

## 前文

近年、CKDの領域においてもSGLT2阻害薬やMRA、GLP-1受容体作動薬などの腎保護効果が期待される薬剤が使用可能になってきた。現在もいくつかの薬剤の治験が進んでおり、今後、この分野におけるさらなる進展が期待されている。一方で、そのような腎保護効果が期待される薬剤使用が進むほど、CKD診療における栄養管理の重要性が増してくると推察されている。すなわち、肥満や、やせ・消耗をきたすような食事を摂取していると、前述の薬剤におけるその腎保護効果を相殺してしまう可能性があるからである。現に、以前からRA系阻害薬においては高食塩摂取下ではその効果が減弱することが知られている。したがって、多くの薬剤が使用可能になってきている現在においてこそ、日々のCKD診療における栄養管理が重要であると考えられる。

本章においては、CKD診療ガイドライン2018の第3章「栄養」の項<sup>a</sup>を踏襲、改訂する形で5つのCQに対して、推奨ステートメントの作成作業を進めてきた。しかし、栄養の分野は以前から、食事という極めて多様性のあるものを対象としているが故に、エビデンスを取得しにくい分野であり、CKDの領域においても同様である。今回はおもに、CKD診療ガイドライン2018以降の論文を中心にSRを行ってきたが、新たな報告が比較的少ないCQも存在した。また、その多様性などもあって、RCTを行いきにくい分野であることから、観察研究における結果も含めた検討を行わざるを得なかったことにも注意して、解説文を参照いただきたい。また、食事は国や地域により、その様式や内容が大きく異なることから、海外のエビデンスがそのままわが国に流用可能かという問題も存在する。今後、CKD診療における栄養管理の分野において、わが国からのさらなる検討や報告を期待するものである。

本章の作成は管理栄養士の先生も含めたチームで進めてきた。本ガイドラインの対象は、CKD症例の診療にかかわる可能性のある医療者および医療施設とされているが、本章においては腎臓専門医、一般医家だけでなく、管理栄養士や看護師などコメディカルの先生方にも参照いただき、日々の療養指導に活用されることを強く期待する。一方で、各CQにおける推奨ステートメントに対して、どのようなアプローチで管理を行っていくかの詳細については、それぞれの解説文のなかで多くを述べることはできていないと思われる。エビデンスの不足がおもな原因であることから、この点においても今後のさらなる詳細な検討が望まれる。また、次回以降のガイドライン改訂においても重要な課題の1つと考えられる。

## 参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.5.1 アクセス

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

## CQ 8-1

## CKD患者診療に管理栄養士の介入は推奨されるか？

【推奨】 CKDのステージ進行に伴う腎代替療法の導入を抑制するために管理栄養士が介入することを推奨する【C1】.

## 【解説】

CKD診療ガイドライン2018<sup>a</sup>により、CKD診療における管理栄養士(を含むチーム医療)の介入の重要性が示された。本CQではSR検索式のアップデートに伴い、2008年以降の研究を対象とした。文献検索の結果、管理栄養士(もしくは管理栄養士を含むチーム医療)によるCKD患者への介入を行った研究としてRCTは11編、観察研究は6編が抽出された。そのなかで1年以上の観察期間をもつ研究を抽出し、透析導入をアウトカムとした研究(RCT 3編<sup>1~3</sup>、観察研究5編<sup>4~8</sup>)を対象にメタ解析を行ったところ、透析導入をアウトカムとする解析ではOR 0.58[0.46 ; 0.73(95%CI)]であり、管理栄養士の非介入群と比較し、介入群における透析導入抑制効果が認められた。腎機能低下速度をアウトカムとする報告は、その研究期間が短いものが多いなど、定量的な評価ができなかった。しかし、少なくとも管理栄養士の介入が腎機能低下速度にネガティブであったという報告は認められなかった。

わが国で行われたFROM-J研究では管理栄養士による定期的な生活食事指導を行うことによって、血清Cr 2倍化とCKDステージG3患者のeGFR低下に対する抑制効果が認められた<sup>3</sup>。また、Paes-BarretoらのRCTでは管理栄養士の介入はたんぱく質摂取量の遵守に効果的であったが、腎機能予後やCVD発症、死亡率などほかのアウトカムは扱われていなかった<sup>9</sup>。一方で、CampbellらのRCTでは、摂取エネルギー量の適正化に管理栄養士の介入が効果を示したが、たんぱく質摂取量には効果を認めておらず、eGFRの変化にも差はなかった<sup>10</sup>。さらに、SánchezらのRCTでは管理栄養士の介入が摂取エネルギー量の適正化には効果がなく、たんぱく質摂取量低下には効果があったとする報告もあり<sup>11</sup>、食事療法の

遵守に対する管理栄養士(を含むチーム医療)介入の効果は研究デザインごとに異なっているのが現状である。

観察研究として、管理栄養士の介入・教育を受けていたCKD患者は、それを受けていなかったCKD患者と比較して、eGFR低下が抑制され透析導入を遅らせることができたという報告があった<sup>4~7, 12</sup>。また、Baylissらの報告では管理栄養士を含むチーム医療の介入により、CKDステージG3患者のeGFR低下速度を抑制することができたとされていた<sup>5</sup>。さらに、透析導入前の死亡を管理栄養士(を含むチーム医療)の介入により抑制できたという報告だけでなく<sup>13</sup>、観察研究を対象にわれわれが行ったメタ解析でもOR 0.63[0.40 ; 0.99(95%CI)]であったことから、管理栄養士の介入は透析前死亡を抑制する傾向にあると考えられる。

以上のように管理栄養士の介入による影響を検討した報告や研究は蓄積されつつあるが、その数は限られており、対象患者の病態や介入方法の多様性により効果はいまだ限定的であると考えられた。一方で、CKD患者の栄養管理を行う際には、管理栄養士の参画なしには実施困難である。今回アップデートしたSR検索式による文献検索で、管理栄養士の介入が害となる報告が新たに抽出されたということはなく、CKD診療における管理栄養士の介入を妨げるものではない。特に最近、腎臓病療養指導士(日本腎臓学会、日本腎不全看護学会、日本栄養士会、日本腎臓病薬物療法学会)や腎臓病病態栄養専門管理栄養士(日本病態栄養学会、日本栄養士会)制度が設立されたが、これらの資格をもつ管理栄養士の介入による治療効果の向上が期待される。

