

前文

日本ではBMI ≥ 25 kg/m²をもって肥満とし、減量を要する健康障害がある場合や内臓脂肪の蓄積がある場合を肥満症と定義している¹。そして肥満症の診断にかかわる健康障害の1つに肥満関連腎臓病が含まれている。内臓脂肪の蓄積については、ウエスト周囲長(男性85 cm, 女性90 cm以上)でスクリーニングして、可能な限り腹部CTを施行し、内臓脂肪面積100 cm²以上で確認する。また肥満(BMI ≥ 25 kg/m²)の有無を問わず、内臓脂肪の蓄積に加えて、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧のうち2項目以上を満たすものをメタボリックシンドローム(MetS)と定義している²。一方、WHO基準では、肥満はBMI ≥ 30 kg/m²と定められ、現時点では、肥満症ならびに、MetSの国際的に統一した診断基準は明確化されていない。このような状況の中ではあるが、国内外から肥満、特にMetSを伴う肥満がCKDの進展に対する独立したリスク因子であることが多数報告されている。さらに、日本を含む40カ国540万人以上を対象としたメタアナリシスで、世界的にはBMIが25 kg/m²、アジア地域ではBMIが20 kg/m²を超えると、eGFR低下リスクが直線的に上昇することも示されている。しかし、CKD患者における肥満、あるいはMetSに対する治療介入が、CKDの進展リスクを軽減するかどうか、加えて、CVD、さらには死亡リスクを軽減するかは不明である。またその介入方法についても明確な推奨は示されていない。

日常診療において、肥満、あるいはMetSに対する治療の基本は、それらの改善を目的とした生活習慣の修正、つまり食事療法および運動療法である。その観点から、本章では「肥満あるいはメタボリックシンドローム(MetS)を伴うCKD患者における生活習慣の修正に対する介入(食事療法・運動療法など)は推奨されるか?」をCQとし、SRを行った。また、CKD診療ガイドライン2018でCQとしていた「CKD患者における肥満・メタボリックシンドローム(MetS)が生命予後、心血管予後、腎予後に及ぼす影響について」は、本ガイドラインの、RCTを含む臨床研究の結果により、推奨度を検証する趣旨から逸脱するため、別項7-1「CKD患者における肥満・メタボリックシンドローム(MetS)が生命予後、心血管予後、腎予後に及ぼす影響について」とした。さらに、おもに海外で蓄積されているエビデンスをもとに新たな別項7-2「肥満を伴うCKD患者に対する減量・代謝改善手術の生命予後、心血管予後、腎予後改善に対する有用性について」として取り上げ、概説する。

引用文献

1. 日本肥満学会編. 肥満症診療ガイドライン201, ライフサイエンス出版, 2016. →2022年版が出た際に検討
2. Matsuzawa Y. J Atheroscler Thromb 2005 ; 12 : 301.
3. Ejerblad E, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 1695-702.
4. Hsu CY, et al. Ann Intern Med 2006 ; 144 : 21-8.
5. Tsujimoto T, et al. J Epidemiol 2014 ; 24 : 444-51.
6. Iseki K, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1870-6.
7. Chang AR, et al. BMJ 2019 ; 364 : k5301.
8. Lambert K, et al. Nephrology (Carlton) 2018 ; 23 : 912-20.

CQ 7-1

肥満あるいはメタボリックシンドローム(MetS)を伴うCKD患者における生活習慣に対する介入(食事療法・運動療法)は推奨されるか？

【推奨】 肥満あるいはMetSを伴うCKD患者に対する生活習慣に対する介入(食事療法・運動療法)は、アルブミン尿/蛋白尿の減少やeGFR低下の抑制に有効である可能性があるため、行うよう提案する。ただし、個々の年齢や併存症、生活背景、価値観や嗜好、忍容性が異なるため、その方法や程度については個別の判断が必要である【C2】。

