

Iwatani H, Hamano T, Kawada N, Inoue K, Uehata T, Kaneko T, Okada N, Moriyama T, Horio M, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y. Cigarette Smoking and Progression of IgA Nephropathy. Am J Kidney Dis 56, 313-324, 2010

Matsushita M, Adachi H, Arakida M, Namura I, Takahashi Y, Miyata M, Kumano-Go T, Yamamura S, Shigedo Y, Suganuma N, Mikami A, Moriyama T, Sugita Y. Presenteeism in college students: reliability and validity of the Presenteeism Scale for Students. Qual Life Res in press

#### 学会発表

Moriyama T. Sexual dysfunction in chronic renal failure. 5th Japan-ASEAN Conference on Men's Health & Aging, July 7-9, 2010, Malaysia

Moriyama T, Adachi H, Matsushita M,

Mikami A, Yamamura S, Suganuma N, Shigedo Y, Nonoue S, and Sugita Y. Disparity by the sex difference in the efficacy of self-help sleep education in community dwelling elderly people. 5th Japan-ASEAN Conference on Men's Health & Aging, July 7-9, 2010, Malaysia

守山敏樹. CKD における性差 シンポジウム テストステロンと生活習慣病 第10回 Men's Health 医学会、11月27日東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

分担研究報告書  
平成 22 年度厚生労働科学研究（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

「特定健診データベースの解析から見たCKDの実態と問題点」

研究協力者 松川洋子 北海道上川町役場  
保健福祉課医療給付グループ 主査

研究要旨

本研究では、(1) 血清クレアチニン値を使用した CKD ステージ分類が保健指導を行う上で有効であることを明らかにし、(2) 発見された CKD とハイリスク群に対する保健指導を確立することを目的とする。本年度は、国民健康保険団体での 538,549 人の健診データを取得し検討し、CKD 患者の頻度が 16.2%に及ぶこと、特定健診の必須項目に含まれない血清クレアチニン値を測定しなかった場合、CKD 患者の 72.8%、ステージ 3-5 の CKD 患者の 89.7%を見逃し、CKD 患者への指導や治療介入が遅れることが明らかとなった。また、次年度以降行う、保健指導の現場で使用する「保健指導者への教育資材」について、1) 保健指導の現場に徹底したい事項の整理、2) 保健指導を行う保健師が求める資料の調査、を開始した。

A. 研究目的

本年度は、「血清クレアチニン値を使用した CKD ステージ分類が保健指導を行う上で有効であることを明らかにすること」と、「保健指導の現場に必要な教育資材の内容の検討」を目的とした。

特定健診で必須項目に入っていないため、血清クレアチニン値を測定しなかった場合の CKD 患者の見逃し率を CKD ステージ別に検討した。

2) 教育資材の内容の検討については、医師、保健師、栄養士の研究協力者の参加を得て、教育資材の作成手順を検討した。

(倫理面への配慮)

B. 研究方法

1) 特定健診に血清クレアチニン値を導入している全国市町村 538,549 人の健診データを収集し、CKD ステージ分類を行い、CKD の頻度をステージ別に明らかにする。また、血清クレアチニン値が

市町村の健診データ収集の際は、あらかじめ集めたいデータを各自治体地域保健従事者に指示し、その地域での集計データとして入手することによって個人情報、それぞれの市町村健診データ管理者の管理外に出ることを防ぐ

ことによって、個人情報に配慮した。なお、来年度は、CKD 患者が有する是正すべき生活習慣の種類と頻度を CKD のステージ別に明らかにするため、個々人別のデータを入手するため、個人を同定できない形での情報入手の方法の確立と、市町村健診データ管理者との話し合いを進めている。

### C. 研究結果

1) 538,549 人の特定健診結果から、75 才未満の特定健診受診やの中で CKD 患者は 16.2%となることを明らかにした。その内訳は、ステージ1が 4% (受診者の 0.7%)、ステージ2が 15.7% (受診者の 2.6%)、ステージ3が 79.8% (受診者の 13.0%)、ステージ4が 1.0% (受診者の 0.2%)、ステージ5が 0.3% (受診者の 0.1%)、であった。

ステージ3, 4, 5の内尿蛋白陽性者は 10.3% (受診者の 1.4%) であった。その結果、ステージ3, 4, 5のうち尿蛋白陰性者は 89.7% (受診者の 11.8%) であった。したがって、血清クレアチニン値を測定しない場合、CKD 患者の 72.8%、ステージ3, 4, 5の CKD 患者の 89.7%を発見できないことが明らかになった。

2) 保健指導の現場で使用する「保健指導者への教育資材」について、1) 保健指導の現場に徹底したい事項の整理、2) 保健指導を行う現場で有用な統計資料の整理、3) 保健師が指導の現場で直面する疑問を集め、その内容を教育資材に反映させるため、求め

る資料の調査、を開始した。

### D. 考察

本研究は、(1) 血清 Cr を使用した CKD ステージ分類が保健指導を行う上で有効であることを明らかにし、(2) 発見された CKD とハイリスク群に対する保健指導を確立することを目的としている。これらの目的を達成するため、国民健康保険団体での CKD 診断基準を満たすものについて健診データ、レセプトデータなどを解析し、①CKD 患者の頻度、②CKD 患者が有する是正すべき生活習慣の種類と頻度を CKD のステージ別に明らかにし、③CKD のステージ進行率や心血管イベント発症に影響する危険因子を明らかにし、また、保健指導の現場で CKD 患者における、①CKD 理解度、②体重・血圧自己測定の有無、③食塩/蛋白質摂取量、④服薬コンプライアンスや治療中断要因、などを調査し、生活指導の重点項目を明らかにしようとしている。

研究初年度の本年、特定健診データの入手に向けて協力していただける国民健康保険団体を確保し、個人情報の保護をしながら個々人データを確保できる準備を進めた。また、CKD の実態を把握するため、各団体内で集計したデータにより、CKD のステージ別頻度を明らかにした。さらに、血清クレアチニン値が特定健診の必須項目に採用されていない現状が CKD 患者の発見に及ぼす影響を検討するため、尿蛋白陰性の CKD 患者の頻度を検討した。その

結果、特定健診受診者の16.2%と多いこと、その79.8%がステージ3に集中していることから、保健指導を行う上で、より優先順位の高い集団を抽出する方法を開発する必要があることが明らかになった。また、尿蛋白検査のみでは、CKD ステージ3—5の内89.7%が見逃されることが明らかとなり、特定健診に血清クレアチニン値を採用することの重要性が明らかになった。次年度は、健診データを用い、CKD 患

