

表5 CKDの意義

2-1 CKDの意義

- 腎機能低下と末期腎不全
 - 「進行した腎機能の低下(CKD ステージ)は末期腎不全の危険因子である。
 - 日本人のGFRの低下速度は平均0.36 mL /分 /1.73 m² /年であり、40～69歳では50 mL /分 /1.73 m² 以下、70～79歳では40 mL /分 /1.73 m² 以下の腎機能の場合、腎機能低下速度が有意に速まる。
- 蛋白尿と末期腎不全
 - 蛋白尿およびアルブミン尿は末期腎不全の危険因子である。蛋白尿、アルブミン尿の程度が増すことにリスクが高くなる。
 - 治療介入による、蛋白尿、アルブミン尿の減少の程度は、腎機能悪化抑制と相関がある。
- 血尿と末期腎不全
 - 血尿(試験紙法)は、男性において末期腎不全の危険因子であるが、その関与度は蛋白尿に比べると低い。また、鉄蛋白と尿蛋白の両方が陽性の場合、末期腎不全のリスクが高い。

2-2 CKDの意義

- CKDと心血管病(CVD)
 - 腎機能の低下は心血管病(CVD)の危険因子である。
 - 蛋白尿およびアルブミン尿はCVDの危険因子である。蛋白尿、アルブミン尿の程度が増すことにCVDのリスクが高くなる。
 - 治療介入による、蛋白尿、アルブミン尿の減少の程度は、CVD発症の抑制と相関がある。
- 日本におけるCKDの頻度
 - 日本人成人におけるCKD患者の頻度はステージ1が0.6%、ステージ2が1.7%、ステージ3が10.4%、ステージ4+5が0.2%である。ステージ3～5の推計患者数は約1,097万人にのぼり、総合的なCKD対策が求められている。

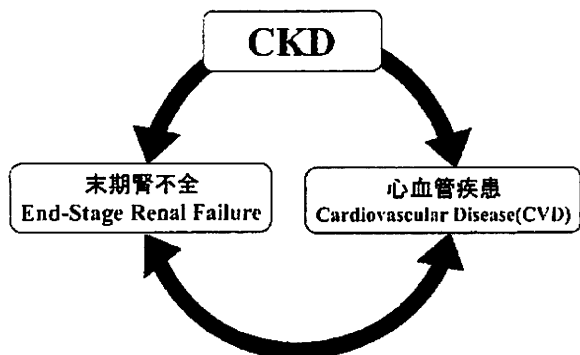


図1 CKDと2つのエンドポイント

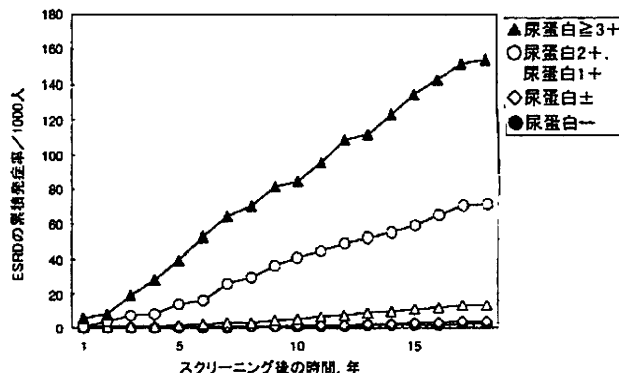


図2 尿蛋白とESRDの累積発症率の関係⁸⁾

の低下速度が0.6 mL/分/月から0.2 mL/分/月へ遅くなった、と報告されている。

一方、GFRとGFRの低下速度の関係を調査した日本腎臓学会CKD対策委員会の疫学ワーキンググループの報告では、加齢による日本人のGFRの低下率は年0.3 mL/minである。GFR 60～69 mL/minの低下速度を1.0としたときに、40～49 mL/minの低下速度は2.0倍から2.7倍、30～39 mL/minでは3.2倍から7.1倍にもなる。しかも、年齢層が低いほど低下速度は速くなることが明らかになった。しかし、GFR 50～59 mL/minの低下速度は60～69 mL/minの低下速度とあまり差はなかった。このデータから、日本人のGFR低下によるESRDの危険は、GFR 60 mL/min未満ではなく、50 mL/min未満で増加することが明らかである。このようなことから、GFR<50 mL/