【解説】

肥満を伴うCKD患者を対象とするRCT 10編(CKD 6編, 2型糖尿病3編, IgA腎症1編)^{1~10}と、MetSを伴う肥満が対象のRCT 1編¹¹の計11編を抽出した。介入方法別には、体重の減量を目的とした食事療法(エネルギー制限食)+運動療法が5編^{4,5,7,9,11}、全例が低たんぱく食を摂取したうえでの運動療法(有酸素運動)が3編^{1~3}、減量を目的とした食事療法のみが2編^{6,10}、運動療法のみが1編であった⁸。11編のRCTが抽出されたが、それぞれの介入方法やアウトカムが一致していないため、メタ解析は実施していない。また、CVDや総死亡をアウトカムとしたRCTは十分量存在しないため、アルブミン尿/蛋白尿の増加、eGFRの低下、**末期腎不全**への進展をアウトカムとしてSRを行った。その結果、生活習慣に対する介入(食事療法・運動療法)は、CKDの進展を抑制する可能性があるため、行うよう提案する。しかし、各試験における対象患者数が少なく、観察期間が十分でないこと、それぞれの試験デザインや患者背景の違いを考慮し、エビデンスの強さはCとした。なお、肥満関連腎臓病を対象としたRCTは、検索した範囲では抽出されなかった。

1. 生活習慣に対する介入のアルブミン尿/蛋白尿に対する効果

アルブミン尿/蛋白尿を、主要あるいは副次評価、探索的評価項目として含むRCTは8編が抽出された^{1,5,6~11}。BMI \geq 27 kg/m²のCKD合併2型糖尿病患者に対する運動療法のみ介入試験1編と⁸、BMI \geq 25 kg/m²のCKDステージG3,4患者に対する低たんぱく食+運動療法の介入試験1編は¹、試験終了時のアルブミン尿において、介入群と対照群との間に有意差を認めなかった。減量を目的とした食事療法(エネルギー制限食)+運動療法による介入を行った3編の報告において^{5,7,11}、介入群と対照群の間で、減量が達成されず、アルブミン尿の変化量に差を認めなかったとする報告が1編⁷、また、有意な減量効果を認めたものの、平均アルブミン尿あるいは、微量から顕性アルブミン尿への進展が抑制できなかったとする報告が2編であった^{5,11}。一方、BMI \geq 25 kg/m²の2型糖尿病患者5,145名を対象としたLook AHEAD試験(観察期間:中央値8年)のサブ解析では、アルブミン尿を連続変数として比較した場合、食事・運動を含む生活習慣に対する介入により、アルブミン尿の増加に対する有意な抑制効果が示された⁹。また、減量を目的とした食事療法(エネルギー制限食)による介入試験2編では、それぞれ、BMI \geq 27 kg/m²のIgA腎症患者を対象にした低たんぱく食(0.6~0.8 g/kg/日)を摂取したうえでのエネルギー制限が体重および脂肪量の減少と関連した蛋白尿の有意な改善を示すこと⁶、BMI \geq 27 kg/m²のCKD患者30例を対象にしたエネルギー制限食による介入が、減量とともに蛋白尿が有意に減少することが示された¹⁰。ただし、Look AHEAD試験では、CKD非合併2型糖尿病患者も含んだ試験であることには留意が必要である。

2. 生活習慣に対する介入のeGFRの低下に対する効果

eGFRの変化をアウトカムに含んでいるRCTは11

編が抽出され^{1~11}、その多くは観察期間が1年未満であった。運動療法のみを導入を行った1編の試験では、ベースラインからのeGFRの変化量において、介入群と対照群の間に有意差を認めなかった⁸。

食事療法および運動療法による介入を行った7試験のうち^{4~7,9~11}、1編では、介入による減量効果が得られず、eGFRの変化量においても介入群と対照群の間に差を認めなかった⁷。一方、介入による減量効果を認めた6編の中では^{4~6,9~11}、3編が、対照群と介入群の間にeGFRの変化に差を認めないこと^{4~6}、1編は、対照群のeGFRが低下するのに対して、介入群ではeGFRが維持されること¹⁰、2編が、対照群と比べ、介入群においてeGFRの低下に対する有意な抑制を示す結果であった^{9,11}。この2編について、大規模で観察期間が長いLook AHEAD試験におけるサブ解析において、介入群では対照群に比較して、**末期腎不全**への進展率は有意な低下を認めなかったものの、eGFR<45 mL/分/1.73 m²への進展率の改善が示され⁹、また6,719名を対象としたPRE-DIMED-Plus研究でも、介入群において、対照群と比較してeGFR<60 mL/分/1.73 m²の発生率の低下と、45≤eGFR<60 mL/分/1.73 m²から60≤eGFR<90 mL/分/1.73 m²への回復率が上昇することが示された¹¹。

