

Figure 2. Difference in (A) maximum and (B) mean intima-media thickness (IMT) from baseline to 2 years follow-up vs. smoking habit. Data given as mean±SD. *P<0.05 vs. never smokers.

found in only 38 out of 355 individuals in the cohort (10.7%), without significant association with smoking habit.

Factors of smoking habit such as duration of smoking or number of cigarettes per day in current and past smokers are listed in Table 2. Current smokers were liable to have a longer smoking history, but there was no significant change in the number of cigarettes, and there were very few heavy smokers consuming >40 cigarettes per day in each group.

Progression of IMT During Follow-up and Association With MetS Components

After 2 years of follow-up, both maximum and mean IMT in all subjects significantly increased (P<0.0001) compared with baseline (Figure 1). Single regression analysis between the traditional risk factors and the change in IMT (delta-IMT) from before to after 2 years follow-up is given in Table 3. Among them, systolic BP, serum TG, LDL-C and HbA_{1c} as well as smoking habit were significantly correlated with delta-maximum IMT, whereas serum UA correlated only with delta-mean IMT, and serum LDL-C as well as HbA_{1c} were associated with both parameters. In contrast, age, BMI, waist circumference, diastolic BP, HDL-C and FPG were not correlated with delta-IMT.

Change in IMT During Follow-up and Association With Smoking Habit

Figure 2 charts delta-IMT during 2 years follow-up along with smoking habit (never, past and current smoker). Current smoking was associated with a tendency for increase in both delta-maximum and delta-mean IMT, which was significant in delta-maximum IMT. Past smokers tended to have less of an increase, and this did not reach significance. Among the afore-described MetS parameters as well as smoking habit, stepwise regression analysis (Table 4) showed that only smoking habit and serum LDL-C were significantly correlated with delta-maximum IMT, suggesting that these 2 parameters would be independent contributors for increased progression of atherosclerosis. Furthermore, to clarify whether MetS components had changed during the 2-year observation period, we additionally evaluated the relationship between IMT and the mean of the

Table 4. Independent Factors for IMT Increase in 2 Years				
Independent variables	Delta-max. IMT		Delta-mean IMT	
	r	P-value	r	P-value
SBP	0.089	0.11		
UA			0.091	0.10
TG	-0.032	0.62		
LDL-C	0.119	0.036	0.115	0.040
HbA _{1c}	0.056	0.31	0.077	0.16
Smoking habit	0.111	0.041	0.099	0.082

Abbreviations as in Table 1.

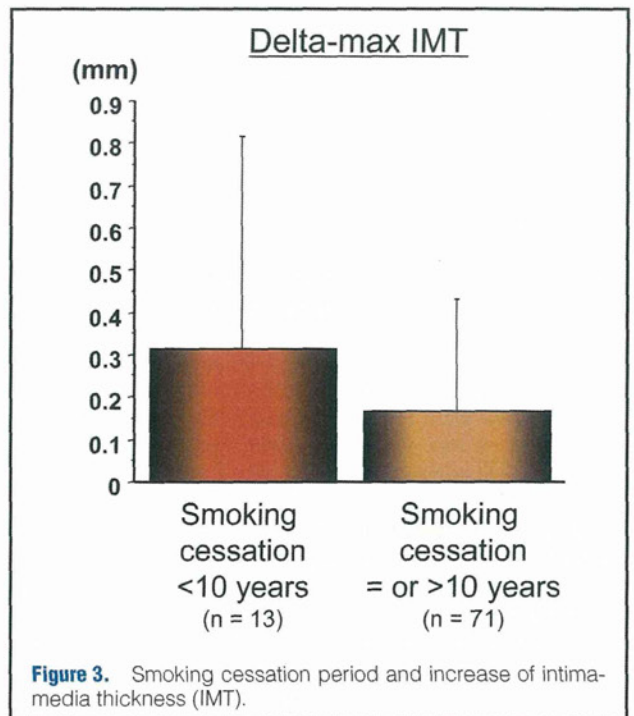
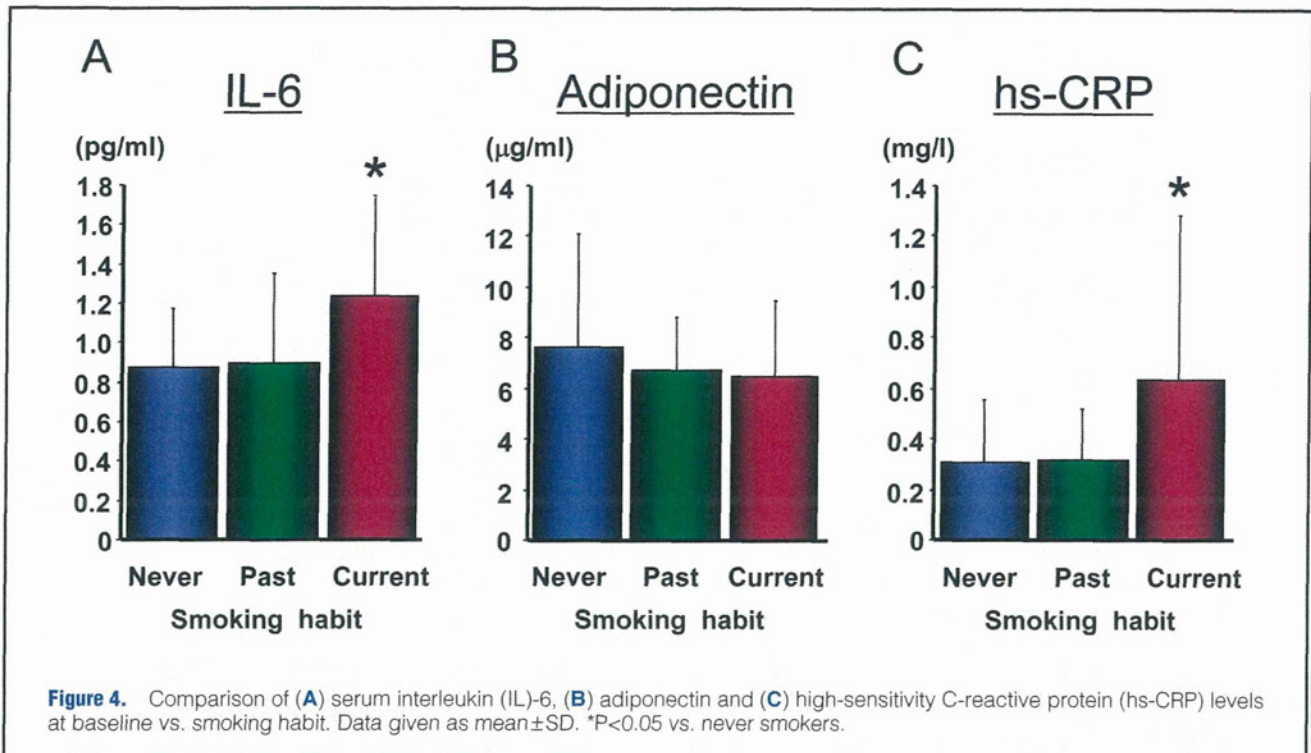


Figure 3. Smoking cessation period and increase of intima-media thickness (IMT).



2-year blood test results (Table S1). We observed that only mean LDL-C during 2 years of follow-up had a significant association with progression of both maximum and mean IMT, further suggesting the important contribution of LDL-C to the progression of atherosclerosis. As to period of smoking cessation, longer estimated cessation >10 years tended to provide further moderation of progression of delta-maximum IMT (Figure 3), but was not significant ($P=0.1139$ and 0.534 in maximum and mean IMT, respectively). We then further investigated the association of atherosclerosis progression with either smoking or smoking cessation period, and found that positive correlation with smoking period might be stronger than the negative correlation with smoking cessation period among past smokers, although not significant (Table S2).

Smoking Habit, Serum IL-6, Adiponectin and hs-CRP

To further elucidate the underlying mechanisms, serum IL-6, adiponectin, and hs-CRP at baseline were evaluated. As shown in Figure 4, serum IL-6 and hs-CRP at baseline were significantly higher in current smokers (1.22 ± 0.53 pg/ml and 0.63 ± 0.65 mg/L, respectively), compared with never and past smokers. Serum adiponectin tended to be higher in never smokers than past and current smokers, but no significant difference was observed. Furthermore, we found that IL-6 and hs-CRP had a significant positive correlation with the duration of smoking, and hs-CRP also had a significant negative correlation with duration of smoking cessation among past smokers (Table S3). Taken together, moderated progression of subclinical atherosclerosis was achieved in past smokers compared to current smokers, associated with complete reversal of inflammatory activation. This implies that smoking cessation and associated inflammatory deactivation might be another critical factor for inhibiting accelerated progression of subclinical atherosclerosis in addition to LDL-C lowering in men.

