住民)
P	40 ~ 74 歳の特定健診受診者, 全国 69 の市町村と 3 つの合併コホートにおける 58 万例のうち, 血清クレアチニンと試験紙による尿検査データの得られた 332,174 例
I	横断観察: 健診項目基本統計量, CGA 分類毎の既往症, 併発症
C	—
O	平均年齢は 63.6 歳で, 男性は 40.6% であった. 平均推定糸球体濾過量 (eGFR) は 75.0 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> であり, 5.4% の参加者で蛋白尿を認めた. 慢性腎臓病 (CKD) のステージ G3 ~ 5 の有病率はそれぞれ 14.2%, 0.2%, 0.07% であった. 糖尿病の有病率は CKD の eGFR 群間でほとんど差は無く, 蛋白尿が (-) または (±) で約 10%, (2+) 以上で約 35% であった. 高血圧の有病率は, 蛋白尿の増加, eGFR の低下に伴って増加した. 尿蛋白が (-) または (±) の場合 eGFR90 以上では 39.8% であるが, eGFR15 未満では 50.5% であった, また蛋白尿が (2+) の場合 eGFR90 以上では 72.0% であるが, eGFR15 未満では 92.2% であった, 糖尿病, 高血圧, および脳卒中と心疾患の病歴は GFR と蛋白尿の重症度の組み合わせと相関していた. 心血管疾患 (CVD) と CVD のリスク因子は, 中年の日本人で非常に多くみられることが示唆された.
コメント	eGFR と蛋白尿に基づいた CKD 分類は, 日本人集団における CVD, 死亡率および末期腎疾患を予測する上で有用と考えられた.

文献番号 3	
著者発表年	Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 903-20
研究デザイン	横断研究
P	J-RBR ; 2,802 例 (男性 1,596 例, 女性 1,206 例)
I	年齢による層別解析での高齢社層の特徴
C	J-RBR に登録された年齢 20 ~ 64 歳の 7,416 例
O	高齢者および超高齢者におけるネフローゼの割合は 36.2 および 50.7%, 慢性腎炎の割合は, 31.8 および 17.4%, AKI または RPGN の割合は 18.6 および 22.5% であった. 若年層に比して MN, MPO-ANCA-positive nephritis, アミロイド腎症の割合が高齢層で多く ( $p < 0.001$ ), IgA 腎症の割合が少なかった ( $p < 0.001$ )
コメント	Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR)

文献番号 4	
著者発表年	Sugiyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 493-503.
研究デザイン	横断研究
P	2007 年に 18 施設から登録された 818 例および 2008 年に 23 施設から登録された 1,582 例
I	腎生検症例の疾患を検討
C	—

○	2007年 は、臨床診断では、慢性腎炎症候群が47.4%、ネフローゼ症候群が16.8%、腎移植が11.2%であった。病理診断では、IgA腎症が最大であった。(2007年32.9%、2008年30.2%)。IgA以外の原発性腎疾患では、膜性腎症が最大であった(2007年31.4%、2008年25.7%)。
コメント	Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR), 2007, 2008

文献番号 5	
著者発表年	Imai E, et al. Clin Exp Nephrol 2010 ; 14 : 558-70.
研究デザイン	慢性腎臓病患者を対象とした疫学研究
P	(1) 日本に住む日本人またはアジア人, (2) 年齢 20 ~ 75 歳, (3) eGFR10-59 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> を満たす 2,977 例
I	慢性腎臓病患者の病態や治療の実態と予後を調査し、予後の影響をおよぼす要因を検討する調査
C	—
○	慢性腎臓病患者の原疾患の違いにより、動脈硬化の程度に差がある。
コメント	ステージ 3A ; n=304, 男性 62.8%, 年齢 55.0 (SD 13.3), 高血圧症 74.0%, 糖尿病性網膜症 9.5%, ステージ 3B ; n=1037, 男性 64.6%, 年齢 60.4 (SD 12.0), 高血圧症 78.7%, 糖尿病性網膜症 12.3%, ステージ 4 ; n=1,160, 男性 61.6%, 年齢 61.9 (SD 10.6), 高血圧症 83.3%, 糖尿病性網膜症 14.7%, ステージ 5 ; n=476, 男性 57.1%, 年齢 62.5 (SD 10.7), 高血圧症 88.2%, 糖尿病性網膜症 20.0% (CKD-JAC 研究)

文献番号 6	
著者発表年	Nakayama M, et al. Hypertens Res 2011 ; 34 : 1106-10.
研究デザイン	前向きコホート研究 (専門医療機関通院患者)
P	11 のクリニックで腎臓専門医が外来診療した 2,694 例 原発性腎疾患 (PRD) (n = 1,306), 高血圧性腎症 (HN) (n = 462), 糖尿病性腎症 (DN) (n = 283), その他の腎疾患 (ON) (n = 643).
I	平均 22.6 カ月観察. CKD ステージ別 (CKD・G1+2, G3, G4, G5 の 4 群) および基礎疾患別 (PRD, DN, HN, ON の 4 群) に心血管イベント (虚血性心疾患, 心不全), 脳卒中, 末期腎不全 (透析導入), 全死亡のリスクを Cox 比例ハザードモデルで解析
C	CKD ステージ : CKD ステージ G1, 2 基礎疾患 : PRD
○	100 例が脱落, 115 例が心血管イベント発症 (うち 37 例が脳卒中), 44 例が死亡. 192 例が透析導入. 心血管イベントおよび死亡のハザード比 : HR (95% 信頼区間 : CI) は CKDG1+2 に対し, 単変量解析で G3 で 2.21 (1.37-3.55), G4 で 4.39 (2.62-7.36), G5 で 7.47 (4.22-13.24), 多変量解析で G4 で 1.76 (1.00-3.12), G5 で 2.29 (1.17-4.49) (調整因子 : 年齢, 性別, BMI, Hb, 尿蛋白, 血圧, 高脂血症, 糖尿病, ステロイド処方, 喫煙, 心疾患・脳卒中既往, eGFR, RAS 阻害薬使用). 基礎疾患別では PRD に対し, 上記調整因子に eGFR を加えて調整後の HR (95% CI) は, HN で 3.3 (1.82-6.09), DN で 5.93 (2.08-12.52), ON で 2.22 (1.22-4.05). 末期腎不全 (透析導入) は観察期間 (平均 22.6 カ月) 中 CKD ステージ G5 で 61.1%, CKD ステージ G4 で 11.4% で発症, 透析導入のリスクは基礎疾患による差はなかった.
コメント	GFR 区分の進行とともに心血管イベントおよび死亡のリスクは増大する. 多変量調整後も G5 は心血管イベントおよび死亡の有意のリスクとなる. 基礎疾患別には DN > HN > ON > PRD の順に心血管イベントおよび死亡のリスクが大となる.

文献番号 7	
著者発表年	Okubo R, et al. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 697-703.
研究デザイン	前向きコホート研究 (専門医療機関通院患者)



P	2008年11～12月に筑波大学附属病院腎臓内科外来を受診した537例のCKD患者。男52.5%，平均：年齢55.2歳，Cr1.7 mg/dL，eGFR 56.1 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ，Hb12.7 g/dL，sAlb 4.1 g/dL，併存症：高血圧72.3%，糖尿病27.2%（平均HbA1c（NGSP）6.4%），CVD 既往7.1%。CKD重症度分類：G1 16.0%，G2 27.9%，G3a 15.3%，G3b 14.2%，G4 13.4%，G5 13.2%，A1 40.5%，A2 19.7%，A3 39.9%
I	3年間の観察。GFR区分毎のステージ進行，ESKD，CVD，全死亡のincidence，GFR，蛋白尿区分別の年間eGFR低下速度を評価
C	—
O	追跡完了460例（85.7%），ESKD 64（11.9%），CVD 21（3.9%），死亡19（3.5%）。1年間でGFR区分が進行したものはG1 18.6%，G2 6.0%，G3a 14.6%，G3b 17.1%，G4 25.0%。ESKD（G5D）への進展はG3b 1.3%，G4 1.4%，G5 42.3%。CVD かつ/または死亡はG1 1.2%，G2 1.3%，G3a 1.2%，G3b 2.6%，G4 4.2%，G5 9.9%。3年間でGFR区分が進行したものはG1 32.6%，G2 20.0%，G3a 36.6%，G3b 39.5%，G4 45.8%。ESKD（G5D）への進展はG2 0.7%，G3b 3.9%，G4 20.8%，G5 63.4%。CVD かつ/または死亡はG1 1.2%，G2 4.6%，G3a 4.9%，G3b 5.3%，G4 8.3%，G5 21.1%。年間eGFR低下速度（mL/分/1.73m <sup>2</sup> /年）は，全患者で $-3.17 \pm 5.02$ ，蛋白尿区分別にA1： $-2.15 \pm 4.25$ ，A2： $-2.47 \pm 3.63$ ， $-4.60 \pm 5.94$ 。
コメント	CKD ステージ G4, 5 は G1 ~ 3 に比し，高率に末期腎不全およびCVD 発症もしくは死亡に至る。蛋白尿区分の進行に伴い腎機能低下が加速する傾向を認める。

## 文献番号 8

著者発表年	Nakamura K, et al. Circ J 2006 ; 70 : 954-9.
研究デザイン	前向きコホート研究（一般住民）
P	心血管イベントの既往が無い平均年齢，52.4歳の日本人一般住民7,316例（6.7%はeGFR < 60）
I	10年の経過観察（70,006人年）。日本人係数を用いたMDRD式によるeGFR層別（eGFR ≥ 90，60 ≤ eGFR < 90，45 ≤ eGFR < 60，30 ≤ eGFR < 45，15 ≤ eGFR < 30，eGFR < 15の6群）に全死亡，心血管病（脳卒中+心血管疾患）死に対するリスクをCox比例ハザードモデルで解析
C	eGFR ≥ 90の群
O	655例が死亡（うち74例が脳卒中，101例が心血管疾患で死亡）。eGFR ≥ 90に対する全死亡の多変量調整HR（95%CI）は30 ≤ eGFR < 45で1.99（1.28-3.08），15 ≤ eGFR < 30で4.60（2.11-10.04），eGFR < 15で3.74（1.18-11.87）。心血管病（脳卒中+心血管疾患）死の多変量調整HR（95%CI）は15 ≤ eGFR < 30で5.52（1.62-18.75），eGFR < 15で9.12（2.12-39.29）。（調整因子：年齢，性別，BMI，喫煙習慣，飲酒習慣，高血圧，糖尿病，高脂血症，左室高電位）
コメント	全死亡のリスクはeGFR < 45から増加，心血管病死のリスクはeGFR < 30から有意に増加し，eGFR < 15でさらに増大する。

## 1. わが国の慢性腎臓病の疫学

## CQ 2

わが国における CKD ステージ G4, 5 患者における予後：CVD による死亡は増加するのか？

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル なし

CKD ステージ G4, 5 の G1 に対する「CVD による死亡」のリスクは G4 で有意に増加し、G5 でさらに増大する。

## 解説

わが国の地域一般住民対象の多くのコホート研究の結果からも、CKD が末期腎不全のみならず脳、心血管疾患（CVD）に対する危険因子であることはすでに示されている。一方でわが国においては欧米と比較して CKD 患者の死亡や CVD のイベント発症が必ずしも多くないことも指摘されており、高危険群と看做される CKD ステージ G4, 5 患者について G1 (+2) をリファレンスとして CVD による死亡のリスクを解析したわが国の既存エビデンスを検討した。

腎臓専門医療機関に通院中の CKD 患者コホートの前向き観察研究では、リスク評価に複合エンドポイント（CVD の発症もしくは全死亡）が用いられている。厳密には本 CQ の「CVD による死亡」のリスク評価とは言えないが、長陵研究においては G1 + 2 に対し、リスクが GFR 区分の進行とともに増大し、多変量調整後は G5 で有意となることが示されるとともに、CKD の基礎疾患によるリスクの差異が強調されている<sup>6)</sup>。筑波大学附属病院からの報告では統計学的なリスク解析はなされていないものの、複合エンドポイントの incidence の GFR 区分

進行に伴う直線的な増加が示されている<sup>7)</sup>。

一方、日本人一般住民を対象とした NIPPON DATA90 における解析は、「CVD による死」をエンドポイントとして GFR 区分によるリスクを解析した稀有な報告となっている。現在わが国で標準的に用いられている GFR 推算式と異なる式を用いて解析している点に注意を要するが、GFR 区分の進行による直線的な CVD 死のリスク上昇が示されている<sup>8)</sup>。

以上より、現時点では本 CQ に対する解答を与えるわが国におけるエビデンスの集積は十分とは言えないものの、わが国の一般人口ならびに専門医療機関への通院患者のいずれにおいても、CKD ステージ G4, 5 で「CVD による死亡」および「CVD の発症または死亡」のリスクは増大すると看做することができると思われる。

## 文献検索

データベース：PubMed 医中誌  
期間：1990 年～2014 年 10 月まで  
キーワード：chronic kidney disease, end stage kidney disease, epidemiology, cardiovascular disease

## 参考文献

CQ1 と同じ

## 2. 慢性腎不全 CKD ステージ G4, 5 へのアウトリーチの必要性

CKD, 特に CKD ステージ G3b 以降の要ケア患者を適切かつ早期に腎臓専門医への紹介につなげることは、深刻な合併症の進展予防に有用と考えられ、多くのガイドラインで推奨されている。とりわけ、高齢者における CKD ステージ G3b 以降の腎不全患者の急性増悪などによる緊急入院・緊急透析導入は、予定入院に比し医療費は高騰し、医療経済上深刻な問題となっている。また、緊急透析は医療費ばかりでなく、導入 1 年以内の死亡原因と密接に関連し、CKD ステージ G3b～5, 特に進行した CKD ステージ G4, 5 の患者群の専門医非管理下・医療機関未受診者へのアウトリーチ活動による積極的介入による進行・重症化予防と計画透析導入が必要であり、医療費高騰の抑制と生命予後の改善につながると考えられる。しかし、CKD は一般に自覚症状がなく病気に気づきにくいこと、緩徐進行性であり重症化を見逃しやすいことから、特定健診などで血清クレアチニンを積極的に測定するなどし、健診機会を通じて、適切に CKD を診断し、受診勧奨を行うことが重要である。一方で、受診勧奨すべき CKD ステージ G4, G5 の患者群の専門医非管理下・医療機関未受診者の規模は、現状では方法論的に難しいため正確に把握されていない。しかし、特定健診のデータを用いた解析では特定健診受診者のうち CKD ステージ G4, 5 が 1 万人近くいることが推定される。特定健診を受診する 40～75 歳の保険者のなかにも相当数の医療機関未受診の保険者がいることを考えると、退職者や特定健診未受診のなかにも同様な中～高年者が多数いることが示唆される。今後推進される「データヘルス計画」などにより、CKD ステージ G3b 以上の医療機関未受診者の実態・規模を把握したうえで、アウトリーチ活動による受診勧奨を図ることが重要である。

### 1 積極的にアウトリーチし受診勧奨すべき CKD 患者とは

CKD が末期腎不全、CVD 発症および死亡のリスクになることが国内外の多くの疫学研究などにより明らかにされている。CKD は血液・尿検査より診断が可能であるが、CKD のほとんどは一般に無症状であるため、CKD を早期に検出する健診システムが重要である。

CKD 診療ガイド 2012<sup>A)</sup> では、健診で CKD が疑われれば、まず第一にかかりつけ医を受診することが推奨されている。CKD の多くは加齢に伴う腎機能低下と高血圧、糖尿病などの生活習慣病に関連しているため、まずは生活・食事習慣の改善に取り組

み、高血圧、糖尿病などの治療に取り組むことが重要である。茨城県の地域住民健診より新たに蛋白尿が出現するリスク因子は加齢、血尿 2+以上、治療中を含む高血圧、治療中の糖尿病、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、肥満、喫煙であり、また腎機能 eGFR が 60mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満に低下するリスク因子は加齢、蛋白尿 2+以上、血尿と蛋白尿がともに 1+以上、血尿 2+以上、治療中を含む高血圧、治療中の糖尿病、低 HDL 血症、喫煙であった<sup>1)</sup>。また Framingham 研究において 18.5 年間で GFR が 5 パーセント未満に低下するベースライン時のリスク因子は、年齢、低 GFR、BMI、糖尿病、喫煙であり、12 年間に行われた 4 回の検査結果を平均した場合のリスク因子としては、年

年齢、低 GFR、低 HDL、DM、高血圧であった<sup>2)</sup>。これらの結果より一般住民における CKD 進展のリスクの多くには生活習慣病や喫煙、肥満が関連しており、CKD を早期発見し、生活習慣の改善や高血圧、糖尿病、脂質異常症などの治療に取り組むことで、予後を改善できることが期待される。

CKD 診療ガイド 2012<sup>A)</sup> では、かかりつけ医を受診した CKD のうち、蛋白尿と血尿が陽性的場合には腎炎が疑われるため、腎臓専門医に紹介することを推奨している。また蛋白尿が 2+ 以上であったり、eGFR が 40 歳未満では 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満、40 歳以上 70 歳未満では eGFR 50 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満、70 歳以上で安定した CKD では eGFR 40 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の場合に CKD が重症化する可能性が高いため、腎臓専門医に紹介することが推奨されている。エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013<sup>B)</sup> では専門医への早期の紹介が勧められている<sup>3,4)</sup>。また KDIGO のガイドライン<sup>C)</sup> では GFR 区分が G4, 5、アルブミン尿区分が A3 では専門医への紹介を推奨している。これらのガイドラインでは、従来のステージ G3 が GFR 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> を境に 3a と 3b に分割された。これは、GFR 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満では全死亡、心血管死亡、末期腎不全への進行および急性腎障害の罹患率といった CKD に関連するさまざまなリスク<sup>5)</sup> や、尿毒症に伴う合併症<sup>6)</sup> が急増するためである。したがって、このステージ G3 の分割は、特に CKD ステージ G3b 以降の要ケア患者を適切かつ早期の腎臓専門医への紹介につなげ、深刻な合併症の進展予防に有用と考えられる。

厚生労働省「平成 23 年度患者調査の概況」<sup>D)</sup> によれば、全透析患者に占める入院透析患者数は 60 歳を超えると急速に増加する。また、厚生労働省「平成 25 年度国民医療費動向」<sup>E)</sup> によれば 2007 年以降 65 歳以上の医療費に占める腎不全などのシェアは 5% を超えている状況にある。日本透析学会統計調査委員会による「図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2013 年)」<sup>F)</sup> によれば、2013 年新規透析導入

患者の 1 年以内の全死因における心不全+感染症の割合は、65 歳以上で急速に上昇する (~44 歳: 39.3%, 45~64 歳: 39.8%, 65~74 歳: 45.6%, 75~84 歳: 53.3%, 85 歳~: 52.9%)。一方、予定・緊急別入院医療費の差額は、高齢化するほど上昇することが知られている{(緊急入院—予定入院)費用差額; 65 歳未満: 35 万円, 65~74 歳: 42 万円, 75 歳以上: 66 万円}<sup>G)</sup>。CKD 診療ガイド 2012<sup>A)</sup> にも示されているように、日本腎臓学会が全国 10 の都道府県で行われた 574,024 例の健診データと、2005 年の国勢調査に基づいた年齢別の CKD 患者頻度の推定によれば、60 歳以降の CKD ステージ G3b 以降の患者頻度は急増することが知られている。これらの点を考慮すると、特に高齢者における CKD ステージ G3b 以降の腎不全患者の急性増悪などによる緊急入院・緊急透析導入は医療経済上深刻な問題であることを示唆している。逆に、医療機関に通院していない非管理下患者群へのアウトリーチ活動による受診勧奨は、緊急透析導入に関連する医療費上昇を抑制する可能性が考えられるため、CKD ステージ G3b 以降の、特に高齢者慢性腎不全患者がアウトリーチすべき最重要対象患者と考えられる。これに関連して、平成 25 年にまとめられた厚生労働科学研究費補助金—難治性疾患克服研究事業(腎疾患対策研究事業) CKD 進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究(研究代表者: 木村健二郎)「CKD 進展予防のための保険指導教材」<sup>H)</sup> では、CKD 進展予防のための保険指導対象者の明確化をはかり、eGFR 50 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満、腎機能の安定した 70 歳以上では 40 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満者に対して、医療と連携した受診勧奨の保健指導が提唱されている。

平成 20 年度より特定健診が導入され、40~74 歳の公的医療保険加入者全員が健診対象となり、生活習慣病やメタボリックシンドロームの検査を受け、リスクに応じた保健指導(積極的支援/動機付け支援)を受けられるようになった。CKD は血液検査、尿検査より診断できるため、特



定健診の検査に加えて血清クレアチニン検査を行えば CKD の診断や重症度評価が可能である。なお厳密な CKD 診断には 3 カ月以上の観察は必要である。CKD 対策の重要性に鑑みて、特定健診に血清クレアチニン検査を加えて、CKD を含めた保健指導を行う保険者は着実に増加しており、特に市町村の特定健診では多くの自治体で CKD の検査が行われるようになった。実際に新潟県上越市<sup>1)</sup>や兵庫県尼崎市<sup>2)</sup>などで、CKD に対する保健指導の成果により新規透析導入患者数が減少したとの報告がなされている。CKD は一般に自覚症状がなく患者が病気に気づきにくいこと、緩徐進行性であり重症化を見逃しやすいことから特定健診などの健診機会を通じて、適切に CKD を診断し、受診勧奨を行うなどの保健指導を進めることが重要である。

しかし血清クレアチニン検査を行わなければ、特定健診を受診しても CKD を診断することは困難である。Uchida らは 2008 年に特定健診を受診した 538,846 例のうち eGFR 60 mL / 分 / 1.73m<sup>2</sup> 未満となる 77,643 例中において尿試験紙で 1 + 以上の陽性となるのは 8,137 例に過ぎず、GFR 区分で G3a では 91.8%、G3b では 77.0%、G4 では 40.6%、G5 では 44.2% が尿試験紙で尿蛋白陰性か土であった<sup>7)</sup>。以上の結果より、特定健診受診者において血清クレアチニンを測定しなければ大多数の CKD を見逃すこと、高度腎障害である CKD ステージ G4 ~ 5 においても 40% 以上は尿試験紙で尿蛋白陽性とならないことが明らかになった。以上より、血清クレアチニン検査は CKD 早期診断のみならず、尿試験紙による尿蛋白では診断できない高度腎障害群患者を見逃さないためにも重要である。

特定健診で血清クレアチニンを測定する場合としない場合における医療費を比較したシミュレーション研究が報告されている。Kondo ら<sup>8)</sup>は Markov モデルを用いて、特定健診において尿試験紙検査のみ、血清クレアチニン検査のみ、また尿試験紙と血清クレアチニン検査を両方行った場合の医療費を検討した。尿検査に加えて血清クレアチニン検査を必

須とした場合の医療費の費用対効果増分率は ¥9,325,663 / quality adjusted life year (生活の質を調整した生存年: QALY) となり、世界保健機構 (WHO) が推奨する国民一人あたりの総生産の 3 倍を下回ることから、公衆衛生学的な政策として特定健診で血清クレアチニン検査を必須とする優位性が明らかとなった<sup>9)</sup>。国民の健康増進に加え、医療経済学的なメリットがあることから、特定健診には血清クレアチニン検査を追加すべきである。

## 2 CKD ステージ G4, 5 への専門医・スタッフ介入による予後改善の可能性

腎予後、生命予後の改善に関して、CKD 患者の早期の腎臓専門医への受診が勧められる<sup>A, 3, 4)</sup>一方で、透析治療への導入タイミングに関しては、まだ明確な結論は出されていない。これまで、早期透析導入が導入後の生命予後を改善する可能性が指摘されてきた。事実、海外においても eGFR が比較的高い段階で導入する傾向となっていた。わが国および海外のガイドライン<sup>K ~ M)</sup>で、進行性の腎障害があり、eGFR が 15 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 以下となり、尿毒症に基づく諸症状が出現した際には、透析導入の必要が示されている。しかし、ERA-EDTA レジストリーの前向きコホート研究<sup>9)</sup>や、米国のUSRDS レジストリーを用いた大規模後ろ向きコホート研究など<sup>10)</sup>、高い導入時 eGFR が高い死亡リスクと関連している可能性を示唆する報告などが相次ぎ、腎機能からみた透析導入時期については慎重に検討が進められている。2010 年にオーストラリアおよびニュージーランドにおいて、Cockcroft-Gault 式での eGFR 10 ~ 14 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> での『早期導入群』と 5 ~ 7 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> での『晩期導入群』との間で生命予後を RCT により比較した IDEAL 研究が行われた<sup>11)</sup>。その結果、早期群は晩期群に比べて、総死亡のアウトカム改善効果は認められず、十分に管理され尿毒症症状の出現がない状態であれば、

eGFR 7 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 程度までは導入を遅らせても導入後予後は変わらないと結論づけている。わが国では 2007 年山縣らが日本透析医学会のレジストリーを用い解析し、導入時 eGFR 4～6 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> に対して、各種因子で調整した後も、8 以上で 12 カ月死亡率は有意に高く、2 未満でも統計学的に有意ではなかったが死亡リスクが増大する傾向にあったことを報告している<sup>12)</sup>。これらをふまえ、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013<sup>B)</sup> では推奨グレードは示していないものの、eGFR 8 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> を上限値として設定し、「尿毒症症状の出現のない eGFR 8～14 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 程度での早期導入は、透析導入後の予後改善に寄与しない」とするステートメントが示された。

しかしながら、これらは専門医による十分な管理下のデータであり、非管理下の患者群の生命予後予測に簡単に適応できるものではない。透析導入後の生命予後改善のために、腎不全保存期診療においても一つ重要な点として、透析導入時の腎不全に伴う併存合併症・導入時残存腎機能も指摘されている。透析導入後の生命予後に寄与する導入時併存合併症を検討した複数の研究があるが、フランス REIN レジストリーでは、高齢者（75 歳以上）における非計画的透析導入が生命予後リスクとして報告されている<sup>13)</sup>。スペイン<sup>14)</sup> および米国<sup>15)</sup> の観察研究では、中心静脈カテーテルをアクセスとした場合、それ以外のアクセスに比較して、全入院、感染症関連入院、心血管死亡などの不良な予後と関連することが示されている。DOPPS の米国内のみのデータを使用した報告<sup>16)</sup> では、透析導入患者を 6 カ月間観察した検討で、中心静脈カテーテルを介して導入された患者では、感染症入院が約 2.3 倍に、全入院が約 72% 増加することが報告されている。つまり、非計画導入には、心不全などを伴う急性増悪時の緊急透析導入<sup>13)</sup> や、動静脈瘻などのバスキュラーアクセスの事前準備が間に合わずに血管留置型カテーテルを用いた緊急透析導入を多く包含し、導入後生命予後不良に関与している可能性が高い。こ

れは、上述のように高齢者の緊急透析による医療費の高騰と、導入 1 年以内の死亡原因と密接に関連し、CKD ステージ G3b～5、特に進行した CKD ステージ G4, 5 の患者群の専門医非管理下・医療機関未受診者へのアウトリーチ活動による積極的介入による進行・重症化予防と計画透析導入の必要性を改めて強調するものである。

### 3 アウトリーチ活動による受診勧奨をすべき CKD ステージ G4, 5 の医療機関未受診者の規模

CKD ステージ G3b 以降あるいはステージ G4, 5 の医療機関未受診者数を正確に算定することは、方法論的に難しく、事実これを示す過去の報告は存在しない。また、この規模は各国の医療経済環境や保険事情などにより大幅に異なるため、CKD ステージ G4, 5 の医療機関未受診者数算定には、わが国に限った研究に依ることになる。したがって、ここでは入手が可能であった特定健康診査・特定保健指導の限られた資料に基づく推定をする。

厚生労働省平成 24 年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況<sup>N)</sup>によると、対象者は約 5,281 万人、受診者数は約 2,400 万人であり、特定健診の実施率は 46.2% であった。平成 22 年度からの 3 年間の平均対象者数は約 5,251 万人、平均受診者数は約 2,347 万人で、平均特定健診実施率は 44.7% であったが、平成 20 年度の開始から受診者数は増加し、実施率も平成 23 年度と比較して、1.5 ポイント向上していた。対象者の実施率は、40～74 歳全体で男性 51.4%、女性 41.4% で男性に多い傾向にあったが、65 歳以上では女性の受診率が男性を上回っていた。保険者の種類による実施率は、市町村国保 33.7%、国保組合 42.6%、全国健康保険協会 39.9%、船員保険 38.9%、健康保険組合 70.1%、共済組合 72.7% であった。平成 24 年度の東京都の特定健診受診者は約 327 万人（全国比率約 13.5%、男性 55.3%）で、メタボリックシンドローム該当者は約 45 万人（男

性受診者の約 20%、女性受診者の約 5.5%) で、そのうち高血圧、糖尿病、脂質異常に係る薬剤を内服していない者の数は、約 18 万人 (メタボリックシンドローム該当者に占める男性比率約 43%、女性 26%) であった。全国ではメタボリックシンドローム該当者は約 348 万人 (男性受診者の約 21%、女性受診者の約 6.3%) で、そのうち高血圧、糖尿病、脂質異常に係る薬剤を内服していない者の数は、約 135 万人 (メタボリックシンドローム該当者に占める男性比率約 42%、女性 26%) であった。

こういった背景をふまえて、厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業 (研究協力者、研究事務局) (研究代表者 渡辺毅) 「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病 (CKD) の位置付けに関する検討」では、平成 20 年度の全国 27 都道府県の特定健診受診者のうち、血清クレアチニンを測定し eGFR が算出可能な 554,155 例に対して解析を行った。このうち、eGFR が 30 未満となる GFR 区分 G4, 5 は 1,445 例 (0.26%) であった。このうち問診票で高血圧、糖尿病、脂質異常症の服薬情報が明らかな 1,389 例のうち、いずれの内服もない患者 (「未受診」と定義する) は、239 例 (17.2%) であり、G4 では 151 例、G5 では 88 例が未治療であった。さらに未受診の CKD ステージ G4, 5 の 239 例中で血圧と HbA1c が分かる 209 例において、特定健診時の血圧が収縮期血圧 140 mmHg 以上、かつ / または拡張期血圧 90 mmHg 以上となる高血圧患者は 67 例 (32.1%) であり、そのうち収縮期血圧 160～179 mmHg かつ / または拡張期血圧 100～109 mmHg となるⅡ度高血圧が 14 例 (20.9%)、収縮期血圧 180 mmHg 以上、かつ / または拡張期血圧 110 mmHg 以上となるⅢ度高血圧が 12 例 (17.9%) であった。同様に HbA1c が 6.5% 以上の糖尿病は 10 例 (4.8%)、このうち HbA1c 8.0% 以上が 3 例 (30%) であった。これらの結果は、平成 20 年度単年のデータであり、CKD ステージ G4, 5 の再現性 (継続性) や、透析患者がどれほど含まれているかについては不明であるが、

特定健診受診者全体に対する未受診者は 0.043%、つまり特定健診受診者のうち約 1 万人が未受診の CKD ステージ G4, 5 と予想されたことから、特定健診において CKD を診断し、適切に受診勧奨することが喫緊の課題である。

毎年特定健診を受診する 40～75 歳の保険者のなかにも相当数の「医療機関未受診の CKD ステージ G4, 5 (ステージ G3b～5)」の保険者がいることを考えると、退職者のなかにも同様な中～高齢者が多数いることが示唆される。今後推進される「データヘルス計画」<sup>9)</sup> などにより、各都道府県の CKD ステージ G3b 以上の医療機関未受診者の実態・規模を把握したうえで、アウトリーチ活動による受診勧奨を図ることが重要と考えられる。

#### 参考にした二次資料

- A) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012
- B) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京: 東京医学社, 2013.
- C) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
- D) 厚生労働省. 平成 23 年 (2011) 患者調査概況. 2011
- E) 厚生労働省保健局医局課. 平成 24 年度国民医療費の動向. 2012.
- F) 日本透析学会統計調査委員会. 2013 年図説我が国の慢性透析療法の現況. 2013.
- G) 川渕孝一, 井上裕智, 梶谷恵子ほか. 「高齢者透析に関する医療経済分析」21 世紀政策研究所研究プロジェクト「持続可能な医療・介護システムの再構築」報告書. 2013; P143-149
- H) 厚生労働科学研究費補助金—難治性疾患克服研究事業 (腎疾患対策研究事業) CKD 進展予防のための特定健診と特定保健書道のあり方に関する研究 (研究代表者: 木村健二郎) 「CKD 進展予防のための保険指導教材」. 2013.
- I) 上越市健康福祉部 生活習慣病予防対策室. 上越市の保健事業体制～生活習慣病対策に重点を置いた保健事業の展開～  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001w361-att/2r9852000001w3ap.pdf>
- J) NHK ためしてガッテン 2011 年 09 月 14 日放送「腎臓が突然ダメになる 急増! 沈黙の新現代病」で紹介された尼崎市のチャート表 (NHK により一部改編)  
<http://www9.nhk.or.jp/gatten/archives/P20110914.html>
- K) Hemodialysis Adequacy Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. Am J Kidney Dis 2006; 48: 2-90.
- L) Kelly J, Stanley M, Harris D. Caring for Australians with



Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2005 ; 10 : 46-60.

- M) European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis. European Renal Association. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 7-15.
- N) 厚生労働省. 平成 24 年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況. 2012.
- O) 厚生労働省 保健局ほか. データヘルス計画作成の手引き. 2015.

#### 参考文献

- 1) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population : a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-66.
- 2) Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004 ; 291 : 844-50.
- 3) Nakamura S, Nakata H, Yoshihara F, et al. Effect of early nephrology referral on the initiation of hemodialysis and survival in patients with chronic kidney disease and cardiovascular diseases. *Circ J* 2007 ; 71 : 511-6.
- 4) Black C, Nakata H, Yoshihara F, et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease : a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess* 2010 ; 14 : 1-184
- 5) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 17-28.
- 6) Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 164-71.
- 7) Uchida D, Kawarazaki H, Shibagaki Y, et al. Underestimating chronic kidney disease by urine dipstick without serum creatinine as a screening tool in the general Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; in press.
- 8) Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, et al. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 885-91.
- 9) Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3175-82.
- 10) Wright S, Klausner D, Baird B, et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1828-35.
- 11) Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 609-19.
- 12) Yamagata K, Nakai S, Masakane I, et al. Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation : from analysis of Japanese dialysis initiation survey. *Ther Apher Dial* 2012 ; 16 : 54-62.
- 13) Couchoud C, Labeuw M, Moranne O, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1553-61.
- 14) Lorenzo V, Martn M, Rufino M, et al. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients : an observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 999-1007.
- 15) Wasse H, Speckman RA, McClellan WM. Arteriovenous fistula use is associated with lower cardiovascular mortality compared with catheter use among ESRD patients. *Sem Dial* 2008 ; 21 : 483-9.
- 16) Ng LJ, Chen F, Pisoni RL, et al. Hospitalization risks related to vascular access type among incident US hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 3659-66.

## 2. 慢性腎不全 CKD ステージ G4, 5 へのアウトリーチの必要性

### CQ 1

アウトリーチすべき CKD ステージ G4, 5 の医療機関未受診者は、どの程度存在するか？

#### ● 推奨 ●

グレード D

レベル なし

アウトリーチすべき CKD ステージ G4, 5 の医療機関未受診者は相当数存在することが予想されるが、現状では方法論的に正確数の把握は難しい。

### 解説

CKD ステージ G4, 5 患者への腎臓専門医・保健師の介入により生命予後の改善や医療費削減につながることを示唆される。一方、わが国において「ア

ウトリーチ活動により受診勧奨を必要とする CKD ステージ G4, 5 の医療機関未受診者」の規模を正確に把握する手段は存在しないが、特定健康診断のデータに基づく分析上、相当数の未受診者が存在することが予想される。

## 3. CKD ステージ G4, 5 における降圧療法

腎機能が低下し CKD ステージ G4, 5 であっても、ステージ G3 以前の CKD 患者と推奨される降圧療法について基本的に大きく変わることはない。糖尿病合併 CKD においては、蛋白尿・アルブミン尿の量によらず、すべての A 区分において、降圧目標は 130 / 80 mmHg 未満が推奨される。一方、糖尿病非合併 CKD においてはすべての A 区分で降圧目標は 140 / 90 mmHg 未満を維持するように推奨されるが、A2, A3 区分では糖尿病合併 CKD と同様より厳格に 130 / 80 mmHg 未満を目指すことが推奨される。高齢者の場合、特に CKD ステージ G4, 5 の場合には過降圧により急速に腎機能低下に陥ることがあるので臨床経過を慎重に追わなければならない。

また今までの報告からステージ G3 以前の CKD において蛋白尿・アルブミン尿の多寡は患者の予後を規定し、降圧治療の際の重要な指標であることが明らかにされてきたが、ステージ G4, 5 でもこれは同様であると考えてよい。CKD ステージ G4, 5 であっても蛋白尿の合併により腎予後は悪化するので、できるだけ蛋白尿の減少を目指すべきである。

降圧療法の際、レニン・アンジオテンシン (RA) 系阻害薬が繁用されるが、糸球体内圧の低下などにより急激に腎機能が低下する例も散見されるので、高齢者や動脈硬化の進行例などには注意して使う必要がある。

### 1 降圧療法と蛋白尿

CKD の進展を抑制するのはさまざまな臨床研究から明らかにされ、しかるべき降圧によって GFR の低下速度も遅くなることが示されているが<sup>1)</sup>、実際 2000 年以前の糖尿病非合併 CKD の 11 件の RCT をメタ解析した結果でも、ACE 阻害薬は降圧度と蛋白尿の程度を補正しても腎機能低下を抑制することと、尿蛋白が 1.0 g / 日以上 of 症例では収縮期血圧 130 mmHg 以上で有意な腎機能低下の進行がみられることが示されている<sup>2)</sup>。また糖尿病性腎症では収縮期血圧が低いほど CVD 合併や死亡が少ないことが明らかにされてきたが<sup>3, 4)</sup>、一方で糖尿病非合併 CKD においては、より厳格な降圧目標の意義に関しては必ずしも明らかではないのが現状である。

### 2 糖尿病合併 CKD における RA 系阻害薬の効果

糖尿病合併 CKD において、蛋白尿、アルブミン尿の改善効果が良好なほど腎イベント、CVD イベント抑制効果も良好である<sup>5, 6)</sup>。ACE 阻害薬 (カaptopril) の腎保護作用の検討<sup>7)</sup> では 1 型糖尿病患者で、クレアチニン値の倍化は、ACE 阻害薬群で有意に少なく、48% の低下効果を示したが、その効果はベースラインのクレアチニン値が高いほど大きかった。ACE 阻害薬は死亡・透析・腎移植の複合エンドポイントも 50% 抑制した。これらの効果は降圧とは独立したものであった<sup>7)</sup>。RENNAL 試験<sup>8)</sup> では、一次複合エンドポイントは ARB (ロサルタン) 群で 327 例、プラセボ群で 359 例であり、16% のリスク減少効果を認めた。血清クレアチニン値は 28% の低下、総死亡には差は認めず、降圧

に依存しない心不全による入院の減少、尿蛋白減少 (35%) を認めた。IDNT 試験<sup>9)</sup> では高血圧合併 2 型糖尿病患者 1,715 例、では ARB (イルベサルタン) は一次エンドポイントを、プラセボに比較して 20%、カルシウム拮抗薬 (アムロジピン) に比較して 23% 減少させた。血清クレアチニンの 2 倍化は 33%、37% それぞれ減少させた。末期腎不全の進行は 23% 減少させ、これらの効果は血圧の変化には関係しなかった。全死亡、心血管イベントには 3 群間に差を認めなかった。RENAAL 研究と IDNT 研究を合わせて post hoc 解析した結果<sup>10)</sup> でも血圧低下やアルブミン尿の減少は、心血管イベントリスク低下と関連し、5 mmHg の血圧の低下のハザード比は 0.97 (95% CI 0.94-0.99) であった。収縮期血圧で分類すると、心血管リスク低下とアルブミン尿低下の関連が認められ、130 mmHg 以下へ低下した群でより明らかであった。ARB にて治療を行った群においては、34.5% では血圧が低下したもののアルブミン尿は減少しなかったが、収縮期血圧が低下してもアルブミンレベルが低下しない場合、収縮期血圧 130 mmHg 以下の群においても心血管イベントの更なる低下は認めなかった。ORIENT 試験<sup>11)</sup> ではベースラインの eGFR は 33 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> であったが、末期腎不全への進行が 27% に認められた。ARB (オルメサルタン) 群で 41.1%、プラセボで 45.4% の一次エンドポイント (血清クレアチニン値 2 倍化、末期腎不全、死亡の腎複合イベント) を認めたが、有意差を認めなかった。ARB 群で血圧、蛋白尿、クレアチニンの変化を有意に減少させた。心血管死亡は ARB 群でプラセボに比較して高頻度であったが、心血管イベント、全死亡はプラセボと同様であった。ARB 群で高カリウム血症の頻度は高かった。

### 3 糖尿病非合併 CKD における蛋白尿と腎・心血管予後

糖尿病非合併 CKD の高血圧において A1 区分で

は RA 系阻害薬の優位性が証明されていないが、A2, A3 区分では RA 系阻害薬による腎保護効果が期待できる。米国黒人対象の腎硬化症を対象とした AASK 研究では、ベースラインの GFR 平均は通常降圧群 46 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、厳格降圧群 45.3 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> であったが (CKD ガイド 2012 の推算式で算出したベースライン eGFR 25.2 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)、到達血圧は正常降圧群で 141/85 mmHg、積極降圧群で 128/78 mmHg、蛋白尿合併の有無にかかわらず厳格降圧群 (目標血圧 125/75 mmHg 未満 (平均動脈圧 92 mmHg 未満)) の通常降圧群 (目標血圧 140/90 mmHg 未満 (平均動脈圧 107 mmHg 未満)) に対する腎機能低下速度の抑制効果は認められなかった<sup>12)</sup>。また蛋白尿 (> 300 mg/日) を有する群では ACE 阻害薬はカルシウム拮抗薬や  $\beta$  遮断薬よりも腎機能障害進行を抑制できることが示されている<sup>13)</sup>。

AASK Extension コホート解析<sup>14)</sup> では、追跡期間は 8.8 ~ 12.2 年間。尿蛋白/クレアチニン比 > 0.22 以上の群では、eGFR は厳格降圧群、41.4 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>; 通常降圧群、38.5 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> (CKD ガイド 2012 の推算式から算出したベースライン eGFR 25.0 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)。平均血圧は、コホート期間では積極降圧群で 131/78 mmHg、通常降圧群で 134/78 mmHg であった。両群では一次エンドポイント (血清クレアチニン 2 倍化、末期腎不全への進展、死亡の複合イベント) には差を認めなかった。しかしベースラインの蛋白尿のレベルによって結果は異なり、0.22 g/gCr 以上の群で、積極降圧の腎不全進行抑制効果を認めた。このことから蛋白尿合併症例 (尿蛋白/クレアチニン比 > 0.22, 尿蛋白 > 0.3 g/日に相当) では厳格降圧群のほうが通常降圧群よりも腎機能低下速度の抑制効果が認められたが、蛋白尿非合併例では厳格降圧群の通常降圧群に対する優位性は認められなかった。またカルシウム拮抗薬 (アムロジピン) に比較して、ACE 阻害薬 (ラミプリル) は有意に GFR 低下を抑制していることが示されている<sup>13)</sup>。

MDRD 研究のサブ解析<sup>15)</sup>で、尿蛋白 0.25 g/日以上で厳格降圧群において蛋白尿の増加が抑制され、尿蛋白 1 g/日以上では腎機能低下速度の抑制が観察された。MDRD Extension コホート解析<sup>16)</sup>では、尿蛋白 1 g/日以上において ESKD と死亡について厳格降圧群の優位性が認められた。REIN-2 試験は<sup>17)</sup>、蛋白尿を有する非糖尿病性腎症 338 例に対して ACE 阻害薬 (ラミプリル) 2.5 ~ 5 mg をベースに投与し、通常降圧 (拡張期血圧 90 mmHg 以下) または積極降圧 (130/80 mmHg 以下) を達成するために、カルシウム拮抗薬 (フェロジピン) 5 ~ 10 mg を追加した。ベースラインの eGFR 34.1 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> (CKD ガイド 2012 の推算式から算出したベースライン eGFR 19.5 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) であるが、積極降圧群の 23%、通常降圧群の 20% が末期腎不全へ進行し、尿蛋白 3 g/日以上群、1 ~ 3 g/日群とともに厳格降圧の有効性を認めなかった。ESRD への進展には、収縮期血圧高値はリスク増加と関連したが、拡張期血圧とは関連は認めなかった。また AASK, MDRD, REIN-2 を対象にして解析したシステマティックレビュー<sup>18)</sup>では、厳格降圧群 (目標血圧値 125 ~ 130/75 ~ 80 mmHg 未満) と通常降圧群 (同 140/90 mmHg 未満) を比べても腎イベントの発生に有意差を認めなかったものの、蛋白尿を認める例に限れば厳格降圧群のほうで腎イベントの抑制傾向を認めた。

退役軍人のコホート研究では<sup>19)</sup>、43.3% が糖尿病症例で、平均フォローアップ期間 5.8 年間での死亡率 (73.5 例/1,000 例・年) は、収縮期血圧 140 ~ 160 mmHg、拡張期血圧 80 ~ 90 mmHg が、最も予後が良好であり、この範囲外の血圧帯では生命予後の悪化を認めた。

GISEN 試験<sup>20)</sup>では尿蛋白 3 g/日以上群において、GFR の低下 (末期腎不全) は ACE 阻害薬 (ラミプリル) 群で有意に低下していた。ACE 阻害薬群において蛋白尿の減少した患者は、GFR の低下が軽度であり、これは降圧には依存しない作用で、心血管イベントには有意差は認められなかった。

#### 4 診療ガイドラインにおける蛋白尿、アルブミン尿の取り扱いと推奨薬物治療の現状

以上のような背景のもとに最近の診療ガイドラインが作成されてきたが、KDIGO-BP ガイドライン<sup>A)</sup>では、蛋白尿、アルブミン尿レベルが A1 区分の糖尿病非合併、および合併 CKD の降圧目標はともに 140/90 mmHg 以下、A2, A3 区分の糖尿病非合併および合併 CKD ではともに 130/80 mmHg 以下の降圧目標が提示されている。日本腎臓学会の CKD 診療ガイドライン 2013<sup>B)</sup>では、糖尿病合併 CKD では、すべての A 区分で 130/80 mmHg 未満を推奨し、糖尿病非合併 CKD の降圧目標はすべての A 区分で 140/90 mmHg 未満を推奨するが、特に A2, A3 区分では、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指している。これらの後に発表された日本高血圧学会の JSH2014<sup>C)</sup>でも、糖尿病合併 CKD では、すべての A 区分で 130/80 mmHg 未満を推奨し、糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、A1 区分で 140/90 未満、A2, A3 区分ではより低値の 130/80 未満を目指すことが推奨されており、これは CKD 診療ガイドライン 2013 と同一である。

また CKD 合併高血圧の薬物療法に関しては、腎保護効果は糸球体高血圧の程度が強い (=尿蛋白・アルブミン排泄量が多い) ほど治療効果は高いと考えられていることから、その点で優れる RA 系阻害薬が治療薬の主力であるのは間違いない。腎臓学会・高血圧学会とも糖尿病合併高血圧には ARB・ACE 阻害薬を推奨し、糖尿病非合併 CKD の降圧療法に関しても蛋白尿陽性例で ARB・ACE 阻害薬を積極的適応として推奨している。しかし糖尿病非合併 CKD 蛋白尿陰性例ではカルシウム拮抗薬やサイアザイド系利尿薬も適応ありとされており、RA 系阻害薬単独の推奨となっていない。さらに ARB, ACE の併用に関しては、腎機能低下が副作用として高頻度に起きることが報告されており<sup>21, 22)</sup>、原則として併用は推奨されない。



### 参考にした二次資料

- A) KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 ; 2 (Suppl) : 337-414.
- B) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京:東京医学社. 2013.
- C) 日本高血圧学会編. 高血圧治療ガイドライン 2014. 東京:ライフサイエンス出版. 2014.