## 文献検索

データベース：PubMed

期間：2008年1月～2021年6月

検索式：「\*1」

\*1: #19

#1: Diet [mh]

#2: Diet Therapy [mh]

#3: diet\* [tiab] AND (Mediterranean [tiab] OR vegetarian [tiab] OR DASH [tiab])

#4: diet\* [tiab] AND (supplement\* [tiab] OR "amino acid" [tiab] OR "amino acids"[tiab])

#5: (diet\* [tiab] OR nutrition [tiab]) AND (advice\* [tiab] OR education\* [tiab] OR counselling [tiab] OR "dietary service"[tiab] OR "nutritional support"[tiab] OR "nutrition education"[tiab] OR "diet therapy"[tiab] OR "lifestyle modification"[tiab] OR "nutritional support"[tiab] OR "nutritional assessment"[tiab] OR "nutritional counseling"[tiab] OR "nutrition counseling"[tiab] OR "nutrition guidance"[tiab] OR dietician [tiab] OR dietitian[tiab] OR nutritionist [tiab] OR Multidisciplinary[tiab])

#6: #1 or #2 or #3 or #4 or #5

#7: "Kidney Diseases" [mh]

#8: "Renal Insufficiency" [mh]

#9: "Renal Insufficiency, Chronic"[mh]

#10: "kidney disease\*" [tiab] OR "renal disease\*" [tiab] OR "kidney failure" [ tiab] OR "renal failure" [tiab]

#11: CKF [tiab] OR CKD [tiab] OR CRF [tiab] OR CRD [tiab]

#12: predialysis [tiab] OR "pre-dialysis" [tiab]

#13: "Diabetic Nephropathies" [mh]

#14: "diabetic nephropathy\*" [tiab]

#15: "diabetic kidney\*" [tiab]

#16: proteinuria [mh]

#17: proteinuria\* [tiab] OR albuminuria [tiab] OR microalbuminuria\* [tiab] OR macroalbuminuria\* [tiab]

#18: #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17

#19: #6 and #18

## 参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.5.1 アクセス

## 引用文献

1. Fogelfeld L, et al. J Diabetes Complications 2017 ; 31 : 624–30.
2. Ishani A, et al. Am J Kidney Dis 2016 ; 68 : 41–9.
3. Yamagata K, et al. PLoS One 2016 ; 11 : e0151422.
4. Baragetti I, et al. Clin Kidney J 2019 ; 13 : 253–60.
5. Bayliss EA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 704–10.
6. Ino J, et al. Intern Med 2021 ; 60 : 2017–26.
7. Notaras S, et al. Nephrology (Carlton) 2020 ; 25 : 390–7.
8. Kaiser P, et al. J Med Internet Res 2020 ; 22 : e17194.
9. Paes-Barreto JG, et al. J Ren Nutr 2013 ; 23 : 164–71.
10. Campbell KL, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 51 : 748–58.
11. Sánchez C, et al. Magnes Res 2009 ; 22 : 72–80.
12. de Waal D, et al. J Ren Nutr 2016 ; 26 : 1–9.
13. Pérez-Torres A, et al. Nutrients 2021 ; 13 : 62.

\* \* \*

## CQ8-2

## CKDの進行を抑制するためCKD患者にたんぱく質摂取量を制限することは推奨されるか？

**【推奨】** CKDの進行を抑制するため、腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームの管理のもとで、必要とされるエネルギー摂取量を維持し、たんぱく質摂取量を制限することを推奨する【B1】。

## 【解説】

過剰なたんぱく質の摂取は、GFRの増加、また進行した腎不全患者においては、たんぱく質の代謝産物である窒素化合物が尿毒症物質として蓄積することと関連する<sup>a</sup>。たんぱく質摂取量を減少させることによって、前者においては、腎機能低下および尿蛋白の抑制、後者においては、腎代替療法開始の遅延につながる可能性があり、腎機能低下患者においては、たんぱく質摂取量を制限する低たんぱく質食が、臨床的プラクティスの1つとして行われてきた<sup>b</sup>。

試験食のたんぱく質摂取量を制限した、低たんぱく食(LPD)は、従来、数多くのRCT<sup>1-10</sup>、メタ解析<sup>11-16</sup>において、腎保護、尿蛋白抑制、尿毒症物質の貯留抑制または腎代替療法の開始時期の遅延を目的に用いられてきた。これらの結果を踏まえ、CKD診療ガイドライン2018<sup>c</sup>においては、個々の患者の病態やリスク、アドヒアランスなどを総合的に判断し、腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームの管理のもと、各患者に応じ個別性をもった対応が必要とされるが、CKDの進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することを推奨するとしている。その目安としては、「慢性腎臓病に対する食事療法基準2014年版」においてCKDステージ別のたんぱく質摂取量の基準(ステージG3a 0.8~1.0 g/kg標準体重/日、G3b以降 0.6~0.8 g/kg標準体重/日)が示されている<sup>d</sup>。

CKD診療ガイドライン2018以降において、CKD患者において、LPDの影響を評価した臨床試験は、介入試験はみられず、観察試験が5報みられた<sup>17-21</sup>。たんぱく質の摂取量が少ない群において、腎機能の低下が少なかったとする報告<sup>17,18,21</sup>がある一方、たんぱく質が多い群において、腎予後が良好<sup>20</sup>、あるいは生命予後が良好<sup>19</sup>であったとする報告もみられる。しかしながら、いずれも観察試験であり、CKD

