

CKD 診療ガイド 2012 の発行に寄せて

CKD という概念が腎臓病診療に導入されて 10 年が経過した。原疾患を問わず、慢性に経過する腎臓病を包括し、重症度を腎機能のみで規定する CKD は広く医学会に受け入れられ、腎臓病診療の標準化に大いに寄与したと思われる。この CKD 診療の妥当性を再評価する作業が KDIGO で 2009 年から行われ、150 万人のデータをメタ解析した結果、GFR ステージ 3 (GFR 30~59 mL/分/1.73 m²) を GFR 45 mL/分/1.73 m² で分化すること、および尿アルブミン量をすべてのステージで評価することで、より重症度を正確に分けることができることが示された。また、CKD のリスクは原疾患で異なることもわかった。これらの結果から、2012 年より KDIGO の CKD の重症度分類は原疾患 (cause : C)、GFR (G)、尿アルブミン値 (A) の CGA 分類で記載することが決まった。

このようなグローバルな動きに対応し、KDIGO の新しい重症度分類をわが国の CKD 診療にいかにか活かすかという命題は、新しく変わる CKD 診療のポイントを CKD 診療ガイド 2012 として公式に日本腎臓学会から出版することで果たすことができたことと確信している。本診療ガイドは、KDIGO の Board of Director として、2012 年に出版される AKI, Glomerulonephritis, Anemia, Blood Pressure および Definition, Classification, and Stratification of CKD の 5 つのガイドライン作成に関与した委員長 今井圓裕を含む日本腎臓学会の代表者と、日本高血圧学会、日本糖尿病学会、日本小児腎臓病学会の代表者によって作成された。本診療ガイドは、現在作成されている CKD 診療ガイドライン 2013 と齟齬がないように、木村健二郎委員長およびガイドライン作成委員により最新の論文レビューのうえで確認いただいた。本診療ガイドでは、治療目標は可能な限り具体的に数値化し、ステートメントとして簡潔に記述した。本診療ガイドの内容は KDIGO のガイドラインの内容と一致することを目指したが、わが国での診療行為やエビデンスに基づいてわが国独自のステートメントとして記載した部分も多い。これらは委員の先生方との議論に基づいて形成されたコンセンサスである。また、査読者からのコメントおよびパブリックコメントを得て、十分検討して、修正し、完成した。CKD 診療ガイド 2012 の作成の過程に携わっていただいた多くの先生方に深謝する。

本診療ガイドは、わが国の保険診療を考慮して記載されている。かかりつけ医が CKD 患者の診療に使用することで CKD 診療の標準化と末期腎不全への進展阻止、心血管病の予防につながる要点が記載されている。十分に活用いただくことで、1,300 万人という、まさに国民病である CKD 対策に役立てていただきたい。

日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会委員長
CKD 診療ガイド改訂委員会委員長
今井 圓裕

CKD 診療ガイド 2012 改訂委員会委員一覧

委員長

今井 圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

委員

井関 邦敏 琉球大学血液浄化療法部
新田 孝作 東京女子医科大学病院第四内科
深川 雅史 東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科
安田 宜成 名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 地域連携システム講座
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系腎臓内科学
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

学術委員会

秋葉 隆 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科
古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学

CKD 診療ガイドライン改訂委員会

田村 功一 横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

慢性腎臓病対策委員会

今田 恒夫 山形大学医学部循環・呼吸・腎臓内科学分野
藤元 昭一 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部
堀尾 勝 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座
守山 敏樹 大阪大学保健センター／大阪大学医学部附属病院腎臓内科

日本糖尿病学会

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科分野

日本高血圧学会

伊藤 貞嘉 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌分野

日本小児腎臓病学会

上村 治 あいち小児保健医療総合センター腎臓科
濱崎 祐子 東邦大学医療センター大森病院小児腎臓学講座
松山 健 公立福生病院小児科

オブザーバー

木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
堀江 重郎 帝京大学医学部泌尿器科

査読委員

秋澤 忠男 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
荒井 純子 東京女子医科大学第四内科
五十嵐 隆 国立成育医療研究センター
猪阪 善隆 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学
稲葉 雅章 大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

査読委員

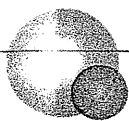
井上 徹	総合病院東香里病院内科
今井 裕一	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
内田 啓子	東京女子医科大学第四内科
宇津 貴	滋賀医科大学糖尿病・腎臓・神経内科
梅村 敏	横浜市立大学大学院医学研究科病態制御内科学
大野 岩男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
岡田 浩一	埼玉医科大学腎臓内科
奥田 誠也	久留米大学医学部腎臓内科
小原まみ子	亀田総合病院腎臓高血圧内科
香美 祥二	徳島大学大学院小児医学分野
片淵 律子	国立病院機構福岡東医療センター腎臓内科
衣笠えり子	昭和大学横浜市北部病院内科
木村 秀樹	福井大学医学部腎臓病態内科学・検査医学
清原 裕	九州大学大学院医学研究院環境医学分野
草野 英二	自治医科大学腎臓内科
斎藤 知栄	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
佐藤 博	東北大学薬学研究科臨床薬学分野
重松 隆	和歌山県立医科大学腎臓内科
柴垣 有吾	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
島本 和明	札幌医科大学学長
下澤 達雄	東京大学医学部附属病院検査部
鈴木 大輔	東海大学医学部腎内分泌代謝内科
鈴木 芳樹	新潟大学保健管理センター
竹本 文美	自治医科大学腎臓内科
塚本 雄介	板橋中央総合病院腎臓内科
椿原 美治	大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄付講座
富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科
中村 敏子	国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科
長谷川みどり	藤田保健衛生大学腎内科
平田 純生	熊本大学薬学部臨床薬理学
平和 伸仁	横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部／腎臓・高血圧内科
細谷 龍男	東京慈恵会医科大学附属病院腎臓・高血圧内科
松尾 清一	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
武曾 恵理	田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
森 典子	静岡県立総合病院腎臓内科
安田 隆	聖マリアンナ医科大学病院腎臓・高血圧内科
湯村 和子	国際医療福祉大学・予防医学センター・腎臓内科
吉田 篤博	名古屋市立大学大学院医学研究科人工透析部
渡辺 毅	福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学

目次

CKD 診療ガイド 2012 刊行にあたって	横野博史	ii
CKD 診療ガイド 2012 の発行に寄せて	今井圓裕	iii
CKD 診療ガイド 2012 改訂委員会委員一覧		iv
CKD 患者診療のエッセンス 2012		viii
小児 CKD 患者診療のエッセンス 2012		x
主要略語一覧表		xii
1 CKD の定義, 診断, 重症度分類		1
コラム① 蛋白尿と血尿		3
コラム② CKD の重症度分類変更の背景		4
2 CKD の重要性		5
3 CKD の疫学		8
コラム③ 年齢別の CKD 患者の頻度		11
4 CKD と CVD (心血管疾患): 心腎連関		12
コラム④ アルブミン尿はなぜ CVD リスクとなるか		14
5 生活習慣とメタボリックシンドローム		15
6-1 腎機能の評価法: 成人		18
コラム⑤ Cockcroft-Gault 式, CKD-EPI 式		21
6-2 腎機能の評価法: 小児		22
7 尿所見の評価法		25
コラム⑥ 試験紙法による蛋白尿と血尿の評価		26
コラム⑦ なぜ尿蛋白が出るのか?		27
コラム⑧ 微量アルブミン尿の意義の再発見		28
8-1 成人・高齢者 CKD へのアプローチ		29
8-2 小児 CKD へのアプローチ		36
9 CKD 患者を専門医に紹介するタイミング		40
コラム⑨ CKD ステージ G3 の eGFR による紹介基準の考え方		43
10-1 CKD のフォローアップ: 成人		44
10-2 CKD のフォローアップ: 小児		47