### 参考文献

- 1) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes : A consensus approach. National kidney foundation hypertension and diabetes executive committees working group. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 646-61.
- 2) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease : The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-52.
- 3) Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (ukpds 36) : Prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 412-9.
- 4) de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 883-92.
- 5) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004 ; 110 : 921-7.
- 6) Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007 ; 56 : 1727-30.
- 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-62.
- 8) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-9.
- 9) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-60.
- 10) Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy : A post hoc analysis of the combined renal and idnt trials. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 1493-9.
- 11) Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy : A multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2011 ; 54 : 2978-86.
- 12) 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 : 2421-31.
- 13) 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 : 2719-28.
- 14) Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 918-29.
- 15) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 754-62.
- 16) Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease : Long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 342-51.
- 17) Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2) : multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 939-46.
- 18) Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, et al. Systematic review : Blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 541-8.
- 19) Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 1442-9.
- 20) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The gisen group (gruppo italiano di studi epidemiologici in nefrologia). *Lancet* 1997 ; 349 : 1857-63
- 21) Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ontarget study) : A multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 547-53
- 22) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1892-903

## 3. CKD ステージ G4, 5 における降圧療法

## CQ 1

## CKD ステージ G4, 5 の降圧目標値は？

## ● 推奨 ●

●糖尿病合併 CKD の降圧目標は、

グレード B

レベル 1

すべての A 区分において、130 / 80 mmHg 未満を推奨する。

●糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、

グレード A

レベル 1

すべての A 区分において、140 / 90 mmHg 未満に維持するよう推奨する。

グレード C

レベル 1

ただし、A2, A3 区分では、より低値の 130 / 80 mmHg 未満を目指すことを推奨する。

グレード C

レベル 1

収縮期血圧 110 mmHg 未満の降圧には、重症動脈疾患の合併の有無を評価し、注意深くフォローする。

## 解説

本 CQ では、降圧療法が CKD ステージ G4, 5 の進行自体の抑制、また合併する CVD を抑制するための降圧目標のエビデンスについてステージ G3b を対象とした試験も含めて検索を行った。

### 糖尿病合併 CKD における CKD 進行抑制と CVD 発症抑制のための降圧療法

IDNT 試験の post hoc 解析<sup>1)</sup>では、1,715 例の 2 型糖尿病患者で、CKD ガイド 2012 の推算式から算出したベースラインの eGFR 31.3 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>。収縮期血圧 120 mmHg までの降圧は腎イベントの低下

を認め、この 120 mmHg を超えた場合には逆に全死亡の増加を認めた。拡張期血圧と腎予後には相関を認めなかったが、拡張期血圧 85 mmHg 以下から、拡張期血圧値と全死亡には負の相関を認めている。拡張期血圧 10 mmHg の低下は、心筋梗塞の 61% の相対リスクの増加を認めた。収縮期血圧、拡張期血圧の低下は、心筋梗塞と心不全のリスクを増加させ、脳卒中のリスクを低下させるという相反する結果となった。しかし、post hoc 解析としての限界があり、特に拡張期血圧の低値は、動脈硬化の進展自体を反映するため、因果の逆転の要素も考慮される<sup>2)</sup>。

### 糖尿病非合併 CKD における降圧療法

MDRD 試験<sup>3)</sup>では、GFR 25 ~ 55 mL / 分 / 1.73



m<sup>2</sup> のグループ 1 (1,585 例) および GFR13 ~ 24 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> のグループ 2 (2,255 例) に振り分けられ、25% は慢性糸球体腎炎、25% は多発性嚢胞腎、5% 以下に 2 型糖尿病性腎症であった。グループ 1 では、厳格降圧群 (目標血圧 125/75 mmHg 未満 (平均動脈圧 92 mmHg 未満)) は、通常降圧群 (目標血圧 140/90 mmHg 未満 (平均動脈圧 107 mmHg 未満)) と比較して GFR の低下には有意な効果を認めなかったが、尿蛋白 1 g/日以上以上の群では厳格降圧の効果を認める傾向であった。グループ 2 では、1 g/日以上以上の群でも同様に GFR の低下に対して厳格降圧の効果を認める傾向であったが、この効果はグループ 1 よりも減弱していた。末期腎不全の進展や死亡には有意差を認めなかった。このように積極降圧は、蛋白尿を有する患者で、統計学的な有意差を認めなかったが、GFR 低下を遅らせる傾向を認めた。一方、MDRD 本研究後のサブ解析<sup>4)</sup> では、尿蛋白 0.25 g/日以上では厳格降圧群において蛋白尿の増加が抑制され、さらに尿蛋白 1 g/日以上では腎機能低下速度の抑制が観察された。

MDRD Extension コホート解析<sup>5)</sup> では、The MDRD 研究 (1989 ~ 1993) の本研究終了後にコホート期間として平均 6.2 年間フォローアップした。グループ 1 では積極降圧によるハザード比は、腎不全の進行に対しては 0.68、複合的アウトカムに対しては 0.77 の低下を示したが、グループ 2 ではこの傾向は減弱していた。このように DM 非合併 CKD では、中~高度腎機能低下している患者においても、積極降圧により腎不全進行を遅らせる可能性が示唆され、全体および尿蛋白 1 g/日以上において ESKD について厳格降圧群の優位性が認められた。

また、CKD の進行を検討した 11 件のランダム化比較試験 (非糖尿病性 CKD 患者 1,860 例) の患者データを用いた回帰分析<sup>6)</sup> では、ベースラインの平均 eGFR 21.9 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、311 例が末期腎不全に進行した。収縮期血圧 110 ~ 129 mmHg および蛋白尿 2 g/日未満に管理できた症例で最も腎機能障害進行が緩徐であった。この解析では、収縮期血圧

130 mmHg 未満に達しなかった症例で尿蛋白 1 g/日以上の場合腎機能障害が進行したが、1 g/日未満の場合には進行を認めなかった。ACE 阻害薬の投与は、血圧および尿蛋白で補正しても、末期腎不全リスクを低下させた。血圧高値および尿蛋白 1 g/日以上が腎障害進行には高いリスクであった。尿蛋白 1 g/日以上以上の患者では収縮期血圧 110 ~ 129 mmHg にコントロールすることが有効であり、110 mmHg 以下の場合には逆にリスクを増加させる可能性が示されている。

CKD ステージ G3 ~ 5 区分を対象とした KEEP 観察研究<sup>7)</sup> では、16,129 例の eGFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の症例を対象とした。ベースライン eGFR 46 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>。43% は糖尿病症例であり、2.87 年の間に 320 例が末期腎不全に進行した。血圧が高いほど末期腎不全への進展が多く、収縮期血圧 140 mmHg より進展がみられた。130 ~ 139 mmHg の収縮期血圧帯が末期腎不全への進行率が最も低く、130 mmHg 未満での ESKD への進行率の減少は認められなかった。

CKD を対象としたメタ解析<sup>8)</sup> では、主要心血管イベントに対する 5 mmHg の収縮期血圧の低下によるリスク低下は、eGFR < 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の群においても、45 ~ 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> と比較して差を認めなかった。

米退役軍人データベースの CKD コホート研究<sup>9)</sup> では、死亡リスクは 120 mmHg 以下の群では、120 ~ 139 mmHg 群に比較して高値であった。収縮期血圧が 120 mmHg 以下の群での生命予後の悪化は、eGFR < 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> と ≥ 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の間では差を認めなかった。

台湾の 2 つの医療施設の対象で行われたコホート研究<sup>10)</sup> では、2,131 例の CKD ステージ G3、4 のうち 939 例が DM 例であったが、収縮期血圧と心血管イベント、腎イベントおよび全死亡の間に J 型現象は認められなかった。

米国で行われたコホート研究<sup>11)</sup> は、ベースライン eGFR 32 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、全 860 例中約 50% が

糖尿病症例、血圧高値群では透析導入リスクが高く、低い血圧群では、全死亡のリスクが高かった。全死亡リスクは、sBP < 133 mmHg で最も高く、133 ~ 154 mmHg の群で最も低く、収縮期血圧と全死亡の間には U 型現象を認めた。拡張期血圧では < 65 mmHg の群で死亡リスクが最も高かった。拡張期血圧と生命予後の負の相関は、動脈硬化疾患の既往のある群でのみ認められ、同じような傾向は収縮期血圧でも認められた。eGFR < 20 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の群では、収縮期および拡張期血圧が低い群において死亡リスクの上昇を認め、eGFR 30 ~ 40 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の群ではこの傾向は認めなかった。

## 降圧目標のまとめ

これらのエビデンスをもとに、糖尿病合併 CKD における降圧目標として、CKD 進行抑制効果および脳卒中を中心とした CVD 抑制効果のバランスを重視し、A 区分にかかわらず 130/80 mmHg 未満を推奨グレード B とした。

糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、エビデンスレベルと推奨グレードに基づき階層化して提示することとした。すなわち、CKD の進行抑制および CVD の発症抑制の両面から、すべての A 区分において、少なくとも 140/90 mmHg 未満を降圧目標とすることを強く推奨する（推奨グレード A）。一方、糖尿病非合併 CKD でも蛋白尿を合併する場合（A2, A3 区分）では、推奨グレード C1 ではあるが、より低値の 130/80 mmHg 未満の降圧を目指すことを推奨した。

## Jカーブないし U 型現象について

上記のエビデンスからも CVD のうち脳卒中抑制のためには収縮期血圧 130 mmHg 未満への降圧は有効とされるが、一方、過度の降圧により逆に心筋梗塞や死亡率が増加する懸念が Jカーブ現象として報告されている。さらに動脈硬化病変が高度の CKD では過剰降圧による AKI のリスクも懸念されている。

本 CQ の対象ではないが、透析患者では、血圧値と生命予後の間には U 型現象を認め、低い血圧群と高い血圧群で生命予後低下を認め、透析患者では高血圧と心血管イベント発症の間に有意な相関を認めないことは、低栄養や低心機能による血圧低下が関連することが指摘されている。また収縮期血圧 180 mmHg までは血圧値と脳卒中発症との関連は明らかではない。

これらのエビデンスからは、CKD ステージ G4, 5 においては、収縮期血圧 110 mmHg 未満の降圧には、重症動脈疾患の合併の有無を評価し、注意深くフォローすることを喚起する。

## ステージ G4, 5 の CKD に対する RA 系阻害薬の使用上の注意点

前文にも解説した通り CKD ステージ G4, 5 においても RA 系阻害薬は有用である<sup>12, 13)</sup>。エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 では、高血圧治療の第一選択薬として糖尿病合併 CKD においては A1 区分では推奨グレード C1 として、A2, A3 区分では推奨グレード A として RA 系阻害薬を推奨している。糖尿病非合併 CKD の A1 区分における第一選択薬として、RA 系阻害薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬を推奨グレード B として推奨され、A2, A3 区分では推奨グレード B として RA 系阻害薬を推奨されている。

CKD ステージ G4, 5 では、RA 系阻害薬をすでに使用している場合が多いが、RA 系阻害薬を継続する場合には、eGFR の低下進展に伴う血清カリウムの上昇、および過剰降圧に十分注意する必要がある。

CKD ステージ G4, 5 においては、副作用を考慮して RA 系阻害薬を高用量より使用せず、減量開始することも場合によって推奨される。RA 系阻害薬を第一選択とした治療において降圧目標が達成できないときには、RA 系阻害薬を増量せずに、第二選択薬としての長時間作用型カルシウム拮抗薬、ループ利尿薬による併用療法を行うことを推奨する。

## 今後の課題

DM 非合併 CKD の腎・心血管イベントおよび生命予後に関する降圧目標のエビデンスは十分ではないが、現在、NIH 主導で厳格降圧（収縮期血圧 120 mmHg 未満）と標準的降圧治療（140 mmHg 未満）を比較する SPRINT 試験（Systolic Blood Pressure Intervention Trial）が進行中である。DM 非合併 CKD に関しては、原疾患別の RCT や降圧目標の検討も必要である。最近発表された Halt Progression of Polycystic Kidney Disease (HALT-PKD) Study<sup>14)</sup> は、558 例の高血压を合併した常染色体優性遺伝多発嚢胞腎 (ADPKD)（推算 GFR > 60 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>）を対象として、標準降圧（120 / 70 ~ 130 / 80 mmHg）と厳格降圧（95 / 60 ~ 110 / 75 mmHg）の効果を検討し、厳格降圧は、腎容積増加率を減少させ、アルブミン尿や左室肥大を減少させた。全体の GFR 低下には影響を認めなかったが、短期的（4 カ月）には厳格降圧群で eGFR 低下率は高く、長期的（96 カ月）にみると統計的に有意ではないものの逆に eGFR 低下率は低かった。この結果からも患者の原疾患、年齢、血圧日内変動、季節性血圧変動に応じたテーラーメイド降圧治療の重要性が示唆される。また降圧治療に対する効果の不均一性や RA 系阻害薬の有害事象を予測するマーカーの検討などが今後の課題としてあげられる。

### 文献検索

検索は PubMed（キーワード：chronic kidney disease, antihypertensive treatment, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin II receptor antagonist (ARB), Ca antagonist, thiazide diuretics) にて、2014 年 11 月までの文献を対象として検索し、検索結果の中から本 CQ に関する論文を選択した。

### 参考文献

- 1) Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin ii receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial : clinical implications and limitations. *Journal of the American Society of Nephrology* : J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 3027-37.
- 2) Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy : A post hoc analysis of the combined renaal and idnt trials. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 1493-9.
- 3) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-84.
- 4) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 754-62.
- 5) Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease : Long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 342-51.
- 6) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease : The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-52.
- 7) Peralta CA, Norris KC, Li S, et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease : The kidney early evaluation program (keep). *Arch Intern Med* 2012 ; 172 : 41-7.
- 8) Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease : Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2013 ; 347 : f5680
- 9) Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 1442-9.
- 10) Chiang HP, Lee JJ, Chiu YW, et al. Systolic blood pressure and outcomes in stage 3-4 chronic kidney disease patients : Evidence from a taiwanese cohort. *Am J Hypertens* 2014 ; 27 : 1396-407.
- 11) Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 1257-62.
- 12) Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 131-40.
- 13) Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy : a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 3117-25.
- 14) Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. the HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2256-66.

# アブストラクトテーブル

## CQ 1

文献番号 1	
著者発表年	Pohl MA, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 3027-37.
研究デザイン	ランダム化比較試験の post hoc 解析
P	41,715 例の 2 型糖尿病患者で 135/85 mmHg 以上の高血圧を合併している。900 mg 以上のアルブミン尿を認め、血清クレアチニンは女性では 1.0 ~ 3.0 mg/dL、男性では 1.2 ~ 3.0 mg/dL の腎機能障害を示している。
I	ARB (イルベサルタン)、カルシウム拮抗薬 (アムロジピン)、プラセボに均等に割り付けを行った。
C	一次エンドポイントはクレアチニンの倍化、末期腎不全、透析導入、全死亡。
O	対象の組み込み時期は 1996 ~ 1999 年。平均追跡期間は 2.6 年間。到達した収縮期血圧が腎予後に関連していた。収縮期血圧 149 mmHg 以上において 134 mmHg 以下に比較して 2.2 倍クレアチニン倍化および末期腎不全のリスクが増加していた。120 mmHg までの降圧は腎イベントの改善を認めた。この閾値を超えた場合には全死亡の増加を認めた。ARB (イルベサルタン) の腎保護効果は 120 mmHg までの降圧で認めた。拡張期血圧と腎予後には相関を認めなかった。
コメント	2 型糖尿病合併 CKD では RA 系阻害薬を併用して収縮期血圧 120 ~ 130 mmHg を降圧目標として推奨する。

文献番号 2	
著者発表年	Holtkamp FA, et al. Eur Heart J 2011 ; 32 : 1493-9
研究デザイン	ランダム化比較試験の post hoc 解析
P	RENAAL と IDNT を複合した結果を用いた。ベースラインから 6 カ月までの収縮期血圧とアルブミン尿の変動や一致性を検討した。引き続いた 6 カ月で、収縮期血圧とアルブミン尿と心血管イベントとの関係を検討した。
I	尿蛋白を有する 2 型糖尿病患者
C	腎機能, 尿蛋白
O	対象の組み込み時期は 2001 ~ 2004 年。研究期間 4 週間。ABR にて治療を行った群では、34.5% で血圧が低下したが、アルブミン尿は減少しなかった。初期の血圧低下やアルブミン尿の減少は、心血管保護と関連し、5 mmHg の血圧の低下のハザード比は 0.97 (95% CI 0.94-0.99)、アルブミン尿と血圧との関連のハザード比は 0.87 (95% CI 0.76-0.99) であった。収縮期血圧で分類すると、心血管リスク低下とアルブミン尿低下の関連が認められた。130 mmHg 以下への低下した患者ではより明らかであった。
コメント	ARB の収縮期血圧やアルブミン尿に対する反応は、個別に認められ、RA 系阻害治療による心血管イベント改善を目標にするためには、血圧とアルブミン尿の両方をターゲットにすることが必要である。

文献番号 3	
著者発表年	Klahr S, et al. N Engl J Med 1994 ; 330 : 877-84.
研究デザイン	ランダム化比較試験
P	GFR 25 ~ 55 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> のグループ 1 (1,585 例) および GFR 13 ~ 24 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> のグループ 2 (2,255 例)。
I	グループ 1 に対し、正常蛋白食 1.3 g/kg/日、低蛋白食 0.58 g/kg/日、グループ 2 に対して超低蛋白食 0.28 g/kg/日、血圧に関しては、通常降圧 (平均血圧 107 mmHg 以下) 群と積極降圧 (92 mmHg 以下) 群に振り分ける



C	一次エンドポイントは、GFR 低下の程度
O	対象の組み込み時期は 1989 ~ 1993 年 . 平均追跡期間は 2.2 年間 . グループ 1 では、低蛋白食および厳格な降圧は、GFR の低下には有意な差を認めなかった . グループ 2 では、超低蛋白食は GFR の低下速度を遅らせる傾向は認めしたが、統計的に有意ではなかった ( $p < 0.07$ ) . 末期腎不全の進展や死亡には差を認めなかった . 積極降圧は、蛋白尿を有する患者で、GFR 低下を遅らせた .
コメント	中等度の GFR 低下した患者に対する蛋白制限の効果は小さく、高度 GFR 低下の患者でも超低蛋白食の有意な効果は認められなかった . 積極降圧は、蛋白尿を有する患者で、GFR 低下を遅らせた .

文献番号 4	
著者発表年	Peterson JC, et al. Ann Intern Med 1995 ; 123 : 754-62.
研究デザイン	ランダム化比較試験のサブ解析
P	グループ A 585 例は GFR 25 ~ 55 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> , グループ B 255 例は GFR 13 ~ 24 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> .
I	通常降圧群 (平均血圧 107 mmHg 未満 (60 歳未満), 113 mmHg 未満 (61 歳以上)), 積極降圧群 (平均血圧 92 mmHg 未満 (60 歳未満), 98 mmHg 未満 (61 歳以上))
C	一次エンドポイントは、GFR の低下、蛋白尿
O	対象の組み込み時期は 1989 ~ 1993 年 . 平均追跡期間は 2.2 年間 . グループ A および B において、尿蛋白が多い例において、降圧による GFR 低下抑制効果が認められた . グループ A および B において GFR の低下は血圧高値に相関を認めしたが、蛋白尿が多い例においてこの傾向を認めた . 降圧レベルがより低い場合は、尿蛋白を減少させ、GFR の低下を減少させた .
コメント	尿蛋白 1 g/日以上の場合は、平均血圧 92 mmHg (125/75 mmHg), 尿蛋白 0.25 ~ 1.0 g/日の場合 98 mmHg (130/80 mmHg) が目標と考えられた . 尿蛋白を減少させる降圧度が、GFR 低下を遅らせる目標と考えられた .

文献番号 5	
著者発表年	Sarnak MJ, et al. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 342-51.
研究デザイン	ランダム化比較試験後のコホート研究
P	The MDRD study (1989 ~ 1993) の対象患者をフォローアップ、非糖尿病患者で、GFR が 13 ~ 55 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> の 840 例
I	積極降圧群 (平均血圧 92 mmHg 以下), 通常降圧群 (平均血圧 107 mmHg 以下)
C	一次エンドポイントは、腎不全の進行、複合的アウトカム (死亡)
O	対象の組み込み時期は 1989 ~ 1993 年 . 平均追跡期間は 4 年間 . 積極降圧によるハザード比は、腎不全の進行に対しては 0.68, 複合的アウトカムに対しては 0.77 の低下を示した .
コメント	非糖尿病で、中~高度腎機能低下している患者では、積極降圧により腎不全進行を遅らせる可能性が示唆された .

文献番号 6	
著者発表年	Jafar TH, et al. Ann Intern Med 2003 ; 139 : 244-52.
研究デザイン	11 件のメタ回帰分析 (非糖尿病性 CKD 患者 1,860 例)
P	MEDLINE にて降圧治療の効果を検討した 11 のランダム化比較試験において、1977 ~ 1999 年の間に発表された試験で、非糖尿病患者で、GFR の低下している症例を対象にして、ACE 阻害薬を含めた降圧薬の検討と、ACE 阻害薬を含んでいない降圧薬の検討を比較した
I	—
C	エンドポイントは、クレアチニンの倍化、慢性透析の導入

○	平均 2 年間観察. 311 例が末期腎不全に進行し, 収縮期血圧 110 ~ 129 mmHg へのコントロールと尿蛋白 2 g/日以下では, 腎障害進行のリスクは低かった. ACE 阻害薬の投与は, 血圧および尿蛋白で補正しても, リスクを低下させた. 血圧高値および尿蛋白 1 g 以上が腎障害進行には高いリスクであった.
コメント	尿蛋白 1g 以上の患者では収縮期血圧 110 ~ 129 mmHg にコントロールすることが有効であり, 110 mmHg 以下の場合には逆にリスクを増加させる可能性がある.

文献番号 7	
著者発表年	Peralta CA, et al. Arch Intern Med 2012 ; 172 : 41-7.
研究デザイン	コホート研究
P	16,129 例の eGFR 60 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> 未満の症例を対象とした. 150/90 mmHg 未満のコントロール不良の頻度も検討した.
I	—
C	末期腎不全への進行
○	対象の組み込み時期は 2000 年より開始. 平均追跡期間は 2.87 年間. 平均年齢は 69 歳で 25% は黒人, 6% はヒスパニック, 43% は糖尿病症例であった. 2.87 年の間に 320 例が末期腎不全に進行した. 血圧が高いほど末期腎不全への進展が多く, 収縮期血圧 140 mmHg より進展がみられた. 年齢および性別で補正した後に収縮期血圧 130 mmHg 以下に比較して, 130 ~ 139 ; 1.08, 140 ~ 149 ; 1.72, 150 以上 ; 3.36 と, 血圧の上昇とともにリスクが上昇した. すべての因子で補正した場合, 1.27, 140 ~ 149 ; 1.36, 150 以上. 拡張期血圧に関しては 90 mmHg 以上では, 60 ~ 74 mmHg に比較して, HR 1.81 (95% CI, 1.33-2.45) であった. 80 mmHg の高い脈圧では, 50 mmHg に比較してリスクの上昇を認めた (HR 1.81 (95% CI, 1.33-2.45). 収縮期血圧で補正するとこの関連は減弱した. 33% の症例で 150/90 mmHg 以上のコントロール不良例で, 収縮期のみの高血圧であった.
コメント	非糖尿病性腎症の患者に対して, ACE 阻害薬にカルシウム拮抗薬を追加する積極降圧の腎保護効果は明らかではなかった.

文献番号 8	
著者発表年	Ninomiya T, et al. BMJ 2013 ; 347 : f5680
研究デザイン	メタ解析
P	プラセボまたは他の降圧薬との間で降圧によるイベント抑制効果について比較した RCT, あるいは異なる降圧目標間でのイベント抑制効果を比較した RCT
I	26 の RCT (152,290 症例, そのうち 30,295 例が腎機能低下例 (eGFR < 60 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> で定義)
C	全死亡, 心血管イベント (脳卒中, 心筋梗塞, 心不全, 心血管死)
○	CKD を対象としたメタ解析では, 主要心血管イベントに対する 5 mmHg の収縮期血圧の低下によるリスク低下は, eGFR < 45 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> の群においても, 45 ~ 60 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> と比較して差を認めなかった. 収縮期血圧 5 mmHg 低下の効果は, 各 eGFR レベルにおいて ACE 阻害薬, CCB, 利尿薬の薬剤間の効果に差を認めなかった.
コメント	収縮期血圧 140 ~ 160 mmHg, 拡張期血圧 80 ~ 90 mmHg が, 最も予後が良好であり, この範囲外の血圧帯では生命予後の悪化を認めた.

文献番号 9	
著者発表年	Kovesdy CP, et al. JAMA Intern Med 2014 ; 174 : 1442-9.
研究デザイン	コホート研究

P	米退役軍人データベースのコホート研究での CKD の診断には、eGFR < 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> とコントロール不良の高血圧を認めた症例である。
I	0 か 1 剤の内服下で収縮期血圧 130 ~ 180 mmHg, 2 剤以上; 130 ~ 170 mmHg, 3 剤; 130 ~ 160 mmHg, 4 剤以上; 130 ~ 150 mmHg をベースラインの血圧を対象とし、現在進行中である SPRINT 試験と同様にした。フォローアップ期間における sBP と dBP は、120 mmHg 以下群では、120 ~ 139 mmHg に比較して常に低値であった。
C	複合心血管イベント (心不全, 虚血性脳卒中, 心筋梗塞, 冠動脈疾患による死亡)
O	米退役軍人データベースの CKD コホート研究では、死亡リスクは 120 mmHg 以下の群では、120 ~ 139 mmHg 群に比較して高値であった。sBP が 120 mmHg 以下の群での生命予後の悪化は、eGFR < 30mL/分/1.73 m <sup>2</sup> と ≥ 30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の間では差を認めなかった。
コメント	主要心血管イベントに対する 5 mmHg の収縮期血圧の低下によるリスク低下は、eGFR < 45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の群においても、45 ~ 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> と比較して差を認めなかった。

## 文献番号 10

著者発表年	Chiang HP, et al. Am J Hypertens 2014 ; 27 : 1396-407.
研究デザイン	コホート研究
P	対象は 2002. 11 ~ 2009. 5 の間、南台湾の 2 つの医療施設の患者で、3,749 例が試験にエントリーされ、2010. 7 までフォローアップを行った。最初の 3 カ月で 90 例が脱落した。2,144 例の CKD 3, 4 を対象とした。血圧測定は水銀柱もしくは自動血圧計で、座位で 10 分安静後に測定した。1 回目の血圧を 2 回平均を診察時記録した。すべての症例で、フォローアップ中に 3 ~ 7 回の血圧記録を行った。ベースラインの平均収縮血圧が 90 mmHg 未満の 13 例が除外された
I	平均フォローアップ期間は 2.91 年であった。収縮期血圧で、96 ~ 110, 111 ~ 120, 121 ~ 140, > 140 mmHg の 4 群に分類した。2,131 例の CKD3, 4 の内 939 例が DM 例である。平均年齢は 64.2 ± 13.5 歳で、64.6% が男性、63.5% に高血圧であった。
C	全死亡, 心血管イベント, 末期腎不全 (透析, 腎移植), 急速な腎機能低下
O	台湾の 2 つの医療施設の対象で行われたコホート研究では、平均フォローアップ期間は 2.91 年であった。収縮期血圧で、96 ~ 110, 111 ~ 120, 121 ~ 140, > 140 mmHg の 4 群に分類した。2,131 例の CKD 3, 4 の内 939 例が DM 例である。平均年齢は 64.2 ± 13.5 歳で、64.6% が男性、63.5% に高血圧であった。COX 比例モデルにおいて、収縮期血圧と心血管イベント、腎イベントおよび全死亡の間に J 型現象は認められなかった。
コメント	死亡リスクは 120 mmHg 以下の群では、120 ~ 139 mmHg 群に比較して高値であった。収縮期血圧が 120 mmHg 以下の群での生命予後の悪化は、eGFR < 30mL/分/1.73 m <sup>2</sup> と ≥ 30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の間では差を認めなかった。

## 文献番号 11

著者発表年	Kovesdy CP, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 1257-62.
研究デザイン	コホート研究
P	1991 年 1 月から 2004 年 12 月に米国で行われたコホート研究、ベースライン eGFR 32 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> (CKD ステージ 3b), 約 50% が糖尿病症例, 860 例 (平均年齢 68.1 ± 10.1 歳, 99.1% 男性, 24.4% 黒人)
I	—
C	全死亡



○	血圧高値群では透析導入リスクが高く、低い血圧群では、全死亡のリスクが高かった。全死亡リスクは、sBP < 133 mmHg で最も高く、133 ~ 154 mmHg の群で最も低かった。収縮期血圧と全死亡の間にはU型現象を認めた (p = 0.009)。拡張期血圧では < 65 mmHg の群で死亡リスクが最も高かった。拡張期血圧と生命予後の負の相関は、動脈硬化疾患の既往のある群でのみ認められ、同じような傾向はsBPでも認められた。eGFR < 20 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の群において、収縮期および拡張期血圧が低い群において死亡リスクの上昇を認め、eGFR 30 ~ 40 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の群ではこの傾向は認めなかった。
コメント	収縮期血圧と心血管イベント、腎イベントおよび全死亡の間にJ型現象は認められなかった。

文献番号 12	
著者発表年	Hou FF, et al. N Engl J Med 2006 ; 354 : 131-40.
研究デザイン	ランダム化比較試験
P	422 例を対象とした RCT で、8 週間の run-in 期間の後、104 例のグループ 1 では、血清クレアチニンは 1.5 ~ 3.0 mg/dL で、ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) 20 mg を投与した群、グループ 2 (224 例) では、血清クレアチニン 3.1 ~ 5.0 mg/dL の対象を、ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) 20 mg 投与 (112 例)、プラセボ (112 例) に振り分け、平均 3.4 年のフォローアップした。すべての対象が古典的な降圧薬を内服している。
I	—
C	一次エンドポイントは、血清クレアチニン倍化、末期腎不全、死亡である。二次エンドポイントは蛋白尿、腎臓病の進展率である。
○	102 例のグループ 1 において、グループ 1 では 22 例 (22%) が一次エンドポイントに到達し、グループ 2 では、ACE 阻害薬群で 44/108 (41%)、プラセボで 65/107 (60%) であった。グループ 2 においては、ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) は、一次エンドポイントを 43% 低下と関連していた。この有用性は、降圧効果とは関連していなかった。ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) は尿蛋白を 52% 低下させ、腎機能低下を 23% 軽減した。グループ 2 では有害事象は、ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) とプラセボと差を認めなかった。
コメント	腎機能障害が進行した非糖尿病 CKD では、ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) は、腎イベントを改善させた。

文献番号 13	
著者発表年	Remuzzi G, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 3117-25.
研究デザイン	ランダム化比較試験の post hoc 解析
P	顕性蛋白尿を有する 2 型糖尿病の 1,513 例における RA 系阻害薬のリスク / 効果を評価した。
I	血清クレアチニン値で 3 群に分け (高値群 2.1 ~ 3.6 mg/dL, 中 1.6 ~ 2.0 mg/dL, 低 0.9 ~ 1.6 mg/dL)
C	ESRD 進展, 心不全入院, 有害事象, 尿蛋白を評価した。
○	ARB (ロサルタン) は、クレアチニン値の高, 中, 低レベル群のそれぞれにおいて ESRD 進展を、24.6, 26.3, 35.3% 低下させた。心不全の入院も、血清クレアチニン高, 中レベル群で、ARB (ロサルタン) は減少させた。有害事象による離脱率は、各クレアチニン群間で有意差を認めなかった。蛋白尿もすべてのクレアチニン群で ARB (ロサルタン) が減少させた。
コメント	ARB 治療は、末期腎不全, 心不全入院, 忍容性が、腎機能レベルに関わらず、有効性が認められている。ARB は、腎代替療法の適応に近い GFR の対象に対しても、有効性および忍容性を認めた。

文献番号 14	
著者発表年	Schrier RW, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 : 2256-66.
研究デザイン	ランダム化比較試験

P	558 例の高血压を合併した常染色体優性多発嚢胞腎 (15 ~ 49 歳で、推算 GFR > 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) が対象
I	標準治療 (120/70 ~ 130/80 mmHg) と厳格治療 (95/60 ~ 110/75 mmHg) に振り分けた。また ACE 阻害薬 (リジノプリル) と ARB (テルミサルタン) の併用と、ACE 阻害薬 (リジノプリル) 単独治療の比較も行った。
C	一次エンドポイントは、年間の腎容積の増大率
O	年間腎容積増大率は厳格降圧群では、通常降圧群より有意に低値であった。 (5.6% vs 6.6%, p = 0.006)。年間容積増大率は ACE 阻害薬 + ARB と ACE 阻害薬単独群との間には有意差は認められなかった。eGFR の変化率は両群間には変化を認めなかった。4 カ月の短期的に観察すると、厳格降圧群のほうが、eGFR 低下率は高かったが、96 カ月の長期的にみると、eGFR の低下は統計的に有意ではなかったが軽減していた (p = 0.05)。左室容積は厳格降圧群で、標準降圧群に比較して低値であった (-1.17 vs -0.57 g/m <sup>3</sup> )。尿中アルブミン排泄は厳格降圧で 3.77% 低下したが、標準降圧では 2.43% 上昇していた。めまいや軽い頭痛の症状は厳格降圧群で頻度が高かった (80.7% vs 69.4%, p=0.002)。
コメント	早期の ADPKD においては、ACE+ARB の併用療法の腎容積増加率には有意な効果を認めなかった。厳格降圧は、腎容積増加率を減少させ、アルブミン尿や左室肥大を減少させたが、GFR には影響を認めなかった。

## 3. CKD ステージ G4, 5 における降圧療法

## CQ 2

CKD ステージ G4 以降においても蛋白尿の有無により予後は異なるか？ また CKD ステージ G4 以降の降圧療法においても蛋白尿の減少をめざすべきか？

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル 2

CKD ステージ G4, 5 の腎予後は蛋白尿の合併により悪化する。CKD ステージ G4, 5 例においても蛋白尿の減少をめざすことを推奨する。ただし RA 系阻害薬を用いる際には慎重に投与する必要がある。

## 解説

本 CQ では、降圧療法が CKD ステージ G4, 5 においてもアルブミン尿、蛋白尿の有無により腎・心血管予後を予想できるのか、また降圧療法によりアルブミン尿、蛋白尿を抑制することで腎・心血管予後を改善できるのかについてのエビデンスの検索を行った。

## CKD ステージ G4, 5 におけるアルブミン尿、蛋白尿の重要性

現行のガイドラインの基になった大規模臨床研究では、CKD 合併高血圧例については、あきらかに G3 以上の腎機能の例が主力であり、G4 以降の症例でガイドライン通りアルブミン尿、蛋白尿を扱ってもよいのかについてコンセンサスはない。エビデンスが少ないこともあり、ここでは CKD ステージ G3b も含めて検索した結果を示す。

## 1) 海外からのエビデンス

ほぼ全例糖尿病非合併 CKD において実施された

MDRD 試験<sup>1)</sup>では、GFR 13～24 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>(ほぼ G4 区分) の症例においてベースラインの尿蛋白が 1.0 g/日以上以上の群でそうではない群と比べて、同じ血圧であっても GFR の低下が大きいことが示された。その後の MDRD Extension コホート解析<sup>2)</sup>では、尿蛋白 1.0 g/日以上において ESKD と死亡について厳格降圧群の優位性が認められたが、この解析では G3 区分の例が多く入ってきている(平均 GFR 32 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>程度)ので慎重な解釈が必要である。

ノルウェーの一般住民診療データベース(糖尿病+高血圧症 7,415 例, 対照群 2,294 例) 8.3 年間の検討では eGFR 75 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上で正常アルブミン尿群の心血管死亡を 1 とすると、eGFR 15～45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の集団において正常アルブミン尿群では相対危険度が 2.3 であるが、微量アルブミン尿群では 12 に達することが示された<sup>3)</sup>。

イタリアの Casale Monferrato 研究<sup>4)</sup>では 1,538 例の 2 型糖尿病患者コホートを観察したところ顕性アルブミン尿が最も死亡率を予想する因子であることが示されたが、G4 区分だけに限っても顕性アルブミン尿群は微量アルブミン尿群と比べて全死亡、心血管死亡とも発生の相対危険度が高い傾向にあった。

## 2) 本邦からのエビデンス

高リスク高血圧患者を対象にした CASE-J 研究のサブ解析<sup>5)</sup>では、G4 区分かつ尿蛋白定性 1+以上の患者群において ARB 投与群の方が CCB 投与群よりも CVD 発症が少ないことが示され、蛋白尿を呈する症例での ARB の優位性がしめされた。また Kanagawa Valsartan Trial<sup>6)</sup>では約 40% の糖尿病患者を含む G4, 5 区分 303 例を対象にして従来療法とそれに ARB であるバルサルタンを加えた群を前向きに比較したところ、血圧や蛋白尿の程度に差が無かったもの、ARB 投与群で有意に腎イベント（血清クレアチニンの倍化と ESKD）が抑制された。また尿蛋白が 1.0 g/gCr 未満と比べて 1.0～3.5 g/gCr, 3.5 g/gCr 以上の群では、腎イベントの相対危険率がそれぞれ 1.66, 4.5 と有意に上昇していることが示された。また大阪府南部の市中病院腎臓内科に紹介のあった 461 例の G3～5 の患者（G3：41%, G4：31.2%, G5：27.8%, 糖尿病合併は約 4 割）を後ろ向きに調べたところ、顕性蛋白尿（1.0 g/gCr 以上）の存在は ESKD の HR を有意に上昇させることが示された<sup>7)</sup>。2 型糖尿病患者の研究としては、和田ら<sup>8)</sup>が 10 つの基幹病院における 4,328 例のヒストリカルコホートを検討したものがあがるが、G4, 5 区分においては正常アルブミン尿群にくらべて顕性アルブミン尿群では腎イベント（腎代替療法導入または eGFR 低下）の危険率が有意に高かった。

## 総括

糖尿病合併の有無を問わず CKD ステージ G4, 5 の進展した患者の場合でも蛋白尿が少ないほうが腎・心血管予後が良好なことは明らかであるが、蛋白尿を抑制すると予後が改善するかどうかについて今のところ明確なエビデンスはない。また CKD ステージ G4, 5 では動脈硬化が進行した例や高齢者が多いので RA 系阻害薬によって急激に GFR が低下することも多く、蛋白尿の抑制を目的に治療する場合でも症例を選んで慎重に治療する必要がある。これに

ついては本項目の CQ1 および 4. 糖尿病合併 CKD の治療における RA 系阻害薬と脂質管理の有用性の CQ1 に詳解されているので参照していただきたい。

## 今後の課題

CKD ステージ G4, 5 患者において RA 系阻害薬を中心とした薬物療法で蛋白尿を減らしたときの予後改善効果は明らかでないため、今後の前向きの介入試験が必要であろう。

### 文献検索

検索は PubMed（キーワード：advanced chronic kidney disease, antihypertensive treatment, proteinuria, albuminuria, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin II receptor antagonist (ARB)) にて、2014 年 11 月までの文献を対象として検索し、検索結果の中から本 CQ に関する論文を選択し、一部ハンドサーチを行った。

### 参考文献

- 1) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754–62.
- 2) Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: Long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342–51.
- 3) Hallan S, Astor B, Romundstad S, et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The hunt ii study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2490–6.
- 4) Bruno G, Merletti F, Barger G, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: The casale monferrato study. *Diabetologia* 2007; 50: 941–8.
- 5) Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, et al. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: Subanalysis of the case-j study. *Hypertens Res* 2009; 32: 505–12.
- 6) Yasuda T, Hayashi K, Ogihara T, et al. Effects of valsartan on progression of kidney disease in japanese hypertensive patients with advanced, predialysis, chronic kidney disease: Kanagawa valsartan trial(kvvt). *Hypertens Res* 2013; 36: 240–6.
- 7) Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, et al. Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1558–65.
- 8) Wada T, Haneda M, Furuichi K, et al. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 613–20.

## アブストラクトテーブル

## CQ 2

文献番号 1	
著者発表年	Peterson JC, et al. Ann Intern Med 1995 ; 123 : 754-62.
研究デザイン	ランダム化比較試験のサブ解析
P	グループ A 585 例は GFR 25 ~ 55 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> , グループ B 255 例は GFR 13 ~ 24 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> .
I	通常降圧群 (平均血圧 107 mmHg 未満 (60 歳未満), 113 mmHg 未満 (61 歳以上)), 積極降圧群 (平均血圧 92 mmHg 未満 (60 歳未満), 98 mmHg 未満 (61 歳以上))
C	一次エンドポイントは, GFR の低下, 蛋白尿
O	対象の組み込み時期は 1989 ~ 1993 年. 平均追跡期間は 2.2 年間. グループ A および B において, 尿蛋白が多い例において, 降圧による GFR 低下抑制効果が認められた. グループ A および B において GFR の低下は血圧高値に相関を認めたが, 蛋白尿が多い例においてこの傾向を認めた. 降圧レベルがより低い場合は, 尿蛋白を減少させ, GFR の低下を減少させた.
コメント	尿蛋白 1 g/日以上の場合は, 平均血圧 92 mmHg (125/75 mmHg), 尿蛋白 0.25 ~ 1.0 g/日の場合 98 mmHg (130/80 mmHg) が目標と考えられた. 尿蛋白を減少させる降圧度が, GFR 低下を遅らせる目標と考えられた.

文献番号 2	
著者発表年	Sarnak MJ, et al. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 342-51.
研究デザイン	ランダム化比較試験後のコホート研究
P	The MDRD study (1989 ~ 1993) の対象患者をフォローアップ, 非糖尿病患者で, GFR が 13 ~ 55 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の 840 例
I	積極降圧群 (平均血圧 92 mmHg 以下), 通常降圧群 (平均血圧 107 mmHg 以下)
C	一次エンドポイントは, 腎不全の進行, 複合的アウトカム (死亡)
O	対象の組み込み時期は 1989 ~ 1993 年. 平均追跡期間は 4 年間. 積極降圧によるハザード比は, 腎不全の進行に対しては 0.68, 複合的アウトカムに対しては 0.77 の低下を示した.
コメント	非糖尿病で, 中~高度腎機能低下している患者では, 積極降圧により腎不全進行を遅らせる可能性が示唆された.

文献番号 3	
著者発表年	Hallan S, et al. Arch Intern Med 2007 ; 167 : 2490-6.
研究デザイン	コホート研究
P	ノルウェーの住民診療ベースの調査において, 9,709 例について経過を観察.
I	—
C	観察項目は GFR と ACR. 経過中 3 回測定.
O	糖尿病+高血圧症 7,415 例, 対照群 2,294 例. 8.3 年間の検討では eGFR 75mL/分/1.73m <sup>2</sup> 以上で正常アルブミン尿群の心血管死亡を 1 とすると, eGFR 15 ~ 45 mL/分/1.73m <sup>2</sup> の集団において正常アルブミン尿群では相対危険度が 2.3 であるが, 微量アルブミン尿群では 12 に達することが示された
コメント	糖尿病や高血圧のリスクがあると, 微量アルブミン尿レベルでも腎機能が G3b, G4 区分だと心血管死が増加することが一般住民の診療データベースでも明らかにされた.