診療ガイドライン2018までに収集されたエビデンスの評価を大きく変更するものではなかった。

CKD診療ガイドライン2018以降、たんぱく質制限のCKD患者への影響を検証したRCTのメタ解析は、DM患者を対象とした2報を含む6報がみられた<sup>22-27</sup>。CKD患者を対象としたRCT 16報を含むメタ解析において、LPD(<0.8 g/kg/日)では、対照群(≥0.8 g/kg/日)に比較して、ESKDへの進行が少なく、全死亡率は低い傾向にあった。ケト酸アナログ(わが国では未発売)を併用した超低たんぱく食(VLPD)(<0.4 g/kg/日)では、LPD(0.4~0.8 g/kg/日)に比較して、ESKDへの進行が少なく、1年後のGFRが良好であった<sup>22</sup>。CKD患者を対象とし、介入期間が24週間以上のRCT 19報を含むメタ解析では、LPDでは腎予後(eGFR 25%以上の低下、血清Crの倍化、ESKD)が有意に良好で、eGFRの低下速度も抑制、蛋白尿も改善した<sup>24</sup>。CKD患者を対象としたRCT 29報のメタ解析では、LPDはGFR値には差がみられなかったが、CCrは有意に増加、尿蛋白は有意に減少させた。用量反応解析では、0.1 g/kg/日のたんぱく質摂取量の減少は、GFRの0.14(95%CI 0.05~0.22)mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の上昇と関連した。特にeGFR<60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の患者を対象とした試験において、LPD群でGFRが有意に高値であったとしている(1.61, 95%CI 0.15~3.07 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>26</sup>。しかし、12カ月以上の介入期間をもつ17試験に限定したメタ解析では、VLPDによってESKDへの進展が抑制されたが、それ以外はESKD、GFR値、死亡には差がみられなかったとするものもある<sup>27</sup>。DM患者を対象としたRCT 11報のメタ解析では、LPDはGFRの改善、尿蛋白には影響しなかったとするものの<sup>23</sup>、別のRCT 20報を含むメタ解析では、LPDは血清Cr、GFRには差がみられなかったが、尿中アル

ブミン排泄率、尿蛋白の減少が認められたとしている<sup>25</sup>。

また、これらのメタ解析では、LPDの栄養状態への影響も検証されていた。protein-energy wasting (PEW)の増加を報告したstudyはなかったとするものの<sup>22</sup>、アルブミンは低下させなかったが、BMIを減少させた<sup>24</sup>、さらには長期間(≥12カ月)、高齢者(≥60歳)においてBMIの低下が大きかったとする報告もあった<sup>26</sup>。

DMの有無、あるいはその型別にサブ解析もいくつかのメタ解析で行われている。Kasiskeらの検討では、DM群で有意にGFRの低下速度が抑制されたとしているが<sup>2</sup>、2型糖尿病群ではGFRの変化に差がみられなかったが、2型糖尿病を除外した検討ではGFRの変化に差がみられたとする報告<sup>16</sup>、GFRの25%もしくは50%の低下、血清Crの倍化、ESKDへの進行で表される腎不全イベントは非DM群のみで有意であったとする報告<sup>24</sup>、糖尿病性腎症かどうかによらず、GFRの変化は有意ではなかったとする報告<sup>26</sup>まであり、結果に大きな不均一性が存在する。なお、**糖尿性腎症**に限定し、DMの型別に検討したメタ解析では、1型糖尿病、2型糖尿病のいずれもLPDはGFRの変化に有意な効果を認めなかった<sup>12, 23</sup>。

以上より、CKD患者に対するたんぱく質摂取制限は、ESKDへの進展抑制に対して有効な可能性があり<sup>22, 24, 27</sup>、GFRの低下抑制に対しても有効である可能性がある<sup>22, 24, 26</sup>。こうした効果は対象群として腎機能が低下したstudy<sup>26</sup>、介入としては、たんぱく質摂取量がより少ないstudy<sup>22, 26</sup>で、効果が大きい結果となった。このため、ESKD開始、GFRの低下で表されるCKDの進行については、LPDが抑制効果をもつ可能性が示唆される。しかし、長期間・高齢者においては、BMIの低下と関連する可能性が示唆されているため<sup>26</sup>、得られる効果・懸念される悪影響を考慮する必要がある。

一方、実際に、たんぱく質摂取量を制限するにあたっては、複数の課題が存在する。

第1には、エネルギー摂取の重要性である。複数のメタ解析でLPDとBMIの減少との関連が示唆されている。このことは、エネルギー摂取量が確保でき

なかったことと関連する可能性がある<sup>24</sup>。LPDの長期効果をみた検討で、LPD群で生命予後が不良であったとする報告があるが、LPD群では推奨されるエネルギー摂取量(25～35 kcal/kg/日)<sup>d</sup>よりも少ないエネルギーしか摂取できていなかったことが示されている(LPD群21.9±4.6, VLPD群22.0±4.7 kcal/kg/日)<sup>e</sup>。エネルギー摂取の低下は、異化亢進が生じ<sup>f</sup>、栄養状態が悪化するだけではなく、体蛋白の崩壊による窒素化合物の血中への増加がもたらされる懸念がある。このため、たんぱく質制限を行う場合には、分量に摂取エネルギーを確保することが必要である。

第2には、アドヒアランスの向上である。たんぱく質・アミノ酸は旨味の成分であり、LPDでは、食味が低下する可能性がある。また、必要エネルギーを確保するためには、特殊食品の使用が必要である。食事療法の課題の1つに、アドヒアランスがある。MDRD試験においても、VLPD(0.28 g/kg/日)、LPD(0.58 g/kg/日)に割りつけられた患者のたんぱく質摂取量はそれぞれ0.4 g/kg/日、0.8 g/kg/日程度にとどまっていた<sup>5</sup>。