11 CKD の治療総論	50
12-1 生活指導・食事指導：成人	52
コラム⑩ 栄養指導における基準とすべき「体重」をめぐる諸問題	56
12-2 生活指導・食事指導：小児	57
13-1 血圧管理：成人	61
13-2 血圧管理：小児	71
14 糖尿病患者の管理	73
15 脂質管理における注意	76
16 貧血管理	79
17 CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常における注意	82
コラム⑪ CKD 患者のビタミン D 欠乏	83
コラム⑫ FGF23	83
コラム⑬ CKD 患者の骨粗鬆症の評価と治療	83
18 CKD における尿酸管理	84
19 高 K 血症, 代謝性アシドーシスの管理	87
コラム⑭ 偽性高 K 血症	89
20 尿毒症毒素の管理	90
21 造影剤検査の注意点	91
コラム⑮ ビグアナイドと造影剤	93
22 CKD における薬物治療の注意	94
付表：腎機能低下時の薬剤投与量	100
主要式一覧	129
索引 (事項, 薬剤)	131

CKD 診療ガイドー治療のまとめ	前見返し
eGFR 男女・年齢別早見表	後見返し



CKD 患者診療のエッセンス 2012

1. CKD（慢性腎臓病）とは、腎臓の障害（蛋白尿など）、もしくは GFR（糸球体濾過量）60 mL/分/1.73m² 未満の腎機能低下が 3 カ月以上持続するもの、である。
2. 推算 GFR (eGFR) は以下の血清クレアチニンの推算式 (eGFR_{creat}) で算出する。若い者または下肢切断者などの筋肉量の極端に少ない場合には血清シスタチン C (eGFR_{cys}) の推算式がより適切である。

男性

$$eGFR_{creat}(mL/分/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$eGFR_{cys}(mL/分/1.73m^2) = (104 \times Cys-C^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$$

女性

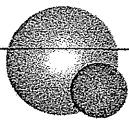
$$eGFR_{creat}(mL/分/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

$$eGFR_{cys}(mL/分/1.73m^2) = (104 \times Cys-C^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$$

3. CKD の重症度は原因 (Cause : C), 腎機能 (GFR : G), 蛋白尿 (アルブミン尿 : A) による CGA 分類で評価する。
4. CKD は, CVD (心血管疾患) および ESKD (末期腎不全) 発症の重要なリスクファクターである。
5. CKD 患者の診療には, かかりつけ医と腎臓専門医の診療連携が重要である。
6. 以下のいずれかがあれば腎臓専門医へ紹介することが望ましい。
 - 1) 尿蛋白 0.50 g/gCr 以上 または検尿試験紙で尿蛋白 2+ 以上
 - 2) 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1+ 以上)
 - 3) 40 歳未満 GFR 60 mL/分/1.73m² 未満
40 歳以上 70 歳未満 GFR 50 mL/分/1.73m² 未満
70 歳以上 GFR 40 mL/分/1.73m² 未満
7. CKD の治療にあたっては, まず生活習慣の改善 (禁煙, 減塩, 肥満の改善など) を行う。
8. CKD 患者の血圧の管理目標は 130/80 mmHg 以下である。

9. 高齢者においては 140/90 mmHg を目標に降圧し、腎機能悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認し、130/80 mmHg 以下に慎重に降圧する。また、収縮期血圧 110mmHg 未満への降圧を避ける。
10. 糖尿病患者および 0.15g/gCr 以上（アルブミン尿 30 mg/gCr 以上）の蛋白尿を有する患者において、第一選択の降圧薬は ACE 阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）である。
11. 蛋白尿が 0.15 g/gCr 未満の非糖尿病患者の降圧には、降圧薬の種類を問わない。
12. 高度蛋白尿（0.50 g/gCr 以上）を呈する若年・中年の患者では、尿蛋白 0.50 g/gCr 未満を目標として RAS 阻害薬を使用して治療する。
13. ACE 阻害薬や ARB 投与時には、血清クレアチニン値の上昇（eGFR の低下）や高 K 血症に注意する。
14. 糖尿病では血糖を HbA1c6.9%（NGSP）未満に管理する。
15. CKD では CVD の予防を含めて LDL コレステロールは 120 mg/dL 未満にコントロールする。
16. CKD 患者の貧血では、消化管出血などを除外し、フェリチン 100 ng/mL 以上または TSAT20% 以上で鉄が不足していないことを確認する。
17. 腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent: ESA）を使用した治療の目標値は、Hb10~12 g/dL である。
18. CKD ステージ G3a より、血清 P, Ca, PTH, ALP のモニターを行い、基準値内に維持するよう、適切な治療を行う。
19. CKD ステージ G3a より、高 K 血症、代謝性アシドーシスに対する定期的な検査を行う。
20. CKD 患者には腎障害性の薬物投与を避け、腎排泄性の薬剤は腎機能に応じて減量や投与間隔の延長を行う。

※腎機能の評価は 18 歳以上である。



小児CKD患者診療のエッセンス2012

1. 日本人小児の酵素法による血清クレアチニン (Cr) の基準値が作成され、これを使用して腎機能異常者の評価が可能である。暫定的ではあるが%表示の eGFR は計算可能であり、例えば 2 歳以上 11 歳以下の小児については、
$$\text{eGFR (\%)} = (0.3 \times \text{身長 (m)} / \text{患者の血清 Cr 値}) \times 100$$
で表される。
2. 学校検尿において異常が判明した患児の現時点での専門医紹介基準は以下のとおりである。
 1. 早朝尿蛋白および尿蛋白・クレアチニン比 (g/gCr) がそれぞれ
 - 1+程度, 0.2~0.4 g/gCr は, 6~12 カ月程度で紹介
 - 2+程度, 0.5~0.9 g/gCr は, 3~6 カ月程度で紹介
 - 3+程度, 1.0~1.9 g/gCr は, 1~3 カ月程度で紹介ただし, 上記を満たさない場合も含めて, 下記の 2~6 が出現・判明すれば, 早期に専門医に相談または紹介する。
 2. 肉眼的血尿 (遠心後肉眼的血尿を含む)
 3. 低蛋白血症: 血清アルブミン 3.0 g/dL 未満
 4. 低補体血症
 5. 高血圧 (白衣高血圧は除外する)
 6. 腎機能障害の存在
3. 小児の進行した CKD の多くは先天性腎尿路疾患 (CAKUT) であり学校検尿では発見されにくい。
4. CAKUT の発見には, 乳幼児期のスクリーニングが必須であり, 3 歳児検尿はその一端を担っている。
5. CAKUT の場合, 腎機能予後に影響を与える尿路異常 (特に下部尿路異常) の治療は小児泌尿器科医と協力して積極的に行う。
6. 運動制限は, 運動することが患児に何らかの不利益をもたらす場合を除き行わない。「学校検尿のすべて (2012)」のなかに, 小児の生活指導指針が示されている。

7. 小児では原則としてたんぱく質制限を行わない。小児の栄養管理は、栄養が成長に影響することを念頭において行うことが重要である。特に嘔吐などで経口摂取が進まない乳児には、一時的に強制的な経管栄養および胃瘻管理も考慮する。
8. 小児の血圧の基準値は各年齢で異なる。各年齢の 90 パーセンタイルを超える場合高血圧と判断する。治療介入を要する小児の高血圧は二次性であることが多いため、器質的疾患の存在を考えて精査する。
9. 小児の正確な血圧測定を行うためには、年齢よりも体格に合わせたマンシェットの選択が必要である。
10. 腎機能が正常の 1/2 (GFR : 60mL/分/1.73m² 未満) になったら、小児腎臓専門医がさまざまな合併症に注意して管理し、将来の腎代替療法を含め患者・家族と生涯のイメージを共有する。
11. 小児科医は、早期から移行 (transition) を意識して介入する必要があり、自律/自立した成人患者となることを目標にフォローアップする。