Discussion

In the present group of apparently healthy men we found that atherosclerosis, as evaluated via carotid IMT, significantly progressed, and was independently and significantly accelerated as serum LDL-C increased and as smoking habit progressed, as shown on multiple regression analysis. Serum hs-CRP and IL-6 were significantly higher in only current smokers, but in past smokers were completely the same as in never smokers.

Many previous studies have reported that smoking is a major promoter of atherosclerotic change,¹⁷ and that cessation of smoking is strongly recommended, and is associated with possible reduction of risk for CVD.^{18,19} Direct and quantitative evaluation of the impact of smoking cessation on long-term atherosclerotic change, however, was still to be documented. Here, in the present study, we have carried out a prospective 2-year follow-up of IMT changes in apparently healthy men. This had been done only in 1 previous report in healthy men/women,¹⁹ which primarily supported the present findings of incomplete recovery from accelerated mean IMT increase after 2 years. The direct mechanistic linkage underlying smoking cessation and atherosclerotic progression, however, had not been investigated.

For the first time, we analyzed IMT change over time along with smoking habit, MetS status and multiple inflammatory parameters. We evaluated 89 samples from participants who agreed to additional blood sampling in writing, and on analysis of direct correlation between IL-6, hs-CRP and IMT, IL-6 had $P=0.054$ for positive correlation, whereas CRP did not have any association with IMT. Accordingly, our previous report evaluated this issue in a similar cohort of 153 apparently healthy men, and successfully observed the identical tendency.¹⁵ Briefly, IL-6 was significantly correlated with either delta-maximum ($P=0.02$) or delta-mean ($P=0.008$) IMT, whereas the hs-CRP correlation was not significant ($P=0.24$ in delta-maximum

IMT and $P=0.35$ in delta-mean IMT). Therefore, we could assume that the inflammatory status represented by serum IL-6 potentially affects IMT progression. Although the NHANES III study (15,489 individuals) showed that blood CRP returned to baseline 5 years after smoking cessation,²⁰ which is consistent with the time frame associated with cardiovascular risk reduction observed in both the MONICA and Northwick Park Heart studies,^{20–22} we intriguingly obtained the novel finding that the past smokers do not achieve complete recovery from accelerated increase in both maximum and mean IMT, despite complete reversal of inflammatory status after the shorter period of 2 years. This time frame-dependent dissociation might be explained in some way by the different characteristics and size of the subject group, but it may also be due to another long-lasting producer of IMT progression other than inflammatory status, that is, smoking. In this way, the underlying mechanisms of preclinical IMT progression and clinically relevant CVD incidence, as well as the markers representing the respective risks, should be somewhat different. Accordingly, regression analysis of the relationship between atherosclerosis progression and the duration of either smoking or smoking cessation period (Tables S2,3) showed that maximum-IMT had a stronger positive correlation with the duration of smoking period than negative correlation with the duration of smoking cessation period in past smokers, further supporting this idea. This might ultimately lead to the idea that interventions to avoid smoking from the beginning might be as important as those to stop smoking.

Because the inflammatory response is widely recognized as an independent risk factor for CVD,^{1,5} and is reported to be closely associated with vulnerable plaque,²³ we can say that smoking cessation rapidly reduces the vulnerability of atherosclerotic regions via inflammatory inactivation, whereas more time, or even years, would be needed to reverse the acceleration of primary atherosclerotic progress represented by increased IMT due to other mechanisms. Accordingly, the Heinz Nixdorf Recall Study of 4,814 individuals without overt CHD also showed that the growth of the coronary atherosclerotic region is accelerated by smoking and slows down after smoking cessation, but advanced atherosclerotic change is present for a long period.²⁴ The question then arises as to what other mechanism than inflammatory response may be responsible for the prolonged IMT progression.

In this study the annual increase of mean IMT was around 0.030–0.050 mm, which might be greater than that reported in the many previous studies on the progression of IMT in healthy subjects. There are some reports, however, indicating that the progression of mean IMT in asymptomatic young adults varies from 0.015 to 0.029 mm/year.²⁵ Furthermore, we collected the present data from untreated and middle-aged individuals, who might be substantially more susceptible to IMT progression.²⁶ Taken together, we could say that the current data regarding the annual increase of mean IMT of around 0.030–0.050 mm might be within reasonable range.

As a possible mechanism, Oyama et al showed that green tea catechins have anti-atherosclerotic properties among smokers by increasing the level of nitric oxide and reducing oxidative stress.²⁷ In contrast, it is widely accepted that the impairment of MetS status substantially promotes the progression of atherosclerosis²⁸ and increases the risk of CVD.¹ Also, another study on a cohort of 5,033 individuals with the same characteristics as the present subjects suggested that the exposure to MetS would explain at least in part the increasing risk of excessive carotid plaque in past smokers.²⁹ The present result from stepwise regression analysis also showed that serum LDL-C

level and smoking habit were the only independent predictors of IMT progression. This result is primarily supported by a previous study in a cohort of 2,421 individuals who have similar characteristics with the present subjects followed up for 14 years.³⁰ According to Table 1, however, past smokers have normal MetS parameters including BMI, waist circumference, BP, UA, TG, LDL-C and HDL-C and HbA_{1c}, which are equal to those of never smokers. This is possibly in part due to the relatively small size of the data set, because the data in Table 2 differ from those in previous reports that suggested waist circumference³¹ or HDL-C³² as independent risk factors for accelerated atherosclerosis. Accordingly, the JART study in the same ethnic population showed that intensive lipid-lowering treatment with rosuvastatin effectively eliminated the progression of IMT compared with pravastatin treatment, and was associated with a much higher rate of achieving lower LDL-C/HDL-C ratio <1.5 .³³ The present cohort had a mean LDL-C level within normal limits but a relatively higher LDL-C/HDL-C ratio (2.373 ± 0.056 for never, 2.390 ± 0.089 for past and 2.496 ± 0.109 for current smokers, respectively, $P=0.55$), suggesting that more intensive lipid-lowering strategy beyond normalizing LDL-C level might facilitate the reduction of atherosclerosis progression. Otherwise, the present results might downgrade the relative importance of impaired MetS status including hypercholesterolemia as a putative promoter of smoking-induced prolonged atherosclerotic progression. The only difference we observed in past smokers compared with never smokers was a trend toward lower blood adiponectin level, which was almost identical to that of current smokers. Adiponectin is an adipocytokine mainly secreted from visceral fat tissues,³⁴ and the reduction of its blood level is reported to be an independent risk factor for atherosclerotic progression.³⁵ Although the duration for recovery of blood adiponectin level after smoking cessation is currently elusive, varying from 2 months to up to 20 years in men,^{36,37} complete recovery from accelerated peripheral arterial atherosclerosis due to smoking represented by impaired ankle-brachial index will take up to 20 years after smoking cessation.³⁸ Experimental studies show that adiponectin has a direct cardioprotective property,³⁵ therefore adiponectin could be a potential contributor to smoking-induced prolonged atherosclerotic progression. Accordingly, Table S3 suggests a potential inverse correlation of adiponectin level with smoking habit: decreasing with intensity and length of smoking and increasing with the duration of smoking cessation, but it is possible that the 2-year follow-up period was too short to evaluate the long-term effect of adiponectin. This issue should be directly addressed by further study with an increased number of participants.

As a limitation, because smoking habit was confirmed only by questionnaire and interview, we cannot exclude the possibility that some of the past smokers were occasionally exposed to temporary smoking episodes during follow-up. Also, we did not follow the subjects for a longer period because of the study design. Furthermore, we did not measure luminal diameter routinely in this study. The primary aim of IMT measurement was to study the surrogate marker of atherosclerotic change in normal or preclinical stages. The core requirement to achieve this goal was to measure the initial and small changes of maximum and mean IMT precisely in a large cohort. To achieve this, we ensured that a well-trained and established sonographer performed the entire IMT test himself, to avoid inter-individual variance. This meant that it was necessary to limit the list of measurements to scoring of maximum and mean IMT, accompanied by informal observation of visually advanced narrowing, because IMT measurements were

performed on approximately 5,000 candidates and applicants every year, along with the institutional annual general medical checkup.