第3には、栄養状態の悪化に対する懸念である。腎機能が低下した患者においては、しばしばサルコペニア、フレイル、PEWといった病態が認められる<sup>g</sup>。栄養摂取量の低下は、その増悪因子として非常に重要である<sup>h</sup>。一般的に高齢者ほど食欲が低下していることが示されているが、LPDによって食事摂取量が減少すると、さらなるサルコペニア、フレイル、PEWなど低栄養・消耗状態の進展をもたらす可能性がある。2019年に公開された「サルコペニア・フレイルを合併した保存期CKDの食事療法の提言」<sup>j</sup>においても、サルコペニアを合併したCKD患者においては、個々の病態におけるESKDリスクと死亡リスクとを考慮し、たんぱく質制限の優先・緩和を検討するとしている。

第4には、モニタリングの重要性である。多くのメタ解析において、アルブミンは低下していないが、BMIの低下は報告されている。このため、LPDを行う場合においても、たんぱく質・エネルギーの摂取量を含む食事摂取量や、栄養状態の定期的なモニタリングを行い、食事療法が安全に、適切に行われて

いるかを評価する必要がある。

以上のような課題が存在するため、たんぱく質の制限において、画一的な指導は行うべきではなく、CKDの重症度、サルコペニア、フレイル、PEWなど栄養状態・消耗の有無を含む病態、栄養障害のリスク、食事療法に対するアドヒアランスを評価し、適応および制限の程度を判断することが必要である。LPDを継続して施行するにあたっては、単なるたんぱく質の制限にとどまらず、総合的な栄養療法の一環として、腎臓専門医および管理栄養士の医療チームと、患者・家族の協力が不可欠である。こうしたことから、今回のガイドラインにおいては、一律のたんぱく質の目標値は設定しなかったが、個別性を考慮した、たんぱく質・エネルギー摂取量の処方においては、「慢性腎臓病に対する食事療法基準2014年版」<sup>e</sup>、および「サルコペニア・フレイルを合併した保存期CKDの食事療法の提言」<sup>f</sup>が参考になる。

## 文献検索

データベース：PubMed

期間：2017年1月1日～2021年8月31日

検索式：「(("protein diet"[All Fields] OR "diet, protein" [All Fields] OR "intake, protein" [All Fields]) AND ("renal"[All Fields] OR "kidney") AND "humans" [MeSH Terms])」

## 参考文献

- a. Kalantar-Zadeh K, et al. N Engl J Med 2017 ; 377 : 1765–76.
- b. Kopple JD, et al. Nephrol Dial Transplant 2018 ; 33 : 373–8.
- c. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.5.1アクセス
- d. 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準2014年版, 東京医学社, 2014. <https://cdn.jsn.or.jp/>

[guideline/pdf/CKD-Dietaryrecommendations2014.pdf](https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD-Dietaryrecommendations2014.pdf)  
2022.5.1アクセス

- e. Menon V, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 208–17.
- f. Kopple JD, et al. Kidney Int 1986 ; 29 : 734–42.
- g. Fouque D, et al. Kidney Int 2008 ; 73 : 391–8.
- h. Kim JC, et al. J Am Soc Nephrol 2013 ; 24 : 337–51.
- i. 日本腎臓学会編. 日腎会誌2019 ; 61 : 525–56.

## 引用文献

1. Ihle BU, et al. N Engl J Med 1989 ; 321 : 1773–7.
2. Brouhard BH, et al. Am J Med 1990 ; 89 : 427–31.
3. Zeller K, et al. N Engl J Med 1991 ; 324 : 78–84.
4. Williams PS, et al. Q J Med 1991 ; 81 : 837–55.
5. Klahr S, et al. N Engl J Med 1994 ; 330 : 877–84.
6. Hansen HP, et al. Kidney Int 2002 ; 62 : 220–8.
7. Pijls LT, et al. Eur J Clin Nutr 2002 ; 56 : 1200–7.
8. Meloni C, et al. J Ren Nutr 2004 ; 14 : 208–13.
9. Koya D, et al. Diabetologia 2009 ; 52 : 2037–45.
10. Cianciaruso B, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 1052–61.
11. Kasiske BL, et al. Am J Kidney Dis 1998 ; 31 : 954–61.
12. Pan Y, et al. Am J Clin Nutr 2008 ; 88 : 660–6.
13. Fouque D, et al. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; CD001892.
14. Robertson L, et al. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; CD002181.
15. Nezu U, et al. BMJ Open 2013 ; 3 : e002934.
16. Rughooputh MS, et al. PLoS One 2015 ; 10 : e0145505.
17. Rizzetto F, et al. Ren Fail 2017 ; 39 : 357–62.
18. Hung KY, et al. Int J Med Sci 2017 ; 14 : 735–40.
19. Watanabe D, et al. Nutrients 2018 ; 10 : 1834.
20. Lee SW, et al. Nutrients 2019 ; 11 :
21. Tauchi E, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : 119–25.
22. Rhee CM, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2018 ; 9 : 235–45.
23. Zhu HG, et al. Lipids Health Dis 2018 ; 17 : 141.
24. Yan B, et al. PLoS One 2018 ; 13 : e0206134.
25. Li XF, et al. Lipids Health Dis 2019 ; 18 : 82.
26. Yue H, et al. Clin Nutr 2020 ; 39 : 2675–85.
27. Hahn D, et al. Cochrane Database Syst Rev 2020 ; 10 : CD001892.