13-1 血圧管理：成人

- CKDにおける降圧の意義は、CKD進行の抑制、およびCVD発症や死亡のリスクの軽減にある。
- 降圧目標は診察室血圧 130/80 mmHg 以下とする。
- 血圧管理は、家庭血圧や24時間自由行動下血圧（ABPM）の測定により血圧日内変動も考慮して行う。
- 特に65歳以上の高齢者CKDでは、病態に応じて過剰降圧を回避し、血圧日内変動も考慮したテーラーメイドの降圧療法を行う。
- 降圧療法では、まず生活習慣の改善、特に減塩（3 g/日以上6 g/日未満）が重要である。
- 糖尿病合併CKD患者、および軽度以上の蛋白尿（尿蛋白量 0.15 g/gCr 以上）を呈する糖尿病非合併CKD患者では、降圧薬はRAS阻害薬（ARB、ACE阻害薬）を第一選択薬とする。
- 正常蛋白尿（尿蛋白量 0.15 g/gCr 未満）の糖尿病非合併CKD患者では、降圧薬の種類を問わないので、患者の病態に合わせて降圧薬を選択する。
- RAS阻害薬、利尿薬の投与開始後はeGFR、血清Kをモニタリングする。その際eGFRについては、投与開始3カ月後までの時点で前値の30%未満の低下は、薬理効果としてそのまま投与を継続してよい。
- 一方、eGFRの30%以上の低下がみられる場合、血清Kが5.5 mEq/L以上に上昇する場合には該当の降圧薬を減量あるいは中止して腎臓・高血圧専門医にコンサルトする。また、特に高齢者では原則として収縮期血圧110 mmHg 未満への過剰降圧がみられる場合には、該当の降圧薬を減量あるいは中止して経過を観察する。
- 降圧薬を服用中の患者で、食事摂取ができない、嘔吐している、下痢をしている、あるいは発熱など脱水になる危険があるときには、急性腎障害（AKI）予防の観点から、これらの降圧薬を中止して速やかに受診するように患者に指導する。

1. CKDにおける降圧の意義

- 高血圧はCKDの原因となり、既存のCKDを悪化させる。逆に、CKDは高血圧の原因となり、既存の高血圧を悪化させる。このように高血圧とCKDは悪循環を形成する。
- CKDにおける降圧の第1の意義は、CKDの進行を抑制し、ESKD（末期腎不全）への進展を防止あるいは遅延させることである。
- CKDにおける降圧の第2の意義は、心腎連関によるCVD（心血管疾患）の発症・進展を抑制することである。
- 高血圧はCVDの強力な危険因子であるため、

降圧療法は直接CVDの発症・進展抑制に寄与する。

2. CKDにおける降圧目標

- メタ解析では診察室血圧にて130/80 mmHg程度までは到達した血圧値が低いほどGFRの低下速度が遅くなることが示されている（図30）。
- 日本人の高リスク高血圧患者を対象とした介入研究のサブ解析では、CKD患者（尿蛋白定性1+以上、あるいは血清クレアチニン>1.3 mg/dL）においては試験期間中のすべての収縮期血圧帯でCKD合併高血圧患者のほうがCKD

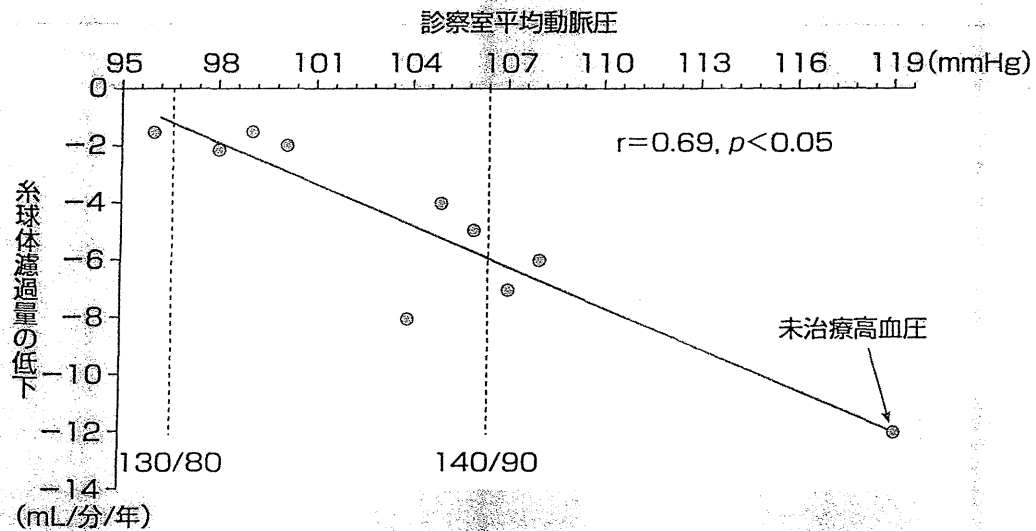


図 30 GFR の低下速度と到達した診察室血圧値の関係 (メタ解析)

高血圧患者を対象とした臨床試験, ならびに未治療高血圧患者における平均動脈圧と GFR 変化量との関係における相関性を示している。

(Bakris GL, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : 646-661. より引用, 改変)

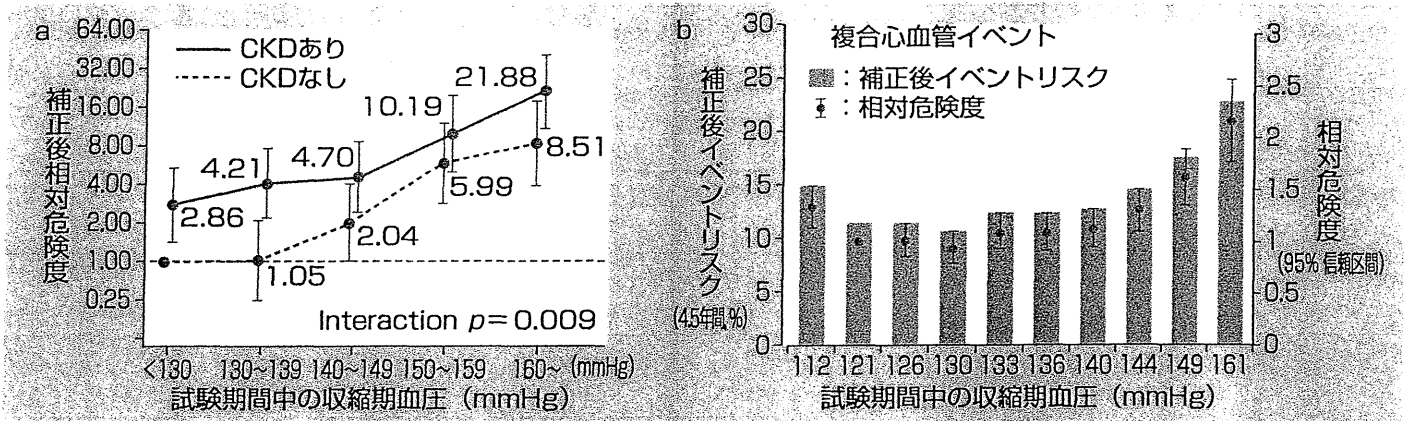


図 31 診察室血圧のコントロール別の CVD 発症リスク

(a) Ogihara T, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 248-254. (b) Sleight P, et al. J Hypertens 2009 ; 27 : 1360-1369. より引用, 改変

非合併高血圧患者よりも CVD 発症のリスクが高く (図 31a), 海外の CVD 高リスク患者を対象とした介入研究のサブ解析では降圧後の収縮期血圧 130 mmHg 近辺が CVD 発症のリスクが最も低かった (図 31b)。