者が有する是正すべき生活習慣の種類と頻度をCKDのステージ別に明らかにすることによって、生活指導の優先度の高い集団の抽出方法、指導の重点項目を明らかにするとともに、その内容を保健指導の教材に反映する事が課題となる。



## 研究成果の刊行に関する一覧

研研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木村健二郎	RA系抑制薬（腎臓から）	筒井裕之	循環器臨床サピア7 CKDと心血管病を理解するステップアップをめざして	中山書店	東京	2010	224-231
木村健二郎	CKDの診断・意義について	木村健二郎	ガイドライン／ガイドランス CKD	日本医事新報社	東京	2011	1-7
木村健二郎	CKDにおける降圧併用療法のあり方	富野康日己 柏原直樹 成田一衛	Annual Review 腎臓	中外医学社	東京	2011	160-166
木村健二郎	58.腎疾患用剤	浦部晶夫、島田和幸、川合眞一	今日の治療薬2011 解説と便覧	南江堂	東京	2011	1031-1044

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡辺 毅	慢性腎臓病（CKD）対策は検尿と血清クレアチニン値から始まる	ふくしまの国保	59(4)	2-5	2010
木村健二郎	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009	人間ドック	25(1)	21-31	2010



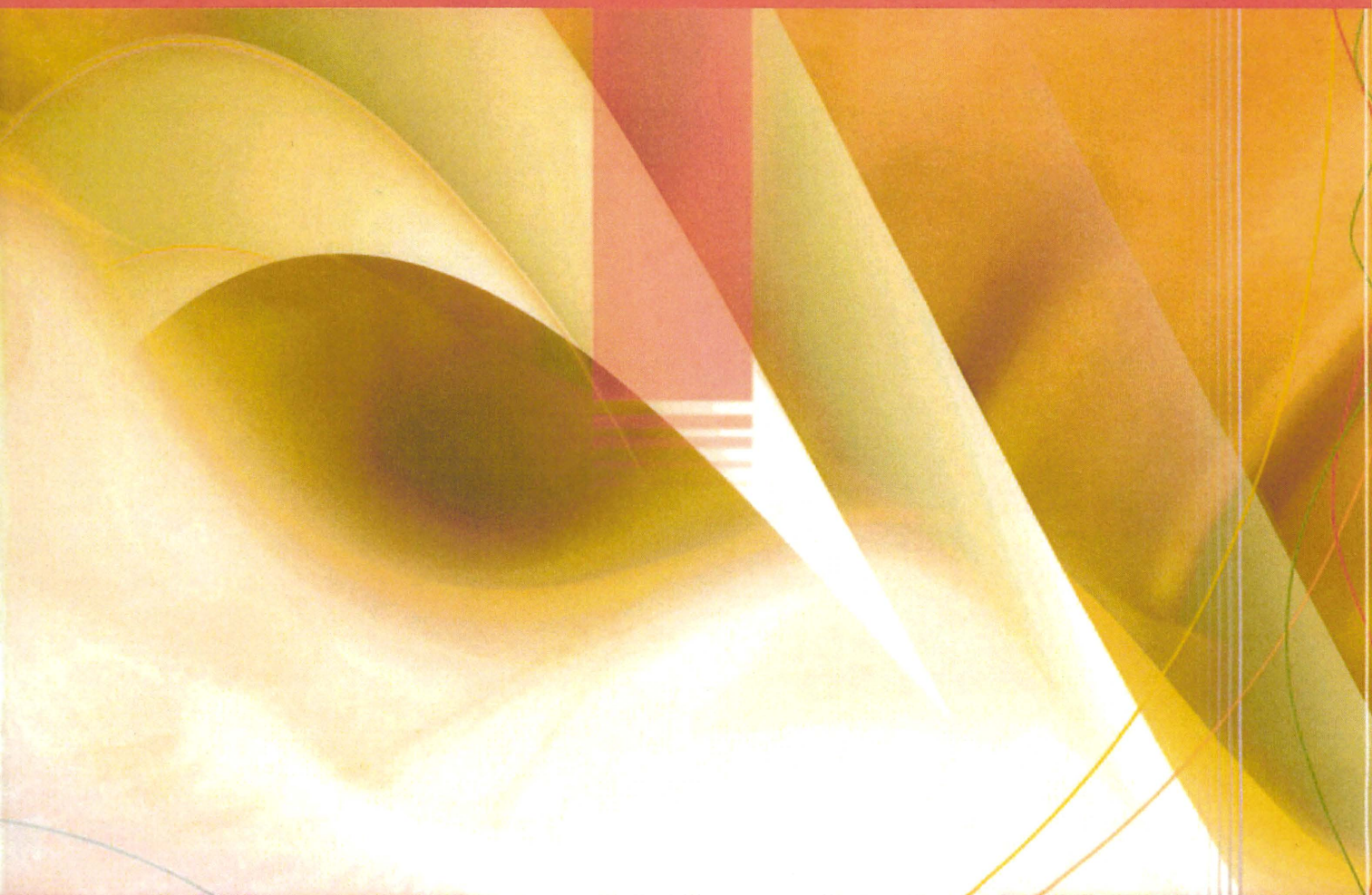
研究成果の刊行物・別刷



# CKDと心血管病を 理解する

ステップアップをめざして

【責任編集】 筒井裕之





# RA系抑制薬(腎臓から)

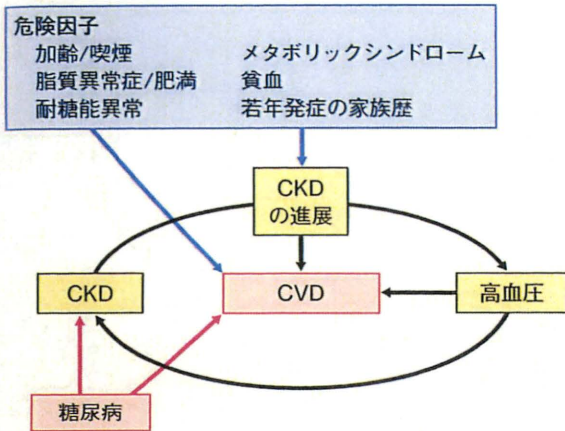
## ● Point

- ▶ CKDにおいては腎疾患の進行抑制とともに心血管疾患の発症抑制を目指す。
- ▶ 血圧は130/80 mmHg未満(尿蛋白1g/日以上では125/75 mmHg未満)を治療目標とする。
- ▶ CKDの進展および心血管疾患の発症は尿蛋白量と相関するため、十分な降圧とともに尿蛋白を減少させる努力をする。
- ▶ そのためには尿蛋白減少効果に優れるACE阻害薬/ARBを第1選択薬にして、降圧効果が不十分なときには利尿薬(体液過剰/食塩感受性の場合)またはCa拮抗薬(心血管疾患の高リスクの場合)を併用する。
- ▶ ACE阻害薬とARBの腎保護効果には差がないと考えられている。これらの併用では、尿蛋白は減少させるものの腎障害の進行を促進する可能性が示されている。
- ▶ 尿蛋白陰性の場合には、RA系抑制薬は必ずしも第1選択薬とはならない。