文献番号 4	
著者発表年	Bruno G, et al. Diabetologia 2007 ; 50 : 941-8.
研究デザイン	コホート研究
P	Casale Monferrato 研究の住民コホートに登録されている 2 型糖尿病 1,538 例, 平均年齢 68.9 歳.
I	—
C	最初に AER, sCr, eGFR を測定. エンドポイントは全死亡, 心血管死亡
O	ベースラインで eGFR < 60 mL / 分 / 1.73 m <sup>2</sup> は 34.3%. 心血管リスクファクターと AER を補正後のハザード比は全死亡で 1.23, 心血管死で 1.18. eGFR のレベル別に見ると eGFR 15 ~ 29 mL / 分 / 1.73 m <sup>2</sup> で最もリスクが高いが, 30 ~ 59 mL / 分 / 1.73 m <sup>2</sup> の群ではリスクは高くなかった. 顕性アルブミン尿は最も強い死亡率予測因子であったが, 蛋白尿 G4 区分だけに限っても顕性アルブミン尿群は微量アルブミン尿群と比べて全死亡, 心血管死亡とも発生の相対危険度が高い傾向にあった.
コメント	2 型糖尿病患者においては顕性アルブミン尿が eGFR や心血管リスクファクターとは独立に死亡率を最も強く予想できる因子であるが, eGFR は正常アルブミン尿の例では強い予測因子にはならないことが明らかになった.

文献番号 5	
著者発表年	Saruta T, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 505-12.
研究デザイン	ランダム化比較試験のサブ解析
P	CASE-J 試験では日本人高血圧患者の 4,703 例を対象にした. サブ解析では, 2,720 例で少なくとも心血管イベントがなく 1 回以上フォローアップできた患者を対象とした.
I	ARB (カンデサルタン) とカルシウム拮抗薬 (アムロジピン) を無作為に振り分け
C	心血管イベント, 腎イベント (クレアチニンの 2 倍化, 4.0 mg/dL 以上の上昇, 末期腎不全)
O	対象の組み込み時期は 2001. 9 ~ 2002. 12. 研究期間 3.2 年間. 2,720 例の CKD 患者を 1,376 例の ARB (カンデサルタン), 1,344 例のカルシウム拮抗薬 (アムロジピン) に振り分けた場合, 心血管イベントには両群で差を認めなかった. ステージ G1+2 とステージ G3 では, 両群間での心血管イベントの頻度には差を認めなかった. ステージ G4 では, ARB (カンデサルタン) では, カルシウム拮抗薬 (アムロジピン) に比較して, 心血管イベントの減少 (55%), 腎イベント (81%) の減少を認めた. 複合心血管イベントは CKD ステージ進行とともに増加し, 尿蛋白のある群で増加していた. 新規糖尿病発症は ARB (カンデサルタン) で減少していた.
コメント	ARB (カンデサルタン) は, CKD が中等度~高度に進行している群で腎保護効果を示した. 新規糖尿病発症は ARB (カンデサルタン) で減少していたことで, 長期的な有効性が示唆された.

文献番号 6	
著者発表年	Yasuda T, et al. Hypertens Res 2013 ; 36 : 240-6.
研究デザイン	ランダム化比較試験
P	神奈川県複数の施設における g/dL 以上の CKD を合併する高血圧患者 303 例. 3 年間の観察期間.
I	従来療法 + ARB (バルサルタン) 群と従来療法のみ 2 群に割り付け
C	エンドポイント: 血清クレアチニンの倍化・ESRD・脳卒中・虚血性心疾患・心不全・死亡
O	観察期間中に 2 群間で血圧, 血清クレアチニン, 蛋白尿のレベルは差がなかった. しかし血清クレアチニンの倍化, ESRD を含む腎イベントの発生率は ARB 群で有意に低かった. また尿蛋白が 1.0 g/gCr 未満と比べて 1.0 ~ 3.5 g/gCr, 3.5 g/gCr 以上の群では, 腎イベントの相対危険率がそれぞれ 1.66, 4.5 と有意に上昇していることが示された.



コメント	ARB (バルサルタン) を従来療法に追加して、血圧や蛋白尿のレベルに差がなかったものの腎イベントの発生率が抑えられた。またベースラインの蛋白尿が多いと腎イベントの相対危険率が上昇することから、蛋白尿のレベルは低めに抑えておいたほうが予後が良いと予想される。
------	---

文献番号 7	
著者発表年	Obi Y, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1558-65.
研究デザイン	コホート研究
P	2003. 1 ~ 2007. 12 迄の間に泉佐野市の病院の腎臓内科を受診した G3 ~ G5 の CKD 患者 461 例 (G3 : 41%, G4 : 31.2%, G5 : 27.8%, 糖尿病合併は約 4 割) を後ろ向きに調査。平均年齢 67 歳, 平均観察期間 3.2 年。
I	—
C	アウトカムは死亡と ESRD
O	総死亡率は G3 : 9.5%, G4 : 11.2%, G5 : 16.0%, ESRD は G3 : 6.5%, G4 : 27.8%, G5 : 79.1%。比例ハザード回帰分析では年齢が死亡と、また顕性蛋白尿は ESRD と強い相関を認めた。65 歳以上の G3 区分で顕性蛋白尿がない群では RRT 導入以前の死亡率は 2.8/100 例 / 年であるが、ESRD に関しては 0 であった。しかし G4, 5 の区分では顕性蛋白尿がある群において ESRD の発症率は RRT 導入前の死亡率よりも有意に高い。
コメント	G4, 5 区分では顕性蛋白尿が存在すると ESKD の発症率が高くなるという日常よく遭遇する経験則をデータで示した研究。

文献番号 8	
著者発表年	Wada T, et al. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 613-20.
研究デザイン	コホート研究
P	日本国内の 10 つの基幹病院における 2 型糖尿病患者 4,328 例のコホート (事前登録前向き試験) を検討した。観察期間 3 ~ 8 年 (中間値 7 年)
I	—
C	UACR と eGFR レベル別に以下の項目のリスクを検討。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎イベント (透析導入, 移植, eGFR の半減)</li> <li>・心血管イベント (心血管死, 非致死的心筋梗塞, 非致死的心脳卒中)</li> <li>・総死亡</li> </ul>
O	UACR レベルの上昇につれ、3 つのイベントの危険率も上昇するが、一方 eGFR ステージの悪化も腎イベントと総死亡の危険率を上昇させ、その傾向はとくに顕性アルブミン尿がある群で顕著であった。G4, 5 区分においては正常アルブミン尿群にくらべて顕性アルブミン尿群では腎イベントの危険率が高かった。
コメント	日本人の 2 型糖尿病患者において UACR のレベルと腎イベント、心血管イベント、総死亡、3 つの危険率とは強く相関していることが明らかになったが、高い UACR レベルと低い eGFR レベルの組み合わせは腎イベントを強く予想する因子である。

## 4. 糖尿病合併 CKD の治療における RA 系阻害薬と脂質管理の有用性

現在までの多くの臨床試験の結果から、糖尿病合併 CKD の治療には血糖と血圧のコントロールの重要性が示されている。レニン・アンジオテンシン (RA) 系阻害薬である ACE 阻害薬と ARB は、尿蛋白減少効果と腎機能低下を抑制する効果が認められるため、糖尿病性腎症患者に対する降圧薬の第一選択とされている。

また、糖尿病合併 CKD では脂質異常症を合併しやすい。スタチンなどの使用による脂質低下療法により、動脈硬化性 CVD 発症および死亡リスクの低下とともに、蛋白尿が減少することが示されている。このため、国内外における診療ガイドラインでは、糖尿病合併 CKD に対するスタチンの使用が推奨されている。

しかしながら、糖尿病合併 CKD に対する RA 系阻害薬やスタチンなどによる脂質管理の有効性に関する多くの報告は、CKD ステージ G3 までの症例を対象とした試験であり、CKD ステージ G4, 5 の重度な腎障害を持つ症例を対象とした試験は少ない。

そこで本稿では、慢性透析患者を除く糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の患者に対する RA 系阻害薬および脂質管理の有効性・安全性について検討した。

なお、血糖コントロール目標については、糖尿病治療ガイド 2014-2015 にあるように、年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

### 全体の課題

糖尿病合併 CKD の治療には血圧コントロールと同様に血糖コントロールが重要である。CKD ステージ G5 では、血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012 において、血糖コントロールの指標として、透析開始前の随時血糖値（透析前血糖値）およびグリコアルブミン値を血糖コントロール指標としている。しかし、CKD ステージ G4, 5 における血糖値の指標は、

HbA1c、グリコアルブミンが有力な候補とされているが、患者の状態、治療状況によって不十分な場合があり、確立されていない。そのため、今後、血糖コントロールの適切な指標の確立とともに、真のエンドポイントを主要評価項目にした血糖値目標値の設定を行っていく必要がある。

## 4. 糖尿病合併CKDの治療におけるRA系阻害薬と脂質管理の有用性

## CQ 1

糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の降圧療法では, RA 系阻害薬は有用か?

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル 2

ACE 阻害薬と ARB は, 糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の患者の腎機能低下を抑制するために有効である。しかしながら, ACE 阻害薬および ARB の投与により, 血清カリウム値の上昇がみられるため, 使用には注意が必要である。

## 解説

CKD の重症度分類が策定される以前の論文では, CKD ステージ G4, 5 に該当する対象を血清クレアチニン  $2.0 \text{ mg/dL}$  以上または  $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  と定義して研究デザインを検索し, これらの症例が含まれる論文を抽出した。CKD ステージ G4, 5 の症例のみを対象とした研究は, Kuriyama ら<sup>1)</sup> が報告した 1 件のみであった。この研究では, 血清クレアチニンが  $2.0 \sim 4.0 \text{ mg/dL}$  の高血圧糖尿病合併 CKD 症例 17 例に対して, 食事療法のみを 12 週間行った後に, カルシウム拮抗薬 (アムロジピン  $5 \text{ mg/日}$ : 8 例) と ACE 阻害薬 (テモカプリル  $2 \text{ mg/日}$ : 9 例) に無作為に割り付け, 12 週間の治療を行った。その後, 両群に ARB (カンデサルタン  $4 \text{ mg/日}$ ) を 12 週間投与した。降圧効果は, カルシウム拮抗薬単剤と ACE 阻害薬単剤との間で同等であり, ARB 追加投与後も 2 群間に有意差はなかった。尿蛋白は, 食事療法のみと比較してカルシウム拮抗薬単剤では有意な減少を認めなかったが, ACE 阻害薬単剤では有意な減少を認めた。両群に ARB の追

加投与を行うと, 食事療法のみと比べて両群で有意な蛋白尿の減少を認めた。ACE 阻害薬または ARB は, CKD ステージ G4, 5 の症例においても, カルシウム拮抗薬よりも強い尿蛋白の改善効果を示したが, 血清カリウム値の有意な上昇を認めた。ACE 阻害薬と ARB の併用は, 単剤による治療に比べて尿蛋白抑制効果が有意に強いが, 腎機能低下を抑制する効果は認められず, 血清カリウム値の上昇と貧血の増悪を認めた。

この他の血清クレアチニン  $> 2.0 \text{ mg/dL}$  の症例が含まれている試験では, プラセボとの比較において, ACE 阻害薬または ARB は尿蛋白の有意な減少と腎イベントの抑制効果を示している<sup>2~11)</sup>。一方, RENAAL と IDNT のサブ解析において, ARB による腎イベントと腎機能低下の抑制効果は, 塩分摂取が少ない症例 ( $\text{Na/Cr} < 121 \text{ mmol/g}$ ) において認められることが報告<sup>12)</sup> されている。

CKD ステージ G4, 5 において尿蛋白の増加と腎イベントの発症リスクとの関係を検討した報告がある。Ivory ら<sup>13)</sup> は IDNT と OVERT の登録症例の中で 3 カ月以上 ARB 治療が行われた患者における治療後の尿蛋白, 尿中アルブミン, GFR と 2 年後の腎

イベント発症数の関係を検討した。尿蛋白, 尿中アルブミンをそれぞれ〔尿中蛋白/クレアチニン比: PCR (mg/gCr); < 1,000 mg/gCr, 1000 - < 2000, 2000 <〕〔尿中アルブミン/クレアチニン比: ACR (mg/gCr); < 666.7 mg/gCr, 666.7 - < 1333.3, 1333.3 <〕の3群に分類して比較したところ, CKD ステージ G4, 5 に該当する eGFR < 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の患者群では, 尿蛋白, 尿中アルブミンの増加に伴って腎イベント発症数が増加していた。

前述したように, ACE 阻害薬と ARB は尿蛋白低下作用と腎イベント抑制効果を示すが, 副作用も報告されている。1 型糖尿病患者への ARB 追加投与<sup>14)</sup> では GFR < 35 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の患者において高カリウム血症の治療が必要であった。また, ACE 阻害薬と ARB の併用では単剤に比べて, 血清カリウム値の上昇と貧血の進行が認められた。また, 血清クレアチニン > 2.0 mg/dL の症例で, 投与によって腎機能が悪化し, 中止後に改善した症例が報告されている<sup>15)</sup>。

蛋白尿のない腎硬化症が主病態に存在することが疑われる場合にはカルシウム拮抗薬の投与も考慮する。

## 今後の課題

糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 のみを対象とした試験は少なく, 多くが一部に含まれている試験デザインであった。そのため, CKD ステージ G4, 5 の患者を対象としたエビデンスは十分とは言えず, 今後, 該当する患者層を対象にしたエビデンスの構築・集積が必要である。

### 文献検索

データベース: PubMed 医中誌  
 期間: 1990 年~2014 年 10 月まで  
 キーワード: diabetic nephropathy, ACEI, ARB, RAS

### 参考文献

- 1) Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, et al. Antiproteinuric effects of combined antihypertensive therapies in patients with overt type 2 diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2002; 25: 849-55.
- 2) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
- 3) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- 4) Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; 54: 2978-86.
- 5) Liou HH, Huang TP, Campese VM. Effect of long-term therapy with captopril on proteinuria and renal function in patients with non-insulin-dependent diabetes and with non-diabetic renal diseases. *Nephron* 1995; 69: 41-8.
- 6) Kurokawa K, Chan JC, Cooper ME, et al. Renin-angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes: a subanalysis of Japanese patients from the RENAAL study. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 193-200.
- 7) Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003; 63: 1499-507.
- 8) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20.
- 9) Imai E, Haneda M, Yamasaki T, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy and hypertension in the ORIENT: a post-hoc analysis (ORIENT-Hypertension). *Hypertens Res* 2013; 36: 1051-9.
- 10) Krairitichai U, Chaisuvannarat V. Effects of dual blockade of renin-angiotensin system in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 611-7.
- 11) Ros-Ruiz S, Aranda-Lara P, Fernandez JC, et al. High doses of irbesartan offer long-term kidney protection in cases of established diabetic nephropathy. *Nefrologia* 2012; 32: 187-96.
- 12) Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; 82: 330-7.
- 13) Ivory SE, Packham DK, Reutens AT, et al. Residual proteinuria and eGFR predict progression of renal impairment within 2 years in type 2 diabetic patients with nephropathy who are receiving optimal treatment with angiotensin receptor blockers. *Nephrology* 2013; 18: 516-24.
- 14) Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1019-24.
- 15) Mandal AK, Hiebert LM. Renal protection in diabetes: is it affected by glucose control or inhibition of the renin-angiotensin pathway?. *Clin Nephrol* 2008; 69: 169-78.

## アブストラクトテーブル

## CQ 1

文献番号 1	
著者発表年	Kuriyama S, et al. Hypertens Res 2002 ; 25 : 849-55.
研究デザイン	RCT
P	Cr 2 ~ 4mg+ 軽度~中等度の高血圧 17 症例
I	ACE 阻害薬, ARB+ACE 阻害薬
C	CBP, CBP+ARB
O	血圧低下は ARB+Ca, ACE 阻害薬 +ARB で同等であった。尿蛋白低下作用は Ca のみでは低下しないが ARB 追加で低下, ACE 阻害薬単独でも低下するが, ARB+ACE 阻害薬ではより低下。しかし, ARB, ACE 阻害薬では K 上昇がみられ, ARB+ACE 阻害薬でより高値へ。Ht 低下は ARB+ACE 阻害薬でみられる。
コメント	—

文献番号 2	
著者発表年	Brenner BM, et al. N Engl J Med 2001 ; 345 : 861-9.
研究デザイン	RCT
P	顕性腎症, 2 型糖尿病, 平均血清クレアチニン 1.9 mg/dL (1,513 例), RENAAL
I	ARB (ロサルタン) 751 例, 平均 3.6 年間
C	プラセボ 762 症例
O	ロサルタンは, 腎機能の悪化, 末期腎不全への進行を抑制
コメント	腎イベント: 血清クレアチニン倍化, 末期腎不全 (維持透析導入, 腎移植), 死亡。

文献番号 3	
著者発表年	Lewis EJ, et al. N Engl J Med 2001 ; 345 : 851-60.
研究デザイン	RCT
P	高血圧 + 腎症を有する 2 型糖尿病患者 (1,715 例), 平均血清クレアチニン 1.7 mg/dL (1,715 例), IDNT
I	ARB (イルベサルタン) 579 例, CBP (アムロジピン) 569 例, 平均 2.6 年間
C	プラセボ 569 症例
O	ARB は複合腎イベントでプラセボ, CBP に比べて有意に抑制した。24hrCCr の低下, 血清クレアチニン倍化も有意に抑制した。死亡, 心血管イベントについては有意な差はなかった。
コメント	腎イベント: 腎イベント: 血清クレアチニン倍化, 透析導入, 腎移植, 血清クレアチニン 6 mg/dL 以上, 死亡。心イベント: 心血管死, 非致命的 MI, 脳梗塞後遺症, 心不全入院, 下肢切断

文献番号 4	
著者発表年	Imai E, et al. Diabetologia 2011 ; 54 : 2978-86.
研究デザイン	RCT
P	男性血清クレアチニン 1.2 ~ 2.5, 女性血清クレアチニン 1.0 ~ 2.5, 血清クレアチニン 1.62

I	ARB (オルメサルタン) 288 症例 平均 3.2 年
C	プラセボ 289 症例
O	AEC 阻害薬 73.5% 投与している患者で ARB 追加はプラセボに比べて、腎イベント抑制は HR 0.97 と有意な抑制効果はなかった。血圧, 尿蛋白, 1/Cr の変化率は有意に低下させた。心イベントでは ACr, 年齢, 心血管疾患の既往で補正後 HR は 0.64 で有意な抑制がみられた。
コメント	腎イベント: 血清クレアチニン倍化, 透析導入, 腎移植, 血清クレアチニン 5 mg/dL 以上, 死亡。 心イベント: 心血管死, TIA を除く非致死性脳梗塞, 非致死性 MI, 不安定狭心症, 心不全による入院, 冠動脈, 頸動脈, 末梢動脈などの血管再建術, 下肢切断

## 文献番号 5

著者発表年	Liou HH. Nephron 1995 ; 69 : 41-8.
研究デザイン	RCT
P	顕性腎症 +2 型糖尿病 42 症例, 平均血清クレアチニン 2.2 mg/dL
I	ACE 阻害薬カプトプリル 24 症例, 18 カ月間
C	プラセボ 18 症例
O	ACE 阻害薬にて尿蛋白の減少, 腎機能の保持
コメント	腎機能評価: GFR, ERPF (腎血漿流量), FF.

## 文献番号 6

著者発表年	Kurokawa K, et al. Clin Exp Nephrol 2006 ; 10 : 193-200.
研究デザイン	RCT
P	日本人, 顕性腎症, 2 型糖尿病 (96 症例), 平均血清クレアチニン 1.9 mg/dL, RENAAL サブ解析
I	ARB (ロサルタン) 44 症例, 平均 2.8 年間
C	プラセボ 52 症例
O	ロサルタンは, 腎機能の悪化, 末期腎不全への進行を抑制し (HR 0.55), プラセボに比べ蛋白尿を 37.8% 減少させた
コメント	腎イベント: 血清クレアチニン倍化, 末期腎不全 (維持透析導入, 腎移植), 死亡。

## 文献番号 7

著者発表年	Keane WF, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 1499-507.
研究デザイン	RCT
P	糖尿病腎症を有する 2 型糖尿病患者 (1,513 症例), GFR 40 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> 程度, 平均血清クレアチニン 1.9 mg/dL, RENAAL サブ解析
I	ARB (ロサルタン) 平均 3.4 年間追跡
C	プラセボ
O	血清クレアチニンの倍加, 末期腎障害の出現には, 尿蛋白量, 血清クレアチニン値, 血清アルブミン, 血中 Hb 濃度が腎機能の経過を予測する独立した因子であった。このうち尿蛋白量が最も重要な予測因子であった
コメント	腎イベント: 血清クレアチニン倍化, 末期腎不全 (維持透析導入, 腎移植), 死亡。



文献番号 8	
著者発表年	de Zeeuw D, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 2309-20.
研究デザイン	コホート研究
P	糖尿病腎症を有する 2 型糖尿病患者 (1,513 症例), GFR 40 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 程度, 平均血清クレアチニン 1.9 mg/dL, RENAAL サブ解析
I	ARB (ロサルタン) 平均 3.4 年間
C	プラセボ
O	介入開始半年間における尿蛋白の減少の割合で群別化すると, 蛋白尿が低下した群は低下しなかった群に比べて有意に腎予後がよかった.
コメント	腎イベント: 血清クレアチニン倍化, 末期腎不全 (維持透析導入, 腎移植), 死亡.

文献番号 9	
著者発表年	Imai E, et al. Hypertens Res 2013 ; 36 : 1051-9.
研究デザイン	RCT
P	男性血清クレアチニン 1.2 ~ 2.5, 女性血清クレアチニン 1.0 ~ 2.5, 血清クレアチニン 1.62, eGFR 37 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>
I	ARB (オルメサルタン) 280 症例
C	プラセボ 283 症例
O	ARB は ACE 阻害薬の有無に関わらず, 尿蛋白を低下させた. ACE 阻害薬がない群の方が尿蛋白低下量は大きい. 腎イベント発症におけるオルメサルタン投与の HR は 0.97. ACE 阻害薬投与群内では HR1.02, 非 ACE 阻害薬投与群では 0.84. 心血管イベント発症は, HT0.65, ACE 阻害薬投与群では 0.69, 非 ACE 阻害薬投与群では 0.51. ACE 阻害薬 +ARB 併用は単剤より高カリウム血症をみる.
コメント	腎イベント: 血清クレアチニン倍化, 透析導入, 腎移植, 血清クレアチニン 5 mg/dL 以上, 死亡. 心イベント: 心血管死, TIA を除く非致死性脳梗塞, 非致死性 MI, 不安定狭心症, 心不全による入院, 冠動脈, 頸動脈, 末梢動脈などの血管再建術, 下肢切断

文献番号 10	
著者発表年	Krairittichai U. J Med Assoc Thai 2009 ; 92 : 611-7.
研究デザイン	前向きコホート
P	80 例 eGFR >15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> , 平均血清クレアチニン 1.8, eGFR 46 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>
I	ACE 阻害薬 (エナラプリル 40 mg) +ARB (テルミサルタン 80 mg), 40 症例
C	ACE 阻害薬 (エナラプリル 40 mg) 単独, 40 症例
O	ACE 阻害薬 +ARB では ACE 阻害薬単独に比べて, 尿蛋白の低下, GFR はより低下, カリウムはより高値を示した.
コメント	—

文献番号 11	
著者発表年	Ros-Ruiz S, et al. Nefrologia 2012 ; 32 : 187-96.
研究デザイン	前向き前後比較
P	Cr > 4 mg/dL 除外, 40 症例, 血清クレアチニン 1.8, eGFR 30 ~ 60, 3/4 が CKD2
I	ARB (イルベサルタン) 600 mg, 3 年間

C	投与前後
O	血圧低下, 血清クレアチニン 0.17 mg/dL 増加, 蛋白尿低下, 脂質改善, 副作用での離脱なし, 高カリウムなし.
コメント	—

## 文献番号 12

著者発表年	Lambers Heerspink HJ, et al. Kidney Int 2012 ; 82 : 330-7.
研究デザイン	RCT
P	IDNT (1.0 ~ 3.0 mg/dL) と RENAAL (1.3 ~ 3 mg/dL) Na 排泄量を測定できている 1,177 症例
I	IDNT ARB (イルベサルタン), RENAAL ARB (ロサルタン)
C	CBP (アムロジピン)
O	ARB 使用例では塩分摂取が過剰であると腎イベント, 心イベントの抑制効果は低下する. Na/Cr < 121 mmol/g で RA 系阻害薬は非 RA 系より有意にイベント抑制効果がある. また, eGFR の低下速度も Na/Cr < 121 mmol/g であれば, 非 RA 系阻害薬より有意に抑制される
コメント	腎イベント: 血清クレアチニン倍化, 透析導入, 腎移植, 血清クレアチニン 6mg/dL 以上. 心イベント: 心血管死, MI, 脳梗塞, 心不全入院, 血管再建術

## 文献番号 13

著者発表年	Ivory SE, et al. Nephrology 2013 ; 18 : 516-24.
研究デザイン	RCT
P	IDNT と OVERT の GFR 15 ~ 60 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> の腎症 1,245 症例
I	ARB
C	ACr, PCr, GFR で層別化
O	PCr < 1 g/gCr では GFR に関係なく, PCr に関係なく GFR ≥ 45 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> , PCr 1 ~ 2 g かつ GFR ≥ 30 では腎イベント発症は低かった. しかし, GFR ≤ 30 と PCr 2 g/gCr 以上ではリスクになる.
コメント	腎イベント: 血清クレアチニン倍化, 血清クレアチニン ≥ 6 mg/dL, 透析導入, 腎移植. ARB 使用していてもコントロールできていない ACr, PCr, GFR の影響を評価. PCr 2 g/gCr, GFR 30 以下は腎イベントのリスクになる. GFR ≤ 30 の中でも PCr 上昇すればイベント増加するため, 蛋白の低下は腎予後に重要である.

## 文献番号 14

著者発表年	Jacobsen P, et al. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 1019-24.
研究デザイン	無作為二重盲検クロスオーバー
P	1 型 DM 21 症例. 既存降圧剤で加療中. GFR 50 程度, GFR < 20 は除外.
I	ARB (イルベサルタン) 300 mg
C	プラセボ
O	ACE 阻害薬 + 利尿薬, 他の降圧薬使用中の患者に ARB 追加をすることで尿蛋白低下, 血圧低下, GFR は変化なし, カリウム上昇を認め, GFR < 35 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> の 2 例では高カリウム血症をきたした.
コメント	ACE 阻害薬 + ARB 併用だけでなく, GFR < 35 以下では ARB 追加でカリウム上昇する可能性はある.

文献番号 15	
著者発表年	Mandal AK. Nephrol 2008 ; 69 : 169-78.
研究デザイン	症例報告
P	5 例中 3 例は Cr > 2
I	ACE 阻害薬の中止で血清クレアチニン低下
C	—
O	—
コメント	ACE 阻害薬にて血清クレアチニン上昇, 尿蛋白の低下は CCr の低下に影響している

## 4. 糖尿病合併CKDの治療におけるRA系阻害薬と脂質管理の有用性

## CQ 2

糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の脂質管理は腎予後, 生命予後を改善するか？

## ● 推奨 ●

●糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 の CVD 発症を抑制し, 生命予後の改善が期待されるため, スタチンによる脂質管理を推奨する. **グレード C** **レベル 1**

●糖尿病合併 CKD ステージ G4, 5 において, スタチンによる脂質管理は蛋白尿を減少させるため推奨する. **グレード C** **レベル 2**

## 解説

## 背景・目的

糖尿病および CKD を有する患者では, 脂質異常症を合併しやすい. 脂質異常症は冠動脈疾患をはじめとする心血管疾患 (CVD) 発症の危険因子であるとともに, CKD の発症および進行に關与する<sup>A~C)</sup>.

これまでに, 生活習慣の改善やスタチンなどの使用による適切な脂質低下療法により, ① CKD 患者における CVD 発症および死亡リスクが低下すること, ②蛋白尿が減少することが示されている<sup>A, B)</sup>. 腎機能障害の進行が抑制されるかどうかについては, 蛋白尿減少効果ほど結果は一致していないが, 脂質低下療法による効果が支持されている<sup>A, B)</sup>.

これまでのエビデンスを踏まえた考え方に基づき, CKD における脂質管理の診療ガイドラインも整備されてきた. 国際的には, 2003 年に KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) による

診療ガイドラインが初めて出された<sup>D)</sup>. 2007 年には, それまでの大規模臨床試験成績の統合を経て, 糖尿病や CKD に対する具体的な脂質管理目標値などを示すガイドラインおよび推奨が設定された<sup>D)</sup>. ここでの脂質管理目標値については, その後, わが国における診療ガイドラインなどにおいても採用されている<sup>A, B)</sup>. CKD 診療ガイド 2012 や CKD 診療ガイドライン 2013 を例としてみると, 糖尿病合併の有無に限らず CKD における脂質管理目標として, LDL-C 120 mg / dL 未満, 可能であれば LDL-C 100 mg / dL 未満が推奨されている<sup>A, B)</sup>.

2013 年に発表された KDIGO による診療ガイドラインでは, 脂質低下療法による管理目標値として LDL コレステロール値を設定しない形式となった<sup>D)</sup>. 個々の患者における CVD リスクおよび治療によるベネフィットに応じて治療意思決定を行うことに推奨のポイントが置かれている<sup>D)</sup>.

一方, 糖尿病を有する進行した CKD, すなわち本稿のテーマである糖尿病合併 CKD ステージ G4 および G5 に限った場合における脂質管理の腎予後および生命予後に及ぼす影響に関するエビデンスは

ごく限られている。

こうした現状を踏まえ、ここでは、慢性透析患者を除く糖尿病合併 CKD ステージ G4 および G5 の腎予後および生命予後に及ぼす脂質管理のエビデンスについて解説する。

## 脂質管理の腎予後に及ぼす効果

### 1) 海外におけるエビデンス

CKD ステージ G5D を除く CKD 患者全体でみた場合、スタチンなどによる脂質管理により、腎機能低下の進行が抑制されることを示唆する報告がある<sup>A)</sup>。一方、シンバスタチンとエゼチミブの併用療法について検討した最近の大規模臨床試験 (SHARP) では、6,247 例の非透析患者において、併用群における末期腎不全への進展や血清クレアチニンの倍加が抑制されなかった<sup>1,E)</sup>。

2014 年に報告された 50 の研究 (45,285 症例) を対象とするシステマティックレビューでは、スタチンによる蛋白尿の減少効果が認められるものの、CKD 進行に及ぼす効果は不明確とする結果であった<sup>E)</sup>。

eGFR 30 ~ 60 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> の患者割合が 34% を占める 2 型糖尿病患者を対象とした CARDS 試験 (n = 2838) では、アトルバスタチン (10 mg / 日) により、eGFR が年間 0.18 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> の改善がみられている<sup>2)</sup>。この改善はアルブミン尿を認める患者において最もよく確認された。同様に、TNT 試験の post-hoc 解析では、アトルバスタチン使用群において糖尿病患者の eGFR が平均 0.5 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> (10 mg / 日使用時) 増加することが示されている<sup>3)</sup>。一方、2012 年に報告されたシステマティックレビューでは、eGFR の低下を伴う糖尿病におけるスタチンの腎予後に対する有効性について判断するためのエビデンスは不十分とされている<sup>4)</sup>

### 2) 日本におけるエビデンス

日本においても、海外における成績と同様に、ス

タチンを用いた脂質管理によるアルブミン尿・蛋白尿の減少や eGFR の増加について報告されている<sup>A,1,5)</sup>。糖尿病合併 CKD 患者 (血清クレアチニン: 0.9 ~ 1.5 mg / dL, かつ尿中アルブミン陽性または尿蛋白土以上) において、18 カ月間の観察期間中において、食事療法を行った群に比較して、アトルバスタチン群におけるアルブミン尿の低下傾向と eGFR の増加傾向がみられた<sup>1)</sup>。

また、ARB とスタチンの併用療法の有効性についても報告されている。テルミサルタン 40 mg / 日にアトルバスタチン 10 mg / 日を併用する治療により、LDL コレステロール値の低下とともに、尿中アルブミン排泄量が 10.4% 減少した<sup>1)</sup>。

## 脂質管理の腎予後に及ぼす影響

### 1) 海外におけるエビデンス

CKD において、脂質低下療法により、CVD の発症リスクが抑制できるとの報告は多いが、CKD ステージにより結果に違いがみられている<sup>A)</sup>。2011 年に報告された SHARP では、CKD 患者 9,270 例 (糖尿病例 2,094 例 (33%), 平均 eGFR 27 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>) を対象に、シンバスタチン (20 mg / 日) とエゼチミブ (10 mg / 日) の併用とプラセボを比較検討した。その結果、動脈硬化性 CVD イベント (冠動脈疾患による死亡を含む) が 17% 抑制された (ハザード比 0.83, 95% 信頼区間 0.74-0.94, p = 0.0021)<sup>1)</sup>。このリスク低下の程度は、透析群よりも非透析群で大きかった<sup>1)</sup>。しかしながら、総死亡率については併用療法群とプラセボ群との間に差はみられなかった。

一方、透析症例を除く CKD におけるスタチンについてのシステマティックレビューでは、スタチンは総死亡および CVD による死亡を減少させることが示されている<sup>E)</sup>。ただし、致命的または非致命的脳卒中に対する効果は不明確とされた<sup>E)</sup>。

これらのエビデンスより、脂質低下療法による動脈硬化性 CVD や死亡リスクの低下は認められるが、

リスク低下は一律ではなく、CKD ステージ早期のほか、高齢層においてより効果的と考えられている<sup>A, D)</sup>。

糖尿病合併 CKD 患者を対象としたエビデンスでは、アトルバスタチン 10 mg 群と 80 mg 群における心血管イベントを検討した TNT 試験がある<sup>3)</sup>。TNT の post-hoc 解析において、アトルバスタチン 80 mg / 日使用群では、主要心血管イベント（冠動脈疾患や脳卒中による死亡を含む。）の相対リスクが 10 mg / 日と比較して 35% 減少した（ハザード比 0.65, 95% 信頼区間 0.43–0.98,  $p = 0.04$ )<sup>3)</sup>。また、糖尿病患者におけるアトルバスタチンによる CVD の一次予防を検討した CARDS 試験のサブ解析では、アトルバスタチン 10 mg / 日を用いる治療により、eGFR 30～60 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> の患者 970 例における主要 CVD イベントの相対リスクが 42% 低下した（ハザード比 0.58, 95% 信頼区間 0.36–0.96,  $p = 0.03$ )<sup>2)</sup>。ただし、総死亡率については、両群間の差はみられていない（5.60% vs 6.15%, 95% 信頼区間 0.51–1.45)<sup>2)</sup>。一方、2 型糖尿病合併 CKD 患者において、スタチンはプラセボと比較して総死亡や脳卒中を減少させなかったとするシステマティックレビューが 1 報ある<sup>4)</sup>。

以上をはじめとする大規模臨床試験の結果などに基づいて作成された KDIGO の脂質管理に関する診療ガイドラインでは、50 歳以上で、eGFR < 60 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> (G3a～5) の患者に対するスタチン（またはスタチン・エゼチミブ併用）が推奨されている<sup>D)</sup>。また、18 歳から 49 歳の CKD 患者において、糖尿病や血管疾患の既往などのリスクを有する場合には、スタチンによる治療が提言されている<sup>D)</sup>。なお、現時点では、エゼチミブ単独療法についてのエビデンスはないため推奨されていない<sup>D)</sup>。

## 2) 日本におけるエビデンス

日本では、高コレステロール血症を有する日本人を対象とした、プラバスタチンのうっ血性心不全または脳卒中の一次予防効果について検討した

MEGA 研究がある<sup>1)</sup>。2,210 例の糖尿病または耐糖能障害を有する者を対象とした MEGA 研究のサブ解析では、プラバスタチンにより 32% の CVD の相対リスク低下がみられている（ハザード比 0.68, 95% 信頼区間 0.48–0.96)<sup>1)</sup>。同様に、7,196 症例について、CKD ステージにより層別化して検討した post-hoc 解析では、プラバスタチンにより、うっ血性心不全の相対リスクが 48% 減少した（ハザード比 0.52, 95% 信頼区間 0.31–0.89;  $p = 0.02$ )<sup>1)</sup>。また CVD の相対リスクは 55% 減少した（ハザード比 0.45, 95% 信頼区間 0.30–0.69;  $p < 0.01$ )<sup>1)</sup>。

一方、日本人における糖尿病合併 CKD を対象としたエビデンスは乏しく、今後の研究成果が待たれる。

## 脂質管理に使用される薬剤の安全性

CKD や糖尿病において合併する脂質異常症には、スタチンをはじめ薬剤が使用されることが多い。CKD 診療ガイド 2012 には、薬剤の種類ごとに、使用する際の注意点が示されている<sup>B)</sup>。また、CKD 診療ガイドラインでは、CKD において安全に使用できる脂質低下薬として、スタチン単独あるいは、スタチン・エゼチミブ併用が推奨されている<sup>A)</sup>。一方、腎排泄性のフィブラート系薬については、CKD ステージ G4 区分以降での使用は推奨しない。特に禁忌の薬剤のあり、個別に確認する<sup>A)</sup>。以上の推奨を踏まえ、以下では、スタチンとエゼチミブの安全性に関するエビデンスについて示す。

### 1) スタチン

スタチンは、一般的に腎機能低下時にも用量調整の必要がなく、耐容性のある薬剤として知られている。しかしながら、肝機能障害や筋毒性には注意を要する。肝機能については、CKD の重症度に関わらず、使用開始時をはじめアミノトランスフェラーゼ値の上昇に注意する<sup>1, D)</sup>。筋毒性については、筋肉痛、脱力といった筋症状の確認や CK 値を測定す



るなどにより注意を払う<sup>B)</sup>。特に、①肝機能障害や腎機能障害、②フィブラート系薬剤やシクロスポリンとの併用、③高齢といった因子により、スタチンの血中濃度上昇を介して筋毒性リスクが増加することが知られている<sup>1)</sup>。このため、日本におけるロスバスタチン使用については、クレアチニンクリアランス < 30 mL/分の腎機能障害のある場合には、2.5 mg/日より開始し、5 mg/日を超えないことが推奨されている<sup>1)</sup>。なお、妊娠中や授乳中の女性には禁忌である。

CKD 患者におけるスタチンの安全性と耐容性に関するデータは限られている。TNT 試験のサブ解析や SHARP 試験の結果では、スタチン使用群の CKD 患者の安全性プロファイルは、非 CKD 患者やプラセボ群と同程度であった<sup>1, D)</sup>。CKD 患者全体(透析患者を除く.)に対するスタチンについてのシステマティックレビューでは、対象に関する系統的な報告が限られていることなどから、スタチンによる有害作用は不確定とされている<sup>E)</sup>。ただし、サブグループ解析において、GFR < 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の群や糖尿病患者の割合が多い群では、スタチン治療中止のリスクが高いことが示されている<sup>E)</sup>。

こうした状況を踏まえ、KDIGO のガイドラインでは、eGFR < 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の場合には、同様の腎機能を対象とした過去のランダム化比較試験において有用であることが示された用量に基づくべきとされている<sup>D)</sup>。

他方、日本を含むアジア地域では、欧米に比較して低用量のスタチンによる LDL コレステロール低下作用やアウトカムの改善が示されている。国際的には、各国での使用状況に応じた用量の調整が勧められる。

## 2) エゼチミブ

エゼチミブについては、SHARP 試験においてスタチンとの併用療法が行われたが、プラセボ群と比較し、有害作用の増加はみられていない。なお、CKD におけるエゼチミブ単独療法についてのエビ

デンスはない。

## 今後の課題

慢性透析患者を除く CKD におけるスタチンの死亡および CVD 予防のエビデンスは確立されつつある。一方、糖尿病合併 CKD、特に CKD ステージ G4, 5 における脂質管理の腎および生命予後に及ぼす影響についてはエビデンスが乏しい。今回提示したエビデンスについても、糖尿病合併 CKD 患者に限定しない患者を対象とした大規模臨床試験のサブグループまたは post hoc 解析に基づくものである。CKD におけるスタチンの長期的安全性についても同様である。

### 文献検索

データベース：PubMed 医中誌

・検索式：

- #1. diabetes AND (kidney disease OR nephropathy) AND (stage 4 OR stage 5 OR advanced OR severe)
- #2. (lipid OR cholesterol OR triglyceride) AND (treatment OR therapy OR control OR management)
- #3. Meta-Analysis[pt] OR Clinical trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Review[pt]
- #4. (#1 AND #2 AND #3) NOT animals

・対象期間：1990 年～2014 年 10 月

・検索日：2014 年 10 月 5 日

(ヒットした 216 文献のうち、本稿の趣旨に合致する論文および当該論文で引用されている論文を選択した。)

### 参考にした二次資料

- A) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013, 東京医学社, 2013.
- B) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012, 東京医学社, 2012.
- C) Toyama T, et al. Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 201-5
- D) KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013 ; 3.
- E) Palmer SC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 5 : CD007784

### 参考文献

- 1) Koya D, Campese VM. Statin use in patients with diabetes and kidney disease : the Japanese experience. J Atheroscler Thromb 2013 ; 20 : 407-24.

- 2) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 810–9.
- 3) Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008 ; 83 : 870–9.
- 4) Slinin Y, Ishani A, Rector T, et al. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD : a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 747–69.
- 5) Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES study. *Atheroscler Suppl* 2011 ; 12 : 285–8.