minでは一度は腎専門医へコンサルトして、GFRの低下を抑制するための対策を十分に立てる必要があると「CKD診療ガイド」に記載された¹⁾。

(2) CVDの高危険群としてのCKD

日本における慢性維持透析患者の死亡原因としてのCVD(心不全、心筋梗塞、脳血管障害)は42%を占める¹⁰⁾。厚生労働省の「人工動態統計」によれば、一般の住民の死亡原因としてのCVDは約29%である。末期腎不全で維持透析を行っている患者がいかにCVDの高危険群であるかがわかる。

しかし、末期までいかなくてもGFRが低下しているとCVDの危険が増大し、その危険はGFRの低下の程度に比例して大きくなるのが様々な臨床研究から明らかにされている¹¹⁻¹⁴⁾。米国で保険加入者を対象に行われた調査では、GFRが低

人、全世界では149.2万人、2010年にはそれぞれ54.3万人、209.5万人にも達すると推定されている。一方のエンドポイントであるCVDは、生命をも脅かす疾患群であり、たとえ命は奪われなくてもQOLを著しく損ない、社会の負担を増大させる。さらに腎疾患の進行とCVDの間にはお互いに悪化させる悪循環の関係が存在することも重要である(図1)。

(3) 日本におけるCKDの頻度

日本において、GFR 60mL/分/1.73m²未満は1,097万人(全人口の10.6%)という膨大な数になると推測されている。しかし、ESRDに至る危険の大きいGFR 50mL/分/1.73m²未満または尿蛋白陽性の人口は591万人(全人口の5.7%)と推定されている。高血圧患者の数は3,500万人(全人口の25%)と推測されている。CKD患者の総数はそこまで多くないが「CKDはcommon diseaseである」ことは間違いない。

4. CKDと生活習慣(表6)

CKDは腎炎などの狭義の慢性腎臓病以外にもっと広い病態を含む概念である。図6の右にあげた「CKDの発症および進展の危険因子」に記載した危険因子すべてがCKDの発症とCKDを進行させる危険因子であることがわかっている。これらの危険因子のうち、加齢、喫煙、高血圧、肥満、脂質代謝異常、糖尿病、耐糖能異常、メタボリックシンドローム、心臓血管疾患の既往は今までよ

く知られたCVDの直接の危険因子でもある。

CKDの発症と進展の危険因子と2つのエンドポイントを見れば、CKDの長期管理治療を成功させ、2つのエンドポイントへ至らないようにするためには、多領域の医師の連携が必要であることがわかる。すなわち、かかりつけ医(primary care physician)、循環器専門医、糖尿病・代謝専門医、神経専門医、泌尿器科医、腎臓専門医などが連携してCKDの長期管理-治療のシステムを作っていくことが必要である。さらには、一般国民への啓発、行政への働きかけも同時に必要になる。

5. CKDと栄養(表7)

CKDにおける栄養の問題は重要である。しかし、なかなかエビデンスの得にくい領域であることと、考え方が多岐にわたることからステートメントとしては曖昧な表現とならざるを得なかった。

蛋白質摂取量をCKDのどの病期からどの程度に制限すべきかということに関しては多くの異なる意見が寄せられた。特に、0.6 g/kg/日未満の低蛋白質食に関しては議論が分かれた。ステージ3~5のCKDにおける低蛋白質食の効果を見たメタ解析(8臨床試験, 1,524人)の結果では、摂取蛋白質の量が0.3~0.6 g/kg/日では0.8 g/kg/日以上と比較して腎死および死亡の危険が31%減少した(NNT 13)と報告されている(図7)¹⁹⁾。しかし、この研究はACE阻害薬/ARB使用以前の臨床試験のメタ解析であること、0.6 g/kg/日未満の蛋