- アフリカ系米国人の腎硬化症患者を対象とした介入研究においては, 蛋白尿合併症例 (尿蛋白/クレアチニン比 > 0.22 g/gCr, 尿蛋白量 >

0.30 g/日に相当) では厳格降圧群 (目標平均動脈圧 92 mmHg 未満 (125/75 mmHg 未満に相当)) のほうが緩徐降圧群 (目標平均動脈圧 107 mmHg 未満 (140/90 mmHg 未満に相当)) よりも CKD の進行抑制が認められた。しかし, 蛋白尿非合併例では厳格降圧群と緩徐降圧群は同等であった。

- この研究を含めて, 糖尿病非合併 CKD 患者を

対象とした3つの介入研究を合わせたメタ解析では、蛋白尿の影響も含めたCKDの進行抑制について、厳格降圧群(目標血圧125~130/75~80 mmHg未滿)の緩徐降圧群(目標血圧140/90 mmHg未滿)に対する優位性は認められなかった。

- よってCKDにおいて診察室血圧は、糖尿病合併CKD患者および糖尿病非合併CKD患者の両者において、130/80 mmHg以下を降圧目標とする。
- ただし、高齢者CKDにおける降圧療法のエビデンスは十分でなく、高齢者CKDにおける最終的な降圧目標も130/80 mmHg以下とするが、特に高齢者においては後述のようにCKDにおける動脈硬化性腎動脈狭窄症合併が高率であることが報告されており、暫定目標血圧、降圧速度の面から細心の注意が必要である。
- 過度の降圧は腎機能を悪化させる可能性があり、特に65歳以上の高齢者では診察室血圧にて収縮期血圧110 mmHg未滿への降圧は避ける。
- ただし、高度蛋白尿(尿蛋白量0.50 g/gCr以上)を呈することが多い腎炎の若年・中年の患者では、尿蛋白量を指標として、RAS阻害薬を第一選択薬とした降圧治療を行う。そして、正常蛋白尿~軽度蛋白尿(尿蛋白量0.50 g/gCr未滿)を目標として、注意深くRAS阻害薬を増量していく際には、必ずしも収縮期血圧110 mmHg未滿を避ける必要はない。

3. 降圧の速度

- CKDにとって厳格な降圧は必要ではあるが、2~3カ月かけて経過を観察しながら、降圧目標値を達成するよう緩徐な降圧治療を計画しなければならない。
- 脳梗塞や狭心症・心筋梗塞などのCVDをすでに合併している患者では、過度の降圧によりCVDを増悪させ、かえって死亡率が高まることも懸念される。

- 特に高齢者では急激な降圧は腎機能を悪化させる危険がある。高齢者ではCKD患者の5~22%が動脈硬化性腎動脈狭窄症を合併すると報告されている。
- また、高齢者では動脈硬化性腎動脈狭窄症の可能性もあるために、RAS阻害薬の初期量は少量から開始し、4週間~3カ月の間隔で時間をかけて増量する。そして高齢者のCKD患者では蛋白尿の程度にかかわらず140/90 mmHgを暫定目標血圧として、腎機能の悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認後に最終降圧目標を130/80 mmHg以下として慎重に降圧する。

4. 血圧日内変動評価の重要性

- 夜間高血圧や早朝高血圧などの血圧日内変動の異常は、CKDを悪化させる危険因子である。その診断には、家庭血圧あるいは24時間自由行動下血圧(ABPM)の測定が重要である。また、逆に、CKDは血圧日内変動の異常の原因となる。このように高血圧における血圧日内変動の異常とCKDは悪循環を形成する。特にCKD患者に多くみられる夜間高血圧はCKD進行のみならずCVDのリスクを増加させる。
- 患者には朝晩の2回の家庭血圧を測定して記録し、来院時に持参してもらう。朝の家庭血圧は起床後1時間以内、排尿後、座位1~2分の安静後、服薬前、朝食前とする。また、晩の家庭血圧は就床前、座位1~2分の安静後とする。測定回数はそれぞれ1~3回とする。そして診察室血圧と家庭血圧、さらには可能であればABPMを参考に、血圧日内変動を把握して、降圧薬の服用時間の調整を含めた、血圧の管理および治療の計画を立てる。
- 睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome : SAS)の患者では夜間高血圧、早朝高血圧を呈する頻度が高いことが報告されており、SASのスクリーニングと治療もCKDにおける血圧日内変動改善のために重要である。

5. 生活習慣の改善と減塩

- 高血圧治療では、生活習慣の改善が必要である(表 24)。
- 減塩は特に重要である。1日食塩摂取量を3g/日以上6g/日未満にするように指導する。減塩によりRAS阻害薬の降圧効果が増強される。
- 高齢者における過度な塩分制限は食欲を低下させ、脱水から腎機能を悪化させることがある。
- 食塩制限が困難なときには利尿薬を少量から併用してもよい。サイアザイド系利尿薬(CKDステージG1~G3)や長時間作用型ループ利尿薬(CKDステージG4~G5)を併用することで、食塩排泄を促進できる。しかし、腎機能低下、低K血症や高尿酸血症、糖・脂質代謝異常、脱水に対する注意が必要である。

6. RAS 阻害薬の腎保護効果

- RAS 阻害薬は他のクラスの降圧薬に比較して尿蛋白減少効果に優れており、RAS 阻害薬による腎保護効果は糸球体高血圧の程度が強いほど、つまり尿蛋白・アルブミン排泄量が多いほど期待できる。
- 日本人の高リスク高血圧患者を対象とした介入研究のサブ解析でも、CKD患者のうちステージG4かつ尿蛋白定性1+以上の患者群においてのみ、RAS 阻害薬投与群のほうがCa拮抗薬投与群よりもCVD発症が少なかった。
- 尿蛋白量の評価にあたっては、アルブミン定量精密測定(尿中アルブミン/尿中クレアチニン比, mg/gCr)についての現行の保険適用は、糖尿病患者に対して、「糖尿病または早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの(糖尿病性腎症第1期または第2期のものに限る)に対して行った場合に、3カ月に1回に限り算定できる」とされている。したがって、糖尿病合併CKDでの糖尿病性腎症第3期A(顕性腎症前期)以降および糖尿病非合併CKDで

表 24 生活習慣の修正項目

1. 減塩	3g/日以上6g/日未満
2. 食塩以外の栄養素	野菜・果物の積極的摂取* コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える 魚(魚油)の積極的摂取
3. 減量	BMI [体重(kg)÷身長(m) ²]が25未満
4. 運動	心血管疾患(CVD)のない高血圧患者が対象で、中等度の強度の有酸素運動を中心に定期的に(毎日30分以上を目標に)行う
5. 節酒	エタノールで男性20~30 mL/日以下、女性10~20 mL/日以下
6. 禁煙	

生活習慣の複合的な修正はより効果的である。

*重篤な腎障害を伴う患者では高K血症をきたすリスクがあるので、野菜・果物の積極的摂取は推奨しない。

糖分の多い果物の過剰な摂取は、特に肥満者や糖尿病などのカロリー制限が必要な患者では勧められない。

(日本高血圧学会編、生活習慣の修正。高血圧治療ガイドライン2009:31-36。より引用、改変)

は、尿蛋白定量(尿蛋白/Cr比, g/gCr)を行う。

- 2型糖尿病では、介入研究において腎症前期(1期)の正常アルブミン尿患者に対するRAS阻害薬投与が早期腎症(微量アルブミン尿)への進展を抑制することも報告された(図32)。したがって糖尿病合併CKDでは、アルブミン尿の有無にかかわらずRAS阻害薬を第一選択薬とする。
- ただし、アルブミン尿・蛋白尿が認められない、高齢のCKDステージG3a以降の糖尿病合併CKD患者では、RAS阻害薬投与により腎機能障害が増悪することがあるので注意する。
- 2型糖尿病では高血圧がなくとも、RAS阻害薬を使用することで腎症進展抑制効果が得られる可能性があるが、一般に130/80 mmHg未満の