# アブストラクトテーブル

## CQ 2

文献番号 1	
著者発表年	Koya D, et al. J Atheroscler Thromb 2013 ; 20 : 407-24.
研究デザイン	レビュー
P	糖尿病合併 CKD 患者
I	—
C	—
O	—
コメント	糖尿病を有する CKD 患者に対するスタチンの有効性・安全性についてのレビュー

文献番号 2	
著者発表年	Colhoun HM, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 810-9.
研究デザイン	ランダム化比較試験
P	2 型糖尿病患者 2,838 名
I	アトルバスタチン 10 mg/ 日
C	プラセボ
O	アトルバスタチンにより, eGFR が年間 0.18 mL/ 分 /1.73 m <sup>2</sup> 改善した。 また, eGFR 30 ~ 60 mL/ 分 /1.73 m <sup>2</sup> の患者において, 主要 CVD の発症が 42% 減少した。 総死亡率には差はみられなかった。
コメント	アトルバスタチンは, 腎機能保持に有用であるとともに, CVD の抑制に有益である。

文献番号 3	
著者発表年	Shepherd J, et al. Mayo Clin Proc 2008 ; 83 : 870-9.
研究デザイン	ランダム化比較試験
P	TNT 試験に参加した 14 カ国における冠動脈疾患を有する糖尿病患者 1,431 名
I	アトルバスタチン 80 mg/ 日または 10 mg/ 日
C	アトルバスタチン 10 mg/ 日の群
O	eGFR < 60 mL/ 分 /1.73 m <sup>2</sup> のサブグループにおいて, 80 mg/ 日内服群は 10 mg/ 日内服群に比較して, 主要 CVD の相対リスクが 35% 低下した。 また, 10 mg/ 日内服群および 80 mg 内服群における追跡終了時 eGFR について, それぞれ 0.5 mL/ 分 /1.73 m <sup>2</sup> および 2.6 mL/ 分 /1.73 m <sup>2</sup> 増加した。
コメント	糖尿病および冠動脈疾患を有する CKD では, 強力な脂質低下療法により CVD 発症リスクが減少する。

文献番号 4	
著者発表年	Slinin Y, et al. Am J Kidney Dis 2012 ; 60 : 747-69.
研究デザイン	システマティック・レビュー
P	糖尿病合併 CKD 患者 7,539 名
I	スタチンまたはフィブラート

C	プラセボまたは低用量スタチン
O	スタチンによる総死亡または脳卒中の減少はみられなかった。
コメント	GFR 低下例に限られており, GFR 低下例に対するハードエンドポイントは評価できない。

## 文献番号 5

著者発表年	Teramoto T. Atheroscler Suppl 2011 ; 12 : 285-8.
研究デザイン	市販後調査
P	脂質異常症の日本人患者 958 名
I	ピタバスタチン 1 ~ 4 mg/ 日
C	—
O	eGFR<60 mL/分/1.73m <sup>2</sup> の脂質異常症患者において, ピタバスタチン内服 104 週後の eGFR が 5.4 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 上昇した。
コメント	GFR 毎の CVD 発症に関するデータについては提示されていない。

## 5. 後期高齢者における CKD 診療のポイント

高齢化社会の到来を迎え、診療対象の多くが高齢者となりつつある。老年人口の増加は今後も継続し、2025年には高齢化率は30%を越えることが予想されている。平均寿命と日常生活に制限のない健康寿命との差（不健康期間）は男性で9年以上、女性12年以上あり、その差はむしろ拡大方向にある。健康寿命の延伸によって、平均寿命との差を短縮することができれば、個人の生活の質の低下防止とともに、社会保障負担の軽減も期待できる。

腎臓病は国民の健康寿命延伸の障害因子ともなりうる。わが国では透析導入年齢の高齢化が進み、2013年度の導入時平均年齢は男性が67.86歳、女性は70.37歳であった。特に最多年齢層は、男女共に75～80歳未満であり、透析患者数増加の一因は高齢化である。高齢者、特に75歳以上の後期高齢者の末期腎不全への進行阻止が求められている。

安全な医療を実施するためには高齢者の身体特性を熟知する必要がある。主要臓器に加齢変化が及ぶため、心不全、弁膜疾患、骨・骨格筋変化、視力障害、歯・口腔疾患も増大し、必然的に高齢者は多臓器障害を有している。全人的医療が求められる所以である。腎臓も加齢による構造的、機能的変化を免れない。腎を代謝・排泄経路とする薬剤も多く、安全な医療を実施するうえでも、加齢腎の特徴を知る必要がある。

後期高齢者の医療においては、非高齢者とは異なる視点が必要となる。QOLの維持・向上、苦痛緩和に最大限の配慮を払い、高齢者と家族の意志決定を支援し、多職種による「最善の医療、ケア」の実現が求められる。

本章は75歳以上の後期高齢者を対象として、末期腎不全への進展、重症合併症阻止、QOLの維持・向上のための指針提示を目標としている。しかしながら、後期高齢者を対象とした臨床研究（特にQOLを指標としたもの）が限定的であるだけでなく、そもそも高齢者は個々人の多様性が非高齢者より大きいことから、過度の医療の標準化・均霑化は医療の質を損ないかねない。実臨床においては、ガイドラインに準拠しつつも、個別化医療(personalized medicine)実践を重視した柔軟かつ細やかな対応が求められる。

### 1 加齢による腎臓の形態変化

個体が老化に伴い機能的にも形態的にも変化を示すように、腎臓も加齢変化を免れ得ない<sup>1)</sup>。腎重量と腎体積は40歳代前半にピークを示し、加齢に伴い減少（腎萎縮）する。

皮質部の萎縮には小動脈の加齢変化が関与している。葉間動脈～小葉間動脈には内膜・中膜肥厚と内腔狭小化が加齢に伴い進行する。糖尿病や高血圧を

合併するとこれらの変化は加速される。小～細小動脈の内腔狭小化によって腎血流量が低下し下流の組織に広く組織虚血がもたらされる。一連の変化は高血圧に起因する腎硬化症と類似した変化である。

糸球体では分節状硬化から全節性硬化へと進展する。血管変化は皮質部と比較して髓質部では軽度であり、傍髓質部の糸球体の中には代償性に肥大したのも認められる。

尿細管上皮の萎縮、尿細管内腔の拡大、尿細管基

底膜の肥厚も加齢腎で広範に出現する。尿細管の萎縮に伴い、間質領域の拡大、線維化が進行する。尿細管上皮は萎縮するだけでなく、細胞数も減少し、さらに尿細管長も短縮する。

このように加齢腎の組織学的特徴は、糸球体硬化、尿細管萎縮、間質線維化、小動脈硬化であるが、これらの変化は腎機能正常の高齢者においても潜在的に存在することが示されている。したがって健常高齢者においても、潜在的な腎の加齢変化の存在を念頭に置く必要がある。

## 2 加齢による腎臓の機能的変化

### 1) 糸球体機能の加齢変化

腎の主要な機能である糸球体濾過量（GFR）は加齢に伴い低下する。日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会が行った疫学調査によると日本人では欧米人に比較して加齢に伴う GFR の低下速度は緩徐であると推測された<sup>2)</sup>。しかしながら、最近の腎移植ドナー候補を対象とした研究<sup>3)</sup>から、欧米人と日本人との間に加齢に伴う腎機能低下速度に大きな差がないことが示された。わが国では 60 歳代では男性の約 3%、女性の約 45% が推算 GFR 60 mL / 分 / 1.73m<sup>2</sup> 未満であると推測されている<sup>4)</sup>。

加齢に伴う GFR の低下には腎実質内の血行動態変化が関係している。加齢に伴い、有効腎血漿流量（ERPF）が低下する。欧米人では 30 歳以降、10 年毎に約 10% ずつ ERPF が低下することが示されている<sup>5)</sup>。Cyclooxygenase（COX）阻害薬である NSAIDs の使用により高齢者では容易に RPF の減少と急激な腎機能低下をきたすことがあり注意が必要である。

GFR は RPF 以外にも、糸球体血管壁の限外濾過係数（Kf 値）によっても規定される。高齢者では、糸球体構築変化と機能糸球体数の減少を反映して Kf 値が低下する。RPF 減少は GFR 低下よりも著しいために、濾過率（filtration fraction：FF）は増大する。

高齢者には高血圧合併例が多い。高齢者では圧・利尿曲線の傾きの鈍化が認められ、血圧は食塩感受性を呈する。

### 2) 尿細管機能の加齢変化

尿細管機能も加齢とともに変化する。尿細管における Na 再吸収能は加齢に伴い低下する。塩分摂取量の低下に対する尿細管の Na 再吸収亢進は、高齢者では若年者よりも 2 倍近く遅延することが示されている。若年者と比較すると高齢者では血漿レニン活性、アルドステロン濃度ともに 30～50% 低値を示し、さらに脱水などのレニン産生刺激に対する応答が高齢者では低下する。

Na 排泄能力も高齢者では低下する。同等量の Na 排泄を行うために、高齢者では若年者と比較してより長時間を要するために、夜間の尿量増加をきたしやす<sup>6)</sup>。Na 利尿ホルモンである ANP の血清濃度は加齢に伴い増加するが、ANP に対する反応性は加齢に従って低下する。

さらに高齢者では、尿の最大濃縮力が低下する。濃縮力のみならず尿の希釈力も高齢者では低下する。飲水後の自由水クリアランスが高齢者では低下する。

以上のように高齢者では若年者と比較して体液量や Na 濃度の恒常性維持能力が低下していることを念頭におくことが重要である。サイアザイド系利尿薬の使用により、低 Na 血症をきたしたり、逆に飲水制限により高 Na 血症を惹起しやすい。口渴感も低下していることが多く、容易に体液量の異常をきたしやすい。

## 3 高齢者 CKD 診療における注意点

高齢者 CKD 診療において留意すべき腎に関する生理的・病理的变化をまとめる。同一年齢であっても生理機能には個人差が大きいことにも注意を要する。



### 1) 体液量, 電解質異常のホメオスタシスの易破綻性

特に脱水, 低ナトリウム血症, 低カリウム血症をきたしやすい。口渴中枢の感受性も低下しており易脱水性である。

### 2) 腎血流量 (血漿流量), 糸球体濾過量が加齢とともに低下する。

後期高齢者では男女ともに50%以上がCKDステージG3以降に該当する。腎血流量低下の潜在リスクを有する薬剤 (NSAIDs, 利尿薬など) の使用に際しては注意を要する。腎排泄型薬剤の使用時には正確に用量調整を行う。

### 3) 急性腎障害 AKI 合併リスクが高い。

高齢者CKD患者がAKIを合併すると腎予後は不良となる。またAKI重症度が生命予後不良とも関連する。薬剤によるAKIは高齢者に発症しやすく, ビタミンD製剤, 抗腫瘍薬, 抗菌薬によるAKI発症に注意する必要がある。

### 4) 高血圧を高率に合併する

後期高齢者では80%以上が高血圧を呈する。食塩感受性高血圧が通例である。レニン・アンジオテンシン系, キニン・カリクレイン系など, 昇圧系, 降圧系ともに低下する。後期高齢者では, 血圧と心血管イベント発症, 生命予後との関係には, Jカーブ現象が認められる。また非高齢者と比較して, 血圧変動性 (日内・日間) が増大しており, 血圧測定法にも注意を要する。

### 5) 心・血管機能の変化

動脈硬化合併, 血管弾性低下, 左室肥大, 拡張能低下例が多い。

### 6) 認知症, 転倒, フレイル (frailty, 虚弱) を主要要因として要介護リスクを有する。

高齢者では, 老化に伴う諸臓器の機能低下を基盤

とし, さまざまな健康障害に対する脆弱性が増大している (フレイル)。CKDもその一因となる<sup>7~9)</sup>。

高齢者ではGFR低下とともに脳卒中発症・認知症発症リスクが増大する<sup>10)</sup>。筋肉量減少 (サルコペニア)・栄養障害が原因となり転倒リスクが高くなる。CKDとサルコペニアとの関連も示されている<sup>11)</sup>。独居, 介護力不足, 認知機能障害, うつ, 食欲低下, 義歯, 咀嚼・嚥下障害が原因となり栄養障害をきたしやすい。

後期高齢者CKD診療においては, 透析予防のみならず, QOL維持・向上, 要介護状態への移行阻止, 健康寿命延伸を念頭においた診療を心がけたい。

高齢者では臓器合併症, フレイルに基づく個体差が大きく, 診療の標準化・均霑化が本来的に困難である。それゆえ, 本ガイドラインはその遵守を過度に厳重に求めるものではなく, 高齢者・家族の意志決定も支援しつつ, 個別化医療の実施による「最善の医療・ケア」の実現を重要視するものであることを強調したい。

#### 参考文献

- 1) Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney : with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int*, 2012.
- 2) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 433-41.
- 3) Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, et al. Performance of the Japanese GFR equation in potential kidney donors. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 415-20.
- 4) Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009.
- 5) U. B. Berg. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2577-82.
- 6) Luft FC, GrimCE, Fineberg N, et al. Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks, and subjects of different ages. *Circulation* 1979 ; 59 : 643-50.
- 7) Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, et al. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 912-21.
- 8) Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, et al. Chronic kidney

disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults : a two-year prospective cohort study. Arch Gerontol Geriatr 2013 ; 57 : 328-32.

- 9) Walker SR, Gill K, Macdonald K, et al. Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD : a systematic review. BMC Nephrol 2013 ; 14 :

228.

- 10) Anand S, Johansen KL, Kurella Tamura M, Aging and Chronic Kidney Disease : The Impact on Physical Function and Cognition, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013  
11) FoleyRN, Wang C, Ishani A, et al. Kidney function and sarcopenia in the United States general population : NHANES III. Am J Nephrol 2007 ; 27 : 279-86.

## 5. 後期高齢者における CKD 診療のポイント

## CQ 1

高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 への降圧治療は、末期腎不全への進展・心血管疾患の合併を抑制し、生命予後を改善するか？

## ● 推奨 ●

●高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者では、糖尿病合併の有無に関わらず、末期腎不全への進展を抑制し心血管疾患の合併を抑制するため、収縮期血圧を 150 mmHg 未満に緩徐に降圧することを推奨する。 **グレード C** **レベル 2**

●高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者では他の合併症やフレイルにより全身状態における個体差が大きいことから、降圧目標の上限値は目安として担当医の判断で柔軟に降圧治療を行うべきである。 **グレード D** **レベル 1**

●高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者では、降圧治療による過剰な血圧低下は生命予後を悪化させるため、収縮期血圧が 110 mmHg 未満に低下する場合や、めまい、ふらつきなどの症状が出現する場合には、降圧薬の減量もしくは中止を考慮する。 **グレード C** **レベル 2**

●後期高齢者の脱水や虚血に対する脆弱性を考慮すると、降圧薬療法の第一選択として、また他の降圧薬の効果不十分な場合の併用薬としては、RA系阻害薬や利尿薬に比較し腎血流を低下させるリスクが少ないことから、カルシウム拮抗薬が望ましい。 **グレード C** **レベル 1**

## 解説

## 背景・目的

高血圧を伴う後期高齢者で CKD ステージ G3b～5 の患者のみを対象として、降圧治療が末期腎不全への進展・心血管疾患の合併を抑制し、生命予後を改善するか否かを前向きに検証した報告はない。高齢高血圧患者を対象とした大規模臨床試験および CKD 患者が含まれる臨床研究の結果から検討を加

えた。

## 後期高齢者高血圧への降圧治療

対象の平均年齢が 75 歳以上で、プラセボを対照とした RCT の結果から、後期高齢者高血圧において降圧治療は心血管イベント発症を抑制することが示されている。70～84 歳の高齢者高血圧患者（平均年齢 76 歳、平均血圧 195 / 102 mmHg）を対象とした STOP-Hypertension 試験では、β遮断薬および利尿剤を用いて 160 / 95 mmHg 未満を目標とした降圧治療の結果、脳卒中、心筋梗塞およびその他の心

血管死は有意に抑制された<sup>1)</sup>。80歳以上の高齢者高血圧患者（平均年齢 83.6 歳，平均血圧 173/91 mmHg）を対象とした HYVET 試験では，利尿薬（降圧不十分な場合は ACE 阻害薬を追加）を用いて 150/80 mmHg 未満を目標とした降圧治療の結果，脳卒中 30%，総死亡 21%，心不全 64%，心血管イベント 34% の有意な減少を認めた<sup>2)</sup>。平均年齢が 70 歳以上の高齢者高血圧患者を対象とした他の臨床試験およびメタ解析においても，同様の結果が示されている<sup>3,4)</sup>。

一方，高齢者高血圧症を対象に行われた 15 個の RCT を解析した Cochrane 調査では，80 歳以上の高齢患者では，降圧治療により無治療群と比較し総死亡率は低下しないが，心血管疾患の罹患率とそれによる死亡率は有意に減少した（RR 0.75 95% CI 0.65-0.87）<sup>5)</sup>。また降圧治療に関する RCT から 80 歳以上の高血圧患者 1,670 例を抽出したサブ解析の結果でも，降圧治療は脳卒中を 34%，主要な心血管イベントを 22%，心不全を 39% 減らしているが，心血管系死亡率および総死亡率の有意な低下は示さなかった<sup>6)</sup>。さらに 80 歳以上の高血圧患者を対象とした RCT のメタ解析では，降圧治療は脳卒中，心血管イベント，心不全を有意に抑制するが，総死亡率には影響しなかった。ただし治療強度が最も弱く，血圧低下度が最も小さい降圧治療が，総死亡率を低下させる可能性が示唆された<sup>7)</sup>。これらの解析結果は，80 歳以上の高齢者高血圧に対する降圧治療は心血管系イベントを減少させるが，同時に有害事象を惹起し，降圧により得られる利益を相殺して総死亡率の有意な減少が得られない可能性を示唆している。

また降圧治療と腎機能予後に関する検討では，SHEP 試験でプラセボ群に割り付けられた平均年齢 72 歳，平均血清クレアチニン値 1.04 mg/dL の対象における血圧と腎機能低下との関連をみた報告では，収縮期血圧 158 ~ 163 mmHg の群と比較し，176 ~ 213 mmHg の群では有意に腎機能の低下が認められた<sup>8)</sup>。さらに日本人の高齢 CKD 患者（平均

年齢 76 歳，CKD ステージ G3 ~ 5）を対象としたコホート研究においても，家庭での収縮期血圧と eGFR の低下率に有意な相関が認められ<sup>9)</sup>，降圧治療が腎機能予後を改善させる可能性が示唆される。

## 降圧目標

日本人を対象とした高齢者高血圧治療に関する大規模臨床試験の結果などでは，降圧レベルと心血管イベント発症の関連は単純な正相関ではなく，到達血圧が一定値を下回った場合にイベント発症がむしろ上昇する Jカーブ現象が認められる。高齢者高血圧で，収縮期血圧について厳格降圧群（140 mmHg 未満）と緩徐降圧群（降圧目標 140 ~ 159 mmHg）を比較した JATOS 試験（平均 73.6 歳）の結果では，2 群間に心血管イベント発症の差を認めず，75 歳以上の後期高齢者のみを対象とした解析でも同様であった<sup>10)</sup>。また収縮期血圧について厳格降圧群（140 mmHg 未満）と緩徐降圧群（降圧目標 140 ~ 149 mmHg）を比較した VALISH 試験（平均 76.1 歳）の結果では，2 群間に心血管イベント発症の差を認めなかった。75 歳以上の後期高齢者および血清クレアチニン値 2mg/dL 未満の CKD 患者においても同様の結果であった<sup>11)</sup>。

米国退役軍人の CKD 患者 651,749 例を対象とした大規模なコホート研究（平均年齢 73.8 歳，平均 eGFR 50.4mL/分/1.73m<sup>2</sup>，ステージ G4, 5 の患者が 6.2% を占める）では，収縮期血圧 130 ~ 159 mmHg，拡張期血圧 70 ~ 89 mmHg の患者群で最も総死亡率が低かった。CKD ステージ G4, 5 の患者においても同様の結果であった<sup>12)</sup>。また平均年齢 68.4 歳，平均 eGFR 38mL/分/1.73m<sup>2</sup> の CKD 患者を対象としたコホート研究では，末期腎不全への到達については収縮期血圧の低下に応じて減少したが，全死亡については Jカーブ現象が認められ，110/70 mmHg 未満では死亡リスクが有意に上昇した<sup>13)</sup>。

平均年齢 70.2 歳の CKD ステージ G3, 4 患者 1,549 例を対象としたコホート研究では Jカーブ現象が認め

められ、収縮期血圧 120～129 mmHg で脳卒中のリスクが最も低かった<sup>14)</sup>。一方、降圧治療による脳卒中の2次予防効果を、日本を含む多施設国際共同試験で検討した PROGRESS 試験のサブ解析では、平均年齢 70 歳の CKD 患者（平均クレアチニンクリアランス 50 mL/分）において、降圧レベルと脳卒中の再発に関して明らかな Jカーブ現象は認められなかったが、収縮期血圧 160 mmHg 未満で降圧治療による2次予防効果は頭打ちであった<sup>15)</sup>。冠動脈病変を有する高齢高血圧患者における降圧レベルと全死亡、心筋梗塞および脳卒中発症を評価した INVEST 研究のサブ解析では、70 歳以上の高齢者において収縮期血圧とこれらのエンドポイントに関して Jカーブ現象が認められ、70～80 歳では収縮期 135 mmHg、80 歳以上では収縮期 140 mmHg でリスクが最小であった<sup>16)</sup>。

以上より、降圧治療は高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者の末期腎不全への進展・心血管疾患の合併を抑制し、生命予後を改善すると考えられる。しかし現時点でのエビデンスから、明確な降圧目標値を設定することは困難である。ただし、少なくとも降圧目標の上限に関しては、150 mmHg 以上の管理が推奨される根拠は乏しい。また降圧治療による過度な血圧低下が総死亡率の増加などの有害事象を引き起こす可能性は否定できず、収縮期血圧を 110 mmHg 未満とする根拠は乏しい。以上より、本ガイドラインでは高血圧を伴う後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者の末期腎不全への進展抑制、心血管疾患の合併予防および生命予後の改善の観点から、収縮期血圧を 150 mmHg 未満に緩徐に降圧することを推奨することとした。また、収縮期血圧が 110 mmHg 未満に低下する場合には降圧薬の減量もしくは中止を考慮することとした。これは降圧下限域の設定ではなく、このレベルまで降圧することの有用性が認められていないことから慎重に観察して対応すべきであることの注意を促すものである。さらに糖尿病合併と蛋白尿の有無で、降圧目標を区分することはエビデンスが不足しており難しい

ことから、糖尿病合併の有無に関わらず同一の回答とした。降圧薬は少量から開始し、めまいや起立性低血圧などの脳虚血、狭心症状や心電図変化など心筋虚血、腎機能の悪化などの臓器虚血症状に注意しつつ増量を図るべきである。特に総説で述べられているように、高血圧を伴う後期高齢者の CKD ステージ G3b～5 患者では、他の合併症やフレイルにより全身状態における個体差が大きいことから、降圧目標の上限値は目安として担当医の判断で柔軟に対応すべきである。

## 降圧薬の選択

降圧薬の選択に関して、CKD ステージ G3b～5 を合併した後期高齢者でのエビデンスは限られており、一般的なエビデンスを原則として患者ごとに適応を判断せざるを得ない。高齢者高血圧に対する心血管イベント抑制効果に関しては、サイアザイド利尿薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬がプラセボとの比較試験で有用性が示されている<sup>1～7)</sup>。ARB に関しては、左室肥大を有する高血圧患者において、β遮断薬と比較し有意に複合心血管イベントおよび脳卒中を抑制した<sup>17)</sup>。日本人の高齢者を対象とした検討では、カルシウム拮抗薬と利尿薬で心血管イベント発症に有意差はなかったが<sup>18)</sup>、日本人の高齢 CKD 患者を対象とした2つの検討では、カルシウム拮抗薬による腎機能予後の改善効果が示されている<sup>19,20)</sup>。さらに後期高齢者は腎動脈狭窄や腎細動脈硬化による虚血性腎症を合併している頻度が高く、RA 系阻害薬や利尿薬の新たな投与により、病態生理学的に腎血流量の減少から腎機能の低下が懸念される。この懸念を裏付けるように、65 歳以上の高齢者における ARB の有効性と安全性に関する 16 個の RCT を検討した最新のメタ解析では、ARB 投与は脳卒中を有意に減少させるが、急性腎不全を有意に増加させることが示されている<sup>21)</sup>。

日本人を対象とした併用療法の検討では、カルシウム拮抗薬と併用薬（利尿薬、ARB、β遮断薬）の



群間比較で、複合心血管イベントに有意差はなかったが、脳卒中発症率に関しては、 $\beta$ 遮断薬群が利尿薬群と比較し有意に高かった<sup>22)</sup>。また ARB (オルメサルタン) 最高用量への増量と、ARB 通常用量とカルシウム拮抗薬の併用療法を比較した OSCAR 試験では、平均年齢 75.5 歳、平均 eGFR 47.8mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>、ステージ G4, 5 を 5.4% 含む CKD 患者を対象としたサブ解析において、到達した降圧レベルは併用群でより低く (平均 -3.7 mmHg)、ARB 増量群では複合心血管イベントおよび非心血管死亡が有意に多かったことから、ARB とカルシウム拮抗薬併用療法の有用性が示されている<sup>23)</sup>。

以上のように高血圧を伴う後期高齢者の CKD に関する論文をまとめたが、CKD ステージ G3b～5 を対象とした降圧治療の有効性や安全性に関するエビデンスは少ない。そこで本ガイドラインでは、後期高齢者の脱水や虚血に対する脆弱性を考慮し、降圧薬療法の第一選択として、またすでに他の降圧薬を用いており、その降圧効果が不十分な場合の併用薬として、RA 系阻害薬や利尿薬に比較し腎血流を低下させるリスクが少ないことから、カルシウム拮抗薬が望ましいとした。

#### 文献検索

データベース：PubMed 医中誌  
 期間：1990 年～2014 年 10 月まで (文献 21 のみ該当せず)  
 キーワード：chronic kidney disease, Elderly, Antihypertensive therapy

#### 参考文献

- 1) Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991 ; 338 : 1281-5.
- 2) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1887-98.
- 3) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991 ; 265 : 3255-64.
- 4) Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly : meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000 ; 355 : 865-72.
- 5) Musini VM, Tejani AM, Bassett K et al. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; CD000028.
- 6) Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people : a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999 ; 353 : 793-6.
- 7) Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older : the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010 ; 28 : 1366-72.
- 8) Young JH, Klag MJ, Muntner P, et al. Blood pressure and decline in kidney function : findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2776-82.
- 9) Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Prognostic significance of home blood pressure control on renal and cardiovascular outcomes in elderly patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 1123-9.
- 10) Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JA-TOS). *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 2115-27.
- 11) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly : valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010 ; 56 : 196-202.
- 12) Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013 ; 159 : 233-42.
- 13) Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 830-7.
- 14) Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 960-6.
- 15) Ninomiya T, Perkovic V, Gallagher M, et al. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease : PROGRESS trial. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 963-70.
- 16) Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients : an INVEST substudy. *Am J Med* 2010 ; 123 : 719-26.
- 17) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 : 995-1003.
- 18) Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999 ; 34 : 1129-33.
- 19) Suzuki H, Saruta T. Effects of calcium antagonist, benidolol, on blood pressure and renal function in elderly hypertensive patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 1031-6.



- dipine, on the progression of chronic renal failure in the elderly : a 1-year follow-up. *Clin Exp Hypertens* 2001 ; 23 : 189–201.
- 20) Hayashi K, Saruta T, Goto Y, et al. Impact of renal function on cardiovascular events in elderly hypertensive patients treated with efonidipine. *Hypertens Res* 2010 ; 33 : 1211–20.
- 21) Elgandy IY, Huo T, Chik V, et al. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockers in older patients : a meta-analysis of randomized trials. *Am J Hypertens* (in press)
- 22) Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, et al. Combination therapy for hypertension in the elderly : a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertens Res* 2012 ; 35 : 441–8.
- 23) Kim-Mitsuyama S, Ogawa H, Matsui K, et al. An angiotensin II receptor blocker-calcium channel blocker combination prevents cardiovascular events in elderly high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease better than high-dose angiotensin II receptor blockade alone. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 167–76.

## アブストラクトテーブル

## CQ 1

文献番号 1	
著者発表年	Dahlof B, et al. Lancet 1991 ; 338 : 1281-5.
研究デザイン	RCT
P	70 ~ 84 歳. 収縮期血圧 180 ~ 230 mmHg, 拡張期血圧 90 mmHg 以上, もしくは収縮期血圧に関わらず拡張期 105 ~ 120 mmHg. n=1,627
I	$\beta$ 遮断薬および利尿薬で 160/95 mmHg 未満を目標とした降圧療法
C	プラセボ投与
O	脳卒中, 心筋梗塞およびその他の心血管死の相対危険度 0.6, 全死亡の相対危険度 0.57.
コメント	—

文献番号 2	
著者発表年	Beckett NS, et al. T. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1887-98.
研究デザイン	RCT
P	80 歳以上. 収縮期血圧 160 mmHg 以上 200 未満. n=3,845
I	インダパミドによる 150/80 mmHg 未満を目標とした降圧療法. (降圧不十分な場合は ACE 阻害薬を追加)
C	プラセボ投与
O	追跡期間の中央値 1.8 年. 2 年後の血圧はインダパミド群でプラセボと比較し 15/6 mmHg 低下し, 脳卒中 30%, 総死亡 21%, 心不全 64%, 心血管イベント 34% の有意な減少.
コメント	血清クレアチニン 1.7 mg/dL 以上は除外.

文献番号 3	
著者発表年	SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991 ; 265 : 3255-64.
研究デザイン	RCT
P	60 歳以上 (平均年齢 72 歳) 収縮期 160 ~ 219 mmHg, 拡張期 60 ~ 90 mmHg の収縮期高血圧患者. n=4,736
I	クロルサリドンおよびアテノロールによる降圧治療
C	プラセボ投与
O	降圧治療は脳卒中 (RR 0.64), 冠疾患 (RR 0.73), 心血管イベント (RR 0.68), 総死亡 (RR 0.87) を有意に減少させた.
コメント	—

文献番号 4	
著者発表年	Staessen JA, et al. Lancet 2000 ; 355 : 865-72.
研究デザイン	メタ解析
P	60 歳以上の収縮期高血圧 (収縮期 $\geq$ 160 mmHg, 拡張期 $<$ 95 mmHg) n=156,963
I	降圧療法

C	未治療群
O	観察期間中央値 3.8 年。収縮期血圧が 10 mmHg 高いと総死亡の HR 1.26, 脳卒中の HR 1.22 と有意に上昇した。
コメント	収縮期血圧 160 mmHg 以上の高齢者への降圧療法は正当化される。

## 文献番号 5

著者発表年	Musini VM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; CD000028.
研究デザイン	メタ解析
P	15 の無作為化対照試験を解析した Cochrane 調査で, 80 歳以上のみを対象
I	降圧療法
C	プラセボ投与
O	降圧治療による総死亡率は無治療群と比較し低下しないが, 心血管疾患の罹患率と死亡率は有意に減少させた (RR 0.75 95% CI 0.65-0.87)
コメント	

## 文献番号 6

著者発表年	Gueyffier F, et al. INDANA Group. Lancet 1999 ; 353 : 793-6.
研究デザイン	メタ解析
P	80 歳以上を対象とした降圧療法に関わる 7 つの RCT を解析. n=1,670
I	降圧治療
C	プラセボ投与もしくは無治療
O	降圧治療は脳卒中を 34%, 主要な心血管イベントを 22%, 心不全を 39% 減らしているが, 心血管系死亡率および総死亡率の有意な減少は示さなかった。
コメント	降圧治療による利益は副作用で相殺される可能性がある。

## 文献番号 7

著者発表年	Bejan-Angoulvant T, et al. J Hypertens 2010 ; 28 : 1366-72.
研究デザイン	メタ解析
P	80 歳以上を対象とした降圧療法に関わる 8 つの RCT を解析. n=6,701
I	降圧治療
C	プラセボ投与もしくは無治療
O	降圧治療は脳卒中を 35%, 心血管イベントを 27%, 心不全を 50% 減らす, 死亡率に有意な差はなかった。
コメント	治療強度が最も弱く, 血圧低下度が最も小さい降圧治療が死亡率を低下させる可能性が示唆された。

## 文献番号 8

著者発表年	Young JH, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 2776-82.
研究デザイン	コホート研究
P	60 歳以上 (平均年齢 2 歳) を対象とした SHEP 研究のプラセボ群. n=2,181
I	—

C	—
O	収縮期血圧 158 ~ 163 mmHg の群と比較すると, 176 ~ 213 mmHg の群では有意に腎機能の低下がみられた. (RR 2.44 ; 95% CI 1.67-3.56)
コメント	収縮期血圧が高いと腎機能が低下しやすい.

## 文献番号 9

著者発表年	Okada T, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 1123-9.
研究デザイン	コホート研究
P	70 歳以上 (平均 76 歳) の CKD ステージ G3 ~ 5 患者. n=104. 平均追跡期間 39 ± 15 カ月
I	—
C	—
O	家庭血圧での収縮期血圧と観察期間中の eGFR の低下率に有意な相関を認めた.
コメント	—

## 文献番号 10

著者発表年	Hypertens Res 2008 ; 31 : 2115-27.
研究デザイン	RCT
P	65 ~ 85 歳. 収縮期血圧 160 mmHg 以上. n=4,508
I	厳格降圧群収縮期 140 mmHg 未満
C	非厳格降圧群. 収縮期 140 ~ 150 mmHg
O	腎不全を含む複合心血管イベントに両群間で有意差なし.
コメント	血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上は除外.

## 文献番号 11

著者発表年	Ogihara T, et al. Hypertension 2010 ; 56 : 196-202.
研究デザイン	RCT
P	70 ~ 85 歳. 収縮期血圧 160 ~ 199 mmHg. n=3,260
I	厳格降圧群収縮期 140 mmHg 未満
C	非厳格降圧群. 収縮期 140 ~ 150 mmHg
O	腎不全を含む複合心血管イベントに両群間で有意差なし.
コメント	血清クレアチニン 2 mg/dL 以上は除外.

## 文献番号 12

著者発表年	Kovesdy CP, et al. Ann Intern Med 2013 ; 159 : 233-42.
研究デザイン	コホート研究
P	米国退役軍人 CKD 患者 651,749 例, 平均年齢 73.8 歳, 平均 eGFR 50.4 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> , ステージ G4, 5 の患者が 6.2% を占める
I	—
C	—

○	収縮期血圧 130 ~ 159 mmHg, 拡張期血圧 70 ~ 89 mmHg の患者群が最も死亡率が低かった.
コメント	観察期間中央値 5.8 年

文献番号 13	
著者発表年	Agarwal R. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 830-7.
研究デザイン	コホート研究
P	米国退役軍人 CKD 患者 (平均 eGFR 38 mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> ) 平均年齢 68 歳. n=218
I	—
C	—
○	末期腎不全への到達については収縮期血圧の低下に応じて減少したが, 全死亡については収縮期血圧の影響に Jカーブ現象が認められ, 110/70 mmHg 未満ではリスクが有意に上昇した.
コメント	

文献番号 14	
著者発表年	Weiner DE, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 960-6.
研究デザイン	コホート研究
P	ARIC 研究と CHS 研究の対象患者 20,358 例のなかで, CKD ステージ G3, 4 の患者 1,549 例 (平均年齢 70.2 歳) 平均追跡期間 3.9 年
I	—
C	—
○	収縮期血圧 120 ~ 129 mmHg で最も脳卒中のリスクが低く, それ以上でも以下でもリスクが増大した.
コメント	CKD 患者では脳卒中発症と収縮期血圧に Jカーブ現象が認められた.

文献番号 15	
著者発表年	Ninomiya T, et al. Kidney Int 2008 ; 73 : 963-70.
研究デザイン	RCT
P	PROGRESS 試験のなかで, CKD を有する患者. 平均年齢 70 歳, 平均 Ccr 50mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> n=1,757
I	ペリンドプリルを用いた降圧治療
C	プラセボ投与
○	脳卒中の 2 次予防に関しては, 達成された降圧レベルが収縮期 120 mmHg 以下でも明らかな Jカーブ現象はみられなかった.
コメント	—

文献番号 16	
著者発表年	Denardo SJ, et al. Am J Med 2010 ; 123 : 719-26.
研究デザイン	RCT のサブ解析
P	INVEST 試験のなかで, 10 年毎の年齢層に分けて解析. 70 ~ 80 歳が 6,126 例, 80 歳以上が 2,180 例.
I	ベラパミルによる降圧治療

C	アテノロールによる降圧治療
O	降圧レベルと全死亡、心筋梗塞および脳卒中発症の検討では、70 歳以上の高齢者において収縮期血圧とエンドポイントに関して Jカーブ現象が認められた。70 ~ 80 歳では収縮期 135 mmHg, 80 歳以上では収縮期 140 mmHg でリスクが最小であった
コメント	—

## 文献番号 17

著者発表年	Dahlof B, et al. Lancet 2002 ; 359 : 995-1003.
研究デザイン	RCT
P	55 ~ 80 歳 (平均年齢 66.9 歳) の左室肥大を有する本態性高血圧患者 (160 ~ 200/95 ~ 115 mmHg) n=9,193
I	ARB (ロサルタン) を中心とした降圧療法
C	β遮断薬 (アテノロール) を中心とした降圧療法
O	ロサルタン群はアテノロール群と比較し有意に複合心血管イベントおよび脳卒中を抑制した。
コメント	—

## 文献番号 18

著者発表年	Hypertension 1999 ; 34 : 1129-33.
研究デザイン	RCT
P	60 歳以上 (平均年齢 69.8 歳) 収縮期血圧 160 ~ 220 mmHg, 拡張期血圧 115 mmHg 未満. n=414
I	ニカルジピン徐放剤 20 mg による降圧治療
C	トリクロルメチアジド 2 mg による降圧治療
O	追跡期間 5 年間で、両群間で心血管イベントの発症に有意差はなかった。
コメント	—

## 文献番号 19

著者発表年	Suzuki H, et al. Clin Exp Hypertens 2001 ; 23 : 189-201.
研究デザイン	コホート研究
P	60 歳以上 (平均年齢 71 歳) 高血圧症 (160 ~ 180/90 ~ 110 mmHg) を有する CKD 患者. n=58
I	ベニジピンによる降圧治療
C	ベニジピンと ACE 阻害薬による降圧治療
O	収縮期血圧を 160 以下に下げると腎保護効果が得られる。拡張期血圧は腎機能変化と関係がなかった。
コメント	—

## 文献番号 20

著者発表年	Hayashi K, et al. Hypertens Res 2010 ; 33 : 1211-20.
研究デザイン	RCT のサブ解析
P	65 ~ 85 歳の収縮期血圧 160 mmHg 以上で血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 未満の患者. n=4,418



I	エホニジピンによる降圧治療
C	—
O	収縮期血圧 160 mmHg 未満に降圧出来なかった患者群では腎機能の改善はなく、心血管イベントの発生率も有意に高かった。
コメント	—

文献番号 21	
著者発表年	Elgandy IY, et al. Am J Hypertens (in press)
研究デザイン	メタ解析
P	65 歳以上を対象とした ARB による降圧治療に関わる 16 個の RCT を解析 n=113,386
I	ARB による降圧治療
C	プラセボ投与、標準治療もしくは RA 系阻害薬以外の降圧薬治療
O	ARB による降圧治療は脳卒中を 7% 減らすが、AKI を 48%、低血圧を 56%、高 K 血症を 57% 増やした。総死亡には影響しなかった。
コメント	高齢者への ARB による降圧治療は、脳卒中を予防するが、全死亡は減らさず、AKI や高 K 血症のリスクから慎重に選択する必要がある。

文献番号 22	
著者発表年	Ogihara T, et al. Hypertens Res 2012 ; 35 : 441-8.
研究デザイン	RCT のサブ解析
P	65 歳以上 (平均年齢 72.6 歳) 血圧 140/90 mmHg 以上. n=1,533
I	ベニジピンと① ARB ②β遮断薬③サイアザイド利尿剤の併用による降圧治療
C	
O	3 群間で複合心血管イベントの発症に有意差はなかった。脳卒中発症率に関しては、β遮断薬群が利尿剤群と比較し有意に高かった。
コメント	

文献番号 23	
著者発表年	Kim-Mitsuyama S, et al. Kidney Int 2013 ; 83 : 167-76.
研究デザイン	RCT サブ解析
P	65 ~ 84 歳で心血管疾患または糖尿病を合併する高血圧患者。オルメサルタン 20 mg 投与で降圧薬の追加が必要な症例。n=1,078
I	ARB (オルメサルタン) 最高用量への増量
C	ARB 通常用量とカルシウム拮抗薬併用療法
O	平均年齢 75.5 歳、平均 eGFR 47.8mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 、ステージ G4 以上を 5.4% 含む CKD 患者 (n=353) を対象としたサブグループ解析では、到達した血圧は併用群がより低く (平均 3.7 mmHg)、ARB 増量群で複合心血管イベントおよび非心血管死亡が有意に多かった
コメント	

## 5. 後期高齢者における CKD 診療のポイント

## CQ 2

後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 に対して食事たんぱく質制限は、末期腎不全への進展・生命予後改善の観点から推奨されるか？

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル 2

後期高齢者 CKD ステージ G3b～5 患者に対して末期腎不全への進展抑制を目的として食事たんぱく質制限を実施することに関するエビデンスは限られているため、高齢者 CKD が含まれる臨床研究をもとに推定した結果、その実施に際しては

- 患者個々の、身体状況（体重変動、BMI、見た目の印象など）、栄養状態（上腕二頭筋周囲径、GNRI：Geriatric Nutritional Risk Index など）、身体機能（筋力、運動機能など）、精神状態（うつ状態、認知機能など）、生活状況（独居、施設入居など）を総合的に勘案してその要否を判断する必要がある。
- eGFR を中心とした腎機能評価に基づいて一律にたんぱく質制限を行うことは勧められない。
- 実施にあたっては 0.6～0.8 g/kg 体重/日が目標となるが、患者個々の状態を定期的に評価しつつ、必要に応じて重曹、リン吸着薬、カリウム吸着薬などを適切に使用し、アシドーシス、高リン血症、高カリウム血症の是正を心がける。
- 過剰なたんぱく質制限はサルコペニアなどを介して生活の質（QOL）低下やさらには生命予後悪化にもつながる可能性があることに留意する必要がある。

## 解説

## 背景・目的

後期高齢者で CKD ステージ G3b～5 の患者を対象として、たんぱく質制限食が末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか否かを前向きに検証した報告は限られている。高齢 CKD 患者が含まれる臨床研究の結果から考察した。なお、海外からの報告ではケト酸アナログを用いた研究が散見されるが、日本においてその使用は一般的ではないため、今回は高齢者限定で透析とたんぱく質制限食+

必須アミノ酸+ケト酸アナログを比較した論文以外は取り上げていない。

これまで慢性腎不全に対する腎保護効果を期待してたんぱく質制限が広く行われてきた。多くの海外のガイドライン（0.6～1.0 g/kg/日）でも推奨されているように、その重要性は変わっていない。一方近年は、特に高齢者においてサルコペニア（sarcopenia）、protein-energy wasting（PEW）、フレイル（frailty）などへの懸念から、原疾患にかかわらず一定のたんぱく質摂取を確保するべきであるという見解もある<sup>A)</sup>。

年齢を考慮しない標準的治療としてのたんぱく質制限は、ステージ G3a では 0.8～1.0 g/kg 標準体

重/日, ステージ G3b 以降では 0.6 ~ 0.8 g/kg 標準体重/日で指導することが推奨されている。ステージ G1 ~ 2 では, 過剰なたんぱく質摂取を避けることを推奨する<sup>B)</sup>。その過剰を示す具体的な指示量としては, KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) のガイドラインでは, CKD 患者では 1.3 g/kg 体重/日を超えるたんぱく質を摂取しないことが推奨されている<sup>C)</sup>。日本人の軽症 CKD 患者におけるたんぱく質摂取量の上限量については今後の検討課題である。

## 後期高齢者の腎機能低下速度

CKD を有さない高齢者では -0.75 から -1.4 mL/分/年のクレアチンクリアランス低下が報告されている。特に 80 歳台では -1.51 mL/分/年であるという<sup>1)</sup>。一方 CKD を有する高齢者では腎機能低下速度はさらに増し, CKD ステージ G3, 4 (平均 67 歳) で -3.5 mL/分/年<sup>2)</sup>, ステージ G4, 5 (平均 73 歳) では -5.4 mL/分/年と報告されている<sup>3)</sup>。

## 後期高齢者 CKD ステージ G3b ~ 5 へのたんぱく質制限

総論的には, 高齢 CKD 患者では, 腎機能が廃絶して透析に移行する可能性とその他の原因で死亡する可能性のバランスを考慮して治療方針を決めることが必要となる。CKD ステージ G4 以降の高齢患者では腎代替療法が必要となる確率が高いが, 高齢 CKD ステージ G3a の患者では, 後者の可能性が高いことがわが国のコホート研究で示されている<sup>4)</sup>。これは上述した腎機能低下速度の報告とも一致する結果と考えられる。一方, たんぱく質摂取量が低下している高齢 CKD 患者では, フレイルが高頻度に見られることも報告されている<sup>5, 6)</sup>。またわが国の CKD ステージ G2 ~ 5, 平均 66.5 歳を対象とした横断研究においては, CKD のステージ進行に伴って握力, 膝伸展筋力, 片足立ち時間, 最大歩行速度

が段階的に低下し, 多変量解析では身体機能低下と年齢, 女性, BMI, eGFR, 尿蛋白が有意の関連を示すことが明らかとなった<sup>7)</sup>。

これらを踏まえて, 軽症の高齢 CKD 患者に対し, 健康な高齢者への推奨量未満のたんぱく質制限を行うことは適切でないと考えられる。

それでは CKD ステージ G3b ~ 5 の高齢者ではどのように保存期腎不全治療を実施するとよいであろうか。イタリアで実施された多施設研究で, 平均年齢 79 歳, CKD ステージ G5 を対象として超低タンパク食 (0.3 g/kg 体重) + 必須アミノ酸 + ケト酸アナログ実施群 (56 例) と透析導入群 (56 例) で予後比較がされた。26.5 カ月後両群の死亡率は同程度であったが, 入院率は透析群で有意に高いとの結果が得られている<sup>8)</sup>。このことより, CKD ステージ G3b ~ 5 の超高齢者では, 低蛋白食などによる保存期腎不全治療を継続することは透析導入と比較しても安全であり, また予後も悪くない可能性が示されている。しかし, 本研究ではわが国では使用が一般的でない必須アミノ酸 + ケト酸アナログの補充療法が行われており, その結果をそのままわが国の臨床に適用できない。

食事指導に対する遵守率を高めた RCT としては, 2009 年の Cianciaruso らの報告がある<sup>9)</sup>。彼らはステージ G4, 5 の CKD 患者 485 例 (平均 61 歳, 2 型糖尿病 : 12%) をランダムに厳格なたんぱく質制限群 [LPD, 0.55 g/kg・理想体重 (BMI 23) / 日] と通常なたんぱく質制限群 [MPD, 0.8 g/kg・理想体重 / 日] に分け, 4 年間にわたり観察した。全観察期間を通して推定される実際の平均たんぱく質摂取量は, 前者で 0.73 g/kg・理想体重/日, 後者で 0.9 g/kg・理想体重/日と有意な差を認めた。結果, GFR 低下速度には全く差がなく (LPD 群 0.19 ± 0.48 mL/分 / 1.73 m<sup>2</sup> versus MPD 群 0.18 ± 0.46 mL/分 / 1.73 m<sup>2</sup>), 末期腎不全や死亡, ないしそれらの複合アウトカムのいずれに対しても有効性は認められなかった (HR 0.95-1.12)。なお, MPD 群では高血圧や代謝異常などの合併症の管理により多くの投薬

が必要であった<sup>10)</sup>。本研究はたんぱく質制限の程度が腎アウトカムに与える影響を検討した RCT としては過去最大規模であり、かつ RA 系阻害薬やリン吸着薬、重曹などによる現在の標準的治療のもとで行われている。標準治療を実施することによってたんぱく質制限の効果が検出されにくくなるということは食事療法以外の治療でたんぱく質制限が代替可能であることを示唆する成績といえる。

一方、進行しつつある腎不全患者では GFR < 15 mL/分に至ると“自発的”に摂取たんぱく質量を制限し、しばしば 0.6 g/kg 体重以下となっていることが報告されている<sup>11)</sup>。その背景には、患者自身の低たんぱく食による腎不全進行抑制への期待と、また尿毒症、代謝性アシドーシスによる食欲不振が存在すると推察される。このたんぱく質摂取低下は上述した高齢者 CKD 患者にみられるサルコペニア、PEW、フレイルの背景因子の一つと考えられる。

進行した CKD 患者に生じる代謝性アシドーシスはそれ自体が筋肉異化促進や骨量低下、PEW と関連している。最近、134 例の CKD ステージ G4 患者を対象とした RCT で、2 年間の観察終了時点で経口重曹補充によるアシドーシス補正（重炭酸イオン 24 mmol/L）群ではコントロール群（重炭酸イオン 20 mmol/L）と比較してたんぱく質摂取量、カロリー摂取、上腕二頭筋周囲径、血清アルブミンが良好であり、また腎機能低下速度も緩やかであった<sup>12)</sup>。腎不全におけるたんぱく質制限の目的の一つにはたんぱく質由来の不揮発性酸の摂取を抑制することによるアシドーシス抑制があるが、重曹補充によって栄養指標改善や、腎機能低下抑制が得られることは厳密なたんぱく質制限の必要性を再考する契機となる。たんぱく質制限のその他の効果に、リン制限、カリウム制限もあるが、これらは、今日では内服薬によるコントロールが十分に行える領域であることにも留意したい。

## たんぱく質制限食と QOL

たんぱく質制限食の問題点の一つに食事制限にともなうストレスによるうつ状態の惹起とそれによる QOL の低下が知られている<sup>13)</sup>。ストレス以外の要因として食事制限によってトリプトファン、葉酸、鉄、サイアミンの不足が気分障害の一因となる可能性も考えられる<sup>14)</sup>。

興味深い報告として、高齢者 2 型糖尿病 CKD 患者（ステージ G3, 4: 平均 63 歳）38 例を対象に、0.7 g/kg 体重の低たんぱく食を週 7 日と週 6 日実施する 2 群にランダム化し 30 カ月フォローした研究において、最終観察時のクレアチニンクリアランス低下は 7 日群で  $2.77 \pm 0.3$  /mL/年、6 日群で  $2.84 \pm 0.3$  /mL/年と差を認めなかったがうつ状態スコアや健康関連 QOL スコアが 6 日群でより良好であったという<sup>15)</sup>。このことは食事制限を常時実施することより、週 1 日であっても制限を解くことで腎機能への悪影響なく精神状態、健康関連 QOL が保たれることを示しており、生活の質を維持するという観点から一考に値する試みである。

## (厳格な)たんぱく質制限食と生命予後

2009 年に報告された MDRD 研究 Study B の長期追跡結果では、厳格なたんぱく質制限による生命予後悪化の可能性も示されている<sup>16)</sup>。この元々の MDRD 研究 Study B は GFR 13 ~ 24 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の CKD 患者 255 例（2 型糖尿病 3%）を対象として、アミノ酸・ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限食（0.28 g/kg・基準体重/日：SVLPD 群）と通常のたんぱく質制限食（0.58 kg 基準体重/日：LPD 群）へランダム化し、中央値 2.2 年間にわたり観察した RCT である。本試験終了後 7 年経過時点で生存解析を行ったところ SVLPD 群は、末期腎不全を単独のアウトカムにした場合は有意にリスクが低下せず（ハザード比 0.83, 95% CI: 0.62-1.12）、一方驚くことに死亡をアウトカムにした場合は有意



なりリスクの上昇がみられた（ハザード比 1.92, 95% CI: 1.15-3.20）。なお、本研究で複合エンドポイント（末期腎不全または死亡）をアウトカムした場合のハザード比は 0.89（95% CI: 0.67-1.18）となり統計学的有意性が消失し、一見問題ないようであるが、これは透析導入でアウトカム達成となり、その後の転機が追跡されず透析導入後の死亡リスクが見過ごされていることを示しており、透析導入後の予後まで考慮した治療介入が重要であることが示唆される。なお、本研究では SVLPD 群、LPD 群ともエネルギー摂取が 22 kcal/kg・基準体重/日と不十分であったことも報告されている。0.6 g/kg・実体重/日以下のたんぱく質制限を行う場合にたんぱく質異化亢進を抑制するには 35～40 kcal/kg・実体重/日以上のエネルギーが必要とされる。

食事たんぱく質制限は既述のサルコペニアなどを介して生活の質（QOL）低下や、さらにはここでみるような生命予後悪化もつながる可能性があり、十分なカロリー摂取を担保し、体重減少をきたさないよう注意深い観察のもと慎重に行う必要がある。

#### 文献検索

データベース：PubMed 医中誌  
 期間：1990年～2014年10月まで  
 キーワード：chronic kidney disease, Elderly, protein restriction

#### 参考にした二次資料

- A) 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版, 東京医学社, 2014
- B) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 2013
- C) KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.