\* \* \*

## CQ8-3

## 総死亡、CVDの発症を抑制するためにCKD患者の血清K値を管理することは推奨されるか？

【推奨】 総死亡、CVDのリスクを低下させる可能性があるため、CKD患者の血清K値4.0 mEq/L以上、5.5 mEq/L未満に管理することを推奨する【C1】。

## 【解説】

2018年度版のガイドライン作成後、血清K値と総死亡に関する観察研究が10報、報告されている。前回のガイドラインで対象となった報告と同様に、今回対象となった観察研究においても血清K値と総死亡との間にU字型関係が認められ、国内の多施設研究でもU字型関係が確認された<sup>1</sup>。

これまでの観察研究から、血清K値が5.5 mEq/L以上の群で総死亡、CVD発症のリスクが上昇すると報告されている<sup>2~4</sup>。

今回のSRの対象となった論文のうち、血清K値5.5 mEq/L以上と総死亡の関連を評価した観察研究が3報あり、日本人を対象としたKashiharaらの観察研究では、CKDステージG3a～5のいずれのステージにおいても、血清K値正常群(3.6～5.0 mEq/L)と比較して血清K値5.5～5.9 mEq/Lの群で3年死亡率の上昇が示されている<sup>1</sup>。英国のCKDステージG3a～5の患者を対象とした検討でも、血清K値4.5 mEq/L以上、5.0 mEq/L未満の群と比較して血清K値5.5 mEq/L以上、6.0 mEq/L未満の群では総死亡のHRが1.60に上昇すると報告している<sup>5</sup>。CKDステージG3a～5を対象としたスウェーデンの研究も、血清K値5.5 mEq/L以上の群で総死亡のHRが有意に上昇すると報告している<sup>6</sup>。

2018年度版のガイドラインで対象となった観察研究では、血清K値4.0 mEq/L未満で総死亡のリスク増加と関連することが示されている<sup>3,4,7,8</sup>。今回のSRの対象となった観察研究のうち、Fukushima CKD Cohort Studyでは、血清K値4.0～4.4 mEq/Lと比較し血清K値3.9 mEq/L未満の群では総死亡のHRは1.45(95%CI 0.72～2.94)と有意差は認められなかった<sup>9</sup>。一方、PARAGON-HF試験の事後解析では、CKD患者を対象としたサブ解析において、血清

K値4.0～5.0 mEq/Lと比較し血清K値4.0 mEq/L未満で総死亡のHRが1.88(95%CI 1.45～2.43)と有意に高くなると報告している<sup>10</sup>。

いずれのアウトカムも観察研究から得られた結果であり、血清K値異常と総死亡の因果関係や、血清K値を管理することによる予後への影響を直接的に示すものではない。しかしながら、血清K値5.5 mEq/L以上および4.0 mEq/L未満においてCKD患者の総死亡、CVDのリスクが上昇する<sup>10</sup>と報告が複数あり、本ガイドラインでは、前回のガイドラインと同様に、血清K値4.0 mEq/L以上、5.5 mEq/L未満での管理を推奨する。血清K値5.1～5.4 mEq/Lにおける総死亡やCVDのリスク上昇については、研究間や調整因子によっても差異があり<sup>5,6,8</sup>、現時点では個別での対応が適切と考えられる。血清K値が高い場合の管理手段としては、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)阻害薬などの血清K値を上昇させる薬剤の減量・中止、代謝性アシドーシスの補正、食事指導・排便管理、K吸着薬の処方などがあり、CKDのステージ・合併疾患・社会的背景などに応じて個別に検討する。なお、心不全においてはRAAS阻害薬の使用を優先した結果として生じ得る高カリウム血症を条件つきで許容する趣旨のガイドラインもあるものの、高カリウム血症を推奨するものではなく、総死亡のリスクとの関連や管理の重要性が明記されている<sup>11</sup>。血清K値が管理目標より低い場合には、原因検索とともに血清K値を低下させる薬剤(ループ利尿薬・サイアザイド系利尿薬・K吸着薬など)の減量・一時中止を考慮する。血清K値のコントロールが困難な場合には、腎臓専門医や専門医療機関への紹介を検討する。

野菜・果物の摂取量と総死亡については介入研究が1報、観察研究が2報であったが、介入試験につ

いては総死亡の統計解析がなされていない<sup>12</sup>。観察研究では、野菜・果物の制限を支持する報告はなく、いずれも野菜・果物を多く含む健康的な食事と総死亡率の低下との関連を報告している<sup>13, 14</sup>。ただし、これらの観察研究は野菜・果物以外にもさまざまな栄養素のバランスを総合的に評価しており、CKD患者におけるカリウム摂取の影響を直接的に示すものではない。高カリウム血症を呈するCKD患者において積極的な野菜・果物摂取を容認することは難しい一方で、現状のエビデンスからは画一的な野菜・果物の制限は勧められず、患者の忍容性に応じて個別化診療も検討されてよいと考えられる。

## 文献検索

データベース：PubMed

期間：2017年1月～2021年12月

検索式：「\*1」

同期間中にpublishされた論文を対象とした。

\*1: ("kidney diseases"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "diabetic nephropathies"[MeSH Terms] OR (("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney\*"[Text Word]) AND "disease\*"[Text Word]) OR ("renal\*"[Text Word] AND "disease\*"[Text Word]) OR ("renal insufficiency"[MeSH Terms] OR ("renal"[Text Word] AND "insufficiency"[Text Word]) OR "renal insufficiency"[Text Word] OR ("kidney"[Text Word] AND "failure"[Text Word]) OR "kidney failure"[Text Word]) OR "renal failure"[Text Word]) OR ("ESRF"[Text Word] OR "ESKF"[Text Word] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[Text Word] AND "failure"[Text Word] AND "chronic"[Text Word]) OR "chronic kidney failure"[Text Word] OR "esrd"[Text Word]) OR "ESKD"[Text Word]) OR ("CKF"[Text Word] OR "CKD"[Text Word] OR "CRF"[Text Word] OR "CRD"[Text Word]) OR ("predialysis"[Text Word] OR "pre-dialysis"[Text Word])) AND ("hyperkalemia"[MeSH Terms] OR "hyperkalaemia\*"[Text Word] OR "hyperkalemia\*"[Text Word] OR "potassium, dietary"[MeSH Terms] OR "potassium"[MeSH Terms] OR "potassium"[Text Word] OR ("potassium"[Text Word] AND "diet\*"[Text Word]) OR ("silicates"[MeSH Terms] OR "polystyrenes"[MeSH Terms] OR "sodium

zirconium cyclosilicate\*"[Text Word] OR "zs-9"[Text Word] OR "patiromer\*"[Text Word] OR "sodium polystyrene sulfonate\*"[Text Word] OR "sodium polystyrene sulphonate\*"[Text Word] OR "calcium polystyrene sulfonate\*"[Text Word] OR "calcium polystyrene sulphonate\*"[Text Word] OR "potassium binder\*"[Text Word]) OR ("potassium, dietary"[MeSH Terms] OR "fruit"[MeSH Terms] OR "vegetables"[MeSH Terms] OR "diet, vegetarian"[MeSH Terms] OR "DASH"[Text Word] OR "dietary approaches to stop hypertension"[Text Word] OR "Mediterranean diet"[Text Word] OR "fruit\*"[Text Word] OR "vegetable\*"[Text Word] OR ("potassium"[Text Word] AND "diet\*"[Text Word]))