In addition, we could not measure the inflammatory markers (IL-6, adiponectin and hs-CRP) repeatedly because written informed consent limited the measurements to once only, at the time of entry.

Finally, we can conclude that subclinical atherosclerosis is independently accelerated via continuous smoking or LDL-C, and that the smoking-induced promotion of atherosclerotic change is closely associated with inflammatory reactions. Furthermore, the entire inhibition of activated inflammatory responses by smoking cessation is still insufficient to abrogate accelerated progression of subclinical atherosclerosis after 2 years in men, and reduced adiponectin level can be potentially proposed as an underlying mediator. Further investigation into the role of adiponectin in relation to smoking cessation in a larger cohort for a longer period is therefore warranted, to enable investigation of a direct mechanistic link between them, and to verify strategies to increase adiponectin as a therapeutic intervention against atherosclerosis and subsequent CVD events.

Acknowledgments

The authors thank Hideo Okuno for excellent technical assistance. This work was supported by grants from the Osaka Gas Group Foundation, Kurozumi Medical Foundation, Tanita Healthy Weight Community Trust, The Japan Health Foundation for the Prevention of Chronic Disease and the Improvement of QOL of Patients, and Grant-in-Aid for Scientific Research of Japan Society for the Promotion of Science and for Exploratory Research from Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

Disclosures

Conflict of Interest: None.

References

- Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; **109**: III15–III19.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; **109**: 433–438.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 29–33.
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 85–89.
- Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: The PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 1255–1261.
- Erhardt L. Cigarette smoking: An undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009; **205**: 23–32.
- Nguyen AB, Rohatgi A, Garcia CK, Ayers CR, Das SR, Lakoski SG, et al. Interactions between smoking, pulmonary surfactant protein B, and atherosclerosis in the general population: The Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; **31**: 2136–2143.
- Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2005; **181**: 381–388.
- Peters SA, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness: A suitable alternative for cardiovascular risk as outcome? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; **18**: 167–174.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: Prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; **37**: 87–92.
- Blackburn R, Giral P, Bruckert E, André JM, Gonbert S, Bernard M, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 1962–1968.
- Yasmin, McEnery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 969–974.
- Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; **46**: 1118–1122.
- Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circ J* 2007; **71**: 1234–1238.
- Nishida M, Moriyama T, Ishii K, Takashima S, Yoshizaki K, Sugita Y, et al. Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2007; **384**: 99–104.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amareno P, Desvarieux M, et al; Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; **18**: 346–349.
- Erhardt L. Cigarette smoking: An undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009; **205**: 23–32.
- Pipe AL, Papadakis S, Reid RD. The role of smoking cessation in the prevention of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2010; **12**: 145–150.
- van den Berkortel FW, Wollersheim H, van Langen H, Smilde TJ, den Arend J, Thien T. Two years of smoking cessation does not reduce arterial wall thickness and stiffness. *Neth J Med* 2004; **62**: 235–241.
- Bakhr A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Med* 2005; **2**: e160.
- Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; **99**: 237–242.
- Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; **2**: 533–537.
- Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; **23**: 31–40.
- Jöckel KH, Lehmann N, Jaeger BR, Moebs S, Möhlenkamp S, Schmermund A, et al. Smoking cessation and subclinical atherosclerosis: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis* 2009; **203**: 221–227.
- Toprak A, Kandavar R, Toprak D, Chen W, Srinivasan S, Xu JH, et al. C-reactive protein is an independent predictor for carotid artery intima-media thickness progression in asymptomatic younger adults (from the Bogalusa Heart Study). *BMC Cardiovasc Disord* 2011; **11**: 78.
- Liviakis L, Pogue B, Paramsothy P, Bourne A, Gill EA. Carotid intima-media thickness for the practicing lipidologist. *J Clin Lipidol* 2010; **4**: 24–35.
- Oyama J, Maeda T, Kouzuma K, Ochiai R, Tokimitsu I, Higuchi Y, et al. Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers. *Circ J* 2010; **74**: 578–588.
- Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1388–1395.
- Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2005; **181**: 381–388.
- Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, et al. Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on the risk of stroke and coronary heart disease in Japanese: The Hisayama study. *Cerebrovasc Dis* 2011; **31**: 477–484.
- Liu KH, Chan YL, Chan WB, Chan JC, Chu CW. Mesenteric fat thickness is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima-media thickness. *Diabetes Care* 2006; **29**: 379–384.

32. Johnsen SH, Mathiesen EB, Fosse E, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Njølstad I, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression: A follow-up study of 1952 persons with carotid atherosclerosis the Tromsø study. *Circulation* 2005; **112**: 498–504.
33. Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, et al. The Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients. *Circ J* 2011; **76**: 221–229.
34. Matsuzawa Y. Therapy insight: Adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; **3**: 35–42.
35. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc Med* 2006; **16**: 141–146.
36. Efsthathiou SP, Skeva II, Dimas C, Panagiotou A, Parisi K, Tzanoumis L, et al. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis* 2009; **205**: 632–636.
37. Takefuji S, Yatsuya H, Tamakoshi K, Otsuka R, Wada K, Matsushita K, et al. Smoking status and adiponectin in healthy Japanese men and women. *Prev Med* 2007; **45**: 471–475.
38. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Tanigawa T, Imano H, Ohira T, et al. Relationship of smoking and smoking cessation with ankle-to-arm blood pressure index in elderly Japanese men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; **13**: 243–248.

Supplementary Files

Supplementary File 1

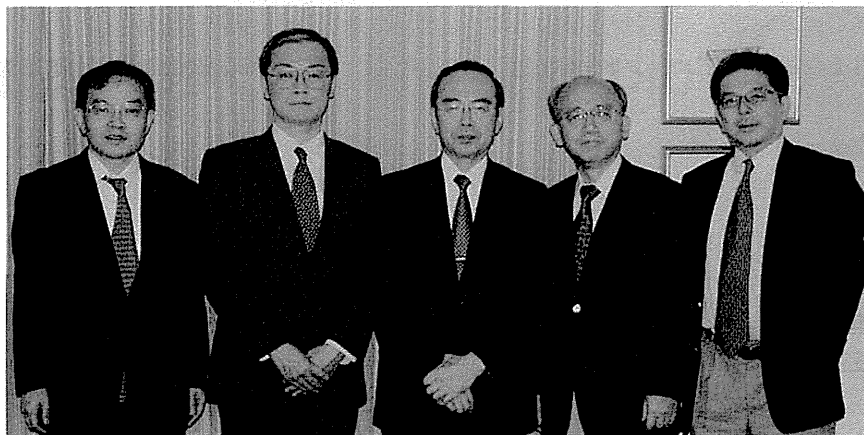
Table S1. Correlation Between Mean Risk Factors During Study Period of 2 Years and Progression of IMT

Table S2. Correlation Between Smoking Habit and Progression of IMT in 2 Years

Table S3. Correlation Between Smoking Habit and Inflammatory Markers

Please find supplementary file(s);
<http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-11-1506>

CKD診療ガイドラインの評価と改訂の方向性



左から柏原先生、岡田先生、木村先生、大野先生、守山先生

2012年にKDIGOが中心となり10年ぶりのCKD診療の評価を受けてCKDの重症度分類が改訂された。これを受けて、我が国でも「CKD診療ガイド2012」が2012年6月に発表された。新しいガイドでは、原疾患名の記載や尿蛋白・GFRの評価、そしてアルブミン尿と尿蛋白の区分を取り入れられ、重症度分類もCGA分類評価に変更されるなど大きく改訂された。

この改訂を受けて、2013年に改訂予定の「CKD診療ガイドライン」も大きな改訂が予想されるが、本日は改めてこの改訂の方向性について、改訂作業に中心にかかわっている先生方にお集まり頂きお話を頂戴した。

はじめに

柏原——2002年にK/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) が初めての慢性腎

出席者 (発言順, 敬称略)

柏原 直樹 (司会)

Naoki KASHIHARA
川崎医科大学腎臓・高血圧内科 教授

木村健二郎

Kenjiro KIMURA
聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授

岡田 浩一

Hirokazu OKADA
埼玉医科大学腎臓内科 准教授

守山 敏樹

Toshiki MORIYAMA
大阪大学保健センター 教授

大野 岩男

Iwao OHNO
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授

臓病 (CKD) ガイドラインを示し、それを受けて我が国でもCKD診療ガイド、CKD診療ガイドラインが作成されました。本年 (2012年) に2009年の改訂版CKD診療ガイド2012が発表されましたが、CKD診療ガイドラインも木村先生が