低たんぱく食+運動療法の3編のうち^{1~3}、1編では、自宅もしくは施設での運動療法の介入が、観察期間におけるeGFRの変化量において対照群と比べ、有意差を認められなかった¹。一方、1編では、週3回の運動介入群で対象群と比較して、eGFRの有意な増加を認め²、さらにもう1編でも、対照群、自宅での運動介入群、施設での運動介入群の間での比較において、施設での運動介入群でeGFRの有意な増加が示された³。

3. 今後の課題

肥満あるいはMetSを有するCKD患者に対する生活習慣に対する介入がCKDの進展抑制につながる可能性が示された。一方で、食事療法や運動療法は、患者ごとに年齢、既往歴、併存症、嗜好や身体能力が異なるため、食事内容や運動療法の強度や方法に

については個別の検討が必要である。また、今回抽出した各RCTの試験デザインとして、症例数および観察期間が十分ではない研究が多いこと、患者背景・介入方法にばらつきが多いことに留意が必要である。さらに、食事療法や運動療法によるCKDの進展抑制に対する介入効果が減量を介したのか、あるいは、独立したものか、減量を介する効果であるとすれば、どの程度の減量がCKDの進展抑制に必要なか、有効性を発揮する食事療法・運動療法の内容が不明であるなど、解決すべき課題は残されている。加えて、抽出した11編の中で、食事療法+運動療法を行った研究1編において、低血圧、運動時の関節痛、アキレス腱の痛み、心房細動、運動中の胸痛などの出現に関する記載があること⁵、食事療法では、電解質異常や急な体液変化、便秘、糖尿病薬物療法患者において低血糖が生じる可能性など、介入開始後の有害事象の発現にも注意が必要である。また、肥満あるいはMetSを有するCKD患者に対する生活習慣に対する介入における、CVDや総死亡をアウトカムとした研究は分量存在せず、今後のエビデンス集積が必要である。

食事療法や運動療法の継続には、リテラシーやアドヒアランスに対する問題への取り組みが不可欠であるが、これには心理・行動的要因が関係するため、多職種によるアプローチが提案され、また心理学やソーシャルワーク、公衆衛生の専門家などとの学際的協力体制をつくることも必要である(第6章CQ6-5成人の保存期CKD患者に対して、多職種による生活習慣に関する教育的介入は推奨されるか? を参照)。

文献検索

データベース：PubMed

期間：1990年1月1日～2021年12月31日

検索式：(Kidney Diseases [MeSH Terms] OR kidney disease* [TIAB] OR renal disease* [TIAB] OR kidney failure [TIAB] OR renal failure[TIAB] OR CKF [TIAB] OR CKD [TIAB] OR CRF [TIAB] OR CRD [TIAB] OR pre-dialysis [TIAB] OR pre-dialysis [TIAB])

AND

(Body Weight [MeSH Terms] OR Weight Reduction Programs [MeSH Terms] OR Diet Therapy [MeSH

Terms] OR Energy Intake [MeSH Terms] OR Behavior Therapy [MeSH Terms] OR Food, Formulated [MeSH Terms] OR calorie control* [TIAB] OR calorie restrict* [TIAB] OR diet* [tiab] OR meal replacement*[TIAB] OR weight loss [TIAB] OR weight reduc* [TIAB] OR Exercise [MeSH Terms] OR Exercise Therapy [MeSH Terms] OR Exercis* [TIAB])

AND

(Obesity [MeSH Terms] OR Overweight [MeSH Terms] OR Body Weight Changes [MeSH Terms] OR Metabolic Syndrome [MeSH Terms] OR overweight* [TIAB] OR obese [TIAB] OR obesity [TIAB])