表6 CKDと生活習慣

3-1 CKDと生活習慣	
■ 喫煙	喫煙はCKDの発症および進行に関連する独立した危険因子であり、CVDの発症リスクを増加させることから、CKD患者は禁煙すべきである。
■ 飲酒	中等量の飲酒(エタノール20~40g/日)はCKDのリスクとはならず、むしろ進行を遅延し、CVDの発症も抑制する。一方、大量飲酒(エタノール60g/日以上)はCKDのリスクとなり、CVDの発症も増加させるため、避けるべきである。
■ 運動・身体活動量	①身体活動量の維持 CKD患者に安静・運動制限を一律に行うべきではなく、肥満の修正、糖尿病管理対応の予防、高血圧の治療、CVD予防のために身体活動量を維持すべきである。 ②運動強度 運動強度を起さない程度の運動(SMETs 程度)が安定したCKDを悪化させるとは関係なく、合併症などの身体状況が許す限り、定期的に行うべきである。

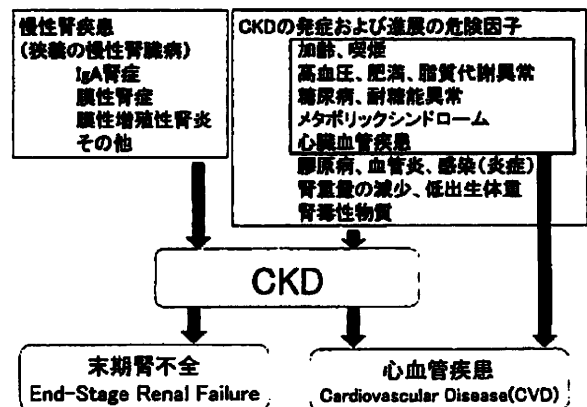


図6 CKDの危険因子と病態の関連

白制限ではアミノ酸やケト酸などの補助が栄養不良を防ぐためには必要であることが指摘されている。前述したようにCKD治療は多角的に行うことが前提であるので、蛋白質制限はCKDの進行を抑制する補助的な治療と考えるというのが多くの意見であった。したがって、ステートメントでは「ステージ3~5のCKD患者では・・・病態に応じた蛋白質制限を考慮する」という表現に止められた。「推奨レベルB」である。

食塩摂取はCKDのステージに関わりなく6g/日未満を推奨した。これは日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2009」²⁰⁾と整合性をとった結果である。食塩摂取過多は高血圧発症の重要な危険因子の一つであり、高血圧はCKDとCVD発症・進展両者の最大の危険因子であるから、この

項目には「推奨レベルA」がつけられている。

6. CKDと高血圧・心血管合併症(表8)

高血圧はCKDの危険因子であり、CKDは高血圧の原因または悪化因子である。また、高血圧はCVDの最大の危険因子である。そのようなことからCKDと高血圧は絶対に共存させてはいけないといわれている。

CKDにおける降圧目標は日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2009」²⁰⁾と整合性をとって、130/80mmHg未満(尿蛋白1g/日以上では125/75mmHg未満)としている。また、第一選択薬に関してはACE阻害薬またはARB(アンジオテンシン1型受容体拮抗薬)としている。ただし、尿蛋白の陰性のCKDで本当にACE阻害薬やARB

表7 CKDと栄養

4 CKDと栄養	
■ 食事療法	<p>多くの患者の生活習慣で悪化した慢性的な食事療法が、スムーズな治療開始と持続のために必要である。栄養師を助けて食事療法を継続させるため、管理栄養士とともに食事指導を行う。</p>
■ 指定エネルギー必要量の決定	<p>CKD患者の体重維持に必要なエネルギー量は、日本人の平均的な基礎代謝量を参考とし、さらに身体活動レベルや病状状態を考慮して決定し、個別に調整しつつ調整される。</p>
■ たんぱく質制限	<p>ステージ3~5のCKD患者では、腎機能障害の進行抑制のため、病態に応じたたんぱく質制限を考慮する。</p>
■ 食塩制限	<p>CKD患者では、6g/日未満の食塩制限が推奨される。</p>