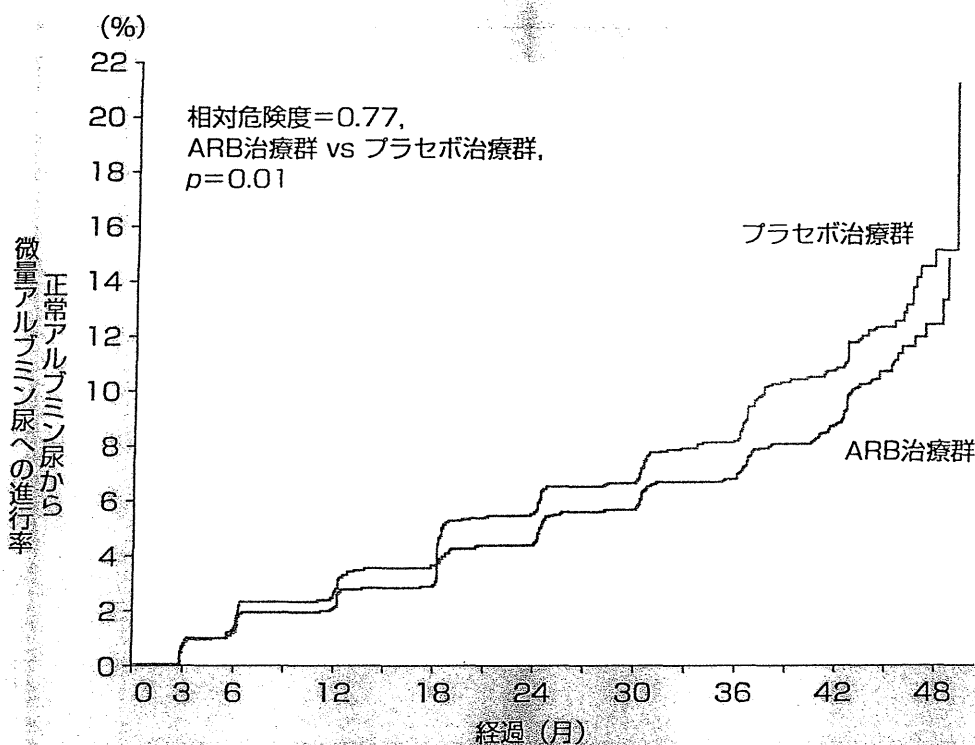


図 32 RAS 阻害薬は糖尿病性早期腎症への進行を抑制する

(Haller H, et al. N Engl J Med 2011 ; 364 : 907-917. より引用, 改変)

正常血圧では保険診療として認められていない。

- 一方、糖尿病非合併CKDでは、ある程度の蛋白尿を認める場合に、RAS 阻害薬による腎保護効果が期待される (図 33)。したがって、軽度以上の蛋白尿 (尿蛋白量 0.15 g/gCr 以上) 合併高血圧症例では、RAS 阻害薬を第一選択薬として積極的に使用すべきである。

7. 降圧目標を達成するための降圧療法と併用療法

- 厳格な降圧を達成するために 3~5 剤の降圧薬の併用が必要な場合がある。
- CKD における降圧薬は、前述のように、糖尿病合併CKD患者においては、アルブミン尿の有無にかかわらず、RAS 阻害薬を第一選択薬とする。一方、糖尿病非合併CKD患者においては軽度以上の蛋白尿 (尿蛋白/クレアチニン比

0.15 g/gCr 以上) を認める場合に RAS 阻害薬を第一選択薬とする (図 34)。

- 正常蛋白尿 (尿蛋白量 0.15 g/gCr 未満) の糖尿病非合併CKD患者においては、RAS 阻害薬の優位性は証明されておらず、降圧薬の種類を問わないので、患者の病態に合わせて降圧薬を選択する (図 34)。
- 第一選択薬を使用し、降圧目標が達成できないときには併用療法が必要である。例えば RAS 阻害薬を第一選択薬として降圧目標が達成できないときには、第二選択薬として長時間作用型 Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬 (CKD ステージ G1~G3)、長時間作用型ループ利尿薬 (CKD ステージ G4~G5) による併用療法を考慮する (図 34)。
- 血圧の季節による変動にも注意し、夏季の過剰降圧、冬季の降圧不良がないように、降圧薬の

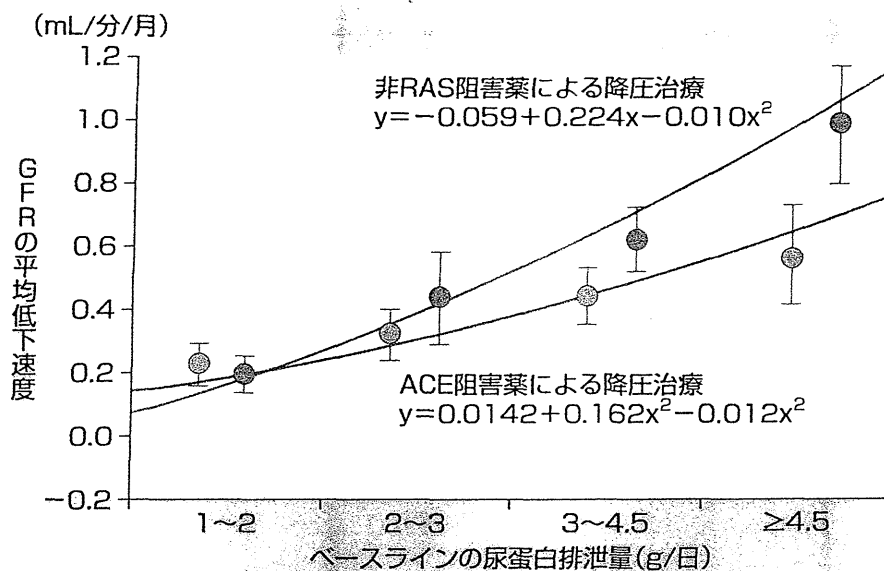


図 33 糖尿病非合併 CKD 患者における RAS 阻害薬の効果はベースラインの尿蛋白量に依存する

尿蛋白 1 g/日以上を有する糖尿病非合併 CKD 患者を対象とした研究において、ベースラインの尿蛋白量の程度と降圧薬の種類による GFR の低下速度を比較した。

図中の 2 つの方程式は、ベースラインの尿蛋白量の程度ごとに各降圧薬群（青丸は ACE 阻害薬、赤丸は非 RAS 阻害薬を示す）別の GFR 低下速度をプロットし、それらをつないだ曲線を表している。

(Ruggenenti P, et al. Nat Rev Nephrol 2009 ; 5 : 436-437. より改変, 引用)

調整を行うことも必要である。

1) 長時間作用型 Ca 拮抗薬

長時間作用型 Ca 拮抗薬は、動脈硬化が進行して血圧変動の大きい CVD ハイリスク症例や、Ⅲ度高血圧（第一選択薬投与前および第一選択薬投与開始後において収縮期血圧 180 mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 110 mmHg 以上）症例に推奨される。長時間作用型 Ca 拮抗薬の併用により、eGFR を低下させることなく厳格な降圧と血圧変動の抑制が可能となる。一部の L 型 Ca チャネル阻害作用に加えて N 型や T 型 Ca チャネル阻害作用なども併せもつ長時間作用型 Ca 拮抗薬では、尿蛋白減少作用が認められることが報告されている。

2) サイアザイド系利尿薬 (CKD ステージ G1~G3), 長時間作用型ループ利尿薬 (CKD ステージ G4~G5)