## 参考文献

- a. Wagner S, et al. BMC Nephrol 2017 ; 18 : 295.
- b. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.5.1 アクセス
- c. Provenzano M, et al. J Clin Med 2018 ; 7 : 499.
- d. Thomsen RW, et al. Nephrol Dial Transplant 2018 ; 33 : 1610–20.
- e. Gasparini A, et al. Nephrol Dial Transplant 2019 ; 34 : 1534–41.
- f. Kohsaka S, et al. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes 2021 ; 5 : 274–85.

## 引用文献

1. Kashihara N, et al. Kidney Int Rep 2019 ; 4 : 1248–60.
2. Einhorn LM, et al. Arch Intern Med 2009 ; 169 : 1156–62.
3. Korgaonkar S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 762–9.
4. Nakhoul GN, et al. Am J Nephrol 2015 ; 41 : 456–63.
5. Furuland H, et al. BMC Nephrol 2018 ; 19 : 211.
6. Trevisan M, et al. Clin Kidney J 2022 ; 15 : 153–61.
7. Bowling CB, et al. Circ Heart Fail 2010 ; 3 : 253–60.
8. Luo J, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016 ; 11 : 90–100.
9. Tanaka K, et al. Clin Exp Nephrol 2021 ; 25 : 410–7.
10. Ferreira JP, et al. Eur J Heart Fail 2021 ; 23 : 776–84.
11. McDonagh TA, et al. Eur Heart J 2021 ; 42 : 3599–726.
12. Goraya N, et al. Am J Nephrol 2019 ; 49 : 438–48.
13. Hu EA, et al. Am J Kidney Dis 2021 ; 77 : 235–44.
14. Wai SN, et al. J Ren Nutr 2017 ; 27 : 175–82.

\* \* \*



## CQ8-4

## CKD患者への食塩制限は推奨されるか？

【推奨】 CKD患者において高血圧と尿蛋白が抑制されるため、6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。ただし、ESKD、総死亡、CVDイベントに対する効果は不明である【C1】。

## 【解説】

SRでは観察研究19編<sup>1~19</sup>（前回GL以降は3編）とわが国からの1研究<sup>20</sup>を含むRCT 12編<sup>20~31</sup>（前回GL以降はSRで1編+ハンドサーチで6編追加）の計31編の研究を対象とした。最も多く評価されていたアウトカムが血圧で、対象としたRCT 12編のすべてで評価されており、その大部分で食塩摂取制限により有意に血圧低下を呈していた(8/11編)<sup>20~22, 25~29</sup>。次に評価の多かったアウトカムは尿蛋白で8編あり(尿蛋白のみが3編<sup>23, 26, 27</sup>、アルブミン尿のみが2編<sup>22, 24</sup>、尿蛋白とアルブミン尿が3編<sup>21, 25, 28</sup>)、アルブミン尿の1編<sup>22</sup>を除く全てで食塩摂取制限により有意に尿蛋白は低下していた。McMahonらによるメタ解析によると、1日食塩摂取量4.2 g減少ごとに収縮期/拡張期血圧は6.1/3.5 mmHg低下し、1日食塩摂取量4.8 g減少ごとに尿蛋白は34%減少、アルブミン尿は36%減少していた<sup>32</sup>。また、食塩摂取制限とRA系阻害薬などの降圧薬は、降圧・尿蛋白減少に対して相乗的に働くことも示唆されている<sup>25, 27</sup>。

そのほかの重要なアウトカムであるESKD、総死亡、CVDイベントについて評価したRCTは存在しなかった。腎機能(eGFR, CCr)に関して評価したRCTは散見されるものの、有意な効果を示したものは限定的で観察期間も短かった(中央値7週間 1~36週間)。観察研究でアウトカムをESKD、総死亡、CVDイベントとしたものは(腎予後9編<sup>1, 2, 6~8, 10, 12, 16, 17</sup>、生命予後3編<sup>7, 16, 17</sup>、CVDイベント3編<sup>11, 12, 17</sup>)、観察期間が数年に及ぶものも存在するが、交絡調整を行っているものは限定的で、結果に一貫性はなかった。

有害事象として急性腎障害の発症を評価したRCTはないが、食塩摂取制限によって症候性の血圧低下のリスクは6.3倍に増加した<sup>21, 25, 27, 28, 32</sup>。しかしながら、低血圧のほとんどは軽症であり、併用薬(利

尿薬、RA系阻害薬)の中止による処置で対応可能であった<sup>21, 32</sup>。

以上より、CKD患者において食塩摂取制限による効果は高血圧、蛋白尿改善という点でエビデンスが強いと判断される。しかしながら、経過観察期間が数週程度と短いうえに、そのほかの重要なアウトカムであるESKD、総死亡、CVDイベントなどについての効果は不明で、臨床アウトカム全般に対するエビデンスは弱いといわざるを得ない。

食塩摂取制限の目標値に関しては、各RCTにおける食塩摂取制限群の摂取量が概ね6 g/日前後であったことから、上限値としては6 g/日未満を推奨するのが妥当と考える。一方で、下限値に関してアウトカム評価したRCTは存在しなかった。過度な食塩摂取制限が低栄養などの有害事象を起こすことは予想されるが、エビデンスという観点から下限値を設定することは難しいと判断した。