中心となられ、2013年の改訂に向けて作業が進んでいます。本日は、改訂作業に中心にかかわっていらっしゃる先生方にお集まり頂きましたので、ガイドライン改訂の方向性について伺っていきたいと考えております。

まず現行ガイドラインの評価について、委員長である木村先生にお話を伺います。

木村——CKD診療ガイドは2007年に初版が出ましたが、2009年に改訂版が出ました。その時同時に、CKD診療ガイドラインが発表されました。ガイドは非専門医向けで、それを補う形で専門医向けのガイドラインを出したわけですが、この2つは対になっているため、評価は非常に難しくなっています。ガイドラインが作成されたことによって診療がどのように変わり、アウトカムがどのように変わったのかを評価しなければなりません。実はそれはなされておられませんので今後の課題だと思います。

しかし、全般的にCKDという概念が、ガイドやガイドラインが出たことによって、専門医だけでなく、非専門医の一般の先生方にも大いに普及した点は大きなことだと思います。また、CKD全般に関する考え方や治療方法がある意味では標準化されたことも、私は評価すべき点だと思います。

柏原——腎臓専門医の間でも、診療レベルは地域によって差があると思います。ガイドラインによって診療レベルの標準化が進められたように感じているのですが、いかがでしょうか。

木村——私もそのように感じてます。透析患者は増え続けてはいるものの、その増加率は低くなってきています。ガイドラインを基にしたCKDキャンペーンも貢献しているのではないのでしょうか。

柏原——ガイドラインは今回初めての全面改訂を迎え、今後もおそらく改訂を続けていくと思いますが、日本腎臓学会内でガイドラインを評価する委員会を作る必要があるということでしょうか。

木村——そうですね。ガイドラインはガイドとは異なり、ステートメントに関しての評価をしな

ければいけません。学会の会員だけでなく、他領域の医師や、看護師、栄養士、薬剤師などの他職種から構成される評価委員会を設置する必要もあるだろうと思います。

また、ガイドラインは医師だけではなく、患者さんも使えることが重要だと言われていますが、医師以外の方が読んで理解するのは非常に難しいですから、今後は患者さん向けのガイドラインも作成する必要があるのではないかと考えています。

実際、乳癌のガイドラインでは患者さん向けのものが作られています。

II

改訂の主たるポイント

柏原——改訂にあたっての主たるポイントを教えてくださいませんか。

木村——ポイントは4つあります。

現行のCKD診療ガイドライン2009は2008年8月31日までの文献を引用していますから、それ以降に出た重要な文献をレビューし、その内容を改訂していくことが改訂作業のキーとなります。

2つ目は、CKD診療ガイドライン2009はステートメントがあってその解説となっていますが、改訂版では主に治療についてはクリニカルクエスチョン(CQ)形式をとって、プラクティカルな側面を強調しています。

3つ目は既に出ているCKD診療ガイドとの整合性です。そのために、CKD診療ガイドライン改訂委員のお2人の先生には診療ガイドの改訂委員会にもご出席頂きました。私も診療ガイドの改訂委員会にはオブザーバーとしてほとんど出席しており、できるだけ内容的に齟齬がないようにしています。

4つ目は、厚生労働省研究班の進行性腎障害に関する研究班に関係しています。この研究班では、IgA腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群、嚢胞腎の4つのガイドラインを作る分科会があります。それとCKD診療ガイドラインの内容に齟齬が生じないように、その4疾患では共通

Round Table Discussion



柏原 直樹 先生

超高齢社会である我が国は、高齢者とCKDの見解を示すことで日本発の独自のガイドラインを作成できる可能性がある

の責任者を置いています。

柏原——Medical Information Network Dis-

tribution Service (Minds) の考え方を取り入れられたと思うのですが、副委員長でいらっしゃいます岡田先生、教えて頂けますか。

岡田——インターネットが非常に発達し、医療情報は過剰に供給され、玉石混濁な状態です。そのなかで医療者側も患者さん側も正しい情報を迅速に手に入れられるように、元々は日本医療機能評価機構が主導してMindsが立ち上げられました。

ガイドラインに関しては、国際的な評価基準 AGREE (Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation in Europe) に照らし合わせて高得点を得られたガイドラインを各領域から選択し、Mindsのホームページに掲載しています。ある領域で疑問を感じた医療者や患者さんが、Mindsのホームページからそのガイドラインにアクセスすれば、機構が保証する良質な医療情報を無料で利

表1 CKDの重症度分類

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満		30~299	300以上	
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		0.15未満		0.15~0.49	0.50以上	
GFR区分 (mL/分/1.73m ²)	G1	正常または高値	>90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度から中等度低下	45~59			
	G3b	中等度から高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度のステージはGFR区分と蛋白尿区分を合わせて評価する。重症度は原疾患・GFR区分・尿蛋白区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを白のステージを基準に、灰色、斜線、黒の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(日本腎臓学会編：CKD診療ガイドライン2012より引用)

用することができます。CKD診療ガイドライン2009もこの基準を満たし、CKD領域におけるMindsが推奨するガイドラインとしてホームページで利用できるようになっています。

III

CKDの診断・重症度分類

柏原——CKDの概念や診断、重症度分類もガイドが出て大きく変わりました。これに関して何かコメントはございますか。

岡田——CKDの概念が広く浸透したのは、2002年に発表されたCKDの重症度分類がシンプルであったことにあると思います。しかし、同じCKDステージであっても、蛋白尿のレベルによって末期腎不全への進行や心血管疾患（CVD）の合併に大きな差があり、リスクの階層化がうまくできないことから¹⁾、原疾患、腎機能、蛋白尿に基づくCGA分類に変更されました（表1）。

改訂ガイドラインではエビデンスを明記し、この少し複雑になったCKDの重症度分類について理解を深めて頂くために、記述式のところを中心に詳しい説明がなされる予定です。

柏原——CKDは元々、米国から生まれた概念ですので、定義や重症度も基本的にはK/DOQIの考え方を重視していますが、我が国ではeGFR 45mL/分/1.73m²やアルブミン尿についても議論があったと思いますが、いかがでしょうか。

岡田——CQへの回答を我が国のエビデンスのみで作成するのはやはり困難ですから、多くは海外のエビデンスに則ってKDIGOとほぼ足並みを揃えた回答になっています。ただ、今後は日本発のエビデンスを集積して、新たなCKDの重症度分類、もしくはその臨床的な活用法を確立していかなければいけないと思っています。また、エビデンスが足りない部分はリサーチクエストという形で、我々が将来取り組まなければならない残された課題として明記し、エビデンスの確立を後押ししていけるようなガイドラインにしたいと考えています。



木村健二郎 先生

今後は医師だけに向けられたガイドラインのみならず、患者さんも理解できるガイドラインを作成する必要がある

木村——ガイドのステートメントにはエキスパート・オピニオンまたはコンセンサスも含まれています。しかし、これは読んだだけではわかりません。一方、ガイドラインはエビデンスレベルも評価し、推奨グレードも表記しますから、読んだ方にそれぞれのステートメントに対する私たちの立場が明確に伝わるとと思います。ガイドラインの作成過程ではパブリックコメントを求めますし、そういうところではっきりしてきてくれるところもあるのではないかと思います。

IV

生活習慣病領域におけるCKD

柏原——生活習慣病の患者さんのなかでCKDの有病率が高いことから、CKDは生活習慣病の一環ではないかという考えもありますが、守山先生、いかがでしょうか。

守山——CKDの概念が出てきて、その背景因子が旧来の狭義の腎疾患から高血圧や脂質異常症や糖尿病は言うに及ばず、生活習慣病全体に広がったということを受け、CKDと生活習慣という章が現行ガイドラインにも設けられました。今回は、CKDと肥満およびメタボリックシンドロームの関係について、エビデンスをもう一度洗う作業を



岡田 浩一 先生

2013年の改訂版ガイドラインでは、日常臨床で使いやすいようによりプラクティカルな構成を目指している

行っています。CKDの進行の現れが腎臓に対するアウトカムなのか、CVDに対するアウトカムなのかどうかなど、アウトカムを細かに分類した上で文献を評価していくという特徴があります。

一般には肥満は健康に悪いと言われていますが、実はCKDのステージG3以降の群では、むしろBMIの増加は死亡率の低下と関係しているというエビデンスがあるようで、これまでとは少し異なった考え方が明らかになったと感じています。