## 高血圧治療はCKDの進展抑制と心血管疾患抑制のかなめ①

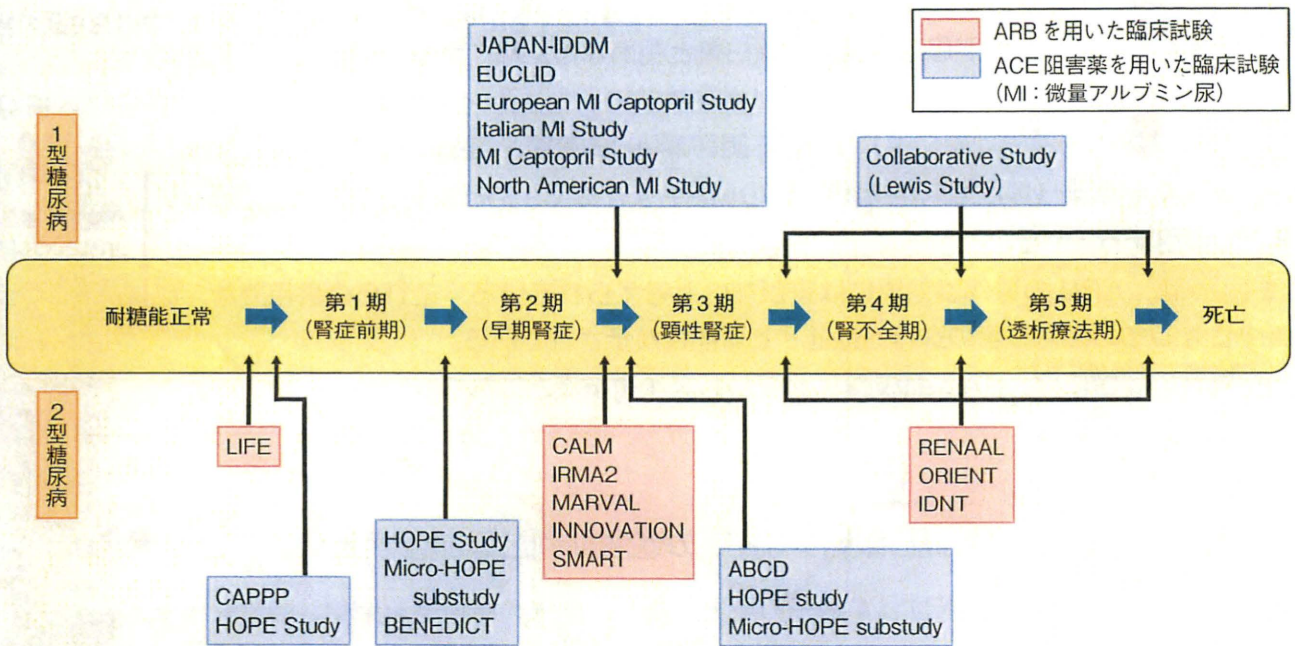
- CKDは高血圧の原因となり、既存の高血圧を悪化させる。また、高血圧はCKDの原因(高血圧性腎硬化症)となり、既存のCKDを悪化させる。ここにCKDと高血圧の間には悪循環の関係が成立する。
- CKDは心血管疾患(CVD)発症の危険因子であり、その危険はCKDが進展し糸球体濾過量が低下するほど大きくなる。
- 高血圧はCVDの最大の危険因子である。
- 糖尿病は糖尿病性腎症というCKDの原因となり、さらに直接、CVDの危険を増大させる。
- CKDとCVDの共通の危険因子として、糖尿病以外に加齢、喫煙、脂質異常症、肥満、耐糖能異常、メタボリックシンドローム、貧血、CVDの若年発症の家族歴などがある。
- CKDにおける高血圧治療の目標は、CKDの進展とCVDの発症を抑制することにある。そのためには、①に示した関係を念頭におきながら、さまざまな要因に対する集学的な治療を行わなければならない。





① CKDと心血管疾患（CVD）および高血圧の関係

CKDの進展とCVDの発症を抑制するためには高血圧治療がかなめとなる。しかし、高血圧に対する介入のみならず、CKDとCVDの共通の危険因子に対する集学的な管理治療が必須である。



② 糖尿病性腎症におけるRA系抑制薬の腎保護効果を証明した大規模臨床試験

上段に1型糖尿病性腎症に対する介入試験，下段に2型糖尿病性腎症に対する介入試験を示す。

糖尿病性腎症における明らかな RA 系抑制薬の有用性

- 糖尿病性腎症の各病期におけるアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬/アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）を用いた臨床研究が多数行われている（②）。すべての臨床研究で、ACE阻害薬/ARBを用いて血圧を下げると、病期の進行が抑制されることが示されている。
- RENAAL研究では、その他いくつかの重要な点が明らかになっている。
  - ① ロサルタン群で腎疾患の進行が抑制されていたが、到達した血圧が低いほど、腎機能の低下が抑制されていた。拡張期血圧が90 mmHg以上では、ロサルタンの腎保護効果がみられなかった。
  - ② 尿蛋白の減少と腎疾患の進行抑制が相関することが示された。研究が始まって6か月の時点での尿蛋白で層別化すると、ロサルタン群