AND ("1990/1/1"[Date - Publication] : "2021/6/30"[Date - Publication])

AND English [Language]

NOT surgery [TIAB]

AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab]

OR trial[ti] NOT (animals[MeSH Terms] NOT humans [MeSH Terms]))

引用文献

1. Aoike DT, et al. Clin Exp Nephrol 2018 ; 22 : 87–98.
2. Aoike DT, et al. Int Urol Nephrol 2015 ; 47 : 359–67.
3. Baria F, et al. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 857–64.
4. Howden EJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 1494–501.
5. Ikizler TA, et al. J Am Soc Nephrol 2018 ; 29 : 250–9.
6. Kittiskulnam P, et al. J Ren Nutr 2014 ; 24 : 200–7.
7. Leehey DJ, et al. Am J Nephrol 2016 ; 44 : 54–62.
8. Leehey DJ, et al. Cardiovasc Diabetol 2009 ; 8 : 62.
9. Look AHEAD Research Group. Lancet Diabetes Endocrinol 2014 ; 2 : 801–9.
10. Morales E, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : 319–27.
11. Diaz-Lopez A, et al. Am J Nephrol 2021 ; 52 : 45–58.

* * *

7-1

CKD患者における肥満・メタボリックシンドローム(MetS)が生命予後, 心血管予後, 腎予後に及ぼす影響について

【解説要約】 CKD患者において, 肥満は, 死亡, CVD, CKD進行の明らかな危険因子とはいえないが, MetSはこれらの危険因子となる可能性がある。ただし, おもに観察研究あるいは, コホート研究の結果に基づいた評価であることに留意が必要である。

【解説】

2000年1月1日から2021年12月31日までの検索期間で抽出された, CKD患者における肥満・MetSが生命予後, 心血管予後, 腎予後に及ぼす影響を検証した観察研究あるいはコホート研究の結果をもとに検討した。

1. 肥満とCKD患者の生命予後, 心血管予後, 腎予後について

CKD患者における肥満と死亡リスクとの関係を検証した観察研究として13編が抽出された^{1~13}。BMI ≥ 30 kg/m²の男性CKD患者や, BMI ≥ 35 kg/m²のCKDステージG3a, b患者では, BMIの上昇が死亡リスクの上昇と関連するという報告があり^{2,3}, 患者背景により, 肥満がCKD患者の死亡リスクとなる可能性は否定できないが, 多くの報告では, 肥満は死亡の危険因子とは同定されず^{5~11,13}, 逆に肥満が死亡リスクの低下に関与するとの報告もみられた^{1,4,12}。

CKD患者において, 肥満とCVDの発症リスクについての観察研究は5編が抽出されたが, 肥満によりそのリスクが上昇したとの報告はなかった^{1,2,9,10,14}。

CKD患者における肥満と末期腎不全リスクの関係を検証した観察研究として6編が抽出された。その中の1編の報告において, CKDステージG3aでは, BMI 35 kg/m²以上で末期腎不全に対するリスクが上昇する傾向にあるが, CKDステージG3bおよび4ではその傾向は認められず³, その他の報告でも, 肥満の末期腎不全に対するリスク上昇は認められていない^{4,6,7,10,14}。

肥満と腎機能低下に対するリスクを検証した研究は, 5編が抽出された。その中の2編において, それぞれ, CKDステージG3a, あるいはG3~5におい

て, BMI 35 kg/m²以上の肥満が腎機能低下のリスクを上昇させる関係性が示されたが^{3,15}, その他の報告では, その関係性は認められていない^{4,6,7}。

以上より, 肥満はCKD患者の死亡, CVDの危険因子になるとはいえず, また末期腎不全や腎機能低下への関連性も限定的といえる。しかし, 日本からの報告は少なく, この結果をそのまま日本人に適用するには注意が必要である。事実, 日本を含む40カ国, 540万人以上の非CKD症例を含む一般住民コホートを対象としたメタアナリシスでは, 世界的にはBMI 25 kg/m²を超えるとeGFR低下リスクが直線的に上昇するのに対し, アジア地域ではBMI 20 kg/m²を超えるとeGFR低下リスクが上昇するといった人種差が確認されている^a。肥満を有するCKD患者の予後に関して, 日本人独自のエビデンスが求められる。