#### 参考文献

- 1) Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69: 2155-61.
- 2) Lorenzo V, Saracho R, Zamora J, et al. Similar renal decline in diabetic and non-diabetic patients with comparable levels of albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 835-41.
- 3) Jones C, Roderick P, Harris S, et al. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2133-43.
- 4) Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, et al. Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1558-65.
- 5) Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 861-7.
- 6) Fried LF, Boudreau R, Lee JS, et al. Health, Aging and Body Composition Study. Kidney function as a predictor of loss of lean mass in older adults: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1578-84.
- 7) Hiraki K, Yasuda T, Hotta C, et al. Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013 Apr; 17: 225-31. doi: 10.1007/s10157-012-0681-8.
- 8) Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 569-80.
- 9) Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, et al. Effect of a low-versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1052-61.
- 10) Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5--a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 636-44.
- 11) Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-91.
- 12) de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-84.
- 13) Haeblerle KN. Psychological aspects of low protein diet therapy. *Blood Purif* 1989; 7: 39-42. (Review)
- 14) Benton D, Donohoe RT. The effects of nutrients on mood. *Public Health Nutr* 1999; 2: 403-9. (Review)
- 15) Ciarambino T, Castellino P, Paolisso G, et al. Long term effects of low protein diet on depressive symptoms and quality of life in elderly Type 2 diabetic patients. *Clin Nephrology* 2012; 78: 122
- 16) Menon V, Kopple JD, Wang X, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 208-17.

# アブストラクトテーブル

## CQ 2

文献番号 1	
著者発表年	Hemmelgarn BR, et al. <i>Kidney Int</i> 2006 ; 69 : 2155-61.
研究デザイン	コホート研究
P	66 歳以上の地域住民 10,184 例. 2 年間 (中央値) の観察
I	CKD ステージ G1, 2, G3, G4, 5 の 3 群, 糖尿病の有無
C	腎機能 (eGFR) の低下速度
O	糖尿病を有すると腎機能低下速度が速い. 女性 2.1mL/分/1.73m <sup>2</sup> (95% CI : 1.8-2.5), 男性 2.7mL/分/1.73m <sup>2</sup> (95% CI : 2.3-3.1) 糖尿病なしでは女性 0.8mL/分/1.73m <sup>2</sup> (95% CI : 0.6-1.0), 男性 1.4mL/分/1.73m <sup>2</sup> (95% CI : 1.2-1.6)
コメント	多く高齢者において 2 年間の腎機能低下は大きくなかった.

文献番号 2	
著者発表年	Lorenzo V, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010 ; 25 : 835-41.
研究デザイン	後方視的コホート研究
P	eGFR < 50mL/分/1.73m <sup>2</sup> の腎臓内科通院患者 (単施設) 333 例 (平均 67 歳, 46% 糖尿病) 平均観察期間 30 カ月 (幅 4 ~ 79 月)
I	糖尿病の有無 アルブミン尿の存在
C	腎機能 (eGFR) の低下速度, 透析導入までの期間
O	非糖尿病では腎機能低下は 3.5mL/分/年, 糖尿病で 6.0mL/分/年であるが, アルブミン尿で補正するとその差は消失する.
コメント	アルブミン尿が腎機能低下へのリスク因子である.

文献番号 3	
著者発表年	Jones C, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006 ; 21 : 2133-43.
研究デザイン	後方視的コホート研究
P	CKD ステージ G3 ~ 5 患者 726 例 (72 ± 14 歳), 紹介前後 5 年間の観察
I	専門医への紹介の腎機能への影響
C	MDRD 式による eGFR 低下率および生存
O	専門医への紹介前は - 5.4mL/分/1.73m <sup>2</sup> /年 (95% CI : - 13 to - 2.) であった腎機能低下速度が専門医への紹介後 - 0.35mL/分/1.73m <sup>2</sup> /年 (95% CI : - 3 to + 3) となった. 血圧も有意に低下した (155/84 から 149/80, p < 0.05). 紹介後安定した腎機能は腎機能低下群と比較して独立して種々の補正後も生命予後を改善した (HR 0.55, 95% CI 0.40-0.75).
コメント	専門医への紹介によって腎機能低下速度は有意に改善した.

文献番号 4	
著者発表年	Obi Y, et al. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2010 ; 5 : 1558-65.
研究デザイン	日本単施設後方視的コホート研究
P	単施設腎臓内科患者, CKD ステージ G3 ~ 5 患者 461 例 (中央値 67.0 歳), 観察期間 3.2 年 (中央値)



I	CKD ステージ G3 ~ 5
C	死亡および透析導入
O	年齢が死亡の決定因子であり、蛋白尿は末期腎不全の規定因子であった。65 歳以上の CKD ステージ G3 A1 患者では死亡は 2.8/100 患者年で末期腎不全発生なし。
コメント	—

文献番号 5	
著者発表年	Shlipak MG, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 861-7.
研究デザイン	米国 4 施設 Cardiovascular Health Study (5,888 例, 地域住民, 65 歳以上) のベースラインデータによる横断研究
P	ベースラインデータで血清クレアチニン値がある患者 5,808 例.
I	腎機能低下 (男性で Cr 1.5 mg/dL 以上, 女性で 1.3 mg/d L 以上)
C	フレイル, および disability (障害)
O	男性 15.9%, 女性 7.6% が腎機能低下の定義を満たした。腎機能正常群と比較してフレイルで 15.9% vs 6% $p < 0.001$ , 障害で 12% vs 7% $p=0.001$ であった。多変量調整後はフレイルで OR=1.76 95% (CI: 1.28-2.41) と有意であったが, 障害では OR=1.26 (95% CI: 0.94-1.69) と有意ではなかった。
コメント	腎不全はフレイルと関連する。

文献番号 6	
著者発表年	Fried LF, et al. J Am Geriatr Soc 2007 ; 55 : 1578-84.
研究デザイン	前向きコホート研究, 米国 2 施設
P	Health, Aging and Body Composition Study 参加者 (良好な身体機能を保っている), 年齢 70 ~ 79 歳, 3,026 例, 観察期間 4 年
I	血清クレアチニン, MDRD 式による腎機能
C	体重減少, 除脂肪体重変動
O	血清クレアチニン高値は男性でのみ除脂肪体重減少と関連した。その影響は黒人 > 白人であった。
コメント	腎不全進行によって除脂肪体重減少が進行する可能性が示されたが, 日本人での検証が待たれる。

文献番号 7	
著者発表年	Hiraki K, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 225-31. doi : 10. 1007/s10157-012-0681-8.
研究デザイン	単施設横断研究
P	腎臓外来通院患者 CKD ステージ G2 ~ 5 (男性 85 例, 女性 35 例, 平均 66.5 歳)
I	腎機能 (CKD ステージ)
C	握力, 膝伸展筋力, 片足立ち時間, 最大歩行速度
O	すべての身体機能は CKD ステージ進行とともに悪化する。多変量解析で多変量解析では身体機能低下と年齢, 女性, BMI, eGFR, 尿蛋白が有意の関連を示す。
コメント	腎不全患者で身体機能が損なわれていることが示された。縦断研究によるさらなる解析が期待される。

文献番号 8	
著者発表年	Brunori G, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 569-80.

研究デザイン	RCT (Intention to treat 解析) 【イタリア・多施設共同研究】
P	GFR 5 ~ 7 mL/分 /1.73m <sup>2</sup> に至った糖尿病性を合併していない末期腎不全患者のうち、透析導入を拒否した 70 歳以上で尿毒症を呈していない患者 56 例 【観察期間】 48 カ月 【除外基準】 左室収縮率 < 30%, 致命的疾患, 尿蛋白 > 3 g/日, 肝不全, HIV, 心不全の既往, 活動性の悪性腫瘍, 酸素の投与が必要な COPD など. 【患者背景】年齢: 超低たんぱく食群 79.3 歳, 透析導入群 76.8 歳, CCr: 6.0 mL/分 /1.73m <sup>2</sup> , 尿蛋白: 不明, BMI: RAA 系阻害剤使用率: 不明
I	超低たんぱく食 (0.3 g/kg BW/日 + ケトアナログサプリメント + 必須アミノ酸 + マルチビタミン + NaCl < 3 g/日) versus 透析導入
C	死亡, 入院, 代謝マーカー
O	超低たんぱく食群では, 中央値 10.7 カ月の間, 透析を導入せずに経過を観察しえた. 両群間の 1 年後死亡率に, 差は認められなかった (SVLPD 群, 87.3% (95% CI, 78.9 to 96.5) versus 透析導入群 83.7% (95% CI, 74.5 to 94.0), log-rank test for noninferiority, p < 0.001; for superiority, p = 0.6). 入院に関しては, 透析導入群の方が有意に多かった (HR 1.50 [95% CI, 1.11 to 2.0], p < 0.01).
コメント	高齢者の糖尿病を合併していない末期腎不全患者に対して, 透析導入を延期してサプリメント併用超低蛋白食を行うことは有効かつ安全である.

## 文献番号 9

著者発表年	Cianciaruso B, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 1052-61.
研究デザイン	RCT (上記 RCT の Follow-up study) 【イタリア・単施設 (大学の CKD 外来)】
P	安定した CKD ステージ G4 ~ 5 の 423 例 (3 カ月の GFR 変動率が 15% 未満). 【観察期間】 48 カ月 (完遂率: 92.7%) 【除外基準】 18 歳未満, 悪性疾患, 免疫抑制剤内服, 5 g/日以上の尿蛋白, 妊娠 【患者背景 (平均)】 年齢: 61 歳, eGFR: 16 mL/分 /1.73m <sup>2</sup> , 尿蛋白 (中央値) 0.74 g/日, BMI: 27.1, RA 系阻害薬使用率: 45%, 2 型糖尿病 12% 【腎機能測定法】 MDRD 簡易式
I	高度たんぱく質制限 (0.55 g/kg·ideal BW/日) vs 通常たんぱく質制限 (0.8 g/kg·ideal BW/日) ※全例 熱量 25 ~ 30kcal/kg/日 + マルチビタミン + カルシウム + NaCl 5 g/日, 実際の平均摂取量: 高度たんぱく質制限群: 0.73 g/kg·ideal BW/日, 通常たんぱく質制限群: 0.90 g/kg·ideal BW/日
C	低栄養, 末期腎不全, 死亡, 複合エンドポイント (末期腎不全または死亡)
O	ITT 解析にて実際のたんぱく質摂取量には有意差を認めていたが (0.55 g/kg/日群: 0.73 ± 0.04 g/kg/日, 0.80 g/kg/日群: 0.90 ± 0.06 g/kg/日), どのアウトカムにも有意差は認められなかった.
コメント	腎専門外来に通院中のほとんどの患者に対して問題なくたんぱく質制限を行うことが出来るが, 一方で高度たんぱく質制限群は通常たんぱく質制限群に比して末期腎不全または死亡のリスクを減少しなかった.

## 文献番号 10

著者発表年	Cianciaruso B, et al. Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 636-44.
研究デザイン	RCT (Intention to treat 解析) 【イタリア・単施設 (大学の CKD 外来)】
P	安定した CKD ステージ G4 ~ 5 で, 3 カ月の GFR 変動率が 15% 未満の 423 例. 【観察期間】 18 カ月 (完遂率: 92.7%) 【除外基準】 18 歳未満, 悪性疾患, 免疫抑制剤内服, 5 g/日以上の尿蛋白, 妊娠. 【患者背景 (平均)】 年齢: 61 歳, eGFR: 16 mL/分 /1.73m <sup>2</sup> , 尿蛋白 (中央値) 0.74 g/日, BMI: 27.1, RA 系阻害薬使用率: 45%, 2 型糖尿病 12%. 【腎機能測定法】 MDRD 簡易式
I	高度たんぱく質制限 (0.55 g/kg·ideal BW/日) vs 通常たんぱく質制限 (0.8 g/kg·ideal BW/日) ※全例 熱量 25 ~ 30 kcal/kg/日 + マルチビタミン + カルシウム, 実際の平均摂取量: 高度たんぱく質制限群: 0.70 g/kg·ideal BW/日, 通常たんぱく質制限群: 0.87 g/kg·ideal BW/日
C	"BUN (二次評価項目: IP, PTH, HCO <sub>3</sub> , Δ GFR, RRT)

○	Intention-to-treat 解析で、BUN をはじめ、全ての二次評価項目に有意差を認めなかった。Per-protocol 解析では、BUN は高度たんぱく質制限群で有意に低かった。二次評価項目ではいずれも有意差はつかなかったものの、経過中の RA 系阻害薬やリン吸着薬、重炭酸、スタチンなどの追加投与が高度たんぱく質制限群で少なかった。
コメント	0.55 g/kg/ 日のたんぱく質制限では、通常のたんぱく質制限と比して、より良い代謝管理を得る。

文献番号 11	
著者発表年	Ikizler TA, et al. J Am Soc Nephrol 1995 ; 6 : 1386-91.
研究デザイン	前向き観察研究
P	腎臓クリニック外来通院患者 100 例 (平均 53 歳), 平均観察期間 16.5 カ月
I	クレアチンクリアランスによる腎機能評価 50 超, 50 ~ 25, 24 ~ 10, 10 未満
C	Maroni の式による食事たんぱく質摂取量評価, 尿中 Cr 排泄量, 血清トランスフェリン
○	クレアチンクリアランス 50 超, 50 ~ 25, 24 ~ 10, 10 未満群において食事たんぱく質摂取量は, それぞれ $1.01 \pm 0.21$ g/d/kg, $0.85 \pm 0.23$ g/d/kg, $0.70 \pm 0.17$ g/d/kg, $0.54 \pm 0.16$ g/d/kg であった。血清トランスフェリン, 尿中 Cr 排泄も同様の有意な低下を示した。
コメント	腎不全への食事たんぱく質制限は注意深く行う必要がある。

文献番号 12	
著者発表年	de Brito-Ashurst I, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 2075-84.
研究デザイン	ランダム化比較試験
P	2003 年 6 月 ~ 2006 年 3 月に Royal London Hospital を受診したクレアチンクリアランス 15 ~ 30 mL/分 /1.73m <sup>2</sup> の CKD で, 18 歳以上, CKD ステージ G 4, 5, 血漿重炭酸濃度 < 20, 16 >, 状態が安定している 134 例。除外基準: 悪性疾患, 病的肥満, 認知障害, 敗血症, 4 種の降圧薬使用にもかかわらず血圧コントロール不良 (> 150/90 mmHg), 明らかなくうつ病性心不全。
I	重炭酸濃度 (PEPC 法) 23 mEq/L 以上を目標に重曹を投与する群と標準治療群
C	1 次エンドポイントは急速な腎機能低下 (クレアチンクリアランス > 3 mL/分 /1.73m <sup>2</sup> /年), 末期腎不全 (クレアチンクリアランス < 10 mL/分 /1.73m <sup>2</sup> )。2 次エンドポイントは食事時の蛋白摂取, 標準化蛋白窒素出現率, 血清アルブミン, 上腕筋周囲長を評価。
○	重曹投与群では比較群に比べて腎機能低下が遅かった。 ( $1.88$ vs $5.93$ mL/分 /1.73m <sup>2</sup> ; $p < 0.0001$ ) 急速な腎機能低下率も低かった。 ( $9$ vs $45\%$ ; relative risk 0.15; $p < 0.0001$ ) 同様に末期腎不全になる人数も少なかった。 ( $6.5$ vs $33\%$ ; relative risk 0.13; $p < 0.0001$ ) 栄養学的パラメーターも重曹投与群で改善した。
コメント	CKD において重曹補充は腎不全への進行を遅らせ, 栄養状態を改善させる。

文献番号 15	
著者発表年	Ciarambino T, et al. Clin Nephrology 2012 ; 78 : 122
研究デザイン	オープンラベル RCT (単施設)
P	38 例の II 型糖尿病 (65 歳以上)
I	19 例ずつの 2 群に分け, 4 週間の正常たんぱく食 (1g/kg/日) 期間を経て 30 カ月間の低たんぱく食 (0.7 g/kg/日) を週 7 日実施群 (LPD7/7) と週 6 日実施 LPD6/7 とした。
C	Mini Mental State Examination (MMSE), Geriatric Depression Scale (GDS-15), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), ADL, HRQoL, SF-36, 腎機能 (CrCl) などを 3 カ月に一度評価
○	LPD6/7 群は LPD7/7 群と比較してクレアチンクリアランスの低下は同程度 ( $2.84 \pm 0.3$ vs $2.77 \pm 0.3$ mL/分 /年) だが, うつ症状は軽く, QOL は良好であった。

コメント	低たんぱく食実施にあたって、週 1 回、食事制限を緩めることは腎不全進行への悪影響なしに患者の精神状態、生活の質を保つことが期待できる。
------	--

文献番号 16	
著者発表年	Menon V, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 208-17.
研究デザイン	RCT の長期追跡研究 【アメリカ・多施設共同研究 (MDRD study)】
P	Study B 参加者 (IDDM・ネフローゼなどを除外した CKD 患者) 255 例。【観察期間】中央値 10.6 年 【除外基準】インスリン依存性糖尿病・10 g/日以上の尿蛋白・腎移植後・妊娠・過度の痩や肥満・コンプライアンス不良など
I	超低たんぱく質食 0.28 g/kg standard BW/日 + ケトアナログサプリメント vs 低たんぱく質食 0.58 g/kg standard BW/日 (試験期間は 2 ~ 4 年)。実際の平均摂取：超低たんぱく質食 0.28 g/kg standard BW/日 + ケトアナログサプリメント vs 低たんぱく質食 0.58 g/kg standard BW/日 (試験期間は 2 ~ 4 年)
C	(1) 末期腎不全, (2) 死亡, (3) 複合エンドポイント (末期腎不全または死亡)
O	末期腎不全 : 0.83 (95% CI, 0.62 to 1.12). 死亡 : 1.92 (95% CI, 1.15 to 3.20), 複合エンドポイント : 0.89 (95% CI, 0.67 to 1.18),
コメント	中央値 2.2 年間の試験における超低たんぱく質食群と低たんぱく質食群の長期観察では、末期腎不全までの時間は有意な差を認めず、一方で超低たんぱく質食群における死亡のリスクが高かった。

## 5. 後期高齢者における CKD 診療のポイント

## CQ 3

糖尿病を合併する後期高齢者 CKD ステージ G4, 5 における血糖コントロールは、末期腎不全への進展を抑制し、生命予後を改善するか？

## ● 推奨 ●

●糖尿病を合併する後期高齢者 CKD ステージ G4, G5 における、血糖コントロールの末期腎不全への進展あるいは生命予後に対する効果は不明であり、単一の血糖のコントロール目標値を提案することは困難である。 **グレード D** **レベル なし**

●そこで血糖のコントロール目標値は、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して、個別に設定すべきである。 **グレード C** **レベル 1**

●ただしヘモグロビン A1c (HbA1c) およびグリコアルブミン (GA) は、糖尿病を合併する CKD ステージ G4, 5 患者の血糖コントロール状態を正しく反映しえないため、参考程度に用いる。

**グレード A** **レベル なし**

●CKD を伴う高齢糖尿病患者は低血糖のハイリスクであり、その発症を極力避けるべきである。また典型的な低血糖症状に乏しいため、糖尿病治療薬の選択には十分注意する必要がある、糖尿病専門医との連携が強く勧められる。 **グレード C** **レベル 1**

## 解説

## 背景・目的

糖尿病を伴う後期高齢者で、CKD ステージ G4, 5 のみの患者を対象として、厳格な血糖コントロールが腎および生命予後を改善するか否かを前向きに検証した介入試験は、最大限の検索を行った限り皆無である。また両者の関連を検討した観察研究も行われていないと思われる。まず、CKD 患者における血糖コントロール指標の限界について考察したうえ

で、これまでの限られたエビデンスから、糖尿病を合併する後期高齢者 CKD ステージ G4, 5 における血糖コントロールの意義について検討した。

## 血糖コントロール指標の限界

CKD の合併がない糖尿病患者の診療では、若・壮年者、前期・後期高齢者を問わず、外来受診時の空腹時あるいは食後血糖値に加え、HbA1c が過去 1～2 カ月間の平均血糖値を反映する指標として用いられている。CKD 患者では、主として赤血球寿命の短縮による腎性貧血や、その治療に用いられる赤



血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent: ESA) の投与により, HbA1c が低下する<sup>1)</sup>. そのため CKD 患者における HbA1c 値は, 血糖コントロールを過小評価することになる. 一方 GA は, 赤血球寿命や ESA 投与の影響を受けないことから, 日本透析医学会「血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012」<sup>A)</sup> においても, 血液透析患者 (CKD ステージ G5D) における, HbA1c に代わる血糖コントロール指標として推奨されている.

しかし CKD ステージ G4, 5 の糖尿病性腎症患者では, 多くがネフローゼ領域の高度蛋白尿を伴っており, その場合, 血中アルブミンの半減期が短縮するため GA は低値となることが報告されている<sup>2)</sup>. そのため, おそらく年齢を問わず, CKD ステージ G4, 5 における血糖コントロール指標として, GA を用いることにも問題があると思われる. ただし, 高齢の CKD ステージ G4, 5 の糖尿病患者では, その原疾患が糖尿病性腎症ではなく腎硬化症の割合が高いことが予想される. その場合, 蛋白尿が比較的軽度であり, GA 値への影響が少ない可能性が考えられるが, 今後の検討が必要である.

その他の血糖コントロール指標として, フルクトサミンと 1,5-アンヒドロ-D-グルシトール (1,5-AG) がある. フルクトサミンは, 糖化血漿蛋白を測定しているが, 血漿蛋白の約 60% がアルブミンであることからグリコアルブミンとほぼ同じ動態を示すと考えられ, CKD 患者において同様の限界がある. 1,5-AG は食物から摂取される糖アルコールで, 尿糖排泄量と相関して低下する, 短期間の血糖コントロール指標である. CKD 患者では糸球体濾過量の減少に伴い尿糖排泄量が減少することから 1,5-AG の測定値にも影響し, コントロールの指標として使用できない.

## 血糖コントロール目標値の設定に関する問題

以上より, この時期における糖尿病のコントロー

ル指標としては, 血糖値そのもので評価せざるを得ない. ただし, 高いエビデンスレベルでコントロール目標値を設定するためには, 厳密には, それ未満に血糖値を下げることを意図とした intention-to-treat (ITT) による無作為比較試験 (RCT) が必要であり, 介入あるいは観察研究中に達成された血糖値と転帰との関連には, 血糖値以外の交絡因子の影響を除外できない可能性がある. ただし年齢を問わず, 糖尿病を合併した CKD 患者におけるこのような RCT は, 最大限の検索を行った限り皆無であった. そのため, 現時点で一律に血糖の目標値を提案することは困難といわざるを得ない.

2012 年に American Diabetes Association (ADA) と European Association for the Study of Diabetes (EASD) が共同で発表した声明<sup>B)</sup> では, 糖尿病患者に対して画一的に厳格なコントロールを求めのではなく, 個々の患者における①治療に対する態度や意欲, ②低血糖など糖尿病治療に伴う有害事象に対するリスク, ③糖尿病罹病期間, ④余命, ⑤重大な併発症や⑥血管合併症の有無, さらに⑦患者に対するサポート体制などによって, より厳格, あるいはより穏やかなコントロールを行うかを考慮することが提唱された. 高齢者では糖尿病治療の個別化がより求められるが, 特に CKD 患者では低血糖のリスクが高いことから, 血糖コントロール指標を緩くせざるを得ないことが多い.

CKD 患者における HbA1c には上記の問題が存在するが, それでも糖尿病性腎症患者における HbA1c と腎症進展との関連を検討した観察研究は散見される<sup>3~7)</sup>. 比較的少数例の一施設あるいは多施設の臨床研究では, いずれも両者の間に有意な関連が認められなかった<sup>3~6)</sup>. しかし, 最近報告されたカナダ・アルバータ州在住の 18 歳以上の糖尿病 CKD 患者 23,296 例, 平均年齢 71.7 ± 11.4 (標準偏差) 歳を対象とした大規模コホート研究では, CKD ステージ G4 においても HbA1c が 9% を超える患者では, 7% 未満の患者に比べ, 死亡, 入院, 心筋梗塞, 脳卒中に加え, 血清クレアチニンの 2 倍化のリスク



が有意に増加することが明らかにされた<sup>7)</sup>。なお、この研究の結果から、治療により血糖コントロールを改善することによってこれらのリスクを減少できるかは不明である。一方、HbA1cが6.5%未満では、死亡リスクが増加していたことから、HbA1cの下限値の設定は可能かもしれない。今後日本人での検討が必要である。

## 糖尿病治療薬の選択、特に低血糖予防の重要性

糖尿病の薬物療法には経口薬と注射薬があり、経口薬は現在7クラスが、注射薬ではインスリンに加え、最近ではGLP-1受容体作動薬が使用可能である。CKDステージG4,5の時期にわが国で使用可能な糖尿病薬は、経口薬では $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬3剤(アカルボース, ボグリボース, ミグリトール)、速効型インスリン分泌促進薬2剤(ミチグリニド, レパグリニド)、およびDPP-4阻害薬7剤(シタグリプチン, ビルダグリプチン, アログリプチン, リナグリプチン, テネリグリプチン, アナグリプチン, サキサグリプチン)に限られている。注射薬はインスリン全製剤と、GLP-1受容体作動薬のうちリラグルチドとリキシセナチドが使用可能である。

重篤な腎障害と高齢者の観点から、スルホニル尿素薬(グリベンクラミド, グリクラジド, グリメピリドなど)、速効型インスリン分泌促進薬のナテグリニド, ビグアナイド薬(メトホルミン, プホルミン), チアゾリジン薬(ピオグリタゾン), ピオグリタゾン・メトホルミン配合剤, ピオグリタゾン・グリメピリド配合剤, ピオグリタゾン・アログリプチン配合剤, およびGLP-1受容体作動薬のうちエキセナチドは禁忌である。最近上市されたsodium glucose cotransporter-2 (SGLT2)阻害薬(イプラグリフロジン, ダパグリフロジン, ルセオグリフロジン, トホグリフロジン, カナグリフロジン, エンパグリフロジン(薬価基準未収載))は、いずれも添付文書上禁忌ではないが、「高度腎機能障害患者又

は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと」と記載されている。

CKD患者では、腎血流低下に伴うインスリンの排泄遅延や糖新生の減少、さらにはグルカゴンなどインスリン拮抗ホルモンの反応低下などにより、低血糖の頻度が高く、また遷延しやすい。高齢者では特に糖尿病治療薬との関連も指摘されており、低血糖昏睡のため救急搬送された糖尿病患者では、高齢で腎機能が低下しており、インスリンあるいはスルホニル尿素薬の使用者が多かったことが報告されている<sup>8)</sup>。また高齢者では典型的な低血糖症状を欠き、急激な意識低下や認知症様の症状を認める場合もある。重症低血糖が心血管病リスクを増加させることが最近注目されており<sup>9)</sup>、その発症を極力避ける努力が必要である。以上を考慮し、糖尿病治療薬の選択の上で、低血糖を起こしにくい薬剤を優先すべきである。インスリン分泌が廃絶した1型糖尿病ではインスリンの使用が必須であり、ほぼ唯一の選択肢である。2型糖尿病では、単独では低血糖を起こす可能性が極めて少ないDPP-4阻害薬あるいは $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を第一選択として推奨する。それら単剤のみでコントロール不十分な場合には、その一方あるいは速効型インスリン分泌促進薬の併用、さらには持効型インスリンの併用(basal-supported oral therapy: BOT療法)などを試みることを提案する。ただしこれら糖尿病薬選択のうえでは、糖尿病専門医へのコンサルテーションを強く推奨したい。

### 文献検索

データベース: PubMed, 医中誌  
 期間: 1990年~2014年10月まで  
 キーワード: chronic kidney disease, elderly, diabetes mellitus, 慢性腎臓病, 高齢者, 糖尿病

### 参考にした二次資料

- A) 中尾俊之, 阿部雅紀, 稲葉雅章, 他. 血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012. 透析会誌2013;46:311-57.
- B) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-

tered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012 ; 55 : 1577-96.

- C) 日本糖尿病学会編・著. 日本糖尿病治療ガイド 2014-2015. 文光堂, 東京, 2014
- D) 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 南江堂, 東京, 2013
- E) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 東京, 2013
- F) American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus, Moreno G, Mangione CM, et al. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus : 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013 ; 61 : 2020-26.

#### 参考文献

- 1) Shima K, Chujo K, Yamada M, et al. Lower value of glycosylated haemoglobin relative to glycaemic control in diabetic patients with end-stage renal disease not on haemodialysis. *Ann Clin Biochem* 2012 ; 49 (Pt 1) : 68-74.
- 2) Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Influence of proteinuria on glycosylated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Intern Med* 2011 ; 50 : 23-9.
- 3) Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, et al. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997 ; 40 : 405-11.
- 4) Ueda H, Ishimura E, Shoji T, et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1530-34.
- 5) Rossing K, Christensen PK, Hovind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1596-1605.
- 6) Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy : the RENAAL study. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1499-507, 2003
- 7) Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycaemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease : a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 1920-27.
- 8) Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 338-41.
- 9) Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013 ; 347 : f4533

## 6. 慢性腎不全 common pathway の治療

保存期慢性腎不全患者は、末期腎不全の予備軍であり、かつ心血管病の発生リスクも高い集団である。保存期慢性腎不全患者の厳格な管理は、新規透析導入の抑制のみならず、患者の生命予後や生活の質の改善にも寄与できる。

慢性腎臓病（CKD）ステージ G3 以降になると、腎予備能の低下に対する残存ネフロンの代償機能が保てなくなり、血圧の上昇、体液過剰、電解質異常がみられるようになる。さらに腎性貧血、CKD-MBD、代謝性アシドーシスが出現してくる。こうした症候を一つ一つ対処することで、症候の改善だけでなく腎機能低下の抑制効果、心血管疾患の発症予防も期待される。

### 慢性腎不全の common pathway

慢性腎不全の原因は多彩であり、その進展の機序や速度は原因疾患によってさまざまであるが、進展の機序にいくつかの共通点もみられる。こうした進展機序へ総合的に対策を行うことが慢性腎不全の治療のポイントとなる。

#### 1 免疫学的機序

糸球体腎炎の発症機序には、補体や免疫複合体、マクロファージ、サイトカインなどによるメサンギウム細胞の活性化が関与している。体内で生じた抗原抗体反応から成る免疫複合体が糸球体に沈着し、主として補体活性化による直接的な組織障害と、各種の炎症細胞の賦活化により放出されたサイトカインによる間接的な組織障害により糸球体腎炎が発生すると考えられている。この他にも細胞性免疫の関与、好中球やマクロファージ、単球の組織浸潤と活性化の関与が生じる。

#### 2 血液凝固系因子

糸球体腎炎では内因性凝固系の他、凝固活性因子が放出され外因性凝固系も賦活化され、血管内凝固、血栓形成が出現する。さらに血小板も活性化されることにより、炎症惹起物質が放出され血管収縮や血管透過性亢進、メサンギウム細胞の増殖促進を呈する。

#### 3 血行力学的因子

さまざまな原因により糸球体障害が進行しネフロン数が減少すると、腎糸球体内微小循環系における血流量の増加と糸球体毛細血管内圧の上昇による残存ネフロンの糸球体濾過量が増加する糸球体過剰濾過（hyperfiltration）が生じる、これにより蛋白尿の増加をもたらす。メサンギウム細胞障害、糸球体硬化へ進展する。糸球体毛細血管高血圧の是正により腎障害の進展を抑制に重要な役割を果たしていると考えられる。

また、全身性の高血圧により、容量負荷、交感神経系の亢進、レニン・アンジオテンシン（RA）系が関与して腎障害の悪化要因となることも古くから

知られており、糸球体高血圧と併せて、高血圧の治療は慢性腎不全の進展抑制に不可欠である。

## 4 二次的要因

前述のような慢性腎不全の進行機序に、二次的要因が加わることにより、腎障害がさらに悪化することがしばしば認められる。

慢性腎不全患者では、感染症や過労、手術侵襲などのストレスにより、健常人に比べて腎機能が一段と低下することがある。これには体液分布異常による血管内脱水と腎血流低下、尿濃縮力障害による脱水などが関与していると考えられる。

また、脱水や過降圧による腎血流の低下、造影剤や抗菌薬、抗癌剤、消炎鎮痛剤投与による薬剤性腎障害も腎機能低下の原因となる。

## 5 final common pathway

糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症など原因は異なるが、腎機能がある程度低下すると、一定の速度で不可逆的な進行を呈することがわかっており、final common pathway の存在が考えられている。この final common pathway には従来、糸球体過剰濾過による糸球体硬化が提唱されていたが、近年は、蛋白尿による尿管障害や尿管周囲毛細血管の減少や線維化による低酸素状態も注目されている。さらに、低酸素から酸化ストレスが生じたり、酸化ストレスが細胞の酸素利用効率を低下させるなど、相互に悪循環をきたしている。

## 慢性腎不全の具体的治療法

### 1 生活習慣

#### 1) 体重管理

BMI (body mass index) 25 以上の肥満は CKD の新規発症および CKD ステージ G1 ~ 3 における末

期腎不全の危険因子である<sup>1~3)</sup>。過剰な脂肪蓄積は交感神経系や RA 系を刺激し、糸球体の hyperfiltration や腎での Na 再吸収を増加させ、蛋白尿や腎障害を引き起こすことが推測されている。一方、台湾の報告からは、メタボリックシンドローム (MetS) が CKD ステージ G1 ~ 3 では CKD 進行の有意なリスクとなるも、CKD ステージ G4, 5 では有意なリスクとはならなかったとの報告があり<sup>4)</sup>、CKD ステージ G4, 5 における MetS の腎機能進行リスクは認められていない。また、心血管疾患による死亡をエンドポイントとした研究では、CKD ステージ G1, 2 では MetS を有する群が無しの群に比べて心血管疾患による死亡リスクがやや高かったが、CKD ステージ G3a 以降患者では MetS を有する群でリスクが低かった<sup>5)</sup>。

以上より、CKD ステージ G3b 以降患者に対する MetS への治療介入が、末期腎不全への移行や生命予後と関連するかは明らかでなく、今後のエビデンスによる解明が望まれる。

#### 2) 禁煙指導

喫煙が腎障害を引き起こす要因には、ニコチンによる脈拍や血圧の上昇の他、喫煙による腎血管の収縮、腎血流の低下など血行動態への影響に加えて、ニコチンによるメサンギウム細胞の増殖やフィブロネクチンの増加、TGF- $\beta_1$  産生増加による腎線維化の促進、カドミウムや鉛の曝露による腎毒性などがあげられる。また喫煙により動脈硬化が進展すると CVD の発症および進行に大きく寄与する。

喫煙は CKD ステージ G1, 2 の発症および CKD ステージ G3 ~ 5 の発症の危険因子であり<sup>1)</sup>、IgA 腎症においても喫煙は用量依存性に腎機能低下を有意に悪化する危険因子であることが報告されている<sup>6)</sup>。一方、CKD ステージ G3b 以降の集団における喫煙単独と腎機能低下の関係について明らかにした報告はなく、今後さらなる研究が期待される。



### 3) 節 酒

エタノール 20 g/日以上を超える飲酒は、CKD ステージ G1, 2 の発症および CKD ステージ G3 ~ 5 の発症の危険因子となる可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。連日多量の飲酒が GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の発症と相関関係にあるとの報告もある<sup>7)</sup>。

CKD ステージ G4, 5 の集団におけるアルコール摂取量と腎機能増悪の関係について明らかにした報告はない。腎機能が低下した症例では飲酒を自粛するか、自然と飲酒量が減少する可能性もあるため、腎機能低下と飲酒量の因果関係を慎重に検討する必要がある。

### 4) 水分摂取量の管理

脱水は透析導入前の CKD 患者において腎血流減少による腎機能低下の危険因子となるため、その予防と対処が必要である。高熱による多量の不感蒸泄や、下痢、嘔吐による消化管からの体液の喪失、食欲不振による経口摂取の低下などが脱水の原因となる。特に高齢者では動脈硬化により腎血流の低下をきたしやすく、CVD を合併している場合はその増悪にも注意する必要がある。また降圧薬や利尿薬を服用している CKD 患者に脱水が重なると腎機能低下が助長されることもあるため、その際は投薬量の調整が必要となる。

一方、GFR 25 ~ 55 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の集団において、多い尿量と低い尿浸透圧は腎機能悪化のリスクとなることが示されており、CKD ステージ G3 以降の集団において水分負荷が CKD を悪化させる危険性も示された<sup>8)</sup>。

以上から、CKD ステージ G3 以降においては、個々の状態に合わせた、脱水および水分過剰にならないよう、適切な水分量の管理が推奨される。

### 5) 運 動

CKD の各病期を通して、過労を避け、十分な睡眠や休養を取ることが必要であるが、倦怠感が著明な場合や全身浮腫、心不全を呈する場合を除き、運

動量は個々の腎機能などに併せて調節する。

CKD ステージ G3, 4 に対して運動療法を安全に施行でき、運動耐用能や QOL を改善できた報告がある<sup>9, 10)</sup>。また中国からは CKD ステージ G3 ~ 5 の集団で、歩行習慣のある群がない群に比べて、年齢や腎機能、合併症に独立して有意に末期腎不全や死亡のリスクが軽減することが報告された<sup>11)</sup>。今後、CKD ステージ G3b 以降の集団において、運動が腎機能に与える影響についてさらに研究が進むことが期待される。

## 2 食事管理

### 1) 減 塩

CKD 患者では食塩の過剰摂取により高血圧をきたしやすいため、また GFR が低下した状態では食塩の過剰摂取により細胞外液量の増加を招き、浮腫、心不全、肺水腫の原因ともなる。CKD ステージ G3 の集団において、尿中 Na/クレアチニン比が 100 mEq/g 上昇すると末期腎不全のリスクが 1.61 倍になることが報告されている<sup>12)</sup>。CKD ステージ G3, 4 において、低塩分群 (Na 60 ~ 80 mmol/日) と高塩分群 (Na 60 ~ 80 mmol + 120 mmol/日) を比較した RCT では、低塩分群で血圧低下、体液過剰の改善、アルブミン尿および蛋白尿の減少を認め、その改善効果は非 CKD に比べて大きかった<sup>13)</sup>。

CKD 全般において、末期腎不全および死亡のリスク抑制のために、食塩摂取量は 6 g/日未満が推奨される<sup>A, B)</sup>。一方、食塩摂取量が極端に少ない場合に、腎機能低下や死亡のリスクが高まることが報告されている。低栄養状態を反映している可能性がある<sup>A)</sup>が、エビデンスは十分ではなく今後の検証が待たれる。

CKD ステージ G3b 以降においては前述の報告からも、食塩摂取量を 6 g/日未満に抑えることは末期腎不全のリスクを抑えることが推奨される。

## 2) たんぱく質制限

過度のたんぱく質摂取は糸球体の hyperfiltration を促進し、腎機能低下時にはたんぱく質の代謝産物が尿毒素物質として蓄積することもある。このためたんぱく質も CKD の病期に合わせた摂取量の指導が必要である。

CKD ステージ G4, 5 への標準的治療としてのたんぱく質制限は、 $0.6 \sim 0.8 \text{ g/kg} \cdot \text{標準体重/日}$  で指導することを推奨し、CKD ステージ G3a, 3b では  $0.8 \sim 1.0 \text{ g/kg} \cdot \text{標準体重/日}$  からの指導もよいとされる<sup>A, C)</sup>。ただし画一的な指導は不適切であり、個々の患者の病態やリスク、アドヒアランスを総合的に判断し、また腎臓専門医と管理栄養士による継続的な患者指導のもとに、たんぱく質制限を指導することが推奨される<sup>A)</sup>。

後期高齢者へのたんぱく質制限については別項を参照されたい。

## 3) カリウム摂取量

腎機能低下による尿中へのカリウム排泄低下や代謝性アシドーシスの進行に伴い、血清カリウム値は上昇する。高カリウム血症は心血管疾患や生命予後とも相関し、また低カリウム血症は腎機能悪化のリスクとなり、適切な血清カリウムの調整が必要である。カリウムの管理については本章 CQ1 を参照されたい。

## 3 血圧管理

CKD と高血圧は密接な関係があり、血圧の上昇により腎機能の悪化をもたらすし、また腎機能が悪化すると血圧がさらに上昇するという悪循環が生じる。

血圧管理については別項を参照されたい。

## 4 血糖管理

新規透析導入の原疾患の第 1 位は糖尿病性腎症であり、糖尿病性腎症の進行抑制は CKD 対策の重要

課題である。糖尿病性腎症の発症・進展抑制には血糖コントロールと血圧管理の双方が重要である。

糖尿病合併 CKD の血糖コントロールについては別項を参照されたい。

## 5 脂質管理

脂質異常症は CKD の発症、進行および CVD 発症の危険因子である。CKD 患者にスタチンを投与すると蛋白尿の軽減効果や腎機能の低下抑制が期待されている。

糖尿病合併 CKD の脂質管理については別項を参照されたい。

## 6 尿酸管理

高尿酸血症は末期腎不全の危険因子であり、腎機能低下により尿酸排泄が低下するためさらに高尿酸血症の頻度が高まる。肥満や飲酒、喫煙も高尿酸血症の原因となるため、包括的なリスク管理が必要である。尿酸管理については本章 CQ2 を参照されたい。

## 7 貧血

貧血は CKD 進行の危険因子であるとともに、CVD の危険因子でもあり、貧血の治療は ESKD や CVD の発症を抑制するために重要である。腎性貧血以外の貧血の原因検索をすすめるとともに、腎性貧血の治療として赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の投与を考慮する。国内では、血清クレアチニン  $2 \sim 4 \text{ mg/dL}$  および Ht 30 % 未満の患者に ESA 投与群と非投与群で比較した RCT において、投与群で有意に Ht が上昇し、腎機能増悪および RRT 導入のリスクが有意に減少した報告がある<sup>14)</sup>。国内外のシステマティックレビューでは、2つの文献を除く 23 の文献が CKD ステージ G3 以降を対象としており、Hb  $13.0 \text{ g/dL}$  の群は Hb  $10.0 \text{ g/dL}$  の群に比べて高血圧や脳卒中、入院が有意に増加するが、非致



死的心筋梗塞や RRT 導入は有意差がなかった<sup>15)</sup>。腎機能保持のための安全な目標 Hb の設定については、Hb がより低い群と比較した大規模研究が少なく、また国内の場合は海外データと異なる可能性も考えられ、今後も検討が必要である。

CKD ステージ 3b 以降においては、CKD の進行や心血管疾患発症抑制の観点から、原則的に Hb 10 g/dL 以下で ESA 投与開始を考慮し、Hb の治療目標は 10～12 g/dL とする。心血管疾患発症リスクの観点から ESA により Hb 13 g/dL を超える治療は推奨しない<sup>A,C)</sup>。

## 8 骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) 管理

CKD の進行に伴い、骨ミネラルの代謝異常にも影響を及ぼしてくる。その影響は、生化学検査や骨の異常だけでなく、血管石灰化など全身の広範な異常を生じ、生命予後にも影響を及ぼす。高リン血症は、血清カルシウム濃度や活性型ビタミン D3 濃度と関連して、あるいは独立して副甲状腺ホルモンの分泌を促す。

CKD-MBD 管理については別項を参照されたい。

## 9 代謝性アシドーシス

腎機能低下に伴い血中重炭酸濃度の低下、代謝性アシドーシスの進行が生じ、ひいては血清カリウム値の上昇をももたらす。MDRD 研究では CKD ステージ G2～4 の集団の重炭酸濃度を測定し、重炭酸濃度 26 mEq/L 未満では濃度が低くなるにつれて RRT 導入のリスクが高まった<sup>16)</sup>。AASK 研究での GFR 20～65 mL/分/1.73m<sup>2</sup> の対象においては、重炭酸濃度が正常範囲以内でも 1 mmol/L 上昇すると腎機能悪化、透析導入、死亡のリスクが低下し、重炭酸濃度が 28～30 mEq/L で腎機能低下、透析導入が最も低かったと報告している<sup>17)</sup>。平均 GFR 37 ± 17 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の集団においては、重