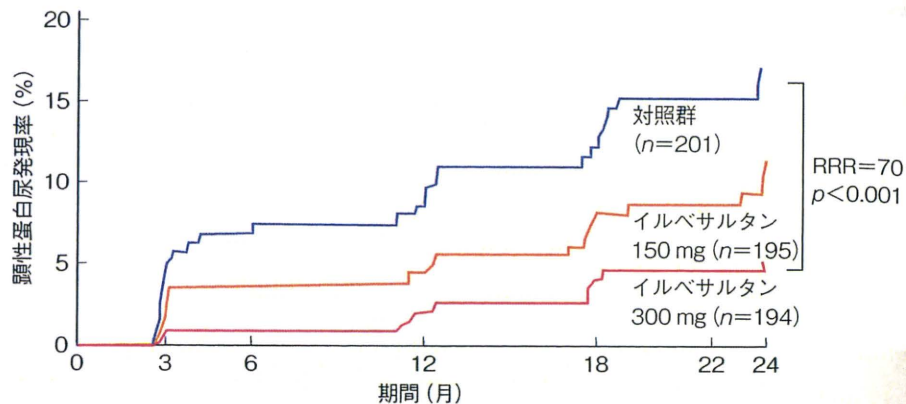


**Memo**

IRMA2 試験では、微量アルブミン尿のみられる 2 型糖尿病患者を、対照群、イルベサルタン 150 mg、イルベサルタン 300 mg の 3 群に分けて血圧を低下させた。3 群とも同程度に血圧を低下させたにもかかわらず、イルベサルタン群のみで尿中微量アルブミンは低下し、また、イルベサルタン群では対照群よりも顕性蛋白尿発現率が低かった (3)<sup>1)</sup>。しかも、イルベサルタンのこれらの効果は用量依存的だった。

**Memo**

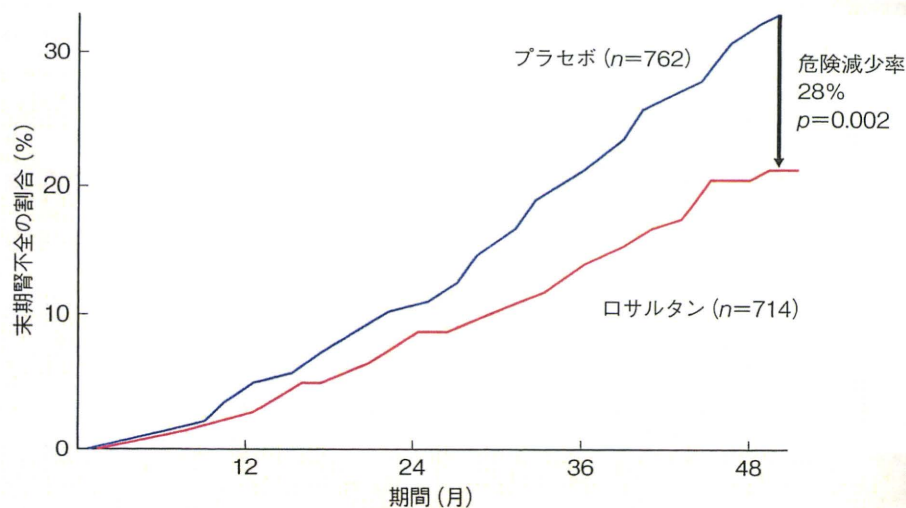
RENAAL 研究<sup>2)</sup>では、2 型糖尿病性腎症ですでに腎機能障害のある 1,523 人の患者が参加して、通常治療 (利尿薬、Ca 拮抗薬、β 遮断薬など) にロサルタンを追加するか、プラセボを追加するかで 2 群にわけて観察した。両群とも同程度に血圧を下げたが、ロサルタン群で末期腎不全の割合が明らかに低下しており、相対危険減少率は 28% であった (4)。この試験でも、ロサルタン群で尿蛋白が減少していたが、プラセボ群では尿蛋白は減少しておらず、ARB の尿蛋白減少作用が明らかであった (5)。



### ③ IRMA2 試験：微量アルブミン尿のみられる 2 型糖尿病性腎症に対するイルベサルタンの効果

ARB であるイルベサルタンを使用して血圧を低下させると、用量依存的に顕性蛋白尿の発現が抑制された。

(Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2001<sup>1)</sup> より)



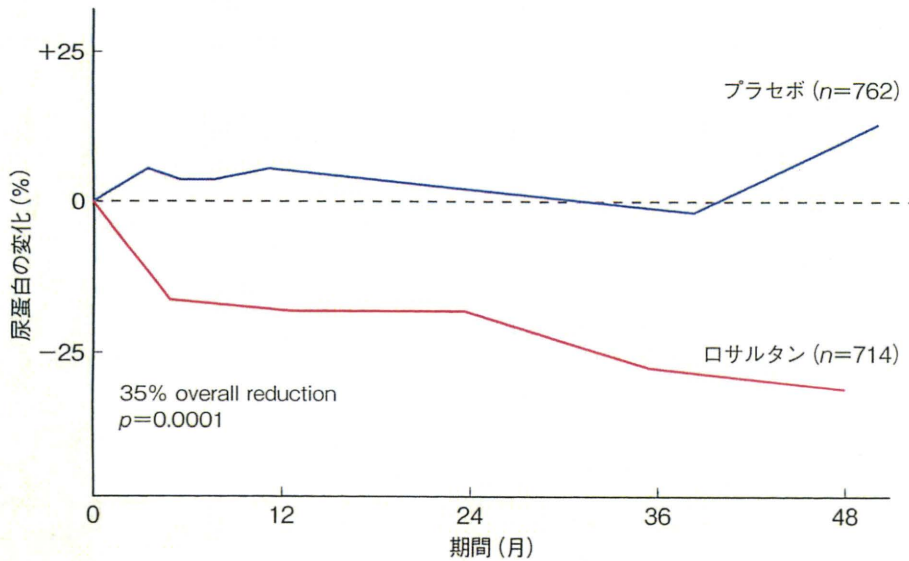
### ④ RENAAL 研究：2 型糖尿病性腎症の進行に対するロサルタンの効果

ロサルタン投与群では明らかに腎不全の進行が抑制された。この試験は国際研究であり、日本も参加していた。この結果をうけて、ロサルタンは 2 型糖尿病性腎症に適応を取得した。

(Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001<sup>2)</sup> より)

もプラセボ群も腎疾患の進行に関しては一致してしまう。すなわち、ロサルタンの腎疾患進行抑制効果は、尿蛋白減少効果に依存するということが示された。言い換えれば、ロサルタンを投与していても尿蛋白が減少しないと腎疾患は進行するし、プラセボ投与でも尿蛋白が減少していれば腎疾患は進行しないということである (6)<sup>3)</sup>。