2. MetSとCKD患者の生命予後, 心血管予後, 腎予後について

国際的に統一されたMetS診断基準が示されていないものの, 日本人CKD患者におけるMetSの生命予後, 心血管予後, 腎予後に対する影響を検討した報告は少ないため, 本項では国内外の報告を同様に取り上げる。CKD患者の生命予後および心血管予後に対するMetSの影響に関しては, その合併により, CVDイベントの新規発症リスクが上昇し^{16~19} さらに総死亡リスクも上昇することが報告されている^{16,17}。また, 経皮的冠動脈形成術(PCI)後のCKD患者においては, MetS合併による心血管死, 非致死的心筋梗塞, PCI再実施率の上昇が報告されている²⁰。

MetSの腎予後に対する影響に関しては, CKDステージG3, 4を対象とした後ろ向き観察研究におい

て、MetSの合併が末期腎不全への進展リスクを上昇させることが示されている²¹。また、普通体重群と比較して、MetS合併の過体重群ならびに肥満群では、末期腎不全に対するリスクが上昇するが、MetSを合併しない場合、過体重群ならびに肥満群では、そのリスクが低下するとの報告もあり²²、MetSの合併の有無が、腎予後に対して重要な因子である可能性が示唆される。さらに、CKDステージG1, 2の患者において、MetS構成因子数の増加に伴いCKDの進展リスクが上昇することも報告されている²³。一方、CKDステージG1～3ではMetSがCKDの進展リスクとなるが、CKDステージG4, 5や糖尿病合併症例では、そのリスクは上昇しないとの報告もあることから²⁴、MetS以外の患者背景の影響も考慮する必要がある。

以上より、CKD患者におけるMetSの合併は、CKDの進展リスクとなるだけでなく、総死亡とCVDの危険因子となる可能性が高いといえる。ただし、前述のようにCKDとMetSとの関係性を検証した疫学研究では、MetSの定義・診断に国際的な相違もあり、MetSに合併する糖尿病や高血圧などの交絡因子を調整する必要がある。

参考文献

a. Chang AR, et al. BMJ 2019 ; 364 : k5301.

引用文献

1. Navaneethan SD, et al. *Kidney Int* 2016 ; 89 : 675–82.
2. Huang JC, et al. *PloS One* 2015 ; 10 : e0126668.
3. Lu JL, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 2088–96.
4. Huang WH, et al. *Medicine (Baltimore)* 2014 ; 93 : e41.
5. Hanks LJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 2064–71.
6. Mohsen A, et al. *J Nephrol* 2012 ; 25 : 384–93.
7. Brown RN, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2776–80.
8. Kramer H, et al. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 177–85.
9. Elsayed EF, et al. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 49–57.
10. Madero M, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 404–11.
11. Kwan BC, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 992–8.
12. Kovesdy CP, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 581–91.
13. Navaneethan SD, et al. *BMC Nephrol* 2014 ; 15 : 108.
14. Russo D, et al. *Blood Purif* 2014 ; 38 : 1–6.
15. Garland JS, et al. *J Ren Nutr* 2013 ; 23 : 4–11.
16. Kim CS, et al. *Metabolism* 2013 ; 62 : 669–76.
17. Chien KL, et al. *Atherosclerosis* 2008 ; 197 : 860–7.
18. Iwashima Y, et al. *Am J Hypertens* 2010 ; 23 : 290–8.
19. Johnson DW, et al. *Nephrology (Carlton)* 2007 ; 12 : 391–8.
20. Kunimura A, et al. *J Cardiol* 2013 ; 61 : 189–95.
21. Navaneethan SD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 945–52.
22. Panwar B, et al. *Kidney Int* 2015 ; 87 : 1216–22.
23. Lin JH, et al. *Ren Fail* 2015 ; 37 : 29–36.
24. Lee CC, et al. *Clin Nephrol* 2011 ; 75 : 141–9.