## 文献検索

データベース：PubMed

期間：2017年1月~2021年12月

検索式：["Guideline"[PT] OR "Guidelines as Topic"[MH] OR "Consensus"[MH] OR guideline\*[TI] OR "Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Meta-Analysis"[PT] OR meta-analysis[TI] OR "systematic review"[TI]) OR ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR (random\*[TIAB] NOT medline[SB])) OR ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR ((clinical trial\*[TIAB] OR clinical stud\*[TIAB] OR case control\*[TIAB] OR case comparison\*[TIAB] OR observational stud\*[TIAB])) AND ("Sodium Chloride"[MeSH Terms] OR "diet, sodium restricted"[MeSH Terms] OR ("sodium"[Text Word] OR "salt"[Text Word]) AND ("low"[Text Word] OR "high"[Text Word] OR "alter\*[Text Word] OR "reduce\*[Text Word] OR "reduction"[Text Word] OR

"reductions"[Text Word] OR "restrict\*"[Text Word] OR "diet\*"[Text Word] OR "increas\*"[Text Word] OR "decreas\*"[Text Word] OR "change\*"[Text Word] OR "change"[Text Word] OR "changed"[Text Word] OR "changes"[Text Word] OR "changing"[Text Word] OR "changings"[Text Word])) AND ("Kidney Diseases" [MeSH Terms] OR ("kidney disease\*"[Text Word] OR "renal disease\*"[Text Word]) OR ("nephropath\*"[Text Word] OR "nephrit\*"[All Fields] OR "glomerulo\*"[Text Word] OR "glomerular disease\*"[Text Word]) OR ("chronic kidney"[Text Word] OR "chronic renal"[Text Word]) OR ("CKF"[Text Word] OR "CKD"[Text Word] OR "CRF"[Text Word] OR "CRD"[Text Word]) OR ("predialysis"[Text Word] OR "pre-dialysis"[Text Word])) AND 2017/01/01:2021/12/31[Date - Entry]

### 参考文献

- a. 瀬川裕佳, 他. 日腎会誌2019 ; 61 : 574-8.

### 引用文献

1. Zhang YM, et al. Front Bioeng Biotechnol 2020 ; 8 : 662.
2. Mazarova A, et al. BMC Nephrol 2016 ; 17 : 123.
3. Tyson CC, et al. Clin Kidney J 2016 ; 9 : 592-8.
4. Nerbass FB, et al. Br J Nutr 2015 ; 114 : 936-42.
5. Koo HS, et al. J Korean Med Sci 2014 ; 29(Suppl 2) : S117-22.
6. Kanauchi N, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 1120-6.
7. Fan L, et al. Kidney Int 2014 ; 86 : 582-8.
8. Smyth A, et al. Kidney Int 2014 ; 86 : 1205-12.

9. Yu W, et al. Int Urol Nephrol 2012 ; 44 : 549-56.
10. Vegter S, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 165-73.
11. O'Donnell MJ, et al. JAMA 2011 ; 306 : 2229-38.
12. Heerspink HJL, et al. Kidney Int 2012 ; 82 : 330-7.
13. Weir MR, et al. Am J Nephrol 2012 ; 36 : 397-404.
14. Mills KT, et al. JAMA 2016 ; 315 : 2200-10.
15. Martinez MG, et al. Nephron 2019 ; 143 : 62-7.
16. McQuarrie EP, et al. Hypertension 2014 ; 64 : 111-7.
17. He J, et al. J Am Soc Nephrol 2016 ; 27 : 1202-12.
18. Koh KH, et al. Med J Malaysia 2018 ; 73 : 376-81.
19. Nerbass FB, et al. Eur J Clin Nutr 2015 ; 69 : 786-90.
20. Konishi Y, et al. Hypertension 2001 ; 38 : 81-5.
21. Keyzer CA, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 1296-305.
22. Saran R, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017 ; 12 : 399-407.
23. Meuleman Y, et al. Am J Kidney Dis 2017 ; 69 : 576-86.
24. Hwang JH, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014 ; 9 : 2059-69.
25. Kwakernaak AJ, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014 ; 2 : 385-95.
26. Vogt L, et al. J Am Soc Nephrol 2008 ; 19 : 999-1007.
27. Slagman MCJ, et al. BMJ 2011 ; 343 : d4366.
28. McMahon EJ, et al. J Am Soc Nephrol 2013 ; 24 : 2096-103.
29. de Brito-Ashurst L, et al. Heart 2013 ; 99 : 1256-60.
30. Mühlhauser I, et al. Diabetologia 1996 ; 39 : 212-9.
31. Ruilope LM, et al. Drugs 1992 ; 44 Suppl 1 : 94-8.
32. McMahon EJ, et al. Cochrane Database Syst Rev 2021 ; 6 : CD010070.

\* \* \*

CQ8-5

腎機能低下を抑制するために、CKD患者の代謝性アシドーシスに対する食事療法による介入は、推奨されるか？

【推奨】 代謝性アシドーシスを有するCKD患者では、内因性酸産生量を抑制し、腎機能悪化を抑制する可能性があるため、アルカリ性食品(野菜や果物の摂取など)による食事療法を提案する【C2】.