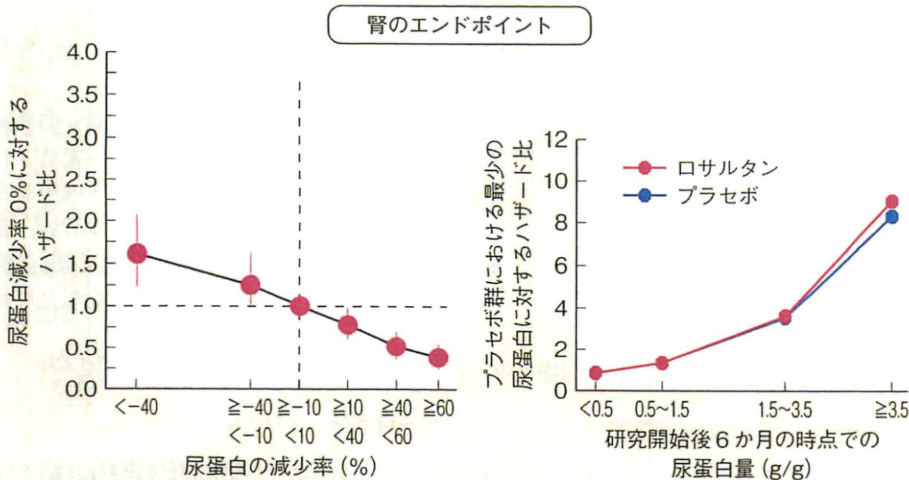
③ 尿蛋白の減少と CVD の発症抑制とは相関する。尿蛋白自体が CVD の危険因子であることは、さまざまな臨床研究の示すところであるが、RENAAL 研究では、尿蛋白が減少すればするほど CVD の発症が抑制され、逆に、尿蛋白が増加すれば CVD の発症が促進されるこ



### ⑤ RENAAL 研究：ロサルタンの尿蛋白減少効果

同程度に血圧を下げたにもかかわらず、ロサルタン投与群で尿蛋白は減少したが、プラセボ投与群では尿蛋白は減少していなかった。

(Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001<sup>2)</sup> より)



### ⑥ RENAAL 研究：尿蛋白の減少と腎疾患の進行の関係

尿蛋白の減少と腎疾患の進行抑制は相関し (左図)、さらにロサルタンの腎疾患進行抑制はもっぱら尿蛋白の減少効果に依存する (右図) ことが示された。

(de Zeeuw D, et al. *Kidney Int* 2004<sup>3)</sup> より)

とが示されている (7)<sup>4)</sup>。

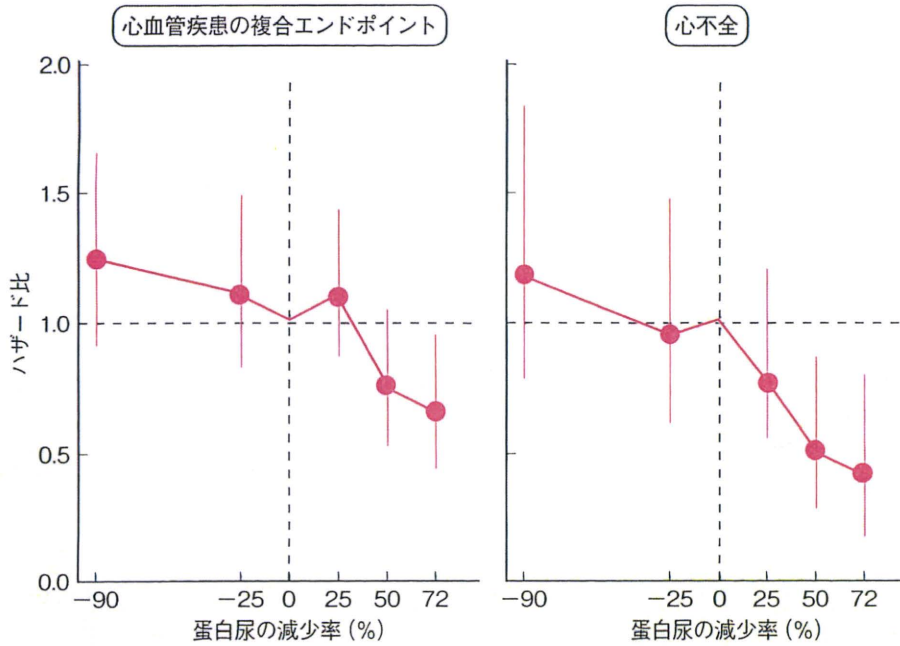
## ガイドラインの目標は十分な降圧と尿蛋白の減少

- CVD の発症・進展は降圧度に応じて抑制されることは、多くの臨床研究やそれらのメタ解析が示している。
- 腎疾患においても十分に血圧を下げることにより、その進行が抑制されることが示されている。Bakris らのメタ解析では、十分血圧を下げることに成功した臨床研究で、糸球体濾過量の低下速度が遅くなっている

### Memo

尿蛋白は腎疾患の結果みられる症候であるが、腎疾患を悪化させる要因でもあることが明らかになっている。その機序として、糸球体から蛋白が漏出するときに、同時に脂質や補体も漏出する。近位尿細管はこれらの物質をエンドサイトーシスにより細胞内に取り込む。蛋白はリソソームで加水分解され、脂肪酸はミトコンドリアやペルオキシソームでβ酸化を受ける。しかし、脂肪酸の負荷が亢進して十分に処理しきれなくなれば、脂肪酸は過酸化を受けて、細胞内で炎症惹起物質を産生し、間質尿細管障害を発症・進展させることになる。補体も活性化されることにより、尿細管間質障害を起こすことが明らかにされている。

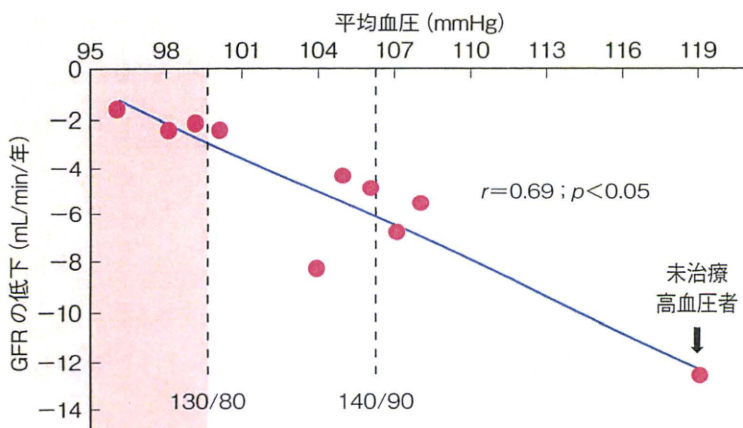




### ⑦ RENAAL 研究：尿蛋白の減少とCVD発症抑制

尿蛋白の減少とCVDの発症抑制の関係が示されている。尿蛋白が減少すれば、CVDの複合エンドポイント（左図）と心不全（右図）の発症が抑制される。

(de Zeeuw D, et al. *Circulation* 2004<sup>4)</sup>より)