サイアザイド系利尿薬は、浮腫を呈するなど体

液過剰の症例に推奨される。CKD ステージ G1~G3 におけるサイアザイド系利尿薬の併用は、尿蛋白減少効果を増強する。ただし、併用する場合には eGFR の低下に十分注意する必要がある。CKD ステージ G4~G5 において長時間作用型ループ利尿薬併用時には、効果不十分な場合には長時間作用型ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の両者の併用も認められるが、eGFR の低下や低 K 血症には十分注意する必要がある。

3) ARB と ACE 阻害薬の併用

顕性アルブミン尿・高度蛋白尿症例において ARB と ACE 阻害薬が併用される場合があり、尿中アルブミン・尿蛋白減少効果に優れることが報告されている。しかし、併用する場合には eGFR の低下や、血清 K 上昇、および過剰降圧に十分注意する必要がある。両者の併用投与は原則として腎臓・高血圧専門医によってなされるべきである。

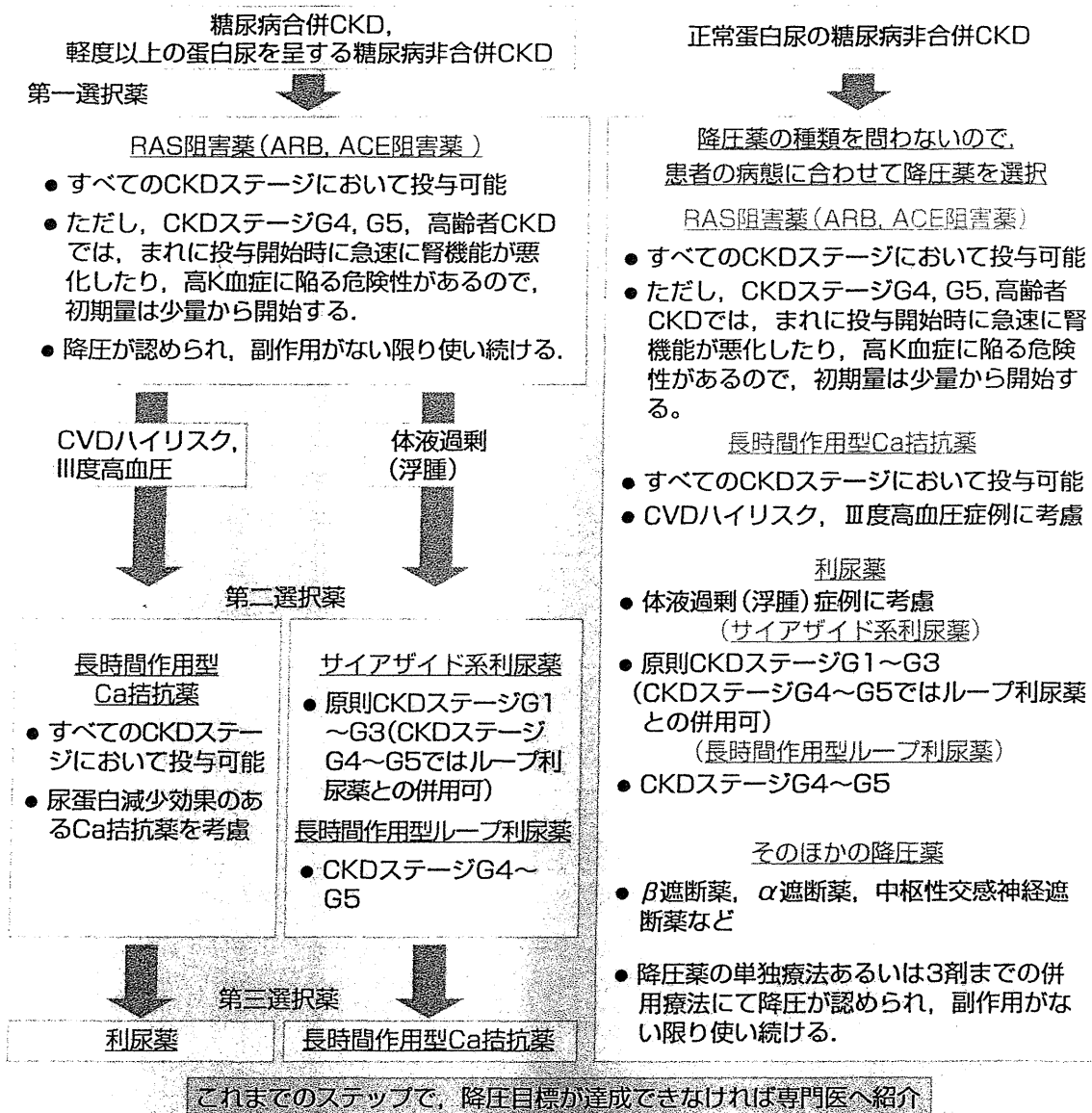


図 34 CKD 合併高血圧に対する降圧薬の選択

4) アルドステロン拮抗薬

尿蛋白量が多い症例でアルドステロン拮抗薬が併用される場合があるが、併用する場合には特に高K血症の危険性が増加する。そのために併用投与がなされる場合には、腎臓・高血圧専門医によって、きわめて慎重になされるべきである。

5) 直接的レニン阻害薬 (DRI), および DRI と他

の RAS 阻害薬 (ARB, ACE 阻害薬) との併用 DRI は腎血流量増加作用があり、eGFR を低下させることなく尿蛋白減少効果に優れていることが報告されているが、他の RAS 阻害薬 (ARB, ACE 阻害薬) と異なり CKD 合併高血圧におけるエビデンスはまだ不十分であり、投与する場合に

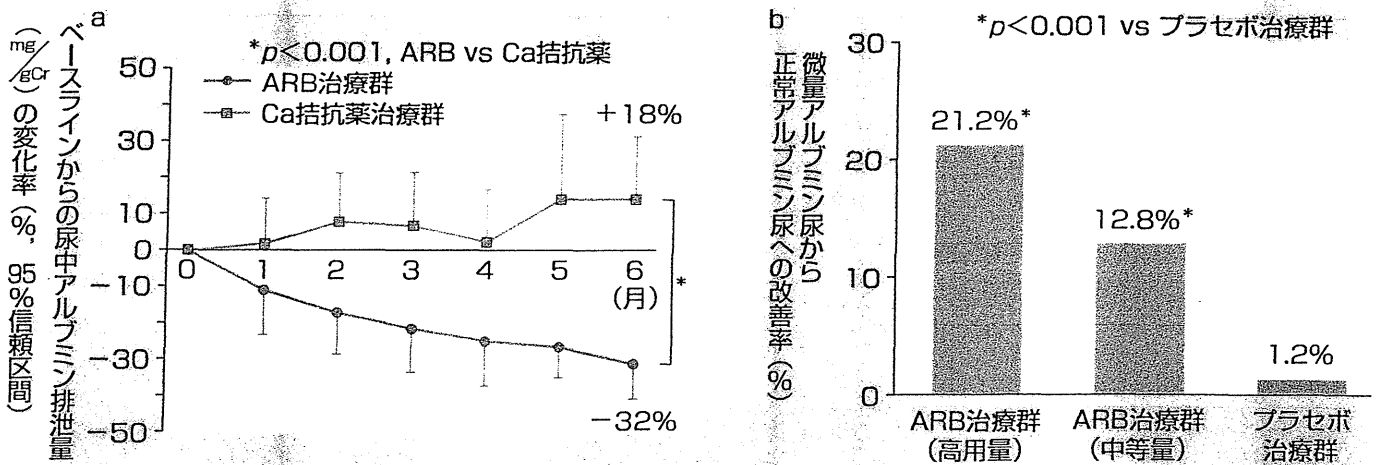


図 35 RAS 阻害薬は糖尿病性早期腎症を改善する

(a) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Diabetes Care 2007 ; 30 : 1581-1583. より引用