炭酸濃度が 26～29 mEq/L で透析導入のイベントのリスクが最も低いことが報告された<sup>18)</sup>。

進行した CKD 患者の重炭酸濃度をアルカリ化薬で是正した場合の腎機能保護効果も報告されている。CKD ステージ G4, 5, 重炭酸濃度 16～20 mEq/L の対象に対する 2 年間の RCT では、重炭酸濃度を 23 mEq/L 以上になるよう重曹を投与した群が、非投与群に比べて腎機能低下が有意に抑制され、透析導入も有意に少なかった<sup>19)</sup>。GFR 20～60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> の高血圧性腎症の集団において、クエン酸ナトリウムを投与した群は重炭酸濃度 23.8 ± 1.0 mEq/L を維持しており、対照群に比べて 2 年後の eGFR が有意に高かった<sup>20)</sup>。

以上より、CKD ステージ 3b 以降患者における重炭酸濃度としては、少なくとも 22 mEq/L を維持することが推奨される。アルカリ化薬を用いて補正する場合は、過剰補正にならないよう定期的な評価が必要である。

## 10 尿毒症毒素

尿毒症毒素とは、健全な腎臓から排泄される体内の不要な物質で、腎機能の障害により蓄積し、生体の機能に悪影響を及ぼすもの、と定義される。腎不全の進行に伴い、尿毒症毒素の体内への蓄積も進行し、CVD や貧血、骨ミネラル異常などさまざまな症状の悪化に関与する。球形吸着炭は消化管内で尿毒症毒素の吸着する作用を有し、国内では血清クレアチニン 5.0 mg/dL 未満を対象にした RCT では、投与群の血清クレアチニン 2 倍化、RRT 導入には有意差はなかったが、eGFR 低下速度は投与群で有意に改善がみられた<sup>21)</sup>。一方、海外では男性で血清クレアチニン 2.0～5.0 mg/dL、女性で血清クレアチニン 1.5～5.0 mg/dL を対象とした RCT では、血清クレアチニンの 2 倍化、RRT 導入までの到達期間に有意差は認められなかった<sup>22)</sup>。腎機能の悪化速度により効果が異なる可能性について、今後検討が必要である。

## 11 薬剤

CKD 患者においては、腎障害をきたす薬物の投与は極力避ける。代表的な薬剤は、造影剤、白金製剤などの抗がん剤、抗菌薬、非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAIDs）などである。やむを得ず投与する場合は、腎機能の細やかなモニタリングが必要である。腎血流が低下しやすい高齢者、脱水状態、糖尿病の患者や利尿薬の投与中の患者に腎障害をきたす薬剤を投与すると、腎障害の危険がさらに増大しやすいため、特に CKD ステージ G3b 以降の患者には細心の注意が必要である。複数の医療機関や診療科を受診している場合は、投薬内容の確認を行い、また市販薬やサプリメントの服用歴も十分に聴取する。

## 12 包括的治療

上述の各要素の治療や生活指導を総合的に行うことで、腎機能低下の抑制、生命予後の向上が得られる可能性はどうか。Steno-2 研究<sup>23)</sup>では微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者で CKD ステージ G1～3 に相当する対象に平均 7.8 年間介入研究を行い、複数の薬物療法および行動療法を行った強化療法群で、標準治療群より心血管イベント発生、心血管死亡、総死亡のいずれのリスクも有意に低下したが、CKD ステージ G4 以降の進行した腎障害に対するデータはない。

eGFR60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満を対象とした平均 4 年間の観察研究では、7 つの健康因子および行動（血圧、コレステロール、血糖、喫煙、身体活動性、食事、BMI）が適正範囲にある数が、1 つ未満の対象に比べ、2～4 つの対象で末期腎不全への進行が抑えられ、総死亡についても同様の結果が得られた<sup>24)</sup>。ただし eGFR とアルブミン尿で補正した場合この関連は弱まり、腎障害が進行した症例にはこの他にも介入が必要と考えられた。

eGFR 20～70 mL/分/1.73m<sup>2</sup>を対象とした平均 5.7 年間の介入研究で、看護師が外来で生活指導や

服薬管理、腎臓専門医への処方進言、セルフケア指導を行った介入群と非介入群の比較では、心血管疾患の発生には有意差は出なかったが、介入群で末期腎不全や血清クレアチニン 2 倍化の発生を有意に抑制し、eGFR 悪化速度も有意に減少した<sup>25)</sup>。

薬剤指導を含む包括的治療が CKD ステージ G3b 以降の患者の腎機能低下抑制にも有効である可能性はあり、今後は国内で実践可能な包括的治療による検証が待たれる。

## 今後の課題

保存期慢性腎不全の治療においては、生活習慣、食事、などさまざまな項目に対する介入が必要ではあるが、そのなかで標準的な治療における優先順位づけが可能か否かを検討することが課題である。特に CKD ステージ G3 では MetS などの治療が優先されることが多いが、CKD ステージ G4 へ進行してくると貧血・尿酸・尿素素など、治療の優先順位が異なってくる可能性がある。

### 参考にした二次資料

- A) 日本腎臓学会 エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013
- B) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2014
- C) 日本腎臓学会 CKD 診療ガイド 2012

### 参考文献

- 1) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71: 159–66.
- 2) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62: 956–962.
- 3) Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21–8.
- 4) Lee CC, Sun CY, Wu IW, et al. Metabolic syndrome loses its predictive power in late-stage chronic kidney disease progression—a paradoxical phenomenon *Clin Nephrol* 2011; 75: 141–9.
- 5) Martins D, Ani C, Pan D, et al. Renal dysfunction, metabolic syndrome and cardiovascular disease mortality. *J Nutr Metab* 2010; 2010. pii 167162

- 6) Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 313–24.
- 7) Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006 ; 164 : 263–71.
- 8) Hebert LA, Greene T, Levey A, et al. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 962–71.
- 9) Howden EJ, Coombes JS, Strand H, et al. Exercise Training in CKD : Efficacy, Adherence, and Safety. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 14, pii : S0272-6386 (14) 01280–3. doi : 10.1053/j.ajkd.2014.09.017.
- 10) Rossi AP, Burris DD, Lucas FL, et al. Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with CKD : a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 2052–8.
- 11) Chen IR, Wang SM, Liang CC, et al. Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3–5. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1183–9.
- 12) Vegter S, Perna A, Postma MJ, et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 165–73.
- 13) McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 2096–103.
- 14) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997 ; 77 : 176–85.
- 15) Jing Z, Wei-jie Y, Nan Z, et al. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia : a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012 ; 7 : e43655. doi : 10.1371/journal.pone.0043655
- 16) Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 907–14.
- 17) Raphael KL, Wei G, Baird BC, et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 356–62.
- 18) Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1232–7.
- 19) de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2075–84.
- 20) Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 617–23.
- 21) Akizawa T, Asano Y, Morita S, et al. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD : a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 459–67.
- 22) Schulman G, Berl T, Beck GJ, et al. Randomized Placebo-Controlled EPPIC Trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014, pii : ASN.2014010042
- 23) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J med* 2008 ; 358 : 580–91.
- 24) Muntner P, Judd SE, Gao L, et al. Cardiovascular risk factors in CKD associate with both ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1159–65.
- 25) Peeters MJ, van Zuilen AD, van den Brand JA, et al. Nurse practitioner care improves renal outcome in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 390–8.

## 6. 慢性腎不全 common pathway の治療

## CQ 1

CKD ステージ G3b 以降の患者における，人工透析導入および死亡リスクの抑制のための血清カリウムのコントロール目標はどのくらいか？

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル 1

CKD ステージ G3b 以降の患者の腎機能の悪化抑制，死亡リスクの観点から，血清カリウム値は 4.0 mEq/L 以上，5.5 mEq/L 未満を維持することを推奨する。

## 解説

CKD ステージ G3b 以降の患者では，尿中からのカリウム排泄量が低下し，高カリウム血症が出現しやすい。高カリウム血症が高度になると不整脈や心停止のような致死的な合併症をきたす危険があり，その回避のために緊急で透析療法を必要とする場合もある。CKD ステージ G3b 以降の患者で高カリウム血症をきたす要因として，脱水，食事およびサプリメントに含まれるカリウムの摂取過多，代謝性アシドーシス，RA 系阻害薬やβ遮断薬，非ステロイド系消炎鎮痛薬など薬剤投与によるものがある。一方，CKD 患者における低カリウム血症も，生命予後や腎機能への影響が指摘されており，人口透析導入および死亡リスクの抑制のための血清カリウム濃度管理目標を設定することは重要である。

## 高カリウム血症と腎予後の関連

RA 系阻害薬投与による高カリウム血症と腎機能に関して，RENAAL 研究に参加した 2 型糖尿病患者および腎症を有し，平均 eGFR が 30 台である 1,513

例を平均 3.4 年観察し，ロサルタン投与群で高カリウム血症 (5.0 mEq/L 以上) のリスクが高かった (OR 2.80; 95% CI 2.02–3.88)<sup>1)</sup>。また 6 カ月後の血清カリウムが 5.0 mEq/L 以上の群が，血清クレアチニン 2 倍化あるいは末期腎不全のリスクが有意に高かった (HR 1.22; 95% CI 1.00–1.50)。2 型糖尿病患者へのロサルタンの投与は血清カリウムを上昇させ，さらに腎機能低下のリスクにつながっていた。

ONTARGET 研究に参加した 25,620 例と TRANSCEND 研究に参加した 5,926 例 (55 歳以上，CKD ステージ G1 ~ 5) において，尿中カリウム排泄量が最も高い群で eGFR の 30% 低下あるいは維持透析 (OR 0.74 (95% CI 0.67–0.82))，蛋白尿の増加 (OR 0.76 (95% CI 0.69–0.84)) が有意に低かった<sup>2)</sup>。尿中カリウム排泄量が多い群は腎機能が保持されており，カリウムを十分摂取できていない患者や腎機能低下のためカリウム制限を行っている患者は含まれていない点を考慮する必要がある。

米国退役軍人のコホートで入院経験のある 245,808 例では，高カリウム血症発症 1 日以内の死亡リスクは，血清カリウムが高くなるほど有意に高く，GFR60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満では血清カリウム 5.5 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満群 (OR 5.40 (95%



CI 4.72–6.18) および 6.0 mEq/L 以上群 (OR 15.82 (95% CI 13.97–17.93) の死亡リスクが有意に高かった<sup>3)</sup>。また CKD ステージが低いほど高カリウム血症における死亡リスクが高く、血清カリウム 5.5 mEq/L 以上での死亡リスクは悪性腫瘍の合併あり (OR 1.16 (95% CI 11.13–1.19), 糖尿病の合併あり (OR 1.51 (95% CI 11.47–1.55), 心血管疾患あり (OR 1.14 (95% CI 11.12–1.17) で有意に高かった。以上より高カリウム血症を呈する背景疾患の重篤性により死亡リスクが影響されると考えられた。

## 低カリウム血症と腎予後の関連

低カリウム血症と腎予後についても近年報告されている。台湾の CKD ステージ G1～4 の患者 2,500 例において、末期腎不全のリスクは、4.5–5 mEq/L に比べ、 $< 3.5$  mEq/L で HR 1.82 (95% CI, 1.03–3.22), 3.5–4 mEq/L で HR 1.67 (95% CI, 1.19–2.35),  $> 5$  mEq/L で HR 1.60 (95% CI, 1.09–2.34) と有意に高かった<sup>4)</sup>。国内では腎機能低下のない集団ではあるが、職域健診受診者で、糖尿病、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症の治療を受けていない CKD ステージ G1, 2 の受診者を 5.7 年観察し、血清カリウム 4.0 mEq/L 未満の群で CKD ステージ G3 以上に有意に進行しており、(OR 2.65, 95% CI 2.04–3.44) CKD ステージ G1, 2 において低カリウム血症が腎機能低下のリスクであった<sup>5)</sup>。RRI-CKD 研究に参加した、18 歳以上、CCr50 未満の 834 例を平均 2.6 年間観察し、死亡、末期腎不全は低カリウム血症群で有意に高く (死亡 OR 1.73, 95% CI 1.02–2.95, 末期腎不全 OR 1.69, 95% CI 1.25–2.29), 心血管イベントは高カリウム血症群で有意に高かった (OR 1.75, 95% CI 1.18–2.62)<sup>6)</sup>。CCr 50 未満において、血清カリウム 4.0 mEq/L 以下は死亡や末期腎不全のリスクとなるが、対象者には高用量のループ利尿薬を使用している症例や経口摂取不良の症例、カリウム制限食を実施している症例を含むことを考慮する必要がある。The Digitalis Investigation Group 研究

に参加した症例で eGFR45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満のうち、propensity score でマッチングした各群 169 例では、血清カリウム 4.0 mEq/L 未満群において、総死亡 (HR 1.53, 95% CI 1.07–2.19), 心血管疾患による死亡 (HR 1.49, 95% CI 1.00–2.21), 心不全悪化による死亡 (HR 2.47, 95% CI 1.41–4.34), 入院 (HR 1.54, 95% CI 1.11–2.14) のいずれも有意に高かった。CKD ステージ G3b 以降において、血清カリウム 4.0 mEq/L 未満は総死亡、心血管疾患による死亡、心不全悪化による死亡、入院のリスクであった<sup>7)</sup>。

## 腎予後の改善のために推奨されるカリウム値

上記の報告はいずれも観察研究であり、血清カリウム値が薬剤や併発症の影響を受けている可能性もあることから、血清カリウムの管理による予後への影響を直接示すものではない。また、CKD ステージ G3b 以降における、総死亡、心血管疾患による死亡、入院のリスクの報告は 1 件である。このため、エビデンスの強さは C とした。

一方、高カリウム血症、低カリウム血症のそれぞれにおいて、腎予後、生命予後、心血管イベントや入院イベントは有意に関連しており、推奨の強さは 1 とした。

高カリウム血症については、2 型糖尿病への RA 系阻害薬の投与下では 5.0 mEq/L 以上で腎機能低下のリスクとなり、RA 系阻害薬の投与によらず糖尿病、心血管疾患、悪性疾患の合併下では 5.5 mEq/L 以上で死亡のリスクであったことから、RA 系阻害薬の調整や代謝性アシドーシスの補正、食事指導やカリウム吸着薬の処方を含む管理を行った上で、5.5 mEq/L 未満に管理することを推奨する。

低カリウム血症については、対象を CKD ステージ G3 以降とすると、総じて 4.0 mEq/L 未満は死亡や末期腎不全のリスクとなっており、利尿薬の投与や摂食不良の状態の有無について評価を行ったうえ



で、4.0 mEq/L 以上を保つことを推奨する。

#### 文献検索

データベース：PubMed 医中誌

期間：1990 年～2014 年 10 月まで

キーワード：chronic kidney disease, end stage kidney disease, end stage renal disease, kidney failure, potassium, hyperkalemia hypokalemia

#### 参考文献

- 1) Miao Y, Dobre D, Heerspink HJ, et al. Increased serum potassium affects renal outcomes : a post hoc analysis of the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 44–50.
- 2) Smyth A, Dunkler D, Gao P, et al. Investigators The relationship between estimated sodium and potassium excretion and subsequent renal outcomes. *Kidney Int* 2014 ; doi : 10.1038/ki.2014.214. [Epub ahead of print]
- 3) Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 1156–62.
- 4) Wang HH, Hung CC, Hwang DY, et al. Hypokalemia, its contributing factors and renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013 ; 8
- 5) Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. Low serum potassium concentration is a predictor of chronic kidney disease. *Int J Clin Pract* 2014 ; 68 : 700–4.
- 6) Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD : insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 762–9.
- 7) Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, et al. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease : findings from propensity-matched studies. *Circ Heart Fail* 2010 ; 3 : 253–60.

# アブストラクトテーブル

## CQ 1

文献番号 1	
著者発表年	Miao Y, et al. Diabetologia 2011 ; 54 : 44-50.
研究デザイン	観察研究
P	RENAAL 研究に参加した 2 型糖尿病および腎症を有する 1,513 例を平均 3.4 年観察
I	6 カ月後の血清カリウムが 5.0 mEq/L 以上の群
C	6 カ月後の血清カリウムが 4.5 ~ 4.9 mEq/L の群
O	ロサルタン投与群で高カリウム血症 (5.0 mEq/L 以上) のリスクが高かった (OR2.80 ; 95% CI 2.02 -3.88). また 6 カ月後の血清カリウムが 5.0 mEq/L 以上の群が, 血清クレアチニン 2 倍化あるいは末期腎不全のリスクが有意に高かった (HR1.22 ; 95% CI 1.00-1.50)
コメント	2 型糖尿病患者へのロサルタンの投与は血清カリウムを上昇させ, さらに腎機能低下のリスクにつながる.
文献番号 2	
著者発表年	Smyth A, et al. Kidney Int 2014 ; doi : 10.1038/ki.2014.214. [Epub ahead of print]
研究デザイン	観察研究
P	ONTARGET 研究に参加した 25,620 例と TRANSCEND 研究に参加した 5,926 例 (55 歳以上, CKD ステージ G1 ~ 5)
I	尿中カリウム排泄量が 2.1 g/ 日の群と尿中カリウム排泄量が 2.7 g/ 日の群
C	尿中カリウム排泄量が 1.7 g/ 日の群
O	尿中カリウム排泄量が最も高い群で eGFR の 30% 低下あるいは維持透析 (OR 0.74 (95% CI 0.67 -0.82)), 蛋白尿の増加 (OR 0.76 (95% CI 0.69-0.84)) が有意に低かった.
コメント	尿中カリウム排泄量が多いと腎機能低下は抑制された. (カリウムを十分摂取できていない患者, カリウム制限を行っている患者が腎機能悪化している可能性がある)
文献番号 3	
著者発表年	Einhorn LM, et al. Arch Intern Med 2009 ; 169 : 1156-62.
研究デザイン	観察研究
P	米国退役軍人のコホートより, 2004 年 10 月 1 日から 2005 年 9 月 30 日までに間に 1 回以上入院した 245,808 例
I	GFR60 mL/ 分 /1.73m <sup>2</sup> 未満で, 血清カリウムが 5.5 mEq/L 未満群, 5.5 ~ 5.9 mEq/L 群, 6.0 mEq/L 以上群の 3 群
C	GFR60 mL/ 分 /1.73m <sup>2</sup> 以上かつ血清カリウム 5.5 mEq/L 未満群
O	高カリウム血症発症 1 日以内の死亡リスクは, 血清カリウムが高くなるほど有意に高く, GFR60 mL/ 分 /1.73 m <sup>2</sup> 未満では血清カリウム 5.5 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満群 (OR 5.40 (95% CI 4.72 -6.18) および 6.0 mEq/L 以上群 (OR 15.82 (95% CI 13.97-17.93) の死亡リスクが有意に高かった. また CKD ステージが低いほど高カリウム血症における死亡リスクが高かった
コメント	腎機能障害が軽度であっても高カリウム血症を呈する背景疾患の重篤性により高カリウム血症による死亡リスクが影響すると考えられた.

文献番号 4	
著者発表年	Wang HH, et al. PLoS One 2013 ; 8
研究デザイン	観察研究
P	台湾のCKD ステージ G1 ~ G4 の患者 2,500 例
I	血清カリウム < 3.5 mEq/L, 3.5 ~ 4 mEq/L, 4.5 ~ 5 mEq/L, > 5 mEq/L の 4 群
C	血清カリウム 4 ~ 4.5 mEq/L の群
O	ESRD の HR は, 4.5 ~ 5 mEq/L に比べ, < 3.5 mEq/L で 1.82 (95% CI, 1.03-3.22), 3.5 ~ 4 mEq/L で 1.67 (95% CI, 1.19-2.35), > 5 mEq/L で 1.60 (95% CI, 1.09-2.34) と有意に高かった.
コメント	CKD ステージ G1 ~ 4 の患者において, 高カリウム血症, 低カリウム血症共に ESRD のリスクが増大する.

文献番号 5	
著者発表年	Fukui M, et al. Int J Clin Pract 2014 ; 68 : 700-4.
研究デザイン	観察研究
P	2000 年から 2003 年の職域健診受診者で, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症, 高尿酸血症の治療を受けていない CKD ステージ G1 ~ 2 の受診者を 5.7 年観察
I	血清カリウム 4.0 mEq/L 未満の群
C	血清カリウム 4.0 mEq/L 以上の群
O	血清カリウム 4.0 mEq/L 未満の群で CKD ステージ G3 以上に有意に進行する (OR 2.65, 95% CI 2.04-3.44)
コメント	CKDG1 ~ 2 において低カリウム血症が腎機能低下のリスクになる

文献番号 6	
著者発表年	Korgaonkar S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 762-9.
研究デザイン	観察研究
P	RRI-CKD 研究に参加した, 18 歳以上, CCr50 未満の 834 例を平均 2.6 年間観察
I	低カリウム血症 (血清カリウム 4.0 mEq/L 以下) 群と, 高カリウム血症 (血清カリウム 5.5 mEq/L 以上) 群
C	血清カリウム 4.1 mEq/L 以上 5.5 mEq/L 未満の群
O	死亡, 末期腎不全は低カリウム血症群で有意に高かった (死亡 OR 1.73, 95% CI 1.02-2.95, 末期腎不全 OR 1.69, 95% CI 1.25-2.29). 心血管イベントは高カリウム血症群で有意に高かった (OR 1.75, 95% CI 1.18-2.62).
コメント	CCr50 未満において, 血清カリウム 4.0mEq/L 以下は死亡や末期腎不全のリスクとなる. (これは高用量のループ利尿薬を使用している症例や経口摂取不良の症例, カリウム制限食を実施している症例を含む.)

文献番号 7	
著者発表年	Bowling CB, et al. Circ Heart Fail 2010 ; 3 : 253-60.
研究デザイン	観察研究
P	The Digitalis Investigation Group 研究に参加した症例のうち, eGFR45mL/分/1.73m <sup>2</sup> 未満のうち, propensity score でマッチングした各群 169 例

I	血清カリウム 4.0 mEq/L 未満群
C	血清カリウム 4.0 ~ 4.9 mEq/L 未満群
O	血清カリウム 4.0 mEq/L 未満群において、総死亡 (HR1.53,95% CI 1.07-2.19), 心血管疾患による死亡 (HR 1.49, 95% CI 1.00-2.21), 心不全悪化による死亡 (HR 2.47, 95% CI 1.41-4.34), 入院 (HR 1.54, 95% CI 1.11-2.14) のいずれも有意に高かった。
コメント	CKD ステージ G3b 以降において、血清カリウム 4.0 mEq/L 未満は総死亡, 心血管疾患による死亡, 心不全悪化による死亡, 入院のリスクとなる。(併用薬の影響については不明)

## 6. 慢性腎不全 common pathway の治療

## CQ 2

CKD ステージ G3b 以降の患者における、人工透析導入および死亡リスク抑制のための尿酸のコントロール目標はどれぐらいか？

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル 2

CKD ステージ G3b ~ 5 の患者の腎機能の悪化抑制，死亡リスク抑制の観点から，無症候性であっても血清尿酸値が 7.0 mg / dL を超えたら生活指導，8.0 mg / dL 以上から薬物治療開始を推奨する．治療開始後は 6.0 mg / dL 以下を維持することが望ましい．

## 解説

CKD ステージ G3b 以降の患者において，高尿酸血症が腎機能低下をさらに増悪させる要因となるか？ 死亡リスクに影響を与えるか？

Iseki らは日本人 16,630 例のコホート研究において，45 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害を認める群においても，高尿酸血症が eGFR のさらなる低下の独立したリスクファクターであること，さらに，7.0 mg / dL 以上の尿酸値（女性においては 6.0 mg / dL でも）は末期腎不全の独立した危険因子であることを報告している<sup>1)</sup>．Madero らは MDRD 研究の対象者 838 例におけるコホート研究を行っている．CKD ステージ G3, 4 において，血清尿酸値の上昇は全死亡や心血管死亡には関連するが，末期腎不全には関連せず，2 群間の比較では，非高尿酸血症群（血清尿酸値 男性 ≤ 9.0 mg / dL，女性 ≤ 8.0 mg / dL，かつアロプリノールを使用していない）は高尿酸血症群と比較して末期腎不全のリスクは減少し

ていなかった<sup>2)</sup>．また 303 例の CKD ステージ G3 ~ 5 の患者において，高尿酸血症（男性 > 7.0 mg / dL，女性 > 6.0 mg / dL）が心血管イベントの独立した危険因子であることを Kanbay らは報告している<sup>3)</sup>．

以上のように CKD ステージ G3b 以降の患者において，高尿酸血症が心血管イベントや全死亡リスクに影響を与えることが示唆されている．腎機能障害の増悪に関しては，Madero らの報告では否定的であったが，彼らの報告では高尿酸血症の基準値が他と比べて高いことがこの結果になったとも考えられる．

### 高尿酸血症の治療が CKD ステージ G3b 以降の患者における腎障害の進展や死亡リスクに与える影響について

Siu らはステージ G4 を含む CKD 患者 54 例において，アロプリノール投与群とコントロール群との 1 年後の血清クレアチニン値を比較した．コントロール群においてのみ血清クレアチニン値の有意な上昇を認め，アロプリノールの投与により，投与期



間中の腎機能が保持されたと結論づけている<sup>4)</sup>。また Goicoechea らは 113 例のステージ G4 を含む CKD の患者を対象に、アロプリノール投与群(eGFR 40.6 ± 11.3 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)、コントロール群(eGFR 39.5 ± 12.4 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) に分け 24 カ月間観察した。アロプリノール投与群は、年齢、性別、糖尿病、CRP、アルブミン尿、RA 系阻害薬使用の有無に関係なく、腎障害の進行を遅延させた。またアロプリノール投与群は心血管イベント発症リスクを 71% 低下させた<sup>5)</sup>。さらに Terawaki らは高血圧性腎症を原疾患とする eGFR < 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の患者に対して、アロプリノールの使用が心血管病変の発症や全死亡のリスクを減少させたと報告した<sup>6)</sup>。ただし、この効果は血清尿酸値とは独立しており、内因性のキサンチンオキシダーゼ活性が、腎機能障害を有する高血圧性腎症における大血管障害の進行に寄与している可能性を論じている。

2011 年から使用されているフェブキソスタットに関するいくつかの報告がなされてきている。Shibagaki らは CKD ステージ G3b ~ 5 の患者 70 例に対してフェブキソスタットを 24 週間投与したところ、CKD ステージ G4, 5 の患者においては eGFR の低下を認めたが、血清尿酸値のより大幅な減少が eGFR の維持と相関したと報告している<sup>7)</sup>。ここでは尿酸値の達成目標を男女ともに 6.0 mg/dL 以下と設定している。さらに新規の XO 阻害薬であるトピロキソスタットも発売開始されており、今後の臨床研究の結果が待たれるところである。

## 血清尿酸値の目標値

以上のように論文数は少ないながらも、CKD ステージ G3b ~ 5 の患者においても、高尿酸血症が CKD の進展と密接に関連すること、心・脳血管イベントや全死亡の独立したリスクファクターであり、尿酸値の低下がこれらのリスクを減少させることが示唆されている。ただし現時点では、CKD ステージ G3b 以降の腎機能低下が進行した患者にお

いて、人工透析導入および死亡リスク抑制のために、尿酸値をどの程度まで積極的に低下させるべきかどうかについては明確にされていない。また、腎機能障害そのものにより出現する無症候性的高尿酸血症に対して、いつから薬物治療開始すべきかにおいても議論のわかれるところである。

高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは、高血圧や CKD を伴う高尿酸血症の治療において、生活指導ならびに尿酸代謝に好ましい降圧薬を用いても、血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上の場合は尿酸降下薬の投与開始を考慮するとされている。近年腎機能が低下した患者に対しても尿酸を十分に低下させることが出来る薬剤が登場してきたことから、上述の臨床研究の結果を踏まえ、CKD ステージ G3b ~ 5 の患者に対しても、血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えたら生活指導、8.0 mg/dL 以上が薬物治療開始の目安と考えられる。

次に薬物治療開始後の血清尿酸値の管理目標についてであるが、Tsuruta らは CKD ステージ G4 以降の患者を含む eGFR 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の高尿酸血症患者に 73 例に対し、51 例はアロプリノールからフェブキソスタットに切り替え、22 例はアロプリノールを継続した。フェブキソスタットに切り替えることにより腎機能障害の進行は有意に抑制されたが、フェブキソスタットに切り替えた群はアロプリノール継続群より有意に血清尿酸値が低下し、平均 6.0 mg/dL 以下を達成していた<sup>8)</sup>。これらの報告をもとに、CKD ステージ G3b 以降の患者においても、現時点では血清尿酸値は 6.0 mg/dL 以下を維持することを提案する。今後のさらなる臨床研究の結果が待たれる。

## 文献検索

データベース：PubMed 医中誌  
 期間：1990 年～2014 年 10 月まで  
 キーワード：chronic kidney disease, end stage kidney disease, end stage renal disease, kidney failure, hyperuricemia, cardiovascular risk

## 参考文献

- 1) Iseki K, Iseki C, Kinjo K. Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change : a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2013 ; 36 : 650-4.
- 2) Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 796-803.
- 3) Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, et al. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. *Am J Nephrol*, 2012 ; 36 : 324-31.
- 4) Siu YP, Leung KT, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 51-9.
- 5) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1388-93.
- 6) Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E et al. Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients : the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 549-53.
- 7) Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T et al. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* 2014 ; 37 : 919-25.
- 8) Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol* 2014 ; 33 : 1643-8.

# アブストラクトテーブル

## CQ 2

文献番号 1	
著者発表年	Iseki K. Hypertens Res 2013 ; 36 : 650-4.
研究デザイン	コホート研究
P	1993年および2003年の2回のスクリーニングに参加した, 16,796例(男性7,495例, 女性9,301例). このうち1993年の時点で, eGFR < 45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の腎機能障害を認める群 141例
I	(ここではE) 1993年の血清尿酸値 ≤ 7.0 mg/dL または > 7.0 mg/dL, 2003年の血清尿酸値 ≤ 7.0 mg/dL の2群
C	1993年の血清尿酸値 ≤ 7.0 mg/dL または > 7.0 mg/dL, 2003年の血清尿酸値 > 7.0 mg/dL の2群
O	10年間で血清尿酸値がどのくらい上昇したかが, 最初の尿酸値より eGFR 低下の強力な独立したリスクファクターであった.
コメント	eGFR < 45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の腎機能障害を認める症例において, 尿酸値の増加は, eGFR 低下の強力な独立したリスクファクターである.

文献番号 2	
著者発表年	Madero M, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 796-803.
研究デザイン	コホート研究
P	MDRD 研究の 838 例 (1989 ~ 1993 年) CKD ステージ G3, 4
I	非高尿酸血症群 (血清尿酸値 男性 ≤ 9.0mg/dL, 女性 ≤ 8.0 mg/dL で, アロプリノールを使用していない)
C	高尿酸血症群 (血清尿酸値男性 > 9.0 mg/dL, 女性 > 8.0 mg/dL または, アロプリノールを使用している)
O	高尿酸血症群は非高尿酸血症群と比較して, 心血管死亡のリスクを 51% 上昇させたが, 末期腎不全とは関連しなかった.
コメント	CKD ステージ G3, 4 において, 血清尿酸値の上昇は全死亡や心血管死亡には関連するが, 末期腎不全には関連しなかった.

文献番号 3	
著者発表年	Kanbay M, et al. Am J Nephrol. 2012 ; 36 : 324-31.
研究デザイン	観察研究
P	CKD ステージ G3 ~ 5 の 303 例
I	(ここではE) 血清尿酸値 男性 ≤ 7.0 mg/dL, 女性 ≤ 6.0 mg/dL
C	血清尿酸値 男性 > 7.0 mg/dL, 女性 > 6.0 mg/dL
O	男女ともに高尿酸血症合併群において, 致死性・非致死性の心血管イベントの発症頻度が増加した.
コメント	高尿酸血症は CKD ステージ G3 ~ 5 の症例において, 心血管イベントの独立した危険因子である.

文献番号 4	
著者発表年	Siu YP, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 51-9.

研究デザイン	ランダム比較試験
P	2004～2004年, CKD (蛋白尿 0.5 g/日以上または血中クレアチニン 1.35 mg/dL 超) のなかで, 高尿酸血症を有する 54 例の患者血中クレアチニン 4.5 mg/dL 超は除外
I	アロプリノール投与群 (血中クレアチニン 1.64 ± 0.63 mg/dL)
C	コントロール群 (血中クレアチニン 1.86 ± 0.69 mg/dL)
O	腎機能が悪化した患者の割合はアロプリノール群 (16%) のほうがコントロール群 (46.1%) より有意に低かった.
コメント	ステージ G4 を含む CKD の患者において, アロプリノールの投与により, 血清尿酸値は減少し, 投与期間中の腎機能が保持される.

文献番号 5	
著者発表年	Goicoechea M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1388-93.
研究デザイン	ランダム化比較試験
P	2007年1～5月, GFR < 60mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の 113 例
I	アロプリノール投与群 (eGFR 40.6 ± 11.3 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )
C	コントロール群 (eGFR 39.5 ± 12.4 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )
O	アロプリノール投与群は, 年齢, 性別, 糖尿病, CRP, アルブミン尿, RA 系阻害薬使用の有無に関係なく, 腎臓病進行を抑制した. またアロプリノール投与群は心血管イベント発症リスクを 71% 低下させた.
コメント	アロプリノールはステージ G4 を含む GFR < 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の症例において, 腎障害の進行を遅延させ, 心血管イベント発症リスクを低下させる.

文献番号 6	
著者発表年	Terawaki H, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 549-53.
研究デザイン	コホート研究
P	2006年5月～2008年11月, eGFR < 45 mL/分/1.73m <sup>2</sup> の高血圧性腎症 178 例
I	アロプリノール投与群 67 例
C	アロプリノール非投与群 111 例
O	平均 18.4 カ月のフォローアップ期間において, アロプリノールの非投与は, 心血管疾患の発症や全死亡の独立した危険因子であった.
コメント	eGFR < 45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の高血圧性腎症において, アロプリノールの使用は, 心血管疾患の発症や全死亡のリスクを減少させる. この効果は, 尿酸値と独立していた.

文献番号 7	
著者発表年	Shibagaki Y, et al. Hypertens Res 2014 ; 37 : 919-25.
研究デザイン	前向きオープンラベル非対称試験
P	CKD ステージ G3b, 4, 5 の患者 70 例. 全例フェブキシソスタット投与.
I	血清尿酸値 ≤ 6.0 mg/dL
C	血清尿酸値 > 6.0 mg/dL

○	CKD ステージ G3b の患者において、フェブキソスタット投与により eGFR の改善を認めた。血清尿酸値の大幅な減少は、CKD ステージ G4, 5 の患者に対し、eGFR の維持と相関した。
コメント	フェブキソスタットは CKD ステージ G3b, 4, 5 の患者において、腎機能の進展抑制の効果がある。

文献番号 8	
著者発表年	Tsuruta Y, et al. Clin Rheumatol 2014 ; 33 : 1643-8.
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
P	アロプリノールの投与を受けている eGFR < 45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の抗尿酸血症患者 73 例
I	フェブキソスタットに変更群 (eGFR 27.2 ± 10.5 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )
C	アロプリノール継続群 (eGFR 26.2 ± 9.2 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )
○	血清尿酸値はフェブキソスタットに変更群で有意に減少した。eGFR はフェブキソスタットに変更群では 27.3 ~ 25.7 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 、アロプリノール継続群では 26.1 ~ 19.9 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> に減少した。重回帰分析の結果、アロプリノールからフェブキソスタットの切り替えは、eGFR の変化と有意に関係した。
コメント	eGFR < 45 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の症例において、フェブキソスタットはアロプリノールと比較して、血清尿酸値をより減少させるとともに、腎機能障害の進行を抑制した。



## 7. CKD 腎外合併症対策

近年、慢性腎臓病（CKD）が心血管疾患の独立した危険因子であることが明らかとなり、CKD 患者における心血管疾患対策の重要性が増している。一般に心血管疾患は、動脈の粥状硬化の進展により惹起されると考えられているが、CKD ステージが進展すると粥腫内の性状変化により粥腫の破裂が起こりにくくなっていることや、病理学的 atheroma が減少すること、粥状動脈硬化の進展が鈍化することなどが報告されており、発症様式が異なる可能性が考えられる。また、CKD 患者の心血管疾患においては血管石灰化の関与も重要で、高リン血症の関与が指摘されている。一方、CKD ステージ G3b 以降で顕著となる腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与において、Hb 値 >13 g/dL を目標にすると脳血管障害の発症リスクが上昇することが大規模研究で明らかにされている。このように、CKD 患者における心血管疾患の発症にはさまざまな要因の関与が考えられている。

一般に心血管疾患の予防には、禁煙、減塩食、運動週間などの生活習慣の改善、血圧・血糖・脂質の管理、抗血小板薬、心房細動合併例に対する抗凝固療法の有用性などが報告されているが、これらに加え、CKD ステージ G4 以降の患者では高リン血症管理の必要性が指摘されている。一方で、これらの患者に対する抗血小板薬・抗凝固薬投与に関しては、腎機能正常例と比較して出血性合併症のリスクが上昇することから、慎重な投与も求められている。

本章では、CKD ステージ G3b～5 の患者における CKD 腎外合併症対策で重要と考えられる心血管疾患と CKD-MBD について、比較的多くの検討が行われている心血管疾患に対する抗血小板薬と CKD-MBD に対するリン吸着薬の有用性について検討した。

## 7-1. 心血管疾患

### 1 抗血小板薬の有用性

抗血小板薬は血管内血栓症を抑制することにより心血管イベントを予防できることから、広く用いられている。心血管イベント発症リスクの高い集団を対象としたメタ解析、すなわち二次予防を意識した解析では、抗血小板薬の使用により複合心血管イベントの発症を約 25% 減少させたことが報告されている<sup>1)</sup>。またわが国で行われた糖尿病患者における低用量アスピリンの動脈硬化性イベントの一次予防効果を検討した randomized controlled trial (RCT) である Japanese Prevention of Atherosclerosis with Diabetes (JPAD) 試験<sup>2)</sup>でも、有意差には至らなかったものの 20% の動脈硬化性イベント発症抑制効果を認めている。リスクの高い患者に対する抗血小板薬の有用性は確立されているとよい。一方で、心血管疾患のハイリスク集団である CKD を対象とした報告は限られている。

### 2 CKD における血小板機能

CKD では血小板機能異常および凝固・異常を認めることが知られている。糸球体腎炎では、さまざまな免疫学的機序、単球やリンパ球などの炎症細胞から産生されるメディエーターの関与により、血小板・凝固機能が亢進することが知られている。特にネフローゼ症候群ではこれが著しい。尿蛋白の増加に伴い、血清アルブミン値の低下が進行し、これを代償すべく肝臓での蛋白合成が亢進し、肝臓由来の凝固因子とくに内因系凝固因子の産生が増加するためと考えられている。また、糸球体濾過によりアンチトロンビンⅢやプラスミノゲンなどの線溶系因子が尿中に漏出し、プラスミン産生低下をきたし、フィブリン溶解能が低下することによって線溶系機能の低下をきたす。一方、特にステージの進行した

CKD や維持透析患者では、腎機能低下に伴い、体内に尿毒症物質が蓄積すると、これが血小板機能を低下させる。血小板機能低下は内因性要因、外因性要因が障害されるためと考えられており、以下のようさまざまな機序が報告されている。血小板糖蛋白 (GPⅡb/Ⅲa など) の異常、ADP やセロトニンなど血小板濃染顆粒減少や放出障害、血小板内  $Ca^{2+}$  動員の異常、TXA<sub>2</sub> 産生障害などのアラキドン酸代謝障害や血小板細胞骨格の再構成障害などである。また血管内皮機能異常も認めるため出血をきたしやすくなる。

このことから、CKD ではその原疾患や残腎機能により止血凝固系や血小板機能は複雑に変化していることが推察される。CKD、特に進行したステージでは、健常人の抗血小板薬の証拠をそのまま臨床現場で安易に適用することに抵抗を感じざるを得ない。

### 3 CKD ステージ G3b ~ 5 期の特殊性

CKD ステージ G3b ~ 5 の心臓疾患の死因の内訳を示した報告は限られている。わが国の透析療法の現況の透析開始 1 年以内死亡の原因が CKD ステージ G3b ~ 5 の死亡を反映しているかもしれない。2013 年末の報告によれば全体の約 30% の心臓死のうち大半は心不全死 (24%) であり、抗血小板薬による予防が期待できる心筋梗塞による死亡は 2.9% にすぎない (わが国の慢性透析療法の現況 2013 年末の慢性透析患者に関する基礎集計より)。突然死は虚血性心疾患由来であることが主であることを加味しても、わずか 4.5% と低率である。CKD の進行とともに頸動脈の粥状動脈硬化の成熟スピードが落ちることを示唆する報告<sup>3)</sup> や久山町研究の冠動脈病理学的検討で、いわゆる病理学的 atheroma の

比率は CKD ステージ G4, 5 で減少していく<sup>4)</sup> ことを考慮すると、いわゆる心筋梗塞の発症様式も異なっている可能性が高い<sup>5)</sup>。実際に CKD の末期では、粥腫内の性状の変化から粥腫の破裂が起こりにくくなっていくことを示唆する報告<sup>6)</sup> もある。これらの事実から、健常人では常識的に心筋梗塞の予防薬として使用される抗血小板薬の効果は CKD ステージ G3b～5 の患者には期待できない、とする仮説を導きたくなる。

#### 参考文献

- 1) Antithrombotic Trialists C : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; 324 : 71–86.
- 2) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 ; 300 : 2134–41.
- 3) Rigatto C, Levin A, House AA, et al. Atheroma progression in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 291–98.
- 4) Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders : the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 21–30.
- 5) Bae EH, Lim SY, Cho KH, et al. GFR and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction: results from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59 : 795–802.
- 6) Kono K, Fujii H, Nakai K, et al. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 344–51.

## 7-1. 心血管疾患

## CQ 1

CKD ステージ G3b ~ 5 の患者における抗血小板薬の使用は心血管イベントの発症予防に有用か？

## ● 推奨 ●

グレード D

レベル なし

CKD ステージ G3b ~ 5 の患者の心血管イベントの抑制にアスピリンの投与は有用かどうかかわからない。一方で、アスピリンの投与により出血性合併症のリスクが高くなる可能性が否定できない。

## 解説

詳細な検索を行い、非透析 CKD における抗血小板薬の使用に関する研究を行った文献を調べたが、CKD ステージ G3b ~ 5 に特化したものは存在しなかった。この中で最も参考となると考えられた1つの文献を抽出した<sup>1)</sup>。36のRCTから20,942例の患者が解析対象となったシステマティック・レビューで、そのうち29のRCTがCKD患者を対象とされ、10,973例が含まれていた。その結果は、CKD患者における抗血小板療法の有益性は明らかではなく、出血の危険性が上回る可能性があるという結果であった。しかしながら、そのほとんどの研究の対象患者がCKDステージG3を中心とした中等度腎機能低下症例であり、目的とするCKDステージG4, 5はほとんど含まれていないと考えられた。したがって、比較的参考になるのではないかと考えられる論文をさらにいくつか抽出した。

1つ目の文献は、CKDにおける心血管疾患一次予防に関するアスピリンの有益性を検証するために行われた、高血圧患者を対象としたHOT研究のサブ解析である<sup>2)</sup>。HOT研究は26か国の高血圧患者

を含んだ研究で、この研究により、アスピリン投与により15%の心血管疾患発症低下が認められたが、一方では出血イベントの80%増加が認められたという結果が得られた。そこで易出血性を有するCKD患者において、アスピリン投与によるリスクをベネフィットが上回るかどうかを調べるために腎機能を加味したサブ解析が行われた。この解析では、18,597例の高血圧患者が含まれており、eGFR  $\geq 60$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup> (正常もしくはCKDステージG1または2)、eGFR : 45 ~ 59 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> (CKDステージG3a)、eGFR < 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> (CKDステージG3b以上)の3群に分類されている。eGFRの中央値は73 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であり、CKDステージG3b以降が536例(2.9%)で、CKDステージG5の患者は9例(0.05%)のみであった。アスピリンによるリスク減少率は、各々の群で9%、15%、66%と腎機能が低下する程その効果が認められたという結果であった。一方、出血のリスクに関しては全体で61%増加し、各々の群では有意差はつかなかったが、52%、70%、181%と増加していた。以上の結果であったが、CKD患者は心血管疾患発症のハイリスク患者であり、腎機能低下症例では出血のリスクをベネフィットが上回るのではないかと

結論付けられている。

2つ目の文献は、韓国で行われたCKD患者における低用量アスピリンの動脈硬化性イベントの一次予防効果を検討した後ろ向き研究である<sup>3)</sup>。この研究は、アスピリン内服群と非内服群を傾向スコアでマッチングさせ、各群1,884例で評価を行っており、各々の群の腎機能の平均は、eGFR；43.2 ± 28.7 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> vs 43.7 ± 26.4 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であった。このことからCKDステージG3b～5の患者も含まれていると考えられた。この結果では、総死亡、出血性合併症に関しては2群で差がなく、心血管イベント、血清クレアチニン値の倍化および透析導入はアスピリン内服群で有意に多いという有益性が認められない結果であった。

3つ目の文献は、わが国で行われた糖尿病患者における低用量アスピリンの動脈硬化性イベントの一次予防効果を検討したRCTのサブ解析である<sup>4)</sup>。このJPAD試験のサブ解析では、eGFRにより≥90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、(正常もしくはCKDステージG1)、60～89 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>(CKDステージG2)、<60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>(CKDステージG3以降)の3群に分類して解析を行っている。この結果では、GFR ≥ 90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>群をリファレンスとすると、動脈硬化性イベント発生率はGFR：60～89 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>群で1.6倍、GFR < 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>群で2.0倍と腎機能の悪化に伴い有意に増加していた。低用量アスピリンの投与は、GFR：60～89 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の患者群(CKDステージG2)では動脈硬化性イベント発生率を43%ほど有意に低下させたが、正常もしくはCKDステージG1の群、CKDステージG3以降の群では効果は認められなかった。しかしながら、CKDステージG3以降の群における血清クレアチニン値は、アスピリン投与群：1.1 mg/dL、アスピリン非投与群：1.0 mg/dLと低値で、ほとんどがCKDステージG3の患者であることが推測され、CKDステージG4、5の患者はほとんど含まれていないと考えられた。

以上は一次予防に関する文献であったため、二次

予防に関する文献に関してさらに検索してみたがCKDステージG3b～5の患者を対象とした研究は見つけることができなかった。ただし、参考となると考えられる透析患者におけるアスピリン内服の心血管疾患二次予防に関する文献がみつかった<sup>A)</sup>。ハイリスク患者における抗血小板療法の心血管疾患に対する効果に関して検討した195の試験を解析したメタ解析であり、その中に透析患者を含んだ14の試験があり、2,632例の透析患者が含まれていた。その結果では、透析患者では、アスピリンによって41%の心血管疾患発症のリスクが低下することが示されている。

これらの結果からは、CKDステージG3b～5における抗血小板療法の有益性は判断しがたい。CKD患者を対象としたRCTがほとんどなく、またCKDの中でもステージによって結果が変わってくるのが予測される。CKDステージG5Dでは、透析ごとにヘパリンなどの抗凝固薬の投与が行われており、保存期と異なり血行動態の変動も大きい。したがって、CKDステージG5Dの結果を保存期の患者に当てはめるのは難しいと思われる。しかしながら、CKDステージG3b～5では心血管疾患リスクを有する患者が多いこと、CKDステージが進行するにしたがって心血管疾患発症率が増加していくこと<sup>B)</sup>もわかっている。出血のリスクが上昇することが示されていることもあり、リスク・ベネフィットを天秤にかけ慎重に投与の是非を検討する必要があると考えられるが、現時点では、CKDステージG3b～5の患者に対する抗血小板療法の是非は不明としか言わざるを得ない。

#### 文献検索

データベース：PubMed

期間：1990年～2014年10月まで

キーワード1：chronic kidney disease, antiplatelet therapy, cardiovascular disease (130件)

キーワード2：chronic kidney disease, aspirin, cardiovascular disease (229件)



## 参考にした二次資料

- A) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; 324 : 71–86.
- B) 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 : 1296–305.