また、尿酸はこれまでガイドにはなかったので、新たに項目を設けて頂き、それに合わせてガイドラインも尿酸のエビデンスをきちんと評価していますので、新設項目になると思います。最近、新たな治療薬が登場したこともあり、高尿酸血症は注目を浴びている分野ですから、タイムリーな企画だろうと思います。さらに、脂質異常症についてもアウトカムを明確にして、より細かい視点で議論を進めています。

我が国でのエビデンスはまだ十分ではないので、まさに先ほど岡田先生がおっしゃったりサーチクエスションに繋がるようなガイドラインとなれば良いと考えています。

V

CKDに対する運動および食事療法

柏原——運動についてはいかがですか。

守山——調査した限りでは運動はまだ十分なエビデンスがないため、それほど踏み込んだステートメントが出せていません。CKD診療ガイド2012は、特に小児科領域では安静にする必要はないと記載されています。

岡田——Mindsでは各国間のガイドラインの比較検討を掲載しており、CKDに関するガイドラインでは運動に対する考え方が欧米と我が国ではかなり違います。欧米ではCKDを生活習慣病としてとらえており、血圧や脂質異常症、血糖のコントロールと同様に、CKDも運動をすればよくなるのではないかということで、運動を過度に行う傾向があります。しかし、我が国では運動し過ぎると悪くなるのではないかということで、運動を制限してきました。過不足ない状態が好ましいだろうということで、双方で逆向きではありますが、振幅を中庸なところに引き戻すような方向のステートメントが出されています。

木村——食事療法も今回はかなり大きなポイントとなりそうですね。

守山——今回はある意味で最も議論を呼んだのは食事療法です。一番は蛋白質ですが、カリウムや重炭酸についてここ数年の間に論文が出てきていることがわかり、その部分にはページを結構割いています。特に蛋白質制限に関しては、腎機能低下速度を抑制するというエビデンスがないことが明らかとなりました。

また、超低蛋白食を実施してある程度効果が得られるという報告は、国内外で散見されますが、比較的古い報告が多いのです。一方、重炭酸を22mEq/Lくらいにすることによって腎保護が得られ、腎機能低下速度が緩やかになるという論文が最近いくつか出ています。旧来の低蛋白食、超低蛋白食は、実は同じ土俵に並べると重炭酸が改善していることから、むしろそちらの効果ではないかということ推測させる結論になっています。

そのあたりについても少し触れる予定で、これは大きな収穫だったと思います。

柏原——日常の臨床において非常にインパクトの大きい項目になりそうですね。

VI

高齢化社会におけるCKDの位置付け

柏原——我が国は急速に高齢化しており、高齢者にとってCKDは非常に大きな問題だと思いますが、大野先生、いかがでしょうか。

大野——加齢とともに腎機能は低下するため、高齢になればなるほどCKDの有病率は増えます。日常臨床で最も問題になるのは、加齢とともに腎機能が低下することです。それに最もダイレクトに関連するのは薬物治療だろうと思います。紹介を受けた際に、抗菌薬やNSAIDsなどが成人量で処方されているCKDを伴う高齢者が結構いらっしゃいます。腎機能の低下に応じた薬物の投与量の調整が必要であることが、ガイドラインやガイドでより啓蒙されればと思います。特に腎排泄性の薬剤は、eGFR推算式の体表面積補正を外して使うことなどが普及すれば、より安全に使用できるのではないかと思います。

柏原——我が国は世界のなかでも高齢化の最先端国ですから、高齢者とCKDの見解を示すことは、この分野で世界を牽引できるのではないかと思いますし、その点において我が国でしか書けないガイドラインができるのではないかと期待があります。

大野——そうですね。厚労科研の班研究で行った薬物性腎障害の調査でも、高齢者は回復に要するまでの時間が長く、完全回復が非常に少ないことがわかりました。

柏原——我々が診る患者さんのマジョリティーは高齢者ですが、CKD診療ガイドラインでは高齢者の章は最後に少し掲載されている程度ですね。

木村——実は当初は高齢者の章を設ける予定はなかったのです。

岡田——各章のなかに高齢者の内容をできるだ



守山 敏樹 先生

CKDの概念の普及によって、CKD発症の背景因子は狭義の腎疾患から生活習慣病に広がった

け盛り込む予定でしたが、高齢者の章を独立させて設けるべきだというパブリックコメントがあったのです。

守山——現在の患者さんのマジョリティーは高齢者という観点で、スタンダードが高齢者にシフトしていく可能性もあるのではないかと思います。

BMIも現在は22が望ましいと言われていますが、それは40～50歳くらいまでの方を対象にした横断研究から導かれた成績で、それが高齢者にも適用されて独り歩きをしています。高齢者ではBMI 23～27くらいが最も予後がいいのではないかとこの成績もあります。

木村——食事療法も蛋白やエネルギー量は体重当たりで算出しますから、BMI 22でいいのかという議論がありましたね。

守山——そこについてはガイドラインでも少し触れたいと思っています。実際、BMI 25の方にBMI 22をベースとした蛋白制限を試みると、低栄養の懸念が大きくなります。カロリーも同様です。すべてのケースをBMI 22とせず、ケース・バイ・ケースで、もう少し実臨床に即して対応していく必要があると思います。



大野 岩男 先生

腎機能が低下した高齢の患者さんが診療の
マジョリティーになる今後は、腎機能の程
度に応じた薬物治療の啓蒙が求められる

Ⅶ

今後のCKD診療における課題と展望

柏原——CKD診療ガイドラインは木村先生を中心
に若手の先生方を動員して、日本腎臓学会のみ
で作成されており、作成作業そのものが我が国の
腎臓病学を大きく推進していく力になっていると
強く実感しました。最後に、今後のCKD診療に
おける課題と展望について、先生方のご意見を頂
けますでしょうか。

大野——エビデンスが多いものから少ないもの
まであり、分野によってはないものもたくさんあ
ります。ガイドライン作成にあたってはこれらの
エビデンスレベルを判断して、推奨グレードを付
けることになりますから、どのように推奨グレー
ドを付けるかが、これからの課題だと思いますし、
どのようになるか楽しみです。

岡田——初版の診療ガイドライン2009はガイド
との差別化を図るために、ステートメントとして
エビデンスのあるものを大きく取り上げ、エビデ
ンスの少ないものにはあまり触れませんでしたし、
コンセンサスペースのステートメントもあまり取
り上げないという方針でした。ですから、プラク
ティカルな要求に十分には対応できない、日常臨
床で使いにくいものになった印象もありました。

しかし、今回はこの点を反省し、また有識者の
意見も取り入れ、エビデンスの少ない、もしくは
コンセンサスペースのステートメントもCQに対
する回答として積極的に取り上げることで、より
プラクティカルに使いやすいガイドラインを目指
しています。また、従来は意識的に保険外診療に
なるようなステートメントは取り上げていません
でしたが、今回は保険外であっても、欧米のエビ
デンスに則ると今後は保険診療にするべきとい
うものも積極的に取り上げました。さらに、初版
では訴訟などで問題にならないように、Do notの
ステートメントは取り上げないようにしましたが、
今回はエビデンスのあるDo notはできるだけ取
り上げる予定にしています。

守山——CQを見れば実地臨床の疑問に答えられ
るというのは大きいですし、CQは非常に練って
統一性のとれた完成度の高いものになっています
から、これを用いて臨床がどのように変わるかを
検証すべきだろうと思います。また、エッセンス
を抽出すれば患者さんにもご理解頂けるものが作
れますから、患者さん向けのガイドラインも作成
できればと思います。

木村——今回のガイドライン作成委員会はほと
んどが日本腎臓学会会員です。当初の計画では患
者さんを入れることも考えてはいましたが、代表
をどなたに務めて頂くのか、非常に難しいところ
ですので、それは今後の課題だと思います。

評価についても、ガイドライン作成にあたり最
初に考えなければいけないことであり、次回はも
う少しきちんとやっていかなければいけないだろ
うと思っています。

柏原——本日は来年、2013年のCKDガイド
ライン改訂に向けて貴重なお話を頂戴いたしました。
2013年の発刊を心待ちにしております。ありが
とうございました。

(2012年7月14日収録)

REFERENCES

- 1) Levey AS, Jong PE, Coresh J, et al: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80: 17-28, 2011

CKD 指導のかなめ 生活指導・食事指導

守山敏樹 (大阪大学保健センター教授、大阪大学医学部附属病院腎臓内科)