【解説】

CKD診療ガイドライン2018の作成において、文献検索の結果、CKD患者においてHCO<sub>3</sub>濃度もしくは内因性酸産生量(NEAP)とGFR低下速度、腎アウトカム(ESKDまたはGFR低下)の関連を示したメタ解析が1編<sup>1</sup>、RCTが2編<sup>2,3</sup>、観察研究が8編<sup>4~11</sup>検出された。また、アルブミン尿との関連を示すRCTが3編<sup>2,3,12</sup>、観察研究が1編<sup>13</sup>検出された。今回さらに、CKDにおける代謝性アシドーシスに対する食事療法の効果を検討した結果、メタ解析が1編<sup>14</sup>、RCTが2編<sup>15,16</sup>検出された。

CKDにおいて、代謝性アシドーシス(HCO<sub>3</sub>濃度低値)は、腎アウトカム増加や、アルブミン尿高値と関連していた。さらに、CKDステージG3a~4(15<eGFR<60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>)におけるNEAP高値は、GFRの低下やESKDへの進展に関連していることが、複数の前向き研究<sup>4,10</sup>・後ろ向き研究<sup>7,8</sup>において認められた。以上のことから、CKD患者において、代謝性アシドーシスを改善するべきと考えられた。なお、前述の観察研究で21 mmol/L未満はすべてHCO<sub>3</sub>濃度低値群に含まれており、GorayaらのCKDステージG3a~4期を対象としたRCTでもTCO<sub>2</sub> 22 mM(HCO<sub>3</sub>換算で約21 mmol/L)を選択基準としていたことから<sup>2,3</sup>、21 mmol/L未満を治療開始基準とするNEAPを減少させ、代謝性アシドーシスを改善させる方法として、野菜や果物の摂取を増加させる食事療法や、重炭酸Naなどによるアルカリ投与といった薬物療法が行われているのが現状である。

CKDステージG3a~4期のCKD患者において、野菜・果物による食事療法は、非介入群と比較して重炭酸Na(重曹)投与などによるアルカリ薬物療法と同等のGFR低下抑制効果を認めた<sup>2,3,14~16</sup>。また、

重炭酸Naによるアルカリ療法は、Na負荷による体液過剰に伴う浮腫や血圧上昇を引き起こすことが示されている<sup>a,14~16</sup>(本書第11章を参照)が、野菜・果物による非薬物療法には、そのリスクが少ないことが示されている<sup>14</sup>。さらに、野菜・果物による食事療法は、重炭酸Naによるアルカリ療法と比較して、アルブミン尿低値を認めたこと<sup>17</sup>や、**心血管障害**の発症が少なかったことが報告されている<sup>18</sup>。野菜・果物による食事療法は、アミノ酸摂取の変化、蛋白摂取量の減少、K代謝(K摂取による血圧低下作用)、リン代謝(植物由来のフィチン酸リンは、ヒトは吸収できない)、Mg代謝、便通への効果などもあり、NEAPの減少以外に、CKDの進行を抑制する可能性も考えられている<sup>b</sup>。

野菜・果物は、Kが豊富な食品であることから、CKDにおいて、高カリウム血症の発症リスクが**多い**RA系阻害薬投与やDKD患者の割合が高いことなど、高カリウム血症のハイリスク患者が多い背景が考慮され、CKD診療ガイドライン2018では「代謝性アシドーシスの治療を目的として野菜・果物摂取を推奨することはできない」という**推奨がな**されていた<sup>19</sup>。今回新たに行ったSRにおいては、CKDステージG3a~4を対象とし、前述した野菜・果物による食事療法の効果を検討したRCTにおいて、高カリウム血症の発症の増加は認められなかった<sup>2,3,17,18</sup>。しかし、これらの報告では高カリウム血症のリスクの高い症例(RA系阻害薬投与例やDKDなど)は除外されており、CKD患者において、野菜・果物摂取による高カリウム血症発症リスク増加を否定できるものではない。しかしながら、進行したCKD症例においても、K摂取量と血清K濃度が相関しないという報告<sup>c~e</sup>があることや、野菜・果物による食事療法の、蛋白代謝、

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

K代謝, P代謝, Mg代謝などへの効果も考慮すると、一律に、野菜・果物摂取を推奨しないのは、問題であるという意見がある<sup>b,e</sup>。以上のことから、代謝性アシドーシスを合併したCKD患者に対し、アルカリ性食品(野菜や果物の摂取など)による食事療法は、内因性酸産生量を抑制し、代謝性アシドーシスを改善させ、腎機能悪化を抑制する可能性があるため、行うことを提案する。ただし、高カリウム血症の発症に、十分に注意すべきである。

### 文献検索

データベース：PubMed

期間：2017年1月～2021年12月

検索式：「\*1」

\*1: (kidney failure, chronic OR chronic kidney disease OR CKD OR Diabetic nephropathy) AND (bicarbonate OR acidosis) AND (randomized) AND ("2017/01/01"[Date - Publication] : "2021/06/30"[Date - Publication])  
同期間中にpublishされた論文を対象とした。

### 参考文献

- a. Hultin S, et al. *Kidney Int Rep* 2020 ; 6 : 695–705.
- b. Ikizler TA, et al. *Am J Kidney Dis* 2020 ; 76 (3 Suppl 1) : S1–107.
- c. Gritter M, et al. *Nephron* 2018 ; 140 : 48–57.
- d. Ramos CI, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2021 ; 36 : 2049–57.

- e. Clase CM, et al. *Kidney Int* 2020 ; 97 : 42–61.

### 引用文献

1. Susantitaphong P, et al. *Am J Nephrol* 2012 ; 35 : 540–7.
2. Goraya N, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 371–81.
3. Goraya N, et al. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 1031–8.
4. Banerjee T, et al. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1693–700.
5. Dobre M, et al. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 670–8.
6. Dobre M, et al. *J Am Heart Assoc* 2015 ; 4 : e001599.
7. Kanda E, et al. *Am J Nephrol* 2014 ; 39 : 145–52.
8. Kanda E, et al. *BMC Nephrol* 2013 ; 14 : 4.
9. Schutte E, et al. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 450–8.
10. Scialla JJ, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 106–12.
11. Scialla JJ, et al. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 204–15.
12. Goraya N, et al. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 86–93.
13. Lee YJ, et al. *Clin Nephrol* 2014 ; 81 : 405–10.
14. Navaneethan SD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 ; 14 : 1011–20.
15. Dubey AK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020 ; 35 : 121–9.
16. de Brito-Ashurst I, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2075–84.
17. Goraya N, et al. *Am J Nephrol* 2019 ; 49 : 438–48.
18. Goraya N, et al. *J Ren Nutr* 2021 ; 31 : 239–247.
19. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.5.1アクセス

\*\*\*