(b) Makino H, et al. Diabetes Care 2007 ; 30 : 1577-1578. より作図

は eGFR 低下, 血清 K 上昇, および過剰降圧に注意する必要がある。また, 糖尿病合併およびステージ G3a 以降 (eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満) の CKD 患者においては, DRI と他の RAS 阻害薬 (ARB, ACE 阻害薬) の併用を避けることを推奨する。

6) そのほかの降圧薬

β 遮断薬, α 遮断薬, 中枢性交感神経遮断薬などは, CKD におけるエビデンスはない。しかし, これらの降圧薬も降圧による CKD 進行抑制効果は期待できる。

8. 尿蛋白減少と eGFR 維持による CKD 進行抑制と CVD 発症予防の効果

- 蛋白尿・アルブミン尿の増加と eGFR の低下は腎機能障害進行の重要な予測因子である。
- 一般住民や CKD 患者を対象としたコホート研究のメタ解析の結果では, 尿蛋白量と eGFR の両者が CKD 進行や CVD 発症と死亡に関連していることが示されている。また, 高齢高血圧患者を対象とした本邦での介入試験のサブ解析で

も, 蛋白尿と eGFR 低下の両者が独立して CVD と関連していることが示されている。

- 現在までの介入試験やコホート試験の結果からは, CKD における降圧療法においては, 持続的に蛋白尿・アルブミン尿を減少させるとともに, eGFR 低下を最小限にとどめることが, CKD 進行抑制と CVD 発症予防のために重要であると考えられる。
- 特に糖尿病合併 CKD では正常アルブミン尿への改善は CVD 発症予防につながる事が報告されており, RAS 阻害薬は, ほかの降圧薬に比して蛋白尿・アルブミン尿減少効果に優れている。RAS 阻害薬治療による CKD の進行抑制は, 蛋白尿・アルブミン尿減少効果と密接に関連している。日本人の微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病合併高血圧患者を対象とした介入研究においても, RAS 阻害薬によるアルブミン尿減少効果, 微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿への進行抑制効果, および微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への改善効果が示されている (図 35)。
- RAS 阻害薬により蛋白尿・アルブミン尿を改善

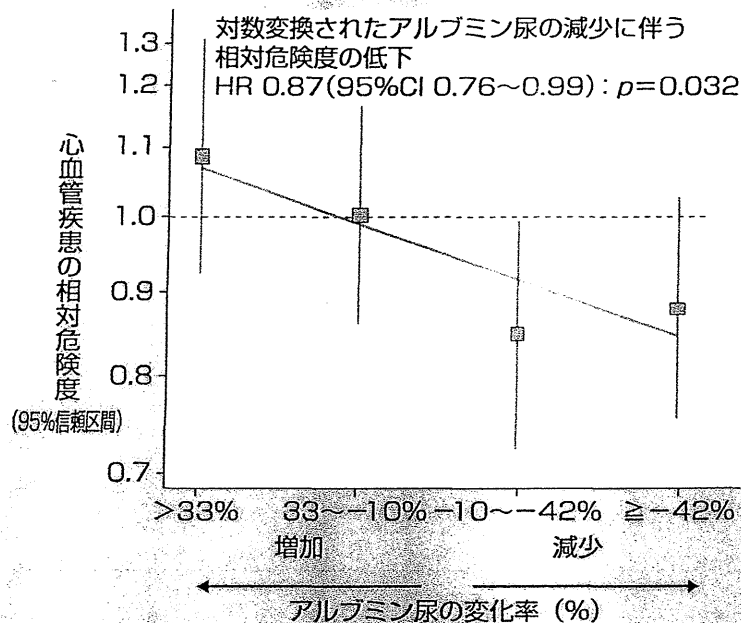


図 36 糖尿病性腎症患者への RAS 阻害薬投与によるアルブミン尿減少効果 (6 カ月後) は独立して CVD 抑制効果に関与する (Holtkamp FA, et al. Eur Heart J 2011 ; 32 : 1493-1499. より引用, 改変)

することで, CVD 発症を減らすことができることも報告されている (図 36)。

- 就寝前の降圧薬の服用は, CVD 発症を約 70% 抑制するという報告がある。これには, 特に夜間血圧の降圧による血圧日内変動の改善とそれに伴う尿蛋白減少の関与が考えられる。
- 服用時間の調整を行っても蛋白尿・アルブミン尿の減少が十分でない場合には, 低血圧や腎機能低下などの副作用に注意しながら, 最大投与量までの RAS 阻害薬の増量を考慮する。ただし, eGFR の低下, 血清 K の上昇, および過剰降圧に十分注意する必要がある。特に, ACE 阻害薬は腎排泄性のものが多く, 増量時には体内蓄積による副作用 (腎機能低下, 高 K 血症, 貧血) に注意する。

9. 降圧薬投与時の注意事項

- CKD 患者に RAS 阻害薬, 利尿薬を投与すると,

過剰降圧, eGFR の低下, あるいは血清 K の上昇 (利尿薬単独投与時あるいは複数の利尿薬併用時には血清 K の低下) がみられることがある。したがって, 家庭血圧測定を推奨するとともに, RAS 阻害薬, 利尿薬の開始後は診察室血圧, eGFR や血清 K を 2 週間~1 カ月以内に測定し, その後もモニタリングする。しかし, 投与開始 3 カ月後の時点までの前値の 30% 未満の eGFR 低下は, 薬理効果としてそのまま投与を継続してよい (例: eGFR 60 mL/分/1.73 m² の患者なら, 治療後 eGFR 43 mL/分/1.73 m² までの低下を許容範囲と考える) (図 37)。

- CKD ステージ G4~G5 では, RAS 阻害薬の初期量は少量から慎重に開始する。また, 高齢者 CKD においても, RAS 阻害薬の初期量は少量から開始し, 4 週間~3 カ月の間隔で増量する。
- eGFR が前値の 30% 以上低下した場合, 血清 K が 5.5 mEq/L 以上に上昇した場合には, 薬剤

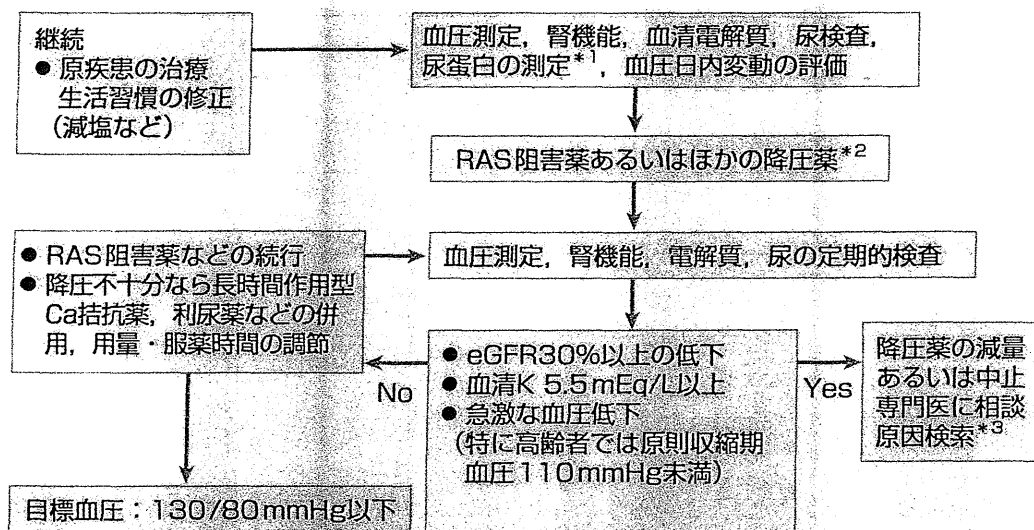


図 37 慢性腎臓病 (CKD) を合併する高血圧の治療計画

*1アルブミン定量精密測定 (尿中アルブミン/尿中クレアチニン, mg/gCr) は糖尿病または早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの (糖尿病性腎症第 1 期または第 2 期のものに限る) に対して行った場合に, 3 カ月に 1 回に限り算定できる。したがって, 糖尿病合併 CKD の糖尿病性腎症第 3 期 A (顕性腎症前期) 以降および糖尿病非合併 CKD では, 尿蛋白定量 (尿蛋白/尿中クレアチニン比, g/gCr) を行う。