## 参考文献

- 1) Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 ; 156 : 445–59.
- 2) Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease : a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 56 : 956–65.
- 3) Kim AJ, Lim HJ, Ro H, et al. Low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2014 ; 9 : e104179.
- 4) Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial Investigators. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate : subanalysis from the JPAD trial. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 280–5.

# アブストラクトテーブル

## CQ 1

文献番号 1	
著者発表年	Palmer SC, et al. Ann Intern Med 2012 ; 156 : 445-59.
研究デザイン	システマティックレビュー
P	36 の RCT から 20,942 例の患者
I	アスピリン, クロピドグレル
C	偽薬もしくは非服用
O	CKD 患者における抗血小板療法の有益性は明らかではなく, 出血の危険性が上回る可能性がある
コメント	ほとんどの研究の対象患者が CKD ステージ G3 を中心とした中等度腎機能低下症例

文献番号 2	
著者発表年	Jardine MJ, et al. J Am Coll Cardiol 2010 ; 56 : 956-65.
研究デザイン	RCT, サブ解析
P	世界多施設, 高血圧, CKD ステージ G3b~, 536 例
I	アスピリン 75mg
C	偽薬
O	複合心血管イベント, Odds : 0.34, 95% CI 0.17-0.67
コメント	腎機能が悪いほどアスピリンによる予防効果が現れる傾向を確認

文献番号 3	
著者発表年	Kim AJ, et al. PLoS One 2014 ; 9 : e104179.
研究デザイン	後ろ向き観察研究, PS matching
P	韓国人, CKD ステージ G3b~
I	アスピリン
C	非服用
O	複合心血管イベント, 2.259 (1.880-2.714), p<0.001
コメント	アスピリン服用者にイベントが多い

文献番号 4	
著者発表年	Saito Y, et al. Diabetes Care 2011 ; 34 : 280-5.
研究デザイン	RCT, サブ解析
P	日本人, 2 型 DM, CKD ステージ G3~632 例, 動脈硬化性疾患の既往なし
I	アスピリン 81mg or 100mg/ 日
C	非服用
O	心血管イベントの予防効果は確認できず。 (aspirin, 29/342 ; nonaspirin, 19/290 ; 1.3[0.76-2.4])
コメント	純粋な CKD ステージ G4, 5 を対象としていない。 CKD ステージ G2 では予防効果の有用性確認

## 7-2. CKD-MBD

CKD が進行すると、糸球体濾過の低下によって蓄積する物質に引き起こされる狭義の尿毒症病態だけでなく、健常状態では腎臓を含む多臓器の連携によって営まれている生理活動が破綻してしまうことに起因する病態も発症する。全身のミネラル代謝異常はそのような病態の典型であり、骨や心血管などの臓器障害を誘発して患者の健康を著しく阻害することが認識されるようになった。この状況を踏まえ、2006年にKDIGOは「骨や心血管の異常を呈すに至るCKDに伴う全身性のミネラル代謝異常」を新たな疾患概念として提唱し、これをCKD-MBDと命名した<sup>1)</sup>。

CKD-MBDへと連なる病態の兆しはCKDステージG2,3の段階ですでに覗い知ることができる。しかし種々のトレードオフ機構が働くため、副甲状腺機能亢進/活性型ビタミンD低下/高リン血症/低カルシウム血症などの典型的症候が全て出そろうのは病態がかなり進行してからになる。なお、最も早期から変動が確認できるとされる線維芽細胞増殖因子23(FGF23)の血中濃度はCKD患者の心病変の進行や生命予後と関連するが、これが単なるマーカーであるのか積極的に心毒性を示す生理活性物質なのかはなお未解決な問題である<sup>2)</sup>。

CKDステージG3~4になると腎尿細管間質における25水酸化ビタミンD $1\alpha$ 位水酸化能が低下し、強力なビタミンD受容体結合能を持つ最終代謝物である1,25水酸化ビタミンDの血中濃度が下がってくる。しかし、CKD患者においてはこの $1\alpha$ 位水酸化工程の障害以前に、その基質である25水酸化ビタミンDの血中濃度が低い「低ビタミンD状態」の頻度が高いことも知られている<sup>3)</sup>。したがってCKD患者のビタミンD代謝に介入するには、25水酸化ビタミンDの前駆物質であるコレカルチフェロールないしはエルゴカルチフェロールを補充すること、 $1\alpha$ 位を水酸化したアナログであるアルファ

カルシドールやカルシトリオールなどを補充することの2つの戦略が想定しうる。前者を天然型ビタミンD、後者を活性型ビタミンDと呼称する。

天然型ビタミンDはその代謝産物である25水酸化ビタミンD自体にも弱い生理活性があるが、腎外性25水酸化ビタミンD $1\alpha$ 位水酸化によって局所で活性型ビタミンDに変換されると多彩な局所的生理作用を発揮すると考えられている。保存期CKDステージG3~5の患者への天然型ビタミンD補充は副甲状腺・ミネラル代謝の改善のみならず、蛋白尿減少、糖代謝改善などの効果を発揮するとされる<sup>3~6)</sup>。また、保存期CKDステージG3~5における活性型ビタミンDの補充も副甲状腺代謝の維持に寄与している<sup>7)</sup>。ただし、いずれも大規模な研究ではなく、またこれが本当に天然型ビタミンD/活性型ビタミンDの直接効果だったのかそれともビタミンD代謝状態の改善に伴って変化した何らかの仲介因子を介した効果だったのかはなお不詳である。なお、わが国では天然型ビタミンDが医薬品として認可されておらず、また血清25水酸化ビタミンD濃度の測定も保険収載されていない。このため臨床現場で天然型ビタミンDの補充を行うことは困難な状況になっている。また、活性型ビタミンDの補充は保存期CKDステージG3~5の患者の良好な生命予後と関連するという報告<sup>8)</sup>から、これがいわゆる長寿ホルモンとして機能するのではないかとする議論が今日まで続いている。

トレードオフ機構による制御が破綻して血清リン濃度が上昇し始めるのは概ねCKDステージG4以降である<sup>9)</sup>。その詳細な病態生理学的メカニズムは不詳であるが、高リン血症はCKD患者において心血管疾患の進行や死亡リスクの上昇との間に有意な相関が繰り返し示されている<sup>10~12)</sup>。このCKDステージG4,5では心血管イベントの発症頻度が高く、死亡リスクも上昇する<sup>13)</sup>。この事実新时期を

同じくして顕性化する高リン血症が関与している可能性は否めない。なお、高リン血症は経口リン吸着薬の使用によって直接治療介入できる病態である。

わが国の CKD ステージ G3b～5 の患者における CKD-MBD の病態を解明しその対策を確立するためには、今後以下のような臨床研究の遂行が望まれる。

- ①天然型ビタミンDの補充に臨床的意義はあるか？
- ②活性型ビタミンDの補充に臨床的意義はあるか？

③ FGF23 の上昇を抑制することに臨床的意義はあるか？

④低 Ca 血症の是正に臨床的意義はあるか？

⑤副甲状腺機能亢進症にはどの段階から治療介入すべきか？

⑥高リン血症にはどの段階から治療介入すべきか？  
以上を踏まえ、以下の CQ2 を提案した。

## 7-2. CKD-MBD

## CQ 2

食事療法を行っても血清リン値が正常範囲を超える CKD ステージ G3b ~ 5 の患者にリン吸着薬を投与すべきか？

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル 2

生命予後改善の観点から，食事療法を行っても血清リン値が正常範囲を超える CKD ステージ G3b ~ 5 の患者にリン吸着薬の投与を推奨する。

## 解説

詳細な検索を行い，非透析 CKD におけるリン吸着薬の使用に関する文献を調べた。CKD ステージ G3b ~ 5 に特化したものは存在しなかったが，CKD ステージ G3 を含めた高リン血症に対するリン吸着薬の研究は複数あり，このなかで最も参考となると考えられた 1 つの文献を抽出した<sup>14)</sup>。この研究は，1,188 例の在郷軍人（つまりすべて男性）のコホートにおいてリン吸着薬（セベラマーまたはカルシウム含有リン吸着薬）内服と死亡率，eGFR slope との関連を調べた研究である。平均 eGFR は  $38 \pm 17$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup> で，ほとんどの患者が CKD ステージ G3 (57%) または 4 (30%) であった。解析の結果，リン吸着薬内服は有意に低い死亡率と関連した（補正ハザード比 0.61；95% 信頼区間，0.45-0.81）。この結果は，intention to treat (ITT) 解析でも，内服群と非内服群を傾向スコアでマッチングさせた解析でも同様であった。しかしリン吸着薬の内服は eGFR slope とは関連しなかった。

リン吸着薬の選択に関する RCT は計 3 報見つかった。生命予後をアウトカムにしたのはイタリアから

の Independent Study であり，CKD ステージ G3, 4 の患者 212 例をセベラマーまたは炭酸カルシウムに無作為に割付けている<sup>15)</sup>。ここでベースラインの血清リン値は， $4.84 \pm 1.3$  mg/dL であった。血清リン値の目標値は CKD ステージ G3, 4 では 2.7 ~ 4.6 mg/dL，CKD ステージ G5 に入った場合には 3.5 ~ 5.5 mg/dL としている。ITT 解析ではなく，per protocol 解析であった点，二重盲検でなかった点などの問題もあるが，セベラマー群で全死亡は有意に低かった（ハザード比 0.45；95% 信頼区間，0.23-0.91）。また透析導入に関しても，ベースラインで補正していないモデルにおいてセベラマーでリスクが下がっていた（ハザード比 0.55；95% 信頼区間，0.35-0.88）。また，冠状動脈石灰化指数をアウトカムにした RCT も存在する。Russo らは，保存期 CKD 患者 90 例を無作為に，低リン食，低リン食+炭酸カルシウム，低リン食+セベラマーに割付けた<sup>16)</sup>。低リン食群，炭酸カルシウム群，セベラマー群のベースライン血清リン濃度は，それぞれ 3.9，4.6，4.5 mg/dL であった。平均観察期間の 2 年後，低リン食群では石灰化指数が有意に上昇したが，炭酸カルシウム群では若干その傾向が緩和し，セベラマー群では有意な上昇を認めなかった。この研究の



問題点は、群内比較は有意なもの N 数が少ないために群間比較が統計学的に有意でなかった点であるが、セベラマーの使用がカルシウム製剤よりも好ましいことを示唆する。

これらのデータは透析患者同様<sup>17)</sup>、保存期 CKD においてもカルシウム非含有リン吸着薬の方がカルシウム含有リン吸着薬よりも好ましいことを示唆する。ただし、これらの研究におけるカルシウム非含有リン吸着薬とはセベラマーのみであった点には注意が必要である。わが国において現時点で保存期 CKD の高リン血症に対して保険適用されているリン吸着薬は炭酸カルシウム、炭酸ランタン、クエン酸第二鉄の 3 剤しかなく、透析患者に使用できる塩酸セベラマーは保存期 CKD 患者には保険が適用されていない。炭酸セベラマーは発売されていない。また、わが国では食餌からのカルシウム摂取量が欧米に比較して明らかに少ない。以上を鑑みると、わが国の保存期 CKD 患者に対してカルシウム非含有リン吸着薬を推奨するエビデンスは十分だと言い切れないのが現状である。

最後の 1 報の重要な RCT は、eGFR が 20～45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> で血清リン値が 3.5～6.0 mg/dL の CKD 患者を対象に行われたものである<sup>18)</sup>。プラセボ群 58 例以外の 90 例は無作為に炭酸ランタン、炭酸セベラマー、酢酸カルシウム（群 30 例）に割付された。リン吸着薬投与群で血清リン値は平均 3.9～4.2 mg/dL に有意に低下し、尿中リン排泄も有意に低下した。さらにプラセボ群に比して有意に二次性副甲状腺機能亢進症の悪化は抑制されたものの、FGF23 は変化せず、予想に反してリン吸着薬投与群でむしろ有意に冠状動脈と大動脈の石灰化指数は上昇した。ここで注意すべきことは、介入前の血清リン値が 4.2 ± 0.4 mg/dL で正常範囲であった点である。よって、血清リン値が正常範囲の患者においてまでリン吸着薬を投与する合理性はないと考えられる。

## 文献検索

データベース：PubMed

期間：1990 年～2014 年 10 月まで

キーワード 1：chronic kidney disease, phosphate binder, mortality

キーワード 2：chronic kidney disease, phosphate binder, cardiovascular disease

キーワード 3：chronic kidney disease, phosphate binder, vascular calcification

## 参考文献

- 1) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945–53.
- 2) Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119: 2545–52.
- 3) Blair D, Byham-Gray L, Lewis E, et al. Prevalence of vitamin D[25(OH)D] deficiency and effects of supplementation with ergocalciferol (vitamin D2) in stage 5 chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2008; 18: 375–82.
- 4) Marckmann P, Agerskov H, Thinesh Kumar S, et al. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3523–31.
- 5) Molina P, Górriz JL, Molina MD, et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 97–109.
- 6) Al-Aly Z, Qazi RA, González EA, et al. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 59–68.
- 7) Reichel H. Low-dose alfacalcidol controls secondary hyperparathyroidism in predialysis chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c268–76.
- 8) Kovessy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 397–403.
- 9) Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 810–9.
- 10) Chang AR, Grams ME. Serum phosphorus and mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): effect modification by fasting. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 567–73.
- 11) Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1119–27.
- 12) Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with

- chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 520–8.
- 13) 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 : 1296–305.
  - 14) Kovesdy CP, Kuchmak O, Lu JL, et al. Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 842–51.
  - 15) Di Iorio B, Bellasi A, Russo D et al. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders : a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 487–93.
  - 16) Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1255–61.
  - 17) Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease : an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013 ; 382 : 1268–77.
  - 18) Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1407–15.

# アブストラクトテーブル

## CQ 2

文献番号 14	
著者発表年	Kovesdy CP, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 842-51.
研究デザイン	観察研究
P	1,188 例の在郷軍人
I	リン吸着薬 (セベラマーまたはカルシウム含有リン吸着薬)
C	リン吸着薬非服用
O	全死亡 (補正ハザード比 0.61 ; 95% 信頼区間, 0.45-0.81)
コメント	研究の対象患者は男性のみ. eGFR slope とは関連せず

文献番号 15	
著者発表年	Di Iorio B, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 487-93.
研究デザイン	RCT
P	CKD ステージ G3, 4 の患者 212 例
I	セベラマー
C	炭酸カルシウム
O	全死亡 (ハザード比 0.45 ; 95% 信頼区間, 0.23-0.91) 透析導入 (ハザード比 0.55 ; 95% 信頼区間, 0.35-0.88)
コメント	ITT 解析ではなく, per protocol 解析

文献番号 16	
著者発表年	Russo D, et al. Kidney Int 2007 ; 72 : 1255-61.
研究デザイン	RCT
P	保存期 CKD 患者 90 例
I	炭酸カルシウムまたは, セベラマー
C	低リン食
O	低リン食群では石灰化指数が有意に上昇, 炭酸カルシウム群では若干その傾向が緩和, セベラマー群では有意な上昇
コメント	群内前後比較のみで, n が少なく群間差に統計学的有意差が出ていない.

文献番号 18	
著者発表年	Block GA, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1407-15.
研究デザイン	RCT
P	eGFR <sub>20</sub> ~ 45 mL/分 / 1.73 m <sup>2</sup> の保存期 CKD 患者
I	炭酸ランタン, 炭酸セベラマー, 酢酸カルシウム各群 30 例
C	プラセボ群 58 例
O	リン吸着薬投与群で有意に冠状動脈と大動脈の石灰化指数は上昇
コメント	介入前の血清リン値が 4.2 ± 0.4mg/dL で正常範囲

## 8. チーム医療と医療連携

- CKD ステージ G3b 以後の患者においても、腎臓専門医を含む多職種によるチーム医療を活用した患者教育の実践が推奨される。
- CKD ステージ G3b の患者においても、腎臓専門医とかかりつけ医の間の適切な医療連携が望まれる。

CKD は経過の長い疾患であるとともに絶対的な治療法が確立されていないために、生活習慣改善を基盤としたさまざまな治療を総合的に行なって管理される。従来は医師が全人的な管理を行ってきたが、近年は医療にかかわる各職種がそれぞれの専門性を活かしてチーム医療を行なうことで成果を上げている分野が多い。CKD 領域においては看護師、栄養士、薬剤師、メディカルソーシャルワーカー（medical social worker：MSW）などが診療チームに参画することでそれぞれの治療効果を向上させることが期待されている。またそれぞれの職種の中でも腎疾患に対する知識と経験に優れた者に対して資格認定をすることで、さらにその診療レベルが向上すると考えられる。さらに、糖尿病性腎症においては、チーム医療による患者指導の重要性は診療報酬上の「糖尿病透析予防指導管理料」にも反映されている。

医療連携は、腎臓専門医とかかりつけ医の間でも重要となる。CKD ステージ G3a までの患者はかかりつけ医が診療の中心となり、心腎保護のための総合的対策とともに、腎機能が悪化するなどの適切な時期に腎臓専門医へ紹介し、必要に応じて腎臓専門医から助言を得ることが大事である。一方、CKD ステージ G3b 以後、特に CKD ステージ G4、5 では腎臓専門医が診療の中心となってくる。ただし、この時期でもかかりつけ医が診療を継続することもあり、その場合は腎臓専門医とのより密接な連携が求められる。

以上のような観点より、CKD 診療における医療連携の2つの側面、すなわち、医師とコメディカルの連携（チーム医療）、腎臓専門医とかかりつけ医との連携（病診連携）が、特に CKD ステージ G4、5 患者の予後や QOL 向上に寄与するかどうかについて、検討することとした。

### 今後の課題

- 各職種において CKD の専門知識を持った専門家を育成するとともに、幅広く CKD および CKD 診療の知識を持ち、患者の療養指導を行うことのできる医療従事者の育成が求められる。
- 糖尿病を有する CKD 患者においては、他職種によるチーム医療に対して「糖尿病透析予防指導管理料」が算定されているが、透析導入の半数以上は糖尿病を有さない CKD であるため、将来的には、非糖尿病性の CKD においても類似の診療報酬上の措置が望まれる。また、実際にこのような算定措置が CKD 進行ならびに透析導入の予防に有効かどうかの検証も必要と考えられる。
- 戦略研究 FROM-J における CKD ステージ G3b 以後、あるいは原疾患別のより詳細な解析が期待される。

## 8. チーム医療と医療連携

## CQ 1

腎臓専門医とコメディカルの連携による患者教育は CKD ステージ G4 以降の患者においてスムーズな腎代替療法開始に有効か？

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル 1

CKD ステージ G4, 5 患者においても腎臓専門医からだけではなく、多職種によるチーム医療を活用した患者教育の実践を推奨する。

## 解説

わが国においては戦略研究 (FROM-J) において多職種によるチーム医療が CKD ステージ G3 において腎機能保持と受診率の向上に有効であるとの結果が示されている。一方、海外では、ステージ G4, 5 の CKD 患者に対する集学的チームによる患者教育が透析導入遅延、ブラッドアクセス準備率の向上、導入時の入院日数短縮、コスト削減などさまざまなアウトカムに対して有効との報告がみられる。以上より、ステージ G4, 5 においてもチーム医療は透析導入遅延に対して有用であると考えられる。ただし、エビデンスは弱く、それぞれの国での診療システムの違いもあるため、医療連携の場面ではわが国の施設ごとの事情を勘案して、これを実施する。

わが国におけるチーム医療は多職種連携という言葉で表されることが多いが、これに対応する語句は "multidisciplinary" (集学的) である。ほとんどの研究で診療チームは腎臓専門医、看護師、栄養士、メディカルソーシャルワーカー (MSW) で構成されているが、その他職業訓練士やボランティアの透析患者が参加しているものもあるため、多職種連携

における必須の職種は決まっていない。特定の職種から特定の情報を得るというよりも、多少重複しながらでも複数の医療従事者から繰り返し時間をかけて腎不全、腎代替療法に対する知識を得ることが重要であると考えられる。しかし、わが国において多職種が連携したチーム医療の有用性を腎疾患に対して検討した臨床研究はなく、現時点では個々の症例に対する経験が非学術誌を中心に報告されているに過ぎない。このため、本分科会の CQ は海外の知見をもとに考察された。わが国の診療スタイルでは比較研究を実施しづらい領域ではあるが、FROM-J 研究が一定の成果を上げたことで、今後さらに目的を明確化した臨床研究が行われると期待される。わが国においてこの多職種連携による患者教育を実践するにあたっては、腎臓専門医に加え、腎不全・透析を専門領域とする看護師、薬剤師、栄養士、臨床工学技士、保健師、MSW などによるチーム編成が可能であるが、すべての職種が十分な人数揃っている施設はかなり限られる。もちろん毎回の受診に際し、すべての職種が一定時間を担当する必要はないが、職種によっては腎不全に対する知識の普及が不十分なものもある。このため一定の講習などを受けて最新の知識を有する医療従事者が「腎不全に関す



る専門知識を有する医療従事者」として職種の枠を超えて基本的な指導を行うことが現実的であると考えられる。

本CQに対するメタ解析は1件が該当した<sup>A)</sup>。しかし著者らが調査した限りではメタ解析の対象となる4文献でデータの共有ができなかった。このため、多職種連携は透析開始を遅延させるため有効であるとの結論は参考にとどめた。

個々の文献としては、比較検討のデザインとしてRCTを行ったものはなく、多くがコホート観察研究である。またCKDステージG4,5ではなくG3(eGFR 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)を対象とした研究が多いが<sup>B)</sup>、おそらくこの時期からの教育が有効であることを示したものと考えられる。以下にステージG4,5を解析対象とした報告を具体的に紹介する。

Zhangらは、カナダのCKDステージG4,5患者940例に対して多職種チーム医療で管理を行い、2年間の観察期間にeGFRの進行を観察した。その結果、CKDステージG4患者462例では62.3%、またCKDステージG5患者478例では41.2%でeGFRが不変もしくは改善したと報告したが、本研究は比較研究ではない<sup>1)</sup>。

Leiらは、台湾のCKDステージG5患者171例において、多職種から腎臓病に関する教育を受けた期間を1年以上と1年未満の2群に分けて検討したところ、教育機関が1年未満であった88例はeGFRが8.05 ± 0.30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>から4.94 ± 0.21 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>に減少したのに対し、1年以上の教育を受けた群では10.39 ± 0.31 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>から9.01 ± 0.50 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>と有意に維持されていた(p < 0.001)。またこの期間中の医療コストに関するオッズ比は2.835であった<sup>2)</sup>。

Wuらは、台湾のCKD患者573例に対して多職種チームによる教育を行った。このチームにはボランティアのHD/PD患者が参加している。登録時のeGFRは23.8 ± 20.1 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であった。1年後のeGFR変化(HR:0.117)、透析導入率、全死亡率(HR:0.103)のいずれも、教育なしの患者に比

べて教育を受けた患者のほうが優れていた<sup>3)</sup>。

Fentonらは、英国においてCKDステージG5患者365例に対して腎不全教育を行い、予後を調査した。1群は末期腎不全に詳しい看護師のみによる教育、もう1群は末期腎不全に詳しい看護師のみではなく、貧血、ブラッドアクセスを専門とする看護師、腎疾患を専門とする栄養士、MSW、職業訓練士によるチーム教育を行った。登録時のeGFRはそれぞれの群で9.51 ± 4.41 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、9.39 ± 4.09 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であった。透析導入時の比較ではチーム教育群では対照に比べて高いヘモグロビン値(10.28 ± 1.86 g/dL vs 9.81 ± 1.76 g/dL, p = 0.02)、高い恒久ブラッドアクセス準備率(68.4% vs 58.8%, p = 0.04)を示した。また透析導入後も含めた観察では入院回数が短く(1.42回/人/年 vs 2.52回/人/年, p = 0.005)、生存率も良好であった<sup>4)</sup>。

Choらは、韓国のCKDステージG4の患者149例に対して多職種による指導の有無により予後を後ろ向きの比較研究で検討した。透析導入の患者数に有意差はなかったが、指導を受けた群では緊急透析の比率(8.7% vs 24.3%, p < 0.001)、入院期間の短縮(2.16 vs 5.05日/人・年)を認めた。また心血管病変および感染の合併も少なかった<sup>5)</sup>。

### 文献検索

データベース：PubMed 医中誌

期間：1990年～2014年10月まで

キーワード：chronic kidney disease, end stage kidney disease, end stage renal disease, kidney failure, multidisciplinary, team care, 多職種, 連携

### 参考にした二次資料

- A) Strand H, Parker D. Effects of multidisciplinary models of care for adult pre-dialysis patients with chronic kidney disease: a systematic review. *International journal of evidence-based healthcare* 2012; 10: 53-59.
- B) Bayliss EA, Bhardwaja B, Ross C, et al. Multidisciplinary team care may slow the rate of decline in renal function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*: CJASN 2011; 6: 704-710.



## 参考文献

- 1) Zhang AH, Tam P, LeBlanc D, et al. Natural history of CKD stage 4 and 5 patients following referral to renal management clinic. *International urology and nephrology* 2009 ; 41 : 977–82.
- 2) Lei CC, Lee PH, Hsu YC, et al. Educational intervention in CKD retards disease progression and reduces medical costs for patients with stage 5 CKD. *Renal failure* 2013 ; 35 : 9–16.
- 3) Wu IW, Wang SY, Hsu KH, et al. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality--a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3426–33.
- 4) Fenton A, Sayar Z, Dodds A, et al. Multidisciplinary care improves outcome of patients with stage 5 chronic kidney disease. *Nephron Clin pract* 2010 ; 115 : c283–8.
- 5) Cho EJ, Park HC, Yoon HB, et al. Effect of multidisciplinary pre-dialysis education in advanced chronic kidney disease : Propensity score matched cohort analysis. *Nephrology (Carlton)* 2012 ; 17 : 472–9.

# アブストラクトテーブル

## CQ 1

文献番号 1	
著者発表年	Zhang AH, et al. International urology and nephrology 2009 ; 41 : 977-82.
研究デザイン	後ろ向き観察研究
P	カナダの CKD ステージ G4, 5 の患者 940 例
I	多職種チーム医療（腎臓専門医，看護師，栄養士，薬剤師，MSW）で管理
C	—
O	eGFR の進行を観察したところ CKD4 患者 462 例では 62.3%，また CKD5 患者 478 例では 41.2% で eGFR が不変もしくは改善した。
コメント	比較対象がない

文献番号 2	
著者発表年	Lei CC, et al. Renal failure 2013 ; 35 : 9-16.
研究デザイン	前向きコホート研究
P	台湾の CKD ステージ G5 の患者 171 例
I	多職種チームによる腎臓病教育 1 年以上
C	多職種チームによる腎臓病教育 1 年未満
O	教育機関が 1 年未満であった 88 例は eGFR が $8.05 \pm 0.30 \text{ mL/分/1.73m}^2$ から $4.94 \pm 0.21 \text{ mL/分/1.73m}^2$ に減少したのに対して 1 年以上の教育を受けた群では $10.39 \pm 0.31 \text{ mL/分/1.73m}^2$ から $9.01 \pm 0.50 \text{ mL/分/1.73m}^2$ と有意に維持されていた ( $p < 0.001$ )。またこの期間中の医療コストに関するオッズ比は 2.835 であった。
コメント	—

文献番号 3	
著者発表年	Wu IW, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3426-33.
研究デザイン	前向きコホート研究
P	台湾の CKD 患者 573 例
I	多職種チームによる腎臓病教育あり
C	腎臓病教育なし
O	1 年後の eGFR 変化 (HR0.117)，透析導入率，全死亡率 (HR0.103) のいずれも教育なしの患者に比べて教育を受けた患者のほうが優れていた。
コメント	—

文献番号 4	
著者発表年	Fenton A, et al. Nephron Clin pract 2010 ; 115 : c283-8.
研究デザイン	後ろ向き患者 - 対照研究
P	イギリスの CKD ステージ G5 患者 365 例
I	チームによる教育を受けた 171 例

C	看護師のみによる教育を受けた 194 例
O	チーム教育群では対照に比べて高いヘモグロビン値 ( $10.28 \pm 1.86$ g/dL vs $9.81 \pm 1.76$ g/dL, $p=0.02$ ), 高い恒久ブラッドアクセス準備率 ( $68.4\%$ vs $58.8\%$ , $p=0.04$ ) を示した. また透析導入後も含めた観察では入院回数が短く ( $1.42$ 回/人/年 vs $2.52$ 回/人/年, $p=0.005$ ), 生存率も良好であった
コメント	—

文献番号 5	
著者発表年	Cho EJ, et al. Nephrology (Carlton) 2012 ; 17 : 472-9.
研究デザイン	後ろ向き患者-対照研究
P	韓国の CKD ステージ G4 の患者 149 例
I	多職種による指導をうけた 149 例
C	多職種による指導を受けなかった 149 例
O	指導を受けた群では緊急透析の比率 ( $8.7\%$ vs $24.3\%$ , $p<0.001$ ), 入院期間の短縮 ( $2.16$ vs $5.05$ 日/人・年) を認めた. また心血管病変および感染の合併も少なかった.
コメント	—

## 8. チーム医療と医療連携

## CQ 2

CKD ステージ G4 以降の患者において、腎臓専門医とかかりつけ医の医療連携はどのような場面に考慮するか？

## ● 推奨 ●

グレード D

レベル なし

CKD ステージ G4, 5 患者においても、腎臓専門医とかかりつけ医が適切な医療連携を行うことが望まれる。

## 解説

CKD ステージ G3a までの患者の診療はかかりつけ医が中心となるのに対し、CKD ステージ G3b 以後、とくにステージ G4, 5 の患者は腎臓専門医\*による定期的な外来診療が基本である<sup>A, B)</sup>。したがって、かかりつけ医が診療している CKD ステージ G4, 5 の患者については、原則的に腎臓専門医に紹介するような啓発活動がさまざまなレベルで行われるべきである。実際、CKD ステージ G3 以後（遅くともステージ G4）においては、腎臓専門医が診療することで腎機能低下速度が緩やかになり、透析導入を遅延できる可能性があるだけでなく<sup>C)</sup>、生命予後の改善も期待できるとの報告もある<sup>D, E)</sup>。しかし現状では CKD ステージ G4 以降の患者でもかかりつけ医が診療していることも少なくない。腎臓病専門医が少ない地域もある。2,287 例を対象に行われたわが国のアンケート調査では、腎臓専門医に紹介するタイミングはステージ G4 37.9%、G5 22.5%とステージ G4 以後の CKD 患者が 60% 以上を占めた<sup>F)</sup>。また、米国で行われた CKD 患者の受診状況と予後との関連調査 (KEEP 研究) では、CKD ステージ G4, 5 の患者で腎臓専門医以外の医師が診療して

いる割合が 64.7% と報告されている<sup>G)</sup>。このなかには糖尿病や循環器の専門医も 17.8% 含まれていたが CKD 患者を診療する場合は、ステージ G3 の時期から腎機能と尿蛋白、その他の重要項目 (血圧、血糖、脂質、電解質、貧血など) についての定期的なチェックを行い、必要に応じて随時腎臓専門医へ紹介することが重要である。

CKD 患者において、腎臓専門医とかかりつけ医の連携の有効性や腎予後に与える影響について検討した報告は海外、わが国いずれも見当たらない。これまでの報告は、eGFR の自動通知システムの導入によって腎臓専門医への紹介率やかかりつけ医の血圧コントロールなどが向上する、などの代替アウトカムに対する有効性の検討に限られる<sup>H, I)</sup>。しかしながら、腎臓専門医のいる施設に通院している CKD ステージ G4, 5 の患者においても、かかりつけ医との併診が行われることがある。特に、腎不全の進行が緩徐で安定している患者では、かかりつけ医を中心とした診療を考慮してよいと思われる。このような医療連携が CKD ステージ G3b 以後の患者の透析導入遅延に有効かどうかは明確ではないが、処方や定期的な治療 (ESA 投与など) の役割分担によりコンプライアンスや診療の質向上を期待できるかもしれない。さらに、通院の利便性や一般診療

の機会増加などにより患者の QOL 改善が図れる可能性もある。ただし、いずれの場合も、患者の同意の得たうえで専門施設とかかりつけ医の緊密な連携のもとに行われるよう配慮すべきである。

\*ここで言う腎臓専門医とは、「腎臓病の専門知識を有する医師」という意味であり、日本腎臓学会が認定する制度上の専門医とは限らない。

#### 文献検索

データベース：PubMed 医中誌  
 期間：1990 年～2014 年 10 月まで  
 キーワード：(chronic kidney disease, end stage kidney disease, end stage renal disease, kidney failure) AND nephrologist AND / OR (primary care OR non-nephrologist)

#### 参考にした二次資料

- A) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 東京, 2012.
- B) 厚生労働省科学研究「慢性腎臓病 (CKD) に関する普

- 及啓発のあり方に関する研究」(主任研究者：秋澤忠男) CKD 病診連携マニュアル 2012, 2012.
- C) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013, 東京医学社, 東京, pp208-9.
- D) Kim do H, et al. Early referral to a nephrologist improved patient survival: prospective cohort study for end-stage renal disease in Korea. PLoS One 2013 ; 8 : e55323
- E) Winkelmayr WC, et al. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 486-92.
- F) 内藤毅郎, 他：わが国における慢性腎臓病診療と地域連携の現状と地域差. 日腎会誌 2013 ; 55 : 1391-400.
- G) Jurkovitz CT, et al, on behalf of the KEEP Investigators: Physician utilization, risk-factor control, and CKD progression among participants in the kidney. Am J Kidney Dis 2012 ; 59 : S24-33.
- H) Abdel-Kader K, et al. Automated clinical reminders for primary care providers in the care of CKD : a small cluster-randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2011 ; 58 : 894-902.
- I) Abdel-Kader K, et al. Characterizing pre-dialysis care in the era of eGFR reporting: a cohort study. BMC Nephrol 2011 ; 12 : 12.

## 9. 透析・移植医療

透析医療あるいは移植医療はともに腎代替療法である。保存期 CKD 症例が CKD ステージ G5 の末期腎不全状態となり、尿毒症症状が顕著となり保存的治療では管理不可能と判断されると、腎代替療法を開始することが必要になる。透析医療においては、高齢者の導入患者が増加していることから、導入前の詳細な情報提供、そして詳細な説明と準備が重要である。腎移植医療に関しては、透析療法を経ずして移植手術を受ける先行的腎移植が普及してきたため、腎代替療法の一つとして、CKD 保存期からこの治療法に関する情報提供も確実にを行うことが必要となっている。

これら腎代替療法に関しては、その方法選択に対する情報提供、説明、準備、専門医への紹介などにおいてさまざまな問題点がみられる。この問題点を理解し、適切に対応することが腎代替療法への安全かつ円滑な移行に繋がる。

### 1 腎代替療法選択の特徴と問題点

腎代替療法の一つである透析療法においては、従来からわが国では血液透析を選択する症例が多く、腹膜透析を選択する症例は少ない。新規腹膜透析導入患者は微増する傾向にあるが<sup>1)</sup>、腹膜透析を中止する症例も多く、2013 年度末では、全透析患者に占める腹膜透析患者の割合は 2.9% となっている<sup>2)</sup>。しかし、地域によって腹膜透析患者導入率は大きく異なり、積極的に腹膜透析が選択されている地域もある。

一方、腎移植に関しては、ここ数年は年間 1,500 ～ 1,600 例前後の新規移植症例がみられる<sup>1)</sup>。わが国では生体腎移植の比率が高く約 85% を占め、残りの 15% が献腎移植である。特に生体腎移植においては、透析療法を経ずして移植を受ける先行的腎移植が増加しており、その比率は現在では生体腎移植 (PEKT: pre-emptive kidney transplantation) の 20% 前後となっている。腎移植に関しても、地域により新規移植症例の数は大きく異なる。一般的に大都市中心に腎移植実施件数が多いのが現状であ

る<sup>3)</sup>。

腎代替療法の選択においては地域の実情も考慮する必要があるが、患者自身が望む方法が選択できるように積極的に支援する必要がある<sup>4)</sup>。

近年の特徴ある傾向として、多数の PEKT がわが国でも実施されている。最近の報告では PEKT と短期間の透析を経た腎移植との成績は有意な差がないか、あっても限定的であるとする報告<sup>5～7)</sup>が多い。これは、昨今の透析医療の進歩や、免疫抑制薬の進歩による移植成績の向上による影響、移植時の腎移植レシピエントの選択バイアスによる影響と類推されているがはっきりした理由はわかっていない。

### 2 腎代替療法選択症例の特徴

透析医療あるいは移植医療を選択する CKD 症例の近年の特徴を記載すると、高齢化と糖尿病性腎症例の増加があげられる。血液透析または腹膜透析を選択する症例の透析導入年齢は、2013 年末では男性が 67.86 歳、女性は 70.37 歳であった。男女とも透析導入者数が最も多い年齢幅は 70 ～ 75 歳であ



る<sup>2)</sup>。腎移植術を受ける症例の平均年齢は現在 43 歳前後である<sup>3)</sup>。先行的腎移植を夫婦間移植の形式で受ける症例があり、このような症例は手術を退職時に受けることも多く移植時の年齢はさらに高くなる。

高齢者であっても透析医療を受けることは可能である。しかし、高度の認知症がある場合は、透析医療を開始するか否か家族を含めた慎重な判断が必要である。場合によっては、非導入という選択もありうる<sup>4)</sup>。腎移植においては原則 60 歳代までの症例が適応とされているが、70 歳代でも生物学的年齢が若い場合は移植手術が可能な場合もある。この場合、内科的合併症、認知症などの有無を十分に評価したうえで、移植が可能であるか否かを判断することが必要である。

糖尿病性腎症例であっても、血液透析のみならず腹膜透析あるいは腎移植を受けることは可能である。ただし、いずれの腎代替療法を開始するに当たっても糖尿病合併症の管理が良好であることが重要である。

わが国における PEKT のまとまった報告は少ないが<sup>5~7)</sup>、八木澤<sup>5)</sup>の報告によれば 1983～1999 年に施行された PEKT では non-PEKT 群と比較して、有意に腎予後、生命予後が良好であったが、2000 年以降の成績をみると、PEKT 群のほうが成績は良い傾向があるものの、統計学的な有意差は認められない。現状で世界でもトップレベルの治療成績を誇る、わが国の透析療法、腎移植療法下では PEKT の優位性は出にくいのかも知れない。また、Kohei ら<sup>6)</sup>の単施設での報告では透析期間別で腎予後、生命予後に有意差はなく、合併症が少ない症例では透析期間によらず予後成績は良好であると結論づけている。これは、レシピエントの選択バイアスによる影響を裏付ける結果であり、「合併症（主として心血管合併症）の少ない低リスク患者への移植成績は良い」という事象の現れであると考えられる。つまり、PEKT は低リスクの患者集団であり、透析導入を行わずに移植を施行できれば理想的であるが、透析が

必要な状況になれば、PEKT にこだわらず、まず、透析導入し、合併症の評価と治療・管理をしっかりと行ったうえで移植を受けるスタンスが重要と考えられる。

### 3 保存期 CKD ステージと診療担当医療者

保存期 CKD 症例の診療を担当する医師は、腎臓内科医とは限らず、一般にさまざまな分野の内科系あるいは外科系医師が担当している。CKD ステージ G3 までは、腎臓専門医以外の医療者によって診療を受けている CKD 症例が多い。CKD ステージ G4 に入ると腎臓専門医、透析専門医、あるいは移植医への紹介が増加し、徐々にこれらの腎代替療法を専門的に担当する医師の診療が主体となってくる。したがって、ここには医療者間の円滑な患者紹介、情報交換が必要である。

日本腎臓学会の CKD 診療ガイド 2012<sup>8)</sup>では、下記のように、腎臓専門医への紹介に関して、eGFR を用いた一定の紹介基準を明記している。これによれば、一般的には CKD ステージ G3a、70 歳以上の高齢者では CKD ステージ G3b の段階で腎臓専門医に紹介することが推奨されている。

表 1 CKD 診療ガイド 2012 における病診連携のタイミング<sup>8)</sup>

一般的には eGFR 50 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 以上の場合、70 歳以上では eGFR 40 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 以上の安定した症例は、かかりつけ医が管理する。

尿蛋白の急激な増加、eGFR の急速な低下（3 カ月以内に血清クレアチニン値が 30% 上昇）が認められた場合には、直ちに腎臓専門医に紹介する。

## 4 腎代替療法に関する詳細な情報提供、詳細な説明と準備を行う時期

腎代替療法に関する詳細な情報提供と詳細な説明、準備をCKDステージのどの段階から行うことが理想的であるかについては、さまざまな意見がある。個々の症例の年齢、腎疾患、合併症、生活環境、そして社会環境によっても理想的な情報提供あるいは説明のタイミングは若干異なると考えられる。

日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012<sup>9)</sup>では、ステージG4で進行性に腎機能が低下する場合には、腎代替療法に関する詳細な情報提供が必要であると記載されている。CKDステージG4、つまり、eGFRが30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満になった段階から必要であると記載している。

腎代替療法に関する詳細な情報提供をしてから、さらに腎機能が低下した段階で詳細な説明と準備が必要な段階に至る。2009年に発表された日本透析医学会の「腹膜透析ガイドライン」では<sup>10)</sup>、「透析導入を考慮するのはGFR 15.0 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満であり、その前に腹膜透析の有用性を生かすために、患者教育を行い、計画的に導入すること。」と記載されている。

また、日本透析医学会より2013年に発表された血液透析導入に関する「維持血液透析ガイドライン：血液透析導入」<sup>11)</sup>においては、「血液透析導入前の診療期間において、保存的治療を含めた末期腎不全治療について詳細な説明と腎代替療法に関する情報を提供することをすすめる時期は、GFR 15～30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>」と記載されている。

移植医療に関しても、透析療法と同様に考え、透析療法と同様のタイミングで詳細な情報提供と詳細な説明、準備を行うことが必要である。ただし、透析療法と移植医療では一つ大きな差異がある。それは特にPEKTに関して当てはまることであるが、少なくともCKDステージG4の間にドナーに対しても詳細な情報提供と説明を開始し、そして次のステージでドナーも移植前準備が必要な点である。

表2 腹膜透析ガイドライン<sup>10)</sup>

腹膜透析導入に際しては、血液透析、腹膜透析、さらに腎移植に関する十分な情報の提供を行い、同意のもと決定する。

腹膜透析の有用性を生かすために、患者教育を行い、計画的に導入する。

CKDステージG5（糸球体濾過量15.0 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満）の患者で、治療に抵抗性の腎不全症候が出現した場合、透析導入を考慮する。

## 5 腎代替療法に関する詳細な情報提供と詳細な説明、準備の内容

腎代替療法を受けなければならない可能性の説明は、患者にとって不安感、恐怖感、絶望感などを与えることがしばしばである。したがって、受容しやすい情報提供の内容にすることがまずは必要である。

腎代替療法に関する詳細な情報提供とはどのような内容を指すのか。具体的にその内容を明記している資料は少ない。日本腎臓学会、日本透析医学会、日本移植学会、日本臨床腎移植学会が合同で作成している小冊子「腎不全 治療選択とその実際」<sup>12)</sup>においては、次のように記載されている。

末期腎不全に対する治療手段について、血液透析、腹膜透析、生体腎移植、献腎移植があることをまず説明し、次に、体質、体調、ライフスタイル、年齢、腎疾患、合併症、生活環境、そして社会環境などの状態にふさわしい最適な治療を受けることを勧める。

どのような治療法があり、それぞれにどのような特徴があるのか、分かりやすい説明をすることが情報提供の第一歩と思われる。また、どの治療法を選択しても他の治療法に移行できることも記載されており、この点も重要な情報提供のポイントである。

腎代替療法に関する詳細な説明と準備に関しても、その内容に関して明記した資料は少ない。「腎不全 治療選択とその実際」<sup>12)</sup>においては、各腎代替療法の特徴を、腎機能、必要な薬剤、生命予後、心血管系合併症、生活の質、生活の制約、社会復帰

率、食事・飲水の制限、手術内容、通院回数、旅行・出張、スポーツ、妊娠・出産、感染の注意、入浴、メリットとデメリットに分けて比較表を作成して説明している。また、医療費と社会福祉サービスに関する情報も詳細な説明と準備に関わる内容であると思われる。この辺りの内容が詳細な説明と準備に相当するのではないかと考える。

#### 文献検索

キーワード：腎、透析、移植専門医間の連携システムの構築、CKD ステージ G4, 5 患者の治療法の選択、説明～開始時期、指導時期の提言

#### 参考文献

- 1) 山縣邦弘, 八木澤隆, 中井 滋, 他. わが国の end stage kidney disease (ESKD) の現況. 透析会誌 2012 ; 15 : 1067-76.
- 2) <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>. わが国の慢性透析療法の現況 2013 年末.
- 3) 日本移植学会・日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床集計報告 (2014) 2013 年実施症例の集計と追跡調査結果 移植 2014 ; 49 : 240-60.
- 4) 秋澤忠男, 水口 潤, 友 雅司, 他. 維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言. 透析会誌 47 : 269-85, 2014
- 5) 八木澤隆. わが国における先行的腎移植の現況と展望. 変貌する腎移植, 高橋公太編, p19-27, 日本医学館, 東京, 2012
- 6) Kohei N, Sawada Y, Hirai T, et al. Influence of dialysis duration on the outcome of living kidney transplantation. Ther Apher Dial 2014 ; 18 : 481-8.
- 7) Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, et al. 20-year analysis of kidney transplantation: a single center in Japan. Transplant Proc 2014 ; 46 : 437-41
- 8) 日本腎臓学会編. CKD 患者を専門医に紹介するタイミング. CKD 診療ガイド 2012. p 40-3, 東京医学社, 東京, 2012
- 9) 日本腎臓学会編. CKD のフォローアップ: 成人. CKD 診療ガイド 2012. p 44-6, 東京医学社, 東京, 2012.
- 10) 2009 年版 腹膜透析ガイドライン. 第一章 導入. 透析会誌 2009 ; 42 : 289-91.
- 11) 秋澤忠男, 水口 潤, 友 雅司, 他. 維持血液透析ガイドライン 血液透析導入. 透析会誌 2013 ; 46 : 587-632.
- 12) 腎移植推進委員会編. 腎不全 治療選択とその実際. 2012 ; P1-45.