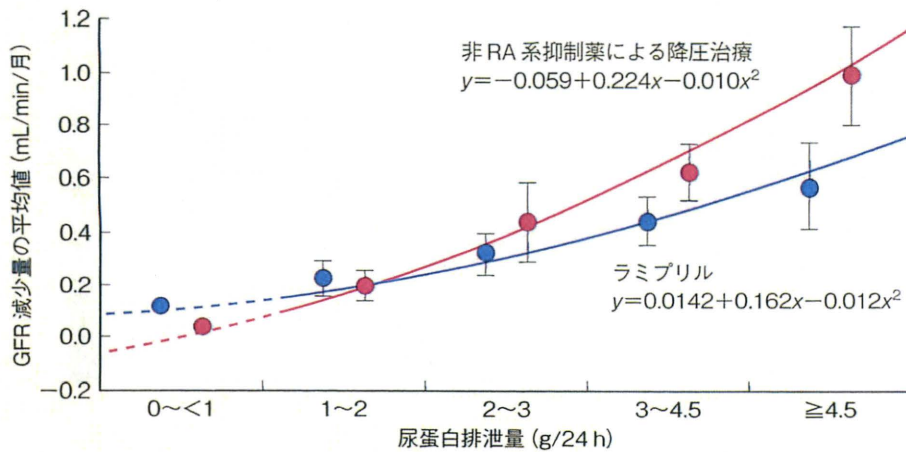
### ⑧ 臨床試験において達成された血圧値とGFR低下度との関係

糖尿病性（6試験）、非糖尿病性（3試験）の腎障害例を対象とした臨床試験のメタ解析。達成された血圧が低ければ低ほど、GFRの低下速度が遅くなることが示されている。この結果からは、血圧を130/80 mmHg未満にしなければ、GFRの低下速度を十分に遅くすることができないことがわかる。

(Bakris GL, et al. *Am J Kidney Dis* 2000<sup>5)</sup>より)

ことが示されている (8)<sup>5)</sup>。これらの研究から、CKDにおける降圧目標は130/80 mmHg未満（尿蛋白1 g/日以上では125/75 mmHg未満）とガイドライン（JSH 2009）<sup>6)</sup>に定められている。

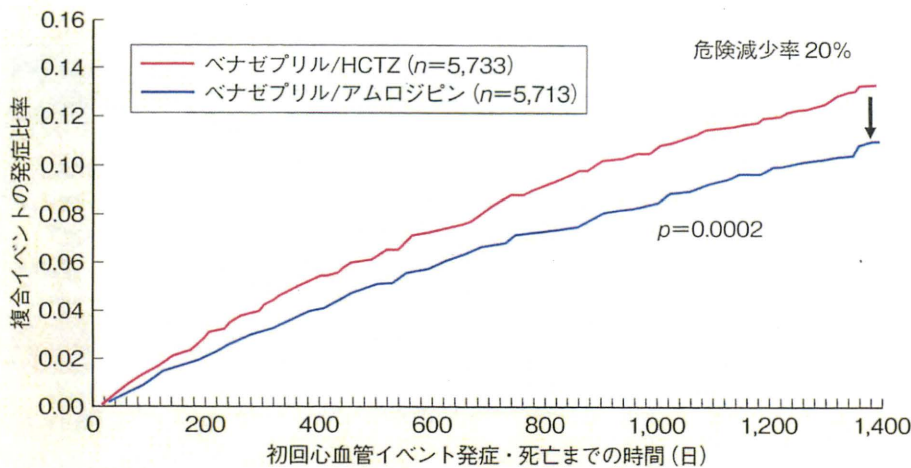
- 「高血圧治療ガイドライン2009」（JSH 2009）<sup>6)</sup>では、CKDがあれば正常高値血圧（140～130/90～85 mmHg）以上はすべてCVDの高危険群と判断される。
- 現在のガイドライン（JSH 2009）<sup>6)</sup>、「CKD診療ガイド2009」<sup>7)</sup>、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」<sup>8)</sup>では、
  - ① CKDにおける第1選択薬はACE阻害薬/ARB
  - ② 降圧目標は130/80 mmHg未満（尿蛋白1 g/日以上では125/75 mmHg未満）
  - ③ 降圧が不十分なきには少量の利尿薬またはCa拮抗薬を追加する
  - ④ 降圧とともに尿蛋白を減少させること（糸球体腎炎では300 mg/gCr



### ⑨ 尿蛋白陰性ではACE阻害薬の腎保護効果はみられない

REIN 研究では ACE 阻害薬であるラミプリルの腎保護効果が、非糖尿病性腎症の患者で証明されている。その腎保護効果は尿蛋白減少効果と相関することも示されている。著者らは REIN 研究のデータのサブ解析で、図に示すようにラミプリルの腎保護効果は尿蛋白が多いほど顕著で、逆に尿蛋白が少ないとその腎保護効果は少ないことを示した。

(Ruggenenti P, et al. *Nat Rev Nephrol* 2009<sup>9</sup>より)



### ⑩ ACCOMPLISH 研究

心血管疾患の高危険群を、ACE 阻害薬+利尿薬群と ACE 阻害薬+Ca 拮抗薬群に無作為に割り付けて経過を観察した。Ca 拮抗薬併用群で血圧は有意に低く、また、心血管疾患の発症率も低かった。特に冠動脈疾患の抑制が顕著であった。HCTZ：ヒドロクロロチアジド。

(Jamerson K, et al. *N Engl J Med* 2008<sup>10</sup>より)

未満、糖尿病性腎症では 30 mg/gCr 未満)

が明記されている。

## 「ACE 阻害薬+利尿薬」対「ACE 阻害薬+Ca 拮抗薬」

- 尿蛋白陽性の CKD で、末期腎不全と CVD を抑制するためには、ACE 阻害薬/ARB を第 1 選択薬にするということはコンセンサスが得られているが、第 2 選択薬は利尿薬か Ca 拮抗薬かという議論がある。
- 2008 年に ACCOMPLISH 研究と GUARD 研究が相次いで発表された

### Memo

尿蛋白陰性の CKD では、ACE 阻害薬/ARB が必ずしも第 1 選択薬にはならないことが、REIN 研究のサブ解析で示されている (9)<sup>9</sup>。