*2糖尿病合併 CKD 患者, 軽度以上の蛋白尿 (0.15 g/gCr 以上) を呈する糖尿病非合併 CKD 患者では RAS 阻害薬を第一選択薬とする。一方, 正常蛋白尿 (0.15 g/gCr 未満) の糖尿病非合併 CKD 患者では, 降圧薬の種類を問わないので, 患者の病態に合わせて降圧薬を選択する。CKD ステージ G4~G5, 高齢者 CKD では RAS 阻害薬は少量から開始し, 特に高齢者 CKD では 4 週間~3 カ月の間隔で時間をかけて増量する。

*3原因: 腎動脈狭窄, NSAIDs, 心不全, 脱水, 尿路異常など。

を減量するか中止して, 腎臓・高血圧専門医にコンサルトする。また, 特に高齢者では投与後 2 週間~1 カ月以内に原則として収縮期血圧 110 mmHg 未満への過剰降圧がみられた場合には該当の薬剤を減量するか中止して経過を観察する (図 37)。

●RAS 阻害薬あるいは利尿薬投与中における eGFR の過度な低下の原因には,

- 1) 動脈硬化性腎動脈狭窄症 (特に両側性)
- 2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やシクロロスポリン投与
- 3) 心不全
- 4) 脱水 (特に高齢者では夏場や下痢, 食思不振時)

5) 尿路異常 (特に水腎症) などがあ。これらの可能性のあるときには, 慎重に投与するか投与を控える。

●降圧薬を服用中の患者で, 食事摂取ができない, 嘔吐している, 下痢をしている, あるいは発熱など脱水になる危険があるときには, 急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) 予防の観点から, これらの降圧薬を中止して速やかに受診するように患者に指導する。

●特に高齢者では上記に加えて夏場の脱水に注意が必要である。また, 他院で腰痛などのために NSAIDs を投与されていることもある。そのような薬剤を投与されていないかを確認する。

Upstream Stimulatory Factors 1 and 2 Mediate the Transcription of Angiotensin II Binding and Inhibitory Protein*

Received for publication, January 7, 2013, and in revised form, April 30, 2013. Published, JBC Papers in Press, May 7, 2013, DOI 10.1074/jbc.M113.451054

Miyuki Matsuda[‡], Kouichi Tamura^{‡1}, Hiromichi Wakui[‡], Akinobu Maeda[‡], Masato Ohsawa[‡], Tomohiko Kanaoka[‡], Kengo Azushima[‡], Kazushi Uneda[‡], Sona Haku[‡], Yuko Tsurumi-Ikeya[‡], Yoshiyuki Toya[‡], Yohei Maeshima[§], Akio Yamashita[¶], and Satoshi Umemura[‡]

From the [‡]Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, the [§]Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, 700-8558, and the [¶]Department of Molecular Biology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan

Background: Regulation of angiotensin II type 1 receptor-interacting and inhibitory protein (ATRAP/Agtrap) is important in pathophysiology.

Results: Gene knockdown in cells and unilateral ureteral obstruction in mice indicate that Usf1 decreases and Usf2 increases Agtrap expression.

Conclusion: Interplay between E-box and Usf1/Usf2 is important for Agtrap regulation.

Significance: A strategy of modulating the E-box-Usf1/Usf2 interaction may have novel therapeutic potential.

The angiotensin II type 1 receptor (AT1R)-associated protein (ATRAP/Agtrap) promotes constitutive internalization of the AT1R so as to specifically inhibit the pathological activation of its downstream signaling yet preserve the base-line physiological signaling activity of the AT1R. Thus, tissue-specific regulation of Agtrap expression is relevant to the pathophysiology of cardiovascular and renal disease. However, the regulatory mechanism of Agtrap gene expression has not yet been fully elucidated. In this study, we show that the proximal promoter region from –150 to +72 of the mouse Agtrap promoter, which contains the X-box, E-box, and GC-box consensus motifs, is able to elicit substantial transcription of the Agtrap gene. Among these binding motifs, we showed that the E-box specifically binds upstream stimulatory factor (Usf) 1 and Usf2, which are known E-box-binding transcription factors. It is indicated that the E-box-Usf1/Usf2 binding regulates Agtrap expression because of the following: 1) mutation of the E-box to prevent Usf1/Usf2 binding reduces Agtrap promoter activity; 2) knockdown of Usf1 or Usf2 affects both endogenous Agtrap mRNA and Agtrap protein expression, and 3) the decrease in Agtrap mRNA expression in the afflicted kidney by unilateral ureteral obstruction is accompanied by changes in Usf1 and Usf2 mRNA. Furthermore, the results of siRNA transfection in mouse distal convoluted tubule cells and those of unilateral ureteral obstruction in the afflicted mouse kidney suggest that Usf1 decreases but Usf2 increases the Agtrap gene expression by binding to the E-box. The results also demonstrate a functional E-box-USF1/USF2 interaction in the human AGTRAP promoter, thereby

suggesting that a strategy of modulating the E-box-USF1/USF2 binding has novel therapeutic potential.

Evidence has been accumulating that the activation of angiotensin II (Ang II)² type 1 receptor (AT1R) through the tissue renin-angiotensin system plays a pivotal role in the pathogenesis of cardiovascular remodeling and renal injury (1, 2). The intrarenal activation of AT1R has also been proposed to play a role in the regulation of sodium and water reabsorption through constriction of the glomerular arteries, hence a direct effect on renal tubular transport function, and to evoke excessive sodium retention, resulting in hypertension, when thus inappropriately stimulated (3, 4). The C-terminal portion of the AT1R is involved in the control of AT1R internalization independent of G protein coupling, and it plays an important role in linking receptor-mediated signal transduction with the specific biological response to Ang II (5, 6). The AT1R-associated protein (ATRAP/Agtrap) was identified as an interacting molecule with the C-terminal domain of AT1R (7, 8), and previous *in vitro* and *in vivo* studies showed that Agtrap promotes constitutive internalization of the AT1R so as to specifically inhibit the pathological activation of its downstream signaling and yet preserve base-line physiological signaling activity (2, 9–17).

Although Agtrap is abundantly expressed in the renal nephron tubules, it is also widely expressed in many other cell types and tissues in addition to the kidney. Thus, it is important to elucidate the molecular mechanism of the cell type- and tissue-specific regulation of Agtrap gene expression to determine the regulatory machinery for the tissue Agtrap level and/or

* This work was supported in part by a Health and Labor Sciences Research grant, the Japanese Ministry of Education, Science, Sports and Culture, the Salt Science Research Foundation Grant 1134, the Kidney Foundation, Japan, Grant JKFB13-17, and the Novartis Foundation for Gerontological Research (2012).

¹ To whom correspondence should be addressed. Tel.: 81-45-787-2635; Fax: 81-45-701-3738; E-mail: tamukou@med.yokohama-cu.ac.jp.

² The abbreviations used are: Ang II, angiotensin II; AT1R, angiotensin II type 1 receptor; ATRAP/Agtrap, angiotensin II type 1 receptor-associated protein; mDCT, mouse distal convoluted tubule; USF/Usf, upstream stimulatory factor; UUU, unilateral ureteral obstruction; ODN, oligonucleotide.