7.2

肥満を伴うCKD患者に対する減量・代謝改善手術の生命予後、心血管予後、腎予後改善に対する有用性について

【解説要約】 減量・代謝改善手術は、肥満を伴うCKD患者のCKD進行だけでなく、総死亡、CVD発症のリスクを軽減する可能性がある。

【解説】

高度肥満(BMI \geq 35 kg/m²)では生活習慣や社会環境、遺伝的素因、パーソナリティや認知・行動の特性などの複合的な要因により、内科的治療抵抗性であることが多い。そのような減量困難な肥満症に対して、適応を判断したうえで減量・代謝改善手術が選択される場合がわが国でも増えてきている。また、35 $>$ BMI \geq 32で代謝改善が十分得られない症例に対して、一定の基準を満たす場合は減量・代謝改善手術が治療選択肢となり、日本人の代謝異常に見合った手術適応基準について言及されるようになってきた。

減量・代謝改善手術には、スリーブ状胃切除術、胃バンディング術、胃バイパス術、スリーブバイパス術があるが、日本でもおこなわれている術式は腹腔鏡下スリーブ状胃切除術である。主流な術式や適応基準も各国それぞれであるため、減量・代謝改善手術としての効果を日本人にそのまま適応することには問題があるが、わが国の報告は極めて少ないため、ここではおもに海外からの報告をもとに、CKD患者における減量・代謝改善手術の意義について概説する。

肥満CKD患者における減量・代謝改善手術が生命予後、心血管予後、腎予後に及ぼす影響

CKD患者における減量・代謝改善手術の死亡リスクやCVD発症リスクを検討した報告は少ないが、末期腎不全患者において手術群は、非手術群と比較して、術後7年間の総死亡とCVD発症のリスクがともに低下したとの報告がある¹。また、微量アルブミン尿を呈する肥満2型糖尿病患者において、減量・代謝改善手術が術後10年間のCVD発症リスクを低下させたとの報告もある²。

腎予後に関してもその有益性が報告されている。Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2

Studyに参加した、年齢中央値46歳の成人2,144名を対象とした報告では、術後7年で、5名が末期腎不全に至ったものの、KDIGO基準で評価したCKDリスクが進行した患者の割合は10%以下であり、特に、CKDリスクが中等度から非常に高い患者において、術後1年と7年の時点でCKDリスクの改善が観察された³。他にも、減量・代謝改善手術によるCKD進行抑制効果を示す報告は多数あるが⁴⁻⁷、一方で、CKDステージG4のCKD患者では腎機能低下リスクが改善しなかったとする報告もあり⁷、CKD進行抑制を目的として減量・代謝改善手術を受ける場合の、最適なCKDステージについては今後の知見集積が必要である。また、わが国の報告として高度肥満を呈する日本人340名を、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術群と標準的内科治療群とで比較した場合、手術群で尿中アルブミン量が減少したものが⁸、その報告は極めて少ないのが現状である。

以上より、減量・代謝改善手術は、肥満CKD患者のアルブミン尿やCKD進行のリスクを低下させるだけでなく、総死亡、CVDイベントの発症リスクを抑える可能性がある。このように、内科的治療に反応が悪い肥満CKD患者に対して、減量・代謝改善手術が有効となる可能性はあるものの、推奨に至るためには、今後わが国からの良質なエビデンスの集積が必要である。

引用文献

1. Sheetz KH, et al. JAMA Surg 2020 ; 155 : 581-8.
2. Alkharaiji M, et al. Obes Surg 2020 ; 30 : 1685-95.
3. Friedman AN, et al. J Am Soc Nephrol 2018 ; 29 : 1289-1300.
4. Cohen RV, et al. JAMA Surg 2020 ; 155 : e200420.
5. Funes DR, et al. Ann Surg 2019 ; 270 : 511-8.
6. Imam TH, et al. Am J Kidney Dis 2017 ; 69 : 380-8.
7. Kassam AF, et al. Surg Obes Relat Dis 2020 ; 16 : 607-13.
8. Watanabe K, et al. Obes Facts 2021 ; 14 : 613-21.