#### 参考

##### 先行的献腎移植申請・登録制度

2012 年, 日本腎臓学会, 日本移植学会, 日本透析医学会, 日本臨床腎移植学会, 日本小児科学会の 5 学会は協議を重ね, 先行的献腎移植の形式で献腎登録が申請できる基準を作成した. 申請時から 1 年以前後で腎代替療法が必要になると予測される進行性腎機能障害例で,

1. 成人例では eGFR 15mL / 分未満,
2. 小児例と現在腎移植後で腎機能低下が進行してきた例では eGFR 20mL / 分未満

## 9. 透析・移植医療

## CQ 1

透析および腎移植に関する情報提供はどのような CKD ステージで行うべきか？

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル 1

CKD 症例に対して、CKD ステージ G4 (GFR 15 ~ 30 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>) に至った時点で、公平かつ適切な透析療法および腎移植に関する準備のための情報提供を本人および家族に行うことは、腎代替療法開始後の生命予後を改善するのでこれを推奨する。

## 解説

情報提供を行うタイミングは、患者自身と家族が透析療法ならびに腎移植を含むすべての腎代替療法について適切な説明を聞き、患者自身と家族が選択した腎代替療法について、十分な心と身体の準備をするための期間が確保できる時期に行うことが適切である。このことは、透析療法導入期および腎移植周術期の合併症を減らし、腎代替療法開始後の良好な社会生活を維持するために必要と考える。

## 背景・目的

腎代替療法に対する情報提供は、腎代替療法の安全な実施に向けての第一段階と考えられる。腎代替療法である透析療法や腎移植に関する情報提供は、どのような CKD ステージで、どのように実施するのが適切であるのか明らかではない。透析療法開始あるいは腎移植実施前後の患者合併症、生命予後に影響する情報提供の在り方があるか検証した。

## 情報提供を行うタイミング

CKD のどのステージに具体的な情報提供を行うことが適切であるか検討した研究は少ない。しかし、患者および家族への心理教育的介入は、透析療法導入への遅延効果や透析療法導入後の生命予後をも改善すると報告されている<sup>1,2)</sup>。維持血液透析導入ガイドラインで引用されている多くの論文が、専門医が CKD 保存期に介入し、腎代替療法の開始が必要となる 6 ~ 12 カ月前に情報提供を行うことで、腎代替療法の導入後の生命予後が改善することを指摘している<sup>3,4)</sup>。Chen らは<sup>5)</sup> 透析療法導入 6 カ月以上前の腎専門医への受診、それ未満での受診を比較し、eGFR が 15 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> に到達した時点からの生存期間を比較検討しているが、6 カ月以上前の腎専門医への受診は eGFR 15 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 未満からの生命予後が良好であると報告している。

また、オーストラリアの多施設大規模コホート研究 (PINOT)<sup>6)</sup> では、腎代替療法開始の 3 カ月前までに腎臓内科医を受診していないと、腎代替療法開始前に情報提供を受けることができず、CKD ステージ G5 に至った時点で情報提供を受けると先行的腎



移植に比べ施設透析の選択が多いという偏りが生じることが報告されている。PINOT は、CKD ステージ G5 に至った 721 例を対象としており、初めて情報提供を受けた eGFR の平均値は 13.3 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> で、65% はステージ G5、32% がステージ G4 で情報提供を受けていた。腎代替療法の開始前に治療選択に関する情報を受けることができなかった 118 例（16%）のうち、施設血液透析を開始したのは 102 例と高率となっていた。

腎移植に関する情報提供も、少なくとも CKD ステージ G4 の時期に行われることが望ましいと考えられる。これには 2 つの理由がある。1 つの理由は、近年わが国では移植腎生着率、生存率が良好で、拒絶反応発生が低く、アクセス関連手術が不要などさまざまな利点を有している先行的腎移植 PEKT が増加しているという点があげられる。欧米の少数例の過去起点コホート研究では、腎移植を受けた患者のなかで、eGFR < 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup> になってから pre-dialysis education program（①腎臓の機能、腎不全とは何か、原疾患について、②食事療法の重要性、③腎代替療法の情報提供の導入編、④腹膜透析について、⑤血液透析について、⑥腎移植について：特に eGFR < 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup> では④～⑥を重点的に行う）を生体ドナー候補と一緒に行った群のほうが、行わなかった群と比べ、PEKT で腎移植を施行した割合と生体ドナーが配偶者や両親・兄弟以外の親族であった割合が有意に高かったと報告されている<sup>7)</sup>。もう一つの理由は、PEKT レシピエントの腎移植術前評価には一般的に 6～12 カ月近い期間が必要であることがあげられる。ドナーの選択やドナー評価も含めると、腎代替療法選択と腎移植術前評価により時間がかかる傾向がある。糸球体濾過量 (GFR) の低下スピードは進行型の 2 型糖尿病では年間 10 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 近い<sup>8)</sup> ことを考えると、GFR が 5 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 前後で移植手術を受けると仮定しても GFR 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の段階での評価開始が必要となることが予測される。eGFR が 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上で移植リストにのった患者群

が、有意に移植後の生命予後が良好であるという報告もある<sup>9)</sup>。

また、患者の視点からも早期からの腎代替療法に関する情報提供を希望している事実がある。実際に腎移植を受けた患者へのアンケート調査では、『腎臓内科医や透析医が腎移植について説明するのはいつが適切ですか?』という質問に約 75% の患者がアクセス作製前と答えており、CKD ステージ G4, 5 の早い段階での腎移植のオプションの説明を望んでいる<sup>10)</sup>。

以上より、腎移植に関する情報提供も、少なくとも CKD ステージ G4 の段階で行うことが望ましいと考えられる。しかしながら、CKD ステージ G4 のどの時点において、情報提供を行うかは、患者の医学的・肉体的・精神的あるいは社会的状況や腎機能低下の進行速度などを総合的に判断されるべきであり、患者をよく知る担当医療者の判断により異なってしかるべきである。決して全例に対して CKD ステージ G4 に到達したら直ぐに行う必要があるものではない。逆に CKD の進行が速い症例では、ステージ G4 より早期から情報提供が必要な場合もあると考えられる。CKD の進行が速いとは、1 年以内に透析導入となることが予想されるなどが考えられるが、その判断は担当医に委ねられる。

## 情報提供の対象者

近年は、CKD 症例が高齢化しており、多くの心血管系合併症、認知症など多くの合併症を抱えていることが多い。また、一人暮らしや、要介護状態の CKD 患者も多い。また、CKD ステージが進行している場合は、患者は治療同意能力が低下していることを配慮する必要がある<sup>11)</sup>。よって、透析療法および腎移植に関する準備の情報提供は、各治療手段に関する長所と短所について、患者個人のみならず家族も同席の上で説明し、十分な説明の上で治療選択が行えるように倫理・心理的・社会的ケアを行いつつ必要な情報提供を行うことが望ましい。そのう

えで、患者自身が最も自分に適していると考えられる療法を選択できるように手助けをすることが望ましいと考えられる。

すべてのCKD症例が自由にすべての腎代替療法を選択できるわけでもない。透析療法としては、腹膜透析と血液透析があることを説明するが、それぞれ不向きな病態がある<sup>12~14</sup>。腹膜透析については、癒着を伴う腹部手術の既往、横隔膜交通症、重症の呼吸不全、回腸導管や人工肛門、腹部肥満、筋肉量が多いことなどが不向きとされているが、多発性嚢胞腎、門脈圧亢進症、大腸憩室症や腹部のヘルニアは直ちに禁忌となるわけではない。一方、血液透析に関しては、AVFを作製できる血管が乏しいこと、循環動態が不安定であること、尖端（針）恐怖症が不向きとされる。

また、特に腎移植の選択には禁忌事項があり、レシピエントが悪性腫瘍、全身性感染症、活動性肝炎を有する場合は選択できない。レシピエントの年齢に制限はないが<sup>15</sup>、実際にわが国でも70歳以上の腎移植は2.2%しか行われておらず<sup>16</sup>、欧米のガイドラインでも適切な評価と教育を受けた70歳以上の腎移植対象者は余命に対する利点がある可能性を示しているに留まる<sup>17</sup>。しかし現在のわが国における透析導入時平均年齢は68.7歳、最も多い年齢層は男女ともに75歳であることから<sup>18</sup>、実際にはCKDステージG4の約半数は腎移植を受けることが稀な対象者となる可能性がある。つまりCKDステージG4からの腎機能障害の進行度を鑑み、70歳以上のCKDステージG4の患者へは腎移植のオプション提示を行うか否か慎重に判断すべきであろう。献腎移植の情報提供の際には長い待機期間を考慮して、高齢のCKDステージG4の患者への情報提供は、その旨を説明して割愛してもよいと考える。

## 情報の提供者と腎代替療法の意思決定

Stackら<sup>19</sup>の報告は、US Renal Data System (USRDS) に登録された症例のうち1996～1997年

に新たに透析導入された4,025例が対象となり、質問に回答があり除外項目に該当しなかった2,418例について2001年までフォローアップを行った。対象症例は、透析開始時の透析療法の選択について、患者が行ったか、医師や看護師、ソーシャルワーカーなどの医療チームが行ったか、医療チームと患者が同等に関わったかによって3群に分けて検討されたが、関連する因子で補正しても、患者主導群は、医療チーム主導群に比較して有意に生命予後が良好であった。患者主導群では、フォローアップ期間中に腎移植を行った症例が有意に多かったが、腎移植の有無で補正してもこの結果は同様であった。

この例から分かるように、複数の立場のことなる医療者は患者主体で腎代替療法の選択ができるように支援することが望ましいと考えられる。Karkarら<sup>20</sup>も可能なら医師・看護師・ソーシャルワーカー・薬剤師など多職種で情報提供を行うことが望ましいと報告している。

## 適切な情報提供の方法とその内容

腎移植を含め腎代替療法は生命予後を改善するために必要であることのみならず、療法を選択した後、社会生活が維持できることについても説明する必要がある。例えば、腎代替療法のオプション提示における腎移植の情報提供は具体的には以下のようなものが求められる<sup>21</sup>。

1. 腎移植の透析療法（血液・腹膜）との相違および利点・欠点
2. わが国の腎移植の現状、成績（生着率・生存率）
3. 腎移植のドナー・レシピエント関係（献腎/生体、血液型適合/不適合、血縁間/非血縁間）
4. 腎移植の施行時期（先行的/透析導入後）とその利点・欠点
5. 生体ドナーの適応、リスク
6. 腎移植の手術方法、免疫抑制療法
7. 腎移植後の合併症
8. 腎移植後の生活の実際



## 9. 腎移植に関する医療費助成と社会福祉サービスについて

情報提供に際しては、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本移植学会が合同して作製した説明書<sup>20)</sup>などを用いて、腎移植（献腎移植、生体腎移植）、血液透析、腹膜透析のすべての治療法について情報提供を行うよう配慮が必要である。2006年に日本透析医学会の施設会員に対して行われたアンケート調査においては<sup>21)</sup>、回答のあった480施設のうち、腎移植、血液透析、腹膜透析のすべてについて治療実績のある56施設と比較して、腎移植のみ治療実績のない162施設では44.4%で腎移植に関するインフォームド・コンセントが十分に行えていないと回答し、血液透析のみの治療実績がある176施設では腹膜透析については58.6%、腎移植については40.9%でインフォームド・コンセントが十分に行えていないと回答している。治療実績のない施設では、紙媒体やDVDなどの資料を用い、治療実績のある施設への紹介も考慮にいれる柔軟な対応が求められる。

あまり強調されることはないが、生活スタイルの変容のほか、以下のような場合に透析療法の変更 Transition が勧められるため、透析療法は変更が可能なことも説明する。血液透析から腹膜透析への変更が勧められるのは次のような場合である：①適切なDW管理にも関わらず血液透析中の血行動態が不安定であったり、こむら返りが生じたりする、②ブラッドアクセス作製困難、③難治性腹水。また逆に、腹膜透析から血液透析への変更が勧められるのは次のような場合である：①体液量や尿毒症症状を管理できない、②難治性腹膜炎、③残存腎機能が低下、④腹腔内手術が必要となった、⑤被嚢性腹膜硬化症の発症。

### 文献検索

データベース：PubMed  
期間：1990年～2014年10月まで  
キーワード：dialysis, dialysis modality, education  
医中誌

キーワード：腎代替療法, 情報提供, アンケート  
期間：2000年～2014年

PubMed

期間 2004年～2014年

キーワード：pre dialysis education pre transplant education, kidney transplantation

### 参考にした二次資料

- A) 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準, 2014年版, 東京医学社, 東京, 2014
- B) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013, 東京医学社, 東京, 2013.
- C) KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.

### 参考文献

- 1) Devins GM, Mendelssohn DC, Barre PE, et al. Predialysis psychoeducational intervention and coping styles influence time to dialysis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 693-703.
- 2) Devins GM, Mendelssohn DC, Barre PE, et al. Predialysis psychoeducational intervention extends survival in CKD: a 20-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1088-98.
- 3) Roderick P, Jones C, Drey N, et al. Late referral for end-stage renal disease: a region-wide survey in the south west of England. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1252-9.
- 4) Lin CL, Wu MS, Hsu PY, et al. Improvement of clinical outcome by early nephrology referral in type II diabetics on hemodialysis. *Ren Fail* 2003; 25: 455-64.
- 5) Chen SC, Hwang SJ, Tsai JC, et al. Early nephrology referral is associated with prolonged survival in hemodialysis patients even after exclusion of lead-time bias. *Am J Med Sci* 2010; 339: 123-6.
- 6) Morton RL, Howard K, Webster AC, et al. Patient Information about Options for Treatment (PINOT): a prospective national study of information given to incident CKD Stage 5 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1266-74.
- 7) Cankaya E, Cetinkaya R, Keles M, et al. Does a predialysis education program increase the number of pre-emptive renal transplantations? *Transplant Proc* 2013; 45: 887-9.
- 8) Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 401-8.
- 9) Fissell RB, Srinivas T, Fatica R, et al. Preemptive renal transplant candidate survival, access to care, and renal function at listing. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3321-9.
- 10) 柴垣有吾, 東間 紘, 寺岡 慧. 腎移植における腎臓内科医・透析医の関与—腎移植患者のアンケート調査から—. *日腎会誌* 2004; 46: 20-25.
- 11) 寺脇博之, 佐藤寿伸, 三浦伸義, 他. 慢性腎臓病 (CKD) ステージ5患者の治療同意能力に関する予備的検討.

- 日腎会誌 2008 ; 50 : 915-26.
- 12) 2009 年版 日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」, 透析会誌 2009 ; 42 : 285-315.
  - 13) Covic A, Bammens B, Lobbedez T, et al. Educating end-stage renal disease patients on dialysis modality selection: clinical advice from the European Renal Best Practice (ERBP) Advisory Board. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 1757-9.
  - 14) Kelly J, Stanley M, Harris D, et al. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2005 ; 10 : 46-60.
  - 15) 両角國男. 日本の腎移植でのガイドライン 移植 2014 ; 49 : 240-16.  
<http://www.asas.or.jp/jst/pro/pro3.html> 日本移植学会 . 生体腎移植ガイドライン
  - 16) 日本移植学会・日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床集計報告 (2014) 2013 年実施症例の集計と追跡調査結果. 移植 2014 ; 49 : 240-260.
  - 17) Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 890-98.
  - 18) <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>. わが国の慢性透析療法の実況 2013 年末 . 日本腎臓学会 (編). エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 東京, 2013
  - 19) Stack AG, Martin DR. Association of patient autonomy with increased transplantation and survival among new dialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 730-42.
  - 20) 腎移植推進委員会編. 腎不全 治療選択とその実際 . p1-45, 2012
  - 21) 中野広文, 古賀祥嗣, 中元秀友, 他. 末期慢性腎不全に対する腎代替療法の情報提供に関するアンケート調査 . 日腎会誌 2006 ; 48 : 658-63.

## アブストラクトテーブル

## CQ 1

文献番号 6	
著者発表年	Morton RL, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 1266-74.
研究デザイン	コホート研究
P	新たに CKD ステージ G5 となった 721 例
I	透析と移植に関する情報提供とその時期を調査
C	
O	84% が治療開始前に情報提供を受け, 情報提供時の平均 eGFR 13.3mL/分/1.73m <sup>2</sup> .
コメント	—

文献番号 19	
著者発表年	Stack AG. 2005
研究デザイン	前向きコホート研究
P	新たに透析導入となった 2,418 例
I	治療選択を患者が主導
C	治療選択を医療チームもしくは患者と医療チームが主導
O	治療選択を患者が主導した群は生命予後が有意に良好.
コメント	—

文献番号 22	
著者発表年	中野広文, 他. 日腎会誌 2006 ; 48 : 658-63.
研究デザイン	横断研究
P	日本透析医学会の施設会員 480 施設
I	腎代替療法選択の情報提供に関する医療者の意識を調査
C	—
O	実績のない治療に対するインフォームド・コンセントの質と量が不十分と回答.
コメント	—

## 9. 透析・移植医療

## CQ 2

## 腎代替療法の準備はどのような CKD ステージで行うべきか？

## ● 推奨 ●

グレード C

レベル 2

CKD 症例に対して、CKD ステージ G5 (GFR 15 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 未満) に至る前に専門医に紹介し、CKD ステージ G5 では希望する腎代替療法を担当する透析または腎移植の専門医を中心に腎代替療法の準備を開始することが望ましい。

ただし、eGFR の低下速度は症例により異なり、進行性の腎機能低下を示す症例では、CKD ステージ G5 より早期の段階から腎代替療法の準備が必要となることもある。

## 解説

CKD ステージ G5 における準備の段階では、安全に腎代替療法を開始するためにより慎重な心血管系合併症を中心とした全身合併症の評価が必要であり、問題があればこれを治療しておく必要がある。透析療法に関しては、バスキュラーアクセス、ペリトネアルアクセスを造設する時期でもある。また、PEKT に関しては、ドナーを含めた全身検査を行う準備期間でもあり、特に献腎移植を考慮する場合は登録可能期間でもある。これらの準備は、透析や移植の専門医を中心に行うことが望ましいと考えられる。

## 背景・目的

CKD ステージ G5 の段階では、腎代替療法へのスムーズな移行のための準備が必要である。この時期には、CKD 合併症の有病率や重症度も高くなる

時期でもある。それらを鑑み、患者が希望する腎代替療法に対して、どのように腎代替療法の準備を進めることが適切であるのか検証した。

## 合併症の評価

CKD 症例は、心血管系合併症を有する頻度が CKD のステージ進行とともに増加すると言われる。血液透析においてはバスキュラーアクセスの造設や透析時の除水により心負荷が増加する懸念から、また腹膜透析においては麻酔下でのペリトネアルアクセス留置を安全に行うという観点から、腎代替療法の準備期に心機能、冠動脈疾患、頸動脈、その他の慎重な心血管系評価が必要である。血液透析においては、抗凝固薬を使用するため、消化管などを中心に出血性病変がないか検査する必要もある。問題が発見された場合は、透析開始前に治療を要する。

わが国での透析導入症例は、糖尿病性腎症が最も多く、高齢化も進んでいるが、特に高齢や糖尿病の合併、冠動脈リスクを複数もつなど高リスクの症例

において、透析導入後の心イベントのリスクが高いことが示されている<sup>1)</sup>。特徴的なこととして、腎代替療法開始時期においては、無症状であっても MDCT による評価において冠動脈に狭窄病変や石灰化が存在し心イベントのリスク因子であることが報告されている<sup>2)</sup>。したがって、心血管系疾患の評価は非常に重要である。

PEKT を希望する症例においても全身麻酔下での手術があることから、心血管合併症の評価は必須であるが、さらに感染症、悪性腫瘍、歯科、耳鼻科、眼科受診などを行い全身的な合併症評価が必要であり、問題があれば移植前に治療を要する。また腎移植実施前の特殊な検査として、既存抗体陽性症例（ドナー HLA あるいはその他のドナー抗原に対する抗体）や血液型不適合移植で抗 A 抗体価、抗 B 抗体価の測定が必要であり、これらの値が高い場合においては移植後の拒絶反応からグラフトロスになる確率が高く、PEKT を断念せざるをえない場合もある<sup>3)</sup>。また、同時にドナーに関しても全身合併症の評価が必要であり、特にドナーが高齢で合併症が多い場合はこの準備評価に時間がかかることが想定されるので注意が必要である。

## バスキュラーアクセスの準備

血液透析療法に関しては、バスキュラーアクセスが不可欠であるが、中心静脈カテーテル（CVC：central venous catheter）による透析導入は生命予後を悪化させることが示されており、動静脈瘻（AVF：arterio-venous fistula）あるいは動静脈グラフト（AVG：arterio-venous graft）による透析導入ができる限り望ましい<sup>4～8)</sup>。スペインの3施設における血液透析導入患者 538 例の検討では、透析導入3カ月以上前に専門施設に紹介となり、血圧や貧血、電解質、脂質の管理、食事・運動・禁煙の指導や RA 系阻害薬の使用などの治療介入を行い、恒久的なバスキュラーアクセスの準備を進める計画導入群と非計画導入群を比較すると、計画導入群で予後が良好

であり、さらに透析導入時のアクセスが AVF であるか CVC であるかを加えた4群で比較すると、計画導入で AVF が最も予後が良好で、非計画導入で CVC が最も生命予後が不良であった<sup>5)</sup>。

透析開始時に CVC でなく AVF もしくは AVG を用いることは透析導入後の生命予後にもかかわるが、イタリアの3施設からなるコホート研究では、535 例の血液透析導入患者のうち、47.2% が透析開始時に CVC を用いており、CVC を用いた患者や、透析導入3カ月以内での紹介は、AVF の1次開存率が低いことと関連し、AVF 作製後30日以内に穿刺を開始することは独立した開存率低下のリスクであった<sup>9)</sup>。また、DOPPS の前向き研究においても、894 例の AVF で血液透析導入した症例について、年齢、性別、糖尿病、末梢血管疾患、透析導入前の腎臓専門医のケアなどで補正しても、AVF 作製後14日以内の穿刺は、14日を超えての穿刺と比較して2.1倍アクセス不全のリスクが高いと報告されている<sup>10)</sup>。

透析導入時に AVF、AVG を用い、作製から穿刺までの期間を確保することが求められるが、一方で、早すぎるブラッドアクセスの作製については、AVF 作製前の CKD ステージ G4、AVF 作製後の CKD ステージ G4、CVC での透析、AVF での透析といった状態への移行と、透析導入、心不全などのイベントの発生を、論文データに基づいて仮定し構築したマルコフモデルによる検討が報告されている。この研究では、70歳のCKDステージG4の男性を想定し、CKDステージG4においてAVFを作製することは、透析導入時にはCVCを用いて、その後AVFを作製することと比較して、平均余命は65.9 vs 66.6月、質調整余命38.5 vs 38.9月と、CKDステージG4における早期作製でむしろ不良であった<sup>11)</sup>。このようなデータからもCKDステージG5で透析準備としてのバスキュラーアクセスを作製することは妥当と考えられる。



## ペリトネアルアクセスの準備

ISPD の推奨<sup>12, 13)</sup> にもあるように、腹壁の状態を確認し、腹部外科手術やヘルニアの既往を確認し、必要があればカテーテル挿入時に外科的処置による治療を考慮する。Del Peso らの腹膜透析患者 142 例における検討では、ヘルニアや液漏れといった腹壁合併症を 53 例に発症し、PKD がヘルニアの、高齢、高 BMI が液漏れの独立したリスクであった<sup>14)</sup>。液漏れについては、CAPD と APD の比較において、0.08 対 0 leaks / patient / year と有意差はないものの、CAPD に多く発症しており、CAPD と APD のいずれを選択するかにおいて考慮する必要がある。

カテーテル挿入から腹膜透析を開始するまでの期間は、少なくとも 2 週間はあけることが推奨される。血液透析への移行や併用を考慮していないのであれば、AVF の作製は推奨されず、CVC を用いて血液透析を行うことをさけるため、腹膜透析を開始する必要が生じる少なくとも 2 週間前にはカテーテル挿入術を行っておく。カテーテル挿入後すぐに透析が必要となった場合には、仰臥位で透析液量を少なくすることで液漏れを防ぐことが推奨される。Tzamaloukas らの報告では、カテーテル周囲からの液漏れについて、術後早期 (30 日以内) の early leaks は 19 件 (90%) がカテーテル挿入から 10 日以内に起こり、この中で 11 件は 24 時間以内に起こった<sup>15)</sup>。さらに、カテーテル挿入後 4 週間は腹腔洗浄のみで血液透析を施行した 36 例 (グループ A) と、カテーテル挿入後 4 週間は週に 1 回 Cycler で間欠的な腹膜透析を施行した 53 例 (グループ B) を比較した Cheng らの報告では、カテーテル周囲からの透析液の漏出はグループ B で有意に高率であった<sup>16)</sup>。両者において、カテーテル抜去や生命予後に差を認めなかったが、液漏れは糖尿病に高率であり、リスクの高い症例については液漏れを減らすためにカテーテル挿入から透析開始までの期間をより長く設ける必要がある。

導入が必要となった時期に遅滞なく導入が行えるように、腹膜透析カテーテルの挿入と埋め込みを予

め行い、導入が必要となった時期に植え込まれたカテーテルを取り出し出口部を形成する段階的な腹膜透析導入法を行っている施設もあるため、特に他施設に導入を依頼する必要な場合には考慮する。

ペリトネアルアクセスを作製する時期に関しては、明確なエビデンスに基づいて推奨されている訳ではないが、NKF-DOQI (NKF-K / DOQI 2006)、EBPG (EBPG 2005) など米国や欧州の腹膜透析に関するガイドラインでも、血液透析、腹膜透析に関わらず eGFR 15 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 以下となった時点でアクセスを作製し透析導入に備えることを推奨している。よって、ペリトネアルアクセス作製の作製時期は CKD ステージ G5 が望ましいのではないかと考える。ただし、バスキュラーアクセスもペリトネアルアクセスも、eGFR 低下速度が速い症例では、CKD ステージ G5 より早期の段階からアクセスの準備が必要となることもある。

## PEKT 手術の準備

PEKT 手術施行の時期についてであるが、早すぎる PEKT 実施の利点はないということが報告されている<sup>17)</sup>。Grams ら<sup>18)</sup> は、PEKT 施行時の eGFR を、0 ~ 10, 10 ~ 15, 15 ~ 20, 20 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> 以上の 4 群に分割し、移植腎予後と生命予後を比較検討したが、各群間で有意差がなかったと報告している。つまり早すぎる段階での PEKT 手術には利点はなく、CKD ステージ G5 の段階での PEKT 手術準備でよいのではないかと考える。ただし、腎移植においてはドナーも含めた多数の術前検査があり、eGFR の低下速度が速い症例では、CKD ステージ G5 より早期の段階から PEKT 手術の準備が必要となることもある。

齋藤ら<sup>19)</sup> の調査では、わが国では手術直前の eGFR の平均値が 8.4 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup> であり、43.4% の症例が直前透析を行って PEKT 形式の移植が実施されている。全身状態が良く透析によるコンディショニングなど必要ない状態で移植するため

には、eGFR 10mL/分/1.73 m<sup>2</sup> を切るぐらいまでに十分な準備評価を行ったうえで、eGFR 10 mL/分/1.73m<sup>2</sup> を切ったら臨床症状がある場合には速やかに、そうでない場合では遅くとも eGFR 8 mL/分/1.73m<sup>2</sup> ぐらいまでには手術を施行する必要があると考えられる。このような点からも、PEKT の準備は、CKD ステージ G5 の段階で開始することは望ましいと考えられる。

わが国においては、2012年7月より、透析導入前の献腎登録が可能となり、先行的献腎移植の登録基準は成人例で eGFR 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満である。わが国の現行の献腎移植の待機システムでは、待機年数の加算が大きいいため、実際に先行的献腎移植の恩恵を受ける患者はかなり限定されるのが現状ではあるが、すでに小児例においてはわが国でも PEKT の形式で献腎移植を受けた症例が存在する。

#### 文献検索

データベース：PubMed 医中誌  
 期間：1990年～2014年10月まで  
 キーワード：vascular access, peritoneal access, pre-emptive kidney transplantation, バスキュラーアクセス, ペリトネアルアクセス, 先行的腎移植

#### 参考にした二次資料

- A) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 東京, 2013
- B) 維持血液透析ガイドライン：血液透析導入. 透析会誌 2013, 46 : 587-632.
- C) 2009年版 日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」. 透析会誌 2009 ; 42 : 285-315.
- D) 日本透析医学会「慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン」. 透析会誌 2011 ; 44 : 855-937.

#### 参考文献

- 1) Kim JK, Kim SG, Kim HJ, et al. Cardiac risk assessment by gated single-photon emission computed tomography in asymptomatic end-stage renal disease patients at the start of dialysis. *J Nucl Cardiol* 2012 ; 19 : 438-47.
- 2) Lee JE, Lee YK, Choi EJ, et al. Usefulness of multidetector row computed tomography for predicting cardiac events in asymptomatic chronic kidney disease patients at the initiation of renal replacement therapy. *ScientificWorldJournal* 2013 ; 2013 : 916354. doi : 10.1155/2013/916354. eCollection 2013.
- 3) Fidler SJ, Irish AB, Lim W, et al. Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. *Transpl Immunol* 2013 ; 28 : 148-53. doi:10.1016/j.trim.2013.05.001. Epub 2013 May 9.
- 4) Ortega T, Ortega F, Diaz-Corte C, et al. The timely construction of arteriovenous fistulae : a key to reducing morbidity and mortality and to improving cost management. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 598-603.
- 5) Lorenzo V, Martn M, Rufino M, et al. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients : an observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 999-1007.
- 6) Astor BC, Eustace JA, Powe NR, et al. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients : the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1449-55.
- 7) Wasse H, Speckman RA, McClellan WM. Arteriovenous fistula use is associated with lower cardiovascular mortality compared with catheter use among ESRD patients. *Semin Dial* 2008 ; 21 : 483-9.
- 8) Ng LJ, Chen F, Pisoni RL, et al. Hospitalization risks related to vascular access type among incident US hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 3659-66.
- 9) Ravani P, Brunori G, Mandolfo S, et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival : a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 204-9.
- 10) Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW, et al. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae : data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 323-30.
- 11) Hiremath S, Knoll G, Weinstein MC. Should the arteriovenous fistula be created before starting dialysis? : a decision analytic approach. *PLoS One* 2011 ; 6 : e28453
- 12) Figueiredo A, Goh BL, Jenkins S, et al. Clinical practice guidelines for peritoneal access. *Perit Dial Int* 2010 ; 30 : 424-9.
- 13) Gokal R, Alexander S, Ash S, et al. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: 1998 update. (Official report from the International Society for Peritoneal Dialysis). *Perit Dial Int* 1998 ; 18 : 11-33.
- 14) Del Peso G, Bajo MA, Costero O, et al. Risk factors for abdominal wall complications in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003 ; 23 : 249-54.
- 15) Tzamaloukas AH, Gibel LJ, Eisenberg B, et al. Early and late peritoneal dialysate leaks in patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 1990 ; 6 : 64-71.
- 16) Cheng YL, Chau KF, Choi KS, et al. Peritoneal catheter-related complications: a comparison between hemodialysis and intermittent peritoneal dialysis in the break-in period. *Adv Perit Dial* 1996 ; 12 : 231-4.
- 17) Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, et al. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 2071-6.

- 18) Grams ME, Massie AB, Coresh J, et al. Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1615-20.
- 19) 齋藤和英：先行的腎移植ガイドラインワーキンググループによる実態調査：変貌する腎移植，高橋公太編，pp28-37, 日本医学館，東京，2012

# アブストラクトテーブル

## CQ 2

文献番号 1	
著者発表年	Kim JK, et al. J Nucl Cardiol 2012 ; 19 : 438-47.
研究デザイン	観察研究
P	透析導入患者 215 例
I	高リスク (50 歳以上, 10 年以上の糖尿病歴, 冠動脈疾患の既往, 心肥大と電解質異常を除く心電図異常, 40% 未満の LVEF, 心エコーにて局所壁運動異常, 2 個以上の冠動脈疾患リスク) で, SPECT 異常ありの 75 例
C	高リスクで SPECT 陰性 90 例, 低リスク群 50 例
O	心イベント発生率 (人年あたり) は, 高リスクで SPECT 異常ありは 15.0%, 高リスクで SPECT 異常なしの 4.5%, 低リスクの 1.2% と比較して有意に高い.
コメント	高リスクの SPECT 異常ありのみ CAG 施行されたが, 無心イベント生存率は改善しなかった.

文献番号 2	
著者発表年	Lee JE, et al. ScientificWorldJournal 2013 Dec 2 ; 2013 : 916354.doi : 10.1155/2013/916354. eCollection 2013.
研究デザイン	観察研究
P	心疾患の既往や症状のない透析導入患者 74 例 (血液透析 38 例, 腹膜透析 36 例)
I	MDCT で冠動脈狭窄か冠動脈の石灰化がある 41 例
C	MDCT で冠動脈狭窄も冠動脈の石灰化もない 33 例
O	MDCT で冠動脈狭窄か冠動脈の石灰化の存在は, 年齢と尿酸値に関連し, これらは独立して心イベントと関連した.
コメント	—

文献番号 4	
著者発表年	Ortega T, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 598-603.
研究デザイン	後ろ向き観察研究
P	血液透析導入した 96 例
I	透析導入から 3 カ月間, AVF を使用したグループ 1 (31 例)
C	CVC で透析導入し 3 カ月後には AVF を使用していたグループ 2 (24 例) と, 透析導入から 3 カ月間 CVC を使用したグループ 3 (21 例)
O	グループ 1 はグループ 2, グループ 3 と比較して有意に死亡のリスクが低い.
コメント	—

文献番号 5	
著者発表年	Lorenzo V, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 999-1007.
研究デザイン	前向きコホート研究
P	スペインの 3 施設における血液透析導入患者 538 例

I	透析導入 3 カ月以上前に紹介があり保存的加療を受け、バスキュラーアクセスの準備を行った計画導入の 281 例
C	非計画導入の 257 例
O	導入 2 年後までの生存率は計画導入で有意に良好で、非計画導入で CVC を導入時に使用した症例は最も予後が悪かった。
コメント	—

文献番号 6	
著者発表年	Astor BC, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1449-55.
研究デザイン	コホート研究
P	CHOICE Cohort に含まれる血液透析導入患者 616 例
I	CVC を使用した 410 例
C	AVF を使用した 85 例と AVG 使用した 121 例.
O	年間死亡率は、AVF で 11.7%, AVG で 14.2% に対し CVC は 16.1% と生命予後不良
コメント	—

文献番号 7	
著者発表年	Wasse H, et al. Semin Dial 2008 ; 21 : 483-9.
研究デザイン	コホート研究
P	USRDS に含まれる血液透析導入患者 4,854 例
I	AVF で透析導入、透析導入後 90 日以内に AVF を使用
C	CVC をアクセスとして使用
O	4 年間の観察期間において全死亡、心血管死亡が AVF 使用で有意に少なかった
コメント	—

文献番号 8	
著者発表年	Ng LJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 3659-66.
研究デザイン	コホート研究
P	DOPPS に含まれる US の血液透析導入患者 2635 例
I	CVC を使用した 1,588 例
C	AVF を使用した 476 例と、AVG を使用した 571 例
O	透析導入後 6 カ月間の入院のリスクが CVC を使用した症例で有意に高かった
コメント	—

文献番号 9	
著者発表年	Ravani P, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 204-9.
研究デザイン	コホート研究
P	イタリアの 3 施設における血液透析導入患者 535 例
I	AVF survival に関連する因子の検討



C	
O	作製後 1 カ月以内の使用, 透析開始から 3 カ月以内の紹介と心血管疾患は Primary AVF survival のリスクであった.
コメント	—

## 文献番号 10

著者発表年	Rayner HC, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 323-30.
研究デザイン	前向き観察研究
P	DOPPS に含まれる血液透析導入患者 3,674 例
I	AVF で透析を開始した 894 例のうち, 14 日以内に穿刺
C	14 日を超えて穿刺
O	14 日以内に穿刺すると有意にアクセス不全が多い
コメント	—

## 文献番号 11

著者発表年	Hiremath S, et al. PLoS One 2011 ; 6 : e28453
研究デザイン	マルコフモデル
P	CKD ステージ G4 の患者
I	CKD ステージ G4 で AVF を作製 (早期作製群)
C	透析開始まで AVF 作製を待機し, 透析導入時には中心静脈カテーテルにて透析を開始する (待機群)
O	平均余命は 66.6 vs 65.9 月, 質調整余命 38.9 vs 38.5 月と早期作製群は, 待機群と比較して良好であった
コメント	マルコフモデルを設定し, CKD ステージ G4 の 70 歳患者をモデルに, AVF 作製群と待機群を比較

## 文献番号 14

著者発表年	Del Peso G, et al. Perit Dial Int 2003 ; 23 : 249-54.
研究デザイン	観察研究
P	腹膜透析患者 142 例
I	腹壁合併症 (ヘルニア, 液漏れ) を起こした 53 例
C	腹壁合併症を起こしていない 89 例
O	高齢, PKD, 高 BMI が腹壁合併症の独立したリスクであり, APD を用いて貯留量を少なくすることで防ぐことができる.
コメント	—

## 文献番号 15

著者発表年	Tzamaloukas AH, et al. Adv Perit Dial 1990 ; 6 : 64-71.
研究デザイン	後ろ向きコホート
P	CAPD 患者 386 例
I	カテーテル挿入後 30 日以内の 18 症例 21 early leaks
C	カテーテル挿入後 30 日を超えての 18 症例 28 late leaks

○	19 件 (90%) の early leaks はカテーテル挿入から 10 日以内に起こり、この中で 11 件は 24 時間以内に起こった。2 件は 10 ～ 30 日後に生じた 19 件 (68%) の late leaks は CAPD 開始 1 年目に起こり、4 件は 2 ～ 3 年目、1 件は 3 年目以降に生じた。
コメント	—

文献番号 16	
著者発表年	Cheng YL. 1996
研究デザイン	前向き観察研究
P	CAPD 患者 89 例
I	カテーテル挿入後 4 週間は腹腔洗浄のみで血液透析を施行した 36 例 (グループ A)
C	カテーテル挿入後 4 週間は週に 1 回 Cycler で間欠的な腹膜透析を施行した 53 例 (グループ B)
○	カテーテル周囲からの透析液の漏出はグループ B で有意に高率で、外部カフ erosion, CAPD 教育の遅れも高率であった。
コメント	—

## 10. 将来必要とされる検討

本ガイドラインは、各分科会に分かれて、現在報告されているエビデンスをもとにして、clinical question に対するステートメントおよび解説が行われた。しかし、実際には生命予後、心血管疾患発症、腎予後といった各種予後が不良と考えられる CKD ステージ G3b～5 のみを対象とした疫学的検討、観察研究、介入試験については、国内外ともあまり行われていないという事実がある。

本章では、分科会毎に、エビデンスの強さがグレード C である領域・課題を中心として、必要とされるエビデンスをまとめた。これらの検討が行われることによって、将来 G3b～5 患者において、本ガイドラインの目的である腎予後改善だけでなく、生命予後の改善、心血管疾患の新規発生の予防においても、新たなエビデンスが創成され、実際の臨床に還元されることが望まれる。

### 1 疫学

- 一般住民における CKD ステージ G3b～5 患者の正確な人数。
- 腎生検非施行例も含めた CKD ステージ G3b～5 患者の原疾患内訳。
- わが国の CKD ステージ G3b～5 患者における死因別の死亡患者割合。
- わが国の一般住民における CKD ステージ G3b～5 患者の各種予後（生命予後、心血管疾患発症、腎予後：以下同様）に関する実態についての大規模検討。

### 2 CKD アウトリーチ

- CKD ステージ G3b～5 患者のうち、医療機関未受診者の正確な人数。
- 医療機関未受診の CKD ステージ G3b～5 患者に介入を行うことによる各種予後改善効果。

### 3 高血圧診療連携

- 糖尿病非合併 CKD ステージ G3b～5 患者における降圧目標値と各種予後との関連。
- CKD ステージ G3b～5 患者に対する降圧療法における尿蛋白量のサロゲートエンドポイントとしての有用性。および、各種予後を改善するために必要とされる尿蛋白量の目標値。

### 4 糖尿病診療連携

- CKD ステージ G3b～5 患者における血糖コントロール指標と、各種予後を改善するための適正な目標値。
- 糖尿病合併 CKD ステージ G3b～5 患者のみを対象とした各種予後に対するレニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬の効果。
- 糖尿病合併 CKD ステージ G3b～5 患者のみを対象とした各種予後に対する脂質低下療法の効果。
- CKD ステージ G3b～5 患者を対象として、スタチンを長期投与することの安全性。

## 5 高齢者診療

- 後期高齢 CKD ステージ G3b～5 患者における各種臨床要因への介入による予後、QOL に対する効果.
- 高齢者における個人間の多様性を考慮する手法.
- 高齢 CKD ステージ G3b～5 患者における降圧目標値、使用する降圧薬の種類と各種予後との関連.
- 高齢 CKD ステージ G3b～5 患者において、糖尿病治療薬としての、DPP-4 阻害薬と  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬との有用性の比較.

## 6 腎不全保存期診療

- CKD ステージ G3b～5 患者において運動が各種予後に与える影響.
- わが国の CKD ステージ G3b～5 患者における腎機能保持をアウトカムとした適正な目標 Hb 値.
- CKD ステージ G3b～5 患者に対する保存期腎不全治療における各種介入方法の優先順位.
- CKD ステージ G3b～5 患者において、各種予後を改善させる血清カリウム値の目標値.
- CKD ステージ G3b～5 患者において、各種予後を改善させる血清尿酸値の目標値.

## 7 CKD 腎外合併症対策

- CKD ステージ G3b～5 患者において、抗血小板薬が持つ、各種予後、特に心血管疾患の新規発症に対する有用性. また、抗血小板薬が有用性を持つ場合、有用である患者集団はどのような集団か.
- CKD ステージ G3b～5 患者において、FGF23 を低下させることにより、各種予後が改善するか.
- CKD ステージ G3b～5 患者において、ビタミン

D (天然型・活性型) を投与することが各種予後に与える影響を検討した大規模介入試験.

- CKD ステージ G3b～5 患者において、低カルシウム血症の是正が各種予後に与える影響.
- 副甲状腺機能亢進症において、各種予後、骨病変に対する適正な介入時期.
- わが国の CKD ステージ G3b～5 患者における、リン吸着薬・その種類 (カルシウム含有・非含有) と各種予後との関連.

## 8 チーム医療と医療連携

- CKD ステージ G3b～5 患者において、多職種が連携したチーム医療の各種予後に対する有効性.
- 各種予後を改善するために望まれる最適なチーム医療の内容.
- CKD ステージ G3b～5 患者において、腎臓専門医、非専門医の連携が各種予後に与える影響.
- 各種予後を改善するために望まれる専門医・非専門医間の連携の内容.

## 9 透析・移植医療

- 腎代替療法に関する情報提供の適正な内容と行うべき CKD のステージ.
- 腎機能の低下速度を考慮した、な腎代替療法の準備を行う適正なタイミング.

## その他

- リスクファクター、予後予測因子として腎機能低下速度が各種予後に与える影響.
- 腎機能低下速度別の CKD ステージ G3b～5 患者における適正な介入・予後予測因子.