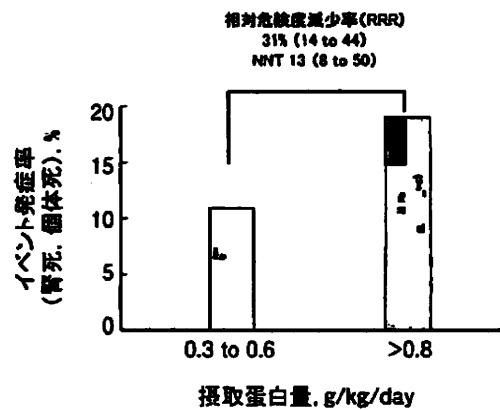


図7 ステージ3~5のCKDにおける低蛋白質食の効果¹⁹⁾

表8 CKDと高血圧・心血管合併症

5-1 CKDと高血圧・心血管合併症	
■ CKDにおける高血圧	<p>CKDでは高血圧を合併する頻度が高く、高血圧はCKDの進行やCVDの発症リスクとなる。CKDにおける降圧療法はCKDの進行を抑制し、CVDの発症や死亡のリスクを軽減する。</p>
■ CKD患者の血圧測定	<p>外来血圧のみならず、家庭用血圧計の家庭血圧を測定し評価することが望ましい。</p>
■ CKDの降圧目標	<p>降圧目標として、尿蛋白1g/日未満の場合には130/80mmHg未満が、1g/日以上の場合には125/75mmHg未満が推奨される。</p>

5-2 CKDと高血圧・心血管合併症	
■ 降圧薬の選択	<p>①降圧薬は、原則としてRA系阻害薬(ACE阻害薬もしくはARB)を第一選択薬とする。</p> <p>②降圧目標の達成には、第二選択薬(利尿薬やCa拮抗薬)との併用療法を考慮する。</p>
■ CKDとCVD	<p>①CKDは臨床中を念頭CVDの独立した危険因子である。</p> <p>②蛋白尿は微量アルブミン尿の段階からCVDの危険因子であり、積極的に減少をめざす。</p>

が降圧と独立して腎保護効果があるかは疑問視する意見もある²¹⁾。今後の検討を待たなければならない。

第二選択薬は利尿薬とカルシウム拮抗薬が併記されている。[ACE阻害薬+カルシウム拮抗薬]と[ACE阻害薬+利尿薬]の2群を比較した臨床試験では前者は血圧コントロール、CVD発症抑制と腎機能の保持に優れていることが示されている^{22,24)}。一方、後者は尿蛋白は減少させるが腎機能はむしろ低下している。このような結果をうけて、第二選択薬はCVDの高危険群にはカルシウム拮抗薬を使用し、体液過剰あるいは食塩感受性の患者では利尿薬を使用するという使い分けが提唱されている(日本腎臓学会・日本高血圧学会編、CKD診療ガイド～高血圧編～)²⁵⁾。

7. 糖尿病性腎症(表9)

定期的な検尿とeGFRの測定により早期に腎症の発症を発見すべきことが強調されている。さらに、腎症の治療としては厳格な血糖と血圧の管理の重要性を述べている。この血圧管理目標値と使用する降圧薬に関しても高血圧治療ガイドライン2009と整合性をとっている。

従来から使用されている日本腎臓学会・日本糖尿病学会の合同委員会が定めた病期分類(表10)は腎症の発症進展を微量アルブミン尿→顕性蛋白尿→腎機能低下ととらえている。それに対してCKDの病期分類はGFRのみによって行われている。微量アルブミン尿や尿蛋白を認めないGFR<60mL/分/1.73m²の糖尿病患者が存在するが、それらの患者の腎予後やCVDの危険は不明