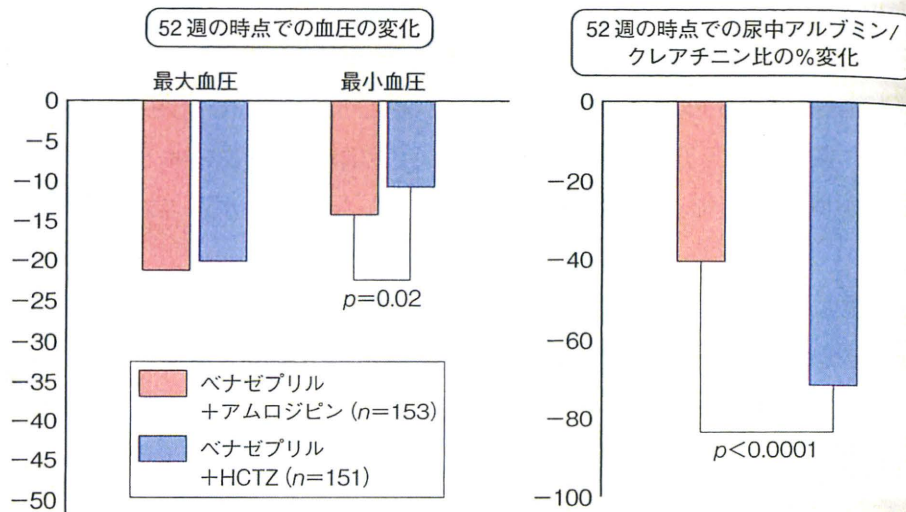
### Memo

ACCOMPLISH 研究では、心血管疾患の高リスク患者を対象に、1 群 5,700 例強で 3～4 年間観察している。血圧は両群で良好に低下したが、Ca 拮抗薬併用群で 1 mmHg 未満であるが有意に血圧は低かった。心血管疾患の複合イベントの発症率は Ca 拮抗薬併用群で有意に低かった (10)<sup>10</sup>。特に、冠動脈疾患の発症が抑制されていた。



## Memo

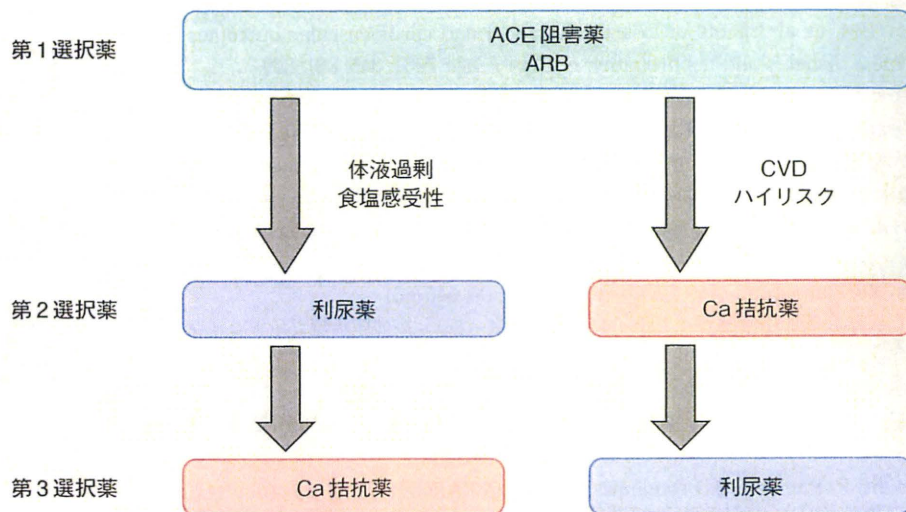
GUARD 研究では、高血圧とアルブミン尿を有する2型糖尿病患者を対象に、1群150例強で1年間観察した。血圧はCa拮抗薬併用群で有意に低かった。しかし、尿蛋白の減少は利尿薬併用群で有意に大きかった(⑩)<sup>11)</sup>。顕性蛋白尿の出現率は両群で有意差はなかった。この研究では、糸球体濾過量が利尿薬併用群でCa拮抗薬併用群より明らかに低下していた。したがって、尿蛋白を減らす目的では利尿薬は有用であるが、糸球体濾過量を低下させるので慎重に使用すべきである。



## ⑩ GUARD 研究

尿アルブミン陽性の2型糖尿病患者を、ACE阻害薬+利尿薬群とACE阻害薬+Ca拮抗薬群に無作為に割り付けて経過を観察した。Ca拮抗薬併用群で血圧は有意に低かった(左図)が、尿蛋白の減少は利尿薬併用群で有意に大きかった(右図)。

(Bakris GL, et al. *Kidney Int* 2008<sup>11)</sup>より)



## ⑫ CKDにおける第2選択薬

利尿薬は1/2錠または1/4錠と少量用いる。GFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上ではサイアザイド系利尿薬を用い、それ未満ではループ利尿薬を用いる。

(日本腎臓学会・日本高血圧学会〈編〉. CKD診療ガイドー高血圧編. 2008<sup>12)</sup>より)

が、この2研究では、無作為にベナゼプリル+ヒドロクロロチアジド群とベナゼプリル+アムロジピン群に割り付けて観察している。

- ACCOMPLISH 研究および GUARD 研究より、第2選択薬としては、①体液過剰/食塩感受性のCKD患者では利尿薬を、②心血管疾患の高リスクのCKD患者ではCa拮抗薬を優先的に使うというガイド(「CKD診療ガイドー高血圧編」)が示されている(⑫)<sup>12)</sup>。

## ACE 阻害薬と ARB およびそれらの併用

- ACE 阻害薬と ARB の腎保護効果は同等と考えられている。DETAIL 試験では、ARB であるテルミサルタンと ACE 阻害薬であるエナラプリルを 5 年間比較して、GFR の経過に有意差がないことが示されている<sup>13)</sup>。
- ACE 阻害薬と ARB の併用による腎保護効果の増強に関しては、さまざまな報告がある。複数の臨床研究のメタ解析では、単独よりも併用のほうが尿蛋白を減らすという結果が報告されている<sup>14)</sup>。しかし、心血管疾患の高リスク群を対象とした ONTARGET 研究では、併用療法により、心血管疾患の発症と腎障害の進行が有意に増加していることが報告されている<sup>15)</sup>。したがって、安易な併用療法は慎むべきである。

(木村健二郎)

### ●文献

- 1) Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
- 2) Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- 3) de Zeeuw D, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-2320.
- 4) de Zeeuw D, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-927.
- 5) Bakris GL, 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: 646-661.
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編). 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, 2009.
- 7) 日本腎臓学会 (編). CKD 診療ガイド 2009. 東京: 東京医学社; 2009.
- 8) 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 2009. 東京: 東京医学社; 2009.
- 9) Ruggenenti P, Remuzzi G. Proteinuria: Is the ONTARGET renal substudy actually off target? *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 436-437.
- 10) Jamerson K, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
- 11) Bakris GL, et al. Effects of different ACE inhibitor combinations of albuminuria: Results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008; 73: 1303-1309.
- 12) 日本腎臓学会・日本高血圧学会 (編). CKD 診療ガイド—高血圧編. 東京: 東京医学社; 2008.
- 13) Barnett AH, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-1961.
- 14) Kunz R, et al. Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
- 15) Mann JF, et al. Renal outcomes with telmisartan, remipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): A multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.