Point

CKD 診療ガイド 2012のステートメント¹⁾

- 水分の過剰摂取や極端な制限は有害である。
- 食塩摂取量の基本は3g/日以上6g/日未満である。
- 摂取エネルギー量は、性別、年齢、身体活動レベルで調整するが25～35kcal/kg 体重/日が推奨される。一方、肥満症例では体重に応じて20～25 kcal/kg 体重/日を指導してもよい。
- 摂取蛋白質量は、CKD ステージG1～2は、過剰にならないように注意する。
- ステージG3では0.8～1.0 g/kg 体重/日の蛋白質摂取を推奨する。
- ステージG4～5では蛋白質摂取を0.6～0.8 g/kg 体重/日に制限することにより、腎代替療法(透析、腎移植)の導入が延長できる可能性があるが、実施にあたっては十分なエネルギー摂取量確保と、医師および管理栄養士による管理が不可欠である。
- 24時間蓄尿による食塩摂取量、蛋白質摂取量の評価を定期的実施することが望ましい。
- 肥満の是正に努める(BMI < 25を目指す)。
- 禁煙はCKDの進行抑制とCVDの発症抑制のために必須である。
- 適正飲酒量はエタノール量として、男性では20～30mL/日(日本酒1合)以下、女性は10～20mL/日以下である。

CKD 診療ガイド2012の生活指導・食事指導における改訂点を中心に解説する。改訂にあたっては、現在作成が進行中である「エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン改訂版」および「腎臓病に対する食事療法基準」作成委員会と緊密に連携を取り、今後発表される診療ガイドラインや食事療法基準と基本的な部分で齟齬のないことに留意した。

なお、本ガイドにおいて以下の問題を提起させていただいた。これまであまり深く議論されないままに用いられてきた「標準体重」に関する考察であり、今後、腎疾患領域での食事指導における「体重」のありかたは再考の必要があると考えられる。

● 栄養指導における基準とすべき「体重」をめぐる諸問題

日本では体重kg 当たりの記述における体重とは、以下に求められる標準体重のことを指すことが一般的である。

$$\text{標準体重(kg)} = [\text{身長(m)}]^2 \times 22$$

標準体重(BMI 22)の根拠は30～59歳の健康診断受診者を対象に、心電図異常や胸部X線の異常陰影といった異常項目の合計数とBMIの単相関をみた1990年の横断研究である。対象は主

に40~50歳であり、CKD人口の多くを占めている60歳以上に対しても結果を当てはめることができるかどうかは不明といわざるをえない。ただし、糖尿病では、血糖管理のために原則として標準体重を用いる。

一方、多くのRCTや海外の診療指針では、栄養指導の際には標準体重ではなく、実体重(BMI 18.5~24.9の範囲である場合)もしくはBMI \geq 25でBMI = 25、BMI < 18.5でBMI = 18.5を用いており、極端な肥満や痩せを認める際には、実体重を考慮した調整をする必要がある。

また、個人でなく集団を対象とした栄養指導基準を考える際には、基準体重(性別、年齢別の日本人体重の中央値)が用いられるが、これは標準体重とは異なるものであり、体格の変化を反映し、調査の時期によって変化する。

以上から、実際の患者への栄養指導にあたっては、年齢・性別や個別の患者の活動度、病態や体格、目標とする体重などを勘案しながら、適切な「体重」を選択することになると考えられるが、本稿では慣例的に「標準体重当たり」としている。

生活指導、食事指導は従来、腎疾患の治療において重きをなしてきた。生活指導については、エビデンスの集積が十分ではなく、エキスパートオピニオンの比重が大きい。食事指導については、上述したガイドラインおよび、食事療法基準作成過程で明らかとなってきたエビデンスを積極的に考慮し、今回の改訂においてはこれまでの記載から大きな変更が加えられた。

以下、スペースの制約もあるので食事に関連する項目のうち水分、食塩、蛋白質制限、摂取エネルギー量および、その他の生活習慣では、最近腎領域でもエビデンスが得られている禁煙について解説する。他の項目については、ステートメントの提示のみに留めるが、現在も受け入れられている妥当な内容と考えられる。

● 食事指導

水分摂取

尿の排泄障害がない場合には、水分は健常者と同様に自然の渇感にまかせて摂取する。腎機能が低下している場合の水分過剰摂取、または極端な制限は行うべきではない²⁾。

食塩

CKDでは食塩の過剰摂取により高血圧をきたしやすい。GFRの低下した状態では、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、肺水腫などの原因となる。食塩摂取の数値基準については、前版では高血圧学会が推奨する6g未満を正常血圧者も含むCKDに対して推奨してきた。今回、いくつかの観察研究にて過度の塩分摂取制限が心血管疾患および腎不全リスクの上昇をもたらすと報告されたため、下限として3g/日以上という数値を導入することとした³⁻⁵⁾。ただし、CKDステージG1~2で高血圧や体液過剰を伴わない場合には、食塩摂取量の制限緩和も可能である。逆に、ステージG4~5で、体液過剰の徴候があれば、より少ない食塩摂取量に制限しなければならない場合がある。この場合、腎臓専門医に相談することが望ましい。

1日の食塩摂取量の推定は特にCKD患者の管理において重要であり、かかりつけ医にもその日常的实施を推奨しているところである。ガイドでは早朝尿を用いた、1日食塩摂取量推計式も記載したが、本稿では蓄尿による推定のみ示す。

$$\text{推定食塩摂取量(g/日)} = \text{蓄尿でのNa排泄量(mEq/日)} \div 17$$

蛋白質

前版では「CKDステージ3以降において蛋白質の摂取制限(0.6~0.8g/kg 体重/日)は有益であ

$$\text{1日の蛋白質摂取量 (g/日)} = [\text{1日尿中尿素窒素排泄量 (g)} + 0.031 \times \text{体重 (kg)}] \times 6.25$$

*ただし、高度蛋白尿（もしくはネフローゼ症候群）の患者では、上式に1日尿蛋白排泄量を加味する考えもある。

表1 蛋白質摂取量(Maroniの式)

る」としていたが、今回の改訂では以下のように、蛋白質制限の程度が緩和された。

腎臓への負荷を軽減する目的でステージG3では0.8～1.0 g/kg 体重/日の蛋白質摂取を推奨する。

その背景には、エビデンスに基づくCKD診療ガイドラインの作成過程で実施した蛋白質制限について文献精査の結果がある。本稿では、スペースの関係もあり簡潔に述べると、文献上は、どのレベルの蛋白質制限でも腎機能低下速度の抑制効果は明らかではなかった。一方、ステージG4～5では蛋白質摂取を0.6～0.8g/kg 体重/日に制限することにより、主に尿毒症やアシドーシスの軽減を介して腎代替療法(透析、腎移植)の導入が延長できることを示す報告が複数みられた。なお、その実施にあたっては十分なエネルギー摂取量確保などに配慮が必要である。

また、0.6 g/kg 体重/日未満という厳しい蛋白質制限が行われる場合もあるが、蛋白質制限の程度が厳しくなればなるほど、特殊食品の使用が不可欠になる。また、特殊食品使用の経験豊富な腎臓専門医と管理栄養士による継続的な患者指導のための整備された診療システムが必要で、それらが伴わない場合には透析導入後の生命予後に悪影響を及ぼす可能性があり⁶⁾、かかりつけ医での実施は原則的にはすべきではない。

なお、CKDにおける蛋白質制限については、CKD診療ガイド作成過程で、今回の記事を巡って活発な議論が展開され、またパブリックコメントなどを通じて種々の貴重なご意見をいただいた。来年に発刊予定のガイドラインにおいて、よ

り詳細な科学的見地からの根拠が提示される予定であるが、この問題については今後可能な限り討議する機会を得て、広くCKD診療に関わる関係各位のご理解をいただき、共通認識が形成されることを強く願うものである。