表9 糖尿病性腎症

8-1 糖尿病性腎症	8-2 糖尿病性腎症
<p>■ 診断</p> <p>すべての糖尿病患者では、定期的に検尿(微量アルブミン尿・蛋白尿)とeGFRの測定をし、糖尿病性腎症発症の早期発見に努めるべきである。</p> <p>■ 治療</p> <p>① 血圧コントロール</p> <ul style="list-style-type: none"> 厳格な血圧コントロール(目標HbA_{1c} 6.5%未満)は、糖尿病性腎症の発症および進行を抑制する。 顕性腎症発症以降(ステージ3～5に相当)では経口糖尿病薬・インスリン治療の他に低血糖に対する注意が必要となり、腎不全期(ステージ4,5に相当)ではインスリン治療が原則である。 	<p>① 血圧コントロール</p> <ul style="list-style-type: none"> 高血圧を合併した糖尿病患者では、ACEIやARBを中心とした降圧療法により、130/80 mmHg未満に管理する。 尿蛋白が1g/日(またはg/gCr)以上では平均血圧92 mmHg未満(125/75 mmHgに相当)を目標とする。 ACEIやARBは腎症の進行を抑制するため、正常血圧の患者でも血圧に注意しつつ投与することが望ましい。 <p>② 食事療法</p> <ul style="list-style-type: none"> たんぱく質制限は、顕性腎症以降(ステージ3～5に相当)の糖尿病性腎症の進行を抑制する可能性がある。 ステージにかかわらず、高血圧を合併している症例には減塩食の指導を行う。 <p>③ 多角的強化療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 2型糖尿病では厳格な血糖・血圧管理、ACEIやARBの投与、HMG-CoA還元酵素阻害薬による脂質低下、低用量アスピリン、抗酸化薬、運動・禁煙指導のチーム医療による多角的強化療法により早期の腎臓症の進行が抑制される。

表10 糖尿病性腎症に関する合同委員会病期分類

病期	臨床的特徴	
	尿蛋白 (微量アルブミン尿)	GFR(CCr)
第1期 (腎症前期)	正常	正常ときに高値
第2期 (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常ときに高値
第3期A (顕性腎症前期)	持続的蛋白尿	ほぼ正常
第3期B (顕性腎症後期)	持続的蛋白尿	低下
第4期 (腎不全期)	持続的蛋白尿	著明低下 (血清Cr上昇)
第5期 (透析療法)	透析療法中	

である。糖尿病性腎症のステージ分類は今後検討して見直していく必要がある。

おわりに

「CKD診療ガイドライン2009」の中から非腎臓専門医にとっても必要と思われる章を中心に解説をした。適宜「CKD診療ガイド2009」も引用しつつ、かかりつけ医と腎臓専門医の連携にも触れた。腎性貧血、骨ミネラル代謝異常、IgA腎症、ネフローゼ症候群、腎硬化症、動脈硬化性腎動脈狭窄、嚢胞腎、脂質異常症、肥満・メタボリックシンドローム、小児のCKD、透析、腎移植などは触れなかった。必要に応じて「CKD診療ガイドライン2009」を参照していただきたい。

文献

- 1) 日本腎臓学会：CKD診療ガイド2009。東京医学社。東京。2009。
- 2) 日本腎臓学会：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009。東京医学社。東京。2009。
- 3) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
- 4) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
- 5) Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al: Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483.
- 6) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
- 7) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992.
- 8) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-1474.
- 9) 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: 1857-1863.
- 10) 日本透析医学会 統計調査委員会：図説 わが国における慢性透析療法の現況 2008年12月31日現在。2009。
- 11) Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-1295.
- 12) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- 13) Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-636.
- 14) So WY, Kong AP, Ma RC, et al: Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 2046-2052.
- 15) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
- 16) 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: 921-927.
- 17) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663.
- 18) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-232.
- 19) Rabbat CG: Review: a low-protein diet delays end-stage renal disease or death in stage 3 to 5 chronic kidney disease. *ACP J Club* 2006; 145: 64.
- 20) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2009。日本高血圧学会。2009。
- 21) Ruggenenti P, Remuzzi G: Proteinuria: Is the ONTARGET renal substudy actually off target? *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 436-437.
- 22) Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators: Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008; 73: 1303-1309.
- 23) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
- 24) Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al: Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173-1181.
- 25) 日本腎臓学会。日本高血圧学会：CKD診療ガイド-高血圧編-。東京医学社。東京。2008。