### Memo

#### ACE 阻害薬と ARB の併用療法

ACE 阻害薬と ARB の併用に関しては、さまざまな議論が行われてきた。しかし、日本から Lancet 誌上に発表された併用療法の有用性を示した COOPERATE 研究が論文の不備から取り下げになったこと、ONTARGET 研究で併用療法がかえって腎機能の経過を悪化させることが示されたことから、現在では併用療法の有効性に対しては疑問視する考えが大勢を占めている。しかし、保険診療で認められている用量では、腎保護効果が十分ではないとの考えもある。その場合、ACE 阻害薬と ARB を併用することにより、より十分な腎保護効果が得られるという利点は否定できない。いずれにしても、RA 系抑制薬を使用する場合には、慎重に用量設定を行う必要がある。





ガイドライン/ガイドンス

# CKD

こう診る・こう考える

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授

木村健二郎 編

日本医事新報社



## Guideline/Guidance ガイドラインの考え方

### (1) CKDの診断

- ▶ CKDの診断は表1に示した基準によりなされます。
- ▶ CKDのステージ分類は糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) のみによりなされます (表2)。そして、各ステージに対応する

表1 CKDの診断

●CKDの診断とステージ分類	
1. CKDの診断	CKDは下記の片方または両方が3カ月以上持続することにより診断する
	①腎障害を示唆する所見(検尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など)の存在
	②GFR60mL/分/1.73m <sup>2</sup> 未満
2. GFRの評価	①GFRのゴールドスタンダードはイヌリンクリアランスである
	②日常診療において日本人のGFRは以下の推算式で算出する(推算GFR, eGFR)
	$eGFR (mL/分/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times 年齢^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$ )
3. CKDのステージ分類と診療方針	CKDは腎機能と検査異常によってステージ分類され, ステージごとに対策を講じて診療にあたる
●アルブミン尿・蛋白尿	
1. 検体の採取と評価法	随時尿を用いた試験紙による定性試験, あるいは随時尿や蓄尿(1日あるいは時間)を用いた定量試験を行う。随時尿における定量試験では, 同時に尿中クレアチンを測定してアルブミン・蛋白/クレアチン比を求めて評価する(1gのクレアチン当たりの量), アルブミン/クレアチン比30~299 mg/gCrであれば微量アルブミン尿と診断する。起立性蛋白尿を除外するために随時尿では1度は早朝第1尿を用いて検査をする
●血尿	
1. 検体の採取と評価法	①血尿の検出は, 随時尿あるいは早朝尿の中間尿を採取し試験紙法にて行う
	②尿潜血反応陽性の場合には尿沈渣にて赤血球の存在を確認し, 赤血球形態や円柱により, 血尿が糸球体由来かどうか鑑別する

(エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009作成委員会: エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 日本腎臓学会, 2009, p1より引用)

表2 CKDのステージ分類

病期	定義	GFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	診療計画
1	腎障害(+) GFRは正常 または増加	≥ 90	診断と治療の開始 併発疾患の治療 心血管疾患危険因子管理
2	腎障害(+) GFR軽度低下	60~89	進行の予測
3	GFR中等度低下	30~59	合併症の診断と治療
4	GFR高度低下	15~29	腎代替療法の準備
5	腎不全	<15 or 透析療法	腎代替療法 (尿毒症の場合)

診療計画が提唱されています。また、透析患者はステージ5にDをつけます。腎移植を行った患者はステージ1～4にTをつけます。

- ▶ CKDの臨床ではGFRと尿蛋白(微量アルブミンも)量を評価することがきわめて重要です。これらの値はCKDの診断とステージ分類に必要なだけでなく、末期腎不全(end stage renal disease: ESRD)と心血管疾患(cardiovascular disease: CVD。脳卒中, 狭心症, 心筋梗塞, 末梢動脈疾患など)の発症と相関するからです。
- ▶ GFRを評価するために、MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 試験のデータから考案されたMDRDの簡易式を用います。日本腎臓学会では日本人の係数を独自に算出して日本人用の式を発表しました(表1)。この式を「GFRの推算式」と呼び、この式で求めたGFRを「推算GFR (estimated GFR: eGFR)」といいます。1.73m<sup>2</sup>で割っているのは体表面積で補正した値であることを示しています。
- ▶ 尿蛋白の評価は24時間蓄尿して定量するのが基本です。しかし、蓄尿は手間のかかるわりには不正確になりがちです。したがって、スポット尿で評価するのが实际的です。しかし、スポット尿では濃縮尿で尿蛋白濃度が高く出るし、希釈尿では逆に低く出るという問題があります。
- ▶ これを解決するために、尿中のクレアチンを同時に測定して濃度で補正する方法が考案されています(表1)。すなわち、尿蛋白濃度(mg/dL)を尿中クレアチン濃度(mg/dL)で割って、1gのクレアチン当たりの尿蛋白量(g/gCr, グラム・クレアチンと読む)で表すのです(補正尿蛋白量)。1日の尿中クレアチン排泄量の平均は約1gですから、この値は1日の尿蛋白量に近い値となります。

## (2) CKDの意義

- ▶ CKDという概念が重要視された理由として、①CKDがESRDの高危険群であるのみならずCVDの高危険群である(図1)、さらに、②頻度の高い病態である、この2点が明らかになってきたことが挙げられます。そのため、国民の健康という立場と医療経済という2つの立場からこの概念を導入して、広くCKDの考え方と対処の方法を世の中に啓発していく必要が生じてきたのです。

## (3) ESRDの高危険群としてのCKD

- ▶ 従来より、尿蛋白の多い患者や既にGFRの低下した患者では進行してESRDに至る危険が大きいことが知られていました(図2)<sup>1)</sup>。また、治療で尿蛋白が減少すると、その減少程度に応じてその後のGFRの低下速度が遅くなることも多くの臨床研究で示されています。