なお、蛋白質摂取量は、24時間蓄尿により推算できる(表1)。

エネルギー量

CKDにおける明確なエビデンスがないため、数値の提示にあたっては「腎臓病に対する食事療法基準」作成委員会とも協議を重ね今回の記載に至った。

CKD患者のエネルギー必要量は健常者と同程度でよく、年齢、性別、身体活動度により概ね25～35kcal/kg 体重/日が推奨される。

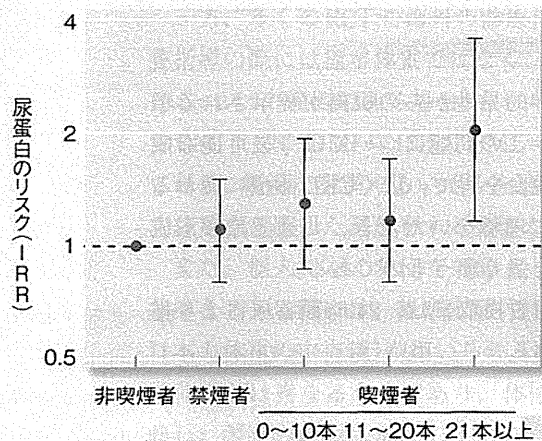
肥満症例では20～25kcal/kg 体重/日としてもよい。

摂取エネルギー量の決定後は、患者の体重変化を観察しながら適正エネルギー量となっているかを経時的に評価しつつ調整を加える。

禁煙

喫煙はCKD発症および進行のリスク要因とみなされており、また健康全体にも悪影響がある。喫煙本数が多いほど腎機能低下リスクは高まることが知られている。日本の971人のIgA腎症患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、喫煙本数が増えるに従って腎機能増悪リスクが高まることが示されている⁷⁾。また、職場健康診断

目的	尿蛋白 $\geq(1+)$ の予測因子の同定
デザイン	コホート研究(観察観察2.5年)
対象	eGFR ≥ 60 mL/分/1.73m ² かつ尿蛋白 $\leq(\pm)$ の 大阪大学職員健診受診者6,834人



目的	IgA腎症患者(慢性腎臓病患者)の末期腎不全 発症予測因子の同定
デザイン	後方視的コホート研究(観察観察5.8年)
対象	IgA腎症患者978人

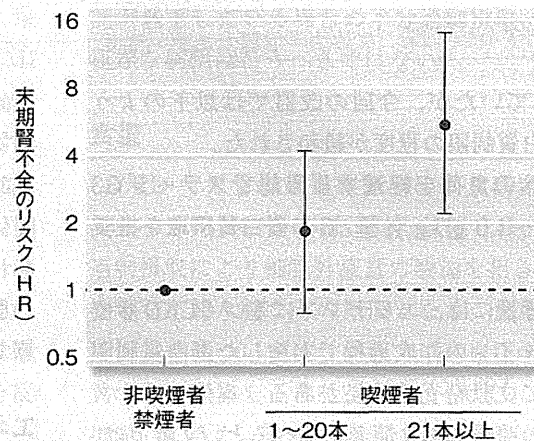


図1 喫煙本数>20本は慢性腎臓病の発症・進行因子である(文献7、8より作図)

での縦断研究から、喫煙(>20本/日)は蛋白尿出現のリスクであることも示されている⁸⁾(図1)。以上から、CKD患者においては、腎機能低下阻

止および、心血管リスク低下の両面から禁煙が強く求められる⁹⁾。

文献

- 1) 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012. 生活指導・食事指導/成人. 東京:東京医学社; 2012. p52-6.
- 2) 守山敏樹. 尿のトラブル110番: テレビではしきりに飲水を勧めるけれど、一日に必要な水分量はどのくらいでしょうか? 治療 2011; 93: 1458-9.
- 3) O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. JAMA 2011; 306: 2229-38.
- 4) Thomas MC, Moran J, Forblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 861-6.
- 5) Ekinci EI, Clarks S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011; 34:703-9.
- 6) 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.
- 7) Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2010; 56: 313-24.
- 8) Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, et al. Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. Am J Kidney Dis 2012; 59: 343-55.
- 9) Nagasawa Y, Yamamoto R, Rakugi H, et al. Cigarette smoking and chronic kidney diseases. Hypertens Res 2012; 35: 261-5.

CKDにおける尿酸管理の重要性

守山敏樹 (大阪大学保健センター教授、大阪大学医学部附属病院腎臓内科)

Point

CKD 診療ガイド 2012 におけるステートメント

- 血清尿酸値7.0mg/dLを超えるものを高尿酸血症と定義する。
- 腎機能低下に伴って尿酸排泄低下により高尿酸血症の頻度は高まるが、痛風関節炎の発症頻度は低い。
- 血清尿酸値を下げるために生活習慣の改善を指導する。
- 腎障害合併例、尿路結石保有例では、尿酸生成抑制薬を使用する。
- アロプリノールは腎機能に応じた減量が必要である。
- 尿酸排泄促進薬の使用時には尿路結石の発現に注意し、尿アルカリ化薬を併用する。
- 痛風関節炎を繰り返したり痛風結石を認める症例は、薬物治療の対象となり血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持することが望ましい。
- 痛風発作時の治療として行われるNSAIDs 短期間大量投与は、CKD 症例では腎機能悪化のリスクが高いため、避けることが望ましい。

今回の診療ガイド改訂で前版との大きな違いの一つに、本稿で解説する「CKDにおける尿酸管理」が新たに設けられたことが挙げられる。

前版作成時にも、尿酸に関する項目を設けるかどうかについて少し議論されたが、時期尚早との意見が多く、最終的には見送られた経緯があった。前回の初版作成から5年間を経て、慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)の発症・進展に及ぼす高尿酸血症の意義についての知見がより多く集積してきたことと、昨年より新たな高尿酸血症治療薬が使用可能となり、尿酸のマネジメントに注目が集まり始め、CKD診療の現場での道標が望まれるようになったことが今回の改訂時の項目新設へと至った背景の一つといえる。

●病態の背景： 尿酸の化学的特性

尿酸(uric acid)と尿酸塩イオン(urate-)の間には次の関係がある。

$\text{pH} = 5.35 + \log(\text{urate-}/\text{uric acid})$ 。ここでurate-は水溶性であり、uric acidは不溶性である。尿酸とはurate-とuric acidの和として計測されるが、pH7.4の血清中ではurate-/uric acid = 100となり、ほぼ水溶性のurate-として存在することに

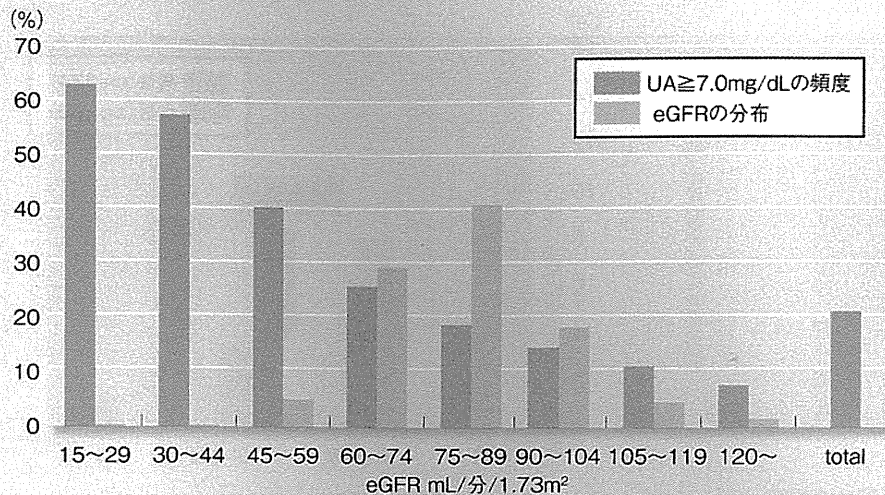


図1 腎機能別の高尿酸血症頻度(井関らの未発表データより許可を得て作図)

UA ≥ 7.0mg/dLの協会けんぽ健診受診者(男性32.1%、女性2.1%)。

なる。一方、尿pHは5.4程度まで低下しうするため、例えばpH5.4ではurate-/uric acid = 1であり、不溶性のuric acidが50%を占めることになり、結石の形成につながる。

● 高尿酸血症の定義

血清尿酸値には明らかな性差が存在する。女性は男性より低値をとるが、その男女差は女性閉経後に小さくなるとされる。ここでいう基準値(正常値)は見なし健常者集団の分布から決定されるため男女で差を認めるが、尿酸が有害性を発揮するのは溶解度をを超えて析出した尿酸塩(urate)の沈着に伴う炎症反応が生じた場合である。血漿中の尿酸溶解の限界値がほぼ7.0mg/dLであることから、このレベルをもって正常上限と考えるのが妥当である¹⁾。

腎機能低下に伴って尿酸排泄が低下するため、腎機能障害のあるCKD患者では高尿酸血症

の頻度が高まることが知られている。図1に沖縄県の健康診断データを集計した井関らのデータから許可を得て作図したものを示す。一方、末期腎不全に至ると痛風関節炎の発症頻度は低いことが経験的に知られていたが、Ohnoらがこれを明確に示した(図2)²⁾。

高尿酸血症によって招来される腎障害には①腎結石症、②(acute)uric acid nephropathyと③urate nephropathyがある。

①のうち、尿酸結石は痛風患者にしばしばみられるが、関節炎がない患者にもみられる。尿酸排泄量が1,000mg/日を超えると結石症の有病率は50%に達する。肥満や高尿酸血症は尿酸結石のみならずカルシウム結石の危険因子と考えられているが、本稿では詳述しない。

②は白血病・リンパ腫などの化学療法経過中や、急性転化期に最も頻繁にみられ、大量の細胞破壊に伴う急速な尿酸の産生増加により尿酸の糸球体濾過量が増加し、溶解度を越えた尿酸

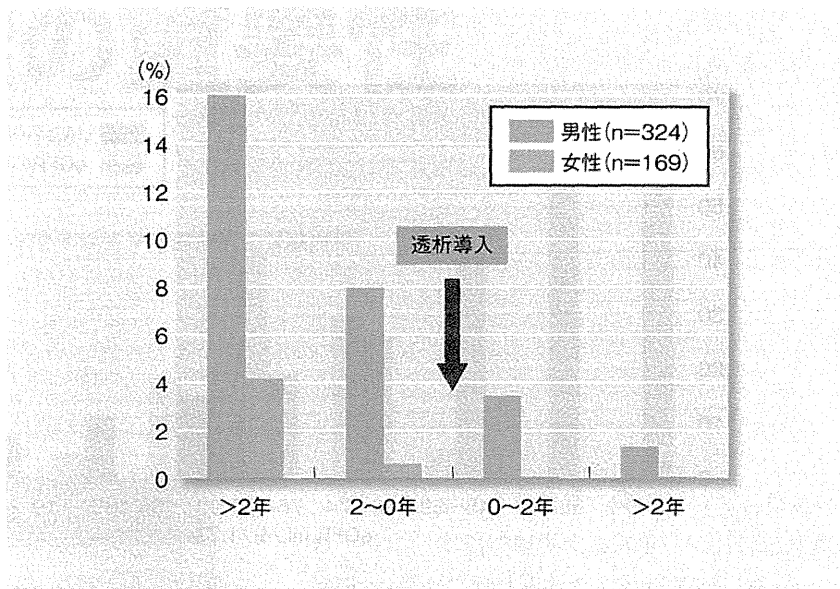


図2 末期腎不全患者の痛風発作頻度(文献2より
改変引用)

が結晶化して尿細管腔、集合管を閉塞し生じる。急性腎不全をきたすこともまれではない。尿酸結晶の形成促進因子としては、脱水症、アシドーシスなどがある。一方、③は尿細管間質に尿酸塩結晶が析出・沈着して生じる腎障害を指している。痛風腎はurate nephropathyの典型的な表現型であり、ほぼ同義に用いられているといわれてよい。urate nephropathyの発症には高尿酸血症、高尿酸尿症、酸性尿がかかわっている。酸性尿はインスリン抵抗性が背景に存在し、これを基盤とした高血圧もしばしば併存し、それによる腎硬化が病態を修飾し、腎障害が形成されると考えられる。

● 高尿酸血症と腎臓障害の疫学

2010年に報告された正常血圧、正常腎機能健康者対象の平均観察期間59カ月の研究で、男性・女性ともに尿酸高値は腎機能低下の独立した危険因子であった³⁾。

沖縄県でのコホート研究で、血清尿酸値の平均値は男性で 6.4 ± 1.4 mg/dL、女性で 4.8 ± 1.1 mg/dLであり、高尿酸血症(男性7.0mg/dL以上、女性6.0mg/dLと定義)の頻度は男性で31.9%、女性で13.6%であったという。Cox解析では高尿酸血症のESRDに対する補正ハザード比は男性で2.004(95%CI:0.904-4.444、NS)、女性で5.770(95%CI:2.309-14.421、 $p=0.0002$)であり、女性においてのみ有意の独立した危険因子であった(図3)⁴⁾。

● 高尿酸血症の治療

まず、背景にある高尿酸血症の治療が重要である。これによって痛風発作の予防、および腎障害進行抑制が図られる。尿酸値、痛風や合併症の有無から考えて、尿酸降下薬の使用と、高尿酸血症に直接結びつく生活習慣の改善の組み合わせを適宜行う。

過食、高プリン・高脂質・高蛋白質食嗜好、常習飲酒、運動不足などの生活習慣は、高尿酸血

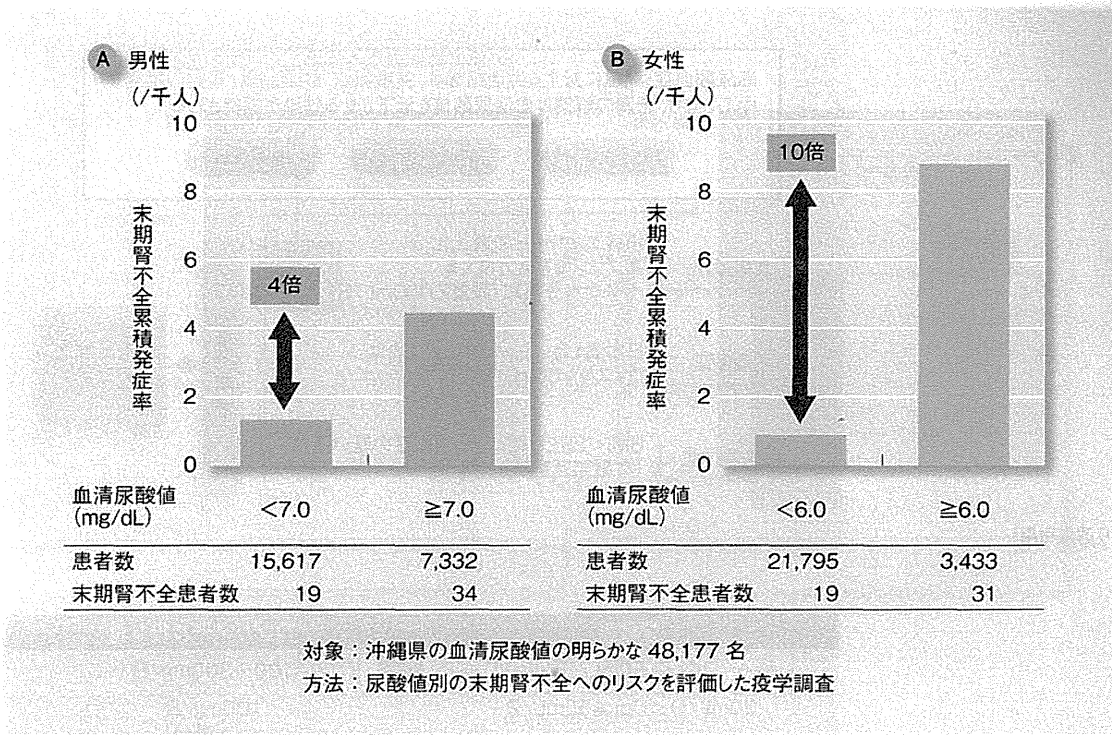


図3 尿酸値と末期腎不全(文献4より引用)

高尿酸血症は末期腎不全の重要なリスクファクター。

症の原因となるばかりでなく、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常やメタボリックシンドローム合併ともかかわるため、その是正は重要である(図4)。

● CKDにおける尿酸管理方針

基本的には前述した高尿酸血症の治療・管理方針を実行する。痛風発作時にはNSAIDsの短期間比較的大量パルス療法が行われるが、腎機能保持にとって好ましくないため、尿酸値管理による痛風発作回数減少は腎機能改善に有効であるとされる⁵⁾。

痛風発作時の対応においては、腎機能正常時に実施されるNSAIDs短期間大量投与方法(NSAIDsパルス)は腎機能低下時には腎機能増悪の可能

性が高いため、避けることが望ましい。痛風発作時の治療法として、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロンで15~30mg)を経口投与して関節炎を沈静化させ、1週間ごとに1/3量ずつ減量し、3週間で中止する方法がある¹⁾。

コントロール不良の高尿酸血症の長期間持続する例では末期腎不全に至り、透析導入の原疾患のうち0.4%程度は痛風腎とされる。

腎不全例では、アロプリノールの重篤な副作用の頻度が高いことが報告されており、その原因としてアロプリノールの活性代謝物である血中オキシプリノール濃度の上昇が考えられる。血中オキシプリノール濃度を安全域とされる20μg/mL以下にするためには、腎機能の程度に応じてアロプリノールの使用量を減じる必要がある(表1)¹⁾。